

ВЛИЯНИЕ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДИЛЕПТ® НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСЕВДОНЕВРОТИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Т. В. Коваленок¹, А. А. Шабанова², И. О. Богданова¹, Т. С. Сюняков¹,
Н. Ю. Ивашкина³, Н. Г. Богдан¹, Г. Г. Незнамов¹

Приведены результаты психологического исследования влияния препарата Дилепта® на когнитивные функции у больных малопрогрессирующей шизофренией, являющегося фрагментом пилотного изучения нового препарата пептидной природы в качестве антипсихотического средства (II фаза), обладающего по экспериментальным данным положительным влиянием на когнитивные функции. Исследование проведено на выборке из 25 пациентов, средний возраст ($33,4 \pm 10,0$) лет, с диагнозом псевдоневротической шизофрении (F21.3 по МКБ-10) без сопутствующих психических и соматических расстройств. Когнитивные функции оценивали с использованием теста Векслера (WAIS). Контрольную группу составили 70 здоровых испытуемых, средний возраст ($30,2 \pm 8,1$) лет. При поиске терапевтически эффективной дозы препарата по 5 пациентов получали дилепт в дозах 60 и 120 мг/сут, 15 — в дозе 200 мг/сут. Длительность терапии Дилептом® составляла 28 дней. В соответствии с протоколом исследования при недостаточной эффективности дилепта, усилении тревоги и нарушениях сна 19 пациентов с 15 дня терапии получали феназепам (0,5 – 2 мг/сут). Установлено достоверное снижение большинства показателей теста WAIS у исследованных больных, по сравнению со здоровыми испытуемыми. Показано независимое от действия феназепама более значительное позитивное изменение разных параметров когнитивного функционирования при применении дилепта в терапевтически эффективной дозе 200 мг/сут по сравнению с дозами 60 и 120 мг/сут, проявляющееся в улучшении скорости психомоторных реакций, внимания, памяти, мышления, социальных когнитивных функций. По результатам психологических исследований установлено наличие у дилепта антипсихотического, психостимулирующего и прокогнитивного действия.

Ключевые слова: новое антипсихотическое средство; пептидное производное нейротензина; II фаза клинического исследования; псевдоневротическая шизофрения; когнитивные функции; тест Векслера.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается трансформация существовавших ранее концептуальных представлений о нарушениях когнитивных функций у пациентов с шизофренией [2]. В значительной мере она связана с появлением данных, обнаруживших у больных шизофренией нарушения познавательных процессов на манифестном этапе заболевания, в периоде ремиссии позитивной симптоматики, и их важной роли в генезе, течении и прогнозе заболевания [14]. Все более весомыми становятся предположения о том, что нарушения когнитивных функций являются основой шизофрении [11, 13] и стержневым компонентом этой патологии, наряду с позитивными и негативными расстройствами [9].

С этих позиций также существенно модифицируется модель оптимальной психофармакологической терапии больных шизофренией. Появляется все больше работ, посвященных анализу влияния антипсихотических средств на когнитивную дисфункцию у этой популяции пациентов [10, 16]. По современным стандартам и требованиям, предъявляемым к идеальному антипсихотическому средству, признается недостаточной направленность терапевтического действия классических нейролептиков прежде всего на позитивную симптоматику, часто сопровождающегося ухудшением когнитивных функций [10], хотя в отдельных работах показано, что за счет антипсихотического эффекта они могут оказывать и определенное положительное влияние на когнитивный дефицит у больных шизофренией [17]. В этом аспекте определенные преимущества имеют атипичные антипсихотики [10] при том, что проблема специфичности их прокогнитивного действия остается дискуссионной [2].

Указанная проблема обусловила актуальность поиска новых перспективных антипсихотических средств, обладающих антипсихотической активностью и поло-

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

² ГБУЗ “ПКБ им. Ю. В. Каннабиха ДЗМ” г. Москвы, Россия, 123367, Москва, Волоколамское шоссе, 47.

³ ЗАО “Ацифарма”, Россия, 119019, Москва, Пречистенская наб., 45/1, стр. 1.

жительным влиянием на когнитивные функции пациентов [15].

