

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЛОПЕРИДОЛА И СЕРТИНДОЛА<sup>1</sup>

Б. Галхофер, П. Янсон, А. Митту, П. Танхож, С. Лис, С. Кригер

*Германия, Эстония*

Когнитивные нарушения при шизофрении оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и формирование функциональных исходов (3, 14). В то время как восстановление когнитивных функций является одним из важнейших факторов выздоровления (25), терапия при шизофрении в основном направлена на редукцию продуктивной симптоматики. Имеющиеся данные о значении негативной симптоматики, позволяют сделать выводы о том, что улучшение этих нарушений, наряду с редукцией позитивных симптомов, не может обеспечить восстановление необходимого уровня повседневного функционирования пациентов. Было сделано предположение о существовании синдрома нарушения когнитивных функций. Попытки охарактеризовать специфичность когнитивного дефицита при шизофрении предпринимались с помощью использования неспецифических нейропсихологических тестов: упорядочивание цифрового ряда (digit Span), Висконсинский тест сортировки карточек (WSCT), решение логических задач, тесты на оценку вербальной памяти. По данным результатов ранее проводимых исследований было выдвинуто предположение о том, что когнитивный дефицит при шизофрении обусловлен системным нарушением, в основном в сфере обеспечения регуляторной деятельности (5, 10, 22, 31, 37, 45). Однако на основании этих данных было сложно установить поражение каких именно областей приводит к когнитивной дисфункции. Разные авторы предлагали в качестве основного источника нарушений различную локализацию поражений в головном мозге (4, 19, 33, 40).

Висконсинский тест сортировки карточек использовался для определения исполнительской функции дорсолатеральной префронтальной коры. Однако этот тест не позволяет оценить роль различных нейрональных систем в формировании регуляторной функции. С

середины 1990-х годов значительно возрос интерес к проблеме когнитивной дисфункции. К когнитивным функциям, которые вовлечены в патологический процесс при шизофрении, относят внимание, память, исполнительскую функцию, плавность речи, а также процесс обработки информации (28, 36).

Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что традиционные антипсихотики не оказывают значимого положительного влияния на когнитивную дисфункцию при шизофрении, а данные о влиянии атипичных антипсихотиков неоднозначны (2, 11, 13, 32, 34, 44). Потенциальными факторами, препятствующими оказанию положительного влияния на когнитивные функции, являются развитие экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС), связанных с действием антипсихотиков, антихолинергические свойства препаратов-корректоров ЭПС и высокая антидофаминергическая активность традиционных антипсихотиков. Терапевтический эффект традиционных антипсихотиков в большей степени обусловлен их антагонизмом по отношению к D<sub>2</sub>-рецепторам (12). Однако свойство атипичных антипсихотиков действовать на несколько нейротрансмиттерных систем позволяет предположить, что в то время как блокада дофаминовых рецепторов обуславливает антипсихотический эффект, влияние на другие рецепторные системы может также иметь определенное значение (12). Поскольку атипичные антипсихотики воздействуют на различные нейротрансмиттерные системы (26), разнообразные побочные явления, которые часто игнорируются, например, антигистаминные свойства, также могут оказывать влияние на состояние когнитивных функций. Тем не менее, наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на состояние когнитивных функций, является развитие ЭПС (47). В некоторых исследованиях приводятся данные об улучшении когнитивных функций при использовании атипичных антипсихотиков (11). Как правило, терапия атипичными антипсихотиками в меньшей степени, по сравнению с традиционными, приводит к раз-

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи, опубликованной в *Pharmacopsychiatry*. – 2007. – Vol. 40. – P. 275–286, предоставлен для публикации компанией Lundbeck.

витию ЭПС (7, 18). Причиной этого является их меньший аффинитет к блокаде дофаминовых рецепторов. Так, например, клозапин обладает способностью блокировать 20–67% D<sub>2</sub>-рецепторов (35, 39), в то время как типичные антипсихотики блокируют 70–89% рецепторов (9). Данные, полученные с помощью позитронно-эмиссионной томографии, демонстрируют, что ЭПС развиваются в случае, если имеет место блокада более 80% D<sub>2</sub>-рецепторов (38). Низкая частота развития ЭПС и, соответственно, меньшая потребность использования антихолинэргических средств, означает, что терапия атипичными антипсихотиками с большей вероятностью приведет к улучшению когнитивных функций при шизофрении.

Сертиндол, атипичный препарат с низкой вероятностью развития ЭПС, оказывается эффективным (20, 49) при достижении уровня блокады D<sub>2</sub>-рецепторов в 52–68% (39). Этот препарат не обладает антигистаминовой и антихолинэргической активностью (1), что позволяет предположить его отличие от других антипсихотиков с более выраженным седативным действием, в свете того, что одним из негативных факторов оказывающим влияние на состояние когнитивных функций является седативный эффект терапии.

Целью данного исследования явилось сравнение способности сертиндола и галоперидола влиять на состояние когнитивных функций у пациентов с шизофренией. Для оценки когнитивных функций был использован ряд компьютеризированных тестов. Для оценки процесса обработки информации, скорости и внимания были использованы ограниченные по времени выполнения задания. Висконсинский тест сортировки карточек позволяет оценить регуляторную функцию, которая включает такие параметры как, способность к обобщению, решению проблем и планированию деятельности. В качестве предположения было выдвинуто мнение о том, что различия между двумя группами позволят понять и оценить влияние различной антипсихотической терапии на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. Для выявления предполагаемых различий целью исследования было сравнение результатов выполнения когнитивных тестов между двумя группами.

### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты из трех исследовательских центров в Эстонии. Критериями включения служили: 1) мужчины и женщины (в случае, если женщина не была беременной и не являлась кормящей матерью) в возрасте от 18–45 лет, отвечающие критериям шизофрении или шизофреноформного расстройства в соответствии с DSM-IV; 2) отсутствие приема бензодиазепинов и/или антихолинэргических средств, по крайней мере, в течение 48 часов, предшествующих проведению первого исследования когнитивных функций; 3) оценка >2 баллов, по крайней мере, по двум из следующих пунктов шкалы PANSS (32) – рас-

стройства мышления (P2), галлюцинаторное поведение (P3), подозрительность (P6), необычное содержание мыслей (G9) и сумма ≥8 баллов по любому из двух указанных пунктов.

Пациенты исключались из исследования на скрининговом визите, если по данным ЭКГ исследования интервал QT<sub>c</sub> составлял у мужчин ≥430 мс, у женщин ≥450 мс. В случае превышения интервала QT<sub>c</sub> значения в 470 мс пациенты исключались из исследования во избежание развития желудочковой аритмии.

Исследование было многоцентровым рандомизированным двойным слепым с четырьмя параллельными группами (сертиндол назначался в дозировке 10–24 мг однократно в сутки, галоперидол в дозировке 5–15 мг однократно в сутки). В выборке были выделены подгруппы пациентов с первым психотическим эпизодом и хронической шизофренией (рис. 1). Предполагаемая длительность терапии составляла 12 недель.

Так как пациенты с первым психотическим эпизодом не требовали периода «вымывания» терапии, сразу после скрининга пациенты были равномерно распределены в группы сертиндола или галоперидола. У пациентов с первым психотическим эпизодом в течение трех недель (21 день) происходил подбор дозировки препарата с достижением дозировки в 12 мг/сутки для сертиндола и 6 мг/сутки для галоперидола (рис. 1).

Для пациентов с хронической шизофренией периоду рандомизации предшествовал период «вымывания» терапии, после чего пациенты были равномерно распределены в группы сертиндола или галоперидола. Пациентам с хронической шизофренией дозировка препарата подбиралась в течение 13 дней и достигала 16 мг/сутки для сертиндола и 11 мг/сутки для галоперидола.

