

Длительная терапия сертиндолом больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики

Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Жигарева Н.П., Шафаренко А.А., Рывкин П.В.,
Костюкова А.Б., Падкин С.Е.

Московский НИИ психиатрии Минздравсоцразвития России, отдел терапии психических заболеваний

РЕЗЮМЕ Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности и переносимости сертиндола при терапии больных шизофренией с преобладанием персистирующей (первичной) негативной симптоматики. Результаты исследования 42 пациентов (33 мужчин и 9 женщин, средний возраст $45,7 \pm 10,3$ лет, средняя продолжительность заболевания $-21,7 \pm 6,4$ лет, среднее количество предыдущих госпитализаций $8,6 \pm 4,7$) показали эффективность сертиндола в отношении контроля продуктивной и депрессивной симптоматики, которая оставалась стабильной на протяжении полугодового наблюдения пациентов, а в некоторых случаях редуцировалась. Данное исследование показало независимую от позитивных расстройств редукцию негативной симптоматики, на фоне контролирования влияния депрессии и частично экстрапирамидных нарушений. Параллельно редукции негативной симптоматики и когнитивных нарушений на фоне контролируемых позитивных и депрессивных симптомов происходило существенное улучшение показателей персонального и социального функционирования. Следует особо подчеркнуть эффективность сертиндола в отношении когнитивных нарушений, которые рассматриваются как отдельная сфера нарушений психической деятельности у больных шизофренией, наряду с позитивными и негативными симптомами. Применение сертиндола приводило к улучшению внимания и вербальной памяти, что в целом согласуется с полученными ранее данными, а также к улучшению исполнительных и речевых функций, расстройство которых в большей степени коррелирует с первичной негативной симптоматикой. Уникальный контингент длительно болеющих и инвалидизированных пациентов шизофренией с выраженной и малоизменчивой дефицитарной симптоматикой при стабильной и слабовыраженной позитивной симптоматике с отсутствием отчётливых обострений и аффективных колебаний делают настоящее исследование достаточно интересным и перспективным в отношении проведения новых, в том числе рандомизированных, исследований с целью изменения врачебных стереотипов ведения подобных больных и более дифференцированного использования современного арсенала антипсихотических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сертиндол, первичная негативная симптоматика, дефицитарные нарушения, когнитивные нарушения при шизофрении.

Введение

Современные исследования показывают, что первичная негативная или дефицитарная симптоматика наблюдается почти у половины больных шизофренией после первого эпизода и в большинстве случаев склонна к прогрессированию (Tek C. et al., 2001; Lieberman J.A. et al., 2005). Сторонники классической школы в психиатрии полагали, что первичная негативная симптоматика практически необратима (Kraepelin E., 1919). Вместе с тем, проводимые современные методически корректные исследования показывают, что новое поколение антипсихотиков может уменьшить её выраженность (Stahl S.M., 2007).

Негативные симптомы при шизофрении оказывают значительное влияние на социальное и трудовое функционирование пациентов. В результате множества исследований установлены связи между негативными симптомами и снижением уровня социального функционирования, ухудшением трудоспособности и нарушением межличностных отношений (Fenton W.S. et al., 1991; Bilder R.M., Bates J., 1994; Магомедова М.В. 2000; Sharma T., Harvey P., 2000; Milev P. et al., 2005; Potkin S.G., 2006). Поэтому даже в состоянии ремиссии с редукцией позитивной симптоматики сохраняющиеся выраженные негативные симптомы могут препятствовать реабилитации, трудовой адаптации и социальной реинтеграции пациентов. Особенности проявления дефицитарной симптоматики напрямую связаны с лечени-

ем и реабилитацией, так как имеют отношение к мотивации больного на восстановление своего психического здоровья (Смулевич А.Б., Воробьева В.Ю., 1986; Andreasen N.C. et al., 1986; Möller H.J., 2003, 2006). Осложняет проблему лечения глубокая дезадаптация больных, развивающаяся как реакция на длительную изоляцию пациентов в психиатрических больницах и интернатах.

Согласно дихотомической концепции T.Crow (1980), разделявшей все проявления шизофрении на позитивные и негативные симптомы, нейрокогнитивный дефицит тесно коррелировал с негативной симптоматикой. В настоящее время нарушение познавательных функций считается отдельной составляющей болезни (P.Liddle, 1987). Когнитивный дефицит является самостоятельным фактором, приводящим к снижению социального функционирования и инвалидизации. Традиционные антипсихотические средства не оказывают благоприятного влияния на когнитивную функцию при шизофрении, а седативный эффект некоторых нейролептиков может усиливать когнитивные нарушения. Кроме того, вызываемые ими экстрапирамидные расстройства и антихолинергические препараты, которые используются для их терапии, значительно ухудшают познавательную способность, особенно функции памяти и внимания (Mortimer A.M., 1996; Weiser M. et al., 2000).

При лечении обострений шизофрении атипичные антипсихотики превосходят традиционные нейролептики по ре-

дукции негативных симптомов (*Tandon R., 1993; Kane J.M. et al., 1997*). В то же время имеются данные, что атипичные антипсихотики могут различаться по эффективности воздействия на негативные симптомы. Например, амисульприд превосходил рисперидон в редукции негативных симптомов (*Peuskens J. et al., 1999*). В 2003 г. J.M.Davis и соавт. опубликовали сообщение о том, что клозапин, рисперидон и оланзапин превосходят стандартные нейролептики по степени редукции всех симптомов шизофрении, включая негативные, тогда как другие атипичные антипсихотики (например, кветиапин) подобных преимуществ не обнаруживают. Последний мета-анализ в который были включены 150 двойных слепых исследований показал, что только амисульприд, клозапин, оланзапин и рисперидон более эффективны, чем традиционные нейролептики, по редукции негативных симптомов (*Leucht S., Corves C. et al., 2009; Leucht S., Komossa K. et al., 2009*).

К сожалению, большинство исследований, показывающих преимущества атипичных антипсихотиков над препаратами первого поколения в отношении редукции негативной симптоматики, было выполнено в краткосрочных исследованиях при купировании обострений, когда активная продуктивная (галлюцинаторно-бредовая симптоматика) маскировала негативные (дефицитарные) симптомы. В большинстве исследований по продолженной терапии длительностью до года было показано, что негативная симптоматика при приёме атипичных антипсихотиков продолжает редуцироваться параллельно с редукцией позитивных нарушений, экстрапирамидной симптоматики и депрессии (*Peuskens J. 1995; Ho B., et al., 1999; Dossenbach M et al., 2003; Мосолов С.Н. и соавт., 2005*). Другими словами, в этих работах не дифференцировалась первичная и вторичная негативная симптоматика. Нужно отметить сложность разделения первичной (дефицитарной) и вторичной негативной симптоматики, привнесённой в клиническую картину другими, непроецессуальными факторами, связанными, в частности, с нейролептическим паркинсонизмом и/или депрессивной симптоматикой (*Carpenter W.T. et al., 1988; Вовин Р.Я. и соавт., 1999*). К сожалению, под негативной симптоматикой в современных работах часто описываются вторичные явления, связанные с развитием депрессии, паркинсонизма, нейролептической дисфории или гиперседации.