При разработке таких оригинальных препаратов в ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” создан новый препарат пептидной природы Дилепт®, сочетающий по экспериментальным данным в спектре своей активности антипсихотическое и прокогнитивное действие при отсутствии нежелательных побочных эффектов [5, 6]. По химической структуре дилепт представляет собой N-капроил-L-пролил-L-тирозина метиловый эфир ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO-Pro-Tyr-OCH}_3$). При его создании использовался предложенный Т. А. Гудашевой (1997) [6] оригинальный подход к поиску антипсихотического средства на основе модифицированных дипептидов, имитирующих структуру атипичного нейролептика сульпирида и “голову” β -изгиба активного участка NT8-13 нейротензина (обладающего в экспериментальных условиях нейролептикоподобной активностью [12]). В результате доклинических исследований препарата, наряду с антипсихотической активностью, было обнаружено сопоставимое с действием когнитивных стимуляторов его позитивное влияние на когнитивный дефицит, пространственную память, способность к формированию стратегий поведения в экстремальной ситуации, обучаемость (в тестах УРПИ, водного лабиринта, экстраполяционного избавления и др.) [5, 6]. Наличие по экспериментальным данным в спектре психотропной активности дилепта специфического прокогнитивного действия принципиально отличает его от существующих препаратов с антипсихотической активностью.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния дилепта на когнитивные функции больных малопрогредиентной шизофренией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в отделениях ГБУЗ “ПКБ им. Ю. В. Каннабиха ДЗМ” г. Москвы, являющегося клинической базой ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, в рамках пилотного клинического изучения дилепта (II фаза)⁴.

Основными задачами клинического исследования дилепта в целом являлись характеристика психотропного действия препарата, реализующегося в клинических условиях, определение его спектральных характеристик, поиск эффективных доз и особенностей влияния на когнитивные функции⁵.

Действие препарата изучали у 25 больных с неврозоподобной (псевдоневротической) шизофренией, средний возраст ($33,4 \pm 10,0$) лет, клиническая картина которой определялась сочетанием позитивных психопатологических расстройств с преобладанием обсессивных нарушений и проявлений небредовой ипохондрии, негативных симптомов и неглубоких изменений личности дефицитарного характера и когнитивных расстройств. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали диагностическим критериям “Шизотипического расстройства” (F21) по МКБ-10, диагностической рубрике неврозоподобной (псевдоневротической) шизофрении (F21.3). В исследования включались больные, не принимавшие лекарственных средства, обладающие психотропной активностью на протяжении не менее недели до назначения дилепта и подписавшие информированное согласие.

В соответствии с протоколом исследования на этапе поиска терапевтически эффективных доз действие препарата последовательно изучали в увеличивающихся суточных дозах (60, 120 и 200 мг), применяемых у больных в группах по 5 человек. В первые 14 дней дилепт назначали в виде монотерапии. При этом допускалось эпизодическое применение феназепама (ФГУП “Мосхимфармпрепараты” им. Н. А. Семашко, Россия) в дозах 0,5 – 2 мг при развитии тревоги и нарушений сна.

При низкой эффективности дилепта регистрируемой на 14 день терапии (в виде “отсутствия изменений”, “отсутствия эффекта” или “минимального терапевтического эффекта” по субшкалам CGI “улучшение состояния” и “терапевтический эффект”), с 15 дня терапии производилось включение в терапевтический комплекс феназепама в дозе 0,5 – 2 мг в сутки. При высокой эффективности продолжалась монотерапия дилептом.

Применяемая доза дилепта считалась эффективной, если в результате 28 дней терапии (в том числе комбинированной) более чем у 2 из 5 больных каждой дозой группы достигался терапевтический эффект по шкале CGI, превышающий “отсутствие изменений” и “минимальный терапевтический эффект” по показателям субшкал CGI “улучшение состояния” и “терапевтический эффект” соответственно. Указанная тактика исследования основывалась на данных о недостаточной эффективности терапевтического применения монотерапии при аналогичных состояниях у больных с неврозоподобной шизофренией как антипсихотическими средствами, так и бензодиазепинами, и необходимости применения комбинированной терапии [1, 3, 4]. Достижение эффективности комбинированной терапии в данном исследовании представлялось логичным объяснять механизмами потенцирования антипсихотического эффекта дилепта (при его наличии) и дополнением спектра его психотропной активности анксиолитическим эффектом феназепама. Применение дилепта в дозах 60 и 120 мг (в том числе в со-

⁴ На основании разрешения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации на проведение клинического исследования № 671 от 25.10.2013 г. и одобрения Комитета по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (выписка из протокола № 68 заседания от 10.09.2013 г.).