После периода титрации исследователь мог изменять дозировку препарата в соответствии с терапевтическим ответом (уровни дозировок препаратов составили 10–16 мг/сутки и 12–24 мг/сутки для сертиндола, 5–8 мг/сутки и 9–15 мг/сутки для галоперидола у пациентов с первым психотическим эпизодом и хронической шизофренией соответственно).

Во время проведения исследования допускалось назначение лоразепама в дозировке до 10 мг/сутки с целью контроля симптомов ажитации и тревоги. Так-



Рис. 1. Дизайн исследования

же допускалось назначение биперидена в дозировке до 12 мг/сутки с целью коррекции ЭПС. Однако за 48 часов перед проведением оценки когнитивных функций пациенты не должны были получать бензодиазепины или антихолинергические средства.

**Когнитивные тесты.** На момент включения в исследование, а также на 4-й и 12-й неделях терапии использовался ряд компьютеризированных когнитивных тестов (рис. 2), с помощью которых оценивались процесс обработки информации, скорость и внимание (Задания на распределение, ограниченные по времени выполнения, Reaction Time Decomposition) и регуляторная функция (Висконсинский тест сортировки карточек, WSCT).

**Задания на распределение, ограниченные по времени выполнения.** К этой группе когнитивных тестов относятся: простое задание на реагирование, задание на распознавание стимула и задание на совершение выбора.

Задания были представлены на экране монитора. В случае простого задания на реагирование пациентам предлагалось перемещать курсор с исходной точки на обозначенную цель при появлении на экране зрительного стимула (время нахождения стимула на экране – 100 мс). В задании на распознавание стимула пациенты должны были перемещать курсор с исходной точки на обозначенную цель при появлении одного из двух стимулов (квадрата и треугольника). Пациент должен был реагировать только на один из этих двух стимулов (квадрат), другой стимул (треугольник) должен был быть игнорирован (рис. 2). В задании на совершение выбора пациенту представлялись два стимула (квадрат и треугольник), каждый из которых при появлении на экране должен был быть перемещен к соответствующей ему цели (квадрат к цели 1, треугольник к цели 2). Новый стимул автома-

тически появлялся на экране в случаях, когда после 3 секунд не следовало ответа. Каждое задание проводилось 40 раз на каждом оценочном визите.

Общее время выполнения задания, то есть промежуток времени между презентацией стимула и исполнением инструкции оценивалось для каждого из трех заданий.

**Висконсинский тест сортировки карточек.** Данный тест позволяет оценить регуляторную функцию, которая включает такие параметры, как способность к обобщению, решению проблем и планированию деятельности. Тест проводился следующим образом: на экран монитора помещался ряд из 4 «карточек», на каждой из которых были представлены установленное число компонентов определенной формы и цвета. Также отдельно пациенту представлялась карточка в нижней части экрана, которую он должен был сопоставить с расположенными выше, исходя из формы, цвета и количества помещенных на них компонентах. Через секунду после получения ответа появлялась следующая карточка и задание повторялось. Предполагалось, что в процессе выполнения задания у пациента вырабатывается правильное принятие решений, исходя из ответов, которые он получает при исполнении очередного задания. Пациенту необходимо насколько это возможно быстро определять изменяющиеся критерии соответствия карточек. Новая карточка не предоставлялась до тех пор, пока не был получен ответ на текущий вопрос. В случае необходимости инструктор мог направлять пациента. В случае трех последовательных наводок задание прекращалось.

Оценивалось время реакции на выбор ответа, число правильных ответов, количество представленных карточек, общее количество ошибок, повторяющиеся ошибки, неповторяющиеся ошибки, повторяющиеся ответы. Считается, что неповторяющиеся ошиб-

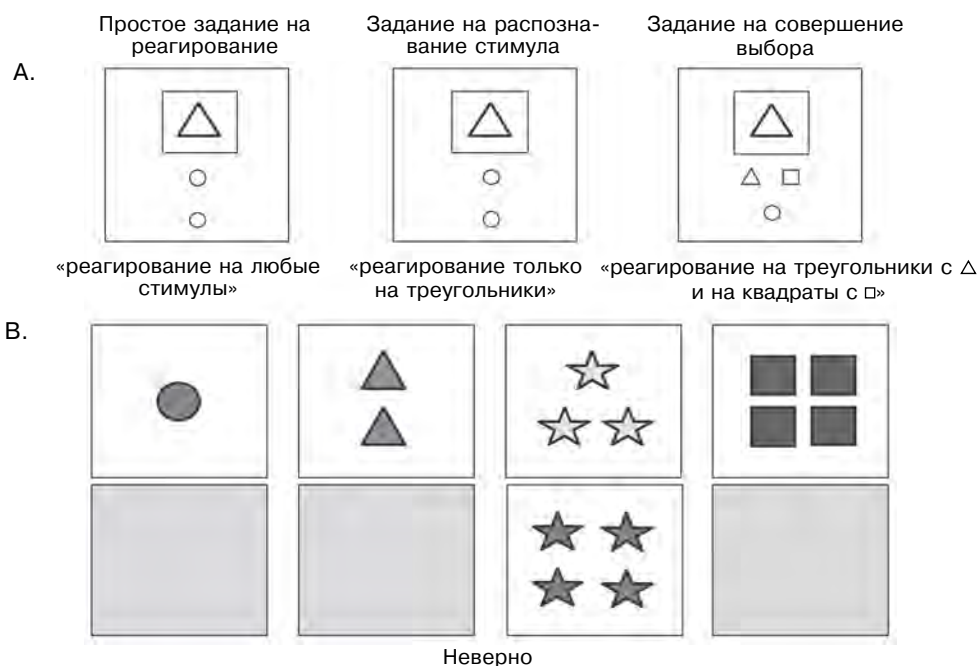


Рис. 2. Иллюстрация принципов проведения заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения (А) и Висконсинского теста сортировки карточек (В)

ки характеризуют в основном недостаток концентрации внимания, в то время как повторяющиеся ошибки – более глубокие нарушения рабочей памяти, обнаруживаемые у пациентов с шизофренией.

**Статистические методы.** В анализ были включены данные по всем пациентам, прошедшим, по крайней мере, одно исследование когнитивных функций. Каждый параметр когнитивной функции изучался с использованием дисперсионного анализа повторных измерений (likelihood-based Mixed effects Model Repeated measures). Данный анализ имеет определенные преимущества в сравнении с более часто используемым анализом с переносом последних данных вперед (LOCF) и позволяет избежать ошибок, связанных с выбытием из исследования (29, 30). Фактор повторного измерения отнесен к визиту включения в исследование, визитам на 4-й и 12-й неделях. Зависимой переменной было изменение значения с первого к последующим измерениям. К независимым переменным были отнесены значение визита, терапия. С

целью учета влияния на когнитивные функции развития ЭПС, в модель в качестве ко-переменных были включены и сходные и последующие значения шкалы SAS (Simpson and Angus scale, 44).

Анализ проводился по всей выборке в целом, а также с выделением группы пациентов с первым психотическим эпизодом. Все статистические процедуры проводились с использованием пакета статистической обработки SAS version 9,1.

