

Влияние луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией: систематический обзор доказательных исследований препарата

Е.В. Оленева

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье выполнен краткий обзор современных представлений о месте когнитивных нарушений в структуре шизофренического процесса, а также о роли атипичных антипсихотиков в вопросе их коррекции. Освещены наиболее важные результаты ряда клинических исследований, посвященных вопросу влияния луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией, и обобщены данные (систематический обзор) двух рандомизированных клинических исследований. Анализ всех данных убедительно продемонстрировал способность луразидона достоверно непосредственно улучшать не только выполнение пациентами когнитивных тестов, но и их личностное и социальное функционирование по сравнению как с плацебо, так и с другими атипичными антипсихотиками (зипрасидон и кветиапин XR).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, когнитивное функционирование, когнитивные нарушения, клинические исследования, луразидон, зипрасидон, кветиапин XR

КОНТАКТ: k_oleneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3832-2502>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Оленева Е.В. Влияние луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией: систематический обзор доказательных исследований препарата // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 23–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.74.13.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: эта работа была выполнена при спонсорской поддержке Анжеллини Фарма Рус ООО.

Influence of Lurasidone on Cognitive Functioning of Schizophrenia Patients: A Systematic Review of the Evidences

E.V. Oleneva

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The article provides a brief overview of the state-of-art view on the place of cognitive impairments in the structure of the schizophrenic process and the therapeutic potential of atypical antipsychotics in its correction. The most important results of a number of clinical studies assessed the effect of lurasidone on the cognitive functioning in schizophrenic patients are highlighted, and the data of two randomized clinical trials were summarized in systematic manner. The analysis of all available data convincingly demonstrated the ability of lurasidone to significantly improve directly not only patient performance in cognitive tests, but also their personal and social functioning both in comparison with placebo and with active comparators (ziprasidone and quetiapine XR).

KEY WORDS: schizophrenia; cognitive performance; cognitive impairment; clinical trials; lurasidone; ziprasidone; quetiapine XR

CONTACTS: k_oleneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3832-2502>

CITATION: Oleneva E.V. Influence of Lurasidone on Cognitive Functioning of Schizophrenia Patients: A Systematic Review of the Evidences // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 23–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.74.13.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: this work was carried out with a sponsorship from Angelini Pharma Rus LLC.

Введение

В последние годы фокус представлений об эффективности оказания психиатрической помощи больным шизофренией все больше смещается от изначальной «болезненной» модели восстановления, исчерпываемой купированием собственно симптомов заболевания и дальнейшей профилактикой последующих рецидивов, в сторону «реабилитационной» модели, предполагающей помимо устранения непосредственных клинических проявлений заболевания еще и восстановление социального функционирования, а также приемлемого уровня жизни [1, 2]. При этом, несмотря на то что психотические симптомы при шизофрении наиболее заметны и показательны, с экономической точки зрения самой дорогостоящей проблемой, как правило, является именно снижение уровня функционирования пациентов, которое может приводить к значительно большему материальным затратам, чем те, которые связаны с лечением психотического расстройства, включая траты на медикаментозное лечение и госпитализации [3].

Когнитивная дисфункция при шизофрении

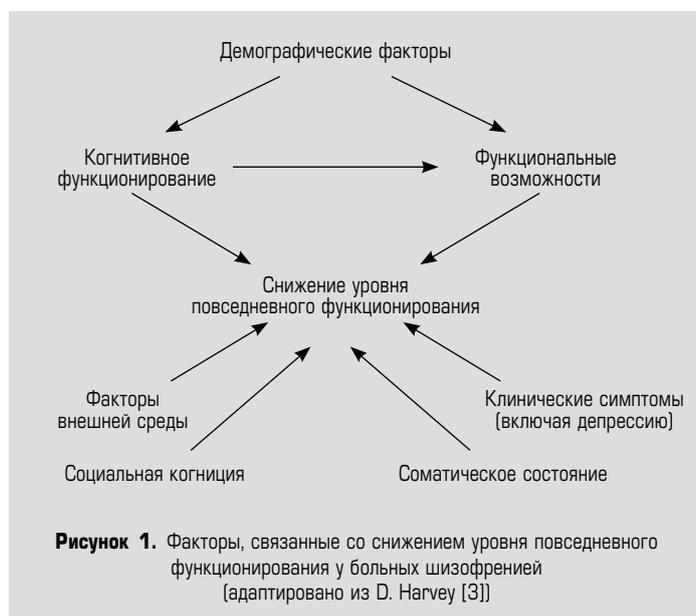
Деадаптация в повседневной жизни у больных шизофренией охватывает такие важные области, как самообслуживание, креативность и социальное функционирование [4]. При этом она является результатом сочетанного воздействия множества отдельных факторов [3] (рис. 1), что обуславливает необходимость продуманного и дифференцированного подхода к вопросу ее практической минимизации.

Одним из ключевых предикторов, определяющих плохой функциональный исход у больных шизофренией, по мнению ряда авторов [2, 3], является когнитивный дефицит, который обнаруживают, по разным данным, до 94 % больных шизофренией [5]. В последнее время когнитивные нарушения рассмат-

ривают как третью ключевую группу симптомов при шизофрении наряду с продуктивной и негативной симптоматикой [6, 7], причем часть исследователей придает данным нарушениям крайне важное, если не решающее значение в развитии социальной дезадаптации [8]. Считается, что социальное функционирование в большей степени зависит от когнитивных возможностей, чем от продуктивной и даже негативной симптоматики [9–12].

На сегодняшний день существует множество методик, цель которых – оценка общего уровня когнитивного функционирования пациента, а также выявление спектра и выраженности имеющихся расстройств. Часть из них, основанная на качественном анализе наблюдаемых когнитивных проявлений, позволяет выявить специфику нарушений и их взаимосвязь, тогда как количественный анализ, лежащий в основе других, дает возможность установить нарушения отдельных функций и степень их выраженности. Применяемые для нейрокогнитивного обследования методики различаются по способу получения информации: на сегодняшний день выделяют методики, основанные на решении пациентом определенных задач (MCCB, BACS, CogState и др.), практическом выполнении ряда действий/заданий, по большей части касающихся социальной когниции (UPSA, TABS, SSPA и др.), а также базирующиеся на интервью самого пациента или лиц из его ближайшего окружения (SCoRS, CGI-CogS, CogFu) [9].

В частности, батарея тестов Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB), предназначенная для оценки когнитивных эффектов лечения в клинических исследованиях пациентов с шизофренией, была разработана в рамках программы «Исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных функций при шизофрении» (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)) Национального института здоровья США. Из более чем 90 номинированных на включение в нее нейропсихологических методик в окончательную версию были выбраны 10: TMT-A, шифровка цифр из шкалы BACS, тест заучивания списка слов Хопкинса, субтест на объем пространственной памяти из шкалы памяти Векслера, тест «Буква – число», субтест «Лабиринты шкалы NAB», краткий тест на зрительно-пространственное научение, семантическая вербальная беглость, субшкала «Управление эмоциями шкалы эмоционального интеллекта MSCEI», тест непрерывной деятельности [13, 14]. В многочисленных дальнейших валидационных исследованиях MCCB продемонстрировал отличную надежность и значительные корреляции с показателями социального функционирования и адаптации [15, 16]. Шкала оценки когнитивных способностей при шизофрении SCoRS представляет собой шкалу клинической оценки из 20 пунктов, заполняемую по результатам интервью с пациентом, с помощью которой оценивают когнитивный дефицит и степень, в которой этот дефицит ухудшает повседневное функционирование пациента [17]. Батарея тестов CogState позволяет оценить такие параметры когнитивного функционирования пациентов, как скорость психомоторных реакций и обработки данных,



внимание/бдительность, вербальное и визуальное обучение, рабочую память, аргументацию и проблемно-решающее поведение, а также способность к социальному познанию [18, 19].