⁵ В настоящей статье не приводятся данные клинического исследования особенностей действия, безопасности и эффективности Дилепта®, им посвящены другие публикации.

четании с феназепамом) было малоэффективным. Терапевтически эффективной оказалась суточная доза дилепта 200 мг, которую получали 10 оставшихся больных из 25 включенных в исследование.

Из 25 больных, завершивших полностью весь 28-дневный курс терапии по приведенной выше схеме, 6 пациентов, у которых применение дилепта оказалось терапевтически эффективным, получали препарат в виде монотерапии в течение всего периода исследования (1 пациент — в дозе 60 мг/сутки; 1 пациент — в дозе 120 мг/сутки и 4 больных — в дозе 200 мг/сут), 19 больных дополнительно применяли феназепам.

Для получения контрольных значений когнитивных функций человека проведено их исследование у здоровых испытуемых. Контрольную группу составили 70 человек: 32 мужчины и 38 женщин, средний возраст ($30,2 \pm 8,1$) лет.

Когнитивные функции у больных и здоровых испытуемых исследовали с помощью теста Векслера (WAIS — Wechsler Adult Intelligence Scale — шкала интеллекта взрослых). Оценку проводили по 11 отдельным субтестам — 6 вербальным и 5 невербальным.

Вербальные субтесты

1. “Осведомленность” — оценивает долговременную память, основанную на теоретических знаниях.

2. “Понятливость” — отражает умение строить умозаключения на основе жизненного опыта с опорой на общезначимый смысл различных ситуаций с социальным контекстом.

3. “Арифметический” — демонстрирует способность к построению программ деятельности с выделением целей и задач по ее осуществлению, процессы концентрации внимания, счетные операции.

4. “Сходство” — способность к обобщению понятий на основе общезначимых признаков.

5. “Повторение цифр” — оценивает кратковременную и рабочую память, процессы концентрации внимания.

6. “Словарный” — ориентирован на изучение вербального опыта с целью определения уровня оперирования словами родного языка, степени обобщенности умозаключений и умения правильно определять понятия, избирательность суждений и их лаконичность.

Невербальные субтесты

7. “Шифровка” — оценивает исполнительные функции: зрительно-моторную координацию, переключение внимания, регуляцию и контроль деятельности.

8. “Недостающие детали” — отражает избирательность процессов анализа неопределенной наглядно-образной информации, способность дифференцировать существенные и второстепенные признаки.

9. “Кубики Коса” — оценивает процессы анализа целого через составляющие его детали.

10. “Последовательные картинки” — отражает способности интерпретации наглядно-образной информа-

ции с социальным контекстом, выстраивания причинно-следственных связей между отдельными элементами смыслового сюжета.

11. “Складывание фигур” — предназначен для выявления способностей к формированию идеального эталона, который необходимо воссоздать практически на основе соотнесения отдельных деталей в структуре целого.

Анализ результатов теста Векслера проводили на основе стандартных оценок, представленных по 20-балльной шкале [8]. Наряду с этим, для анализа использовали комплексные показатели когнитивного профиля, основанные на объединении отдельных параметров познавательных процессов, оцениваемых в различных субтестах Векслера, в группы показателей когнитивных функций: памяти (усредненные показатели выполнения субтестов “Осведомленность” и “Повторение цифр”), мышления (усредненные шкальные оценки по субтестам “Сходство”, “Арифметический”, “Словарный”, “Недостающие детали”, “Кубики Коса” и “Складывание фигур”), социальных когнитивных функций (усредненные шкальные оценки по субтестам “Понятливость” и “Последовательные картинки”), скорости когнитивных процессов (усредненные оценки по субтестам, в которых учитываются дополнительные баллы за скорость: “Кубики Коса”, “Шифровка”, “Арифметический”, “Последовательные картинки”), а также скорости и точности процессов зрительно-моторной координации (общее количество зашифрованных символов в субтесте “Шифровка” для оценки скорости и число правильно зашифрованных символов в данном субтесте для оценки точности).