Корректно доказать эффективность антипсихотических препаратов при первичной негативной (дефицитарной) симптоматике представляется не простой методической задачей. Согласно рекомендациям Н.Ж.Мöller (1995), помимо двойного слепого плацебо-контролируемого дизайна исследования, необходимо исключение больных с выраженной позитивной симптоматикой, включение больных с обязательным наличием основных негативных симптомов, таких как аффективное уплощение и обеднение речи, сведение к минимуму фоновых уровней депрессивной симптоматики, седации и экстрапирамидных расстройств, наличие достаточно большой репрезентативной выборки пациентов, а также проведение специального статистического анализа (path analysis), позволяющего оценить независимое влияние препарата на признак. Реально лишь несколько исследований отвечало этим критериям (*Möller H.J. et al., 1994, 1995; Boyer P. et al., 1995; Loo H. et al., 1997; Danion J. et al., 1999*). К сожалению, все эти исследования касались только применения малых доз амисульпирида и не использовали в качестве группы активного контроля традиционные нейролептики. Кроме того, некоторое улучшение негативной симптоматики наблюдалось и в группе плацебо, что

ставит под сомнение сам факт известной устойчивости и некурабельности дефицитарной симптоматики (*Storosum J. et al., 2002*). В большинстве работ авторы пытались выделить больных с преобладанием негативной симптоматики (*Chouinard G., 1993; Lecrubier Y. et al., 2006*). Вместе с тем, эти исследования в большинстве случаев не были двойными слепыми, рандомизированными и не контролировали полностью факторы, связанные с развитием вторичной негативной симптоматики, и корректно доказать эффективность атипичных антипсихотиков в отношении первичной негативной симптоматики не смогли. В частности, в рандомизированном сравнительном исследовании амисульприда, зипрасидона и оланзапина не было обнаружено каких-либо различий (*Olie J.P. et al., 2006; Lecrubier Y. et al., 2006*).

Производное фенилindoла сертиндол является препаратом с высоким сродством к дофаминовым D₂, серотониновым 5-HT₂ и α₁-адренергическим рецепторам. Сертиндол селективно связывается с дофаминовыми рецепторами преимущественно в лимбических, а не в стриарных структурах (*Hyttel J. et al., 1992*), что предполагает антипсихотическую активность с низким удельным весом экстрапирамидной симптоматики. Эффективность сертиндола в отношении как продуктивных, так и негативных расстройств была продемонстрирована в нескольких крупных плацебо-контролируемых исследованиях (*van Kammen D.P. et al., 1996; Kane J.M. 1997; Zimbrow D.L. et al., 1997; Azorin J.M. et al., 2006*). При сравнении с галоперидолом сертиндол оказался не менее эффективным в отношении редукции продуктивной симптоматики, вызывал гораздо меньше экстрапирамидных расстройств и значительно уменьшал выраженность негативной симптоматики (*Wehnert A et al., 1997; Hale A.S. et al., 2000a, 2000b*). Результаты сравнения его с другими антипсихотическими средствами второго поколения, например рисперидоном (*Lewis R. et al. 2005; Azorin J-M. et al., 2006*), также показали его преимущество, прежде всего в отношении редукции негативной симптоматики. Более того, проведение специального статистического анализа (path-analysis) показало высокую вероятность влияния сертиндола именно на первичную негативную симптоматику (*Wehnert A et al., 1997*). Долгосрочные исследования (12 месяцев) продемонстрировали, что как продуктивная, так и негативная симптоматика продолжали смягчаться на протяжении всего курса лечения, более того сертиндол положительно влиял на комплаенс и уменьшал частоту обострений и регоспитализаций (*Tamminga C A. et al., 1997; Daniel D.G. et al., 1998*), а также приводил к улучшению социального функционирования и качества жизни больных (*Naber D., Lambert M., 1998*). Сертиндол улучшал когнитивные функции у больных шизофренией, однако эти данные нуждаются в подтверждении дополнительными клиническими исследованиями (*Lis S. et al., 2003; Gallhofer B. et al., 2007*). Во всех исследованиях сертиндол зарекомендовал себя как достаточно безопасный и хорошо переносимый препарат и не ассоциировался как с антихолинергическими и гистаминергическими побочными действиями, так и с увеличением массы тела (*Hale A.S., 1998; Branford D. et al., 2002*). Среди антипсихотиков второго поколения, сертиндол практически не обладает седативным действием (*Kasper S. et al., 2004; Perquin L. et al., 2004; Lublin H. et al., 2005*), влиянием на экстрапирамидную нервную систему и депрессогенными свойствами и, следовательно, может быть потенциально более эффективен в отношении негативной, в том числе и первичной (дефицитарной) симптоматики.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости сертиндола при терапии больных шизофренией с преобладанием персистирующей (первичной) негативной симптоматики.

Задачи исследования:

- оценка общей эффективности терапии по подшкалам тяжести и улучшения шкалы общего клинического впечатления CGI (CGI-S, CGI-I), общему баллу шкалы позитивных и негативных синдромов шизофрении (Positive and Negative Syndrome Scale) PANSS и критериям ремиссии (Andreasen N.C. et al., 2005),
- оценка динамики негативной симптоматики по соответствующей подшкале PANSS,
- оценка динамики негативного фактора по 5-факторной модели PANSS (Lindenmayer J.P. et al., 1995),
- оценка динамики уровня социального функционирования по шкале PSP (Morosini P.L. et al., 2000),
- оценка влияния на когнитивные нарушения (когнитивный фактор шкалы PANSS, простые когнитивные тесты на зрительно-моторную координацию, на запоминание 10 слов, тест беглости речевых ответов, тест «шифровка»),
- оценка влияния на аффективные симптомы по шкале PANSS и шкале Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS),
- оценка переносимости по неврологической шкале Simpson-Angus Scale (SAS),
- регистрация всех нежелательных явлений, а также мониторинг ЭКГ (в соответствии с инструкциями) и основных физических параметров (вес, АД, ЧСС).

Дизайн и методика исследования

Исследование было открытым, несравнительным. Материалом исследования послужили 42 пациента с диагнозом шизофрения, которые дали информированное согласие на участие в исследовании и обладали достаточным интеллектом, чтобы быть в состоянии выполнить все тесты, требуемые протоколом. Больные находились на амбулаторном и стационарном наблюдении в Московском научно-исследовательском институте Минздравсоцразвития России, а также в ГКПБ №4 и Психоневрологическом интернате № 30 г. Москвы.

