

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ИХ ДИНАМИКА ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Резюме. В статье приведены результаты сравнительного клинико-психопатологического исследования 45 больных параноидной формой шизофрении (первично заболевших). Показана динамика когнитивных расстройств в структуре психических нарушений при шизофрении в процессе лечения при применении оланзапина, форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ) и галоперидола. Полученные данные показали, что когнитивные нарушения у больных шизофренией являются составляющей их клинической картины, тесно связаны с психопатологическими расстройствами и их редукция при разных видах антипсихотической терапии происходит с разным темпом и качественно отличается.

В настоящее время нейрокогнитивный дефицит при шизофрении рассматривается как "третья группа симптомов" наряду с позитивными и негативными расстройствами (7) и считается отдельной составляющей болезни (11). Он определяется как недостаточность познавательных функций и развивается вследствие структурно-функциональных нарушений головного мозга (на уровне нейрональных связей, внутри- и межполушарных взаимодействий) (2). В последнее время устанавливается связь нейрокогнитивного дефицита с позитивными и негативными симптомами заболевания, показателями социального функционирования и качеством жизни больного (6, 9). Установлено, что негативные симптомы в большей степени коррелируют с когнитивным функционированием (6, 9, 12), также установлена связь между рабочей памятью и позитивными симптомами (14). Степень нарушения познавательных функций может являться предиктором дальнейшей социальной реабилитации больного в большей степени, чем выраженность негативных или позитивных симптомов (4). По мнению ряда исследователей именно предотвращение прогрессирования нейрокогнитивного дефицита на ранних этапах болезни способно повлиять на успешность лечебно-реабилитационной стратегии в целом (1, 8, 17).

Традиционные антипсихотические средства не показали благоприятного влияния на когнитивные функции больных шизофренией, а их склонность к развитию побочных явлений, в частности, нейролепсии, могут еще более ухудшить их показатели (10). Показано положительное влияние атипичных антипсихотических средств на когнитивные функции больных шизофренией (3, 5, 16), причем именно на первичный когнитивный дефицит (15). Установлено, что раннее выявление и эффективное лечение первых приступов шизофрении уменьшает "биологическую токсичность" процесса, позволяет оказывать влияние на нейрокогнитивный дефицит, способствует ускорению наступления ремиссии, уменьшению социальных потерь и социальному восстановлению больных (13, 18).

Установлено, что раннее выявление и эффективное лечение первых приступов шизофрении уменьшает "биологическую токсичность" процесса, позволяет оказывать влияние на нейрокогнитивный дефицит, способствует ускорению наступления ремиссии, уменьшению социальных потерь и социальному восстановлению больных (13, 18).

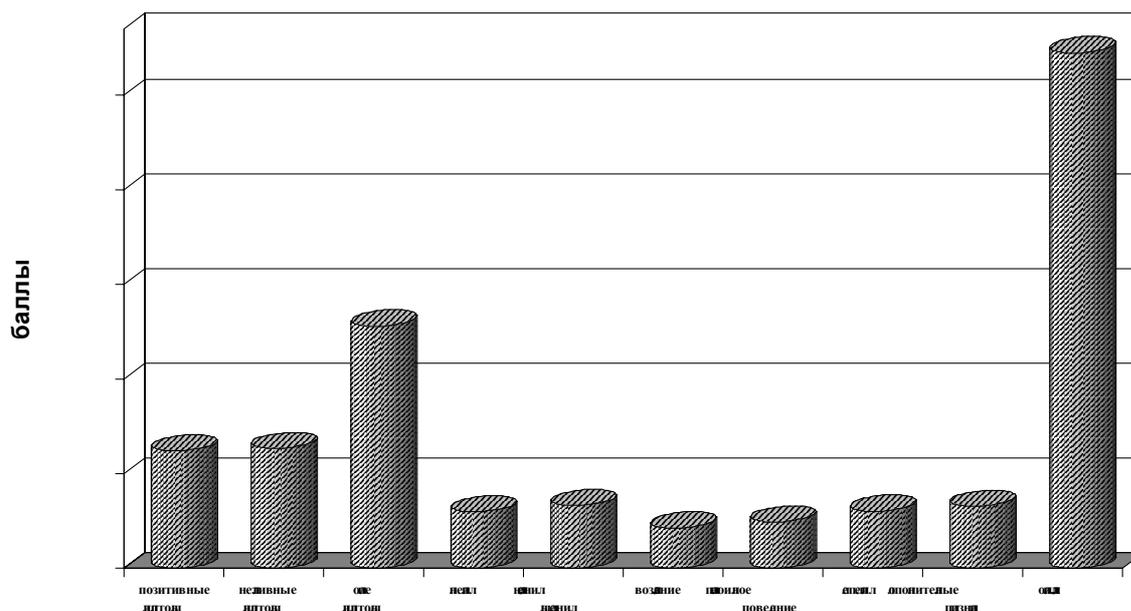


Рис. 1. Выраженность психопатологической симптоматики по шкале PANSS до начала лечения (баллы).