## Результаты

*Исходные характеристики и распределение пациентов.* На рис. 3 представлены данные о распределении пациентов. В каждую группу было включено по 20 пациентов, которые были рандомизированы на получение двойной слепой терапии. В каждой группе было 13 пациентов с первым психотическим эпизодом и 7 пациентов с хронической шизофренией. Исследование когнитивных функций у 6 пациентов на первом визите и на 4-й неделе терапии не со-

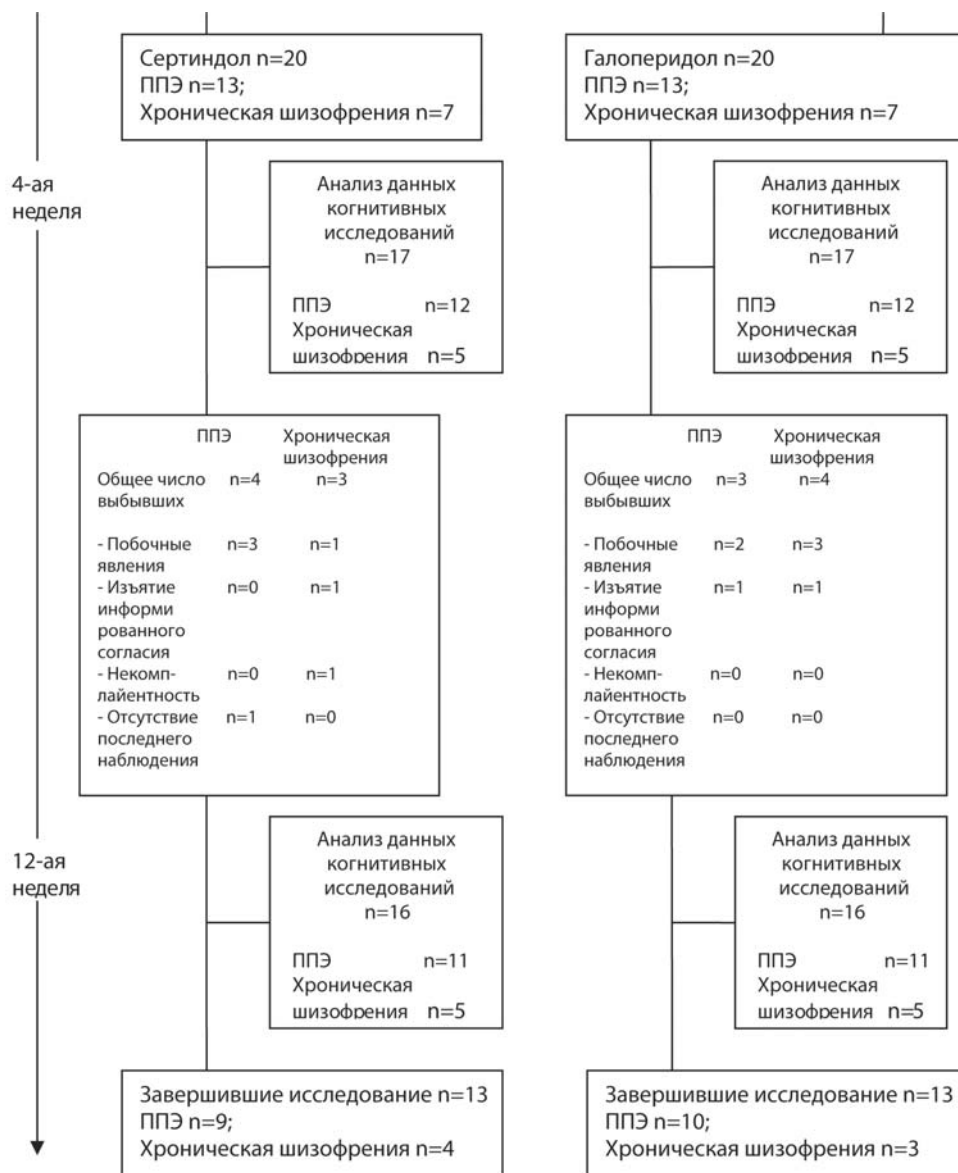


Рис. 3. Схема распределения пациентов

Примечания: ППЭ – первый психотический эпизод.

ответствовало должному уровню, их данные не были включены в общий анализ. Шесть пациентов (двое с первым психотическим эпизодом и 1 с хронической шизофренией на терапии сертиндолом и 1 с первым психотическим эпизодом и 2 хронически болеющих на терапии галоперидолом) преждевременно выбыли из исследования на этапе близком к завершению (на 9–12 неделях после начала двойного слепого периода терапии). На момент выбытия из исследования им была проведена оценка когнитивных функций, данные по которым были включены в анализ как данные, полученные на 12-й неделе терапии.

Наиболее частой причиной преждевременного прекращения терапии было развитие побочных явлений, далее – изъятие информированного согласия, невозможность последующего наблюдения и некомплайентность по отношению к приему терапии (рис. 3).

Группы были сопоставимы по демографическим показателям, длительности и возрасту начала заболевания. Средний возраст составил 28,8 лет (СО=7,2). Примерно 1/5 часть пациентов составили мужчины, что не совсем обычно для выборки пациентов с шизофренией в клинических исследованиях. В то же

время распределение по полу в обеих группах было равным (табл. 1). В каждой группе среди пациентов, данные по которым были включены в окончательный анализ, 12 были с первым психотическим эпизодом и 5 пациентов с хронической шизофренией. Средняя продолжительность текущего психотического эпизода составила 1–2,5 недели. В каждой группе 9 из 12 пациентов с первым психотическим эпизодом не получали ранее антипсихотическую терапию. Данные о тяжести клинического состояния пациентов представлены в табл. 2. На начало исследования не было отмечено значимых отличий по тяжести клинического состояния пациентов между группами в соответствии с показателями шкал PANSS и SAS. Однако значения подшкалы негативных симптомов были значительно выше среди пациентов с хронической шизофренией в группе сертиндола.

Данные результатов когнитивных исследований на начало исследования были сходными между двумя группами и представлены в табл. 3. Среднее время выполнения заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения, составило 675 мс для простого задания на реагирование, 815

Таблица 1

Исходные характеристики\*

Характеристика	Пациенты с первым психотическим эпизодом		Пациенты с хронической шизофренией		Выборка в целом	
	Сертиндол	Галоперидол	Сертиндол	Галоперидол	Сертиндол	Галоперидол
Пациенты, данные по которым вошли в анализ	12	12	5	5	17	17
Пол, n						
мужчины	2	4	1	0	3	4
женщины	10	8	4	5	14	13
Возраст (лет)						
среднее (СО)	25,9 (6,7)	30,3 (8,9)	33,2 (6,6)	30,8 (5,3)	28,1 (7,3)	30,4 (7,8)
медиана	25	31	33	29	28	29
мин., макс.	18, 38	18, 46	25, 42	27, 40	18, 42	18, 46
Вес (кг)						
среднее (СО)	60,5 (8,0)	60,2 (11,9)	68,8 (10,6)	61,6 (4,7)	62,9 (9,4)	60,6 (10,2)
медиана	61	59	72	63	61	60
мин., макс.	47, 75	45, 89	56, 82	56, 68	47, 82	45, 89
Индекс массы тела						
среднее (СО)	20,7 (1,9)	20,9 (3,0)	24,9 (6,1)	21,9 (2,5)	22,0 (3,9)	21,2 (2,8)
мин., макс.	17, 23	17, 29	21, 36	19, 26	17, 36	17, 29
Возраст начала заболевания						
среднее (СО)	25,8 (6,6)	30,2 (8,7)	24,4 (7,4)	20,4 (3,5)	25,4 (6,6)	27,3 (8,7)
медиана	25	31	23	19	23	24
мин., макс.	18, 38	18, 45	19, 37	16, 24	18, 38	16, 45
Длительность заболевания (годы)						
среднее (СО)	0,11 (0,30)	0,02 (0,01)	8,7 (4,2)	10,7 (6,4)	2,6 (4,6)	3,2 (6,0)
медиана	0,02	0,02	6,0	8,0	0,03	0,02
мин., макс.	0,01; 1,07	0,01; 1,04	5,3; 13,6	5,5; 21,2	0,01; 13,6	0,01; 21,2
Длительность текущего эпизода (нед.)						
среднее (СО)	1,2 (0,5)	1,1 (0,4)	43,1 (91,2)	2,5 (1,8)	13,5 (49,7)	1,5 (1,2)
медиана	1,1	1,1	2,6	1,7	1,1	1,1
мин., макс.	0,1; 2,1	0,7; 2,3	1,1; 206,3	1,1; 5,6	0,1; 206,3	0,7; 5,6
Ранее не получавшие терапию						
да	9	9	0	0	9	9
нет	3	3	5	5	8	8

Примечания: \* – выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ; отсутствие статистически значимых различий между группами.