По данным многочисленных исследований, у больных шизофренией наблюдаются нарушения исполнительских функций, речевых навыков, скорости обработки информации, а также внимания [20, 21]. Также страдают вербальная и пространственная память, имеет место несостоятельность слухового и зрительного гнозиса [22, 23]. При этом имеющиеся нарушения при формальной неспецифичности и гетерогенности формируют довольно устойчивую систему, детерминированную нейробиологически, которая в той или иной степени подвержена динамическим изменениям в зависимости от варианта течения заболевания [24, 25]. В частности, было установлено, что острый период болезни с условно благоприятным прогнозом характеризуется большей диффузностью когнитивных расстройств, а их редукция по мере выхода в ремиссию отличается лучшим качеством и большим объемом; при неблагоприятном течении заболевания проявления когнитивного дефицита менее разнообразны, однако возможные позитивные сдвиги носят больше парциальный характер и отличаются меньшей интенсивностью [26]. При этом все когнитивные нарушения являются в значительной степени независимыми от продуктивной и несколько менее – от негативной симптоматики [27, 28]. Более того, как правило, начальные проявления когнитивного дефицита можно выделить еще в доманифестный период болезни [29, 30].

Нужно отметить, что концепция относительной обособленности когнитивных нарушений при шизофрении находит свое отражение в том числе и в структуре пятифакторной дименсиональной модели, в рамках которой симптомы, в той или иной мере связанные с когнитивным функционированием пациента, образуют отдельный фактор [31, 32]. Тем не менее полностью отделить когнитивные нарушения от прочих проявлений шизофренического процесса не представляется возможным – в частности, в ряде работ были выявлены достоверные корреляции между нарушением функции внимания и вербальной памяти и остротой психоза, выраженностью продуктивной (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики, а также наличием экстрапирамидных симптомов [33, 34]. Кроме того, наличие экстрапирамидной и негативной симптоматики было тесно взаимосвязано с нарушением исполнительских, моторных и речевых функций [33, 35, 36].

Возможности коррекции когнитивных нарушений при шизофрении с помощью антипсихотиков

Если первоначально в литературе широко обсуждалась сама возможность коррекции когнитивных нарушений при шизофрении [37, 38], то в последнее время все больше внимания уделяется поиску конкретных путей реализации этой задачи, включая различные методы нейрокогнитивных тренингов

и психосоциальной адаптации и применение антипсихотиков с прокогнитивным эффектом.

Отметим, что полученные ранее результаты нейрорепсихологического тестирования больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками первого поколения (АПП) показывали во многом противоречивые результаты. Так, по данным одних авторов, нейролептики улучшали выполнение нейрорепсихологических тестов параллельно с редукцией психотической симптоматики [39, 40], другие исследователи фиксировали ухудшение некоторых когнитивных функций на фоне их приема [41], третьи сообщали об отсутствии значимых изменений [42]. Более того, ряд исследователей считает, что традиционные нейролептики способны привести к ухудшению когнитивного функционирования благодаря наличию ряда дополнительных факторов, таких как высокая антидофаминергическая активность АПП, экстрапирамидные расстройства и антихолинергические свойства корректоров [33, 43, 44].

В свете вышеизложенного такие механизмы действия ряда антипсихотиков второго поколения (АВП), как парциальный агонизм в отношении серотониновых рецепторов 1А-типа (5-НТ_{1А}) [45] и способность ингибировать обратный захват серотонина/норадреналина, по данным экспериментальных исследований, ассоциируются с положительным влиянием на параметры памяти и внимания [46]. Кроме того, антагонизм АВП к 5-НТ₂-рецепторам может влиять на выраженность когнитивных нарушений не только непосредственно, но и косвенно, за счет минимизации экстрапирамидных побочных эффектов и возможного положительного влияния на негативную симптоматику [33].

Тем не менее надежды, первоначально возлагаемые на АВП, по мнению ряда авторов, также оказались не вполне оправданными – в первую очередь по причине незначительности их влияния на выявляемые когнитивные нарушения, а также неотделимости части наблюдаемых результатов от ожидаемых эффектов простого повторения тестов [47, 48]. Более того, непрерывная антипсихотическая терапия заведомо приводит к улучшению исполнительных функций, зрительной и вербальной памяти вне зависимости от их класса, а АВП не вызывают более существенного улучшения когнитивных функций по сравнению с АПП [49, 50], тогда как нередко встречающаяся в случае АВП антипсихотическая полипрагмазия ассоциирована с еще более плохими когнитивными показателями по сравнению с монотерапией [51].

С учетом всех вышеупомянутых сомнений отечественными авторами был предложен алгоритм дифференцированной антипсихотической терапии, первично ориентированный не столько на особенности применяемых антипсихотиков, сколько на характер когнитивного дефицита [52]. Согласно ему, когнитивные нарушения были разделены на категории в зависимости от характера их взаимоотношений с другими психопатологическими феноменами шизофрении и скорости их редукции в процессе терапии различными антипсихотиками. Так, когнитивные нарушения, включающие исполнительскую функцию, вербальную ассоциативную продуктивность,

заучивание, параметры зрительной памяти (аккуратность и точность воспроизведения рисунка), стратегию категориального мышления, в большей степени редуцируются при терапии АВП, а ожидать регресса нарушений, например, исполнительской функции, зрительной и слухоречевой памяти можно только спустя 6–9 месяцев непрерывной терапии.

Другие авторы считают доказанным положительное влияние отдельных АВП на когнитивное функционирование, в том числе и по результатам метаанализов [53, 54]. Однако этот эффект, как правило, затрагивает лишь какую-то часть наблюдаемого когнитивного дефицита, причем единства мнений не наблюдается даже в отношении действия одного и того же препарата. В частности, в ряде исследований было выявлено положительное влияние клозапина и оланзапина на беглость речи и относительное ухудшение вербальной рабочей памяти при приеме этих препаратов [53], тогда как в других исследованиях установлено, что оланзапин слухоречевую и зрительную память преимущественно улучшал [55].

Тем не менее, поскольку большинство авторов в целом не отрицает наличие у АВП возможности в той или иной мере корректировать когнитивный дефицит у больных шизофренией, фокус дискуссии автоматически смещается в сторону анализа их сравнительной эффективности, данные по которой также характеризуются значительной противоречивостью. Так, по результатам метаанализа девяти исследований было установлено более выраженное влияние на глобальный когнитивный балл (усредненную величину зафиксированных когнитивных изменений по всем исследуемым доменам) кветиапина, оланзапина и рисперидона по сравнению с амисульпридом ($p < 0,05$) и галоперидолом ($p < 0,05$) [54]. По данным тех же авторов, зипрасидон оказывал лучший эффект на память, чем амисульприд (средняя мощность эффекта 0,28 [в диапазоне 0,02–0,54]) ($p < 0,05$) и галоперидол (0,32 [0,09–0,55]) ($p < 0,05$), а кветиапин был лучше других препаратов ($p < 0,001$) по коррекции скорости внимания и обработки заданий; за ним следовали зипрасидон ($p < 0,05$) и оланзапин ($p < 0,05$). Также влияние кветиапина, рисперидона и оланзапина на исполнительные функции достоверно превосходило воздействие амисульприда ($p < 0,05$). При этом отметим, что корректность прямого сравнения прокогнитивного действия АВП с галоперидолом в рамках большинства рассматриваемых исследований вызывает определенные вопросы, поскольку зафиксированные различия могут в большей степени объясняться различием профилей побочного действия препаратов, нежели их истинной способностью влиять на когнитивный дефицит.

