

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-8-3-12

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ ДИЛЕПТА И РИСПЕРИДОНА У БОЛЬНЫХ ПСЕВДОНЕВРОТИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

И. О. Богданова*, Т. С. Сюняков, Г. Г. Незнамов, А. А. Чепелюк, Т. В. Коваленок, О. А. Дорофеева

Проведен сравнительный анализ влияния нового психотропного средства пептидной природы дилепта и атипичного нейролептика рисперидона на психопатологические расстройства непсихотического уровня, негативные и когнитивные расстройства. Дилепт (200 мг в сутки) или рисперидон (2 мг в сутки): применяли 28 дней — 14 дней в монотерапии с однократными приемами феназепам (до 2 мг) при необходимости для коррекции усиления тревоги и расстройств сна, и с 15 дня в комбинации с феназепамом в дозах от 0,5 до 2 мг. Исследовано 25 больных в возрасте от 19 до 54 лет с диагнозом шизотипического расстройства и псевдоневротической шизофренией. Дилепт получали 15 пациентов, рисперидон — 10. Оба препарата влияли на основную псевдоневротическую симптоматику. В группе дилепта в сравнении с рисперидоном на 28 день не выявлено статистически значимых различий в динамике баллов по отдельным пунктам и суммарного балла по негативной подшкале шкалы PANSS и показателей сгруппированных симптомов оценки выраженности симптоматики, отражающих потенциальные анксиолитический, антигипотимический, антиастенический, психостимулирующий, антиневротический и миорелаксанта́ный эффекты, но отмечалась статистически значимо более выраженное улучшение баллов по субтесту WAIS-R “Шифровка” (разница изменений: – 1,90 [– 3, 43; – 0, 36]). Дилепт является перспективным препаратом для дальнейшего изучения его терапевтической эффективности в клинических исследованиях II и III фаз в качестве средства монотерапии или в комбинации с основными препаратами у пациентов с расстройствами шизофренического спектра с преобладанием негативных и когнитивных расстройств.

Ключевые слова: антипсихотическое средство; дилепт; рисперидон; производное нейротензина; когнитивные функции; негативные расстройства; шизотипическое расстройство.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 2 десятилетия произошла смена парадигмы терапии шизофренией и ассоциированных с ней расстройств. В настоящее время при назначении лекарственных средств (ЛС) ставится задача достижения не просто контроля за симптомами и симптоматической ремиссии, но и последующего функционального улучшения [7]. Вместе с тем, функциональные исходы в разной степени зависят от траектории развития разных доменов симптомов расстройств шизофренического спектра. Наибольший вклад в возможность социального и функционального восстановления/инвалидизации приносят не позитивные, а негативные расстройства и когнитивная дисфункция [8, 9]. Это

привело к специальному изучению размерной структуры шизофренией с целью отделить друг от друга разные домены симптомов и оценить потенциал терапевтического влияния на них ЛС. Вместе с тем, до настоящего времени влияние ЛС именно на негативные симптомы и когнитивные расстройства составляет одну из наиболее значимых проблем, для решения которой изучаются как новые, так и пытаются перенацелить “старые” ЛС. Однако современные инструменты оценки не могут разграничить первичные негативные и когнитивные расстройства от случаев их кажущегося усиления вследствие искажающего влияния позитивных расстройств, о чем свидетельствует быстрое снижение их тяжести уже по результатам купирующей терапии в краткосрочном периоде [11].

В этой связи в качестве адекватной модели первичных негативных и когнитивных расстройств для более прицельной оценки специфических антинегативных и прокогнитивных эффектов терапии представляются неманифестные формы заболевания в рамках шизофи-

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, лаборатория клинической психофармакологии, заведующий лабораторией Г. Г. Незнамов, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

* e-mail: Itona.nefedeva@gmail.com

пического расстройства, рассматривающегося в качестве проявления переходного фенотипа расстройств шизофренического спектра [12]. Лица с диагностированным шизотипическим расстройством характеризуются промежуточными между нормой и шизофренией изменениями и выраженностью негативных и когнитивных расстройств при отсутствии искажающего влияния позитивных расстройств [12].

В ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” был разработан новое оригинальное ЛС на основе модифицированных дипептидов, имитирующих структуру атипичного нейролептика сульпирида и “головку” β -изгиба активного участка нейротензина NT8-13, обладающего в экспериментальных условиях нейролептикоподобной активностью [4], получивший название дилепт. Препарат по химической структуре представлен N-капроил-L-пролил-L-тирозина метиловым эфиром ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}-\text{Pro}-\text{Tyr}-\text{OCH}_3$), и в эксперименте проявлял антипсихотическое и прокогнитивное действие при низком риске характерных для антипсихотических ЛС первого и второго поколений нежелательных эффектов [4]. В доклинических исследованиях дилепт проявлял “антипсихотикоподобное” действие в экспериментах на моделях психоза с введением дофаминомиметиков и антагонистов NMDA-рецепторов [3–6]. Кроме того, дилепт предотвращал формирование когнитивного дефицита при моделировании дефицита холинергических влияний и вызванного введением неконкурентных NMDA-антагонистов в тестах “Условный рефлекс пассивного и активного избегания” и “Водный лабиринт” [3–6]. При этом дилепт не оказывал каталептогенного, седативного и миорелаксантного эффектов [3–6].

В связи с актуальностью поиска ЛС, оказывающих антинегативное и прокогнитивное действие, свойства дилепта, выявленные на этапе доклинического исследования, вызвали интерес к дальнейшему его клиническому изучению в качестве антипсихотического ЛС. Во IIа фазе клинического пилотного исследования у пациентов с псевдоневротической формой малопрогредиентной шизофренией дилепт в эффективной суточной терапевтической дозе 200 мг в монотерапии и в комбинации с феназепамом, у которого отсутствует собственная антипсихотическая активность, оказался эффективным в отношении основной для данного заболевания псевдоневротической симптоматики, а также проявлял психостимулирующее и антинегативное действие.