## Показатели тяжести заболевания при включении в исследование\*

Шкала	Пациенты с первым психотическим эпизодом		Пациенты с хронической шизофренией		Выборка в целом	
	Сертиндол	Галоперидол	Сертиндол	Галоперидол	Сертиндол	Галоперидол
Пациенты, данные по которым вошли в анализ	12	12	5	5	17	17
Общий балл по шкале PANSS						
среднее (СО)	72,9 (21,7)	64,7 (20,6)	70,6 (9,4)	66,0 (6,2)	72,2 (18,6)	65,1(17,3)
медиана	67	61	70	68	68	63
мин., макс.	41, 109	32, 99	58, 84	57, 73	41, 109	32, 99
Подраздел позитивных симптомов шкалы PANSS						
среднее (СО)	20,2 (4,2)	18,0 (4,1)	16,6 (2,6)	20,4 (4,3)	19,1 (4,1)	18,7 (4,2)
медиана	21	19	15	18	18	18
мин., макс.	15, 27	11, 24	15, 21	16, 26	15, 27	11, 26
Подраздел негативных симптомов шкалы PANSS						
среднее (СО)	14,8 (11,1)	14,0 (9,8)	19,0 (3,1) **	13,6 (1,7)	16,1 (9,6)	13,9 (8,2)
медиана	16	16	20	14	17	15
мин., макс.	0, 33	1, 30	15, 23	11, 15	0, 33	1, 30
Общий балл по шкале SAS						
среднее (СО)	0,8 (1,5)	0,1 (0,3)	2,4 (2,7)	1,8 (2,5)	1,2 (2,0)	0,6 (1,5)
медиана	0	0	2	0	0	0
мин., макс.	0, 4	0, 1	0, 7	0, 5	0, 7	0, 5

Примечания: \* – выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ; \*\* – статистически значимая разница,  $p < 0,01$  между группами с использованием t-теста.

## Показатели когнитивных функций при включении в исследование\*

Шкала	Пациенты с первым психотическим эпизодом		Пациенты с хронической шизофренией		Выборка в целом	
	Сертиндол	Галоперидол	Сертиндол	Галоперидол	Сертиндол	Галоперидол
Пациенты, данные по которым вошли в анализ	12	12	5	5	17	17
<b>Задания на распределение, ограниченные по времени выполнения (RTD)</b>						
Время реакции (мс)						
Простое задание на реагирование						
среднее (СО)	677 (362)	586 (203)	752 (378)	829 (512)	699 (356)	657 (327)
медиана	525	585	772	611	584	605
мин., макс.	322, 1310	310, 1025	384, 1306	452, 1716	322, 1310	310, 1716
Задание на распознавание стимула						
среднее (СО)	811 (285)	764 (188)	723 (180)	1038 (358)	785 (256)	845 (270)
медиана	705	741	657	1036	698	759
мин., макс.	472, 1458	491, 1173	512, 918	651, 1545	472, 1458	491, 1545
Задание на совершение выбора						
среднее (СО)	828 (258)	873 (196)	838 (206)	971 (316)	831 (238)	902 (231)
медиана	766	893	781	963	781	895
мин., макс.	600, 1523	554, 1238	557, 1084	582, 1329	557, 1523	554, 1329
<b>Висконсинский тест сортировки карточек (WSCT)</b>						
Количество ошибок						
Общее количество ошибок						
среднее (СО)	35,5 (22,3)	31,8 (21,0)	50,2 (33,4)	33,2 (26,0)	39,8 (25,8)	32,2 (21,8)
медиана	32,0	30,5	42,0	31,0	33,0	31,0
мин., макс.	11, 88	9, 74	13, 92	10, 76	11, 92	9, 76
Повторяющиеся ошибки						
среднее (СО)	17,4 (11,5)	16,8 (11,7)	24,0 (19,3)	14,8 (13,6)	19,4 (13,9)	16,2 (11,9)
медиана	18,0	13,5	20,0	8,0	18,0	12,0
мин., макс.	5, 43	4, 41	4, 55	6, 38	4, 55	4, 41
Неповторяющиеся ошибки						
среднее (СО)	18,1 (13,6)	15,0 (12,2)	26,2 (17,1)	18,4 (13,8)	20,5 (14,7)	16,0 (12,3)
медиана	13,0	14,0	22,0	18,0	15,0	15,0
мин., макс.	6, 45	4, 46	9, 50	4, 38	6, 50	4, 46

Примечания: \* – выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ; отсутствие статистически значимых различий между группами.

мс для задания на распознавание стимула и 866 мс для задания на совершение выбора. Среднее число ошибок при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек составило 36 с учетом всех пациентов, из них 18 были неповторяющимися ошибками.

*Применяемые дозировки препаратов.* Пациенты, данные по которым были включены в анализ, получали на 4-й неделе терапии сертиндол в средней дозировке 13,7 мг/сутки (95% ДИ=12,0, 15,3) или галоперидол 6,9 мг/сутки (95% ДИ=5,7, 8,0), а на 12-й неделе – сертиндол в дозировке 11,8 мг/сутки (95% ДИ=9,8, 13,7) или галоперидол 5,8 мг/сутки (95% ДИ=4,3, 7,2). Средняя дозировка препаратов за период терапии составила для сертиндола – 12 мг/сутки, галоперидола – 6 мг/сутки.

### **Изменения по данным выполнения когнитивных тестов**

*Исходный анализ.* В соответствии со статистическими процедурами, описанными ранее, при исключении ЭПС в качестве переменных и скорректировав только по исходным когнитивным данным, терапия сертиндолом статистически значимо превосходила терапию галоперидолом по показателям выполнения всех трех заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения, на 4-й и 12-й неделях. На 4-й неделе терапии во всех группах пациенты, получавшие терапию сертиндолом, в сравнении с пациентами, получавшими терапию галоперидолом, были быстрее в выполнении простого задания на реагирование (272 мс;  $p < 0,01$ ), задания на распознавание стимула (225 мс,  $p < 0,01$ ), задания на совершение выбора (254 мс,  $p < 0,01$ ). У пациентов с первым психотическим эпизодом в группе сертиндола эти показатели были лучше в сравнении с пациентами, получавшими терапию галоперидолом, и составили 284, 290 и 266 мс, соответственно ( $p < 0,01$  по всем тестам). На 12-й неделе терапии во всех группах пациенты, получавшие терапию сертиндолом, были быстрее в выполнении простого задания на реагирование (183 мс;  $p < 0,01$ ), задания на распознавание стимула (162 мс,  $p < 0,01$ ), задания на совершение выбора (210 мс,  $p < 0,01$ ), в сравнении с пациентами, получавшими терапию галоперидолом. У пациентов с первым психотическим эпизодом эти показатели были лучше в сравнении с пациентами, получавшими терапию галоперидолом, и составили 202, 221 и 226 мс, соответственно ( $p < 0,01$  по всем тестам). Сертиндол также превосходил галоперидол по показателю совершения повторяющихся ошибок на 12-й неделе, при этом их количество было на 11,0 меньше во всех группах между пациентами с первым психотическим эпизодом ( $p = 0,0111$  и  $p = 0,0231$  соответственно). В этот же период у всех пациентов, получавших лечение сертиндолом и, в частности, пациентов с первым психотическим эпизодом, было отмечено на 3,6 и 4,7 меньше неповторяющихся ошибок, соответственно, в то время как статисти-

