

Влияние клинических и терапевтических показателей на выраженность нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией

Корнетова Е.Г.¹, Гончарова А.А.¹, Дмитриева Е.Г.¹, Аржаник А.А.², Корнетов А.Н.³, Семке А.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить связь клинических и терапевтических показателей с выраженностью нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. Были обследованы 118 пациентов с шизофренией в возрасте 34 [29; 41] лет, с длительностью заболевания – 10 [4; 16] лет. Конвенциональные антипсихотические препараты (КАП) получали 33 пациента (28%), атипичные антипсихотические препараты (ААП) – 85 (72%) пациентов. В качестве сопутствующей терапии 58 человек (49,1%) принимали тригексифенидил, не принимали его 60 человек (50,9%). Оценка когнитивных функций проведена всем пациентам по шкале краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), клинико-психопатологической симптоматики – с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием критерия Краскела – Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения, критерия χ^2 Пирсона и кластерного анализа методом *K*-средних.

Результаты. Нейрокогнитивный дефицит образовал три кластера нарушений, отличающихся между собой клинической выраженностью: 1) легкий, 2) умеренно выраженный, 3) выраженный. По субшкале позитивных симптомов PANSS пациенты с легким нейрокогнитивным дефицитом имели меньший средний суммарный балл по сравнению с больными с выраженным нейрокогнитивным дефицитом ($p = 0,011$), которые, в свою очередь, значительно дольше получали антипсихотическую терапию по сравнению с пациентами с умеренным ($p = 0,014$) и легким ($p = 0,01$) нейрокогнитивным дефицитом. При этом длительность приема КАП не различалась между кластерами, следовательно, имеющиеся результаты по антипсихотикам в целом получены за счет ААП ($p = 0,005$ и $p = 0,001$ соответственно). Тригексифенидил не оказал влияния на выраженность нейрокогнитивного дефицита.

Заключение. Выраженность позитивных симптомов шизофрении была ниже у пациентов с легким нейрокогнитивным дефицитом. Наиболее выраженные нейрокогнитивные нарушения отмечаются у пациентов, получающих ААП.

Ключевые слова: шизофрения, нейрокогнитивный дефицит, антипсихотики, тригексифенидил.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Корнетов Александр Николаевич, e-mail: alkornetov@gmail.com.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 18-315-20019 «Новые подходы к генетике клинического полиморфизма и нейрокогнитивного дефицита при шизофрении».

Соответствие принципам этики. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья, Томского НИМЦа (протокол № 99 от 17.04.2017).

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Дмитриева Е.Г., Аржаник А.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Влияние клинических и терапевтических показателей на выраженность нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-36-43>.

Influence of clinical and therapeutic indicators on the severity of neurocognitive deficits in patients with schizophrenia

Kornetova E.G.¹, Goncharova A.A.¹, Dmitrieva E.G.¹, Arzhanik A.A.², Kornetov A.N.³, Semke A.V.¹

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Saint-Petersburg State University 7/9, Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation*

³ *Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To assess the association of clinical and therapeutic parameters with the severity of the neurocognitive deficits in patients with schizophrenia.

Materials and methods. We examined 118 patients with schizophrenia, aged 34 [29; 41] years, and with a disease duration of 10 [4; 16] years. 33 patients (28%) received conventional antipsychotic drugs (CAD), and 85 (72%) patients received atypical antipsychotic drugs (AAD). As concomitant therapy, 58 people (49.1%) took trihexyphenidyl, 60 people did not take it (50.9%). Assessment of cognitive functions was carried out for all patients using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), and clinical psychopathological symptomatology was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Statistical analysis of the data was performed using the Kruskal-Wallis test ANOVA with the multiple comparison procedure, the Pearson's chi-squared test, and K-means cluster analysis.

Results. Neurocognitive deficits formed three clusters of disturbances that differ in clinical severity: 1) mild, 2) moderate, 3) severe. According to the subscale of positive PANSS symptoms, patients with mild neurocognitive deficits had a lower average total score compared to patients with severe neurocognitive deficits ($p = 0.011$), who, in turn, received significantly longer antipsychotic therapy compared with patients with moderate ($p = 0.014$) and mild ($p = 0.01$) neurocognitive deficits. Herewith, the duration of CAD treatment did not differ between clusters; consequently, the obtained results on antipsychotics as a whole were obtained due to AAD ($p = 0.005$ and $p = 0.001$, respectively). Trihexyphenidyl did not affect the severity of neurocognitive deficits.