Вместе с тем, для оценки особенностей спектра психотропной активности и терапевтического действия дилепта принципиально важно провести сравнение особенностей реализации клинических эффектов этого ЛС с препаратами из группы атипичных антипсихотических ЛС, поскольку они обладают способностью улучшать негативные и когнитивные симптомы шизофрении. Для решения этой задачи в рамках единой темы ФГБНУ “НИИ фармакологии имени

В. В. Закусова” “Изучение молекулярных и клеточных механизмов эндо- и экзогенной регуляции функций центральной нервной системы. Разработка новых оригинальных нейропсихотропных средств” за период с 2012 по 2014 гг. по единому алгоритму были проведены исследования атипичного антипсихотического средства второго поколения рисперидона и дилепта, результаты которых опубликованы ранее [1, 13]. Исследования проведены научными сотрудниками лаборатории клинической психофармакологии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” на базе ПКБ № 12 имени Ю. В. Каннабиха.

Задачей данной работы является сравнительный анализ особенностей действия рисперидона в дозе 2 мг/день и дилепта в дозе 200 мг/день в виде монотерапии и в комбинации с феназепамом в суточной дозе до 2 мг на структуру негативных, когнитивных и общих психопатологических симптомов у больных с неманифестными формами расстройств шизофренического спектра.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Детальное описание дизайна, критериев отбора больных и обоснование применения феназепама при недостаточности действия обоих антипсихотических ЛС на общую психопатологическую симптоматику опубликовано ранее [1, 13]. В данный сравнительный анализ включены 10 пациентов, получавших рисперидон в суточной дозе 2 мг и 15 пациентов, принимавших дилепт, в дозе 200 мг. В исследования включены больные с диагнозом псевдоневротическая шизофрения (F21.3), соответствующие критериям шизотипического расстройства (F21.0), без сопутствующей соматической и неврологической патологии. Схема исследования включала скрининговый этап длительностью до 7 дней, последующие 14 дней монотерапии антипсихотическим ЛС с возможностью применения в однократных дозах бензодиазепамина (феназепама) до 2 мг при усилении выраженности тревоги и нарушениях сна. Согласно протоколу исследований, с 15 дня при недостаточной эффективности монотерапии антипсихотические ЛС применяли в комбинированной терапии с феназепамом в суточной дозе до 2 мг до 28 дня исследования включительно.

Для анализа особенностей терапевтического действия ЛС на расстройства невротического уровня использовали Шкалу оценки выраженности симптоматики (ШОВС), составленную на основе “Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами” [1]. С этой целью оценивали изменения сгруппированных показателей ШОВС, отражающих ожидаемые психофармакологические эффекты терапии (диапазон значений от 0 до 6):

- Тревожные расстройства: тревога, раздражительность, аффективная лабильность;

- Гипотимия: пониженное настроение, суточные колебания настроения, локализованные витальные ощущения;
- Астенические расстройства: повышенная истощаемость, апатичность, психомоторная заторможенность, снижение интересов;
- Нарушения сна: нарушение засыпания, нарушение глубины и длительности сна;
- Дневная сонливость: сонливость;
- Невротические расстройства: навязчивые движения и действия, навязчивости идеаторные, сенестопатии, дереализация-деперсонализация, фобические расстройства, сверхценные образования;
- Мышечная слабость: мышечная слабость.

Для оценки влияния терапии на выраженность проявлений шизофрении использовали Шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [10]. Указанные выше методики применялись на базовом визите и на 7, 14, 21 и 28 дни терапии. Для оценки влияния ЛС на когнитивные функции применяли тест Векслера для взрослых (WAIS-R) [13], оценка при помощи которого производилась на базовом визите и на 28 день.

Основными оцениваемыми параметрами являлись различия изменений фоновых значений на каждый из визитов между группами дилепта и рисперидона сгруппированных показателей ШОВС, отражающих ожидаемые клинико-фармакологические эффекты ЛС и суммарных показателей и показателей по пунктам негативной подшкалы шкалы PANSS (диапазон суммарного показателя от 7 до 49) и отдельных параметров WAIS-R.

В связи с небольшим объемом выборки при анализе материала применяли как параметрические, так и непараметрические методы. При представлении базовых характеристик использованы методы описательной статистики с приведением медиан, 1 и 3 квартили, средних значений и стандартных отклонений для количественных переменных и частот и относительных частот — для качественных. Для сравнения динамики оцениваемых параметров между группами использовали дисперсионный анализ (ANOVA для повторных измерений) с вычислением контрастов для различий изменений базовых показателей между терапевтическими группами с приведением средних изменений в каждой из терапевтических групп и средних различий между ними с указанием границ 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ). Кроме того, вычисляли различия (День x — День 0), которые сравнивались попарно методом Манна — Уитни. При проведении множественных сравнений использовали поправку по методу Тьюки. Все статистические тесты проводили при двустороннем значении $p < 0,05$. Статистический анализ

выполнен с использованием программного обеспечения Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (программный продукт для анализа данных), версия 13. <http://statistica.io>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дилепт в суточной дозе 200 мг внутрь получали 15 пациентов (8 мужчин, 7 женщин) в возрасте $32,7 \pm 7,9$ (медиана и 1-й и 3-й квартили: 32 (29 – 34)) и длительностью заболевания от 1 мес до 3 лет, и рисперидон в суточной дозе 2 мг внутрь — 10 пациентов (7 мужчин, 3 женщины) в возрасте $27,3 \pm 9,96$ (медиана и 1-й и 3-й квартили: 24,5 (20 – 30)), длительность заболевания составила от 6 мес до 15 лет. В табл. 1 приведено сравнение показателей пациентов в группах дилепта и рисперидона по методикам ШОВС, негативной подшкале PANSS и методике Векслера (WAIS-R). Группы не отличались по выраженности тревожных и невротических проявлений, тяжести пунктов негативной подшкалы PANSS (за исключением балла по пункту “Пассивно-апатическая социальная отгороженность”, который был выше в группе дилепта) и субгестам методики Векслера. Вместе с тем, пациенты группы дилепта имели более выраженные проявления гипотимии, астенических расстройств, нарушений сна и дневной сонливости (табл. 1). При этом гипотимия в группе рисперидона имела минимальные значения, поэтому оценка клинической значимости различий, в случае их выявления, может быть проведена только при отчетливом ухудшении данного показателя.

Сравнение динамики баллов по подшкале негативных симптомов PANSS

Динамика и различия динамики между группами дилепта и рисперидона по отдельным пунктам и суммарному баллу по негативной подшкале PANSS приведена в табл. 2. Применение обоих ЛС приводило к статистически значимой редукции суммарного балла по негативной подшкале шкалы PANSS, которая составила $-4,00 [-, 81; -3, 19]$ и $-5,73 [-6, 54; -4, 93]$ балла на 14 и 28 день в группе дилепта и $-2,30 [-3, 29; -, 31]$ и $-3,10 [-4,09; -2, 11]$ в группе рисперидона, соответственно (все $p < 0,05$, ANOVA, коррекция на множественные сравнения по методу Тьюки).

