Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №8, с. 37-44
https://doi.org/10.17116/jnevro202112108137

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 8, pp. 37-44
https://doi.org/10.17116/jnevro202112108137

# Влияние блокады холинестеразы на негативные расстройства при шизофрении

© М.А. МОРОЗОВА[1], С.С. ПОТАНИН[1], Г.Е. РУПЧЕВ[1, 2], Д.С. БУРМИНСКИЙ[1], Т.А. ЛЕПИЛКИНА[1], А.Г. БЕНИАШВИЛИ[1]

[1]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Резюме**

**Цель исследования.** Оценить возможности влияния на выраженность негативных расстройств у больных шизофренией блокады холинестеразы.

**Материал и методы.** В исследование были включены 26 пациентов (из них 13 женщин), страдающих параноидной формой шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением (по МКБ-10), в состоянии ремиссии, получающих стабильную антипсихотическую терапию. Средний возраст составил 40,4 (SD 11,7) года. Использовались психометрические шкалы: Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкала глобального функционирования (GAF), нейрокогнитивные методика (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-BACS), проективные психологические методики (Тест Роршаха).

**Результаты и заключение.** Исследование показало, что аугментация поддерживающей антипсихотической терапии блокатором холинэстеразы оказалась эффективным способом влияния на негативные расстройства, что, в частности, проявлялось снижением выраженности симптомов эмоционального дефицита. Положительная динамика когнитивного функционирования по BACS происходила независимо от изменения выраженности негативных расстройств по PANSS. Тест Роршаха показал улучшение конвенциональной направленности мышления больных. Случаев обострения психотической симптоматики зафиксировано не было.

***Ключевые слова:*** *шизофрения, негативные расстройства, когнитивная дисфункция, терапия, блокатор холинэстеразы*

**Информация об авторах:**
Морозова М.А. — https://orcid.org/0000-0002-7847-2716
Потанин С.С. — https://orcid.org/0000-0002-9180-1940
Рупчев Г.Е. — https://orcid.org/0000-0002-4440-095X
Бурминский Д.С. — https://orcid.org/0000-0001-7098-2570
Лепилкина Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-2640-4658
Бениашвили А.Г. — https://orcid.org/0000-0002-5149-3760
**Автор, ответственный за переписку:** Рупчев Г.Е. — e-mail: rupchevgeorg@mail.ru

**Как цитировать:**
Морозова М.А., Потанин С.С., Рупчев Г.Е., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Бениашвили А.Г. Влияние блокады холинестеразы на негативные расстройства при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):37–44.
https://doi.org/10.17116/jnevro202112108137

# An effect of cholinesterase blockade on negative symptoms in schizophrenia

© M.A. MOROZOVA[1], S.S. POTANIN[1], G.E. RUPCHEV[1, 2], D.S. BURMINSKIY[1], T.A. LEPILKINA[1], A.G. BENIASHVILI[1]

[1]Mental Health Research Center, Moscow, Russia;
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Abstruct**

**Objective.** To assess the possibilities of influencing the severity of negative disorders in schizophrenic patients with cholinesterase blockade.

**Material and methods.** The study included stable 26 patients (13 of them women), average age 40.4 (SD 11.7) with paranoid schizophrenia, episodic form according to ICD-10). All patients received antipsychotic therapy, which was not changed at least for 2 months. We used psychometric scales (Positive and Negative Syndrome Assessment Scale (PANSS), Global Functioning Scale (GAF), neurocognitive techniques (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-BACS), projective psychological techniques (Rorschach test).

**Results and conclusion.** The results of the study showed that augmentation of maintenance antipsychotic therapy with a cholinesterase blocker (ipidacrine at a dose of 20 mg per day) had positive impact on negative symptoms, decreasing the severity of emotional deficiency. The positive changes of cognitive impairment, measured with BACS, occurred regardless of changes in the severity of negative disorders, measured with PANSS. The Rorschach test showed an improvement in the conventional orientation of the patients' thinking. No exacerbation of psychotic symptoms was registered.

***Keywords:*** *schizophrenia, negative disorders, cognitive dysfunction, therapy, cholinesterase blockade*

**Informaation about the authors:**
Morozova M.A. — https://orcid.org/0000-0002-7847-2716
Potanin S.S. — https://orcid.org/0000-0002-9180-1940
Rupchev G.E. — https://orcid.org/0000-0002-4440-095X
Burminskiy D.S. — https://orcid.org/0000-0001-7098-2570
Lepilkina T.A. — https://orcid.org/0000-0002-2640-4658
Beniashvili A.G. — https://orcid.org/0000-0002-5149-3760
**Corresponding author:** Rupchev G.E. — e-mail: rupchevgeorg@mail.ru

**To cite this article:**
Morozova MA, Potanin SS, Rupchev GE, Burminskiy DS, Lepilkina TA, Beniashvili AG. An effect of cholinesterase blockade on negative symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):37–44. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112108137