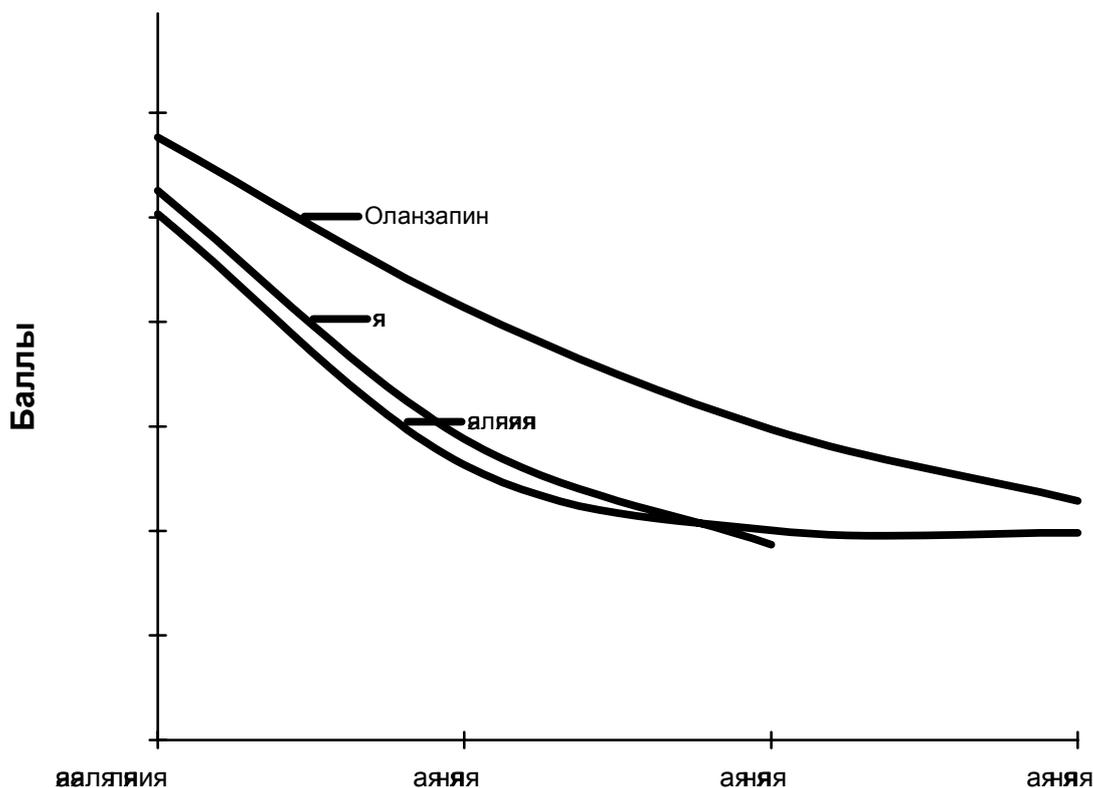


Рис. 2. Изменение общего балла в ходе лечения больных оланзапином, ФИКТ и галоперидолом.

ЦЕЛЬЮ нашей работы было сравнительное изучение динамики когнитивных расстройств в структуре психических нарушений при параноидной психозфрении в процессе терапии при применении атипичного антипсихотика оланзапина, форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ) и типичного нейролептика галоперидола.

Психопатологическая симптоматика оценивалась по Шкале Позитивных и Негативных синдромов (PANSS). Для изучения когнитивных функций использовались следующие методы: "Тест на зрительно-моторную координацию", "Тест на запоминание 10 слов", "Тест Бентона", "Тест беглости речевых ответов", "Тест-лабиринты", "Тест Струпа", Тест "Шифровка", Тест "Отыскивание чисел по таблицам Шульце", Тест "Запоминание цифр", Тест "Проба на ассоциативную память", Тест "Счет по Крепелину", Тест "Праксис по зрительному образцу", Тест "Кулак-ребро-ладонь", Тест "Проба Хэла".

