

phrenia: replication across samples // J Schizophr. Res. 1995. 14. P. 229–234.
 24. Mergui J, Jaworowski S, Lerner V. Quetiapine-Associated Depression in a Patient With Schizophrenia // Clin Neuropharmacol. 2005 May/June. 28(3). P. 133–135.
 25. Padla D. Quetiapine resolves psychotic depression in an adolescent boy // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2001 Summer. 11(2). P. 207–208.
 26. Papakostas G.I., Petersen T.J., Nierenberg A.A. et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder // J Clin Psychiatry. 2004. 65(2). P. 217–221.
 27. Roy A. Do neuroleptics cause depression // Biol. Psychiatry. 1984. 19. P. 777–781.
 28. Roy A. Suicidal behavior in schizophrenia // In depression in schizophrenia (eds R. Williams and J.T. Daibyl) Plenum Publishing Corporation, N.Y., 1989.
 29. Siris S.G. et al. Postpsychotic depression and negative symptoms: An inves-

tigation of syndromal overlap // American Journal of Psychiatry. 1988. Vol. 145. № 12. P. 1532–1537.
 30. Tollefson G.D., Holman S.L., Saylor M.E. et al. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features // J. Clin. Psychiatry. 1994. Vol. 55. P. 50–59.
 31. Tollefson G.D., Andersen S.W., Tran P.V. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone // Biol Psychiatry. 1999. Aug 1. 46(3). P. 365–73.
 32. Van Putten T., P.R. May Akinetic depression in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1978. 35. P. 1102–1107.
 33. Weizman R, Weizman A. Use of atypical antipsychotics in mood disorders // Curr Opin Investig Drugs. 2001. Jul. 2(7). P. 940–945.

Сравнительная эффективность и переносимость растворов рисперидона и галоперидола при лечении обострений параноидной шизофрении (первое отечественное независимое двойное слепое контролируемое исследование)

С.Н. Мосолов, М.В. Кузавкова,
М.А. Сайкин, А.А. Шафаренко,
И.В. Тимофеев

Московский НИИ психиатрии Росздрава

РЕЗЮМЕ

Методы

Обследовано 60 больных (27 мужчин и 33 женщины, средний возраст $38,3 \pm 2,5$ лет) с обострениями параноидной шизофрении (F-20.0). Больные были рандомизированы в две группы, в каждой из которых двойным слепым методом проводилась терапия одним из растворов: рисперидон (РИС) применялся в средней дозе $4,54 \pm 0,48$ мг/сут, а галоперидол (ГАЛ) – $18,08 \pm 1,42$ мг/сут. Оценка клинической эффективности независимым исследователем проводилась в 0, 4, 7, 14, 28-й дни терапии с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Оценивалось также количество респондеров, к которым относились больные не менее чем с 25 % редукцией психопатологической симптоматики.

Результаты

Редукция суммарного балла по шкале PANSS за 28 дней терапии составила в группе, получавшей РИС, 32,4 %, а в группе, получавшей ГАЛ, – 29,8 %. Позитивная психопатологическая симптоматика редуцировалась на 47,1 и 46,2 % соответственно. Отмечались статистически достоверные различия в сроках начала действия препаратов в пользу РИС на 3-й и 7-й дни терапии. Редукция негативной симптоматики при терапии РИС была значимо более существенной (11 %), чем при ГАЛ (4,2 %), при применении которого в течение первой недели лечения отмечалось усиление негативной симптоматики ($p < 0,001$). К концу терапии количество респондеров в группе, получавшей РИС, было достоверно больше (63,3 %), чем в группе, получавшей ГАЛ (46,7 %) ($p < 0,05$). Число больных, нуждавшихся в коррекции экстрапирамидных симптомов, было достоверно выше в группе, получавшей ГАЛ (97 %), по сравнению с группой, принимавшей РИС (20 %). Суточные дозы корректоров при назначении РИС не превышали 4 мг, тогда как при приеме ГАЛ они составляли 7 мг (медиана) ($p < 0,05$).

Выводы

Раствор РИС для приема внутрь является эффективным средством для лечения обострений шизофрении. Различия между РИС и ГАЛ заключаются в более пропорциональном воздействии атипичного антипсихотика на все кластеры шизофренической симптоматики, включая негативную симптоматику, агрессивность и психомоторное возбуждение, более ранних сроках начала наступления эффекта, а также в более редком развитии экстрапирамидной побочной симптоматики.

ВВЕДЕНИЕ

Появление более чем полвека назад в клинической практике нейролептиков позволило во многом решить задачу быстрого купирования острых психотических состояний, сопровождающихся ажитацией, психомоторным возбуждением, агрессивным поведением и галлюцинаторно-бредовой симптоматикой. Эталонном для купирования подобных состояний считается внутримышечное введение галоперидола из-за очевидных преимуществ в виде надежной формы доставки лекарственного средства и скорости наступления эффекта. Вместе с тем, наряду с антипсихотической активностью, препарат обладает выраженными экстрапирамидными побочными эффектами, вызывая, в частности, острые дистонические реакции, паркинсонизм и акатизию.

Появление современного поколения антипсихотических препаратов позволило по-новому взглянуть на лечение обострений шизофрении. Многочисленные исследования обнаружили равную эффективность атипичных антипсихотиков, в

частности рисперидона (РИС), по влиянию на продуктивную симптоматику при сравнении с галоперидолом (ГАЛ). Помимо купирования бреда и галлюцинаций, атипичные антипсихотики оказывают воздействие также и на негативную симптоматику и явления нейрокогнитивного дефицита, которые, по мнению современных исследователей, являются более важными факторами, определяющими социальный прогноз у больных шизофренией. ГАЛ за счет развития экстрапирамидных побочных симптомов, наоборот, может усиливать вторичную негативную симптоматику. Кроме того, атипичные антипсихотики обладают более благоприятным профилем переносимости, вызывая меньшее число побочных неврологических эффектов по сравнению с классическими препаратами.

До сих пор применение атипичных антипсихотиков для лечения острых психотических состояний затруднялось наличием исключительно таблетированных форм препаратов. Поэтому появление раствора РИС для приема внутрь значительно расширяет возможности его применения. Фармакокинетические исследования показали лишь незначительные отличия в скорости нарастания концентрации РИС в плазме крови по сравнению с применением внутримышечных форм традиционных нейролептиков, что позволяет применять раствор РИС в качестве альтернативы на начальных этапах купирования острых психотических состояний. Проведенное пилотное исследование не обнаружило существенных различий между внутримышечным введением ГАЛ или применением раствора РИС для приема внутрь в сочетании с лоразепамом у острых психотических больных с явлениями ажитации и агрессивности [9], как и последовавшее рандомизированное исследование Gharabawi G. et al. (2001). В ряде открытых отечественных исследований также были подтверждены преимущества приема раствора РИС [1–3, 7, 8]: РИС быстрее, чем ГАЛ, купировал острую продуктивную психотическую симптоматику и превосходил этот препарат по влиянию на негативную симптоматику. Однако до настоящего времени качественного, с точки зрения доказательной медицины, сравнительного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности и переносимости питьевых растворов РИС и ГАЛ при лечении острых психотических состояний у больных шизофренией не проводилось.