Полный вариант теста Векслера предъявляли больным до начала терапии и на 28 день исследования.

Для оценки эффективности терапии при клиническом исследовании применяли шкалу общего клинического впечатления (CGI), позволяющую количественно оценить терапевтическую эффективность препарата, его переносимость и безопасность по изменениям в процессе лечения показателей “выраженности заболевания”, степень “общего улучшения”, “терапевтический эффект”, а также наличие и выраженность побочных эффектов.

Для статистической обработки применяли методы непараметрической статистики: критерий Манна — Уитни для сравнения различий в признаке для 2 независимых выборок, критерий Уилкоксона для оценки различий в признаке внутри 1 группы, коэффициент корреляции Спирмена. Обработка данных проводилась в статистических пакетах STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов выполнения теста Векслера исследованными больными и здоровыми испытуемыми выявил статистически значимое снижение большинства показателей когнитивных функций у пациентов с псевдоневротической шизоф-

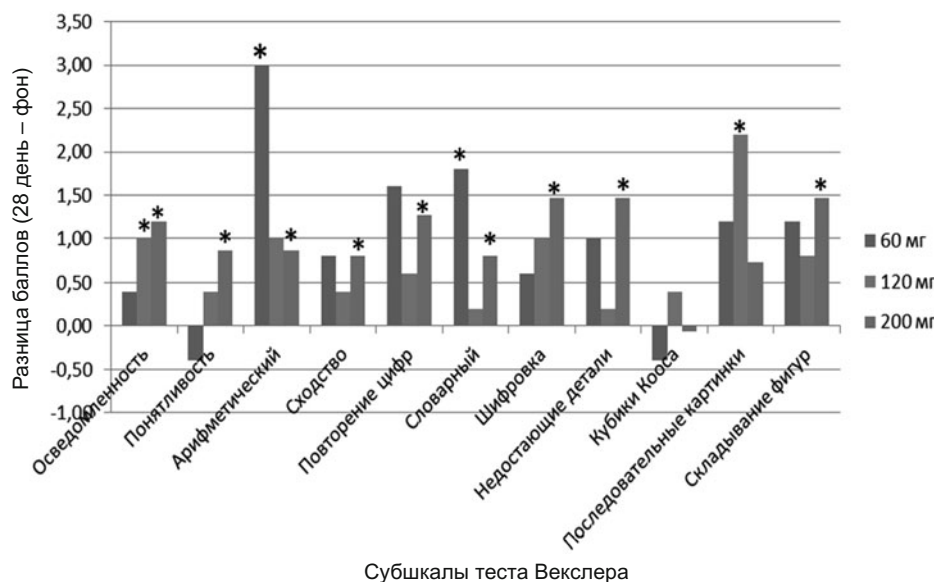


Рис. 1. Динамика показателей теста Векслера у больных псевдоневротической шизофренией при терапии дилептом в суточных дозах 60, 120 и 200 мг внутрь в течение 28 дней.

* Статистически достоверные различия в сравнении с фоном при $p \leq 0,05$.

рений (табл. 1). У них также значительно снижены по сравнению со здоровыми испытуемыми интегральные показатели теста Векслера (сумма вербальных и невербальных оценок, общая оценка). Следует отметить, что при выполнении субтеста “Складывание фигур” пациенты с шизофренией были продуктивнее здоровых испытуемых (табл. 1).