Пациенты в исследование отбирались по следующим критериям:

- диагноз шизофрении по критериям МКБ-10 и DSM-IV;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- общий балл по негативной шкале PANSS – более 20;
- выраженность симптомов «уплощение аффекта», «недостаток спонтанности и плавности речевой продуктивности» (алогия) – не менее 4 баллов по шкале PANSS;
- общий балл по позитивной шкале PANSS – не более 20;
- общий балл по шкале депрессий при шизофрении Калгари – менее 6;
- отсутствие (по мнению исследователя) значимой фармакогенной седации или выраженных экстрапирамидных расстройств (менее 10 баллов по пунктам шкалы Симпсона-Ангуса (SAS));
- стабильное состояние в течение 6 месяцев до исследования;
- больные, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пациенты, никогда ранее не принимавшие антипсихотической терапии;

- пациенты с лекарственной или алкогольной зависимостью;
- пациенты, имеющие коморбидные депрессивные расстройства;
- пациенты с тяжёлыми интеллектуальными нарушениями;
- пациенты с выраженными экстрапирамидными расстройствами;
- пациенты с судорожными реакциями или наличием органической патологии;
- беременные или кормящие грудью, женщины репродуктивного возраста, не использующие методы адекватной контрацепции;
- пациенты с острыми соматическими заболеваниями;
- пациенты, имеющие противопоказания к применению сертиндола;
- пациенты, имеющие тяжёлую форму лекарственной аллергии или неизвестную гиперчувствительность к сертиндолу;
- необходимость применения другого антипсихотика в течение первых 7 дней титрации дозы сертиндола;

Оценка психического состояния пациентов проводилась при помощи шкалы PANSS (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987). Безопасность препаратов и побочные неврологические эффекты оценивались регистрацией всех неблагоприятных явлений, возникших на фоне терапии, а также с помощью шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) (Simpson G.M., Angus J.W.S., 1970). Наличие депрессивной симптоматики оценивалось при помощи Шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении – CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia; Addington D. et al., 1993). Для оценки социального функционирования использовалась шкала социального и личностного функционирования (PSP) (Morosini P. et al., 2000). Данная шкала позволяет оценивать 4 основных области социального функционирования («социально полезная деятельность», «отношения с близкими и прочие отношения», «самообслуживание», а также «беспокоящее, т.е. нарушающее спокойствие окружающих, и агрессивное поведение») с последующей интегративной оценкой показателей в баллах. Оценка влияния на когнитивные нарушения проводилась с помощью когнитивных тестов на запоминание 10 слов (тест Лурия на запоминание 10 не связанных по смыслу слов для проверки вербальной памяти), теста беглости речевых ответов (Verbal fluency test, VFT), теста Струпа (Stroop color word interference test) и теста «шифровка».

Длительность наблюдения в период терапии составила 6 месяцев. Мониторинг пациентов проводился до начала исследования в 0-й день (визит 1), затем на 30-й (визит 2), 90-й (визит 3), 180-й дни терапии (визит 4). Оценка первичной эффективности терапии осуществлялась на основании редукции балла по негативной подшкале PANSS через 1, 3 и 6 месяцев исследования. Респондерами являлись пациенты с 25% редукцией суммарного балла PANSS, оценивалась также редукция симптоматики по каждой подшкале PANSS, включая эффективность терапии в отношении негативной симптоматики. При этом респондерами считались больные с редукцией негативных симптомов более 25% по отношению к фоновому показателю. Анализировалась также динамика негативного фактора (N1-4, N6, G7, G16) по 5-факторной модели симптоматики шизофрении (Lindenmayer J.P. et al., 1995). Дополнительно анализировался когнитивный фактор PANSS, включающий четыре симптома: концептуальная дезорганизация (P2), трудности в общении (N3), дезориентация (G10), нарушение внимания (G11), который является достаточно валидной прогностической оценкой глобального когнитивного функционирования при шизоф-

рении (Rodriguez-Gimenez R. et al., 2007). Дополнительными критериями оценки эффективности также являлись CGI-S и CGI-I на всех визитах, критерии ремиссии N. Andreasen et al., (2005) (8 показателей PANSS) через 3 и 6 месяцев терапии, когнитивные тесты на всех визитах, уровень социального функционирования по шкале (PSP) на всех визитах, побочные эффекты (SAS) на каждом визите, физические показатели (в начале и при выбывании из исследования), ЭКГ (в соответствии с протоколом).

ЭКГ-мониторирование проводилось согласно рекомендациям компании производителя (до и в течение всего периода терапии сертиндолом): на 1 визите, в течение 3-х недель после достижения терапевтической дозы сертиндола, затем каждые 12 недель терапии (всего 4 раза). В исследовании ЭКГ-мониторинг проводился до и после увеличения дозы сертиндола в течение 10 дней. Исключение пациентов из исследования проводилось при наличии серьезных нежелательных явлений: увеличение интервала QTc более 450 мсек у мужчин и 470 мсек у женщин на период включения в исследование и QTc более 500 мсек в течение периода follow-up; при ухудшении или изменении психического состояния, требующего перевода пациентов на препараты, не включенные в протокол исследования, решением исследователя в целях безопасности пациента, а также при отсутствии пациента на визитах (потеря пациента) и отзыве согласия на участие в исследовании пациентом.

В исследовании предусматривался гибкий режим дозирования с использованием минимально необходимых доз сертиндола. Пациентам в период скрининга в течение 5 дней проводилось постепенное снижение дозы принимаемого антипсихотика, затем были 2 дня «чистого» периода. Все пациенты начинали терапию с 4 мг/сут, затем каждые 4–5 дней суточная доза увеличивалась на 4 мг до необходимой (12–20 мг). В период всего исследования проводилась монотерапия сертиндолом в дозах 12–20 мг. Средняя доза препарата составила 15,1±2,5 мг. Только в 2 случаях доза препарата кратковременно увеличивалась до максимальной – 24 мг/сут на срок до 1-го месяца под соответствующим контролем ЭКГ.

На всём протяжении исследования приём других антипсихотиков, антидепрессантов и нейрометаболических стимуляторов не разрешался. Приём анксиолитиков в дозе эквивалентной 10 мг диазепама разрешался в течение суммарного периода 28 дней, но не более 7 дней подряд.

В статистический анализ были включены пациенты, прошедшие как минимум 3-месячный курс терапии. Статистическая обработка проводилась с использованием ППП Statistica, версия 6.0. Применялись оценки по набору данных наблюдаемых случаев (OC, Observed Cases), так и с переносом вперёд данных последнего наблюдения (LOCF, Last Observation Carried Forward). В виду малой выборки применялся дескриптивный анализ, включая клинико-демографические показатели на момент начала исследования, суммарная статистика, среднее квадратичное отклонение и др. Для количественных показателей использовались параметрические, для качественных показателей – непараметрические методы статистики.

