

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СУЛЬПИРИДОМ

Т.М. Полозова, Д.Л. Шаповалов

КУЗВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»

Эффективная амбулаторная поддерживающая терапия шизофрении на современном уровне знаний возможна в условиях сочетания длительного приема антипсихотика и комплексной психосоциальной реабилитации. Ограничить спектр применяемых с данной целью антипсихотиков каким-либо одним «идеальным» препаратом невозможно, поскольку каждый препарат имеет уникальный спектр психотропного действия и уникальный спектр побочных эффектов. Поэтому исследования эффективности конкретных антипсихотических средств в отношении негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита – основных мишеней фармакотерапии в амбулаторных условиях – сохраняют актуальность и в настоящее время.

Наше внимание привлек препарат сульпирид, относящийся к группе замещенных бензамидов. Принадлежность сульпирида к атипичным антипсихотикам до настоящего времени является предметом дискуссии, что обусловлено особенностями его рецепторного профиля [2, 5, 20]. В классических отечественных работах по психофармакологии [1] сульпирид оценивался как «тимонейролептик», сочетающий свойства нейролептика и антидепрессанта. Тропность препарата к аффективной сфере подтверждается результатами современного исследования по функциональной МРТ головного мозга психически здоровых добровольцев [21].

В последние годы появился ряд публикаций [3, 7–9], демонстрирующих, что при обострении шизофренического процесса сульпирид проявляет себя как атипичный нейролептик широкого спектра действия, тропный как к аффективной, так и к галлюцинозобредовой симптоматике. Характерной особенностью сульпирида является «биполярное» [6] действие – препарат проявляет активирующий, антидефицитарный эффект в суточной дозе до 300 мг и антип-

сихотическое действие в более высоких дозах. Показаны высокая эффективность и безопасность сульпирида при шизотипическом расстройстве с невротоподобной и аффективной симптоматикой [12], при навязчивостях различной нозологической принадлежности [13]. В то же время, сведения о влиянии длительной поддерживающей терапии сульпиридом на негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит, полученные с использованием современного стандартизированного инструментария, в доступной литературе отсутствуют.

В связи со сказанным, **целью** настоящего исследования была оценка влияния длительной поддерживающей терапии малыми дозами сульпирида на выраженность нейрокогнитивного дефицита и негативных симптомов у амбулаторных больных параноидной шизофренией.

Клинический материал и методы исследования

В исследовании участвовали 37 амбулаторных больных параноидной шизофренией (МКБ-10: F20.0x), удовлетворявших следующим критериям включения: 1) возраст 18–45 лет; 2) длительность пребывания под наблюдением психиатра с диагнозом параноидной шизофрении не менее 2-х лет; 3) давность последней госпитализации не менее 6 месяцев; 4) упорядоченное поведение; 5) терапия пероральной формой классического антипсихотика, ее комбинацией с клозапином и (или) корректором экстрапирамидных расстройств в течение последних трех месяцев. Выбор критериев включения мотивировался, в частности, тем, что, по данным работы [15], больные шизофренией старше 45 лет имеют определенную специфику выраженности нейрокогнитивного дефицита и ее динамики в процессе терапии.

Клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов и сведения о

проводившейся им фармакотерапии представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в исследование были включены пациенты молодого и среднего возраста, мужчины и женщины, со сравнительно большой давностью заболевания, сопровождающегося значительным снижением уровня социальной и трудовой адаптации. У всех обследованных имели место стабильные ремиссии низкого качества.

В день включения в исследование пациентам одномоментно отменялся ранее назначенный пероральный антипсихотик и назначалась терапия сульпиридом (в исследовании использовался препарат Бетамакс производства АО «Гриндекс») в фиксированной дозе по 50 мг внутрь в 2 приема. Общая длительность исследования составляла 12 месяцев. В случае обострения симптоматики доза сульпирида могла быть повышена до 100 мг внутрь 2 раза в день (утром и в обед). Ранее назначенные корректоры экстрапирамидных расстройств в случае их разрешения на фоне приема сульпирида отменялись; ранее назначенная терапия клозапином продолжалась в течение всего срока наблюдения. Исключались пациенты: 1) с обострением симптоматики, которое не удалось купировать повышением дозировок сульпирида (в том числе, потребовавшим госпитализации); 2) с появившимися в ходе исследования симптомами гиперпролактинемии (аменорея, галакторея, импотенция, гинекомастия); 3) отзывавшие информированное согласие.