Оценивая изменения показателей теста Векслера у исследованных больных на 28 день терапии, следует отметить, что они наиболее полно представлены и выражены у больных, получавших дилепт в дозе 200 мг в сутки (рис. 1). При применении дилепта в меньших дозах (60 и 120 мг/сут) также наблюдалась терапевтическая динамика, но, как правило, с существенной вариабельностью изменений показателей. Также при применении дилепта в малых дозах статистически значимо улучшились только отдельные показатели теста Векслера (60 мг — “Арифметический” и “Словарный”, 120 мг — “Осведомленность” и “Последовательные картинки”). В то время как при курсовой терапии дилептом в дозе 200 мг в сутки улучшились многие показатели теста Векслера (“Осведомленность”, “Понятливость”, “Арифметический”, “Сходство”, “Повторение цифр”, “Словарный”, “Шифровка”, “Недостающие детали”, “Складывание фигур”).

Оценка изменений интегральных показателей когнитивного профиля, полученных при объединении отдельных параметров познавательных процессов в различных субтестах Векслера, у больных, получавших дилепт в дозе 200 мг в сутки и/или его сочетание с феназепамом, выявили статистически достоверное увеличение, то есть улучшение показателей мышления, памяти, социальных когнитивных функций, точности и скорости зрительно-моторной координации, а также

скорости когнитивных процессов по сравнению с фоновыми (табл. 2).

Важными, с позиции оценки влияния дилепта на когнитивные функции у больных псевдоневротической шизофренией, являются данные сравнительного

Таблица 1. Показатели теста Векслера у исследованных больных псевдоневротической шизофренией и здоровых испытуемых ($M \pm \sigma$)

Субтест Векслера	Выраженность показателей	
	здоровые испытуемые ($N = 70$)	пациенты с псевдоневротической шизофренией ($N = 25$)
1. Осведомленность	14,19 ± 2,75	12,44 ± 2,87*
2. Понятливость	14,31 ± 3,39	11,28 ± 2,05**
3. Арифметический	11,06 ± 2,59	9,32 ± 3,02**
4. Сходство	13,81 ± 2,43	12,20 ± 2,61*
5. Повторение цифр	12,69 ± 2,57	10,44 ± 2,53**
6. Словарный	15,47 ± 2,82	12,72 ± 2,67**
Сумма вербальных оценок	81,53 ± 11,80	68,40 ± 11,82**
7. Шифровка	11,61 ± 2,60	8,28 ± 2,53*
8. Недостающие детали	12,69 ± 2,10	10,24 ± 2,15
9. Кубики Коса	13,67 ± 2,23	11,72 ± 3,09**
10. Последовательные картинки	10,81 ± 2,11	9,00 ± 2,20**
11. Складывание фигур	7,08 ± 2,08	8,48 ± 2,58*
Сумма невербальных оценок	55,86 ± 7,10	47,72 ± 8,82**
Общая оценка	137,42 ± 16,52	116,12 ± 18,49**

Примечание: * — статистически достоверные различия при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

Таблица 2. Влияние дилепта (в дозе 200 мг внутрь, 28 дней) в монотерапии и в сочетании с феназепамом (0,5 – 2 мг внутрь) на интегральные показатели когнитивных функций у больных с псевдоневротической шизофренией ($M \pm \sigma$)

Показатель	Периоды исследования	
	фон	день 28
Мышление	62,07 ± 11,34	67,40 ± 10,08**
Память	22,20 ± 2,93	24,67 ± 3,06*
Скорость когнитивных процессов	37,00 ± 8,55	40,00 ± 8,82**
Социальные когнитивные функции	18,93 ± 2,52	20,53 ± 2,88*
Скорость зрительно-моторной координации	47,80 ± 14,54	55,73 ± 15,35**
Точность зрительно-моторной координации	38,47 ± 16,87	44,27 ± 18,79**

Статистически достоверные различия в сравнении с фоном при: * $p < 0,1$; ** при $p < 0,05$; *** при $p < 0,01$.

анализа влияния на когнитивные функции дилепта, применяемого в монотерапии и его сочетания с феназепамом (табл. 3).