В другом независимом исследовании CATIE в результате 18 месяцев терапии превосходящее влияние на нейркогнитивный дефицит по сравнению с оланзапином и рисперидоном внезапно обнаружил АПП перфеназин [56]. Столь неожиданный результат авторы связали с рядом методологических факторов, отличающих данное исследование от прочих, в которых было продемонстрировано явное превосходство АВП. Во-первых, исследование CATIE было значительно более масштабным, во-вторых, в каче-

стве представителя АПП в нем использовался препарат, заведомо вызывающий экстрапирамидные нарушения в значительно меньшей степени, чем галоперидол, причем использовался он в относительно невысоких дозах. Данные обстоятельства позволили авторам сделать вывод, что в итогах других исследований, по всей видимости, в первую очередь нашли свое отражение негативные эффекты, связанные с лечением высокими дозами галоперидола, а не специфический прокогнитивный эффект АВП [56]. Еще один обширный метаанализ, в который вошли данные 51 исследования [53], выявил превосходство зипрасидона над оланзапином, клозапином, кветиапином и АПП по влиянию на вербальную рабочую память, и более выраженное действие сертиндола на исполнительную функцию по сравнению с клозапином, оланзапином и зипрасидоном. Примечательно, что АПП были по большей части представлены галоперидолом, что вновь ставит под сомнения результаты сравнения именно с этой категорией препаратов.

Исходя из вышеизложенного можно предположить, что продолжение сравнительных исследований в данной области наиболее рационально было бы переориентировать на сравнение антипсихотиков, заведомо обладающих близким профилем побочных эффектов и сходной рецепторной активностью, что позволило бы получить более убедительные результаты.

Анализ влияния луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией в рандомизированных клинических исследованиях

Луразидон является новым атипичным нейролептиком, который ряд авторов относят к третьему поколению антипсихотиков [57]. Он обладает выраженным аффинитетом к дофаминовым D_2 -, 5-HT_{2A} - и 5-HT_7 -серотониновым рецепторам, умеренным аффинитетом к α_{2a} - и α_{2c} -адренергическим и 5-HT_{1A} -серотонинергическим рецепторам (причем к последним луразидон является частичным агонистом) [58], а также незначительным сродством к α_1 -адренергическим, $H1$ -гистаминовым и $M1$ -мускариновым ацетилхолиновым рецепторам [59]. Луразидон зарегистрирован в РФ для лечения шизофрении и депрессивных эпизодов биполярного аффективного расстройства I типа в качестве как монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты [60].

Теоретическим обоснованием для начала изучения возможного влияния луразидона на когнитивные функции у больных шизофренией стали результаты ряда доклинических исследований, проведенных на животных. В частности, у крыс луразидон достоверно предотвращал медикаментозно индуцированные нарушения пространственной памяти [61] и функции распознавания новых объектов [62].

В первое сравнительное двойное рандомизированное клиническое исследование (РКИ), направленное на изучение динамики когнитивных нарушений

у больных шизофренией при терапии луразидоном или зипрасидоном, был включен 301 амбулаторный пациент, соответствующий критериям DSM-IV для шизофрении или шизоаффективного расстройства и не имеющий истории обострений и госпитализаций за последние три месяца [63]. Продолжительность исследования составила 21 день. После проведения скрининга пациентов случайным образом распределяли в две терапевтические группы, в одной из которых проводили терапию луразидоном в фиксированной суточной дозе 120 мг, а в другой – зипрасидоном в суточной дозе 160 мг. Оценку когнитивного функционирования выполняли в начале исследования и в конце третьей недели с помощью батареи тестов MCCB (исключая MSCEIT и CPT-IP) и SCoRS. Несмотря на то что на момент финальной оценки ни по результатам тестов MCCB, ни по показателям SCoRS между терапевтическими группами достоверных различий выявлено не было, оценка внутригрупповой динамики когнитивных показателей продемонстрировала статистически значимое улучшение по шкале SCoRS ($t(122) = 3,78, p < 0,001$) в группе луразидона, в то время как в группе зипрасидона отмечалась лишь незначительная тенденция к подобному улучшению ($t(110) = 1,89, p = 0,06$) (рис. 2).

Аналогичное соотношение было выявлено при анализе динамики композитного балла MCCB: если в группе луразидона изменения достигли уровня статистической достоверности ($t(122) = -2,25, p < 0,05$), то в группе зипрасидона лишь намечался характер положительной тенденции ($t(110) = -1,86, p = 0,07$). Изменения показателей отдельных тестов представлены на рис. 3.

Отсутствие достоверных корреляций между динамикой когнитивных показателей и изменениями симптоматики по шкале PANSS в группе луразидона позволило исследователям сделать вывод, что улучшение когнитивного функционирования, зафиксированное по результатам тестов MCCB и SCoRS, напрямую не было связано с клиническим улучшением состояния больного, что дало бы основание рассматривать эти результаты как псевдоспецифические [63]. Тем не менее незначительные корреляции (коэффициенты

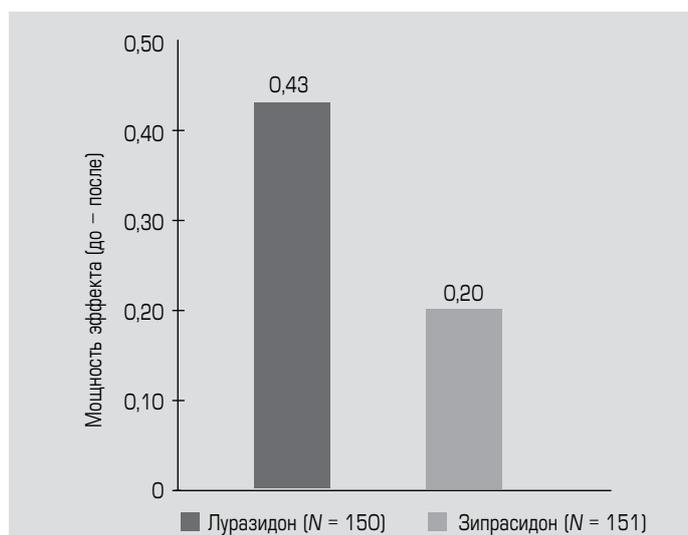


Рисунок 2. Сравнительное двойное слепое исследование терапии луразидоном или зипрасидоном на когнитивное функционирование у больных шизофренией: мощность эффекта по шкале SCoRS [63]