чески значимой этой разницей была только при сравнении групп пациентов с первым психотическим эпизодом ( $p = 0,0888$  и  $p = 0,0340$  соответственно). Не было отмечено статистически значимой разницы между терапевтическими группами в изменении показателя совершения повторяющихся и неповторяющихся ошибок на 4-й неделе терапии между всеми пациентами, за исключением пациентов с первым психотическим эпизодом, получавшими терапию сертиндолом, у которых было зафиксировано на 7,6 неповторяющихся ошибок меньше ( $p = 0,0307$ ).

*Анализ с учетом ЭПС.* Изначально предполагалось, что развитие ЭПС как следствие терапии галоперидолом, могло оказать негативное влияние на показатель улучшения когнитивных функций в этой группе пациентов. По данным шкалы SAS, у пациентов, получавших терапию галоперидолом, в сравнении с пациентами, получавшими терапию сертиндолом, было отмечено увеличение показателей на 2,3 балла с исходной величины к 4-й и 12-й неделям терапии по всем пациентам и на 2,1 и 1,9 балла к 4-й и 12-й неделям терапии, соответственно, по пациентам с первым психотическим эпизодом (табл. 4). Показатели значительно варьировали к 4-й неделе терапии и разница по значениям шкалы SAS достигла статистической значимости только к 12-й неделе ( $p = 0,0230$  при сравнении всех пациентов, но несколько отлична при сравнении пациентов с первым психотическим эпизодом –  $p = 0,1291$ ); стандартный анализ ANCOVA с исходными показателями шкалы SAS в качестве ко-переменных.

В целом данные этого анализа были сходны с результатами исходного анализа. При сравнении данных по всем пациентам, сертиндол по-прежнему достоверно превосходил галоперидол по показателям выполнения всех трех заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения, на 4-й и 12-й неделях и по совершению повторяющихся ошибок на 12-й неделе терапии. Схожие данные были получены при сравнении пациентов с первым психотическим эпизодом, хотя разница значений выполнения простого задания на реагирование и задания на совершение выбора на 4-й неделе терапии достигала минимальной статистической значимости, в связи с малым количеством пациентов в выборке. Пациенты, получавшие терапию сертиндолом, совершали меньшее количество неповторяющихся ошибок, в сравнении с пациентами, получавшими терапию галоперидолом, однако эта разница не достигала статистической достоверности. Результаты данных с учетом ЭПС представлены в табл. 5 и описаны далее.

*Изменения в выполнении заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения.* В целом, пациентам, получавшим терапию сертиндолом, требовалось меньше времени для выполнения любого из заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения, в сравнении с пациентами, получавшими терапию галоперидолом.

Во время первого измерения на этапе получения терапии (4-я нед.) пациенты в группе сертиндола на 158, 75 и 92 мс быстрее выполняли простое задание на реагирование, задание на распознавание стимула и на совершение выбора, соответственно,

в сравнении с исходным измерением, а в подгруппе пациентов с первым психотическим эпизодом эти показатели были лучше на 113, 80 и 71 мс. Пациенты в группе галоперидола в целом на 82, 107 и 119 мс медленнее справились с выполнением этих

Таблица 4

**Среднее изменение показателей шкалы SAS с исходной величины к 4-й и 12-й неделям \***

Значение по шкале SAS	Неделя	n	Выборка в целом			Пациенты с первым психотическим эпизодом			
			среднее изменение	станд. ошибка	Значение p	n	среднее изменение	станд. ошибка	Значение p
Сертиндол	4	17	0,67	1,26	0,2084	12	0,51	1,31	0,2898
Галоперидол	4	17	2,98	1,26		12	2,57	1,31	
Сертиндол	12	16	-0,69	0,68	0,0230	11	-0,20	0,85	0,1291
Галоперидол	12	16	1,64	0,68		11	1,75	0,85	

Примечания: \* – выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ; ковариационный анализ ANCOVA.

Таблица 5

**Изменения значений выполнения заданий RTD и WSCT с исходной величины к 4-й и 12-й неделям с учетом ЭПС\***

Измерение	Неделя	n	Выборка в целом			Пациенты с первым психотическим эпизодом			
			среднее изменение	станд. ошибка	Значение p	n	среднее изменение	станд. ошибка	Значение p
<b>Задания на распределение, ограниченные по времени выполнения (RTD)</b>									
Простое задание на реагирование									
Сертиндол	4	17	-158,1	52,3	0,0034	12	-112,7	64,4	0,0543
Галоперидол	4	17	81,7	53,5		12	79,8	65,6	
Сертиндол	12	16	-184,4	40,1	0,0061	11	-115,3	49,7	0,0435
Галоперидол	12	16	-19,0	37,7		11	38,9	48,5	
Задание на распознавание стимула									
Сертиндол	4	17	-74,6	46,3	0,0111	12	-80,0	60,1	0,0141
Галоперидол	4	17	106,8	47,2		12	154,7	61,1	
Сертиндол	12	16	-140,6	37,8	0,0057	11	-128,3	41,7	0,0055
Галоперидол	12	16	17,8	35,6		11	56,5	40,2	
Задание на совершение выбора									
Сертиндол	4	17	-91,9	52,0	0,0091	12	-71,1	65,7	0,0630
Галоперидол	4	17	119,1	53,4		12	119,0	67,0	
Сертиндол	12	16	-129,9	40,4	0,0016	11	-101,6	34,9	0,0026
Галоперидол	12	16	67,3	37,8		11	69,7	34,1	
<b>Висконсинский тест сортировки карточек (WSCT)</b>									
Общее количество ошибок									
Сертиндол	4	17	-3,9	3,6	0,7556	12	-5,0	4,7	0,5985
Галоперидол	4	17	-5,6	3,7		12	-1,3	4,8	
Сертиндол	12	16	-16,8	4,3	0,0387	11	-19,8	4,6	0,0287
Галоперидол	12	16	-3,8	3,8		11	-4,1	4,4	
Повторяющиеся ошибки									
Сертиндол	4	17	-1,7	2,5	0,5860	12	-0,9	3,5	0,7387
Галоперидол	4	17	-3,7	2,6		12	-2,6	3,5	
Сертиндол	12	16	-9,6	3,2	0,0144	11	-12,2	3,5	0,0158
Галоперидол	12	16	2,0	2,9		11	1,0	3,3	
Неповторяющиеся ошибки									
Сертиндол	4	17	-1,7	2,2	0,8344	12	-4,1	2,2	0,0887
Галоперидол	4	17	-2,4	2,2		12	1,6	2,2	
Сертиндол	12	16	-7,2	1,6	0,5547	11	-8,0	1,6	0,2443
Галоперидол	12	16	-5,8	1,5		11	-5,2	1,5	

Примечания: \* – выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ; дисперсионный анализ повторных измерений (Mixed-effects Model Repeated Measures).