Как следует из приведенных в таблице данных, основные закономерности влияния дилепта на интегральные характеристики когнитивных функций у исследованных больных существенно не различаются при применении препарата в моно- и комбинированной терапии. Причем, по средним значениям (M) дилепт в монотерапии оказывает более выраженное влияние на оцениваемые показатели когнитивного дефицита, чем в сочетании с феназепамом. Вероятно, эти результаты не стоит абсолютизировать из-за малого количества больных, получавших дилепт в монотерапии, и ограниченных в связи с этим возможностей математического анализа. Однако это позволяет полагать, что позитивные изменения когнитивных функций у больных определяются действием именно дилепта. При этом феназепам, повышая в целом эффек-

тивность применяемой терапии, ограничивает прокогнитивное действие дилепта, что, вероятно, связано с наличием у бензодиазепинов негативного влияния на параметры памяти, внимания, скорости реакции [7].

Дополнительный анализ динамических показателей когнитивного функционирования больных псевдоневротической шизофренией при применении дилепта и его сочетания с феназепамом был проведен с оценкой фактора вербального понимания, который складывается из субтестов “Осведомленность”, “Понятливость”, “Сходство”, “Словарный” и характеризует лингвистические способности испытуемых; фактора памяти, представленного суммой оценок по субтестам “Арифметический” и “Повторение цифр”; фактора перцептивной организации, скорости восприятия и пространственных представлений, что в наибольшей степени отражено в субтестах “Кубики Коса” и “Сложение фигур” (рис. 2) [8].

Как следует из приведенных на рис. 2 данных, показатели оцениваемых факторов у больных, принимавших дилепт и его комбинацию с феназепамом, улучшились на 28 день терапии по сравнению с фоновыми значениями. Влияние на когнитивные функции дилепта в монотерапии и его сочетания с феназепамом свидетельствуют об улучшении у больных показателей памяти, внимания, перцептивной организации, вербального понимания. Необходимо отметить то, что дилепт в среднем в 2 раза активнее повышает указанные показатели когнитивного функционирования по сравнению с комбинированной терапией.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у исследованных больных с псевдоневротической шизофренией выявляется когнитивная дисфункция, наличие которой является характерной для расстройств шизофренического спектра. Несмотря на малопрогрессирующее течение заболевания, у них выявлены характерные когнитивные нарушения, проявляющиеся, прежде всего, в расстройстве мышления, а также в наруше-

Таблица 3. Влияние дилепта (в дозах 60, 120 и 200 мг внутрь, 28 дней) в монотерапии и в сочетании с феназепамом (0,5 – 2 мг внутрь) на интегральные показатели когнитивных функций у больных псевдоневротической шизофренией ($M \pm \sigma$)

Показатель	Период исследования			
	больные, принимавшие дилепт в монотерапии ($N = 6$)		больные, принимавшие дилепт в сочетании с феназепамом ($N = 19$)	
	фон	день 28	фон	день 28
Мышление	67,83 ± 6,85*	73,83 ± 8,18*	63,68 ± 12,49**	68,74 ± 11,83**
Память	24,50 ± 3,45*	27,33 ± 5,16*	22,37 ± 4,26**	24,36 ± 4,92**
Скорость когнитивных процессов	39,00 ± 5,55*	45,33 ± 5,92*	38,37 ± 9,27**	41,21 ± 9,96**
Социальные когнитивные функции	20,67 ± 2,25	23,00 ± 3,46	20,16 ± 3,59*	21,58 ± 3,53*
Скорость зрительно-моторной координации	53,67 ± 10,80*	62,67 ± 9,85*	48,21 ± 12,71**	54,21 ± 13,52**
Точность зрительно-моторной координации	44,50 ± 14,19*	54,50 ± 11,43*	40,63 ± 15,65	44,05 ± 16,80

Статистически достоверные различия: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$.

нии социальных и исполнительских функций (возможность планировать и осуществлять целенаправленные действия), в дефиците различных видов памяти, внимания и скорости обработки информации.

По данным клинического исследования, дозы дилепта 60 и 120 мг в сутки оказались неэффективными. Терапевтически эффективной является доза препарата 200 мг в сутки, именно при ее применении отмечается устойчивое и позитивное изменение параметров когнитивных функций. С позиций полноценного анализа особенностей влияния дилепта на показатели когнитивного дефицита у исследованных больных также необходимо отметить, что по результатам клинической оценки его действия препарат обладает стимулирующим эффектом, который реализуется во всем диапазоне исследованных доз (60, 120 и 200 мг в сутки).