Современный арсенал противошизофренических лекарственных средств не вполне соответствует представлению о природе заболевания, так как многие из уже известных патогенетических механизмов оказываются недостижимыми для существующих психофармакологических препаратов. Негативные расстройства наряду с психотическими симптомами являются определяющими признаками шизофрении. Было показано, что именно они в наибольшей степени влияют на прогноз заболевания, в особенности в отношении уровня социального функционирования больных [1]. Несмотря на свое значение, до настоящего времени не создано эффективных терапевтических подходов для этого вида нарушений. Современные антипсихотики, успешно купирующие острые психотические симптомы, для лечения негативных расстройств оказываются в большинстве случаев неэффективны. Все больше исследователей рассматривают шизофрению как заболевание со спектром нарушений, имеющих различные патогенетические корни, что объясняет частую малоэффективность монотерапии [2—4]. В этой связи при разработке подходов к лечению негативных расстройств используется принцип адъювантной терапии, когда агент, адресованный к признакам дефицита, наслаивается на базовую антипсихотическую терапию.

Неоднократно было изучено добавление в терапевтическую схему антидепрессантов. Так, по данным метаналитического исследования, включавшего 23 исследования (в общей сложности результаты лечения 819 больных), при длительности комбинированной терапии от 4 до 12 нед эффективность антидепрессантов была несколько выше, чем эффективность адъювантной терапии плацебо [5]. Наиболее значимые эффекты были получены при комбинации антипсихотиков с флюоксетином, тразодоном и ритансерином. Однако убедительных данных о специфическом воздействии именно на негативные симптомы получено не было.

Другие исследователи пытались снизить выраженность негативных нарушений, включая в терапевтическую схему антибиотик тетрациклинового ряда миноциклин [6, 7]. В экспериментах было показано, что миноциклин обладает выраженной нейропротективной активностью за счет уменьшения глютаматной нейротоксичности. В исследовании Y. Levkovitz и соавт. [6] была показана эффективность этого препарата в отношение негативных симптомов у молодых пациентов с небольшим катамнезом заболевания. Сходные результаты были получены в исследовании I. Chaudhry и соавт. [7]. Вместе с тем широкое применение миноциклина ограничено спектром его побочных эффектов.

Попытка терапии негативных расстройств агонистами допамина также дала довольно обнадеживающие результаты. Ингибитор МАО селегилин показал некоторую эффективность в отношении негативных нарушений в двух исследованиях [8, 9], но эти результаты не подтвердились в третьем [10]. Высокие дозы глицина оказались эффективными, но только в том случае, если в качестве базовой терапии не использовался клозапин [11, 12]. Противоречивые данные были получены в отношении d-циклосерина, который показал свою эффективность только в том случае, если базовым антипсихотическим препаратом также не являлся клозапин [13]. Было показано, что при присоединении его к клозапину негативные симптомы даже увеличивали свою выраженность либо же эффекта не было [14, 15]. Другой агонист глициновых сайтов NMDA рецепторов d-аланин так же, как и d-циклосерин, оказывал положительный эффект на выраженность негативных симптомов в исследовании G. Tsai и соавт. [16]. При повторном исследовании R. Buchanan и соавт. [17] эффективность циклосерина и глицина не подтвердилась.

Большие надежды возлагались на новые подходы терапии негативных расстройств. Достаточная теоретическая база была разработана для аргументации тестирования ингибиторов транспортера глицина, в частности препарата битопертин. В ранних фазах клинических исследований были получены положительные результаты [18]. Однако на более поздних этапах изучения препарата его эффективность не была подтверждена. Подобные же проблемы возникли при изучении селективного агониста метаботропных глютаматных рецепторов 2-го и 3-го типов помаглюметада, который показал себя как эффективный препарат, но только в ранних фазах клинических исследований. Однако на третьей фазе исследования при большом количестве исследовательских центров и большом количестве больных эффективность подтвердить не удалось [19]. Неудачной оказалась и попытка воздействовать на психический дефицит модуляторами NMDA рецепторов [20, 21].

Одним из наиболее перспективных направлений исследований терапии негативных симптомов на сегодняшний день представляется изучение ингибиторов ацетилхолинестеразы. Ингибиторы ацетилхолинестеразы увеличивают уровень ацетилхолина в синоптической щели, стимулируя никотиновые и мускариновые рецепторы. Препараты этой группы показали эффективность при лечении деменций, в частности болезни Альцгеймера. Эффекты ингибиторов ацетилхолинестеразы были изучены у больных шизофренией, которым эти препараты назначались с целью уменьшить выраженность когнитивной дисфункции, часто

встречающейся при этом заболевании. В качестве вторичной цели в некоторых исследованиях изучали их влияние на негативные нарушения при шизофрении. В метаналитическом исследовании J. Singh и соавт. [22] было показано, что галантамин, ингибитор ацетилхолинестеразы и позитивный аллостерический модулятор никотиновых рецепторов, будучи добавлен к антипсихотической терапии, оказывал положительное действие на такой симптом негативных нарушений, как бедность речи, но не изменил общего балла оценки негативных симптомов [23].