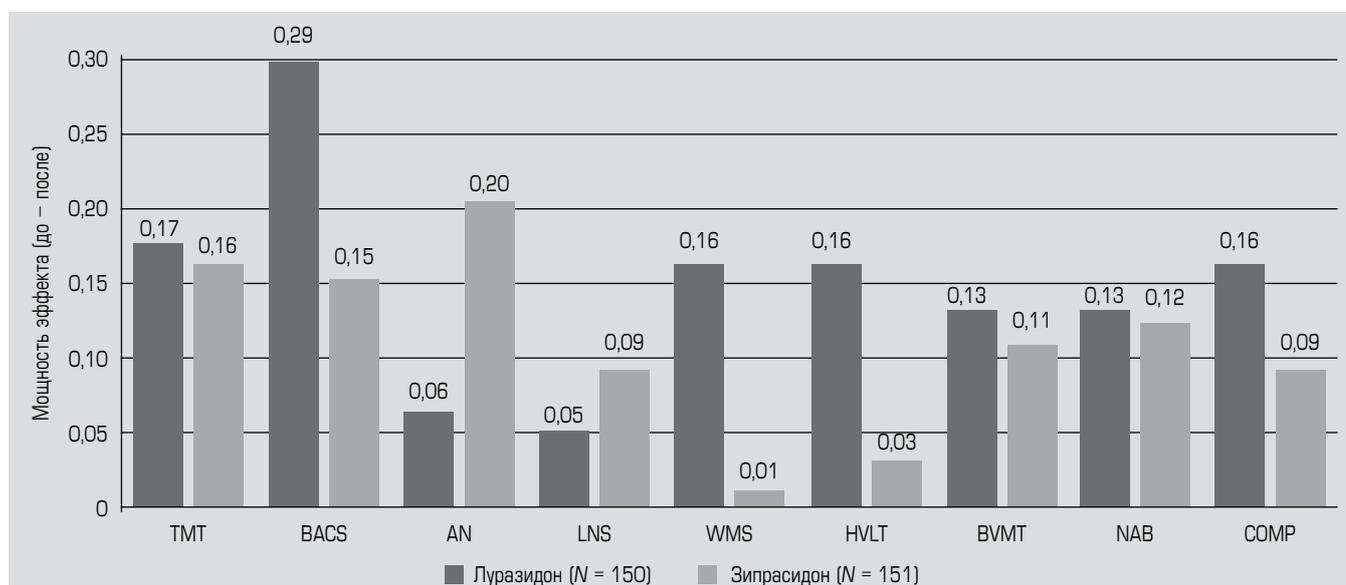


Рисунок 3. Сравнительное двойное слепое исследование терапии луразидоном или зипрасидоном на когнитивное функционирование у больных шизофренией: мощность эффекта по отдельным тестам MCCB [63]

TMT (Trail Making Test) – тест нахождение пути, часть A; BACS – шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией, кодирование символов; AN (Animal Naming test) – тест названия животных; LNS (Letter-Number Sequencing) – последовательность букв и чисел; WMS (Wechsler Memory Scale) – шкала памяти векслера, часть: пространственный диапазон; HVLT (Hopkins Verbal Learning Test total learning) – тест вербального научения Хопкинса; BVMT (Brief Visual Memory Test total learning) – краткий тест зрительно-пространственной памяти; NAB (NAB Mazes Subtest) – субтест лабиринтов батареи нейропсихологической оценки; COMP – композитная оценка когнитивных функций

корреляции от 0,21 до 0,24, $p < 0,05$) были выявлены между изменениями показателей шкалы SCoRS и динамикой симптоматики по шкале PANSS в группе зипрасидона, что, вероятно, косвенно отражает общие сложности оценки когнитивного функционирования, основанного на самоотчете пациента [64, 65].

Таким образом, полученные результаты подтвердили первоначальную гипотезу о наличии достоверного положительного влияния луразидона на когнитивные показатели и функциональные возможности пациентов с шизофренией, что явилось основой для продолжения исследований в данном направлении, в том числе с использованием более объективных инструментов оценки когнитивной функции у рассматриваемой когорты пациентов.

Следующая попытка изучения влияния луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией была предпринята в рамках 6-недельного РКИ по оценке эффективности и безопасности двух дозировок луразидона (80 и 160 мг/сут) по сравнению с кветиапином XR в дозировке 600 мг/сут и плацебо, в которое было включено 486 пациентов с обострением заболевания, а также в период его продолженной фазы [66–68]. Продолженная фаза была представлена расширенным двойным слепым РКИ, в котором пациенты, завершившие первый протокол в стабильном состоянии и признанные способными продолжить исследование в амбулаторных условиях, получали лечение гибкой дозой либо луразидона 40–160 мг/сут, либо кветиапина XR 200–600 мг/сут. При этом все участники, получавшие плацебо в первой фазе и перешедшие во вторую, слепо распределялись на гибкую терапию

луразидоном. В качестве инструментов оценки когнитивной функции пациентов использовались краткая компьютеризированная нейропсихологическая батарея тестов CogState [18], а также укороченная версия шкалы по оценке профессиональных навыков Калифорнийского университета Сан-Диего (University of California San Diego (UCSD) Performance-based Skills Assessment Brief (UPSA-B)) [69].

Предварительно определенные критерии «оцениваемости» для тестирования CogState включали: менее 25 % ошибок для пяти когнитивных областей (скорость обработки, внимание/бдительность, визуальное обучение, рабочая память и социальное познание); завершение всех трех этапов теста «Список покупок» и всех пяти этапов теста Гротона (Groton Maze Learning Test) [18]. Если данные условия не выполнялись, предполагалось, что испытуемый не смог адекватно выполнить процедуру тестирования. Эти критерии легли в основу разделения всей выборки на полную (все участники) и поддающуюся оценке (т. е. пациенты, удовлетворяющие критериям «оцениваемости»).

После первых шести недель терапии в общей выборке статистически значимых изменений выявлено не было, однако в выборке пациентов, поддающихся оценке, было установлено статистически достоверное улучшение когнитивного функционирования в группе луразидона в дозе 160 мг/сут, причем по сравнению как с начальным уровнем, так и с результатами, полученными в группах кветиапина XR ($p = 0,018$, Cohen $d = 0,41$) и плацебо ($p = 0,038$, Cohen $d = 0,37$) (рис. 4).

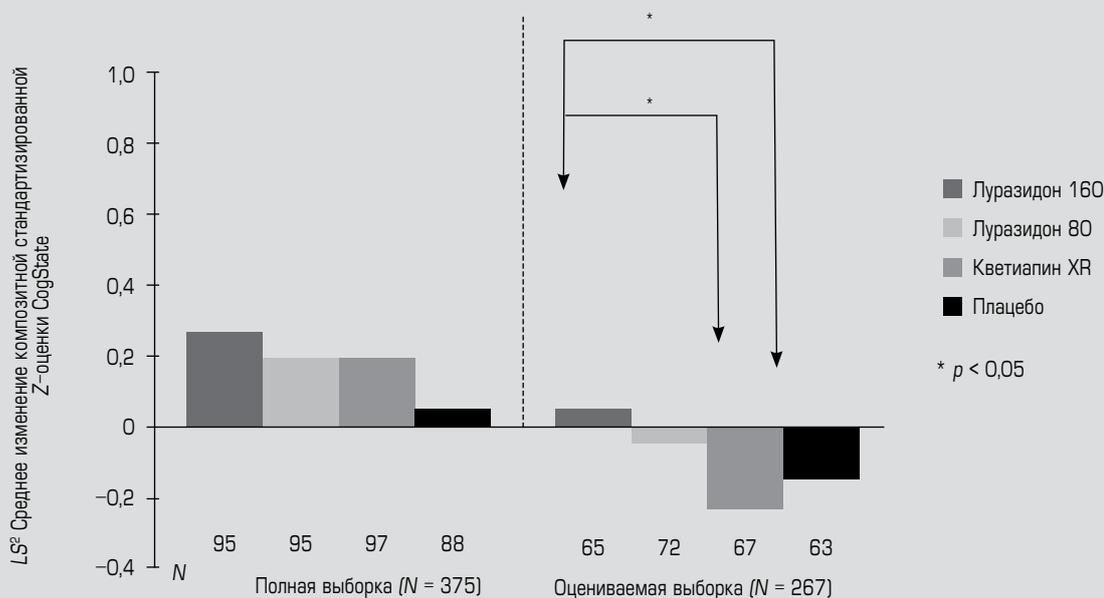


Рисунок 4. Двойное слепое, плацебо- и кветиапин-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности применения луразидона при острой шизофрении: когнитивные изменения композиционной Z-оценки¹ после 6 недель лечения (CogState) [66]

¹ Композитный Z-балл – среднее из семи стандартных Z-баллов для семи когнитивных доменов; стандартный Z-балл – мера относительного разброса наблюдаемого или измеренного значения, которая показывает, сколько стандартных отклонений составляет его разброс относительно среднего значения.