Исследование завершили 34 пациента. 2 пациента выбыли в связи с обострением симптоматики, не купированным повышением дозировок сульпирида,

1 пациентка – в связи с возникшими в ходе исследования аменореей и галактореей.

Пациенты обследовались с использованием следующих методов: 1) клинико-психопатологического; 2) нейропсихологической шкалы оценки когнитивных процессов по [14]; 3) шкалы оценки выраженности негативных симптомов шизофрении SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) по [17]; 4) шкалы оценки выраженности экстрапирамидных симптомов Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (далее – ESRS) по [19]; 5) шкалы депрессии Калгари CDS (Calgary Depression Scale) по [16]. Клинико-психопатологическое обследование проводилось при каждом визите к врачу, а оценка состояния с использованием шкал – при включении в исследование, в конце 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программ Microsoft Excel и Statistica for Windows 6.0.

Результаты исследования

В структуре ремиссий у участвовавших в исследовании пациентов присутствовали резидуальная психотическая симптоматика, негативные расстройства, психопатоподобные нарушения и отдельные аффективные (тревожные, депрессивные) симптомы. Из антипсихотических препаратов до момента включения в исследование пациенты принимали галоперидол, трифлуперазин, перфеназин, флупентиксол, зуклопентиксол.

Динамика показателей выраженности нейрокогнитивного дефицита представлена в табл. 2.

Из представленных данных видно, что у обследованных пациентов до начала терапии сульпи-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов и сведения о проводившейся им фармакотерапии

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±m)	26,8±2,6
Длительность наблюдения, лет (M±m)	6,4±2,2
Давность последней госпитализации, мес. (M±m)	8,1±1,7
Мужчины (n)	19
Женщины (n)	18
Инвалиды (n)	29
В том числе, 2 группы (n)	28
Не работающие и не признанные инвалидами (n)	8
Непрерывное течение (n)	20
Эпизодическое течение с нарастающим дефектом (n)	17
Тип ремиссии по А.Б.Смулевичу [11]: параноидная (n)	16
апатическая (n)	12
психопатоподобная (n)	9
Предшествующая фармакотерапия: монотерапия пероральным антипсихотиком (n)	17
пероральный антипсихотик + клозапин (n)	20

Таблица 2

Динамика показателей выраженности нейрокогнитивного дефицита

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Слухоречевая память	0,9±0,2	0,8±0,2	0,9±0,3	0,7±0,2	0,7±0,3
Зрительная память	1,2±0,4	1,0±0,4	1,0±0,3	0,8±0,2*	0,8±0,3*
Праксис	1,0±0,5	1,1±0,4	0,6±0,3*	0,6±0,2*	0,5±0,2*
Оптико-пространственный анализ и синтез	0,8±0,2	0,9±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2
Гнозис	0,5±0,3	0,6±0,3	0,4±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2
Вербальное мышление	1,6±0,2	1,5±0,3	1,5±0,2	1,3±0,3	1,0±0,3*
Невербальное мышление	1,1±0,3	1,2±0,3	1,0±0,2	0,7±0,2*	0,8±0,2*
Произвольная регуляция	1,8±0,3	1,4±0,2*	1,1±0,2*	1,0±0,2*	1,0±0,3*
Нейродинамика	1,5±0,2	1,1±0,2*	0,9±0,3*	0,9±0,2*	0,9±0,2*

Примечания: * – статистически достоверные (p< 0,05) различия с исходным уровнем.

ридом отмечались наиболее выраженные нарушения в сферах произвольной регуляции деятельности, нейродинамики и вербального мышления, что соответствует функциям лобных долей и глубинных структур мозга. Менее выраженные нарушения отмечались в сферах зрительной памяти, праксиса и невербального мышления, что соответствует функциям теменных и затылочных долей. В целом, структура нейрокогнитивного дефицита была близка к описанной в работе [4] для пациентов с приступообразным и непрерывным течением шизофрении с умеренным темпом прогрессивности.

На фоне терапии сульпиридом к концу 3 месяца отмечалось статистически достоверное улучшение показателей произвольной регуляции деятельности и нейродинамики. К 6-му месяцу отмечалось также статистически достоверное улучшение показателей праксиса, к 9-му месяцу зрительной памяти и невербального мышления; к моменту завершения исследования – вербального мышления. К моменту завершения исследования (12 мес.) наиболее выраженные нарушения сохранялись в сферах произвольной регуляции деятельности и вербального мышления, что свидетельствует о сохранении исходной структуры нейрокогнитивного дефицита, хотя и с заметным снижением его выраженности.

Динамика показателей выраженности негативной симптоматики по шкале SANS на фоне терапии сульпиридом представлена в табл. 3.