В другом исследовании [24], где на фоне терапии рисперидоном был назначен донепезил с целью улучшения когнитивного функционирования пациентов, было зарегистрировано снижение выраженности негативных симптомов при отсутствии эффекта в отношении когнитивной дисфункции.

Парциальные агонисты альфа 7 никотиновых рецепторов также показали свою эффективность в отношении негативных симптомов [25, 26].

В отечественной практике широко используется неселективный ингибитор антихолинестеразы — ипидакрин. Преимущественно его применяют неврологи для лечения заболеваний периферической нервной системы, при травмах и других органических поражениях головного мозга [27—30]. Как в неврологии, так и в психиатрии ипидакрин назначают пациентам с деменциями различного типа [31, 32, 40]

Ипидакрин (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) — обратимый ингибитор холинэстеразы [33], антагонист в отношении m1 и m3 рецепторов и парциальный агонист m2 рецепторов [34—36]. В эксперименте было показано, что ипидакрин накапливается в коре головного мозга и гиппокампе, а также в большей степени, чем физостигмин и такрин, улучшает когнитивные функции [37, 38]. В отличие от донепезила и галантамина, высокоселективных ингибиторов ацетилхолинестеразы, и сходным с такрином и ривастигмином образом ипидакрин неселективно блокирует оба ацетилхолинэстеразных фермента, ацетилхолинестеразу и бутирилхолинестеразу, причем эта его способность выше, чем у ривастигмина [39]. Высокое содержание бутирилхолинестеразы в таких структурах мозга, как гиппокамп, амигдала и зрительный бугор, позволяет предположить, что при шизофрении неселективные ингибиторы антихолинестеразы будут более эффективны, чем селективные. В отличие от такрина и физостигмина ипидакрпин активирует калиевые каналы [33, 40], что может приводить к увеличению частот в генерации нейронального сигнала и скорости его передачи по миелинизированным аксонам, что также может благоприятно влиять на клинические проявления нейрофизиологической дисфункции мозга при шизофрении.

В двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании присоединение ипидакрина к рисперидону у больных шизофренией с тяжелыми дефицитарными расстройствами для лечения когнитивных нарушений обнаружилась выраженная положительная динамика эмоционально-волевых расстройств в исследуемой группе [32]. Однако, так как изучение динамики негативных расстройств на фоне терапии не было первичной целью, эти данные расценивались как предварительные.

Цель исследования — оценить возможности влияния блокады холинэстеразы на выраженность негативных расстройств у больных шизофренией.

## Материал и методы

В исследование было включено 26 пациентов (из них 13 женщин), страдающих приступообразно-прогредиентной формой шизофрении (параноидная шизофрения по МКБ-10, F20.xx5), в состоянии ремиссии, получающих стабильную антипсихотическую терапию. Средний возраст составил 40,4 (SD 11,7) года. Из них 5 человек преждевременно закончили исследование в связи с нарушением режима терапии.

*Критерии включения:* диагноз «Шизофрения параноидная» по МКБ-10, состояние ремиссии, определяющееся на основании клинического заключения врача-психиатра, стабильная антипсихотическая терапия в течение последних 2 мес, согласие на участие в исследовании.

*Критерии невключения:* иное психическое заболевание, включая аддикции, тяжелые соматические заболевания или хронические соматические заболевания в состоянии обострения.

В качестве блокатора холинэстеразы был использован препарат ипидакрин в дозе 20 мг в сутки в первую половину дня через 15 мин после еды вне связи с базовой терапией в течение 8 недель. Больные были обследованы в начале и по окончании исследования.

Эффект блокатора холинэстеразы считался доказанным при статистически достоверном ($p<0,05$) снижении общего балла по подшкале негативных расстройств PANSS.

Для оценки динамики психопатологических симптомов использовали шкалу PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов) [41]. Для оценки динамики когнитивной дисфункции была выбрана шкала BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией [42], апробированная на российской выборке [43], охватывающая большинство когнитивных доменов и имеющая композитный балл. Для оценки общего функционирования использовалась шкала GAF (глобальная оценка функционирования) [44]. Для оценки возможных изменений в эмоционально-личностной сфере, социальной направленности использовался проективный тест Роршаха [45, 46]. Также проводилась клиническая оценка побочных эффектов терапии.

## Результаты

Позитивные симптомы, оцененные по шкале PANSS в начале исследования, были выражены слабо, а преобладающей в клинической картине шизофрении у пациентов была негативная симптоматика. В конце исследования наиболее значительные изменения происходили именно в сфере дефицитарных расстройств **(табл. 1)**.

Из всего набора негативных расстройств шкалы PANSS статистически достоверная динамика отмечалась по показателям P8 (уплощенность аффекта) ($p=0,005$), P9 (эмоциональная отгороженность) ($p=0,03$), P10 (плохой раппорт) ($p=0,05$), P13 (снижение спонтанности и плавности речи) ($p=0,05$) и P14 (стереотипность мышления) ($p=0,028$). Размер эффекта влияния ипидакрина на негативные симптомы оказался достаточно высоким (es=0,44, при мощности 0,56).