Анализ изменений показателей по отдельным пунктам подшкалы продемонстрировал статистически достоверную редуцию практически всех психопатологических показателей (за исключением Нарушения абстрактного мышления в группе дилепта и пунктов “Притупленный аффект”, “Трудности в общении” и “Нарушения абстрактного мышления” в группе рисперидона (табл. 2). Большая часть статистически значимых изменений регистрировали уже с 14 дня терапии, охватывая как период монотерапии антипсихотическими ЛС, так и их комбинации с феназепамом. Сравнение величины изменений между группами выявило

различия скорости редукции баллов “Нарушений спонтанности и плавности общения” и “Стереотипного мышления”, которые статистически значимо больше снизились при применении дилепта (различие изменений фоновых значений к 28 дню: $-0,667 [-1, 259; -0,074]$, $p = 0,021$ и $-0,9 [-1, 580; -0, 220]$, $p = 0,008$,

соответственно). Вместе с тем, учитывая, что данные показатели отличались между группами на фоновом визите, в анализ была введена поправка на фоновые значения. После внесения поправки статистическая значимость различий по пунктам “Нарушений спонтанности и плавности общения” и “Стереотипного

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов, получавших дилепт (200 мг/день) и рисперидон (2 мг/день), по подшкале негативных симптомов PANSS, методике Векслера (WAIS-R) и шкале оценки выраженности симптоматики (сгруппированные симптомы, отражающие мишени для психофармакологических эффектов препаратов)

Шкала/пункт/параметр	Дилепт (n = 15)		Рisperидон (n = 10)		ANOVA		Манна — Уитни	
	Me (1 – 3 квартили)	M ± σ	Me (1 – 3 квартили)	M ± σ	F	p	U	p
PANSS, подшкала негативных симптомов								
Притупленный аффект	4 (3,0 – 4,0)	3,6 ± 1,0	3 (2,0 – 4,0)	3,00 ± 0,89	2,11	0,160	50,0	0,177
Эмоциональная отгороженность	4 (3,0 – 4,0)	3,47 ± 0,96	3 (2,0 – 3,0)	2,80 ± 0,98	2,63	0,119	44,0	0,091
Трудности в общении	3 (3,0 – 4,0)	3,33 ± 1,40	3 (2,0 – 3,0)	2,50 ± 0,92	2,53	0,125	48,0	0,144
Пассивно-апатическая социальная отгороженность	4 (3,5 – 5,0)	3,87 ± 1,31	3 (2,0 – 3,0)	2,80 ± 1,08	4,21	0,052	39,5	0,048*
Нарушения абстрактного мышления	3 (2,0 – 4,0)	3,20 ± 1,17	3 (2,0 – 3,8)	2,90 ± 0,83	0,45	0,507	63,0	0,531
Нарушения спонтанности и плавности общения	3 (2,5 – 4,0)	3,20 ± 1,11	3 (2,3 – 3,0)	2,70 ± 1,00	1,21	0,283	58,0	0,367
Стереотипное мышление	3 (2,5 – 4,0)	3,33 ± 1,07	2 (2,0 – 3,0)	2,40 ± 1,02	4,33	0,049*	42,0	0,071
Сумма баллов негативных расстройств	24 (19,5 – 27,5)	24,00 ± 6,65	19 (15,3 – 22,5)	19,10 ± 4,85	3,69	0,067	40,5	0,055
WAIS-R								
Осведомленность	11 (10,0 – 13,5)	11,93 ± 2,72	12 (12,0 – 14,0)	12,11 ± 2,18	0,03	0,875	63,0	0,815
Понятливость	11 (9,5 – 12,0)	10,73 ± 1,48	11 (9,0 – 14,0)	11,33 ± 2,11	0,61	0,443	58,0	0,599
Арифметический	9 (8,5 – 12,0)	9,47 ± 3,16	9 (9,0 – 11,0)	9,89 ± 2,56	0,11	0,748	67,0	1,000
Сходство	12 (10,0 – 13,0)	11,60 ± 2,30	11 (9,0 – 12,0)	10,78 ± 1,93	0,74	0,399	53,5	0,411
Повторение цифр	10 (9,5 – 11,5)	10,27 ± 2,79	10 (7,0 – 11,0)	9,22 ± 3,29	0,63	0,436	58,0	0,599
Словарный	12 (10,0 – 14,5)	12,20 ± 2,88	10 (10,0 – 15,0)	11,67 ± 2,36	0,20	0,658	61,5	0,726
Шифровка	8 (6,0 – 10,0)	7,87 ± 2,85	8 (6,0 – 9,0)	7,89 ± 2,69	0,00	0,986	57,0	0,558
Недостающие детали	10 (9,0 – 10,0)	9,47 ± 1,02	11 (10,0 – 11,0)	10,56 ± 1,57	3,87	0,062	36,0	0,064
Кубики Кооса	12 (9,5 – 13,5)	11,53 ± 3,26	11 (11,0 – 14,0)	11,56 ± 2,31	0,00	0,986	65,5	0,907
Последовательные картинки	9 (6,0 – 9,0)	8,20 ± 1,64	10 (8,0 – 12,0)	9,89 ± 2,28	4,04	0,057	36,0	0,064
Складывание фигур	7 (7,0 – 10,0)	7,80 ± 2,37	9 (9,0 – 10,0)	8,56 ± 1,71	0,64	0,433	55,0	0,482
ШОВС								
Тревожные расстройства	3 (1,8 – 3,3)	2,58 ± 0,86	3 (1,8 – 3,5)	2,60 ± 1,00	2,09	0,151	73,5	0,935
Гипотимия	2 (1,5 – 2,2)	1,78 ± 0,53	1 (0,0 – 0,7)	0,43 ± 0,40	60,65	< 0,001*	4,5	< 0,001*
Астенические расстройства	2 (2,0 – 3,0)	2,42 ± 0,88	2 (0,8 – 2,3)	1,43 ± 0,97	0,11	0,736	37,0	0,036*
Нарушения сна	2 (2,0 – 2,8)	2,38 ± 0,91	1 (0,0 – 2,3)	1,10 ± 1,07	20,50	< 0,001*	32,0	0,016*
Дневная сонливость	2 (1,0 – 2,5)	1,73 ± 1,12	1 (0,0 – 2,0)	1,10 ± 1,04	8,73	0,004*	52,5	0,216
Невротические расстройства	2 (1,5 – 2,6)	2,02 ± 0,64	2 (1,8 – 2,9)	2,23 ± 0,81	1,77	0,186	64,5	0,567
Мышечная слабость	0 (0,0 – 1,0)	0,47 ± 0,62	0 (0,0 – 0,0)	0,10 ± 0,30	0,44	0,507	52,0	0,216

Примечание: * $p < 0,05$; серым цветом выделены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия между группами. Me — медианы, M — средние арифметические, σ — стандартное квадратичное отклонение, ANOVA — дисперсионный анализ.