Conclusion. The severity of positive symptoms of schizophrenia was lower in patients with mild neurocognitive deficits. The most pronounced neurocognitive deficits are observed in patients receiving AAD.

Key words: schizophrenia, neurocognitive deficits, antipsychotics, trihexyphenidyl.

Conflict of interests. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted with the support from the grant of RFBR 18-315-20019 "New approaches to the genetics of clinical polymorphism and neurocognitive deficits in schizophrenia".

Conformity with the principles of ethics. All the people included in the study gave their written informed consent. The study was approved by the ethics committee of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 99 of 17.04.2017).

For citation: Kornetova E.G., Goncharova A.A., Dmitrieva E.G., Arzhanik A.A., Kornetov A.N., Semke A.V. Influence of clinical and therapeutic indicators on the severity of neurocognitive deficits in patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-36-43>.

ВВЕДЕНИЕ

Существующие в настоящее время антипсихотические препараты являются в основном антагонистами рецепторов дофамина второго типа и способны вызывать экстрапирамидные нежелательные явления [1]. Для их купирования в психиатрической практике широко используются антихолинергические препараты. Однако они сами могут провоцировать развитие различных периферических побочных эффектов, таких как сухость во рту, нарушения мочеиспускания и запоры, и центральных – когнитивные нарушения, ухудшение симптомов поздней дискинезии и возникновение делирия [2]. Когнитивные нарушения развиваются на самых ранних стадиях шизофренического процесса и составляют основную часть функциональных проблем, связанных с болезнью. Вероятно, что длительное одновременное применение антипсихотических и антихолинергических препаратов усугубляет основные когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией, что в конечном итоге влияет на качество их жизни [3]. Таким образом, современные руководства по лечению шизофрении обычно не рекомендуют профилактическое и длительное применение антихолинергических препаратов. Тем не менее в ряде стран имело место широкое долгосрочное использование антихолинергических препаратов одновременно с антипсихотическими препаратами [3–5].

Результаты изучения данной проблемы носят неоднозначный характер. Ряд исследований последних 10 лет говорит о благоприятном влиянии антихолинергических препаратов на когнитивные функции пациентов с шизофренией [4, 6, 7]. В более раннем исследовании, посвященном возможному влиянию антихолинергических препаратов на остаточные шизофренические симптомы, показано, что антипсихотические препараты и тригексифенидил в комбинации оказывают положительное влияние на память и внимание пациентов [8].

Однако в современных работах содержится больше данных, свидетельствующих о неблагоприятном воздействии антихолинергических средств на когнитивные функции пациентов с шизофренией, либо об

отсутствии такого влияния [5, 9, 10]. Так, S. Ogino и соавт. [3] выявили, что прекращение длительного приема препаратов данной группы может улучшить объективные показатели когнитивных функций и субъективные характеристики качества жизни у пациентов с хронической шизофренией.

В исследовании S. Eum и соавт. [10] изучено влияние общей антихолинергической нагрузки, возникающей при совместном применении антихолинергических и антипсихотических препаратов на когнитивные функции пациентов с психотическими расстройствами и шизофренией в том числе. Согласно этим данным, общая антихолинергическая нагрузка была обратно пропорциональна уровню когнитивной деятельности, особенно она влияла на ухудшение вербальной памяти. Несмотря на схожую общую антихолинергическую нагрузку в группах с различными психотическими расстройствами, у пациентов с шизофренией была выявлена повышенная когнитивная восприимчивость к антихолинергическим препаратам.

В ряде исследований выявлено улучшение когнитивных функций различной степени на фоне применения антипсихотиков второго поколения при терапии длительно текущей шизофрении или первого психотического эпизода. Отмечен положительный эффект клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина, сертиндола, арипипразола на различные аспекты когнитивного функционирования. В то же время ряд авторов считает, что в настоящее время нет убедительных свидетельств о большей эффективности антипсихотиков второго поколения в отношении когнитивных нарушений по сравнению с антипсихотиками первого поколения [4, 6].