Из представленных данных видно, что к концу 3 месяца терапии отмечалось достоверное снижение выраженности симптоматики по кластерам «Аффективное уплощение», «Алогия», «Абулия-апатия» и «Нарушения внимания». К концу 6 месяца отмечалось дальнейшее снижение выраженности симптоматики по перечисленным кластерам, а также отмечалось достоверное снижение выраженности симптоматики по кластеру «Ангедония-асоциальность». К концу 9 месяца терапии и к моменту завершения исследования сохранялось улучшение, достигнутое к концу 6 месяца. Таким образом, динамика выраженности негативной симптоматики опережала динамику выраженности нейрокогнитивного дефицита – наиболее заметное снижение выраженности симптомов отмечалось в первые 3 месяца терапии сульпиридом.

При анализе данных, полученных при обследовании пациентов с использованием шкалы депрессии CDS, было установлено следующее. На момент включения в исследование балл по шкале CDS > 6 выявлялся у 11 (29,7% от числа включенных) пациентов; средний балл по CDS составил у этих больных $7,2 \pm 1,4$. Оценка по шкале CDS выше пороговой формировалась за счет таких признаков, как депрессивное настроение, ощущение безнадежности, чувство собственной неполноценности, избыточное чувство вины. Отсутствовали идеи обвинения со стороны окружающих, утреннее ухудшение депрессивной симптоматики, ранние пробуждения, суицидальные мысли, наблюдаемая депрессия в ходе интервью. То есть, речь шла о депрессивных включениях в структуре неполных ремиссий иной синдромальной природы (параноидных, психопатоподобных, апатических), а не об очерченных депрессивных синдромах. К концу 3 месяца лечения новых случаев депрессии выявлено не было, балл по CDS был выше 6 лишь у 3 из 11 пациентов с ранее выявленной депрессией, средняя оценка по шкале CDS у 11 пациентов с ранее выявленной депрессией составила $4,6 \pm 2,1$ балла (различие с исходным уровнем статистически достоверно, $p < 0,05$). К концу 6 месяца лечения ни у одного пациента не было балла по CDS > 6 (из 3 пациентов, у которых депрессия выявлялась к концу 3 месяца терапии, 1 выбыл в связи с развившимся обострением, у 2 депрессивная симптоматика отсутствовала). В последующем (9 и 12 мес. лечения) пациентов с оценкой по CDS > 6 выявлено не было. Таким образом, терапия сульпиридом приводила к достоверному снижению выраженности депрессивных включений в структуре ремиссий, имевшему место, по большей части, в первые 3 месяца лечения.

При анализе результатов обследования пациентов с использованием шкалы оценки выраженности экстрапирамидных расстройств ESRS было установлено следующее. На момент включения в исследование клинически значимые экстрапирамидные расстройства (далее – ЭР), то есть общий балл ESRS > 11, отмечались у 18 пациентов (48,6% от числа включенных в исследование). Корректор ЭР тригексифенидил получали 25 пациентов (67,6% от числа включенных в исследование). Средняя

Таблица 3

Динамика показателей выраженности негативной симптоматики по шкале SANS на фоне терапии сульпиридом

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Аффективное уплощение	16,5±1,1	14,7±1,0*	11,2±1,1*	11,4±1,0*	11,0±1,2*
Алогия	13,9±1,4	10,2±1,6*	8,4±1,6*	8,2±1,5*	8,1±1,5*
Абулия-апатия	7,2±1,3	5,6±1,4*	4,5±1,5*	4,7±1,4*	4,9±1,5*
Ангедония-асоциальность	9,0±1,8	8,6±1,7	6,3±2,0*	6,1±1,9*	6,4±1,8*
Нарушения внимания	7,4±1,2	4,3±1,4*	4,1±1,2*	4,2±1,4*	4,0±1,4*

Примечания: * – статистически достоверные ($p < 0,05$) различия с исходным уровнем.

оценка по шкале ESRS у 18 пациентов, имевших ЭР, составила $24,9 \pm 2,4$ балла, что свидетельствует об их незначительной выраженности. Клинически у 11 человек отмечались симптомы лекарственного паркинсонизма, у 7 человек – акатизии. К концу 3 месяца терапии ни у одного пациента не было выявлено общего балла ESRS >11, при этом, всем пациентам был отменен тригексифенидил. Средняя оценка по шкале ESRS у 18 пациентов, имевших ЭР при включении в исследование, к концу 3 месяца терапии составила $8,3 \pm 2,2$ балла (различие с исходным уровнем статистически достоверно, $p < 0,01$). При опросе пациентов и анализе медицинской документации было установлено, что разрешение ЭР, позволявшее отменить корректор, происходило в сроки от 10 дней до 3 недель с момента перевода на терапию сульпиридом. В последующем (9 и 12 мес. лечения) новых случаев ЭР выявлено не было. Полученные данные подтверждают сложившееся в практике мнение о высокой «неврологической безопасности» сульпирида.