заданий, в сравнении с исходным измерением, и на 80, 155 и 119 мс медленнее в подгруппе пациентов с первым психотическим эпизодом (табл. 5). Разница в среднем изменении времени выполнения в сторону улучшения в группе сертиндола и ухудшения в группе галоперидола достигала статистической значимости: 240 мс (все пациенты) и 193 мс (пациенты с первым психотическим эпизодом) в отношении простого задания на реагирование ( $p=0,0034$  и  $p=0,0543$  соответственно), 181 мс (все пациенты) и 235 мс (пациенты с первым психотическим эпизодом) в отношении выполнения задания на распознавание стимула ( $p=0,0111$  и  $p=0,0141$  соответственно), 211 мс (все пациенты) и 190 мс (пациенты с первым психотическим эпизодом) в отношении выполнения задания совершения выбора ( $p=0,0091$  и  $p=0,0630$  соответственно) (табл. 5).

Во время второго измерения когнитивных функций на этапе получения терапии (12-ая нед.) у пациентов в группе сертиндола отмечалось нарастание улучшения показателей выполнения всех заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения, хотя в несколько менее выраженной степени, чем во время первой оценки функций, в то время как в группе галоперидола ранее имевшее место ухудшение показателей выполнения заданий сменилось некоторым улучшением (рис. 4А, В, С). На 12-й неделе пациенты в группе сертиндола на 184, 141 и 130 мс быстрее выполняли простое задание на реагирование, задание на распознавание стимула и совершение выбора в сравнении с исходным измерением, соответственно, а в подгруппе пациентов с первым психотическим эпизодом эти показатели были лучше на 115, 128 и 102 мс (табл. 5). На 12-й неделе в группе галоперидола у всех пациентов в сравнении с исходным измерением было отмечено улучшение выполнения простого задания на реагирование на 19 мс, а задания распознавание стимула и совершение выбора выполнялись на 18 и 67 мс медленнее, соответственно. Пациенты с первым психотическим эпизодом на 39, 67 и 70 мс медленнее выполняли простое задание на реагирование, задание на распознавание стимула и совершение выбора в соответствии, в сравнении с исходными данными (табл. 5). На 12-й неделе разница во времени выполнения между двумя терапевтическими группами была статистически значимой, с лучшими показателями в группе сертиндола: 165 мс (все пациенты) и 154 мс (пациенты с первым психотическим эпизодом) в выполнении простого задания на реагирование ( $p=0,0061$  и  $p=0,0435$  соответственно), 158 мс (все пациенты) и 185 мс (пациенты с первым психотическим эпизодом) в выполнении задания на распознавание стимула ( $p=0,0057$  и  $p=0,0055$  соответственно), 197 мс (все пациенты) и 171 мс (пациенты с первым психотическим эпизодом) в выполнении задания совершения выбора ( $p=0,0016$  и  $p=0,0026$ , соответственно) (табл. 5).

*Изменения показателей выполнения Висконсинского теста сортировки карточек (общее ко-*

*личество ошибок, повторяющиеся ошибки, неповторяющиеся ошибки).* В среднем, при исходном измерении, до назначения препарата, пациенты в группе сертиндола совершили несколько большее количество ошибок при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек в сравнении с пациентами в группе галоперидола (табл. 3). К 4-й неделе терапии эти показатели между группами приблизились к равным. В дальнейшем эти показатели в группе сертиндола продолжали улучшаться в противоположность тому, что происходило в группе галоперидола. В табл. 5 представлены данные статистического анализа об изменении показателя совершения ошибок с исходного уровня. На 12-й неделе терапии пациенты, получавшие сертиндол, выполняли задание статистически значимо лучше в сравнении с группой галоперидола. У пациентов в группе сертиндола было отмечено на 13 (все пациенты) и 16 (пациенты с первым психотическим эпизодом) ошибок меньше, чем в группе галоперидола ( $p=0,0387$  и  $p=0,0287$  соответственно).

Несмотря на разницу в совершении общего количества ошибок между двумя терапевтическими группами, разделение на повторяющиеся и неповторяющиеся ошибки позволило получить более дифференцированный результат. Не было отмечено различий в совершении неповторяющихся ошибок, в то время как результаты по совершению повторяющихся ошибок значимо различались. Было заметно различное влияние терапии на частоту совершения повторяющихся ошибок (табл. 5, рис. 5А). Это было особенно очевидно во время второго измерения на 12-й неделе.

В группе сертиндола было отмечено значимое уменьшение показателя совершения повторяющихся ошибок за весь период терапии, со средним снижением к 12-й неделе на 9,6 (все пациенты) и 12,2 (пациенты с первым психотическим эпизодом) ошибки. В противоположность этому, в то время как к 4-й неделе терапии в группе галоперидола также отмечалось улучшение этих показателей, в дальнейшем они стали ухудшаться – к 12-й неделе было отмечено увеличение на 2,0 (все пациенты) и 1,0 (пациенты с первым психотическим эпизодом) ошибки. При сравнении обеих терапевтических групп, в группе сертиндола было отмечено на 11,6 (все пациенты) и 13,2 (пациенты с первым психотическим эпизодом) меньше повторяющихся ошибок ( $p=0,0144$  и  $p=0,0158$  соответственно) в сравнении с группой галоперидола. Число совершения неповторяющихся ошибок уменьшилось в обеих группах за период терапии (табл. 5, рис. 5В). Для пациентов в группе сертиндола среднее снижение с исходной величины к 12-й неделе составило 7,2 (все пациенты) и 8,0 ошибки (пациенты с первым психотическим эпизодом), а в группе галоперидола – 5,8 (все пациенты) и 5,2 ошибки (пациенты с первым психотическим эпизодом). Разница между двумя группами составила 1,4 (все пациенты) и 2,7 ошибки (пациенты с первым психотическим эпизо-

дом) ( $p=0,05547$  и  $p=0,2443$  соответственно) с преимуществом в группе сертиндола.

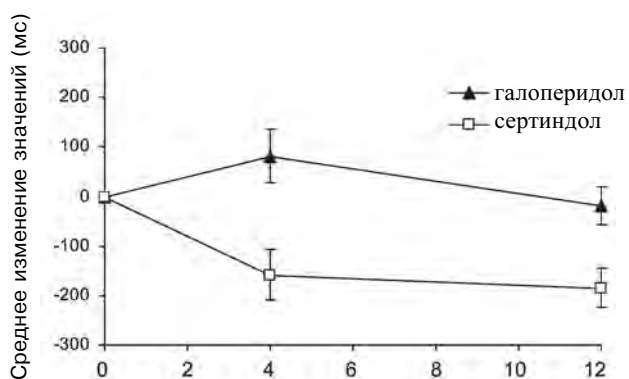
### Обсуждение

В данном исследовании сравнивалось влияние терапии сертиндолом и галоперидолом на состояние когнитивных функций у пациентов с шизофренией. Был использован ряд компьютеризированных заданий для оценки состояния зрительно-моторной деятельности головного мозга. Найденные различия между двумя терапевтическими группами могут помочь понять состояние когнитивных функций при шизофрении. Получены новые данные о значимости эффектов терапии на состояние когниции.