Целью настоящего исследования являлось сравнение клинической эффективности и переносимости растворов РИС и ГАЛ в каплях при купировании обострений параноидной шизофрении с использованием высокодоказательных методов двойной слепой оценки и независимого от спонсорской поддержки компаний-производителей.

ДИЗАЙН И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались больные мужского и женского пола от 18 до 65 лет, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, находившиеся на лечении в стационаре с диагнозом по МКБ-10: шизофрения параноидная (F-20.0), с выраженностью психопатологической симптоматики не менее 4 баллов к моменту начала исследования по Шкале общего клинического впечатления (CGI) и суммарным баллом не менее 80 по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS).

Не включались больные с органическими заболеваниями ЦНС; острыми и хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения;

глаукомой; пациенты с клинически значимыми отклонениями от нормы лабораторных показателей на момент начала исследования; пациенты, получавшие депонированные формы нейролептиков в течение 4 недель до первого визита; а также женщины в период беременности и лактации.

Прекращение участия больного в исследовании было возможно по следующим причинам: из-за ошибочного включения в исследование, при отказе пациента от участия в исследовании, из-за серьезного нежелательного явления и при ухудшении или изменении психического состояния, требовавшего назначения препаратов, запрещенных протоколом. К запрещенной сопутствующей терапии были отнесены все дополнительные психотропные средства в течение всего исследования, кроме бензодиазепинов (диазепам, лоразепам, феназепам, нитразепам), которые назначались симптоматически для купирования выраженного психомоторного возбуждения и бессонницы, и корректоров нейролептической терапии (тригексифенидил), которые применялись при развитии экстрапирамидных побочных эффектов.

Больные рандомизированно (методом случайных чисел) были распределены в две терапевтические группы. В первой больные получали РИС, во второй – ГАЛ.

Курс терапии РИС или ГАЛ составил 4 недели. В случае наличия предшествующей терапии проводился короткий (двое суток) период отмены («wash-out»). Исследуемые препараты назначались больным по официально рекомендуемым методикам, в соответствии с инструкциями [6]. РИС в растворе для приема внутрь назначали по следующей схеме: первые сутки – 2 мг, вторые сутки – 4 мг, третьи сутки – 6 мг, поделенные на два приема. В дальнейшем оптимальную дозу подбирали индивидуально, но не более 6 мг в сутки. ГАЛ в растворе для приема внутрь применялся по следующей схеме: в первые сутки – 10 мг, далее в возрастающей дозе, ориентируясь на эффективность и переносимость, вплоть до 30 мг/сут, поделенных на три приема.

Для соблюдения слепого дизайна исследования препараты выдавались пациентам растворенными в молоке с одинаковой кратностью приема – три раза в сутки, при этом больные, принимавшие РИС, получали препарат утром и днем, а в вечерней порции молока препарата не содержало, тогда как больные, получавшие ГАЛ, принимали точную дозу препарата в три приема, с несколько более высокой дозой в вечерние часы.

Эффективность препаратов оценивалась независимым исследователем, не имеющим информации о характере проводимой терапии, с использованием валидизированной отечественной версии Шкалы позитивных и негативных синдромов PANSS [4, 14] и Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Оценка динамики психопатологической симптоматики по шкалам проводилась до терапии (фон), а также в 1, 3, 7, 14 и 28-й дни лечения. Сравнительная оценка общей эффективности препаратов проводилась путем подсчета числа респондеров терапии, к которым относились больные, в течение лечения ответившие на терапию антипсихотиками не менее чем 25 % редуцией суммарного балла по шкале PANSS.

Безопасность препаратов и побочные неврологические эффекты оценивались посредством регистрации всех неблагоприятных явлений, возникших в ходе исследования, а также с помощью Шкалы Симпсона–Ангуса (SAS) [16].

Статистический анализ основных параметров эффективности терапии был проведен слепо, до

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных в сравниваемых терапевтических группах (до начала терапии)

Показатели	Рisperидон	Галоперидол
Общее число пациентов в группе	30	30
Пол: муж./жен.	13/17	15/15
Возраст	36 ± 2,8	40 ± 2,0
Средняя продолжительность заболевания	11,4 ± 3,2	13,2 ± 4,1
Сумма баллов по шкале PANSS до начала терапии (0 день)	100,9 ± 2,2	102,7 ± 2,5
Сумма баллов по подшкале позитивной симптоматики (сумма пп. 1–7)	24,9 ± 0,8	26,1 ± 0,9
Сумма баллов по подшкале негативной симптоматики (сумма пп. 8–14)	22,7 ± 0,9	24,5 ± 1,0
Сумма баллов по подшкале общепсихопатологической симптоматики (сумма пп. 15–30)	53,4 ± 1,2	52,2 ± 1,37
Сумма баллов по шкале агрессивности (дополнительные пункты)	8,6 ± 0,5	8,2 ± 0,7
Композитный индекс	0,91	0,94
Оценка по шкале CGI-S, п/‰:		
здоров	0	0
пограничное состояние	0	0
слабые психические нарушения	0	0
умеренные психические нарушения	11/36,7	9/30,0
выраженные психические нарушения	12/40,0	15/50
тяжелые психические нарушения	7/23,3	4/13,3
крайне тяжелые психические нарушения	0	2/6,7
Сумма баллов по шкале Симпсона–Ангуса	8,2 ± 2,6	8,1 ± 3,3

раскрытия кодов терапевтических групп. Использовались стандартные статистические методы и метод Каплана–Мейера (survival analysis) с использованием программы Statistica (версия 6.0). Межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, рассчитывались по ординарному t-критерию Стьюдента, для относительных величин – по критерию Фишера; для качественных признаков – по тетрахорическому коэффициенту сопряженности χ^2 или по критерию Манна–Уитни. Пропущенные данные замещались методом LOCF (продвижением последнего доступного наблюдения).