Характеристика изученной популяции больных

Всего в исследование были включены 42 пациента: 33 мужчин (78,6%) и 9 женщин (21,4%). Средний возраст больных составил 45,7±10,3 лет, средняя продолжитель-

ность заболевания 21,7±6,4 лет, среднее количество предыдущих госпитализаций 8,6±4,7. Количество больных параноидной шизофренией (F20.0) составило 29 (69%), простой шизофренией (F20.6) – 9 (21,4%), недифференцированной шизофренией (20.7) – 3 (7,1%), кататонической шизофренией (20.2) – 1 (2,4%). В большинстве случаев заболевание носило непрерывный характер (80,9%). У 4 пациентов (9,5%) наследственность была отягощена эндогенными психозами. Подавляющее число пациентов имели группу инвалидности – 38 человек (90,5%). Кроме того, большинство больных – 28 человек (66,6%) лечились в психоневрологическом интернате и на момент начала исследования находились там в среднем 8,6±2,1 года. 14 пациентов наблюдались амбулаторно. Пациенты интерната отличались малоконтактностью, пассивностью, большинство отказывалось от работы в мастерских из-за желания подольше полежать в кровати, некоторые пациенты соблюдали личную гигиену только по принуждению персонала, отказывались участвовать в общественных работах (уборка палаты, коридора, дежурства на кухне), интересы ограничивались узкими личными потребностями, часто не испытывали потребности во встречах с близкими, избегали социальных контактов, просмотр телевизора ограничивался незатейливыми телесериалами и спортивными соревнованиями, большинство пациентов интерната не следили за ситуацией в стране и мире, путались в именах известных политиков страны, 4 пациента ответили, что читали книги в последние месяцы, в основном это была религиозная литература, а пациенты были прихожанами больничной церкви. Подавляющее большинство больных было равнодушно к смене терапии, не запоминали название нового препарата, демонстрировали снижение критичности и осознания болезни.

Состояние пациентов характеризовалось хронической психопатологической симптоматикой (сумма баллов по шкале PANSS в среднем по группе составила 76,7), по шкале CGI-S преобладали пациенты с умеренно выраженными психическими нарушениями (табл. 1).

Негативные расстройства в эмоциональной сфере проявлялись снижением интереса к разным сторонам жизни, эмоциональной сопричастности и сопереживания внешним событиям. Наряду с невыразительностью мимики и жестикюляции, в ряде случаев отмечались нарочитость, гротескность эмоций, эмпатическая несостоятельность. Расстройства волевой деятельности характеризовались снижением энергетического потенциала, снижением волевой продуктивности за счёт объёма и качества выполняемых функций, необходимости волевого напряжения и внешней поддержки в реализации мотивов, а порой – амотивированностью. Нарушения мышления проявлялись

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов в начале терапии:

Шкала PANSS (общий балл)	76,7±7,5
Позитивная шкала	13,5±2,9
Негативная шкала	26,9±3,3
Шкала общей психопатологии	36,3±4,2
Шкала CGI-S	3,8±0,7
Шкала Калгари	2,1±1,4
Шкала SAS	7,73±4,6
Шкала PSP	51,1±12,6

в виде затруднений ассоциативного процесса, конкретностью, замедлением темпа и уменьшением объема усвоения информации, недостатком экспрессивности речи, стереотипиями, речевыми штампами, скудостью активного словаря, фрагментарностью речи.

При оценке больных по критериям ремиссии при шизофрении (Andreassen N.C. et al., 2005) ни один человек не соответствовал им, даже при оценке только симптоматических критериев, что говорит о тяжести контингента больных в исследовании. По шкале CGI-S (общего клинического впечатления) в группе преобладали больные с умеренно выраженными психическими нарушениями. Все больные до начала исследования получали антипсихотическую терапию различными нейролептиками, в основном данная терапия носила «поведенческий» характер, поскольку выраженность продуктивной симптоматики была минимальной. У пациентов в той или иной степени отмечалась экстрапирамидная симптоматика. Выраженность экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона-Ангуса до начала терапии составила $7,73 \pm 4,6$ балла. Терапия корректорами экстрапирамидных расстройств (тригексифенидил до 6 мг/сут) постепенно отменялась вместе с предшествующей антипсихотической терапией. Только 3 больных получало монотерапию клозапином, и еще 10 – комбинацию атипичных антипсихотиков (клозапин, рисперидон и оланзапин) с традиционными нейролептиками.

В статистический анализ были включены 41 пациент, прошедшие как минимум 3-месячный курс терапии. Исследование полностью закончили 32 пациента. Всего было – 10 пациентов (23,8%): на визите 2 (1мес. терапии) – 1 пациент (2,3%) в связи с ухудшением психического состояния, на визите 3 (3мес.) – 9 пациентов (21,5%), в том числе по причинам развития побочных эффектов (увеличение интервала QTc) – 2 (4,7%), ухудшение психического состояния – 6 (14,2%), «потеря пациента» – 1 пациент (2,3%) выбыл из исследования в связи с переездом в другой город. У 7 выбывших из исследования пациентов с ухудшением психического состояния отмечались обострение имеющейся или появление продуктивной симптоматики, нарушения поведения, агрессивность и потеря комплаентности. В 4 случаях потребовалась госпитализация больных в стационары, в других – смена терапии.

Результаты

Оценка динамики психического состояния по шкале CGI-I показала 39% случаев улучшения состояния, из них 5 человек (12,2%) с существенным улучшением состояния (2 пациента отмечали существенное улучшение уже к 3 визиту), и 11 человек (26,8%) с незначительным улучшением. У 9 пациентов (21,9%) выявлено незначительное ухудшение, 1 пациент (2,4%) с ухудшением, у остальных 15 человек (36,6%) – состояние оставалось без перемен. К концу 6 месяца терапии сертиндолом международных критериев ремиссии при шизофрении достигли 12 пациентов (29,3%).

Для оценки эффективности терапии проводился анализ числа респондеров с 25% и 50% редукцией суммарного балла по шкале PANSS в процессе терапии. Уже со второго месяца терапии 25% редукция симптоматики отмечалась у 1 пациента (2,4%), к концу 3 месяцев – у 6 (14,6%), а к концу 6 месяца терапии сертиндолом – у 8 (19,5%) человек, из них у 1 (2,4%) человека отмечалась 50% редукция суммарного балла по шкале PANSS. При этом динамика редукции суммарного балла негативной симптоматики по шкале PANSS была выше: у 12 (29,2%) пациентов к концу курса терапии отмечалась 25% редукция, из них у 2 (4,8%) негативная симптоматика редуцировалась более чем на 50% (табл. 2). При этом у половины респондеров эффект в отношении негативной симптоматики наблюдался уже через месяц перевода больных на терапию сертиндолом.