Таблица 2. Фоновые баллы негативной подшкалы PANSS у пациентов в группах дилепта (200 мг/день) и рисперидона (2 мг/день) в процессе терапии

Пункты негативной подшкалы PANSS, баллы	Дилепт 200 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Рисперидон 2 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Различия (рисперидон – дилепт)				
	Среднее изменение балла [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Среднее изменение балла [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Разница изменений [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Притупленный аффект											
День 7	-0,200 [-0,510; 0,110]	-1,38	0,189	-0,200 [-0,502; 0,102]	-1,50	0,168	0,000 [-0,431; 0,431]	0,00	1,000	74,0	0,972
День 14	-0,467 [-0,928; -0,005]	-2,17	0,048*	-0,200 [-0,502; 0,102]	-1,50	0,168	-0,267 [-0,859; 0,326]	-0,93	0,362	49,0	0,108
День 21	-0,400 [-0,859; 0,059]	-1,87	0,082	-0,700 [-1,183; -0,217]	-3,28	0,010*	0,300 [-0,352; 0,952]	0,95	0,351	86,0	0,514
День 28	-0,733 [-1,223; -0,244]	-3,21	0,006*	-0,800 [-1,252; -0,348]	-4,00	0,003*	0,067 [-0,605; 0,738]	0,21	0,839	80,0	0,775
Эмоциональная отгороженность											
День 7	-0,333 [-0,874; 0,207]	-1,32	0,207	-0,200 [-0,652; 0,252]	-1,00	0,343	-0,133 [-0,858; 0,591]	-0,38	0,707	63,5	0,440
День 14	-0,400 [-0,904; 0,104]	-1,70	0,111	-0,300 [-0,783; 0,183]	-1,41	0,193	-0,100 [-0,798; 0,598]	-0,30	0,770	61,5	0,409
День 21	-0,600 [-1,059; -0,141]	-2,81	0,014*	-0,100 [-0,811; 0,611]	-0,32	0,758	-0,500 [-1,257; 0,257]	-1,37	0,185	52,0	0,172
День 28	-0,800 [-1,277; -0,323]	-3,59	0,003*	-0,500 [-1,006; 0,006]	-2,24	0,052	-0,300 [-0,980; 0,380]	-0,91	0,371	61,0	0,411
Трудности в общении											
День 7	-0,533 [-0,945; -0,122]	-2,78	0,015*	-0,100 [-0,326; 0,126]	-1,00	0,343	-0,433 [-0,951; 0,084]	-1,73	0,097	51,5	0,105
День 14	-0,600 [-1,221; 0,021]	-2,07	0,057	-0,400 [-0,769; -0,031]	-2,45	0,037*	-0,200 [-0,988; 0,588]	-0,53	0,604	76,0	0,974
День 21	-0,600 [-1,255; 0,055]	-1,96	0,070	-0,400 [-0,769; -0,031]	-2,45	0,037*	-0,200 [-1,026; 0,626]	-0,50	0,621	67,0	0,647
День 28	-0,867 [-1,674; -0,060]	-2,30	0,037*	-0,300 [-0,646; 0,046]	-1,96	0,081	-0,567 [-1,560; 0,427]	-1,18	0,250	53,5	0,215
Пассивно-апатическая социальная отгороженность											
День 7	-0,733 [-1,377; -0,089]	-2,44	0,028*	-0,300 [-1,058; 0,458]	-0,90	0,394	-0,433 [-1,382; 0,516]	-0,94	0,355	56,0	0,256
День 14	-1,000 [-1,662; -0,338]	-3,24	0,006*	-0,600 [-1,291; 0,091]	-1,96	0,081	-0,400 [-1,338; 0,538]	-0,88	0,387	59,0	0,362
День 21	-1,067 [-1,676; -0,458]	-3,76	0,002*	-0,400 [-1,305; 0,505]	-1,00	0,343	-0,667 [-1,652; 0,319]	-1,40	0,175	53,0	0,206
День 28	-1,267 [-1,756; -0,777]	-5,55	0,000*	-0,600 [-1,369; 0,169]	-1,77	0,111	-0,667 [-1,480; 0,147]	-1,70	0,103	44,5	0,081
Нарушения абстрактного мышления											
День 7	-0,067 [-0,556; 0,423]	-0,29	0,774	-0,200 [-0,502; 0,102]	-1,50	0,168	0,133 [-0,490; 0,757]	0,44	0,662	82,0	0,648
День 14	0,000 [-0,419; 0,419]	0,00	1,000	-0,400 [-0,769; -0,031]	-2,45	0,037*	0,400 [-0,168; 0,968]	1,46	0,159	96,0	0,179
День 21	-0,067 [-0,509; 0,376]	-0,32	0,751	-0,400 [-0,769; -0,031]	-2,45	0,037*	0,333 [-0,259; 0,926]	1,16	0,257	91,0	0,322
День 28	-0,200 [-0,629; 0,229]	-1,00	0,334	-0,600 [-1,100; -0,100]	-2,71	0,024*	0,400 [-0,230; 1,030]	1,31	0,202	93,0	0,292
Нарушения спонтанности и плавности общения											
День 7	-0,667 [-1,067; -0,266]	-3,57	0,003*	0,100 [-0,126; 0,326]	1,00	0,343	-0,767 [-1,272; -0,261]	-3,14	0,005*	31,5	0,005*
День 14	-0,800 [-1,229; -0,371]	-4,00	0,001*	-0,100 [-0,326; 0,126]	-1,00	0,343	-0,700 [-1,237; -0,163]	-2,70	0,013*	36,0	0,014*
День 21	-0,800 [-1,277; -0,323]	-3,59	0,003*	-0,100 [-0,326; 0,126]	-1,00	0,343	-0,700 [-1,292; -0,108]	-2,45	0,023*	35,5	0,017*