В рутинной клинической психиатрической практике во многих странах врачами-психиатрами продолжает широко использоваться совместное применение антипсихотических и антихолинергических препаратов для лечения шизофрении. В связи с этим возникает необходимость дальнейшего изучения эффектов длительного совместного применения данных групп препаратов при лечении шизофрении.

Цель исследования: оценить связь клинических и терапевтических показателей с выраженностью нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены лица, находящиеся на стационарном лечении в клиниках Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук и Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Томская клиническая психиатрическая больница». Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов 18–60 лет, верифицированный диагноз шизофрении по критериям для исследований МКБ-10 [11], способность дать письменное информированное согласие. Критериями невключения являлись наличие нарушений органических, неврологических и тяжелых соматических расстройств, приводящих к органной недостаточности, отказ от участия в исследовании. Исследование осуществлено в соответствии с этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Таким образом, в исследовании приняли участие 118 пациентов больных шизофренией (60 мужчин и 58 женщин) в возрасте – 34 [29; 41] лет, длительность заболевания – 10 [4; 16] лет, возраст манифестации шизофренического процесса – 23 [20; 29] года. Все пациенты на момент включения в исследование получали базисную терапию препаратами из группы антипсихотиков в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России.

На основании рецепторного профиля базисной антипсихотической терапии пациенты были разделены на группы: получающие конвенциональные антипсихотики (КАП) – 33 (28%) и атипичные антипсихотические препараты (ААП) – 85 (72%). Все дозы принимаемой терапии были приведены к единообразию в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq) [12], общая антипсихотическая нагрузка составила 320 [160; 598,5]; для КАП – 416,9 [160; 1000], для ААП – 300 [199,9; 428,1].

Также было учтено назначение тригексифенидила: пациентов, получающих его в качестве сопутствующей терапии, было 58 (49,1%) человек, не получающих – 60 (50,9%). Длительность приема тригексифенидила составила 2 [0,5; 4] года. В данном исследовании в силу его наблюдательного характера не учитывались причины и цель назначения тригексифенидила в ходе лечения пациентов, а оценивался

факт назначения антихолинергического препарата, как вероятно способного оказывать влияние на когнитивный дефицит у пациентов с шизофренией.

Все лица, включенные в исследование, прошли обследование с использованием шкалы краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) [13], в адаптированной русскоязычной версии [14]. Набор заданий данной шкалы («Заучивание списка слов», «Последовательность чисел», «Двигательный тест с фишками», «Речевая беглость», «Шифровка», «Башня Лондона») позволяет оценить параметры, соответственно, последовательности приведенного списка: вербальная память, рабочая память, моторные функции, скорость обработки информации, внимание и скорость обработки информации, исполнительные функции/мышление и проблемно-решающее поведение.

Объективная оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики была выполнена с использованием Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [15] в адаптированной русской версии SCI-PANSS [16].

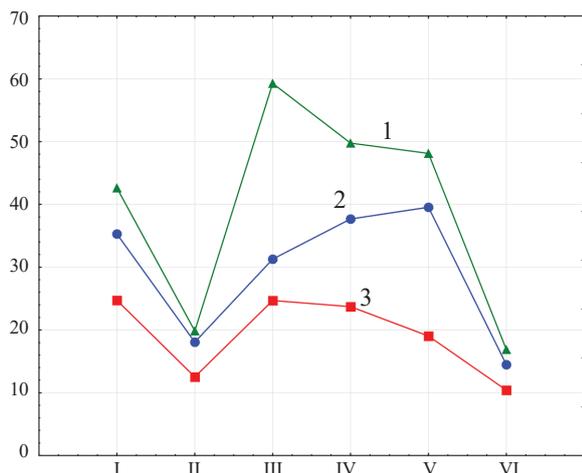
Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критериев Колмогорова – Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным типом распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные данные представлены частотными показателями n (%). При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных, имеющих распределение отличное от нормального, использовался критерий Краскела – Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения. Для сопоставления частот использован критерий χ^2 Пирсона. Для выделения вариантов выраженности нейрокогнитивного дефицита (НКД) применен кластерный анализ методом K -средних. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows (V. 12.0). Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нейрокогнитивный дефицит образовал три кластера нарушений, зарегистрированных по всем субшкалам BACS, которые отличались между собой клинической выраженностью: 1) легкий, 2) умеренно выраженный, 3) выраженный. Соответственно, паци-