Установлено наличие у дилепта позитивного влияния на показатели когнитивных функций, а именно на скорость психомоторных реакций, внимание, память, исполнительные функции (проявляющиеся в виде улучшения таких параметров, как способность к точному воспроизведению слухо-речевой информации, скорость зрительно-моторной координации, концентрация внимания), продуктивность процессов целеполагания, построение программы действий, решение проблем, контроль деятельности, избирательность суждений в виде опоры на общезначимые признаки понятий, способность к построению логических связей при анализе невербальной абстрактной, неабстрактной информации и информации с социальным контекстом. Это свидетельствует о позитивном изменении мотивационного компонента и операциональной стороны мышления у исследованных больных. Эти данные подтверждаются проведенным качественным анализом дополнительных параметров (количество отказов, правильность и аккуратность выполнения заданий, изменение стратегии, уровень контроля деятельности и его организации), позволяющим судить о том, что препарат, улучшая мотивационный компонент мышления у больных, повышает тем самым произвольную регуляцию психических функций.

Тенденция к реализации позитивного влияния препарата на когнитивные функции наиболее выражена в терапевтической дозе 200 мг в сутки. При этом прогностическое действие дилепта проявляется у больных малопрогрессирующей шизофренией как при использовании препарата в монотерапии, так и при его сочетании с феназепамом. При использовании феназепама отмечается снижение положительного влияния дилепта на когнитивное функционирование, что можно объяснить характерным для бензодиазепинов наличием гипноседативного эффекта [7].

Оценивая особенности влияния дилепта на когнитивные функции у больных малопрогрессирующей шизофренией, можно полагать, что в определенной степени они связаны с антипсихотическим действием препарата, реализующимся в редукции нарушений

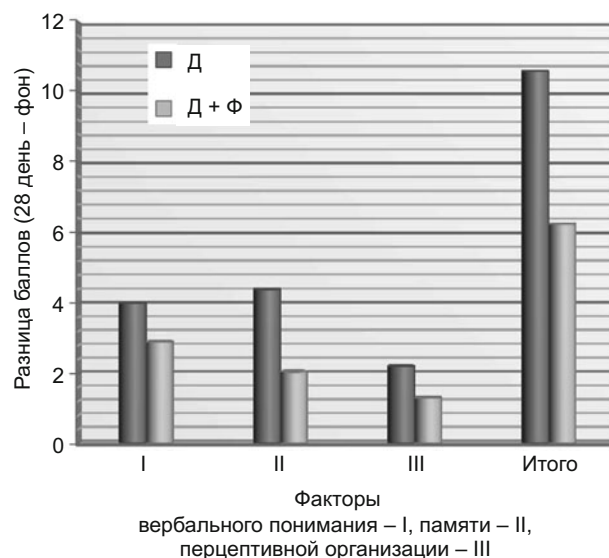


Рис. 2. Динамика значений факторов когнитивного функционирования у больных с псевдоневротической шизофренией, принимавших дилепт в дозе 200 мг внутрь в течение 28 дней, и его сочетание с феназепамом в дозе 0,5 – 2 мг внутрь.

мышления, контроля деятельности, нормализации аналитических способностей. Не исключено и возможное участие стимулирующего компонента действия дилепта в позитивной терапевтической динамике когнитивных процессов, что проявляется во влиянии на скорость реакции исполнительских функций.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности влияния дилепта на когнитивные функции у больных псевдоневротической шизофренией.
2. Действие дилепта у больных псевдоневротической шизофренией реализуется в виде сочетания антипсихотического, стимулирующего и прокогнитивного эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Коллюцкая, *Автореферат дис. докт. мед. наук*, Москва (2001).
2. С. Н. Мосолов, *Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств*, Новый цвет, Москва (2001).
3. Г. Г. Незнамов, *Диагностика и терапия пограничных расстройств*, Ю. А. Александровский (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2012), сс. 168 – 204.
4. Г. Г. Незнамов, Г. М. Молодавкин, В. П. Жердев, *Тревога и обсессии*, Москва (1998), сс. 191 – 204.
5. Р. У. Островская, М. В. Ретюнская, Л. С. Гузевых и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 3 – 6 (2005).
6. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., *Замеченные пролиптирозины, обладающие психотропной активностью*, Патент РФ № 2091390 (1997).
7. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, В. П. Жердев, *Феназепам. 25 лет в медицинской практике*, Наука, Москва (2007).
8. Ю. И. Филимоненко, В. И. Тимофеев, *Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта (взрослый вари-*