В динамике было обследовано 45 больных параноидной формой психозфрении (первично заболевших), шифр по МКБ-10 F 20.09. Всем больным проводилась количественная динамическая оценка когнитивных функций, динамическая регистрация симптоматики по шкале PANSS в процессе лечения. Исследование проводилось 4-кратно: до начала лечения, во 2-ую, 4-ую и 6-ую недели с

момента начала лечения. Монотерапия оланзапином проводилась в дозе 20-40 мг/сут (при этом в течение первых 3-х - 5-ти дней препарат назначался в инъекционной форме, а в дальнейшем больные переводились на таблетированную форму в разовой дозе 10 мг 2-х - 3-х кратного приема). Форсированная инсулинокоматозная терапия (ФИКТ) проводилась в количестве 20-25 сеансов, при этом начальная доза инсулина составляла 450 ЕД (Humulin regular, Actrapid HM Penfill) и в дальнейшем зависела от степени выключения сознания больного, введение препарата прекращалось при наступлении сопора, в состоянии которой больной находился в течение 10-15 минут, затем гипогликемия купировалась введением 60,0-100,0 мл раствора 40%-ной глюкозы. Лечение галоперидолом проводилось в дозе 10-20 мг/сут, сопровождаясь назначением корректоров (циклодол) в адекватных дозах.

В целом в структуре манифестного приступа больных преобладали расстройства восприятия в виде вербальных псевдогаллюцинаций, расстройства мышления с бредом воздействия, преследования, отношения. Расстройства ассоциативного процесса были представлены соскальзыванием, резонерством, разноплановостью. Из ведущих синдромов преимущественно имели место галлюцинозативно-параноидный синдром, параноидный син-

Таблица 1.

Уровень значимости p при сравнении динамики общего балла шкалы PANSS.

	Оланзапин	ФИКТ	Галоперидол
2-ая неделя	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
4-ая неделя	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
6-ая неделя	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*** $p < 0,001$ по сравнению с фоном

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

аром, синдром Кандинского-Клерамбо.

Полученные в ходе исследования результаты первого обследования симптоматики по шкале PANSS показали, что в количественном отношении преобладала сумма баллов общих симптомов ($52,25 \pm 1,66$ балла), второе место занимала негативная симптоматика ($26,34 \pm 1,07$ балла) и наименьшее количество баллов приходилось на позитивную симптоматику ($25,83 \pm 1,23$ балла), нарушения мышления ($14,26 \pm 0,59$ балла), депрессию ($13,09 \pm 0,62$ балла), анергию ($12,91 \pm 0,62$ балла), параноидное поведение ($10,80 \pm 0,53$ балла), возбуждение ($9,54 \pm 0,59$ балла) (Рис.1).

Общий балл симптоматики по шкале PANSS при лечении оланзапином имел постепенное снижение, в свою очередь ФИКТ и галоперидол показали наиболее эффективное снижение суммы баллов симптоматики во вторую неделю лечения (Рис.2).

Различия в редукции симптоматики появились уже во 2-ую неделю лечения и регистрировались постоянно до завершения исследования (Таблица 2).

Результаты выполнения когнитивных тестов представлены в таблицах 3, 4 и 5.

Из полученных данных следует, что все три вида терапии оказывали существенное влияние на редукцию позитивной симптоматики, однако оланзапин демонстрировал более постепенное ее снижение на протяжении шести недель лечения, а ФИКТ и галоперидол показали более существенное влияние во 2-ую неделю лечения. При этом негативная симптоматика значительно снижалась при ФИКТ уже во вторую неделю; при терапии оланзапином она редуцировалась постепенно, а при лечении галоперидолом незначительно уменьшалась ко второй и возрастала к шестой неделе лечения. При всех трех видах терапии общая симптоматика существенно кушировалась уже во 2-ую неделю лечения, а в дальнейшем имела более значительное снижение при лечении ФИКТ и галопе-

Таблица 2.

Изменение клинических показателей при лечении больных шизофренией оланзапином, ФИКТ и галоперидолом.

