

ляются генетическими факторами, что мы никогда не сможем скорректировать их после рождения ребенка? Все эти пессимистичные предположения могут оказаться верными. Тем не менее история медицины включает в себя множество примеров ученых и клиницистов, чьи увлеченность идеями и сочувствие к больным были достаточно велики, чтобы не подчиняться стандартному менталитету финансовых инвесторов и паникеров. Вероятно, история покажет, что те, у кого достаточно смелости и способностей, чтобы выдвигать разумные гипотезы на основании ограниченных данных, которые мы имеем в настоящее время, внесут вклад в облегчение страданий людей.

### Richard S.E. Keefe

Department of Psychiatry, Duke University Medical Center, Дарем, США

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

Keefe RSE. Why are there no approved treatments for cognitive impairment in schizophrenia? *World Psychiatry* 2019;18(2):167–168.

#### Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. NIH Research Portfolio Online Reporting Tools. NIH categorical spending. <https://report.nih.gov>

3. McClung T. PhRMA member companies R&D investments hit record high in 2017 – \$71.4 billion. <https://catalyst.phrma.org>
4. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>
5. Thomas DW, Burns J, Audette J et al. Clinical development success rates 2006–2015. Washington: Biotechnology Innovation Organization, 2016.
6. Green MF, Harris JG, Nuechterlein KH. *Am J Psychiatry* 2014;171:1151-4.
7. Keefe RSE, Davis VG, Harvey PD et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:807-14.
8. Kahn RS, Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107-12.
9. Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2014;71:987-8.

DOI: 10.1002/wps.20648

## Инновационные методы улучшения когнитивного функционирования, мотивации и благополучия пациентов с шизофренией

Психоневрологические расстройства сопряжены с нарушением когнитивного функционирования, мотивации и их взаимодействия<sup>1</sup>. Когнитивные расстройства включают в себя нарушения внимания, снижение способности к обучению, нарушения системы награды и отсутствие нисходящего когнитивного контроля префронтальной коры. Эти когнитивные нарушения бывают как «холодными», или неэмоциональными, так и «горячими», социальными и эмоциональными<sup>2</sup>. С нейробиологической точки зрения они соответствуют двум частично сегрегированным петлям: «холодной» петле, включающей дорсолатеральную часть префронтальной коры, и «горячей» аффективной петле, включающей орбитофронтальную кору и вентральную часть полосатого тела, имеющую тесные связи с «эмоциональным мозгом», включающем миндалевидное тело<sup>2</sup>.

При шизофрении существует три основные проблемы: позитивные симптомы когнитивные симптомы и дефицит мотивационного компонента в рамках негативной симптоматики. Green и соавт.<sup>3</sup> приводят убедительные аргументы в пользу того, что нарушения как социальных, так и несоциальных когнитивных функций являются ключевыми признаками шизофрении. Хотя антипсихотические препараты достаточно успешно влияют на галлюцинации и бред, они слабо определяют функциональный исход. Одна из самых больших задач этого столетия заключается в том, чтобы смочь своевременно и эффективно корректировать ког-

нитивный и мотивационный дефицит у пациентов с шизофренией, чтобы предотвратить их устойчивость и обеспечить наилучшие возможные исходы.

Наша группа сосредоточилась на нарушениях кратковременной памяти при психоневрологических расстройствах, которые рано возникают и тесно связаны с уровнем функционирования у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, болезнью Альцгеймера и шизофренией. Кратковременная память также является функциональным коррелятом, нарушения которого отмечены у пациентов с первым психотическим эпизодом и постепенно прогрессируют по мере течения заболевания.

Данная форма обучения и памяти, как было показано, задействует нейронную систему, включающую гиппокамп. Изменения в структуре гиппокампа, включая потерю объема слоев и зубчатой извилины, сопряжены с нарушениями памяти при первом эпизоде и на этапе хронического течения шизофрении<sup>4</sup>.

Хотя Управление по контролю за пищевыми и лекарственными средствами США (the US Food and Drug Administration, FDA) признает необходимость лечения когнитивного дефицита, в настоящее время не существует таких лицензированных лекарственных препаратов. Мы предлагаем, чтобы инновационные фармакологические и нефармакологические методы при их дальнейшей разработке и внедрении были направлены на коррекцию как когнитивного, так и мотивационного дефицита при симптоматическом

лечении шизофрении и других психоневрологических расстройств вне зависимости от диагноза.

За последние два десятилетия использование модафинила для улучшения когнитивных способностей было предметом значительных исследований в области экспериментальной медицины. Модафинил является стимулирующим препаратом, который, как было показано, улучшает когнитивные функции и мотивацию, связанную с выполнением заданий, у здоровых добровольцев. Также было показано, что модафинил оказывает положительный эффект у взрослых с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Точный механизм положительного влияния модафинила на когнитивные способности остается неясным, но считается, что препарат активирует дофаминергическую, глутаматергическую, норадренергическую и серотонинергическую системы в нескольких областях мозга, включая префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус и базальные ганглии.

Было показано, что модафинил улучшает кратковременную память у пациентов с шизофренией<sup>5</sup>. Сообщалось также, что этот препарат избирательно улучшает пространственную рабочую память и обработку эмоциональной информации (например, влияет на распознавание эмоций, которое может способствовать улучшению социального и профессионального функционирования) при первом эпизоде шизофрении и другие когнитивные функции, включая внимание, зрительную память и пространственное плани-

рование – при хронической шизофрении<sup>6</sup>. Важно отметить, что при применении модафинила в дозе 200 мг/сут нет оснований беспокоиться по поводу потенциального обострения психоза и нет никаких доказательств потенциальной возможности развития зависимости. Одновременное улучшение когнитивного и мотивационного компонентов способно оказать значительное влияние на функционирование пациентов, их качество жизни и благополучие<sup>6</sup>. Также возможно, что улучшение памяти или общего функционирования посредством преодоления когнитивного дефицита способно предотвратить рецидив психоза.