Характеристика больных и терапии в исследовании

Общее число больных, включенных в исследование, составило 60 человек (27 мужчин и 33 женщины, средний возраст – 38,3 ± 2,5 лет, средняя продолжительность заболевания – 12,3 ± 3,7), страдающих параноидной шизофренией (F20.0), по 30 больных в каждой терапевтической группе. До окончания 4-недельного курса терапии из исследования выбыло 15 больных (6 больных в группе, получавшей РИС, и 9 – в группе ГАЛ). Из них 5 больных выбыли по причине отзыва информированного согласия (два пациента из получавших РИС и три – ГАЛ), у 10 больных (4 из группы РИС, 6 из группы ГАЛ) на ранних этапах лечения развилось выраженное психомоторное возбуждение, не купирующееся присоединением бензодиазепинов и потребовавшее внесения изменений в терапию, не предусмотренных протоколом исследования. Основные клинико-демографические характеристики больных в сравниваемых терапевтических группах представлены в табл. 1.

Статистически значимых различий по таким клиническим параметрам, как соотношение по полу и возрасту больных, средняя продолжительность заболевания, выраженность психопатологической симптоматики и удельный вес различных групп симптомов, между группами, получавшими РИС и ГАЛ, выявлено не было. Все больные наблюдались в стационарных условиях, и их состояние характеризовалось достаточной остротой психоза

Таблица 2. Количество респондеров в зависимости от сроков терапии с 25 % редукцией симптоматики по шкале PANSS

Препарат	Рisperидон, n = 30	Галоперидол, n = 30
Критерии эффективности	25 % редукция	
Сроки терапии, день	Число пациентов, п/‰	
1	–	–
3	7/23,3***	2/6,7
7	10/33,3***	5/16,7*
14	17/56,7***	8/26,7*
28	19/63,3***	14/46,7**

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ (по сравнению с ГАЛ); $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ (по сравнению с фоном).

(сумма баллов по шкале PANSS в среднем по терапевтическим группам была больше 100) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – более 8 в обеих группах). По шкале CGI-S в обеих группах преобладали больные с выраженными психическими нарушениями. У всех больных на момент начала терапии наблюдалось обострение параноидной, в первую очередь галлюцинаторно-бредовой, симптоматики (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой явилась причиной госпитализации.

В связи с тем что большинство пациентов до начала исследования получали антипсихотическую терапию (на дому до госпитализации, а также в течение нескольких дней в стационаре до начала клинического исследования), у них отмечалась той или иной степени выраженности экстрапирамидная симптоматика. Выраженность экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона–Ангуса до начала исследования в группе РИС составила 8,2 ± 2,6 балла, в группе ГАЛ – 8,1 ± 3,3 балла. Кроме того, 22 (73,3 %) пациента из группы РИС и 23 (76,7 %) из группы ГАЛ получали корректоры до начала участия в клиническом исследовании.

Среднесуточная доза РИС составила 4,54 ± 0,48 мг, среднесуточная доза ГАЛ – 18,08 ± 1,42 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

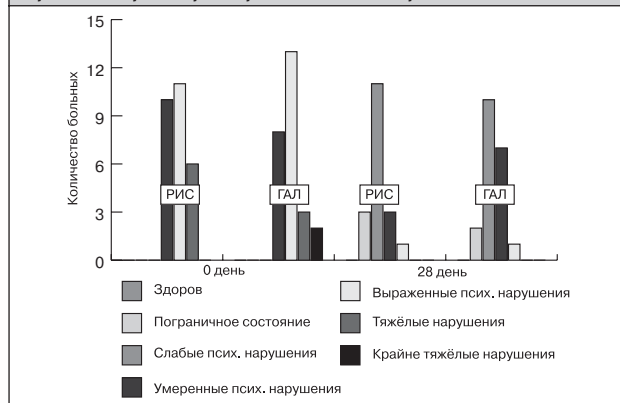
Сравнительная оценка глобальной эффективности терапии

Для оценки глобальной эффективности терапии РИС и ГАЛ проводилась сравнительная оценка числа респондеров с 25 % редукцией суммарного балла по шкале PANSS в процессе терапии (табл. 2).

В обеих группах эффект отмечался уже с третьего дня терапии, при этом в группе больных, принимавших РИС, респондеров было статистически достоверно больше ($p < 0,001$), чем в группе, получавшей ГАЛ (23,3 и 6,7 % соответственно). В процессе дальнейшей терапии различия усиливались, свидетельствуя о более раннем начале действия РИС по сравнению с ГАЛ. Так, к 7-му дню терапии количество респондеров среди получавших РИС больных составило 33,3 %, тогда как при терапии ГАЛ – 16,7 % ($p < 0,001$), к 14-му дню терапии эти показатели составили 56,7 и 26,7 % соответственно ($p < 0,001$), а к окончанию исследования – 63,3 и 46,7 % ($p < 0,01$).

При сравнительной оценке по шкале CGI-S (оценка степени выраженности психического расстройства) в начале и конце терапии статистических различий между группами пациентов, получавших РИС и ГАЛ, выявлено не было. К 28-му дню терапии в обеих терапевтических группах преобладали больные со «слабыми психическими расстройствами» –

Рис. 1. Изменение психического состояния по шкале CGI-S в процессе терапии рисперидоном и галоперидолом

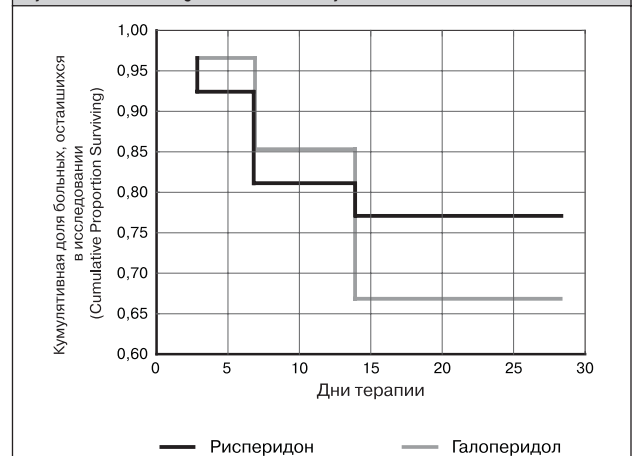


18 (60 %) больных, получавших РИС, и 16 (53,3 %) больных, принимавших ГАЛ (рис. 1).

Аналогично результатам, полученным при анализе динамики шкалы PANSS, максимальные статистически значимые различия между препаратами по шкале CGI-I (оценка динамики состояния) отмечались на 3-й и 7-й дни терапии, подтверждая более раннее начало клинического действия при применении РИС (табл. 3).