	2-ая неделя	4-ая неделя	6-ая неделя
Позитивные симптомы			
Оланзапин	$17,44 \pm 0,94^{***}$	$11,75 \pm 0,57^{***}$	$9,31 \pm 0,31^{***}$
ФИКТ	$11,85 \pm 0,64^{***}$	$8,62 \pm 0,38^{***}$	
Галоперидол	$14,00 \pm 2,24^{**}$	$10,50 \pm 1,12^{***}$	$8,00 \pm 1,31^{***}$
Негативные симптомы			
Оланзапин	$20,75 \pm 1,30^{***}$	$16,63 \pm 1,58^{***}$	$11,75 \pm 0,90^{***}$
ФИКТ	$15,23 \pm 1,35^{***}$	$11,08 \pm 0,65^{***}$	
Галоперидол	$21,00 \pm 1,34^*$	$17,50 \pm 2,46^{**}$	$19,50 \pm 1,12^{***}$
Общие симптомы			
Оланзапин	$34,13 \pm 3,74^{***}$	$29,50 \pm 1,23^{***}$	$24,25 \pm 1,06^{***}$
ФИКТ	$28,31 \pm 1,33^{***}$	$18,38 \pm 1,75^{***}$	
Галоперидол	$31,67 \pm 1,20^{**}$	$23,33 \pm 0,61^{***}$	$23,83 \pm 0,83^{***}$
Анергия			
Оланзапин	$10,81 \pm 0,77^{**}$	$8,50 \pm 0,69^{***}$	$6,31 \pm 0,43^{***}$
ФИКТ	$8,85 \pm 0,45^{***}$	$5,92 \pm 0,29^{***}$	
Галоперидол	$9,00 \pm 1,34$	$8,50 \pm 1,12$	$9,50 \pm 0,67^*$
Нарушения мышления			
Оланзапин	$9,88 \pm 0,60^{***}$	$6,56 \pm 0,36^{***}$	$5,44 \pm 0,24^{***}$
ФИКТ	$7,15 \pm 0,55^{***}$	$5,00 \pm 0,30^{***}$	
Галоперидол	$8,00 \pm 0,89^{**}$	$6,00 \pm 0,45^{***}$	$5,50 \pm 0,22^{***}$
Возбуждение			
Оланзапин	$6,63 \pm 0,68^{**}$	$4,44 \pm 0,38^{***}$	$3,75 \pm 0,28^{***}$
ФИКТ	$3,85 \pm 0,25^{***}$	$3,08 \pm 0,08^{***}$	
Галоперидол	$6,50 \pm 1,12^{**}$	$5,00 \pm 0,45^{**}$	$4,00 \pm 0,45^{***}$
Параноидное поведение			
Оланзапин	$7,88 \pm 0,47^{***}$	$5,44 \pm 0,34^{***}$	$4,50 \pm 0,30^{***}$
ФИКТ	$5,00 \pm 0,20^{***}$	$3,62 \pm 0,14^{***}$	
Галоперидол	$7,00 \pm 0,89^{**}$	$5,00 \pm 0,45^{***}$	$4,00 \pm 0,63^{***}$
Депрессия			
Оланзапин	$8,75 \pm 0,62^{***}$	$6,06 \pm 0,37^{***}$	$4,88 \pm 0,20^{***}$
ФИКТ	$8,00 \pm 0,78^{***}$	$5,23 \pm 0,34^{***}$	
Галоперидол	$6,83 \pm 0,83$	$5,83 \pm 0,60^*$	$5,50 \pm 0,22^*$

*** $p < 0,001$ по сравнению с началом лечения

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

ридом. При оценке редукции остальных симптомов по шкале PANSS следует отметить значительное влияние ФИКТ в течение 2-х недель на анергию, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение, депрессию и дальнейшее снижение их к 4-ой неделе лечения. Оланзапин показал постепенное снижение этих симптомов на всем протяжении лечения. При применении галоперидола отмечалось значительное снижение показателей нарушений мышления, возбуждения и параноидного поведения во 2-ую неделю лечения и дальнейшая тенденция к кушированию этой симптоматики.

Существенные различия были выявлены при

Таблица 3.

Показатели выполнения когнитивных тестов на внимание и память в процессе лечения оланзапином, ФИКТ и галоперидолом.