енты по степени его выраженности были стратифицированы следующим образом (рис., табл. 1): 1-й кластер (37 (31,4%)), 2-й кластер (51 (43,2%)) и 3-й кластер (30 (25,4%)). Для всех кластеров результаты дисперсионного анализа говорят о хорошем качестве кластеризации ($p < 0,0001$). Далее была выполнена оценка связи клинических и терапевтических показателей на выраженность НКД в выделенных кластерах.

Возраст манифестации шизофренического процесса и давность заболевания не имели различий между



кластерами, вместе с тем возраст пациентов на момент включения в исследование имел значимые различия между 2-м и 3-м кластерами, $p = 0,024$ (табл. 2).

Оценка влияния актуального психического состояния по субшкале позитивных симптомов PANSS показала, что имеющие легкий НКД имели меньший средний суммарный балл позитивных симптомов по сравнению с пациентами с выраженным НКД, у которых отмечалось преобладание позитивного симптомокомплекса, $p = 0,011$ (табл. 3).

Рисунок. Когнитивный профиль выделенных вариантов выраженности нейрокогнитивного дефицита по BACS в группе пациентов с шизофренией: I – запоминание списка слов, II – последовательность чисел, III – двигательный тест с фишками, IV – речевая беглость, V – «шифровка», VI – «башня Лондона»; 1 – 1-й кластер, 2 – 2-й кластер, 3 – 3-й кластер

Таблица 1

Описательная статистика для выделенных кластеров, $M \pm SD$			
Показатель	1-й кластер, $n = 37$ (31,4%)	2-й кластер, $n = 51$ (43,2%)	3-й кластер, $n = 30$ (25,4%)
Заучивание списка слов	42,6 ± 11,4	35,3 ± 9,5	24,7 ± 9,1
Последовательность чисел	19,8 ± 3,8	18,1 ± 4,7	12,5 ± 4,8
Двигательный тест с фишками	59,2 ± 11,6	31,3 ± 13,3	24,6 ± 11,6
Речевая беглость	49,7 ± 11,5	37,6 ± 9,7	23,7 ± 8,1
Шифровка	48,1 ± 12,4	39,6 ± 9,7	19,0 ± 8,9
Башня Лондона	16,8 ± 2,3	14,5 ± 4,7	10,4 ± 5,8

Таблица 2

Клинические показатели в зависимости от выраженности НКД по BACS, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	1-й кластер, $n = 37$ (31,4%)	2-й кластер, $n = 51$ (43,2%)	3-й кластер, $n = 30$ (25,4%)	p (1-2; 1-3; 2-3)
Возраст, лет	35 [29; 39]	32 [28; 38]	37,5 [33; 53]	1,0; 0,167; 0,024
Возраст манифестации, лет	26 [20; 29]	22 [19; 27]	23,5 [20; 29]	0,588; 1,0; 1,0
Срок заболевания, лет	10 [4; 14]	8 [2; 16]	13,5 [5; 22]	1,0; 0,118; 0,073

Таблица 3

Показатели PANSS в зависимости от выраженности НКД по BACS, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	1-й кластер, $n = 37$ (31,4%)	2-й кластер, $n = 51$ (43,2%)	3-й кластер, $n = 30$ (25,4%)	p (1-2; 1-3; 2-3)
Позитивные симптомы	19 [16; 22]	21 [15; 25]	23 [20; 27]	0,626; 0,011; 0,166
Негативные симптомы	25 [23; 28]	25 [21; 28]	26,5 [22; 30]	1,0; 1,0; 0,485
Общесихо-патологические симптомы	54 [48; 60]	54 [48; 58]	55,5 [49; 61]	1,0; 1,0; 0,807
Общий балл	100 [92; 107]	100 [86; 109]	107,5 [94; 114]	1,0; 0,227; 0,199

При оценке влияния приема тригексифенидила на выраженность НКД был использован χ^2 Пирсона, статистически значимые различия не установле-

ны. Длительность приема тригексифенидила была оценена у 58 пациентов на основании анамнестических данных, включая медицинскую документацию,

длительность приема оценивалась в годах. Различий между кластерами не установлено. Также кластеры выраженности НКД у пациентов с шизофренией не различались в зависимости от принимаемой базисной антипсихотической терапии препаратов из групп КАП или ААП. Оценка общей антипсихотической нагрузки показала, что CPZeq не различался как между кластерами, так и в группах пациентов, получавших в качестве базисной терапии КАП и ААП.