- ант): методическое руководство, Иमतон, Санкт-Петербург (2006).
9. A. Breier, *Br. J. Psychiatry*, Suppl. 1999 / 04 / 22, № 37, 16 – 18 (1999).
 10. G. Désaméricq, F. Schurhoff, A. Meary, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **70**(2), 127 – 134 (2014).
 11. F. S. Graff, M. M. McClure, L. J. Siever, *Cur. Treat. Options Psychiatry*, **1**(4), 369 – 375 (2014).
 12. B. Kinkead, C. B. Nemeroff, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **2**(1), 99 – 103 (2002).
 13. M. M. McClure, P. D. Harvey, C. R. Bowie, et al., *Schizophr. Res.*, **144**(1 – 3), 146 – 150 (2013).
 14. M. J. Millan, K. Fone, T. Steckler, et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **24**(5), 645 – 692 (2014).
 15. S. Miyamoto, N. Miyake, L. F. Jarskog, et al., *Mol. Psychiatry*, **17**(12), 1206 – 1227 (2012).
 16. D. I. Velligan, A. L. Miller, *J. Clin. Psychiatry*, 2000 / 01 / 07 ed. 1999, 60(Suppl 2), 25 – 28 (1999).
 17. T. Wykes, V. Huddy, C. Cellard, et al., *Am. J. Psychiatry*, **168**(5), 472 – 485 (2011).

Поступила 15.06.17

INFLUENCE OF THE ORIGINAL ANTIPSYCHOTIC DRUG DILEPT ON COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOTYPAL DISORDER

T. V. Kovalenok¹, A. A. Shabanova², I. O. Bogdanova¹, T. S. Sunyakov¹, N. Yu. Ivashkina³, N. G. Bogdan⁴, and G. G. Neznamov¹

¹ Laboratory of Clinical Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

² Yu. V. Kannabikh Moscow Clinical Psychiatric Hospital, Moscow Municipal Healthcare Department, Volokolamskoe shosse 47, Moscow, 123367 Russia

³ AciPharma Company, Prechistenskaya nab. 45/1/1, Moscow, 119019 Russia

⁴ Laboratory of Pharmacogenetics, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Psychological investigation of the effect of new peptide antipsychotic dilept on cognitive dysfunction in patients with schizotypal disorder was performed by 28-day in the framework of Phase II clinical trial. Preliminary experimental data showed evidence of a positive effect of this drug on cognitive functions. Cognitive functions were assessed according to the Wechsler adult intelligence scale (WAIS) test. The study involved 25 patients (mean age 33.4 ± 10.0 years) with the schizotypal disorder without any psychic and somatic co-morbidity. The control group included 70 healthy volunteers (mean age, 30.22 ± 8.1 years). Effective therapeutic dose of dilept was determined by drug administration in daily doses 60 and 120 mg ($n = 5$) and 200 mg ($n = 15$) for 28 days. According to the study protocol, 19 of 25 patients received phenazepam (0.5 – 2 mg daily) from day 15 for augmentation, anxiety and insomnia control in case of dilept inefficacy. Most WAIS indices were reliably reduced in test groups as compared to the control group. According to the test results, more significant (independent of phenazepam adjunct) positive changes in various cognitive functioning parameters were produced by dilept in a therapeutically effective doses of 200 mg/day (rather than 60 and 120 mg). The positive effect was manifested by the WAIS subscale scores reflecting improvement of the psychomotor speed, attention, memory, social cognition, and executive functions. The psychological investigation established that dilept action included antipsychotic, psychostimulant and pro-cognitive effects.

Keywords: new antipsychotic; peptide; neurotensin derivative; Phase II clinical trial; dilept; cognitive functions; schizotypal disorder; Wechsler test.