		Здоровые	Фон	2-ая неделя лечения			4-ая неделя лечения			6-ая неделя лечения	
				Олан-н	ФИКТ	Гал-л	Олан-н	ФИКТ	Гал-л	Олан-н	Гал-л
Тест 10 слов	Макс. число сл.	9,93 ±0,07	6,69 ±0,27	7,94 ±0,32**	8,38 ±0,46**	7,25 ±0,25**	8,50 ±0,29***	8,23 ±0,44**	8,00 ±0,42	8,88 ±0,24***	7,75 ±0,31
	Сред. число сл.	8,87 ±0,13	5,41 ±0,27	6,06 ±0,30***	6,59 ±0,38**	5,39 ±0,28	7,15 ±0,29***	6,69 ±0,36**	6,06 ±0,39	7,49 ±0,26***	5,70 ±0,34
Тест Бенгтона	Общий балл	6,50 ±0,43	1,46 ±0,28	2,50 ±0,45*	3,23 ±0,50***	1,00 ±0,42	3,94 ±0,49***	6,31 ±0,33***	1,13 ±0,48	5,13 ±0,52***	1,50 ±0,60
	Ошибки	4,64 ±0,72	20,62 ±1,49	13,81 ±1,57**	11,15 ±1,32***	24,00 ±3,96	10,38 ±1,40***	5,31 ±0,60***	22,50 ±4,25	6,94 ±0,89***	22,00 ±4,64
Тест Струпа	1 часть (сек)	20,85 ±0,94	41,28 ±7,22	29,07 ±2,37**	24,73 ±1,33	36,08 ±2,76	26,55 ±1,91***	23,26 ±1,18	41,81 ±4,99	25,38 ±1,77***	35,94 ±3,68
	2 часть (сек)	53,85 ±1,70	101,36 ±8,05	100,84 ±15,70	87,84 ±5,70	102,44 ±9,48	89,31 ±11,23*	85,59 ±5,47	76,55 ±9,19	81,59 ±9,44**	71,21 ±8,64
	Ошибки	0,71 ±0,42	4,57 ±0,75	3,88 ±1,28	1,15 ±0,66	6,13 ±1,20	3,94 ±1,03	0,69 ±0,61**	5,63 ±0,65	2,69 ±0,66*	5,50 ±0,85
Шифровка	Общий балл	11,71 ±0,44	6,15 ±1,26	6,56 ±0,53	6,62 ±0,37	4,38 ±0,32	7,38 ±0,47**	6,23 ±0,39**	4,75 ±0,31	7,50 ±0,70**	5,25 ±0,53
Кратковременная память	Прямой порядок	5,07 ±0,30	3,35 ±0,30	4,31 ±0,50	4,85 ±0,27***	4,00 ±0,50	2,25 ±0,49	5,15 ±0,32***	4,00 ±0,33	4,10 ±0,31***	3,38 ±0,32
	Обратн. порядок	4,43 ±0,29	1,90 ±0,23	1,19 ±0,31	2,62 ±0,40**	2,25 ±0,37	1,38 ±0,30**	3,46 ±0,42***	1,75 ±0,16	2,60 ±0,31***	1,75 ±0,16
Ассоц. память	Число пар	9,47 ±0,24	5,74 ±0,30	6,65 ±0,79	7,01 ±0,38	6,31 ±0,39	9,26 ±5,38	7,12 ±0,38	6,69 ±0,41	7,16 ±0,44	5,81 ±0,35
Шульте	Секунды	45-50	66,90 ±4,41	71,47 ±5,65	76,75 ±5,94	68,13 ±5,22	48,64 ±5,28	66,94 ±4,90	81,39 ±11,63	45,96 ±4,56	65,08 ±5,42

*** p < 0,001 по сравнению с началом лечения

** p < 0,01

* p < 0,05

Таблица 4.

Показатели выполнения когнитивных тестов на зрительно-моторную координацию, речевые и исполнительские функции в процессе лечения оланзапином, ФИКТ и галоперидолом.