Поскольку у значительной части включенных в исследование пациентов имели место симптомы депрессии и клинически значимые ЭР, разрешившиеся на фоне терапии сульпиридом, то целесообразно рассмотреть вопрос о природе наблюдаемой редукции выраженности негативных симптомов и

нейрокогнитивного дефицита, а именно, произошла она за счет первичной или же вторичной составляющей данных нарушений.

Для решения этого вопроса был проведен сравнительный анализ динамики выраженности нейрокогнитивного дефицита (табл. 4) и негативной симптоматики (табл. 5) у 10 завершивших исследование пациентов, имевших на момент включения балл шкалы депрессии CDS >6, и у остальных пациентов ($n=24$), а также сравнительный анализ динамики выраженности нейрокогнитивного дефицита (табл. 6) и негативной симптоматики (табл. 7) у 16 завершивших исследование пациентов, имевших на момент включения оценку по шкале выраженности экстрапирамидных симптомов ESRS >11, и у остальных пациентов ($n=18$).

Из представленных данных видно, что статистически достоверные различия в исходной выраженности нейрокогнитивного дефицита между пациентами, имевшими симптомы депрессии и не имевшими таковых, отсутствовали. Различий в темпе редукции нейрокогнитивного дефицита и характере динамики показателей между данными подгруппами также выявить не удалось. По-видимому, у обследованных нами пациентов вторичного нейрокогнитивного дефицита, ассоциированного с депрессией, не отмечалось, так как у больных с баллом CDS >6 клинически

Таблица 4

Сравнительный анализ динамики выраженности нейрокогнитивного дефицита

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Слухоречевая память с депрессией (n=10)	$0,9 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,4$
без депрессии (n=24)	$1,0 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$
Зрительная память с депрессией (n=10)	$1,4 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,8 \pm 0,3^*$
без депрессии (n=24)	$1,2 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,3^*$
Праксис с депрессией (n=10)	$1,0 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,5^*$	$0,6 \pm 0,3^*$	$0,6 \pm 0,2^*$
без депрессии (n=24)	$1,0 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,4^*$	$0,6 \pm 0,3^*$	$0,5 \pm 0,2^*$
Оптико-пространственный анализ и синтез с депрессией (n=10)	$0,8 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,4$
без депрессии (n=24)	$0,8 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$
Гнозис с депрессией (n=10)	$0,5 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,3$
без депрессии (n=24)	$0,5 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,4$
Вербальное мышление с депрессией (n=10)	$1,6 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,3^*$
без депрессии (n=24)	$1,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3^*$
Невербальное мышление с депрессией (n=10)	$1,1 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,3^*$
без депрессии (n=24)	$1,0 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2^*$	$0,6 \pm 0,4^*$
Произвольная регуляция с депрессией (n=10)	$1,9 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,3^*$
без депрессии (n=24)	$1,8 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3^*$	$1,1 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,3^*$
Нейродинамика с депрессией (n=10)	$1,6 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,4^*$	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,4^*$	$0,9 \pm 0,3^*$
без депрессии (n=24)	$1,5 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,3^*$

Примечания: * – статистически достоверные ($p < 0,05$) различия с исходным уровнем.

имели место не развернутые депрессивные синдромы с идеаторным и моторным торможением, а депрессивные включения в картине неполных ремиссий иной синдромальной природы. Соответственно, наблюда-

емая редукция показателей выраженности нейрокогнитивного дефицита на фоне терапии сульпиридом не связана с редукцией депрессивной симптоматики под действием данного препарата.