Длительность принимаемой базисной терапии имела различия между кластерами 1 и 3 ($p = 0,01$), а также 2 и 3 ($p = 0,014$), что свидетельствует о более выраженном нейрокognитивном дефиците у пациентов, длительно получающих антипсихотическую терапию (табл. 4).

Таблица 4

Длительность базисной антипсихотической терапии в зависимости от выраженности НКД по BACS, Me [Q ₁ ; Q ₃]				
Показатель	1-й кластер, n = 37 (31,4%)	2-й кластер, n = 51 (43,2%)	3-й кластер, n = 30 (25,4%)	p (1-2; 1-3; 2-3)
Длительность базисной терапии, лет	3 [0,5; 5]	3 [1; 5]	7 [3; 17]	1,0; 0,01; 0,014

Длительность приема КАП не различалась в кластерах выраженности НКД, т. е. имеющиеся результаты по антипсихотикам в целом получены за счет ААП: 1-3-й кластеры – $p = 0,001$, 2-3-й кластеры – $p = 0,005$ (табл. 5).

Таблица 5

Выраженность НКД по BACS в зависимости от длительности приема конвенциональных и атипичных антипсихотиков, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]				
Длительность приема	1-й кластер, n = 37 (31,4%)	2-й кластер, n = 51 (43,2%)	3-й кластер, n = 30 (25,4%)	p (1-2; 1-3; 2-3)
КАП	5,5 [2,5; 10,5]	3 [1; 8]	8,5 [0,3; 20]	1,0; 1,0; 1,0
ААП	3 [0,3; 4]	3 [0,8; 5]	7 [4; 13,5]	1,0; 0,001; 0,005

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время наряду со сложившейся дихотомической теорией шизофрении о выделении позитивного и негативного синдромов когнитивный симптомокомплекс рассматривается как третья составляющая расстройства [2], а когнитивное функционирование пациентов все больше входит в поле зрения исследователей не только в области клинической и биологической психиатрии [17, 18], но и соматической медицины [19].

Использование антихолинергических препаратов для лечения нежелательных двигательных явлений

антипсихотической терапии оказывает негативное влияние на когнитивные функции пациентов с шизофренией [9, 20], также как общий показатель антихолинергической нагрузки [10]. Внимание к данному вопросу должно быть усилено с учетом соматического состояния больных и потенциального влияния антихолинергических средств в сочетании с другими препаратами, используемыми в психиатрии, на сердечно-сосудистую систему [21], поскольку кардиоваскулярные заболевания сами вызывают когнитивные нарушения. Полученные нами результаты не показали влияния приема тригексифенидила на выраженность НКД у больных шизофренией и имеют некоторые ограничения, так как было оценено влияние конкретного препарата, а не общей холинергической нагрузки. Также не учитывался прием соматических препаратов с аналогичным эффектом. Тем не менее в современной литературе этот вопрос практически не обсуждается, а исследования о влиянии комбинации антипсихотиков и антихолинергических средств единичны [3, 6, 22].

Существующее предположение о влиянии антипсихотических препаратов на когнитивные функции пациентов с шизофренией укоренилось в психиатрическом сообществе. Так, прием КАП связывают с негативным воздействием на когнитивные функции, а использование ААП – с их улучшением [7, 23], однако данный факт оспаривается [4]. В нашем исследовании мы не обнаружили различий в выраженности НКД у пациентов, которые получали КАП или ААП в качестве базисной терапии.

Метаанализ A.L. Mishara, T.E. Goldberg [24] продемонстрировал, что КАП в целом оказывает умеренное благоприятное действие на когнитивные функции, в то же время доза приема препаратов не влияет на когнитивные функции, что было обнаружено и в нашем исследовании. Использование препаратов третьей генерации связывают со множеством преимуществ, в том числе и с их положительным влиянием на когнитивные функции [25].