Пункты негативной подшкалы PANSS, баллы	Дилепт 200 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Рisperидон 2 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Различия (рисперидон – дилепт)				
	Среднее изменение балла [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Среднее изменение балла [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Разница изменений [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
День 28	-0,867 [-1,328; -0,405]	-4,03	0,001*	-0,200 [-0,502; 0,102]	-1,50	0,168	-0,667 [-1,259; -0,074]	-2,33	0,029*	36,0	0,021*
Стереотипное мышление											
День 7	-0,467 [-0,878; -0,055]	-2,43	0,029*	-0,100 [-0,326; 0,126]	-1,00	0,343	-0,367 [-0,884; 0,151]	-1,47	0,156	56,5	0,181
День 14	-0,733 [-1,062; -0,405]	-4,78	0,000*	-0,300 [-0,646; 0,046]	-1,96	0,081	-0,433 [-0,900; 0,034]	-1,92	0,067	46,0	0,073
День 21	-0,933 [-1,423; -0,444]	-4,09	0,001*	-0,300 [-0,783; 0,183]	-1,41	0,193	-0,633 [-1,316; 0,049]	-1,92	0,067	40,5	0,044*
День 28	-1,000 [-1,554; -0,446]	-3,87	0,002*	-0,100 [-0,326; 0,126]	-1,00	0,343	-0,900 [-1,580; -0,220]	-2,74	0,012*	30,0	0,008*
Сумма баллов негативных расстройств											
День 7	-3,000 [-5,215; -0,785]	-2,90	0,012*	-1,000 [-2,617; 0,617]	-1,40	0,195	-2,000 [-4,894; 0,894]	-1,43	0,166	45,0	0,094
День 14	-4,000 [-6,235; -1,765]	-3,84	0,002*	-2,300 [-4,054; -0,546]	-2,97	0,016*	-1,700 [-4,658; 1,258]	-1,19	0,247	56,5	0,314
День 21	-4,467 [-6,548; -2,385]	-4,60	0,000*	-2,400 [-4,126; -0,674]	-3,15	0,012*	-2,067 [-4,852; 0,718]	-1,54	0,138	52,5	0,216
День 28	-5,733 [-8,068; -3,398]	-5,27	0,000*	-3,100 [-4,767; -1,433]	-4,21	0,002*	-2,633 [-5,672; 0,406]	-1,79	0,086	49,0	0,154

Примечание: * $p < 0,05$; серым цветом выделены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия между группами.

мышления” редуцировалась ($F = 5,237$, $p = 0,032$ без поправки и $F = 1,190$, $p = 0,288$ после поправки и $F = 5,791$, $p = 0,025$ без поправки и $F = 2,033$, $p = 0,169$ после поправки, соответственно).

Сравнение динамики показателей когнитивных функций (по методике Векслера)

Динамика показателей на 28 день и различия изменений между группами дилепта и рисперидона по методике WAIS-R приведены в табл. 3. При применении дилепта (в комбинации с феназепамом с 14 дня) на 28 день отмечалось статистически значимое улучшение значений по субтестам “Шифровка” (DSST) и “Недостающие детали”, а в группе рисперидона существенных изменений показателей не выявлено. Сравнение динамики показателей теста Векслера между группами дилепта и рисперидона выявило статистически значимые различия по изменению показателя в субтесте “Шифровка” (Digit test, DSST).

Сравнение динамики показателей ШОВС

В табл. 4 приведены изменения на каждый из контрольных дней исследования показателей ШОВС, отражающих ожидаемые психофармакологические эффекты, в группах дилепта и рисперидона и различия изменений этих показателей между группами. В обеих группах, начиная с 7 дня, регистрировалась редукция тревожных расстройств и нарушений сна. Однако, в группе дилепта в отличие от рисперидона в первые 14 дней у 7 из 15 пациентов потребовалось назначение феназепама в однократных дозах от 0,5 до 2 мг в связи

с усилением тревоги, но не инсомнии. Выраженность невротических расстройств (обсессивных, патологических телесных ощущений, сверхценной одержимости) в обеих терапевтических группах также снижалась сопоставимыми темпами. При применении дилепта, в отличие от рисперидона, отмечалась статистически значимая редукция гипотимии, однако трактовка данных различий затруднена, поскольку в группе рисперидона фоновая выраженность этих расстройств не имела потенциала к улучшению. Основные различия в группах дилепта и рисперидона, которые регистрировались, начиная с 7 дня, и увеличивались на последующих визитах, проявились в отчетливой редукции выраженности астенических расстройств и дневной сонливости в группе дилепта при ее отсутствии у пациентов, получавших рисперидон.

Добавление феназепама (с 15 дня терапии) ассоциировалось с дальнейшей редукцией невротических и тревожных расстройств и нарушений сна при некотором замедлении редукции показателей астенических расстройств и дневной сонливости у пациентов обеих групп, однако различия между дилептом и рисперидоном не утратили статистической достоверности. Более того, с 21 дня регистрировались различия между группами по динамике выраженности мышечной слабости, которая увеличилась при применении комбинации рисперидона и феназепама, но не дилепта и феназепама.

Сравнение особенностей реализации психотропной активности дилепта и рисперидона в комбинации с феназепамом проведено у пациентов, соответствующих критериям шизотипического расстройства и псев-

Таблица 3. Фоновые баллы теста WAIS-R у пациентов в группах дилепта (200 мг/день) и рисперидона (2 мг/день) на 28 день исследования