Таблица 5

Сравнительный анализ динамики выраженности негативной симптоматики

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Аффективное уплощение с депрессией (n=10)	17,0±1,4	14,4±1,2*	11,3±1,2*	11,5±1,3*	11,1±1,3*
без депрессии (n=24)	16,3±1,2	14,6±1,1*	11,0±1,3*	11,3±1,2*	10,8±1,3*
Алогия с депрессией (n=10)	14,0±1,6	10,1±1,6*	8,5±1,6*	8,1±1,5*	8,2±1,5*
без депрессии (n=24)	13,8±1,5	10,3±1,6*	8,3±1,6*	8,3±1,6*	8,1±1,6*
Абулия-апатия с депрессией (n=10)	7,9±1,5	5,4±1,6*	4,4±1,4*	4,6±1,4*	4,7±1,5*
без депрессии (n=24)	7,1±1,4	5,7±1,4*	4,7±1,6*	4,5±1,4*	5,0±1,5*
Ангедония-асоциальность с депрессией (n=10)	10,2±2,0#	7,6±2,0*	6,3±2,0*	6,0±1,9*	6,2±1,8*
без депрессии (n=24)	8,1±1,9#	8,3±1,7	6,0±2,1*	6,2±1,9*	6,3±1,8*
Нарушения внимания с депрессией (n=10)	7,6±1,4	4,1±1,5*	4,2±1,5*	4,1±1,4*	4,1±1,5*
без депрессии (n=24)	7,3±1,4	4,4±1,4*	4,0±1,3*	4,2±1,5*	4,0±1,4*

Примечания: * – статистически достоверные (p<0,05) различия с исходным уровнем; # – статистически достоверные (p<0,05) различия между подгруппами.

Таблица 6

Сравнительный анализ динамики выраженности нейрокогнитивного дефицита

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Слухоречевая память с ЭР (n=16)	0,9±0,2	0,9±0,3	0,9±0,2	0,8±0,2	0,7±0,3
без ЭР (n=18)	0,9±0,3	0,8±0,2	0,8±0,4	0,7±0,3	0,8±0,4
Зрительная память с ЭР (n=16)	1,3±0,3	1,0±0,3*	0,9±0,4*	0,8±0,4*	0,9±0,3*
без ЭР (n=18)	1,2±0,4	0,9±0,5	1,0±0,3	0,9±0,3*	0,7±0,3*
Праксис с ЭР (n=16)	1,2±0,5#	0,8±0,5*	0,7±0,5*	0,6±0,4*	0,6±0,3*
без ЭР (n=18)	0,6±0,4#	0,6±0,4	0,6±0,5	0,7±0,4	0,5±0,4
Оптико-пространственный анализ и синтез с ЭР (n=16)	1,3±0,3#	0,9±0,3*	0,7±0,4*	0,8±0,4*	0,9±0,3*
без ЭР (n=18)	0,8±0,3#	0,9±0,3	0,9±0,3	0,9±0,2	0,9±0,4
Гнозис с ЭР (n=16)	0,6±0,4	0,6±0,3	0,5±0,3	0,5±0,4	0,5±0,3
без ЭР (n=18)	0,4±0,3	0,5±0,4	0,5±0,2	0,6±0,3	0,6±0,4
Вербальное мышление с ЭР (n=16)	1,6±0,3	1,5±0,3	1,6±0,4	1,4±0,4	0,9±0,4*
без ЭР (n=18)	1,5±0,2	1,4±0,2	1,5±0,3	1,3±0,3	1,0±0,3*
Невербальное мышление с ЭР (n=16)	1,0±0,4	1,0±0,3	0,9±0,3	0,6±0,4*	0,7±0,2*
без ЭР (n=18)	1,1±0,3	1,0±0,4	1,1±0,3	0,7±0,3*	0,6±0,3*
Произвольная регуляция с ЭР (n=16)	2,2±0,3#	1,6±0,3*#	0,9±0,4*	1,0±0,2*	1,0±0,4*
без ЭР (n=18)	1,6±0,3#	1,2±0,4#	1,0±0,3*	1,0±0,3*	0,9±0,2*
Нейродинамика с ЭР (n=16)	1,8±0,3#	1,4±0,3*#	0,8±0,2*	0,9±0,3*	0,9±0,4*
без ЭР (n=18)	1,3±0,3#	1,1±0,3#	0,9±0,3*	0,9±0,2*	0,9±0,2*

Примечания: * – статистически достоверные (p<0,05) различия с исходным уровнем; # – статистически достоверные (p<0,05) различия между подгруппами.