² LS (least squares) – метод наименьших квадратов (обработка данных).

В следующей, расширенной фазе исследования отмеченные различия проявились еще более явно – при оценке на 19-й неделе терапии степень когнитивного улучшения в объединенной группе луразидона была достоверно выше по сравнению с показателями групп кветиапина XR и плацебо уже не только в выборке, поддающейся оценке, но и в общей, причем данное соотношение сохранилось и к заключительной 32-й неделе исследования (рис. 5).

Анализ показателей UPSA-B выявил статистически достоверные различия между группами луразидона и кветиапина XR по сравнению с плацебо уже на 6-й неделе терапии, которое сохранялось вплоть до 32-й недели, однако различий между группами луразидона и кветиапина XR до конца исследования так и не было установлено. Корреляция между когнитивными оценками CogState и оценками UPSA-B не только была значимой на исходном уровне до лечения, но и увеличивалась с течением времени (как в общей, так и в оцениваемой выборке), что дополнительно подтвердило достоверность данных о положительных когнитивных изменениях [66].

Таким образом, результаты данной работы позволили исследователям сделать вывод о наличии у луразидона достоверного прокогнитивного действия, однако вопрос относительно корреляции меж-

ду конкретной дозировкой луразидона и степенью выраженности его положительного влияния на когнитивное функционирование пациента остался открытым.

С целью уточнения взаимосвязей между дозировкой и прокогнитивным эффектом луразидона был проведен ретроспективный анализ данных [70], полученных в расширенной фазе рассматриваемого исследования [66], на этот раз общая группа луразидона была разбита на три подгруппы пациентов, получавших исследуемый препарат в дозах 40–80, 120 или 160 мг/сут, каждую из которых сравнивали с общей группой кветиапина XR. При этом, учитывая гибкий характер дозирования препарата, оцениваемые дозы определяли исходя из последней дозировки, полученной пациентом в период исследования.

Было установлено, что в группах пациентов, получавших луразидон в дозах 120 и 160 мг/сут, степень улучшения когнитивного функционирования была достоверно выше, чем в группе кветиапина XR ($p = 0,02$ и $0,05$ соответственно); для группы с самой низкой дозой луразидона (40–80 мг/сут) данное различие хоть и не достигло уровня статистической значимости, однако имело характер сильной тенденции ($p = 0,06$) (рис. 6). Среднее значение изменений когнитивного

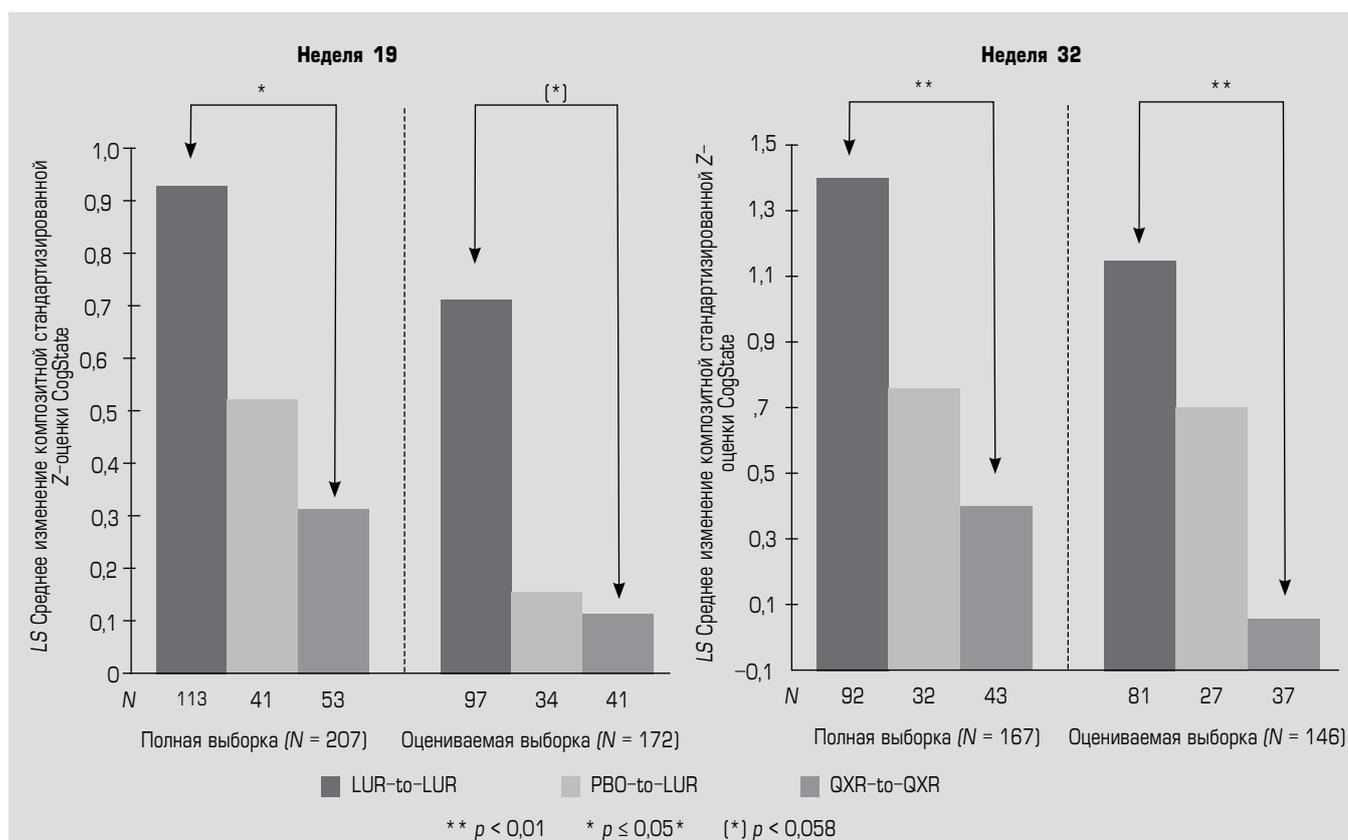
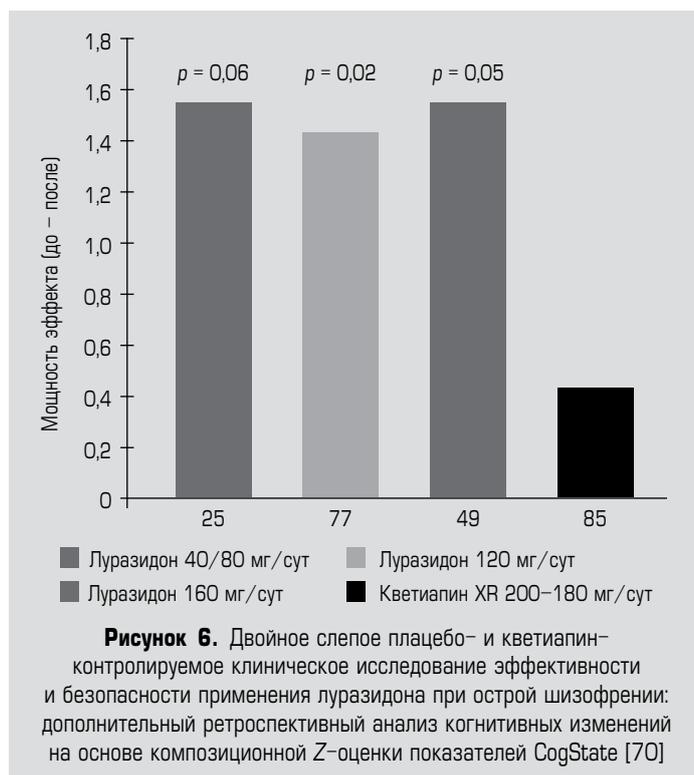