Кроме того, статистически достоверные изменения по отношению к началу терапии при оценке динамики изменения психического состояния больных в группе, получавшей РИС, произошли уже на третий день терапии, когда появилось 5 (16,7 %) больных с оценкой состояния «значительное улучшение» ($p < 0,05$). Наоборот, в группе больных, получавших ГАЛ, уже к 7-му дню терапии количество пациентов со «слабыми психическими нарушениями» составило 4 (13,3 %) ($p < 0,05$). На 7-й день терапии сохранялись достоверные различия между препаратами, подтверждающие опережающее улучшение психического состояния в группе, получавшей РИС, по сравнению с группой, получавшей ГАЛ. Так, «значительное улучшение» отмечалось у 14 (46,7 %) больных, принимавших РИС, и лишь у 2 (6,7 %) больных, получавших ГАЛ ($p < 0,01$). На 14-й день терапии данная тенденция сохранялась, но четко отмечалось и начало клинического действия ГАЛ в виде существенного увеличения числа больных со «значительным улучшением» в данной группе – 43,3 % и отсутствием различий между препаратами по количеству больных, состояние которых осталось «без изменений», – 1 (3,3 %) и 2 (6,7 %) соответственно. К 28-му дню терапии статистиче-

Рис. 2. Анализ сравнительной эффективности рисперидона и галоперидола по методу Каплана–Мейера



ские различия между препаратами практически отсутствовали: количество больных со «значительным и очень сильным улучшением» составило 24 (80 %) в группе, получавшей РИС, и 20 (66,7 %) в группе, получавшей ГАЛ.

Сравнительная длительность приема сравниваемых препаратов, оцененная методом Каплана–Мейера, статистически достоверно не различалась между группами (рис. 2). Выбытие пациентов из исследования происходило равномерно в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения. Тем не менее, к концу исследования отмечена тенденция, не достигающая статистической значимости, свидетельствующая о большей «выживаемости» пациентов в группе, принимавшей РИС: полностью завершили исследование (4 недели терапии) 24 (80 %) пациента, получавших РИС, и только 21 (70 %), получавший ГАЛ.

Таким образом, при сравнении глобальной эффективности препаратов по большинству параметров обнаружилось статистически достоверное преимущество РИС. При этом РИС несколько опережал ГАЛ по темпу редукции симптоматики и скорости общего улучшения состояния больных.

Анализ динамики психопатологической симптоматики

Для оценки влияния сравниваемых препаратов на различные группы психопатологической симптоматики проводился анализ динамики суммарных баллов по отдельным подшкалам PANSS в процессе терапии (табл. 4).

Таблица 3. Динамика изменения психического состояния по Шкале общего клинического впечатления – улучшение (CGI-I) в процессе терапии растворами рисперидона и галоперидола (LOCF-анализ)

CGI-I, n/ % больных	Дни терапии				
	1	3	7	14	28
Рисперидон:					
улучшилось очень сильно	–	–	1/3,3	2/6,7	8/26,7
значительно улучшилось	1/3,3	5/16,7	14/46,7	22/73,3	16/53,3
улучшилось минимально	4/13,3	15/50	11/36,7	3/10	1/3,3
не изменилось	25/83,3	10/33,3	4/13,3	1/3,3	1/3,3
несколько ухудшилось	–	–	–	–	–
значительно ухудшилось	–	–	–	2/6,7	4/13,3
очень сильно ухудшилось	–	–	–	–	–
Галоперидол:					
улучшилось очень сильно	–	–	1/3,3	3/10	8/26,7
значительно улучшилось	–	1/3,3	2/6,7	13/43,3	12/40
улучшилось минимально	4/13,3	15/50	19/63,3	6/20	2/6,7
не изменилось	25/83,3	12/40	2/6,7	2/6,7	2/6,7
несколько ухудшилось	1/3,3	1/3,3	4/13,3	4/13,3	4/13,3
значительно ухудшилось	–	1/3,3	2/6,7	2/6,7	2/6,7
очень сильно ухудшилось	–	–	–	–	–

Таблица 4. Динамика симптоматики по шкале PANSS в процессе терапии обострения параноидной шизофрении растворами рисперидона и галоперидола		
Показатели	Рисперидон	Галоперидол
Сумма баллов по PANSS		
0 день	100,9 ± 2,2	102,7 ± 2,5
1 день	96,2 ± 2,3 (4,7 %)	99,1 ± 2,2 (3,5 %)
3 день	84,2 ± 3,1 (16,6 %)***	93,4 ± 2,7 (9,1 %)
7 день	77,7 ± 3,9 (22,9 %)*	85,6 ± 2,7 (19,3 %)*
14 день	74,2 ± 2,7 (26,5 %)*	79,4 ± 2,8 (22,6 %)*
28 день	68,2 ± 2,9 (32,4 %)***	72,1 ± 2,5 (29,8 %)*
Позитивная симптоматика (сумма пп. 1–7)		
0 день	24,9 ± 0,8	26,1 ± 0,9
1 день	23,2 ± 0,7 (7,1 %)	25,0 ± 0,7 (3,9 %)
3 день	18,5 ± 1,0 (25,7 %)***	22,2 ± 1,0 (14,6 %)
7 день	16,4 ± 0,9 (34,4 %)**	19,3 ± 1,0 (26,1 %)**
14 день	15,1 ± 0,9 (39,5 %)**	16,8 ± 0,8 (35,6 %)**
28 день	13,2 ± 0,7 (47,2 %)**	14,0 ± 0,7 (46,2 %)**
Негативная симптоматика (сумма пп. 8–14)		
0 день	22,7 ± 0,9	24,5 ± 1,0
1 день	22,6 ± 0,9 (0,35 %)	24,6 ± 1,0 (+0,6 %)
3 день	21,6 ± 1,0 (4,9 %)**	24,8 ± 0,9 (+1,2 %)
7 день	21,0 ± 1,0 (7,2 %)**	24,4 ± 0,9 (0,2 %)
14 день	20,7 ± 1,0 (8,9 %)**	24,2 ± 1,0 (0,9 %)
28 день	20,2 ± 1,1 (11,0 %)**	23,5 ± 1,0 (4,2 %)
Общая психопатологическая симптоматика (сумма пп. 15–30)		
0 день	53,4 ± 1,2	52,2 ± 1,4
1 день	50,6 ± 1,3 (5,2 %)	49,4 ± 1,4 (5,2 %)
3 день	44,9 ± 1,7 (17,2 %)*	46,3 ± 1,6 (11,2 %)
7 день	40,5 ± 1,8 (24,1 %)*	41,9 ± 1,4 (19,6 %)
14 день	38,4 ± 1,7 (27,9 %)*	38,4 ± 1,5 (26,4 %)*
28 день	33,8 ± 1,7 (33,8 %)**	38,4 ± 1,5 (26,3 %)*
Агрессивность (сумма дополнительных пунктов)		
0 день	8,6 ± 0,5	8,2 ± 0,7
1 день	8,3 ± 0,5 (4,3 %)	7,6 ± 0,6 (6,7 %)
3 день	6,9 ± 0,4 (20,6 %)	6,7 ± 0,7 (17,6 %)
7 день	6,1 ± 0,3 (29,6 %)*	5,9 ± 0,6 (26,6 %)*
14 день	5,8 ± 0,4 (32,5 %)**	5,0 ± 0,5 (38,4 %)**
28 день	4,9 ± 0,2 (42,8 %)**	4,8 ± 0,4 (40,9 %)**
Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01 (по сравнению с ГАЛ);		
p < 0,05; ***p < 0,01 (по сравнению с фоном).		