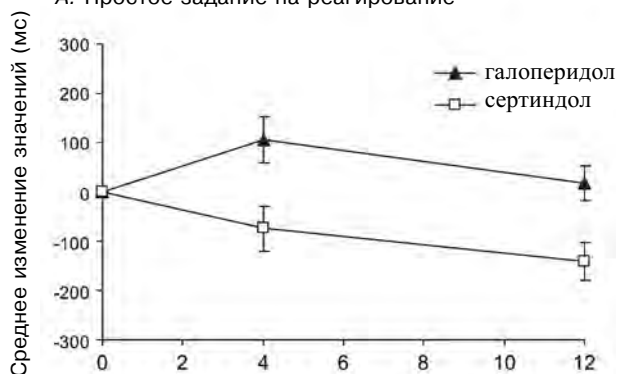
Ранее проведенные нашей группой исследования подтвердили то, что особые количественные и ка-

чественные изменения когнитивных функций могут быть продемонстрированы при сравнении пациентов с первым психотическим эпизодом с контрольной группой здоровых лиц (22). Следуя этим предположениям, в настоящем исследовании, компьютеризированные версии Висконсинского теста сортировки карточек (16) и заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения (23), были применены в группах пациентов с первым психотическим эпизодом и пациентов с хронической шизофренией. Результаты подтвердили предположение о том, что использование таких заданий у больных, находящихся на разных этапах заболевания, может помочь выявить определенные специфические феномены.

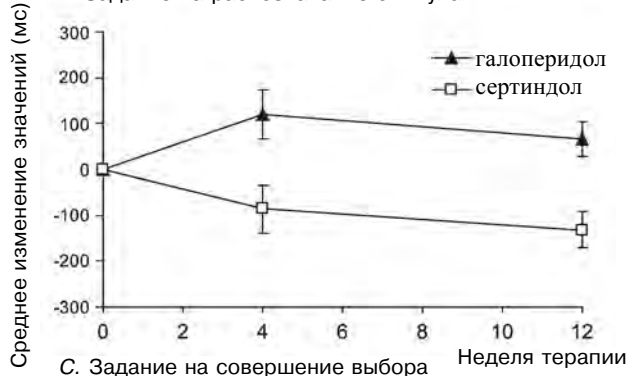
*Влияние терапии и изменение с течением времени.* Изначально предполагалось, что применение галоперидола, препарата с высоким аффинитетом к  $D_2$ -рецепторам, негативно сказывается на выполнении всех заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения. Это означает, что весь зрительно-пространственный проводящий путь находится под негативным влиянием галоперидола. Напротив, пациенты, получавшие терапию атипичным препаратом сертиндолом, продемонстрировали значительное улучшение по всем параметрам данного задания. Несмотря на небольшое число пациентов, результаты по выборке в целом соответствовали данным по подгруппе пациентов с первым психотическим эпизодом. Известно, что антагонизм



А. Простое задание на реагирование



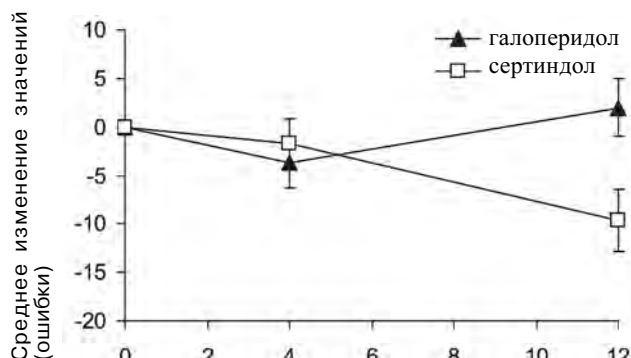
В. Задание на распознавание стимула



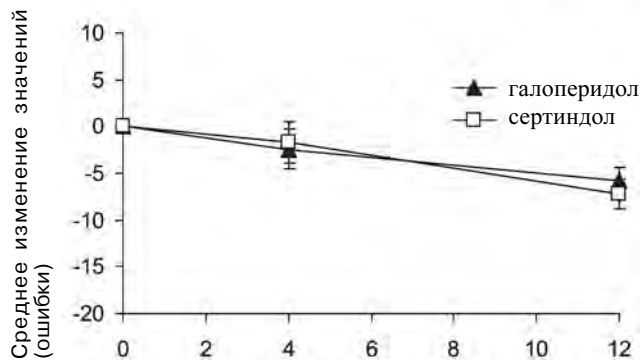
С. Задание на совершение выбора

Рис. 4. Среднее изменение показателей выполнения заданий на распределение, ограниченных по времени выполнения с учетом ЭПС

Примечания: Выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ.



А. Повторяющиеся ошибки



В. Неповторяющиеся ошибки

Рис. 5. Среднее изменение показателей выполнения Висконсинского теста сортировки карточек с учетом ЭПС

Примечания: Выборка пациентов, данные по которым вошли в анализ.

сертиндола в отношении 5-HT<sub>2A</sub>- и 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов положительно влияет на состояние когнитивных функций. В исследованиях на животных было показано, что антагонизм по отношению к 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторам увеличивает концентрацию внеклеточного дофамина в префронтальной коре крыс, что может оказать положительный эффект на когницию (27, 42). В соответствии с данными исследований, в которых изучались антагонисты 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов, можно сделать выводы о том, что влияние на 5-HT<sub>6</sub>-рецепторы может иметь значение для улучшения состояния когнитивных функций (8, 15, 17, 24, 48).

Другим важным аспектом явилось наблюдение за изменениями показателей в динамике. И вновь при сравнении данных, полученных во время трех измерений, была обнаружена значимая разница между двумя препаратами. В то время как у пациентов в группе галоперидола после 4-й недели отмечалось ухудшение показателей, у пациентов в группе сертиндола, напротив, отмечалось их улучшение. Тем не менее, к 12-й неделе в обеих группах было отмечено улучшение показателей в сравнении с исходными величинами. При совмещении обоих временных промежутков, наилучшие показатели наблюдались в группе сертиндола, более того, вторичное улучшение показателей в группе галоперидола с трудом уравнивало прежнее ухудшение. Последнее приводит к размышлениям о необходимости использования компенсаторных механизмов в группе галоперидола, в отличие от применения сертиндола. Могут быть сделаны предположения, что пациенты, продемонстрировавшие ухудшение на галоперидоле в течение первых 4-х недель, нуждаются в том, чтобы имеющиеся у них психические ресурсы превзошли данное негативное воздействие, в то время как пациенты, получавшие терапию сертиндолом, не испытывали негативное влияние терапии в первом периоде и поэтому незамедлительно продемонстрировали улучшение. Во время второго периода наблюдения у пациентов продолжалось нарастание улучшения в соответствии с их прежним уровнем функционирования.

*Исключение ЭПС как причины имеющихся различий между группами.* В заключение была рассмотрена точка зрения о том, что развитие ЭПС могло явиться основной причиной различий между традиционным и атипичным препаратами. В данном исследовании оба препарата обладали различным аффинитетом к дофаминовым рецепторам. Это различие было учтено с использованием при проведении статистического анализа корректировки по ЭПС и введением данных шкалы SAS в качестве переменных. В дополнение, с целью различения между сенсорными и моторными процессами, задания на распределение, ограниченные по времени выполнения, позволили оценить двигательную задержку (время необходимое для визуальной обработки) и время совершения движений (двигательный компонент выполнения задания). В отношении обоих показателей (двигательной задержки и двигательного компонента выполнения задания) пациенты в группе сертиндола демонстрировали лучшие показатели в сравнении с группой галоперидола. Из этого следует, что, по крайней мере, в данном исследовании имевшие место когнитивные нарушения являлись следствием не только ЭПС, но и других причин. Это находит подтверждение в данных M.Weiser и соавт. (46), которые сообщали о том, что пациенты, получавшие терапию рисперидоном, испытывали ЭПС, сходные по тяжести с таковыми у пациентов, получавших терапию галоперидолом. Однако выполнение ими заданий, включающих зрительно-моторные навыки и внимание, было сходным с пациентами, получавшими другой атипичный антипсихотик со значительно меньшим аффинитетом к D<sub>2</sub>-рецепторам, а именно оланзапин.