Сравнительный анализ динамики негативной симптоматики

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Аффективное уплощение с ЭР (n=16)	17,3±1,0#	14,5±1,0*	11,2±1,1*	11,3±1,3*	11,0±1,3*
без ЭР (n=18)	16,0±1,1#	14,2±1,0*	11,1±1,4*	11,4±1,2*	10,9±1,3*
Алогия с ЭР (n=16)	13,9±1,2	10,2±1,4*	8,4±1,5*	8,4±1,4*	8,3±1,5*
без ЭР (n=18)	14,0±1,3	10,4±1,3*	8,1±1,4*	8,2±1,6*	8,0±1,4*
Абулия-апатия с ЭР (n=16)	8,2±1,1#	5,5±1,2*	4,2±1,4*	4,4±1,4*	4,6±1,4*
без ЭР (n=18)	6,8±1,2#	5,2±1,1*	4,6±1,3*	4,7±1,2*	5,1±1,2*
Ангедония-асоциальность с ЭР (n=16)	9,4±1,6	8,8±1,8	6,1±1,8*	6,1±1,9*	6,0±1,8*
без ЭР (n=18)	9,1±1,5	8,1±1,7	6,2±1,9*	6,3±1,8*	6,2±1,7*
Нарушения внимания с ЭР (n=16)	8,0±1,2#	4,2±1,3*	4,1±1,4*	4,1±1,3*	4,0±1,4*
без ЭР (n=18)	6,7±1,1#	4,5±1,2*	4,3±1,3*	4,4±1,5*	4,2±1,3*

Примечания: * – статистически достоверные ($p < 0,05$) различия с исходным уровнем; # – статистически достоверные ($p < 0,05$) различия между подгруппами.

Из представленных данных видно, что на момент включения в исследование у пациентов с оценкой по шкале CDS > 6 отмечалось достоверно более высокое значение показателя «Ангедония-асоциальность» и тенденция к более высоким значениям остальных показателей шкалы выраженности негативных симптомов SANS, не достигавшая статистической значимости. Однако, уже к концу 3 месяца терапии достоверные различия выраженности негативных симптомов между пациентами, имевшими симптомы депрессии и не имевшими таковых, отсутствовали. В обеих подгруппах достоверная редукция выраженности негативных симптомов отмечалась к концу 3 и особенно – к концу 6 месяца терапии, а в дальнейшем сохранялось достигнутое улучшение. Таким образом, у обследованных нами больных негативная симптоматика отчасти носила вторичный характер, но при этом снижение выраженности негативных симптомов на фоне терапии сульпиридом не было следствием только лишь редукции депрессии.

Из представленных данных видно, что на момент включения в исследование пациенты с ЭР имели достоверно более выраженные нарушения по показателям «Праксис», «Оптико-пространственный анализ и синтез», «Произвольная регуляция», «Нейродинамика». К концу 3 месяца терапии у пациентов с ЭР отмечалось достоверное снижение выраженности нейрокогнитивного дефицита по показателям «Зрительная память», «Праксис», «Оптико-пространственный анализ и синтез», «Произвольная регуляция», «Нейродинамика», отсутствовавшее в данные сроки у пациентов без ЭР. При этом, у пациентов с ЭР сохранялась достоверно большая выраженность нарушений по показателям «Произвольная регуляция» и «Нейродинамика». К концу 6 месяца терапии у пациентов с ЭР сохранялись изменения, отмечавшиеся к концу 3 месяца. У пациентов без ЭР отмечалось достоверное улучшение по показателям

«Произвольная регуляция» и «Нейродинамика», что привело к утрате различий в выраженности нейрокогнитивного дефицита между подгруппами. К концу 9 месяца терапии у пациентов с ЭР присоединилось достоверное улучшение показателя «Невербальное мышление», а у пациентов без ЭР – показателей «Зрительная память» и «Невербальное мышление». Наконец, к моменту завершения исследования у пациентов с ЭР отмечалось достоверное улучшение по показателям «Зрительная память», «Праксис», «Оптико-пространственный анализ и синтез», «Вербальное мышление», «Невербальное мышление», «Произвольная регуляция», «Нейродинамика», а у пациентов без ЭР – по тем же показателям, за исключением показателя «Оптико-пространственный анализ и синтез».

Таким образом, у включенных в исследование пациентов нейрокогнитивный дефицит в определенной степени носил вторичный характер, а именно, был обусловлен ЭР. Снижение его выраженности на фоне терапии сульпиридом отчасти объясняется разрешением ЭР. Однако, более высокая «неврологическая безопасность» сульпирида не объясняет все наблюдаемые изменения, так как достоверное снижение выраженности нейрокогнитивного дефицита имело место и у пациентов без ЭР.