Анализ данных, приведенных в таблице, показывает, что к концу курса терапии суммарный антипсихотический эффект РИС и ГАЛ не различался. Для РИС абсолютная убыль суммарного балла по шкале PANSS через 28 дней терапии составила 32,63 ± 2,54 балла (со 100,9 ± 2,2 балла до 68,2 ± 2,9 балла), или в относительном выражении – 32,35 %. В группе, получавшей ГАЛ, этот показатель соответственно составил 30,55 ± 2,47 балла (со 102,7 ± 2,5 балла до 72,1 ± 2,5 балла), или 29,76 %. При оценке динамики суммарного балла по шкале PANSS статистически достоверные различия между группами отмечены лишь на третий день терапии, когда в группе, получавшей РИС, редукция составила 16,6 %, а у больных, принимавших ГАЛ, – 9,1 % (p < 0,05).

Сравнительный анализ эффективности воздействия на подшкалу позитивной симптоматики также выявил статистически значимые различия между РИС и ГАЛ на 3-й и 7-й дни терапии, показывающие, что антипсихотическое действие РИС начинается несколько раньше. Так, на третий день терапии в группе больных, принимавших РИС, редукция позитивной симптоматики составила 6,4 ± 1,1 балла (25,7 %), тогда как в группе, получавшей ГАЛ, – 3,9 ± 1,0 балла (14,6 %) (p < 0,01), а на 7-й день терапии – 8,5 ± 0,9 балла (34,4 %) и 6,9 ± 1,0 балла (26,1 %) соответственно (p < 0,05). В процессе дальнейшей терапии статистические различия между препаратами стирались, и к концу исследования редукция позитивной симптоматики была существенной в обеих группах – при

приеме РИС она составила 47,2 %, а в группе, получавшей ГАЛ, – 46,2 %.

Результаты воздействия антипсихотиков на подшкалу негативной симптоматики были принципиально иными. РИС обладал выраженным антинегативным действием и через 28 дней терапии редуцировал данную группу симптомов на 2,5 ± 1 балл (11 %). ГАЛ начиная с 3-го дня терапии статистически достоверно уступал РИС и к окончанию исследования уменьшал негативную симптоматику лишь на 1,01 ± 1 балл (4,2 %) (p < 0,01). Кроме того, в первый и третий дни терапии ГАЛ приводил к некоторому усилению негативной симптоматики у больных – на 0,6 и 1,2 % соответственно. Низкая эффективность ГАЛ в отношении негативной симптоматики может быть связана с тем, что большее количество экстрапирамидных побочных эффектов в данной группе больных усиливало симптоматику анергии и других вторичных негативных расстройств.

По способности воздействовать на общую психопатологическую симптоматику препараты мало различались между собой. Статистически достоверные различия между группами обнаружили лишь на третий день терапии, когда в группе, получавшей РИС, редукция составила 17,2 %, а у больных, принимавших ГАЛ, – 11,2 % (p < 0,05). В дальнейшем уменьшение этих симптомов происходило пропорционально в обеих группах и к концу терапии составило в среднем 19,6 ± 1,48 балла (33,8 %) в группе, принимавшей РИС, и 13,8 ± 1,43 балла (26,3 %) среди получавших ГАЛ.

Анализ симптоматики агрессивности, оцениваемой по дополнительным пунктам шкалы PANSS и включавшей в себя такие симптомы, как гневливость, затруднения с отсроченностью вознаграждения и эмоциональную неустойчивость, не выявил достоверных различий между препаратами на всем протяжении исследования. К окончанию исследования (28-й день) средняя суммарная редукция симптоматики агрессивности была выраженной в обеих группах и составила при приеме РИС 42,8 %, а ГАЛ – 40,9 %. Клиническое действие обоих препаратов в отношении симптомов агрессивности проявлялось достаточно быстро: уже к 7-му дню терапии редукция данной симптоматики произошла более чем на четверть (29,6 % в группе РИС и 26,6 % в группе ГАЛ).

Клинико-психопатологическая динамика симптомов при приеме обоих препаратов характеризовалась быстрой, в течение 3–7 дней терапии, редукцией психомоторного возбуждения и острой аффективно-психотической симптоматики, проявляющейся у больных параноидной шизофренией аффектом напряжения, тревоги, страха, подозрительности, что отражалось прежде всего в упорядочивании поведения больных. В эти же сроки терапии у больных, получавших ГАЛ, проявлялось первичное седативное действие препарата в виде избыточной заторможенности, явлений брадипсихизма, снижения бдительности. Селективное антипсихотическое действие обоих препаратов развивалось со второй недели терапии и проявлялось уменьшением конкретных психопатологических симптомов – бреда, галлюцинаций, нарушений мышления и др.

С целью оценки влияния исследуемых препаратов на независимые структурные элементы шкалы PANSS был проведен дополнительный анализ в соответствии с 5-факторной моделью (табл. 5).