Результаты повторного тестирования продемонстрировали статистически достоверное улучшение когнитивного функционирования пациентов в целом (интегративный показатель T-ball) на фоне лечения. При этом интересно отметить, что при общей позитивной динамике в уровне познавательной деятельности изменения по отдельным

***Таблица 1.*** **Средние показатели по шкале PANSS в начале и в конце исследования**
***Table 1.*** **The average PANSS score at the beginning and the end of the study**

| PANSS | Начало исследования | Окончание исследования | *p* |
|---|---|---|---|
| Позитивные симптомы | 14,3 (3,6) | 13,2 (2,8) | нз |
| Негативные симптомы | 22,4 (4,7) | 19,7 (4,5) | 0,001 |
| Симптомы общей психопатологии | 41,1 (7,1) | 38,9 (6,1) | 0,02 |
| Суммарный показатель | 75,8 (12,5) | 71,1 (11,1) | 0,03 |

***Таблица 2.*** **Средние показатели по шкале BACS в начале и в конце исследования**
***Table 2.*** **Average BACS score at the beginning and the end of the study**

| Субшкалы и Т-балл шкалы BACS | Начало исследования | Окончание исследования | *p* |
|---|---|---|---|
| Вербальная память и обучение | 45,4 (15,6) | 51,8 (15) | 0,07 |
| Рабочая память (последовательность цифр) | 39,3 (13,9) | 44,1 (12) | нз |
| Моторная функция | 41 (12,3) | 43,6 (12,3) | нз |
| Вербальная беглость | 41 (12,5) | 40 (11,8) | нз |
| Скорость обработки информации (шифровка) | 44,5 (66,4) | 33,4 (13,7) | нз |
| Исполнительные функции (тест «Башня Лондона») | 41 (12,8) | 46 (16,7) | нз |
| Т-балл (интегральный или композитный балл) | 34,2 (15,5) | 39,2 (16,5) | 0,005 |

субшкалам (отвечающим за разные когнитивные домены) теста не достигали статистической значимости **(табл. 2)**. Это может свидетельствовать об отсутствии универсальной для всех пациентов траектории улучшения когнитивного функционирования, т.е. об индивидуальной для каждого чувствительности той или иной функции к положительному влиянию терапии.

Из всех показателей теста Роршаха отмечено значимое повышение параметра X+%, а также близкого к нему параметра XA%, отвечающего за степень конвенциональности (следование общим канонам) в распознавании действительности. Снижение конвенциональности связано как с высоким индивидуализмом (аутистическими углами), так и с перцептивными нарушениями. «Игнорирование конвенциональных рамок отражает конфликт ценностей индивида с системой ценности, принятой в популяции» [44]. И до, и после лечения значение X+% не достигло нормативного (70%), но значимо улучшилось, перейдя с уровня выраженного уровня игнорирования конвенциональных рамок до умеренного **(табл. 3)**.

Проделал значимую динамику показатель «Индекс депрессивности» (DEPI), который снизился, хотя и до лечения был клинически незначим. Также это касается и индекса обсессивности, который встречался в минимальных значениях, но значимо перестал встречаться в любом выражении, что осторожно можно трактовать как снижение инерционного влияния (избыточная точность) на распознавание действительности **(см. табл. 3)**.

Из незначимых, но интересных результатов было обнаруженное на уровне тенденции ($p$=0,07) снижение разброса показателей в параметре, отвечающем за грубое искажение (игнорирование) действительности (X-%).

Средний бал по шкале общего функционирования составил в начале исследования 47,5 (10) балла, в конце исследования – 50 (12,4). Различия не были статистически достоверны.

При исследовании корреляционных связей между негативными симптомами и другими показателями было выявлено, что выраженность негативных симптомов по общему баллу по шкале PANSS как в начале, так и в конце исследования связана с показателем рабочей памяти ($r$= –0,56). Иными словами, чем больше были выражены негативные расстройства, тем хуже была рабочая память (базовая когнитивная система, отвечающая за временное хранение информации и необходимая для нормального протекания всех когнитивных функций). Из всего перечня подшкалы негативных симптомов как в начале, так и в конце исследования обнаруживались корреляции между нарушением абстрактного мышления и рабочей памятью, при этом корреляции между плавностью речи и рабочей памятью появились только в конце исследования. Показатели эмоционального дефицита имели связь с рабочей памятью только в начале исследования, что, возможно, говорит об увеличении дифференцированности психических процессов к концу исследования. Это отражает некоторый прогресс в общем (когнитивно-аффективном) психическом функционировании, в частности повышение избирательности и снижение диффузного реагирования (например, импульсивного).

Корреляции между изменением общего балла негативной подшкалы и балла по шкале GAF оказались отрицательными ($r$= –0,66) (снижение общего балла по негативной подшкале и увеличение показателя GAF свидетельствует об улучшении состояния больного).