Настоящее исследование подтверждает различие влияния сертиндола и галоперидола на когнитивные функции с преимуществом в данном аспекте в пользу сертиндола, особенно в отношении когнитивных нарушений, специфических для шизофрении.

Данная работа показала также необходимость проведения исследований в разные периоды заболевания для определения особенностей влияния препаратов на головной мозг и для лучшего понимания его функционирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 18. – P. 63–101.
2. Baldessarini R., Frankenburg F. Clozapine: a novel antipsychotic drug // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 746–754.
3. Brekke J., Kay D., Lee K., Green M. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 80. – P. 213–225.
4. Callicott J., Ramsey N., Tallent K. et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 18. – P. 186–196.
5. Callicott J., Bertolino A., Mattay V. et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited // *Cerebral Cortex*. – 2000. – Vol. 10. – P. 1078–1092.
6. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 1978. – Vol. 135. – P. 165–173.
7. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 17–22.
8. Dawson L., Nguyen H., Li P. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25. – P. 662–668.
9. Farde L., Nordstrom A., Wiesel F. et al. Positron emission tomography analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49. – P. 538–544.

10. Frith C., Done D. Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action // *Psychol. Med.* – 1989. – Vol. 19. – P. 359–363.
11. Gallhofer B., Bauer U., Lis S. et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1996. – Vol. 6. – P. S13–S20.
12. Gardner D., Baldessarini R., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview // *CMAJ.* – 2005. – Vol. 172. – P. 1703–1711.
13. Goldberg T., Greenberg R., Griffin S. et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 162. – P. 43–48.
14. Green M., Satz P., Ganzell S., Vaclav J. Wisconsin card sorting test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn deficit // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 62–67.
15. Hatcher P., Brown V., Tait D. et al. 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists improve performance in an attentional set shifting task in rats // *Psychopharmacology.* – 2005. – Vol. 181. – P. 253–259.
16. Heaton R.K., Chelune G.J., Taley J.L. et al. Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded. – Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1993.
17. Hirst W., Stean T., Rogers D. et al. SB-399885 is a potent, selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 553. – P. 109–119.
18. Hofer A., Rettenbacher M., Edlinger M. et al. Outcomes in schizophrenia outpatients treated with amisulpride or olanzapine // *Pharmacopsychiatry.* – 2007. – Vol. 40. – P. 1–8.
19. Joel D., Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated // *Neuroscience.* – 1994. – Vol. 63. – P. 363–379.
20. Kane J., Tamminga C. Sertindole (Serdolect): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 1997. – Vol. 6. – P. 1729–1741.
21. Kay S., Fiszbein A., Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
22. Krieger S., Lis S., Gallhofer B. Cognitive subprocesses and schizophrenia. A reaction-time decomposition // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 408. – P. 18–27.
23. Krieger S., Lis S., Janik H. et al. Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naïve schizophrenia: an analysis of N-back performance // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1206–1208.
24. Lacroix L., Dawson L., Hagan J., Heidebreder C. 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-271046 enhances extracellular levels of monoamines in the rat medial prefrontal cortex // *Synapse.* – 2004. – Vol. 51. – P. 158–164.
25. Leucht S., Lasser R. The concepts of remission and recovery in schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* – 2006. – Vol. 39. – P. 161–170.
26. Lewis D., Lieberman J. Catching up on schizophrenia. Natural history and neurobiology // *Neuron.* – 2000. – Vol. 28. – P. 325–334.
27. Liegeois J., Ichikawa J., Meltzer H. 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 947. – P. 157–165.
28. Lublin H. Cognitive dysfunction in schizophrenia. Editorial // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 408. – P. 5–9.
29. Mallinckrodt C., Clark W., David S. Accounting for drop out bias using mixed-effects models // *J. Biopharmaceutical Statistics.* – 2001. – Vol. 11. – P. 9–21.
30. Mallinckrodt C., Clark W., David S. Type I error rates from mixed-effects model repeated measures compared with fixed-effects ANOVA with missing values imputed via LOCF // *Drug Information J.* – 2001. – Vol. 35. – P. 1215–1225.
31. Manoach D. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 285–298.
32. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U., Lis S. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30. – P. 35–42.
33. Meyer-Lindenberg A., Poline J.P., Kohn P. et al. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1809–1817.
34. Mungas D., Magliozzi J., Laubly J., Blunden D. Effects of haloperidol on recall and information processing in verbal and spatial learning // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 14. – P. 181–193.
35. Nordstrom A., Farde L., Nyberg S. et al. D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, and 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1444–1449.
36. Nuechterlein K. Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories // *Schizophr. Bull.* – 1977. – Vol. 3. – P. 373–428.
37. Nuechterlein K., Dawson M. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders // *Schizophr. Bull.* – 1984. – Vol. 10. – P. 160–203.
38. Nyberg S., Nordstrom A., Halldin C., Farde L. Positron emission tomography studies on D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man // *Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 10. – P. 81–85.
39. Nyberg S., Olsson H., Nilsson U. et al. Low striatal and extra-striatal D<sub>2</sub> receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole // *Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 162. – P. 37–41.
40. O'Reilly R., Noelle D., Braver T., Cohen J. Prefrontal cortex and dynamic categorization tasks: representational organization and neuromodulatory control // *Cerebral Cortex.* – 2002. – Vol. 12. – P. 246–257.
41. Rodefer J., Nguyen T., Arnt J. The effects of antipsychotics on cognitive deficits produced by subchronic PCP administration in a rodent attentional ED/ID set-shifting task // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 9. – P. S140.
42. Schmidt C., Fadayel G. The selective 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist, MDL 100,907, increases dopamine efflux in the prefrontal cortex of the rat // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 273–279.
43. Simpson G., Angus J. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1970. – Vol. 212. – P. 11–19.
44. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia // *J. Abnorm. Psychol.* – 1989. – Vol. 98. – P. 367–380.
45. Weinberger D., Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. S29–S36.
46. Weiser M., Shneider-Beeri M., Nakash N. et al. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 46. – P. 81–89.
47. Weiss E., Bilder R., Fleischacker W. The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia // *Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 162. – P. 11–17.
48. Woolley M.L., Marsden C., Fone K. 5-HT<sub>6</sub> receptors Current Drug Targets // *CNS and Neurol. Dis.* – 2004. – Vol. 3. – P. 59–79.
49. Zimbardo D., Kane J., Tamminga C. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 782–791.

## COURSE OF RECOVERY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: A RANDOMISED DOUBLE-BLIND STUDY COMPARING SERTINDOLE AND HALOPERIDOL

B. Gallhofer, P. Jaanson, A. Mittoux, P. Tanghoj, S. Lis, S. Krieger

**Objective:** To compare the impact of sertindole and haloperidol on cognitive function in patients suffering from schizophrenia.

**Methods:** In a 12 week trial, of the 40 patients randomised to treatment, 34 (17 sertindole and 17 haloperidol) were included in the analysis set. Cognitive sub-processes were investigated with the Reaction Time Decomposition (RTD) method and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), at baseline, week 4 and week 12.

**Results:** In executive function, i.e. set shifting tasks, sertindole reversed cognitive deficits significantly more than haloperidol. It was

demonstrated that this atypical drug improved cognitive processing independently of motor function. Patients receiving sertindole markedly improved on the RTD task at week 4 and continued to improve (although at a slower rate) at week 12, those patients receiving haloperidol showed marked impairment at week 4 with partial recovery by week 12.

**Conclusion:** The study demonstrated two distinct processes of action on cognition between sertindole and haloperidol and the marked beneficial effects of sertindole, particularly in parameters that are regarded as schizophrenia-related cognitive disturbances.