В дополнение к новым лекарственным средствам, улучшающим когнитивные способности, в качестве неинвазивных способов с минимальным риском могут применяться нефармакологические методы. Использование стратегий когнитивной ремедиации обеспечивает умеренный эффект в отношении когнитивных функций, психосоциального функционирования и меньший эффект – в отношении тяжести психотических симптомов при шизофрении<sup>7</sup>. В частности, показано, что когнитивный тренинг увеличивает плотность D<sub>1</sub>-дофаминовых рецепторов в мозге и вызывает функциональные изменения в лобно-теменной области<sup>8</sup>.

Тем не менее, приверженность когнитивным тренингам может стать проблемой, приводящей к высоким показателям выбывания из программы, т.к. они требуют мотивации. С целью преодоления этой проблемы в нашей лаборатории было предпринято исследование, в рамках которого когнитивные тренинги были объединены с игровыми технологиями, и показано, что игра на iPad в новую Wizard memory game ([www.peak.net](http://www.peak.net)) в течение восьми часов улучшает эпизодическую память и общее функционирование у пациентов с шизофренией<sup>1</sup>. Важно отметить, что высокий уровень удовольствия и мотивации, связанных с выполнением заданий, поддерживался на протяжении всех часов игрового процесса. Наша игра усложняется в реальном времени, сродни персонализированной медицине, чтобы стимулировать чувство достижения, поддерживать высокий уровень мотивации и улучшать производительность с течением времени. Таким образом, эффект от когнитивного тренинга возрастает непосред-

ственно за счет активного участия пациента.

Преимущества применения программы когнитивных тренировок в игровой форме заключаются в том, что оно помогает дестигматизировать лечение, поскольку все играют в игры; это удобно, так как нет необходимости в поездках в клинику, не требуется специального оборудования; нет побочных эффектов; и это очень полезно. Использование новых технологий в области психического здоровья, в частности, игровых платформ, способно обеспечить доступ к недорогому лечению большему количеству пациентов, включая подростков с ультравысоким риском развития шизофрении. Проведение когнитивных тренингов в форме игры может также способствовать улучшению настроения и повышению чувства собственного достоинства, поскольку улучшения функции памяти могут быть приписаны собственным усилиям, а не действию лекарства.

Для выявления нарушений когнитивных функций, эмоций и мотивации необходимы объективные и надежные методы оценки аффективных функций. EMOTICOM ([www.cambridge-cognition.com](http://www.cambridge-cognition.com)) – это новая нейропсихологическая тестовая батарея для оценки эмоций, мотивации, импульсивности и социальных когнитивных функций. Последние данные показали, что эта батарея, вероятно, имеет большое значение для оценки «горячих» когнитивных процессов при параноидной шизофрении, поскольку одним из ключевых факторов, вовлеченных в формирование и поддержание параноидной настроенности, является враждебное восприятие других, их убеждений и намерений<sup>9</sup>. EMOTICOM также может быть использована в клинических исследованиях по оценке эффективности нейропептида окситоцина, который, предположительно, оказывает влияние на социальные когнитивные функции при шизофрении.

Такие препараты, как окситоцин или модафинил, используемые в сочетании с игровым когнитивным тренингом, могут способствовать повышению пластичности и обучаемости посредством улучшения как «горячих», так и «холодных» когнитивных функций, а также социального функционирования. Адьювантная терапия была бы особенно полезна для реабилитации

пациентов с когнитивными нарушениями, которые сохраняются после редукции более острых симптомов.

Чтобы молодые люди с шизофренией имели более высокие шансы реализовать свой потенциал, обладали хорошим уровнем функционирования и чувствовали себя хорошо, нам придется перейти к мерам, меняющим правила игры, которые отдадут приоритет раннему выявлению заболевания и раннему эффективному вмешательству. В случае смещения фокуса на клинику первого эпизода и научные исследования, ориентированные на детей и подростков с ультравысоким риском развития шизофрении, вмешательства, направленные на улучшение когнитивного функционирования и мотивации, могут быть реализованы на гораздо более ранних этапах заболевания, до того, как «спасение» когнитивных функций станет единственным вариантом. Хороший уровень когнитивного функционирования и благополучие тесно связаны, и оба они необходимы для процветания общества.

**Barbara J. Sahakian,  
George Savulich**

Department of Psychiatry, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Кембридж, Великобритания

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

Sahakian BJ, Savulich G. Innovative methods for improving cognition, motivation and well-being in schizophrenia. *World Psychiatry* 2019; 18(2):168–170.

#### Библиография

1. Sahakian BJ, Bruhl AB, Cook J et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140214.
2. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:117–36.
3. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146–61.
4. Wannan CMJ, Cropley VL, Chakravarty MM et al. *Psychol Med* (in press).
5. Lees J, Michalopoulou M, Lewis SW et al. *Psychol Med* 2017;47:2358–68.
6. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. *Neuropharmacology* 2013;64:168–84.
7. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:472–85.
8. Klingberg T. *Trends Cogn Sci* 2010;14:317–24.
9. Savulich G, Jeanes H, Rossides N et al. *Front Psychiatry* 2018;9:615.

DOI: 10.1002/wps.20649