Также были обнаружены корреляции когнитивного функционирования по BACS с показателем общего функционирования пациентов по шкале GAF, но только в конце исследования (R=0,47).

Ни в одном случае не наблюдалось обострения психотической симптоматики.

## Обсуждение

Проведенное исследование показало, что блокада холинэстеразы, а следовательно активация холинергической системы, даже при краткосрочном (8 недель) воздействии, оказывает положительный эффект на выраженность нега-

***Таблица 3.*** **Средние показатели по тесту Роршаха в начале и в конце исследования**
***Table 3.*** **The average score of Rorschach test at the beginning and the end of the study**

| Показатель | Начало исследования | Окончание исследования | *p* |
|---|---|---|---|
| Общие | | | |
| количество ответов, общая продуктивность (R) | 22,6(8,8) | 19,6 (7,03) | нз |
| ресурсы (EA) | 3,6 (2,1) | 2,6 (2,2) | нз |
| ограничительный стиль (L) | 4,3 (5,09) | 4,6 (4,6) | нз |
| эмоциональность (FC) | 1,7(1,4) | 1,4 (1,6) | нз |
| негативизм (S) | 1,2 (1,2) | 0,8 (1,3) | нз |
| активное движение (A) | 2,2 (1,8) | 1,8 (1,7) | нз |
| пассивное движение (p) | 1,9 (2,03) | 1,6 (1,8) | нз |
| нарушения мышления в целом (Wsum) | 9,5 (13,1) | 6,7 (7,2) | нз |
| Когнитивные | | | |
| XA % | 74,9 (13,7) | 81,8 (7,1) | 0,07 |
| адекватность распознавания WDA(%) | 77,6 (13,4) | 84,3 (7,8) | нз |
| X– % | 24,5 (13,5) | 17,6 (8,5) | 0,07 |
| популярные, нормативные ответы (Pop) | 4,5 (1,7) | 4,3 (1,9) | нз |
| конвенциональность восприятия действительности X+(%) | 52,4 (12,2) | 60,6 (10,4) | 0,039 |
| нонконформизм Xu(%) | 22,5 (9,5) | 20,9 (9,3) | нз |
| персеверации (PSV) | 1,1 (2,0) | 0,9 (1,5) | нз |
| уровень структурирования (DQ+) | 3,7 (3,02) | 2,8 (1,9) | нз |
| признаки интеллектуальной незрелости (DQv) | 1,9 (2,4) | 0,9 (1,5) | нз |
| признаки грубой интеллектуальной незрелости (DQv/+) | 0,2 (1,0) | 0,00000 | нз |
| организационная активность (Zd) | -2,7 (5,6) | -2,6 (3,9) | нз |
| Самовосприятие и межличностные | | | |
| индекс эгоцентричности (EgoInd) | 43,3 (21,4) | 43,6 (18,4) | нз |
| негативное самовосприятие (MOR) | 1,2 (1,6) | 0,6 (0,9) | нз |
| идентичность и социабельность (H) | 2,1 (1,9) | 1,6 (1,5) | нз |
| индекс изоляции (Isol) | 17,6 (14,5) | 17,4 (15,1) | нз |
| агрессивность (AG) | 0,3 (0,6) | 0,05 (0,2) | нз |
| кооперативность (COOP) | 0,8 (0,7) | 0,7 (0,8) | нз |
| Клинический индекс | | | |
| суицидальный (S-CON) | 3,9 (1,6) | 3,6 (1,,4) | нз |
| депрессивный (DEP) | 2,2 (1, 0) | 1,5 (0,8) | 0, 032 |
| копинг-дефицит (CDI) | 2,9 (0,8) | 2,8 (0,9) | нз |
| паранойяльный (HVI) | 2,2 (1,4) | 1,5 (1,0) | нз |
| обсессивный (OBS) | 0,9 (0,7) | 0,3 (0,5) | 0,006 |
| нарушения мышления (PTI) | 1,0 (0,9) | 0,7 (1,2) | нз |

тивных расстройств, в частности симптомов эмоционального дефицита. Кроме того, обнаруживалось улучшение некоторых аспектов нарушения мышления (стереотипность).

Общий показатель когнитивного функционирования в тесте BACS проделал статистически достоверную динамику, однако изменения по отдельным субшкалам теста, отвечающим за разные когнитивные домены, не достигали статистической значимости. Это может свидетельствовать об отсутствии универсальной для всех пациентов траектории улучшения когнитивного функционирования, то есть о наличии индивидуальной для каждого чувствительности той или иной функции к положительному влиянию терапии.