В связи с особой тропностью атипичных антипсихотиков к негативной симптоматике, анализ динамики фактора анергии представлял особый интерес. ГАЛ начиная с первого дня терапии усиливал симптоматику анергии. Так, в группе больных, получавших ГАЛ, в 1, 3 и 14-й дни терапии отмеча-

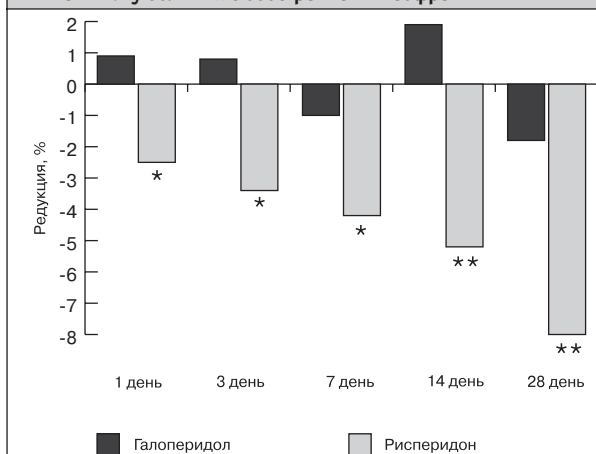
Таблица 5. Сравнительная эффективность растворов РИС и ГАЛ по 5-факторной модели шизофрении (изменение симптоматики по отношению к началу исследования, %)

Дни терапии	Рisperидон, n = 30	Галоперидол, n = 30
Фактор «анергия»		
1 день	- 0,23	0,84
3 день	-3,01**	0,61
7 день	- 3,94**	- 0,78
14 день	- 4,98**	2,18
28 день	- 7,99*	- 1,1
Фактор «параноидное поведение»		
1 день	- 3,99*	- 1,1
3 день	- 18,9*	- 7,2
7 день	- 24,79	- 17,1
14 день	- 27,61	- 25,83
28 день	- 35,72	- 34,7
Фактор «агрессивность/возбуждение»		
1 день	- 12	- 13,5
3 день	- 32	- 28
7 день	- 42	- 39,3
14 день	- 48	- 46
28 день	- 56	- 56
Фактор «депрессия/тревога»		
1 день	- 7,5	- 6,4
3 день	- 24,7***	- 16,3
7 день	- 32,2***	- 23,9
14 день	- 36,1	- 34,7
28 день	- 43,5	- 40,8
Фактор «дезорганизация мышления»		
1 день	- 4,7**	-0,68
3 день	- 12,2**	- 5,8
7 день	- 19,03***	- 13,4
14 день	- 22,7	- 20,3
28 день	- 27,04*	- 28,02

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$.

лось увеличение симптоматики фактора «анергия» на 0,84, 0,61 и 2,18 % соответственно. На 7-й день исследования и к его окончанию (на 28-й день) происходило некоторое уменьшение симптоматики, составившее 0,78 и 1,1 %. Атипичный антипсихотик РИС, напротив, с первых дней терапии приводил к постепенной редукции симптоматики анергии. Так, в первый день терапии она уменьшилась на 0,23 %, к третьему дню – на 3,01 %, к 7-му – на 3,94 %, к 14-му – на 4,98 %, к 28-му дню – на 7,99 %, при этом различия с ГАЛ достигали степени статистической значимости во всех точках исследования ($p < 0,01$) (рис. 3). Динамика фактора анергии происходила схоже с отмеченными изменениями по подшкале негативной симптоматики.

Рис. 3. Динамика фактора «анергия» в процессе терапии растворами РИС и ГАЛ у больных с обострением шизофрении



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (по сравнению с ГАЛ).

Фактор «параноидное поведение» в процессе терапии редуцировался достаточно плавно и равномерно в обеих группах, статистически достоверные различия между препаратами отмечались лишь в первую неделю терапии. Так, в первый и третий дни терапии выраженность бредового поведения при приеме РИС уменьшалась на 3,99 и 18,29 % соответственно, тогда как при приеме ГАЛ эти показатели составляли 1,1 и 7,2 % ($p < 0,01$). К 7-му дню терапии различия между препаратами по способности воздействовать на фактор «параноидное поведение» исчезли – эффективность составила 24,79 % у РИС и 17,1 % у ГАЛ. Через 14 и 28 дней терапии оба антипсихотика существенно редуцировали проявления этого фактора: РИС – на 27,61 и 35,72 %, ГАЛ – на 25,83 и 34,7 % соответственно, что со стороны глобальной эффективности обоих препаратов подтверждается выраженной редукцией симптомов по подшкале позитивных расстройств PANSS, а также соответствует темпу этой редукции. Другими словами, РИС и ГАЛ в равной степени обладали способностью редуцировать параноидную симптоматику, но действие РИС начиналось быстрее, уже через несколько дней после начала терапии, а к концу первой недели лечения эффективность препаратов становилась приблизительно равной.

Анализ динамики фактора «возбуждение/агрессивность» принципиальных различий антипсихотиков между собой также не выявил. Оба препарата приводили к быстрой и выраженной редукции симптомов возбуждения, враждебности, отказа от сотрудничества, ослабления контроля импульсивности, т. е. не только к собственно подавлению психомоторного возбуждения, но и агрессивности. Статистически значимая редукция отмечалась уже на третьи сутки терапии при применении обоих препаратов (табл. 5), а через неделю терапии выраженность возбуждения при приеме РИС уменьшалась на 42 % и на 39,3 % в группе больных, получавших ГАЛ. Через 4 недели терапии оба препарата редуцировали возбуждение в среднем на 56 %.

При сравнительном анализе воздействия препаратов на симптоматику фактора «депрессия/тревога» в первую неделю терапии более эффективным оказался РИС, проявляя свое действие достоверно раньше, чем ГАЛ. Он начинал быстро действовать на симптомы этого фактора уже с первого дня терапии и к первой неделе терапии редуцировал депрессию/тревогу на 32,2 %, а галоперидол – на 23,9 % ($p < 0,05$). К 14-му дню терапии статистические различия между препаратами исчезали, и к 28-му дню терапии редукция фактора «депрессия/тревога» составляла при приеме РИС 43,5 % и при приеме ГАЛ – 40,8 %. Более раннее воздействие РИС в отношении депрессивной симптоматики отражает его более сбалансированное действие по сравнению с отчетливым седативным влиянием ГАЛ.

В отношении фактора «дезорганизация мышления» (острые когнитивные нарушения, расстройства внимания, кататонические симптомы, отрешенность от реальности, дезориентация), отражающего остроту психоза, преимущества в эффективности в первые 14 дней терапии оставались также за РИС. С первого дня терапии он редуцировал эту симптоматику на 4,7 %, достоверно превосходя ГАЛ, прием которого редуцировал нарушения мышления на 0,68 % ($p < 0,001$). К 7-му и 14-му дню показатели редукции составляли 19,03 и 22,7 % при приеме РИС и 13,4 и 20,3 % при приеме ГАЛ соответственно ($p < 0,05$). К 28-му дню эффективность терапии выравнивалась и составляла 27,04 % при приеме РИС и 28,02 % при приеме ГАЛ. Как и при анализе предыдущих факторов

Таблица 6. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при терапии рисперидоном и галоперидолом

Побочные эффекты	Частота встречаемости, п/ %	
	Рисперидон	Галоперидол
Экстрапирамидные расстройства	7/23,3**	26/86,7
Дневная сонливость	2/6,7*	8/26,7
Повышение веса тела (более 7 % от фонового)	4/13,3	2/6,7
Дисменорея	6/20*	2/6,7
Тошнота	1/3,3	3/10

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ (по сравнению с ГАЛ).