Из представленных данных видно, что на момент включения в исследование у пациентов с ЭР отмечались достоверно более высокие значения показателей выраженности негативной симптоматики «Аффективное уплощение», «Абулия- апатия», «Нарушения внимания». К концу 3 месяца терапии как у пациентов с ЭР, так и у пациентов без ЭР отмечалось достоверное снижение выраженности показателей «Аффективное уплощение», «Алогия», «Абулия — апатия», «Нарушения внимания», при этом, исходные различия между подгруппами нивелировались. К концу 6 месяца терапии в обеих подгруппах отмеча-

лось достоверное снижение показателя «Ангедония-асоциальность». В последующем, вплоть до завершения исследования, в обеих подгруппах сохранялось ранее достигнутое улучшение. Таким образом, негативная симптоматика у включенных в исследование пациентов отчасти имела вторичный характер и была обусловлена наличием ЭР. Однако, снижение выраженности негативной симптоматики на фоне терапии сульпиридом не было обусловлено только лишь разрешением ЭР, так как оно в сопоставимой степени отмечалось у пациентов, имевших и не имевших ЭР, а по показателю «Ангедония-асоциальность» имело место через значительный промежуток времени после разрешения ЭР (конец 6 мес. терапии).

Описанной динамике выраженности негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита соответствовали следующие клинические изменения. Наиболее заметная положительная динамика отмечалась к концу 3 месяца терапии. Помимо разрешения экстрапирамидных расстройств и отсутствия или снижения выраженности гипотимии, что имело место как клинически, так и по данным стандартизированных шкал, можно было отметить активизацию пациентов, проявлявшуюся более последовательными и развернутыми ответами в беседе, большей вовлеченностью в повседневную жизнь семьи, большей активностью в быту. У части больных улучшались взаимоотношения с родственниками за счет уменьшения как конфликтности и враждебности, так и пассивности и отгороженности. Уменьшалась выраженность нарушений суточного ритма за счет более раннего отхода ко сну и более раннего пробуждения. Активирующее действие сульпирида было достаточно мягким и гармоничным. Мы не наблюдали гиперактивации с двигательным беспокойством, логореей, нарушениями сна, которая иногда имеет место при назначении малых доз других антипсихотиков с активирующим компонентом действия. В последующем, вплоть до завершения исследования, у пациентов сохранялось достигнутое клиническое улучшение.

Обострения позитивной психотической симптоматики в течение времени исследования отмечались у 9 пациентов. У 7 пациентов для купирования обострений оказалось достаточным увеличение дозы сульпирида до 200 мг/сут в 2 приема; в 2 случаях повышение дозы сульпирида оказалось неэффективным (данные пациенты были исключены из исследования).

К позитивным особенностям поддерживающей терапии малыми дозами сульпирида следует отнести высокий уровень комплаентности больных. Паци-

енты активно, без напоминаний, обращались за рецептами на препарат, не стремились уклониться от его приема или самостоятельно снизить дозы. По-видимому, это обусловлено как высоким уровнем безопасности сульпирида, так и сложившейся в медицинских кругах оценкой данного лекарственного средства как достаточно «мягкого», предназначенного для практически здоровых лиц, что уменьшало стигматизирующий эффект длительной психофармакотерапии.

Таким образом, длительная поддерживающая терапия малыми дозами сульпирида приводит к снижению выраженности негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита у амбулаторных пациентов с неполными ремиссиями параноидной шизофрении. При этом, наблюдаемая динамика обусловлена редукцией как первичной, так и вторичной составляющей нейрокогнитивного дефицита и негативных расстройств. Редукция вторичной составляющей указанной симптоматики происходит в относительно ранние сроки (до 3-х мес. терапии), параллельно с редукцией симптомов депрессии и разрешением экстрапирамидных расстройств. Редукция первичной составляющей нейрокогнитивного дефицита и негативных расстройств имеет место в более поздние сроки (6–12-й мес. терапии).

Следовательно, влияние терапии сульпиридом на негативные симптомы шизофрении и нейрокогнитивный дефицит таково же, как у атипичных антипсихотиков. При этом, сульпирид имеет значительно больший опыт клинического применения (по [2], первое упоминание сульпирида в литературе относится к 1967 г.), позволивший выявить, в том числе, редкие и индивидуальные побочные эффекты препарата, и значительно меньшую стоимость терапии.