Исследование корреляционных связей показало отсутствие зависимости между изменениями негативных и когнитивных расстройств. Это не подтвердило предположение, высказанное рядом авторов, что когнитивные и негативные расстройства у больных шизофренией взаимосвязаны между собой, так как существуют корреляции негативных симптомов со снижением когнитивных ресурсов, трудностями в формировании и реализации когнитивных стратегий, замедленности реакции в простых тестах на внимание, снижение способности к абстрагированию и нарушение переключаемости [47, 48]. G. Strauss и J. Gold [49] выдвинули гипотезу, что нарушение рабочей памяти может негативно влиять на мотивацию и способность испытывать удовольствие, что клинически может проявляться как апатия, ангедония и социальная отгороженность [50]. В этой связи было предположено, что препараты, относящиеся к классу когнитивных энхансеров (enhancer-усилитель), имеют лишь косвенное и незначительное влияние на негативные расстройства [51]. Другие исследователи предположили, что когнитивные энхансеры могут положительно влиять на исполнительные функции, чувствительность системы вознаграждения и через этот механизм снижать выраженность негативных симптомов, в том числе и вследствие повышения самооценки и уверенности в себе [52, 53]. В метааналитическом исследовании M. Cella и соавт. [54] было обнаружено 5 методологически корректных ис-

следований, где была показана эффективность когнитивных энхансеров в отношении негативных симптомов с размером эффекта 0,7.

Особенности корреляционных связей, в частности исчезновение, имеющейся в начале исследования связи между когнитивным функционированием и эмоциональным дефицитом могут указывать на то, что в процессе терапии психическое функционирование больных становится более дифференцированным.

Интересно, что взаимосвязь между когнитивным функционированием и показателем общего функционирования пациентов появляется только в конце исследования, что может говорить о том, что на фоне приема ипидакрина когнитивные процессы начинают участвовать в общей адаптации и снижают свою аутистическую изолированность, переставая быть просто отделенным формально-логическим интеллектом, а активизация повседневной жизни, увеличение общего функционирования приводят к восстановлению когнитивной дисфункции.

Особенно важным в исследовании эффектов любого лекарственного препарата на негативные расстройства при шизофрении является то, насколько изменения признаков дефицита отражаются на функционировании пациента. В данном случае не удалось показать значимых изменений по шкале GAF, но обнаружились взаимосвязь между выраженностью негативных нарушений и когнитивной дисфункции в конце исследования, что дает надежду предполагать, что при более длительном периоде лечения происшедшие изменения в эмоционально-когнитивном статусе больных отразились бы и на повседневном функционировании пациентов.

Динамика показателя «конвенциональность» в тесте Роршаха свидетельствует о повышении ориентированности больных на общепринятые правила и снижении аутистической детерминированности восприятия реальности, а, следовательно, более адаптивном поведении в повседневной жизни. Положительную динамику индекса обсессивности, который встречался в минимальных значениях в группе, но значимо перестал встречаться в любом выражении, можно осторожно трактовать как снижение инерционного влияния на распознавание действительности, что клинически проявило себя более упорядоченным и гибким стилем общения, что согласуется с положительной динамикой по пунктам шкалы PANSS «стереотипность мышления» и «плавность и спонтанность речи».

## Заключение

Обобщая сказанное, можно заключить, что использование ингибитора холинестеразы положительно влияет на негативные нарушения, характерные для больных шизофренией в период ремиссии, не вызывая при этом обострения психотической симптоматики. Аугментация поддерживающей антипсихотической терапии с помощью блокатора холинэстеразы, оказалась эффективным способом снижения выраженности негативных расстройств, в частности симптомов эмоционального дефицита и стереотипности мышления. Эффекты в отношении когнитивного функционирования также оказались значимыми и развивались независимо от динамики негативных нарушений.

Следует отметить, что результаты исследования не могут быть экстраполированы на всех больных шизофренией, так как исследование проводилось на небольшом количестве больных только с приступной формой заболевания, не была сформирована контрольная группа, получающая только поддерживающую антипсихотическую терапию, не была проведена оценка отдаленных последствий аугментации, что предполагает проведение дальнейших исследований с учетом перечисленных ограничений.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО Российской Федерации (№ государственной регистрации 0508-2016-0004).*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):147-150. https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.015
2. Hyman SE, Fenton WS. Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science.* 2003;299(5605):350-351. https://doi.org/10.1126/science.1077141
3. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2004;19(1):21-26. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.10.004
4. Carpenter WT. Davis JM. Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1168-1173. https://doi.org/10.1038/mp.2012.121
5. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2010;197(3):174-179. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067710
6. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, Fennig S, Treves I, Kron S. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(2):138-149. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04666yel
7. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, Dursun S, Dunn G, Deakin B. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2012;26(9):1185-1193. https://doi.org/10.1177/0269881112444941.
8. Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, Cannon SE, Zornberg GL, Cole JO. Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication. A pilot study examining the role of dopamine. *J Nerv Ment Dis.* 1996;184(5):295-301. https://doi.org/10.1097/00005053-199605000-00005
9. Amiri A, Noorbala A-A, Nejatisafa A-A, Ghoreishi A, Derakhshan M-K, Khodaie-Ardakani M-R, Hajiazim M, Raznahan M, Akhondzadeh S. Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(2):79-86. https://doi.org/10.1002/hup.902

10. Jungerman T, Rabinowitz D, Klein E. Deprenyl augmentation for treating negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(6):522-525. https://doi.org/10.1097/00004714-199912000-00006.