сравнительной клинической эффективности, преимущества РИС по сравнению с ГАЛ по способности редуцировать дезорганизацию мышления у больных шизофренией заключаются в более ранних сроках начала клинического действия – с первой недели терапии, но к 14-му дню различия между действием препаратов стираются.

Таким образом, сравнительный анализ эффективности терапии растворов РИС и ГАЛ с использованием 5-факторной модели шизофрении выявил два принципиальных преимущества РИС:

- во-первых, способность воздействовать на фактор «анергия», являющийся существенной частью вторичной негативной симптоматики. ГАЛ в отличие от РИС оказывал незначительное влияние на симптоматику анергии, а в некоторых точках исследования приводил к её усилению, что, вероятно, связано с более сильной способностью ГАЛ вызывать седацию и экстрапирамидную симптоматику;
- во-вторых, более раннее начало развития клинического эффекта в отношении симптоматики таких факторов, как «депрессия/тревога» и «дезорганизация мышления», который обнаруживался уже в первую неделю терапии, тогда как эффект ГАЛ развивался лишь к 14-му дню лечения.

Анализ побочных эффектов

Сравнительный анализ переносимости РИС и ГАЛ не выявил существенных различий между препаратами в спектре побочных эффектов, но отмечались существенные отличия как в частоте их возникновения, так и в степени выраженности (табл. 6).

Чаще всего в обеих терапевтических группах отмечались экстрапирамидные расстройства в ви-

де акатизии и акинето-ригидного синдрома – у 23,3 % больных, принимавших РИС, и у 86,7 % больных, получавших ГАЛ ($p < 0,001$). Поскольку большинство пациентов до начала исследования получали нейролептическую терапию, средний балл по шкале (SAS) в 0-й день исследования составлял $8,2 \pm 2,6$ балла в группе, принимавшей РИС, и $8,1 \pm 3,3$ балла в группе, принимавшей ГАЛ. Динамика экстрапирамидной симптоматики выявила принципиальные статистически значимые различия между препаратами (рис. 4).

Так, уже к третьему дню терапии в группе, получавшей ГАЛ, отмечался значительный рост среднего суммарного балла по шкале SAS на 53,7 % (до $12,3 \pm 3,0$ балла), максимальная тяжесть экстрапирамидных расстройств отмечалась через неделю терапии ГАЛ – прирост по сравнению с фоном произошёл на 112,2 % (до $17,5 \pm 5,3$ балла), а затем отмечалось постепенное уменьшение выраженности экстрапирамидной симптоматики, связанное с назначением корректоров (тригексифенидил). При этом с третьего дня терапии до окончания исследования статистические различия между РИС и ГАЛ были достоверными ($p < 0,05$). В группе больных, принимавших РИС, максимальное усиление экстрапирамидной симптоматики, как и при приеме ГАЛ, отмечалось к 7-му дню терапии, но составило всего 7,1 % (до $9,0 \pm 3,1$ балла). По частоте применения корректоров в нейролептической терапии препараты также различались. В группе, принимавшей РИС, назначение корректоров потребовалось лишь у 20 % пациентов, тогда как в группе, принимавшей ГАЛ, – у 96,7 %. Необходимая средняя суточная доза тригексифенидила (циклодола) у больных, принимавших РИС, составила $3,2 \pm 0,8$ мг, что достоверно меньше, чем у больных, получавших ГАЛ, – $7,2 \pm 1,1$ мг.

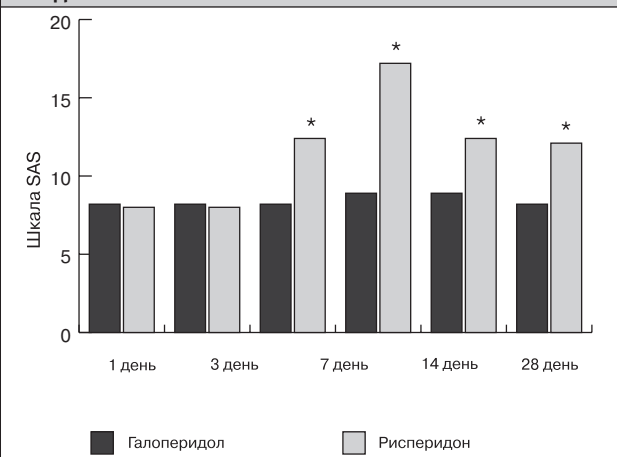
Из другой сопутствующей терапии в первые 10 дней для купирования психомоторного возбуждения, симптомов тревоги и/или бессонницы назначались различные бензодиазепиновые производные, чаще всего бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам). В группе РИС их получали 6 больных, а в группе ГАЛ – 8.

Статистически значимо различались препараты между собой и по способности вызывать избыточную седацию. В группе, принимавшей ГАЛ, дневная сонливость отмечалась у 26,7 % больных, тогда как среди получавших РИС – лишь у 6,7 % ($p < 0,05$). Расстройства менструального цикла у женщин достоверно чаще отмечались при назначении РИС – в 20 % случаев всей выборки и 35,3 % в женской популяции, а в группе, получавшей ГАЛ, – в 6,7 и 13,3 % соответственно. Из других часто встречающихся нежелательных явлений отмечались повышение веса тела и тошнота. Все отмеченные побочные эффекты, кроме экстрапирамидных, были легкой степени выраженности и мало влияли на состояние пациентов. Не отмечалось ни одного случая, когда из-за нежелательного явления больной прекратил участие в исследовании.

Обсуждение полученных результатов

По нашим сведениям, это первое отечественное исследование в психиатрии, выполненное в соответствии с современными критериями доказательной медицины и независимое от компаний – производителей исследуемых препаратов. Как известно, спонсорская поддержка является одним из «самых мощных факторов», определяющих эффективность терапии даже в условиях слепых рандомизированных исследований. Например, по данным мета-анализов N. Freemantle, J. Eastaugh (2002) и S. Heres et al. (2005), около 90 % результа-

Рис. 4. Динамика экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона–Ангуса в процессе 4-недельной терапии рисперидоном и галоперидолом у больных с обострениями параноидной шизофрении



Примечание: * $p < 0,05$ (по сравнению с РИС и с фоном).