Касаясь возможных механизмов влияния сульпирида на нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией, следует упомянуть, что данная составляющая симптоматики, по данным ряда исследований, систематизированных в гл. XII работы [10], обусловлена нарушением интегративной перцепции вследствие структурно-функциональной рассогласованности различных отделов мозга. В недавнем экспериментальном исследовании [18] показано, что сульпирид нормализует процессы взаимодействия медиальной префронтальной коры и гиппокампа на уровне конкурентных входов в nucleus accumbens, нарушенные у грызунов с моделью шизофрении. Возможно, что наблюдаемый в клинике эффект сульпирида также связан со снижением структурно-функциональной рассогласованности кортикальных и субкортикальных структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. 2-е изд., переработ. и дополн. М.: Медицина, 1988, 528 с.
2. Данилов Д.С. Возможности использования сульпирида для лечения психических расстройств // Журн. неврологии и психиатрии. 2012. Т. 112, № 6. С. 91–98
3. Завьялова Н.Е., Салмина-Хвостова О.И. Сульпирид в лечении шизофрении // Российский психиатрический журнал. 2011. № 3. С. 66–70.
4. Зайцева Ю.С. Первый психотический эпизод: пятилетнее катamnестическое клинико-нейропсихологическое исследование: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2010. 223 с.

5. Иванов С.В. Синдром раздраженной толстой кишки // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2, № 2. С. 45–49.
6. Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 6. С. 22–27.
7. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. № 2. С. 24–28.
8. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2, № 3. С. 14–17.
9. Овсянников С.А. Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5, № 2. С. 21–26.
10. Первый психотический эпизод: проблемы и психиатрическая помощь / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. С. 433–457.
11. Смулевич А.Б., Андрищенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинко-эпидемиологическое исследование // Журн. неврологии и психиатрии. 2007. Т. 107, № 5. С. 4–15.
12. Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Эффективность и особенности действия сульпирида при вялотекущей шизофрении // Психические расстройства в общей медицине. 2011. № 1. С. 50–55.
13. Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Сравнительная эффективность сульпирида при лечении навязчивостей различного генеза // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 3. С. 83–88.
14. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической несостоятельностью»: нейропсихологическое исследование: Дисс. ... канд. психол. наук. М.: 2000. 211 с.
15. 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. Т. 23, № 3. С. 19–22.
16. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // Schizoph. Res. 1990. N 3. P. 247–251.
17. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39. P. 784–788.
18. Belujon P., Patton M.H., Grace A.A. Disruption of prefrontal cortical-hippocampal balance in a developmental model of schizophrenia: reversal by sulpiride // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol.16, N 3. P. 507–512.
19. Hay J. Complications at site of injection of depot neuroleptics // Brit. Med. Journ. 1995. P. 311–421.
20. Lai E.C., Chang C.H., Kao Yang Y.H. et al. Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia // Schizophr. Bull. 2013. Vol. 39, N 3. P. 673–683.
21. Mc Cabe C., Huber A., Harmer C.J. et al. The D2 antagonist sulpiride modulates the neural processing of both rewarding and aversive stimuli in healthy volunteers // Psychopharmacology (Berl.). 2011. Vol. 217, N 2. P. 271–278.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ВЫРАЖЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СУЛЬПИРИДОМ

Т.М. Полозова, Д.Л. Шаповалов

Проанализирована динамика показателей выраженности нейрокогнитивного дефицита и негативной симптоматики на фоне длительной (12 мес.) поддерживающей терапии малыми (до 200 мг/сут) дозами сульпирида у 34 амбулаторных больных параноидной шизофренией со стабильными ремиссиями низкого качества. Установлено, что длительная терапия сульпиридом приводит к снижению выраженности

нейрокогнитивного дефицита и негативных симптомов шизофрении за счет как первичной, так и вторичной (связанной с симптомами депрессии и экстрапирамидными расстройствами) составляющей данных состояний.

Ключевые слова: шизофрения, сульпирид, негативные симптомы, нейрокогнитивный дефицит.

CHANGES IN SEVERITY OF NEUROCOGNITIVE DEFICIT AND NEGATIVE SYMPTOMS IN OUTPATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA ON LONG-TERM MAINTENANCE THERAPY WITH SULPIRIDE

T.M. Polozova, D.L. Shapovalov

The authors analyze the changes in severity of neurocognitive deficit and negative symptoms in the course of a long-term (12 months) maintenance therapy with small doses (up to 200 mg/day) of sulpiride in 34 outpatients with paranoid schizophrenia that show stable but low-quality remissions. The authors conclude that long-term treatment with sulpiride leads to improvement in both neurocognitive deficit and negative symptoms of

schizophrenia, and this improvement is achieved by means of primary and secondary (associated with depressive symptoms and extrapyramidal disorders) constituents of such conditions.

Key words: schizophrenia, sulpiride, negative symptoms, neurocognitive deficit.

Полозова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, участковый врач-психиатр КУЗВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»; e-mail: tplzva@rambler.ru

Шаповалов Денис Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий консультативным отделом КУЗВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»; e-mail: orgmopnd@rambler.ru