Установлено, что чем дольше пациент получает антипсихотическую терапию, тем более выражен НКД, однако давность заболевания, которая тесно связана со стажем приема поддерживающей терапии, в нашей выборке не оказывала такого значимого влияния. Длительность приема ААП также была связана с более выраженным НКД, что не отмечено у пациентов, получающих КАП, но длительность их приема была больше. Обнаруженные нами данные о более выраженном НКД при увеличении длительности базисной антипсихотической терапии у пациентов, получающих именно ААП, представляется интересным, так как имеющиеся длительные наблюдения

за ходом лечения пациентов шизофренией показали, что после 8 нед лечения не выявлено каких-либо различий в когнитивных показателях у больных шизофренией, получающих КАП и ААП [26].

Наличие в клинической картине шизофрении негативных симптомов и нейрокогнитивного дефицита имеет относительно постоянный характер в отличие от позитивных симптомов, которые могут варьировать во время болезни. Снижение балла по субшкале негативных и позитивных симптомов PANSS было связано с улучшением в выполнении заданий BACS у пациентов с шизофренией [27]. Следует отметить, что пациенты, включенные в исследование, находились в активной фазе болезни, поэтому показатели PANSS необходимо сопоставлять также с результатами схожих исследований, выполненных в период ремиссии [28].

Полученные нами различия по субшкале позитивных симптомов PANSS у лиц с выраженным НКД по сравнению с пациентами с легким НКД согласуются с данными в отношении длительности приема базисной антипсихотической терапии. Вероятно, выбор в назначении ААП был связан с более тяжелым актуальным психическим состоянием и преобладанием в клинической картине бреда и галлюцинаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние тригексифенидила и атипичных антипсихотиков второго поколения на когнитивные показатели у пациентов с шизофренией остается открытым вопросом и требует дальнейшего изучения и рассмотрения с учетом общей лекарственной нагрузки. Ожидаемо, что пациенты лучше выполняли задания BACS на фоне приема ААП, однако длительный прием данной группы препаратов был связан с более выраженным НКД у пациентов с шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

- Servonnet A., Samaha A.N. Antipsychotic-evoked dopamine supersensitivity. *Neuropharmacology*. 2020; 163: 107630. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.007.
- Stepnicki P., Kondej M., Kaczor A.A. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018; 23(8): e2087. DOI: 10.3390/molecules23082087.
- Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., Kitajima R., Ojima K., Miyake N. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011; 35: 78–83. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.030.
- Keefe R.S.E., Harvey P.D. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of Experimental Pharmacology. Novel Antischizophrenia Treatments*, 2012: 11–37. DOI: 10.1007/978-3-642-25758-2_2.
- Wojtalik J.A., Eack S.M., Pollock B.G., Keshavan M.S. Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic activity and cognitive functioning in early course schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2012; 204 (2-3): 61–67. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.04.014.
- Desmarais J.E., Beauclair L., Annable L., Belanger M.C., Kolivakis T.T., Margolese H.C. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2014; 4 (6): 257–267. DOI: 10.1177/2045125314553611.
- Jann M.W. Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 1759–1783. DOI: 10.1592/phco.24.17.1759.52346.
- Tandon R., Greden J.F., Silk K.R. Treatment of negative schizophrenic symptoms with trihexyphenidyl. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1988; 8 (3): 212–215.
- Baitz H.A., Thornton A.E., Procyshyn R.M., Smith G.N., MacEwan G.W., Kopala L.C., Barr A.M., Lang D.J., Honer W.G. Antipsychotic medications: linking receptor antagonism to neuropsychological functioning in first episode psychosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2012; 18: 717–727. DOI: 10.1017/S1355617712000343.
- Eum S., Hill S.K., Rubin L.H., Carnahan R.M., Reilly J.L., Ivleva E.I., Keedy S.K., Tamminga C.A., Pearlson G.D., Clementz B.A., Gershon E.S., Keshavan M.S., Keefe R.S.E., Sweeney J.A., Bishop J.R. Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. 2017; 190: 129–135. DOI: 10.1016/j.schres.2017.03.034.
- World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO, 1993.
- Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P., Miller D., Ho B.C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biological Psychiatry*. 2010; 67: 255–262. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.040.
- Keefe R.S., Harvey P.D., Goldberg T.E. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophrenia Research*. 2008; 102 (1–3): 108–115. DOI: 10.1016/j.schres.2008.03.024.
- Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией». *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 20 (3): 13–19.
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13 (2): 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
- Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001: 238.
- Мельников М.Е., Безматерных Д.Д., Петровский Е.Д., Козлова Л.И., Штарк М.Б., Савелов А.А., Шубина О.С., Натарова К.А. Время реакции в ответ на эмоциональные стимулы (включая фотопортреты с различной мимикой) в ходе фМРТ-исследования лиц с легкой и умеренной депрессией, дистимией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 130–138. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-130-138.