Редукция общего балла по шкале PANSS к концу терапии (6 месяцев) составила 10 баллов ($с\ 76,7 \pm 7,5$ до $66,3 \pm 14,7$) или в относительном выражении – 13,6%, редукция общей психопатологической симптоматики составила 5,2 балла (14,3%), редукция негативной симптоматики составила более 4 баллов (16,4%), причём уже через месяц терапии она была статистически значимой и составила около 2 баллов. Выраженность позитивной симптоматики на протяжении исследования практически не менялась (менее 1 балла, $с\ 13,5 \pm 2,9$ до $12,6 \pm 5,1$), что свидетельствует о достаточно стабильном состоянии больных (табл. 3). Кроме того, оставалось стабильным аффективное состояние (отрицательная динамика по шкале Калгари). Таким образом, редукция негативных симптомов происходила независимо от уровня и динамики продуктивной и депрессивной симптоматики,

Таблица 2. Число респондеров по шкале PANSS

Респондеры	Визит 2 (30 дней)		Визит 3 (90 дней)		Визит 4 (180 дней)	
	25%	50%	25%	50%	25%	50%
Шкала PANSS (общий балл)	1	0	6	0	7	1
Шкала PANSS (негативная шкала)	5	0	8	1	10	2

Таблица 3. Динамика симптоматики по шкале PANSS (LOCF)

	Визит 1 (фон)	Визит 2 (30 дней)	Визит 3 (90 дней)	Визит 4 (180)
Шкала PANSS (общий балл)	$76,7 \pm 7,5$	$72,7 \pm 10,0^{**}$	$68,9 \pm 14,2^{**}$	$66,3 \pm 14,7^{**}$
Позитивная шкала	$13,5 \pm 2,9$	$13,8 \pm 3,4$	$13,0 \pm 4,9$	$12,6 \pm 5,1$
Негативная шкала	$26,9 \pm 3,3$	$24,8 \pm 4,3^{**}$	$23,5 \pm 4,5^{**}$	$22,5 \pm 4,8^{**}$
Шкала общей психопатологии	$36,3 \pm 4,2$	$34,1 \pm 5,1^{*}$	$32,4 \pm 6,6^{**}$	$31,1 \pm 6,5^{**}$
Шкала Калгари	$2,1 \pm 1,4$	$1,7 \pm 1,3^{**}$	$1,4 \pm 1,1^{**}$	$1,2 \pm 1,1^{**}$

* – $p < 0,05$,

** – $p < 0,01$ по отношению к Визиту 1(фон),

t-тест для зависимых переменных.

что позволяет оценивать динамику негативных симптомов как относительно самостоятельную.

Стоит подчеркнуть довольно высокую редукцию отдельных пунктов негативной подшкалы: пассивно-апатическая социальная отгороженность (N4) – 12,5%, нарушения спонтанности и плавности общения (N6) – 18,4%, а также притупленный аффект (N1) – 26,2% (рис. 1). В клинической картине отмечалось улучшение социальной коммуникации. Пациенты чувствовали себя более энергичными, способными завершать задуманное, включая улучшение возможности исполнения общественных обязанностей.

Динамика среднего балла негативного фактора (5 факторная модель симптоматики шизофрении, Lindenmayer J.P. et al., 1995), включающего показатели «притупленного аффекта» (N1), «эмоциональной отгороженности» (N2), «трудностей в общении» (N3), «пассивно-апатической социальной отгороженности» (N4), «нарушения спонтанности и плавности речи» (N6), а также «моторную заторможенность» (G7) и «активную социальную устранимость» (G16) была максимальной к концу 6 месяца терапии сертиндолом и составила 19,1% (табл. 4). Как уже отмечалось, наибольшей редукции подвергся симптом «притупленного аффекта» (N1) – 26,2%, редукция симптомов N3, N6, G7 и G16 составила около 20%.

Редукция среднего балла когнитивного фактора шкалы PANSS, включающего показатели концептуальной дезорганизации (P2), трудностей в общении (N3), дезориентацию

(G10) и нарушения внимания (G11), была максимальной к концу 6 месяца терапии сертиндолом и составила 16,8%. При этом динамика показателя концептуальной дезорганизации была 14,7%, трудностей в общении – 20%, дезориентации – 7,1%, нарушений внимания – 26,8%.

Для оценки влияния препарата на социальное функционирование («социально полезная деятельность, включая работу и учёбу», «отношения с близкими и прочие социальные отношения», «самообслуживание», «беспокоящее и агрессивное поведение») использовалась шкала PSP (социально-ориентированного и социального функционирования) (табл. 5).

Данные по области «социально-полезной деятельности» не претерпели изменений и оставались на уровне значительной степени затруднений, что ещё раз говорит о высокой степени социальной дезадаптации основного контингента больных, принимавших участие в исследовании. Статистически достоверными уже с 3 визита оказались показатели улучшения в области «отношений с близкими» и «самообслуживание», что находило подтверждение в клинических наблюдениях. Больные начинали проявлять интерес к встречам с родными, звонили им накануне, делали заказы, просились в лечебные отпуска, что приводило порой к замешательству лечащих врачей. Так, больной с преобладанием негативной симптоматики, который уже в течение 8 лет находился на лечении и ни разу не выходил в отпуск по причине отсутствия такой возможности у тяжело больной матери, неожиданно обратился к заведующему отделения за разрешением ему лечебного отпуска для посещения матери, начал работать в мастерской.

Вместе с облегчением негативных симптомов пациенты показали значительное улучшение нейрокогнитивных показателей как в тестах на память (запоминание 10 слов), так и на исполнительские функции (тест шифровка, речевая беглость, тест Струпа). Уже с 1 месяца лечения у больных отмечалось улучшение показателей внимания, вербальной памяти и редуцировались нарушения вербальной продуктивности. К 3 месяцу лечения происходило улучшение исполнительских функций и дальнейшая нормализация нарушений внимания, достоверно значимое улучшение показателей наблюдалось по тесту «шифровка» ($p < 0,05$) и второй части теста Струпа ($p < 0,01$). К 6 месяцу приема сертиндола положительная динамика сохранялась, отмечалось

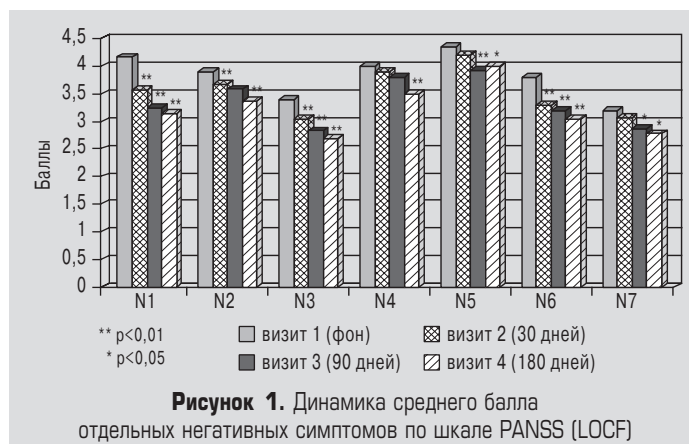


Таблица 4. Динамика среднего балла негативного фактора (%) шкалы PANSS

Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
24,6 ± 3,3	22,7 ± 4,5 **	21,3 ± 4,8 **	19,9 ± 5,0 **
	-1,9 [-7,7%]	-3,3 [-13,4%]	-4,7 [-19,1%]

** – $p < 0,01$

Таблица 5. Динамика редукции среднего балла по шкале PSP

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Социальная деятельность	3,7 ± 0,7	3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,8
Отношения с близкими	3,5 ± 0,9	3,3 ± 0,8	3,1 ± 0,8 **	3,0 ± 0,8 **
Самообслуживание	2,7 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,7 *	2,4 ± 0,7 **
Агрессивное поведение	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,8
Общий балл	51,1 ± 12,6	52,0 ± 11,4	54,1 ± 11,6 **	54,8 ± 12,4 **