Показатель теста WAIS-R	Дилепт 200 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Рisperидон 2 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Различия (рисперидон — дилепт)				
	Среднее изменение балла [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Среднее изменение балла [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Разница изменений [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Осведомленность	1,2 [-0,13; 2,5]	1,80	0,078	0,29 [-1,7; 2,2]	0,29	0,774	-0,91 [-1,82; -0,01]	-2,12	0,047*	80	0,066
Понятливость	0,87 [-0,47; 2,2]	1,30	0,202	0,14 [-1,8; 2,1]	0,14	0,886	-0,72 [-1,87; 0,42]	-1,32	0,201	69,5	0,196
Арифметический	0,87 [-0,47; 2,2]	1,30	0,202	0 [-2,0; 2,0]	0,00	> 0,999	-0,87 [-2,43; 0,70]	-1,16	0,262	35,5	0,226
Сходство	0,8 [-0,53; 2,1]	1,20	0,239	1,6 [-0,38; 3,5]	1,60	0,115	0,77 [-0,71; 2,25]	1,09	0,29	38	0,297
Повторение цифр	1,3 [-0,07; 2, 6]	1,90	0,063	1,4 [-0,53; 3,4]	1,40	0,151	0,16 [-2,22; 2,55]	0,14	0,889	53,5	0,91
Словарный	0,8 [-0,53; 2,1]	1,20	0,239	1 [-0,95; 3,0]	1,00	0,315	0,20 [-1,43; 1,83]	0,26	0,801	56	0,822
Шифровка	1,5 [0, 13, 2, 8]	2,20	0,031*	-0,43 [-2,4; 1,5]	0,43	0,666	-1,90 [-3,43; -0,36]	-2,58	0,018*	84,5	0,018*
Недостающие детали	1,5 [0,13; 2,8]	2,20	0,031*	0,29 [-1,7; 2,2]	0,29	0,774	-1,18 [-2,58; 0,22]	-1,76	0,094	73,5	0,251
Кубики Кооса	-0,067 [-1,4; 1,3]	0,10	0,922	0,43 [-1,5; 2,4]	0,43	0,666	0,50 [-1,58; 2,57]	0,50	0,624	34,5	0,208
Последовательные картинки	0,73 [-0,60; 2,1]	1,10	0,28	0 [-2,0; 2,0]	0,00	> 0,999	-0,73 [-2,29; 0,82]	-0,99	0,337	45,5	0,63
Складывание фигур	1,5 [0,13; 2,8]	2,20	0,031*	1,3 [-0,67; 3,2]	1,30	0,196	0,18 [-2,07; 2,43]	-0,17	0,869	54	0,956

Примечание: * $p < 0,05$; с цветом выделены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия между группами.

донецротической шизофрении. В обеих группах за 4 недели лечения отмечалось сопоставимое положительное влияние на показатели подшкалы негативных симптомов шкалы PANSS. Вместе с тем, в редукцию суммарного балла по негативной подшкале PANSS в группах дилепта и рисперидона наивысший вклад вносили разные показатели. При применении дилепта наиболее значимо отреагировали показатели эмоциональной и пассивно-апатической социальной отгороженности, нарушения спонтанности и плавности общения и стереотипное мышление, тогда как в группе рисперидона — нарушения абстрактного мышления и притупленный аффект. Вместе с тем, различий в динамике баллов по отдельным пунктам подшкалы негативных симптомов шкалы PANSS с учетом поправки на их изначальные показатели обнаружено не было.

По шкале ШОВС, оценивающей основные ожидаемые психофармакологические эффекты, сопоставимую в обеих группах динамику претерпели выраженность тревожных, невротических и диссомнических расстройств. Вместе с тем, в группе дилепта у 7 из 15 пациентов в первые 2 недели потребовалось применение феназепама в однократных дозах для контроля тревоги и нарушений ночного сна, отражая недостаточность собственного действия дилепта на эти группы симптомов. С другой стороны, именно регистрируемое влияние на астенические расстройства и днев-

ную сонливость при применении дилепта вне зависимости от стабильного присоединения феназепама, разграничивало особенности его действия от рисперидона, отражая наличие у дилепта психостимулирующего эффекта при его отсутствии у рисперидона.

В условиях минимальной выраженности расстройств настроения в группе рисперидона трактовка различий по динамике гипотимии затруднена, однако ее редукция при применении дилепта в условиях отсутствия фоновых депрессивных расстройств в качестве значимой мишени для терапии, скорее так же может отражать психостимулирующее действие препарата.

При оценке изменений результатов теста Векслера (WAIS-R) в группе рисперидона не отмечалось статистически значимой динамики ни по одному из субтестов, тогда как в группе дилепта выявлено значимое повышение показателей в субтестах “Шифровка” (Digit test, DSST) и “Недостающие детали” (Picture Completion), что отражает ускорение скорости переработки информации и переключения внимания, усиление исполнительного контроля и улучшение нарушений избирательности восприятия (аналога дефицита салиенса). При этом именно динамика по показателю субтеста “Шифровка” различала терапевтические группы и может являться отражением психостимулирующего действия.

Таблица 4. Фоновые показатели шкалы оценки выраженности симптоматики (сгруппированные симптомы, отражающие психофармакологические эффекты) в группах дилепта (200 мг/день) и рисперидона (2 мг/день)