11. Heresco-Levy U, Ermilov M, Lichtenberg P, Bar G, Javitt DC. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004;55(2):165-171. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00707-8.

12. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):826-828. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.826

13. Goff DC, Cather C, Gottlieb JD, Evins AE, Walsh J, Raeke L, Otto MW, Schoenfeld D, Green MF. Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):320-327. https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.08.012

14. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, Hayden DL, McCarley R, Coyle JT. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(1):21-27. https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.1.21

15. Duncan EJ, Szilagyi S, Schwartz MP, Bugarski-Kirola D, Kunzova A, Negi S, Stephanides M, Efferen TR, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Gonzenbach S, Rotrosen JP. Effects of D-cycloserine on negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;71(2-3):239-248. https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.013

16. Tsai GE, Yang P, Chang Y-C, Chong M-Y. D-alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;59(3):230-234. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.032.

17. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, Heresco-Levy U, Carpenter WT. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1593-1602. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06081358

18. Stahl SM, Malla A, Newcomer JW, Potkin SG, Weiden PJ, Harvey PD, Loebel A, Watsky E, Siu CO, Romano S. A post hoc analysis of negative symptoms and psychosocial function in patients with schizophrenia: a 40-week randomized, double-blind study of ziprasidone versus haloperidol followed by a 3-year double-blind extension trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(4):425-430. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181e69042

19. Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, Kinon BJ, Lagrandeur L, Lindenmayer JP, Gomez JC. Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):434-441. https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.020

20. Marx CE, Keefe RSE, Buchanan RW, Hamer RM, Kilts JD, Bradford DW, Strauss JL, Naylor JC, Payne VM, Lieberman JA, Savitz AJ, Leimone LA, Dunn L, Porcu P, Morrow AL, Shampine LJ. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2009;34(8):1885-1903. https://doi.org/10.1038/npp.2009.26

21. Ritsner MS, Gibel A, Shleifer T, Boguslavsky I, Zayed A, Maayan R, Weizman A, Lerner V. Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(10):1351-1362. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05031yel

22. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD007967. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007967.pub2

23. Conley RR, Boggs DL, Kelly DL, McMaho n RP, Dickinson D, Feldman S, Ball MP, Buchanan RW. The Effects of Galantamine on Psychopathology in Chronic Stable Schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(2):69-74. https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E31816F2795

24. Akhondzadeh S, Gerami M, Noroozian M, Karamghadiri N, Ghoreishi A, Abbasi S-H, Rezazadeh S-A. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(8):1810-1815. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.08.001

25. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, Allensworth D, Guzman-Bonilla A, Clement B, Ball MP, Kutnick J, Pender V, Martin LF, Stevens KE, Wagner BD, Zerbe GO, Soti F, Kem WR. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008;165(8):1040-1047. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07071135.

26. Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC, Girgis RR, Seoane F, Beaver JS, Duan N, Hosford DA. A randomized exploratory trial of an α-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2013;38(6):968-975. https://doi.org/10.1038/npp.2012.259

27. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. *Нейромидин в клинической практике.* М: ООО «Медицинское информационное агентство». 2-е изд., перераб. и доп. 2016;60.
Damulin IV, Zhivolupov SA, Zaitsev OS, Maksimova MYu, Markin SP, Samartsev IN, Sanadze AG, Strokov IA. *Neuromidin in clinical practice.* M: Medical information Agency LLC. 2nd ed., reprint. and add. 2016;60. (In Russ.).

28. Камчатнов П.Р., Дзугаева Ф.К., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. *РМЖ.* 2018;12(I):44-48.
Kamchatnov PR, Dzugaeva FK, Chugunov AV, Kazakov AYu. Use of ipidacrine in patients with peripheral nervous system diseases. *RMJ.* 2018;12(I):44-48. (In Russ.).

29. Челяпина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. Эффекты ипидакрина («Нейромидин») в параметрах ЭЭГ при тяжелой травме мозга. *Успехи современного естествознания.* 2008;1:38-40.
Chelapina MV, Sharova EV, Zaitsev OS. The Effects of ipidakrina (the»Neiromidin») in the parameters of the EEG in severe brain trauma. *Uspehi sovremennogo estestvoznania.* 2008;1:38-40. (In Russ.).

30. Федин А.И., Соловьева Э.Ю. Влияние препарата Ипигрикс на двигательные, чувствительные и когнитивные функции у пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы в условиях реальной клинической практики. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский алфавит.* 2018;2(17):9-12.
Fedin AI, Solovyova EYu. Results of Russian multicentre observational study of Ipigrix effect on motor, sensory and cognitive functions in patients with peripheral and central nervous system diseases in conditions of actual clinical practice. *Medicinskiy Alphavit.* 2018;2(17):9-12. (In Russ.).