* – $p < 0,05$,

** – $p < 0,01$ по отношению к V1(фон).

Таблица 6. Результаты когнитивного тестирования пациентов

Тесты		Визит 1 (фон)	Визит 2 (30 дней)	Визит 3 (90 дней)	Визит 4 (180 дней)	Динамика, %
Запоминание 10 слов	кол-во слов	4,2±2,3	3,9±1,9	4,7±2,4	4,8±2,5	+14
	кол-во ошибок	0,5±0,9	0,6±1,0	0,5±0,8	0,3±0,7	- 40
Шифровка	кол-во знаков	16,6±8,1	18,1±7,5	19,6±8,1*	20,2±8,7**	+22
Струпа	1-я часть (сек)	35±14,1	32±11,8	31±9,7	32±10,3	- 8,6
	кол-во ошибок	0,06±0,4	0,2±0,9	0,06±0,4	0	-
	2-я часть (сек)	112±49,1	134±88,5	99±50,3**	89±44,6**	-20,5
	кол-во ошибок	4,5±5,6	4,5±5,5	3,1±3,5	1,9±2,8**	-57,7
Беглость речевых ответов	категориальная часть	11,4±4,4	12,2±4,9	12,7±4,2	13,1±4,2*	+15
	буквенная часть	6,2±4,2	6,7±4,0	7,1±3,6	8±3,4**	+29

* – $p < 0,05$,** – $p < 0,01$ по отношению к фону.

статистически значимое улучшение выполнения второй части теста Струпа, теста «шифровка», а также категориальной и буквенной части теста беглости речевых ответов (табл. 6).

При оценке оперативной памяти динамика улучшения показателя за 6 месяцев терапии составила 14%, при этом количество ошибок уменьшилось на 40%. Показатели тестов на скорость речевых ответов по категориальной части улучшились на 15%, а по буквенной части на 29% к концу терапии. Данная, возможно, не столь значительная положительная динамика имеет особую ценность, так как ряд авторов связывает развитие первичной негативной (дефицитарной) симптоматики именно с нарушением зрительно-моторных процессов, в том числе памяти и исполнительских функций (Liddle P.F. et al., 1987; Sharma T., Mockler D., 1998, 2000; Phillips M.L., David A.S., 2000 и др.).

Переносимость

Удлинение интервала QTc было зарегистрировано у 3 пациентов, получавших сертиндол, при этом у 2 пациентов (4,7%), получавших по 12 мг/сут сертиндола, интервал QTc составил >500 мсек и больные были исключены из исследования. У 2 больных имело место удлинение интервала QTc на 100 и 64 мсек по сравнению с исходными значениями. Удлинение интервала QTc было выявлено во время планового 3-го визита (90 дней терапии). Больные не отмечали клинических симптомов нарушения сердечно-сосудистой деятельности (изменения АД, сердцебиение, аритмии, обмороки и т.п.). Случаев желудочковых аритмий или тахикардий типа мерцания-трепетания желудочков в исследовании выявлено не было.

17 человек (41,5%) в процессе терапии отмечали нежелательные явления (головные боли, головокружения, слабость, боли в ногах, изменения аппетита, запоры, заложенность носа), 5 из них перенесли лёгкие ОРВИ. Двое мужчин жаловались на снижение либидо и нарушения эякуляторной функции. Все нежелательные явления носили лёгкий, кратковременный характер и не привели к отказу от лечения и назначению дополнительной терапии. Кроме того, не было зафиксировано значимого изменения массы тела больных.

Редукция экстрапирамидной симптоматики проходила постепенно и составила по шкале SAS 11% – на первом визите (1 месяц терапии), 19% – на втором и 28,6% – к концу 6-го месяца терапии (с $7,73 \pm 4,6$ до $5,5 \pm 2,4$ баллов). Наиболее часто встречающимися экстрапирамидными нарушениями были акатизия и акинето-ригидный синдром. Наличие экстрапирамидных расстройств, по-видимому, было свя-

зано с длительным применением предшествующей антипсихотической терапии, преимущественно классических нейролептиков. Однако она была выражена весьма умеренно и не превышала 2–3 баллов по отдельным симптомам шкалы SAS. Тем не менее, устойчивая положительная динамика экстрапирамидных нарушений на протяжении всего исследования не позволяет однозначно исключить влияния этого фактора на общее улучшение состояния больных, редукцию негативной симптоматики и когнитивных нарушений, а также улучшение социального функционирования.

В период исследования не было зафиксировано клинически значимых, связанных с применением сертиндола, изменений витальных соматических показателей и лабораторных данных.

Обсуждение

Результаты проводимых ранее исследований показали достаточную эффективность сертиндола в терапии больных шизофренией с разными типами течения, демонстрируя при этом высокую переносимость и безопасность препарата (van Kammen D.P. et al., 1996; Kane J.M., 1997; Zimbardo D.L. et al., 1997; Azorin J.M. et al., 2006; Аведисова А.С. и соавт., 2010; Горобец Л.Н. и соавт., 2010 и др.). Результаты данного исследования подтвердили эффективность сертиндола в отношении контроля продуктивной и депрессивной симптоматики, которая оставалась стабильной на протяжении полугодового наблюдения пациентов, а в некоторых случаях редуцировалась. Кроме того, данное исследование показало независимую от позитивных расстройств редукцию негативной симптоматики, на фоне контролируемого влияния депрессии и частично экстрапирамидных нарушений.

В данном исследовании период наблюдения стабильных пациентов составлял 6 месяцев, в течение которых происходила довольно быстрая редукция негативных и когнитивных нарушений, большая часть симптоматики редуцировалась уже в течение 1 месяца терапии сертиндолом, постепенно достигала своего максимума к концу терапии, что в целом совпадает с данными большинства исследований, изучавших динамику негативной симптоматики и когнитивных нарушений под влиянием атипичных антипсихотиков (Dossenbach M et al., 2003; Мосолов С.Н. и соавт., 2005).

Параллельно редукции негативной симптоматики и когнитивных нарушений на фоне контролируемых позитивных и депрессивных симптомов происходило существенное улучшение показателей персонального и социального функ-

ционирования. Курс лечения приводил к стремлению пациентов к сотрудничеству, улучшению качества общения. Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы о тесной связи выраженности дефицитарной симптоматики (негативных и когнитивных нарушений) и степенью социальной адаптации и инвалидизации больных (Gomez J.C. et al., 1999; Гурович И.Я. и соавт., 2001; Weiss E. et al., 2002; Green M.F. et al., 2004). Следует особо подчеркнуть эффективность сертиндола в отношении когнитивных нарушений, которые рассматриваются как отдельная сфера нарушений психической деятельности у больных шизофренией, наряду с позитивными и негативными симптомами. Когнитивный дефицит, по данным некоторых исследователей, отчасти связан с выраженностью первичной негативной симптоматики и является частью более грубого психоорганического дефекта (Crow T., 1980). Применение сертиндола приводило к улучшению внимания и вербальной памяти, что в целом согласуется с полученными ранее данными, а также к улучшению исполнительных и речевых функций, расстройство которых в большей степени коррелирует с первичной негативной симптоматикой. Полученные данные согласуются с работами, показывающими редукцию этих когнитивных нарушений у больных, принимающих другие атипичные антипсихотики (Green M.F. et al., 2004; Мосолов С.Н. и соавт., 2005; Goldberg T.E. et al., 2007).