тов рандомизированных исследований было в пользу спонсора.

Отчасти настоящее исследование стало возможным в связи с появлением новой лекарственной формы РИС – раствора для приема внутрь, который при разведении его в нейтральном пищевом продукте по внешним и органолептическим свойствам ничем не отличается от аналогичного раствора ГАЛ. Конечно, в исследовании не было проведено дополнительного независимого мониторинга и лечащий врач был в курсе проводимой терапии, но тем не менее исследование было максимально приближено к классическому двойному слепому дизайну.

Анализ полученных результатов в целом подтвердил данные зарубежных рандомизированных клинических исследований по превосходству атипичного антипсихотика РИС над ГАЛ при купировании обострений параноидной формы шизофрении, которое выражалось в более ранних сроках начала наступления эффекта и пропорциональном воздействии атипичного антипсихотика на все кластеры шизофренической симптоматики.

При суммарно равной эффективности раствор РИС превосходил раствор ГАЛ по скорости наступления терапевтического эффекта. Начиная с первых дней лечения обнаруживалось отчетливое глобальное антипсихотическое и антибредовое действие препарата. РИС также превосходил ГАЛ по влиянию на негативную симптоматику и на фактор энергии, а также в отношении острых нарушений мышления и тревожно-депрессивной симптоматики, особенно в первую неделю терапии, что позволяет говорить о более сбалансированном спектре собственно психотропного действия РИС.

Профиль клинической эффективности РИС в целом характеризовался равномерным влиянием на всю гамму психопатологической симптоматики параноидной шизофрении. При этом с первых дней его применения наблюдалась редукция психомоторного возбуждения, аффективной неустойчивости, тревоги и напряженности. Больные становились более упорядоченными и естественными. С первой же недели терапии РИС можно было отметить редукцию галлюцинаторно-бредовой симптоматики, что проявлялось в сокращении частоты и времени галлюцинаций, снижалась их интенсивность. Бредовые переживания теряли аффективную насыщенность, становились менее диффузными и к концу 4-й недели практически не определяли поведение больных. Параллельно исчезновению продуктивной симптоматики происходило повышение активности, эмоциональности, живости, инициативности и контактности, улучшалась концентрация внимания, появлялись отстраненность от бредовых переживаний и определенная критичность к своему состоянию. На 2–4-й неделях терапии РИС отмечалось уменьшение аутизма и эмоциональной отгороженности больных (пробуждающее, активирующее действие). Все это благоприятствовало сокращению общей продолжительности пребывания больных в стационаре и более раннему включению их в повседневную деятельность. Результаты исследования подтвердили наши прежние данные, что именно фактор энергии является наиболее дискриминирующим для традиционных нейролептиков и атипичных антипсихотиков. Кроме того, интересные и новые данные были получены в отношении различий влияния препаратов на симптоматику фактора «депрессия/тревога», проявляющихся наиболее отчетливо в первые недели терапии, что коррелировало также с более ранним началом развития гло-

бального антипсихотического (инцизивного) и общего антинегативного эффектов.

Нежелательные побочные эффекты при терапии РИС возникали достоверно реже, чем при применении ГАЛ, полностью купировались назначением корректора и не препятствовали проведению нейролептической терапии. Хотя у четверти пациентов, принимавших РИС, проявлялся как минимум один экстрапирамидный симптом, выраженность экстрапирамидных симптомов не нарастала в течение исследования и не достигала серьезного уровня.

Таким образом, результаты двойного слепого рандомизированного независимого исследования по сравнению клинической эффективности и переносимости растворов для приема внутрь РИС и ГАЛ показали отчетливые преимущества РИС не только по лучшей переносимости, что отличает всю группу атипичных антипсихотиков, но и, прежде всего, по скорости наступления эффекта и способности более глубокого воздействия на весь спектр психопатологической симптоматики параноидной шизофрении.

Литература

1. Барденштейн Л.М., Курашов А.С., Скачедубов В.Ю., Демин А.А., Скопина Е.А. Использование рисперидона в растворе для перорального применения в терапии шизофрении с ведущим галлюцинаторно-параноидным синдромом // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 6. № 3. С. 116–118.
2. Жаркова Н.Б. Опыт применения раствора рисполепта для купирования состояний психотического возбуждения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 5. № 5. С. 214–216.
3. Кинкулькина М.А. Сравнительное исследование рисполепта (в растворе для приема внутрь и таблетках) и галоперидола при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями // Российский психиатрический журнал. 2002. № 5. С. 46–50.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств // М.: Новый цвет, 2001. 237 с.
5. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В., Еремин А.С., Сулимов Г.Ю. Сравнительное влияние клозапина, оланзапина, рисперидона, кветиапина и галоперидола на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. № 3. С. 45–52.
6. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России // М.: Бином, 2004. 301 с.
7. Стяжкин В.Д., Тарасевич Л.А. Эффективность раствора рисполепта при лечении больных шизофренией, находящихся на принудительном лечении (фрагмент лонгитудинального исследования) // Клиническая психиатрия. 2004. № 1. С. 32–36.
8. Точиллов В.А., Снедков Е.В. Раствор рисполепта для перорального применения: новые возможности купирования острых психотических состояний у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия (приложение). 2002. С. 23–28.
9. Currier G., Simpson G. Risperidone Liquid Concentrate and Oral Lorazepam Versus Intra-muscular Haloperidol and Intramuscular Lorazepam for Treatment of Psychotic Agitation // J. Clin. Psychiatry. 2001. № 63. P. 153–157.
10. Gharabawi G., Morein J. et al. A randomized trial of risperidone oral solution versus haloperidol intramuscular injection in the emergency treatment of acute psychosis // Am. College of Neuropsychopharmacology 40 Annual Meeting. 2001. Abstract. P. 379.
11. Freemantle N., Eastaugh J. Using effectiveness studies for prescribing research, part 1 // J. Clin. Pharm. Ther. 2002. № 27. Vol. 5. P. 383–389.
12. Freemantle N., Eastaugh J. Using effectiveness studies for prescribing research, part 2 // J. Clin. Pharm. Ther. 2002. № 27. Vol. 6. P. 469–473.
13. Heres S., Kissling W., Lloyd K. et al. Direct transition to long-acting risperidone – analysis of long-term efficacy // J. Psychopharmacol. 2005. № 19 (5 Suppl). P. 15–21.
14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987. Vol. 13. P. 261.
15. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // Schizophr. Res. 1995. Vol. 14. P. 229–234.
16. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta. Psychiatrica. Scand. 1970. Vol. 212. № 1. P. 11–19.