31. Дамулин И.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б. Использование нейромидина при смешанной (сосудистой и альцгеймеровской) деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(2):40-43.
Damulin IV, Stepkina DA, Lokshina AB. Use of neuromidin in mixed (vascular and Alzheimer's) dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(2):40-43. (In Russ.).

32. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Рупчев Т.Е., Лепилкина Т.А., Старостин Д.С., Брусов О.С. Эффекты антихолинэстеразного препарата — нейромидина у больных шизофренией с выраженными признаками шизофренического дефекта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;108(11):28-35.
Morozova MA, Beniashvili AG, Rupchev GE, Lepilkina TA, Starostin DS, Brusov OS. Effects of the anticholinesterase drug neuromidin in patients with schizophrenia with marked neurocognitive deficits. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;108(11):28-35. (In Russ.).

33. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* В 2-х ч. Пособие для врачей: Справочник. М.: Медицина; 1993.
Mashkovsky MD. *Medicines.* In 2 p. Manual for doctors: Handbook. M.: Meditsina;1993. (In Russ.).

34. Burov IV, Robakidze TN, Kadysheva LV, Voronin AE., Shaposhnikova GI. Study of anti-amnesic activity of amiridin in a model of amnesic syndrome. *Biull Eksp Biol Med.* 1991;111(6):614-617.

35. Burov IV, Baimanov TD, Tat'ianenko LV, et al. Effects of amiridin and tacrine, drugs effective in Alzheimer's disease, on the activity of monoamine oxidase A and B. *Biull Eksp Biol Med.* 1992;113(2):149-150.

36. Kojima J, Onodera K. Effects of NIK-247 and tacrine on muscarinic receptor subtypes in rats. *Gen Pharmacol.* 1998;30(4):537-541. https://doi.org/10.1016/s0306-3623(97)00303-0

37. Yoshida S, Suzuki N. Antiamnesic and cholinomimetic side-effects of the cholinesterase inhibitors, physostigmine, tacrine and NIK-247 in rats. *Eur J Pharmacol.* 1993;250(1):117-124. https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90628-u

38. Onodera K, Kojima J, Wachi M. Ipidacrine (NIK-247), a novel antidementia, rapidly enters the brain and improves scopolamine-induced amnesia in rats during the Morris water maze task. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 1998;18(2):33-37.

39. Ogura H, Kosasa T, Kuriya Y, Yamanishi Y. Comparison of inhibitory activities of donepezil and other cholinesterase inhibitors on acetylcholines-

terase and butyrylcholinesterase in vitro. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000;22(8):609-613.
https://doi.org/10.1358/mf.2000.22.8.701373

40. Гаврилова С.И., Концевой В.А., Михайлова Н.М. Сравнительная эффективность лечения амиридином деменций альцгеймеровского типа и сосудистых деменций. *Вопросы геронтопсихиатрии.* 1991;5:132-151.
Gavrilova SI, Koncevoy VA, Mikhailova NM. Comparative efficacy of amiridine treatment for Alzheimer's type dementia and vascular dementia. *Voprosy gerontopsikhiatrii.* 1991;5:132-151. (In Russ.).
41. Ivanova E, Khan A, Liharska L, et al. Validation of the Russian Version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Ru) and Normative Data. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(9-10):32-48.
42. Keefe RSE, Harvey PD, Goldberg TE, Gold JM, Walker TM, Kennel C, Hawkins K. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):108-115.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.024
43. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;):13-20.
Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Keefe RS. Normative data for the russian population and standartization of «Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)». *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhiatriya.* 2010;3:13-20 (In Russ.).
44. Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics.* 1995;36(3):267-275.
https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8
45. Exner Jr JE. *The Rorschach: A comprehensive system: Interpretation.* Vol. 2. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1991.
46. Ассанович М.А. *Интегративная система психодиагностики методом Роршаха.* М.: Когито-Центр; 2011.
Assanovich MA. *The integrative system of psychodiagnostics by the Rorschach method.* M.: Kogito-Tsentr; 2011. (In Russ.).
47. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):425-435.
https://doi.org/0.1093/oxfordjournals.schbul.a033337
48. Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;68(1):1-9.
https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00097-5
49. Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2012;169(4):364-373.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030447
50. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ, Morris SE, Heerey EA. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull.* 2008;34(5):835-847.
https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068
51. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011;168(5):472-485.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855
52. Farreny A, Aguado J, Ochoa S, Haro JM, Usall J. The role of negative symptoms in the context of cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;150(1):58-63.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.008
53. Cella M, Swan S, Medin E, Reeder C, Wykes T. Metacognitive awareness of cognitive problems in schizophrenia: exploring the role of symptoms and self-esteem. *Psychol Med.* 2014;44(3):469-476.
https://doi.org/10.1017/S0033291713001189
54. Cella M, Reeder C, Wykes T. It is all in the factors: effects of cognitive remediation on symptom dimensions. *Schizophr Res.* 2014;156(1):60-62.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.032

Поступила 17.02.2021
Received 17.02.2021
Принята к печати 23.02.2021
Accepted 23.02.2021