Данное исследование не лишено некоторых ограничений и методических недостатков, связанных с отсутствием чётких разграничений между первичной и вторичной негативной симптоматикой. Возможно, редукция негативной симптоматики была связана с тем, что большая часть пациентов до начала приема сертиндола принимала классические нейролептики. Их отмена несомненно способствовала ослаблению седативного воздействия и сопровождалась постепенной редукцией (особенно на протяжении 1 месяца терапии) экстрапирамидных расстройств. Основной набор больных проходил на базе психиатрического интерната,

где находился наиболее тяжёлый контингент хронических больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики, дефицитарная симптоматика длилась годами, поэтому нельзя исключить и психогенного фактора улучшения состояния больных с явлениями госпитализма, когда к ним повышалось внимание со стороны врачей, общение во время обследования, при прохождении нейрокогнитивного тестирования. Редукция части симптомов общей психопатологической и негативной симптоматики по шкале PANSS возможно была также связана с неспецифическим дезингибирующим эффектом сертиндола. Кроме того, исследование не было рандомизированным, не использовало слепой дизайн и контрольные группы (платцебо или традиционного нейролептика), а выборка больных была достаточно малочисленной. Вместе с тем, уникальный контингент длительно болеющих и инвалидизированных пациентов шизофренией с выраженной и малоизменчивой дефицитарной симптоматикой при стабильной и слабо выраженной позитивной симптоматике с отсутствием отчётливых обострений и аффективных колебаний делают настоящее исследование достаточно интересным и перспективным в отношении проведения новых, в том числе рандомизированных, исследований с целью изменения врачебных стереотипов ведения подобных больных и более дифференцированного использования современного арсенала антипсихотических средств.

Сертиндол, препарат с очевидным благоприятным клиническим профилем переносимости и отсутствием седативного эффекта, в настоящем исследовании показал способность контролировать позитивные и депрессивные симптомы у пациентов с хроническими формами шизофрении и преобладанием негативных расстройств и при этом добиваться существенной дополнительной редукции негативной симптоматики и когнитивных нарушений, что приводило к улучшению социального функционирования и качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Чахава К.О., Ястребов В.В. Эффективность и переносимость препарата сердолект при невротической шизофрении с преобладанием в клинической картине заболевания симптомов астении. // Ж. Социальная и клиническая психиатрия, 2010, том 20, №2, с.39–44.
2. Вовин Р.Я., Иванов М.В. Опыт применения флюансола в терапии негативного симптомокомплекса и депрессивных нарушений при эндогенных психозах. // Ж. Социальная и клин. психиатрия, 1999, 4, с. 68–72.
3. Горобец Л.Н., Матросова М.И., Шмуклер А.Б., Динамика клинко-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физикальных показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертиндолом. // Ж. Социальная и клиническая психиатрия, т.20, № 3, 2010, с.59–67.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на различных этапах заболевания. // Журн. Социальная и клин. психиатрия, 2001, 4, с. 31–35.
5. Магомедова М.В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с уровнем социальной компетентности у больных шизофренией. // Социальная и клин. психиатрия, 2000, № 1, с. 92–98.
6. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптомов шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М: Новый цвет, 2001, 238с.
7. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаев И.О., Рывкин П.В. Редукция когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином // Журн. Психиатрия и психофармакотерапия, 2005: т. 7, № 1.
8. Смулевич А.Б., Воробьева В.Ю. Психопатология шизофренического дефекта (к построению интегративной модели негативных изменений) // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 1986, т. 86, № 9, с. 100–105.
9. Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. // British Journal of Psychiatry, 1993, 163 (suppl. 22), p. 39–44.
10. Andreasen N.C., Olsen S.A., Dennert J.W. et al. New version Scale for the assessment of Negative symptoms. // Psychiatry Psychobiol., 1986, № 2, p. 108–121.
11. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rational for consensus // Am.J.Psychiat., 2005, 162, p. 441–449.
12. Azorin J.M., Strub N., Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. // Int. Clin. Psychopharmacol., 2006, Vol. 21. N 1, P. 49–56.
13. Bilder R.M., Bates J. Neuropsychological prediction of neuroleptic treatment response // Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia-concepts and methods. Gaebel W., Awad A.G. (eds.).-New York: Springer-Verlag, 1994, p. 99–110.
14. Branford D., Thompson B., Muldoon C. Mortality in three comparative cohorts of patients who received sertindole, risperidone, and olanzapine: a hospital-based retrospective study // Poster presented at ICPE, Edinburgh, 18–21 August 2002.
15. Boyer P., Lecrubier Y., Peuch A. et al. Treatment negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // Br. J. Psychiatry, 1995, 166, p. 68–72.
16. Carpenter W.T. Heinrichs D.W., Wagman A.M.I. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. // Am J Psychiatry 1988; 145: 578–583.
17. Crow T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine: Discussion 2. // Br. J. Psychiatry, 1980, vol. 137, p. 383–386.
18. Chouinard G., Jones B., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients // J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 25–40.
19. Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J., McCarthy B.G. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. // The Sertindole Study Group // Psychopharmacol. Bull., 1998, Vol. 34, p. 61–69.
20. Danion J., Rein W., Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // Am. J. Psychiatry, 1999, 156, p. 610–616.
21. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch. Gen. Psychiatry, 2003, 60 (6), p. 553–564.
22. Dossenbach M., O'Halloran R.A., Boland J. Change in clinical status and side effects of patients treated with either olanzapine or risperidone: 6 month results from the 3-year intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes (IC-SOHO)