Сгруппированные показатели шкалы ШОВС	Дилепт 200 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Рисперидон 2 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Различия (рисперидон — дилепт)				
	Среднее изменение [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Среднее изменение [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Разница изменений [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Тревожные расстройства (анксиолитический эффект)											
День 7	-0,689 [-1,285; -0,093]	-2,29	0,024*	-0,967 [-1,697; -0,236]	-2,62	0,010*	-0,278 [-0,941; 0,386]	-0,87	0,396	72,00	0,890
День 14	-0,844 [-1,441; -0,248]	-2,80	0,006*	-1,100 [-1,830; -0,370]	-2,98	0,003*	-0,256 [-1,098; 0,587]	-0,63	0,536	71,50	0,868
День 21	-1,044 [-1,641; -0,448]	-3,47	0,001*	-1,700 [-2,430; -0,970]	-4,61	< 0,001*	-0,656 [-1,495; 0,184]	-1,62	0,120	53,50	0,244
День 28	-1,489 [-2,085; -0,893]	-4,94	0,000*	-1,667 [-2,397; -0,936]	-4,52	< 0,001*	-0,178 [-1,032; 0,676]	-0,43	0,671	68,00	0,718
Гипотимия (влияние на пониженное настроение)											
День 7	-0,667 [-1,063; -0,270]	-3,33	0,001*	-0,133 [-0,619; 0,352]	-0,54	0,588	0,533 [0,117; 0,950]	2,65	0,014*	35,50	0,031*
День 14	-0,822 [-1,218; -0,426]	-4,11	< 0,001*	-0,133 [-0,619; 0,352]	-0,54	0,588	0,689 [0,190; 1,187]	2,86	0,009*	28,50	0,011*
День 21	-0,756 [-1,152; -0,359]	-3,77	< 0,001*	-0,233 [-0,719; 0,252]	-0,95	0,343	0,522 [-0,068; 1,112]	1,83	0,080	42,50	0,076
День 28	-0,956 [-1,352; -0,559]	-4,77	< 0,001*	-0,267 [-0,752; 0,219]	-1,09	0,279	0,689 [-0,052; 1,430]	1,92	0,067	32,50	0,020*
Астенические расстройства (антиастенический эффект)											
День 7	-1,067 [-1,755; -0,378]	-3,07	0,003*	0,067 [-0,777; 0,910]	0,16	0,876	1,133 [0,615; 1,652]	4,52	< 0,001*	10,50	< 0,001*
День 14	-1,511 [-2,200; -0,823]	-4,34	< 0,001*	-0,300 [-1,143; 0,543]	-0,70	0,483	1,211 [0,594; 1,829]	4,06	< 0,001*	17,50	0,002*
День 21	-1,244 [-1,933; -0,556]	-3,58	< 0,001*	-0,167 [-1,010; 0,677]	-0,39	0,696	1,078 [0,395; 1,761]	3,26	0,003*	26,00	0,007*
День 28	-1,311 [-2,000; -0,623]	-3,77	< 0,001*	-0,100 [-0,943; 0,743]	-0,23	0,815	1,211 [0,495; 1,928]	3,50	0,002*	21,50	0,003*
Нарушения ночного сна (гипнотический эффект)											
День 7	-1,022 [-1,557; -0,488]	-3,78	< 0,001*	-0,700 [-1,355; -0,045]	-2,12	0,036*	0,322 [-0,681; 1,325]	0,66	0,513	60,00	0,421
День 14	-1,556 [-2,090; -1,021]	-5,76	< 0,001*	-0,750 [-1,405; -0,095]	-2,27	0,025*	0,806 [-0,092; 1,703]	1,86	0,076	40,00	0,056
День 21	-1,711 [-2,246; -1,176]	-6,33	< 0,001*	-1,050 [-1,705; -0,395]	-3,17	0,002*	0,661 [-0,328; 1,650]	1,38	0,180	50,00	0,174
День 28	-1,933 [-2,468; -1,399]	-7,16	< 0,001*	-1,100 [-1,755; -0,445]	-3,33	0,001*	0,833 [-0,051; 1,718]	1,95	0,064	47,00	0,127
Дневная сонливость (влияние на уровень бодрствования)											
День 7	-1,000 [-1,730; -0,270]	-2,71	0,008*	0,300 [-0,595; 1,195]	0,66	0,508	1,300 [0,185; 2,415]	2,41	0,024*	33,00	0,021*
День 14	-1,600 [-2,330; -0,870]	-4,34	< 0,001*	-0,100 [-0,995; 0,795]	-0,22	0,825	1,500 [0,436; 2,564]	2,92	0,008*	28,00	0,010*
День 21	-0,867 [-1,597; -0,136]	-2,35	0,020*	0,600 [-0,295; 1,495]	1,33	0,187	1,467 [0,101; 2,832]	2,22	0,036*	38,00	0,043*
День 28	-1,000 [-1,730; -0,270]	-2,71	0,008*	0,800 [-0,095; 1,695]	1,77	0,079	1,800 [0,487; 3,113]	2,84	0,009*	30,50	0,015*
Неврогические расстройства (быстрый антиневрогический эффект)											
День 7	-0,433 [-0,922; 0,056]	-1,75	0,082	-0,450 [-1,049; 0,149]	-1,49	0,140	-0,017 [-0,323; 0,289]	-0,11	0,911	71,00	0,846
День 14	-0,656 [-1,145; -0,167]	-2,65	0,009*	-0,550 [-1,149; 0,049]	-1,82	0,072	0,106 [-0,484; 0,695]	0,37	0,715	61,00	0,454
День 21	-0,900 [-1,389; -0,411]	-3,64	< 0,001*	-1,000 [-1,599; -0,401]	-3,30	0,001*	-0,100 [-0,621; 0,421]	-0,40	0,695	74,50	1,000
День 28	-1,167 [-1,656; -0,678]	-4,72	< 0,001*	-1,250 [-1,849; -0,651]	-4,13	< 0,001*	-0,083 [-0,705; 0,539]	-0,28	0,784	74,50	1,000

Сгруппированные показатели шкалы ШОВС	Дилепт 200 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Рisperидон 2 мг (+ феназепам 2 мг с 14 дня)			Различия (рисперидон — дилепт)				
	Среднее изменение [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Среднее изменение [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	Разница изменений [95 % ДИ]	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Мышечная слабость (миорелаксанта́ный эффект)											
День 7	-0,333 [-0,712; 0,045]	-1,74	0,084	0,000 [-0,464; 0,464]	0,00	1,000	0,333 [-0,205; 0,871]	1,28	0,213	56,50	0,318
День 14	-0,133 [-0,512; 0,245]	-0,70	0,487	0,100 [-0,364; 0,564]	0,43	0,670	0,233 [-0,393; 0,859]	0,77	0,448	57,50	0,346
День 21	-0,333 [-0,712; 0,045]	-1,74	0,084	0,500 [0,036; 0,964]	2,13	0,035*	0,833 [0,090; 1,577]	2,32	0,030*	41,00	0,063
День 28	-0,267 [-0,645; 0,112]	-1,39	0,166	0,500 [0,036; 0,964]	2,13	0,035*	0,767 [0,075; 1,458]	2,29	0,031*	41,50	0,067

Примечание: * $p < 0,05$; цветом выделены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия между группами.

Вклад феназепама в реализацию терапевтического действия дилепта и рисперидона проявлялся в ускорении редукции тревожных и невротических расстройств, но данного влияния оказалось недостаточно для улучшения состояния пациентов, на что указывают результаты комбинированной терапии неэффективных доз дилепта с феназепамом [13]. Важным представляется то, что изменения астенических расстройств и дневной сонливости характеризовались разной траекторией после добавления феназепама. В группе дилепта отмечалось некоторое понижение уровня бодрости при сохранении редукции астенической симптоматики относительно уровня перед введением феназепама в схему лечения (с 14 днем), тогда как в группе рисперидона отмечалось усиление дневной сонливости при отсутствии существенных изменений астенических расстройств по сравнению с фоновыми характеристиками (с 1 днем). Такое разобщение действия комбинации антипсихотических ЛС с феназепамом на эти группы симптомов может указывать на то, что влияние на астенические расстройства у данного контингента пациентов может отражать более комплексные изменения психических функций, проявляющиеся не только в ускорении переработки информации в головном мозге, но и повышении мотивационного компонента психической активности в случае дилепта.