18. Поляков В.М., Рычкова Л.В., Белогорова Т.А., Михнович В.И., Бугун О.В., Бердина О.Н., Прохорова Ж.В., Тетерина Т.А., Лебедева Л.Н., Колесникова Л.И. Влияние применения L-триптофана на динамику когнитивных функций в комплексной терапии задержек психоречевого развития у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17 (2): 71–79. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-71-79.
19. Лебедева Е.В., Горохов А.С., Счастный Е.Д., Репин А.Н., Симуткин Г.Г., Шишнева Е.В., Перчаткин В.А., Суровцева А.К., Винтер Ш., Карпов Р.С., Бохан Н.А. Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100β при коронарном шунтировании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 72–84. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-72-84.
20. Brébion G., Bressan R.A., Amador X., Malaspina D., Gorman J.M. Medications and verbal memory impairment in schizophrenia: the role of anticholinergic drugs. *Psychological Medicine*. 2004; 34 (2): 369–374. DOI: 10.1017/s0033291703008900.
21. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
22. Lupu A.M., Clinebell K., Gannon J.M., Ellison J.C., Chengappa K.N.R. Reducing anticholinergic medication burden in patients with psychotic or bipolar disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017; 78 (9): e1270–e1275. DOI: 10.4088/JCP.16m11269.
23. Harvey P.D. Cognitive and functional effects of atypical antipsychotic medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 67: e13. DOI: 10.4088/JCP.1006e13.
24. Mishara A.L., Goldberg T.E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biological Psychiatry*. 2004; 55: 1013–1022. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.01.027.
25. Mariyan K., Topolov M.K., Getova D.P. Cognitive impairment in schizophrenia, neurotransmitters and the new atypical antipsychotic aripiprazole. *Folia Medica*. 2016; 58 (1): 12–18. DOI: 10.1515/folmed-2016-0002.
26. Nielsen R.E., Levander S., Kjaersdam T.G., Jensen S.O., Ostergaard Ch.T., Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – A meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015; 131 (3): 185–196. DOI: 10.1111/acps.12374.
27. Keefe R.S.E., Harvey P.D., Khan A., Saoud J.B., Staner C., Davidson M., Luthringer R. Cognitive Effects of MIN-101 in Patients with Schizophrenia and Negative Symptoms: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2018; 79 (3). DOI: 10.4088/JCP.17m11753.
28. Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013; 23 (4): 19–23.

Вклад авторов

Корнетова Е.Г. – разработка дизайна и концепции исследования, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Гончарова А.А. – клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки, статистическая обработка данных, анализ литературы по теме исследования, написание статьи. Дмитриева Е.Г. – психометрическое обследование выборки, написание статьи, анализ литературы по теме исследования. Аржанник А.А. – статистическая обработка данных. Корнетов А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Семке А.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5179-9727.

Гончарова Анастасия Александровна, аспирант, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5260-5245.

Дмитриева Екатерина Георгиевна, научный сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7261-3434.

Аржанник Александра Алексеевна, студент, СПбГУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-4378-272X.

Корнетов Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2342-7504.

Семке Аркадий Валентинович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением эндогенных расстройств, зам. директора по научной и лечебной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-8698-0251.

✉ **Корнетов Александр Николаевич**, e-mail: alkornetov@gmail.com.

Поступила в редакцию 16.01.2020

Подписана в печать 16.06.2020