- observational study. // International Congress on Schizophrenia Research, March 29–April 2, 2003, Colorado Springs, CO.
23. Fenton W.S., McGlashan T.H. Natural history of schizophrenia subtypes: II. Positive and negative symptoms and long-term course // *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, p. 978–986.
 24. Gallhofer B., Jaanson P., Mittoux A. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized double-blind study comparing sertindole and haloperidol // *Pharmacopsychiatry*, 2007, Vol. 40, p. 275–288.
 25. Goldberg T.E., Goldman R.S., Burdick K.E., Maltorta A.K., Lencz T. et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? // *Arch. Gen. Psychiatry*, 2007, 64, p. 1115–1122.
 26. Gomez JC, Sacristan JA, Carrasco PR. Safety and effectiveness of olanzapine vs. other antipsychotic drugs in the treatment of outpatients with schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol*, 1999, 9 (suppl. 5), S290.
 27. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 72(1). P. 41–51.
 28. Green M.F. What are functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, p. 321–330.
 29. Green M.F., Kern R.S., Braff D., Mintz J. Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? // *Schizophr. Bull.*, 2000, 26, 119–136.
 30. Hale A.S. A review of the safety and tolerability of sertindole // *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, Vol. 13, Suppl. 3, P. S65–S70.
 31. Hale A.S., Azorin J.-M., Kasper S. et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial // *Int. J. Psych. Clin. Pract.*, 2000a, Vol. 4, P. 55–62.
 32. Hale A.S., Azorin J.-M., Kasper S. et al. Sertindole is associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients: results of base III trial // *Int. J. Psych. Clin. Pract.*, 2000b, Vol. 4, P. 47–54.
 33. Harvey P.D., Koren D., Reichenberg A., Bowie C.R. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? // *Schizophr. Bull.* 2006; 32: 250–258.
 34. Ho B., Miller D., Nopoulos P. et al. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, p. 658–663.
 35. Hyttel J., Nielsen J.B., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT₂, D₂ and alpha 1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies) // *J. Neural. Transm. Gen.*, 1992, Vol. 89, P. 61–69.
 36. Kane J.M. Sertindole a review of clinical efficacy // *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, Vol. 13, Suppl. 3, P. 59.
 37. Kasper S., Toumi M. The clinical safety and tolerability profile of sertindole // *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2004, Vol. 7, Suppl. I, P. S422.
 38. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987; 13 (2): 261–276.
 39. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia* – Livingstone, Edinburg, 1919.
 40. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., Perrin E., Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial // *Acta Psychiatrica Scand.*, 2006, 114(5), p. 319–327.
 41. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C., et al. A meta-analysis of head to head comparisons of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* 2009; 166, p. 152–163.
 42. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*, 2009, V. 373, 9657, p. 31–41.
 43. Lewis R., Bagnall A.M., Leitner M. Sertindole for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, 20 (3): CD001715.
 44. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Chronic Schizophrenia // *The New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 353. № 12. P. 1209–1223.
 45. Liddle P.F. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. // *Br J Psychiatry* 1987a; 151: 145–151.
 46. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. // *Psychol. Med.*, 1987b; 17, 49–58.
 47. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: Replication across samples // *Schizophr. Res.*, 1995, vol. 14, p. 229–234.
 48. Lindenmayer J.P., Kay S.R., Friedman C. Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: A prospective follow-up // *Comp. Psychiatry* 1986, v. 27, p. 276–286.
 49. Lis S., Krieger S., Gallhofer B. et al. Sertindole is superior to haloperidol in cognitive performance in patients with schizophrenia, a comparative study II // *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2003, Vol. 13, Suppl. 4, P. S323.
 50. Loo H., Poirier-Littré M., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*, 1997, 170, p. 18–22.
 51. Lublin H., Eberhard J., Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2005, Vol. 20, S. 4, p. 183–198.
 52. Milev P., Ho B.C., Arndt S., Andreasen N.C. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up // *Am. J. Psychiatry*, 2005, 162, p. 495–506.
 53. Möller H.J. Treatment of negative symptoms. APA 159th Annual Meeting Industry-Supported Symposium 33, 2006; 65–80.
 54. Möller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: New treatment options // *CNS Drugs*, 2003, 17, 793–823.
 55. Möller H.J., Muller H., Borison R.L., Schooler N.R., Chouinard G. A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients. // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc.*, 1995, 245, 45–49.
 56. Möller H.J., Van Praag H., Aufdembrinke B. et al. Negative symptoms in schizophrenia: considerations for clinical trials // *Psychopharmacol.*, 1994, 115, p. 221–228.
 57. Mortimer A.M. Cognitive function in schizophrenia: do neuroleptics make a difference? // *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996, 56, 789–795.
 58. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2000, 101, 323–329.
 59. Naber D., Lambert M. Sertindole decreases hospitalization and improves the quality of life of schizophrenic patients // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 1998, Vol. 2, Suppl. 2, P. S73 – S77.
 60. Olie J.P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2006, 21(3), p. 143–151.
 61. Perquin L., Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials // *CNS Drugs*, 2004, Vol. 18, Suppl. 2, p. 19–30.
 62. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multi-center, double-blind, parallel-group study versus haloperidol // *Br. J. Psychiatry* 1995; 166, p.712–26.
 63. Peuskens J., Bech P., Möller H.J., Bale R., Fleurot O., Rein W. Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia // *Psychiatry Res.*, 1999, 88(2), p. 107–117.
 64. Potkin S.G. Taking control of negative symptoms: The next step for improved patient outcomes in schizophrenia // APA 159th Annual Meeting Industry-Supported Symposium 33, Guidebook, 2006, p.17–22.
 65. Phillips M.L., David A.S. Cognitive impairments as causes of positive symptoms in schizophrenia. // *Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies* // University Press, Oxford, New York, 2000, p. 210–228.
 66. Rodriguez-Gimenez R., Martinier I., Jimenez-Arriero M.A. et al. Correlation between cognitive functions and the PANSS cognitive factor in schizophrenic patients // *Congress Biol.Psychiatry, Poster*, 2007.
 67. Stahl S.M., Buckley P.F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away // *Acta Psychiatr Scand.*, 2007, 115, 4–11.
 68. Storum J., Elferink A., Van Zwieten B., Van Strik R., Hoogendijk W., Broekmans A. Amisulpride: Is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? // *Schizophr. Bull.*, 2002, 28(2), p. 193–201.
 69. Strip E., Lussier I., Babai M., et al. Seroquel and cognitive improvement in patients with schizophrenia // *Biol. Psychiatry* 1996; 40: 434–435.
 70. Sharma T., Muckler D. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. // *J.Clin Psychopharmacol.*, 1998, 18, p.12–19.
 71. Sharma T., Harvey Ph. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies.– University Press, Oxford, 2000, 363p.
 72. Simpson G.M., Angus I.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects. // *Acta Psychiatr Scand* 1970, 46 S., 212, p. 11–18.
 73. Tamminga C.A., Mack R.J., Granneman G.R. et al. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia efficacy and safety // *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, Vol. 12, Suppl. 1, S29–S35.
 74. Tandon R., Ribeiro S.C.M., DeQuardo J.R. et al. Covariance of positive and negative symptoms during neuroleptic treatment in schizophrenia: a replication // *Biol. Psychiatry*, 1993, 154, 466–474.
 75. Tek C., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. A five-year follow-up study of deficit and non-deficit schizophrenia // *Schizophr. Res.*, 2001, 49, p. 253–260.
 76. van Kammen D.P., McEvoy J.P., Targum S.D. et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // *Psychopharmacol.*, 1996, Vol. 124, P. 168–175.
 77. Velligan D.I., Miller A.L. Cognitive dysfunction in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, S. 25–28.
 78. Weiser M., Shneider-Beerli M., Nakash N., Brill N., Bawko O., Reiss S. et al. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? // *Schizophr. Res.*, 2000, 46, p. 81–89.
 79. Weiss E., Bilder R., Fleischacker W. The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia // *Psychopharmacology*, 2002, 162, p. 11–17.
 80. Wehnert A., Mack R., Stülwell C., Rasmussen C., Silber C. Direct effect of sertindole on the primary negative symptoms of schizophrenia // 6th World congress of Biological Psychiatry, Poster, 1997.
 81. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am J. Psychiatry*, 1997, Vol. 154, P. 782–791.