Дилепт является перспективным ЛС для дальнейшего изучения его терапевтической эффективности в качестве средства монотерапии или в комбинации с основной терапией у больных с расстройствами шизофренического спектра с преобладанием негативных и когнитивных расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Применение дилепта в суточной дозе 200 мг и рисперидона в суточной дозе 2 мг в комбинации с феназепамом в суточной дозе 2 мг не различалось по влиянию на баллы по отдельным пунктам и суммарный показатель негативной подшкалы шкалы PANSS у пациентов с псевдоневротической шизофренией, не различалось по снижению баллов сгруппированных показателей шкалы ШОВС, отражающих ожидаемые

клинико-фармакологические эффекты терапии, и оказывали сопоставимое влияние на тревожные и невротические расстройства.

2. Спектральные характеристики психотропного действия дилепта и рисперидона у больных, соответствующих критериям шизотипического расстройства и псевдоневротической шизофрении, различаются: у дилепта выявлено влияние на астенические расстройства и пониженный уровень бодрости в дневное время, но менее выражено собственное влияние на тревожные расстройства.

3. Применение дилепта в суточной дозе 200 мг в сравнении с рисперидоном в суточной дозе 2 мг в комбинации с феназепамом в суточной дозе 2 мг ассоциировалось со статистически более значимым улучшением показателя в субтесте “Шифровка” (DSST), что коррелирует особенностям влияния препарата на астенические расстройства и уровень бодрости.

Работа выполнена в соответствии с темой НИР “Усовершенствование дизайна и методических основ клинико-фармакологических исследований новых анксиолитических и антидепрессивных средств, с учетом их возможных мультитаргетных механизмов и принципов информативного алгоритма поиска их терапевтически эффективных доз”.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский, Г. М. Руденко, Г. Г. Незнамов и др., *Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами*, Москва (1984).
2. И. О. Богданова, А. А. Шабанова, Т. В. Коваленок и др., *Суздаль 2015. 19–24 апреля 2015 года XII Всероссийская школа молодых психиатров*, 114–117 (2015).
3. Р. У. Островская, Н. А. Крупина, Т. А. Гудашева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(5), 3–7 (2009); doi: 10.30906 / 0869-2092-2009-72-5-3-7
4. Р. У. Островская, М. В. Ретюнская, Л. С. Гузевых и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 3–6 (2005); doi:10.30906 / 0869-2092-2005-68-1-3-6.

5. М. В. Ретюнская, В. С. Кудрин, П. М. Клодт и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(6), 15–18 (2005); doi: 10.30906/0869-2092-2005-68-6-15-18
6. Е. В. Шубенина, Р. У. Островская, В. С. Кудрин и др., *Казанский медицинский журнал*, **92**, 408–411 (2011).
7. DGPPN e. V. (ed.) for the Guideline Group: S3 Guideline for Schizophrenia. Abbreviated version (English), 2019, Version 1.0, last updated on 29 December 2019, available at: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.htm>.
8. S. Galderisi, P. Bucci, A. Mucci, et al., *Schizophrenia research*, **147**(1), 157–162 (2013); doi: 10.1016/j.schres.2013.03.020.
9. S. Kasper, *European neuropsychopharmacology*, **16 Suppl 3**, S135–41 (2006); doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.06.004.
10. S. R. Kay, A. Fiszbein, and L. A. Opler, *Schizophrenia bulletin*, **13**(2), 261–276 (1987); doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
11. B. Kirkpatrick, W. S. Fenton, W. T. Carpenter, et al., *Schizophrenia bulletin*, **32**(2), 214–219 (2006); doi: 10.1093/schbul/sbj053.
12. M. F. Lenzenweger, *World Psychiatry*, **17**(1), 25–26 (2018); doi: 10.1002/wps.20479.
13. Незнамов Г. Г., Богданова И. О., Сюняков Т. С. и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **120**(2), 22–30 (2020). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002122>.
14. D. Wechsler, Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale (1955).

Поступила 23.06.21

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE THERAPEUTIC ACTION OF DILEPT AND RISPERIDONE IN PATIENTS WITH PSEUDONEUROTIC SCHIZOPHRENIA

I. O. Bogdanova*, T. S. Syunyakov, G. G. Neznamov, A. A. Chepelyuk, T. V. Kovalenok, and O. A. Dorofeeva

Laboratory of Clinical Psychopharmacology, V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia;

* e-mail: Ilona.nefedeva@gmail.com

A comparative analysis of the effects of dilept (a new psychotropic agent of peptide nature) and risperidone (an atypical antipsychotic agent) on the psychopathological disorders of non-psychotic level, negative and cognitive symptoms has been conducted. The antipsychotic agents were used for 28 days (dilept 200 mg daily or risperidone 2 mg daily). For the first 14 days, the antipsychotics were administered as monotherapy with possible addition of a rescue single doses of phenazepam (up to 2 mg) if necessary to correct the anxiety and sleep impairment. From day 15, the antipsychotics were administered in combination with phenazepam (in daily doses of 0.5 to 2 mg). We used the Psychopathological Symptoms Severity Scale (PSSS), the negative subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Wechsler test (WAIS-R). We studied 25 patients aged 19 to 54 years who met the ICD-10 criteria for schizotypal disorder of which 15 patients received dilept and 10 patients received risperidone. Both drugs influenced psychoneurotic symptomatology. Dilept group, in comparison with risperidone, did not show statistically significant differences in the dynamics of particular items and total score on the negative subscale of PANSS scale and grouped symptoms of anxiolytic, antidepressive, antiasthenic, psychostimulant and muscle relaxant effects. However dilept significantly improved the scores of WAIS-R subtest (difference of changes: $-1.90 [-3.43; -0.36]$). Thus, dilept is worth of further Phase II and III clinical studies as a monotherapy or an add-on treatment to assess its efficacy in patients suffering of schizophrenia disorders spectrum with predominantly negative and cognitive symptoms.

Keywords: antipsychotic; dilept; risperidone; neurotensin derivative; cognitive functions; negative disorders; schizotypal disorder.