Рисунок 5. Двойное слепое плацебо- и кветиапин-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности применения луразидона при острой шизофрении: нейрокогнитивные изменения на основе композиционной Z-оценки после 19 и 32 недель лечения (CogState) [66]

LUR-to-LUR – пациенты, получавшие луразидон в обеих фазах исследования;
 PBO-to-LUR – пациенты, получавшие плацебо в первой фазе исследования и луразидон во второй;
 QXR-to-QXR – пациенты, получавшие кветиапин XR в обеих фазах исследования



композитного Z-балла по сравнению с исходным уровнем было достоверно значимым для каждой из подгрупп луразидона как на 19-й, так и на 32-й неделях терапии; в общей группе кветиапина XR изменение когнитивного композиционного Z-балла так и не достигло уровня статистической значимости даже к концу исследования [70].

Показатели UPSA-B улучшились во всех группах лечения. Среднее улучшение от исходного уровня до 32-й недели было значительным для всех групп доз луразидона, в диапазоне от 12,2 балла (SE = 2,6) для дозы 40–80 мг/сут и до 9,2 балла (SE = 2,0) для дозы 160 мг/сут. При этом статистически значимого отличия от показателей в общей группы кветиапина XR достигнуто не было (12,1 балла, SE = 1,7). Полученные результаты позволили существенно расширить представления о степени влияния луразидона на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией, поскольку показали убедительное превосходство исследуемого препарата во всех рассматриваемых дозировках над кветиапином XR. При этом определенным ограничением рассматриваемого исследования явилось использование гибких дозировок луразидона, по причине чего в окончательный анализ вошли данные лишь по его последней дозе. Нельзя исключить, что в случае применения фиксированных доз в течение всего исследования результат мог бы отличаться от полученного [70].

Заключение

Таким образом, во всех клинических исследованиях, затрагивавших вопрос влияния луразидона на динамику когнитивного функционирования пациентов с шизофренией, исследуемый препарат продемонстрировал выраженную способность достоверно улучшать не только непосредственно когнитивные показатели, но и функциональные возможности пациентов, причем по сравнению как с плацебо, так и с активными препаратами сравнения. Примечательно, что в качестве компараторов использовались антипсихотики, в предшествующих исследованиях показавшие убедительную эффективность в коррекции когнитивных нарушений [71–74], что придает полученным результатам особую ценность.

Тем не менее отметим, что упомянутые различия в большей степени коснулись результатов прикладных когнитивных тестов, в данном случае представленных батареями MCCB и CogState, и в меньшей – динамики показателей шкал, направленных на оценку социальной когниции (UPSA-B), а также базирующихся на самоотчете пациента (SCoRS). Кроме того, несмотря на все меры, призванные минимизировать влияние клинической симптоматики, в первую очередь продуктивной, на результаты оценки когнитивных функций, полностью этого, по всей видимости, избежать не удалось. В частности, данное обстоятельство нашло свое отражение в существенном расхождении показателей динамики когнитивного функционирования и межгрупповых различий у пациентов в остром состоянии и в состоянии клинической ремиссии [66].

Продолжение сравнительного изучения прокогнитивного действия луразидона позволило бы сделать вывод о его преимуществе по сравнению с другими АВП более убедительным. Кроме того, определенный интерес в свете дальнейших исследований представляет выявление отдельных когнитивных доменов, наиболее чувствительных к эффекту луразидона, а также анализ влияния препарата на взаимодействие когнитивных нарушений с другими синдромальными измерениями в рамках пятифакторной модели шизофрении [75–77], что в итоге позволило бы сформулировать практические рекомендации по его наиболее целесообразному и эффективному применению у больных шизофренией.

Таким образом, систематический анализ полученных в приведенных выше исследованиях данных убедительно показал, что луразидон обладает способностью корректировать когнитивные нарушения у больных шизофренией. Данное обстоятельство расширяет возможности его практического применения, в том числе и на ранних этапах развития заболевания, когда подобное вмешательство представляется наиболее важным, а также открывает новые перспективы для дальнейших более углубленных исследований его прокогнитивных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Bowie C., Leung W., Reichenberg A. et al. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – P. 505–511.
- Leifker F., Patterson T., Heaton R. et al. Validating measures of real-world outcome: the results of the VALERO Expert Survey and RAND Panel // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – P. 334–343.
- Harvey D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11. – P. 73–79.
- Leung W., Bowie C., Harvey P. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2008. – Vol. 14. – P. 479–488.
- Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 174. – P. 8–16.
- Kahn R., Keefe R. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70 (10). – P. 1107–1112. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001.
- Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А., Саркисян Г.Р. Исследование нейрокогнитивных функций у больных шизофренией // *Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство: коллективная монография / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 420 с. – С. 113–129.*
- Horan W., Kern R., Penn D., Green M. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence // *Am J Psychiatr Rehabil.* – 2008. – Vol. 11. – P. 205–252.
- Gold J., Harvey P. Cognitive deficit in schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16. – P. 259–312.
- Green M., Kern R., Bra D., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
- Nuechterlein K., Green M., Kern R. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 203–213.
- Алфимова М.В. Оценка когнитивного дефицита при шизофрении: современные задачи // *Экспериментальные методики патопсихологии и опыт их применения (к 100-летию С.Я. Рубинштейна): матер. Всерос. науч.-практ. конф. Москва, 23 сентября 2011 г. – С. 25.*
- Keefe R., Fox K., Harvey P. et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 125 (2–3). – P. 161–168.
- Kern R., Nuechterlein K., Green M. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165 (2). – P. 214–220.
- Keefe R., Davis V., Spagnola N. et al. Reliability, Validity and Treatment Sensitivity of the Schizophrenia Cognition Rating Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 176–184.
- Pietrzak R., Olver J., Norman T. et al. A comparison of the CogState schizophrenia battery and the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia (MATRICS) battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 848–859.
- Maruff P., Thomas E., Cysique L. et al. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex // *Arch Clin Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 165–178. – DOI: 10.1093/arclin/acp010.
- Bilder R., Goldman R., Robinson D. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 549–559.
- Fuller R., Nopoulos P., Arndt S. et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1183–1189.
- Алфимова М.В., Уварова Л.Г., Трубников В.И., Орлова В.А. Генетические аспекты нейropsychологии вербальной памяти при шизофрении // *Вестник ПАМН.* – 1996. – № 4. – С. 39–45.
- Braff D.L., Heaton R., Kuck J. et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48, No. 10. – P. 891–898.
- Heinrichs R., Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology*. – 1998. – Vol. 12. – P. 426–445.
- Saykin A., Shtasel D., Gur R. et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – P. 124–131.
- Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 7–14.
- Bowie C., Leung W., Reichenberg A. et al. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – P. 505–511.
- Leifker F., Patterson T., Heaton R. et al. Validating measures of real-world outcome: the results of the VALERO Expert Survey and RAND Panel // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – P. 334–343.
- Harvey D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11. – P. 73–79.
- Leung W., Bowie C., Harvey P. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2008. – Vol. 14. – P. 479–488.
- Sofronov A.G., Spikina A.A., Savel'ev A.P. Neurokognitivnyy defitsit i sotsial'noe funktsionirovanie pri shizofrenii: kompleksnaya otsenka i vozmozhnaya korrektsiya // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 174. – P. 8–16.
- Kahn R., Keefe R. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70 (10). – P. 1107–1112. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – М.: Novyi tsvet, 2001.
- Shmukler A.B., Storozhakova Ya.A., Sarkisyan G.R. Issledovanie neurokognitivnykh funktsii u bol'nykh shizofreniei // *Psikhosotsial'naya i kognitivnaya terapiya i reabilitatsiya psikhicheskikh bol'nykh. Prakticheskoe rukovodstvo: kolektivnaya monografiya / pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – М.: Medpraktika-M, 2015. – 420 s. – S. 113–129.*
- Horan W., Kern R., Penn D., Green M. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence // *Am J Psychiatr Rehabil.* – 2008. – Vol. 11. – P. 205–252.
- Gold J., Harvey P. Cognitive deficit in schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16. – P. 259–312.
- Green M., Kern R., Bra D., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the 'right stuff'? // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
- Nuechterlein K., Green M., Kern R. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165. – P. 203–213.
- Alfimova M.V. Otsenka kognitivnogo defitsita pri shizofrenii: sovremennye zadachi // *Ekspperimentalnye metodiki patopsikhologii i opyt ikh primeneniya (k 100-letiyu S.Ya. Rubinshtein): mater. Vseros. nauch.-prakt. konf. Moskva, 23 sentyabrya 2011 g. – S. 25.*
- Keefe R., Fox K., Harvey P. et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 125 (2–3). – P. 161–168.
- Kern R., Nuechterlein K., Green M. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165 (2). – P. 214–220.
- Keefe R., Davis V., Spagnola N. et al. Reliability, Validity and Treatment Sensitivity of the Schizophrenia Cognition Rating Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 176–184.
- Pietrzak R., Olver J., Norman T. et al. A comparison of the CogState schizophrenia battery and the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia (MATRICS) battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 848–859.
- Maruff P., Thomas E., Cysique L. et al. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex // *Arch Clin Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 165–178. – DOI: 10.1093/arclin/acp010.
- Bilder R., Goldman R., Robinson D. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 549–559.
- Fuller R., Nopoulos P., Arndt S. et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1183–1189.
- Алфимова М.В., Уварова Л.Г., Трубников В.И., Орлова В.А. Генетические аспекты нейropsychологии вербальной памяти при шизофрении // *Вестник ПАМН.* – 1996. – № 4. – С. 39–45.
- Braff D.L., Heaton R., Kuck J. et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48, No. 10. – P. 891–898.
- Heinrichs R., Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology*. – 1998. – Vol. 12. – P. 426–445.
- Saykin A., Shtasel D., Gur R. et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51. – P. 124–131.
- Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Zaitseva Yu.S. Dinamika neurokognitivnogo funktsionirovaniya bol'nykh na nachalnykh etapakh shizofrenii i rasstroistv shizofrenicheskogo spektra // *Zhurnal nevropatologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 7–14.

27. Dukart J., Smieskova R., Harrisberger F. et al. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis // *J Psychiatry Neurosci.* – 2017. – Vol. 42 (5). – P. 307–319. – DOI: 10.1503/jpn.160179
28. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085
29. Mosiolek A., Gierus J., Kowesko T., Szulc A. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16, No. 1. – DOI: 10.1186/s12888P016P0749P1
30. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S. et al. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments // *J Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 36. – P. 80–87.
31. Lindenmayer J., Grochowski S., Hyman R. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234. – DOI: 10.1016/0920-9964(94)00041-6
32. Аведисова А.С., Вериги Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 5.
33. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении // *Российский психиатрический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 60–68.
34. Heydebrand G., Weiser M., Rabinowitz J. et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 68. – P. 1–9.
35. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Влияние длительной терапии кветиапином (сероквелем) и галоперидолом на когнитивный дефицит у больных параноидной шизофренией // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2004. – Т. 104, № 6. – С. 27–34.
36. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 239–242.
37. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 47–81.
38. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 82–94.
39. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – Vol. 98. – P. 367–380.
40. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30, No. 1. – P. 35–42.
41. Sweeney J., Keilp J., Haas G. et al. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 37. – P. 297–308.
42. Berman K., Zee R., Weinberger D. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, No. 2. – P. 126–135.
43. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
44. Green M., Harvey P. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia Research Cognition.* – 2014. – Vol. 1(1). – P. 1–9.
45. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia // *Front Behav Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00140
46. Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5PHT1A receptor activation // *Neurobiology of Learning and Memory.* – 2014. – Vol. 110. – P. 72–80. – DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015
47. Keefe R., Buchanan R., Marder S. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? // *Schizophr Bull.* – 2013. – Vol. 39. – P. 417–435.
48. Goldberg T., Koppel J., Keelisen L. et al. Performance-based measures of everyday function in mild cognitive impairment // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 845–853.
49. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии // *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М., 2002. – С. 110–126.
50. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Когнитивный дефицит у больных с впервые выявленной шизофренией и повторными эпизодами болезни при длительном лечении кветиапином, рисперидоном и галоперидолом // *Матер. XIV съезда психиатров России.* Москва, 2005. – С. 270.
51. Hori H., Noguchi H., Hashimoto R., Nakabayashi T., Omori M., Takahashi S., et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 86 (1–3). – P. 138–146.
52. Иванов М.В., Янушко М.Г. Фармакотерапевтический подход к коррекции когнитивных нарушений при шизофрении: методич. рекомендации для врачей. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – С. 6–9.
53. Nielsen R., Levander S., Kjaersdam Telleus G. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – P. 1–12.
27. Dukart J., Smieskova R., Harrisberger F. et al. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis // *J Psychiatry Neurosci.* – 2017. – Vol. 42 (5). – P. 307–319. – DOI: 10.1503/jpn.160179
28. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085
29. Mosiolek A., Gierus J., Kowesko T., Szulc A. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16, No. 1. – DOI: 10.1186/s12888P016P0749P1
30. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S. et al. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments // *J Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 36. – P. 80–87.
31. Lindenmayer J., Grochowski S., Hyman R. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234. – DOI: 10.1016/0920-9964(94)00041-6
32. Аведисова А.С., Вериги Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 5.
33. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении // *Российский психиатрический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 60–68.
34. Heydebrand G., Weiser M., Rabinowitz J. et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 68. – P. 1–9.
35. Mosolov S.N., Kabanov S.O. Vliyaniye dlitel'noi terapii kvetiapiinom (serokvelem) i galoperidolom na kognitivnyy defitsit u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2004. – Т. 104, № 6. – С. 27–34.
36. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 239–242.
37. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoj terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabozevanii.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 47–81.
38. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii (meta-analiz original'nykh issledovaniy olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabozevanii.* – М.: Бином, 2002. – 622 с. – С. 82–94.
39. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – Vol. 98. – P. 367–380.
40. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30, No. 1. – P. 35–42.
41. Sweeney J., Keilp J., Haas G. et al. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 37. – P. 297–308.
42. Berman K., Zee R., Weinberger D. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, No. 2. – P. 126–135.
43. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii // *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
44. Green M., Harvey P. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia Research Cognition.* – 2014. – Vol. 1(1). – P. 1–9.
45. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia // *Front Behav Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00140
46. Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5PHT1A receptor activation // *Neurobiology of Learning and Memory.* – 2014. – Vol. 110. – P. 72–80. – DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015
47. Keefe R., Buchanan R., Marder S. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? // *Schizophr Bull.* – 2013. – Vol. 39. – P. 417–435.
48. Goldberg T., Koppel J., Keelisen L. et al. Performance-based measures of everyday function in mild cognitive impairment // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 845–853.
49. Mosolov S.N., Kabanov S.O., Sulimov G.Yu. Korrektsiya neurokognitivnogo defitsita u bol'nykh shizofreniei pri dlitel'nom lechenii kvetiapiinom, risperidonom i galoperidolom // *Mater. XIV s'ezda psikiatrov Rossii.* Moskva, 2005. – С. 270.
51. Hori H., Noguchi H., Hashimoto R., Nakabayashi T., Omori M., Takahashi S., et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 86 (1–3). – P. 138–146.
52. Ivanov M.V., Yanushko M.G. Farmakoterapevticheskii podkhod k korrektsii kognitivnykh narushenii pri shizofrenii: metodich. rekomendatsii dlya vrachei. – SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2011. – С. 6–9.
53. Nielsen R., Levander S., Kjaersdam Telleus G. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – P. 1–12.

54. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – P. 127–134.
55. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
56. Keefe R., Bilder R., Davis S et al. CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64 (6). – P. 633–647.
57. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.* – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 656 p.
58. Cruz M. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia // *P&T.* – 2011. – No. 36 (8). – P. 489–492.
59. Owen R. Lurasidone: a new treatment option for schizophrenia // *Drugs Today (Barc).* – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 807–816.
60. Оленева Е.В., Рывкин П.В. Эффективность и переносимость лurasидона при шизофрении (обзор литературы) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 3. – С. 2–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.49.35967
61. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K. et al. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze test in rats. // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 186 – P.197–207.
62. Horiguchi M., Huang M., Meltzer H. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats // *J Pharmacol and Exp Ther.* – 2011. – Vol. 338 – P. 605–614.
63. Harvey P., Ogasa M., Cucchiaro J. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127 – P. 188–194.
64. McKibbin C., Patterson T., Jeste D. Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II // *J Nerv Ment Dis.* – 2004. – Vol. 192. – P. 405–413.
65. Medalia A., Thysen J., Freilich B. Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self-report measure? // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 105. – P. 156–164.
66. Harvey P., Siu C., Hsu J. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – P. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
67. Loebel A., Cucchiaro J., Sarma K. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145. – P. 101–109.
68. Loebel A., Cucchiaro J., Xu J. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // *Schizophrenia Research.* – 2013. – Vol. 147. – P. 95–102.
69. Mausbach B., Harvey P., Goldman S. et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1364–1372.
70. Harvey P., Siu C., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 166 (1–3). – P. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
71. Emsley R., Oosthuizen P. The new evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 2003. – Vol. 26, No. 1. – P. 141–163.
72. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 69–72.
73. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелем больных с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования) // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
74. Harvey P., Meltzer H., Simpson G. et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 101–113.
75. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и др. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–56.
76. Loebel A., Cucchiaro J., Silva R. et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry.* – 2015. – Vol. 30. – P. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
77. Мосолов С.Н., Малиютин А.В., Пикалов А.А. Использование пятифакторнойdimensionальной шкалы симптомов шизофрении для оценки терапевтического действия лurasидона: объединенный анализ данных двух краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на популяции пациентов России и Украины // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2019.ц – Т. 119, № 12. – С. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120
54. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – P. 127–134.
55. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V. Perviy psikhoticheskii epizod: osobennosti terapii olanzapinom // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
56. Keefe R., Bilder R., Davis S et al. CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64 (6). – P. 633–647.
57. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.* – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 656 P.
58. Cruz M. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia // *P&T.* – 2011. – No. 36 (8). – P. 489–492.
59. Owen R. Lurasidone: a new treatment option for schizophrenia // *Drugs Today (Barc).* – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 807–816.
60. Oleneva E.V., Ryvkin P.V. Effektivnost' i perenosimost' lurazidona pri shizofrenii (obzor literatury) // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2019. – № 3. – С. 2–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.49.35967
61. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K. et al. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze test in rats. // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 186 – P.197–207.
62. Horiguchi M., Huang M., Meltzer H. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats // *J Pharmacol and Exp Ther.* – 2011. – Vol. 338 – P. 605–614.
63. Harvey P., Ogasa M., Cucchiaro J. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127 – P. 188–194.
64. McKibbin C., Patterson T., Jeste D. Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II // *J Nerv Ment Dis.* – 2004. – Vol. 192. – P. 405–413.
65. Medalia A., Thysen J., Freilich B. Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self-report measure? // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 105. – P. 156–164.
66. Harvey P., Siu C., Hsu J. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – P. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
67. Loebel A., Cucchiaro J., Sarma K. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145. – P. 101–109.
68. Loebel A., Cucchiaro J., Xu J. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // *Schizophrenia Research.* – 2013. – Vol. 147. – P. 95–102.
69. Mausbach B., Harvey P., Goldman S. et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1364–1372.
70. Harvey P., Siu C., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 166 (1–3). – P. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
71. Emsley R., Oosthuizen P. The new evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 2003. – Vol. 26, No. 1. – P. 141–163.
72. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V. i dr. Pomoshch' bol'nym shizofreniei s pervymi psikhoticheskimi epizodami: primeneniye kvetiapina // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 69–72.
73. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Lyubov E.B. i soavt. Kliniko-sotsialnaya, neirokognitivnaya i farmakoekonomicheskaya otsenka terapii serokvelem bol'nykh s pervym psikhoticheskim epizodom (vtoroy etap issledovaniya) // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
74. Harvey P., Meltzer H., Simpson G. et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 101–113.
75. Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Kalinin V.V. i dr. Analiz vliyaniya atipichnykh antipsikhotikov na 5-faktornuyu model' shizofrenii // *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–56.
76. Loebel A., Cucchiaro J., Silva R. et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry.* – 2015. – Vol. 30. – P. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
77. Mosolov S.N., Malyutin A.V., Pikalov A.A. Ispol'zovaniye pyatifaktornoy dimensional'noy shkaly simptomov shizofrenii dlya otsenki terapevticheskogo deystviya lurazidona: ob'edinenyy analiz dannykh dvukh kratkosrochnykh randomizirovannykh dvoynykh slepykh platsebo-kontroliruemykh issledovaniy na populyatsii patsientov Rossii i Ukrainy // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019.ts – Т. 119, № 12. – С. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120