		Здоровые	Фон	2-ая неделя лечения			4-ая неделя лечения			6-ая неделя лечения	
				Олан-н	ФИКТ	Гал-л	Олан-н	ФИКТ	Гал-л	Олан-н	Гал-л
ТМГ	Часть А (сек)	38,24 ±2,58	86,41 ±5,64	68,08 ±7,75	64,74 ±5,35**	79,70 ±8,84	56,74 ±5,69**	53,32 ±4,31***	91,29 ±9,42	56,80 ±5,60**	91,20 ±9,19
	Часть Б (сек)	53,78 ±2,92	138,88 ±7,23	102,75 ±10,75*	106,24 ±10,86**	121,50 ±15,24	83,43 ±7,51***	86,98 ±4,66***	107,88 ±16,47	71,76 ±6,05***	124,71 ±18,45
БРО	ат. часть (слова)	46,14 ±2,22	27,05 ±1,56	28,94 ±2,34	30,23 ±1,52	30,00 ±3,53	32,63 ±2,12**	33,69 ±1,23***	30,75 ±3,56	35,38 ±2,09**	30,50 ±3,05
	Бук. часть (слова)	37,07 ±2,08	20,05 ±1,45	25,31 ±2,27	20,69 ±1,85	22,75 ±2,37	27,25 ±2,40	22,31 ±1,78**	24,75 ±2,13	30,06 ±2,75**	24,25 ±1,08
Лабиринты	Общий балл	15,93 ±0,78	18,15 ±5,70	13,88 ±0,88	14,46 ±0,87	14,63 ±1,36	15,50 ±0,61**	16,31 ±0,79***	14,00 ±0,96	16,50 ±0,68***	13,25 ±1,08
	Общее время, сек	101,51 ±6,80	174,06 ±15,79	138,59 ±16,23	126,04 ±12,47***	122,36 ±7,34	117,79 ±15,31	117,30 ±13,49***	114,55 ±8,74	92,09 ±8,31**	132,03 ±14,23

*** p < 0,001 по сравнению с началом лечения

** p < 0,01

* p < 0,05

оценке изменения выполнения нейрокогнитивных тестов в процессе лечения. Результаты исследований показали, что уже со 2-ой недели лечения у больных, принимающих оланзапин, улучшились показатели зрительно-моторной координации, вербальной, зрительной и рабочей памяти и редуци-

ровались нарушения кинестетического праксиса. К четвертой неделе лечения имело место улучшение зрительно-моторной координации, вербальной, зрительной, кратковременной и рабочей памяти, вербальной ассоциативной продуктивности, исполнительских функций, внимания, кинестети-

Таблица 5.

Показатели выполнения когнитивных тестов на работоспособность, пространственный гнозис, кинестетический и кинетический праксис в процессе лечения оланзапином, ФИКТ и галоперидолом.

		Здоровые	Фон	2-ая неделя лечения			4-ая неделя лечения			6-ая неделя лечения	
				Олан-н	ФИКТ	Гал-л	Олан-н	ФИКТ	Гал-л	Олан-н	Гал-л
Счет	Сложения	43,57 ±2,78	18,48 ±1,34	18,69 ±3,73	21,62 ±1,81	13,88 ±1,75	17,50 ±3,86	22,31 ±1,79	12,38 ±1,39	29,2 ±3,23***	10,63 ±1,45
	Ошибки	0,21 ±0,21	1,84 ±0,87	0	0,38 ±0,18	2,00 ±1,86	0	0,08 ±0,08**	0,13 ±0,13	0	1,13 ±0,99
ПЗО	Общий балл	0	0,81 ±0,19	0,19 ±0,10*	0,46 ±0,22	0,38 ±0,38	0,06 ±0,06**	0,46 ±0,22	0,50 ±0,27	0**	0,50 ±0,27
К-Р-Л	Общий балл	0	0,71 ±0,18	0,13 ±0,13	0,31 ±0,13**	0	0	0***	0,38 ±0,18	0	0,38 ±0,18
Проба Хэда	Общий балл	0	1,35 ±0,19	0,50 ±0,20	1,23 ±0,23**	1,38 ±0,46	0,19 ±0,10**	0,62 ±0,24***	1,50 ±0,46**	0***	1,63 ±0,50**

*** $p < 0,001$ по сравнению с началом лечения

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

ческого праксиса и пространственного гнозиса. К шестой неделе лечения сохранялись тенденции к улучшению этих когнитивных функций, а также резко возросли показатели работоспособности и ассоциативной памяти. Внимание и кинетический праксис существенно не изменились в процессе терапии оланзапином.

Во вторую неделю лечения больных методом ФИКТ значительно улучшились показатели зрительно-моторной координации, вербальной и кратковременной памяти, кинетического праксиса и пространственного гнозиса, а показатели исполнительских функций, зрительной и ассоциативной памяти уже достигли более высокого уровня. В дальнейшем, к четвертой неделе лечения сохранялась положительная динамика показателей зрительно-моторной координации, зрительной и кратковременной памяти, кинетического праксиса и пространственного гнозиса, а также значительно улучшились параметры вербальной ассоциативной продуктивности, рабочей памяти, избирательного внимания и работоспособности. В свою очередь, показатели объема внимания к зрительным раздражителям и кинестетического праксиса статистически достоверного улучшения не показали.

При лечении галоперидолом в течение 2-х недель было отмечено улучшение показателей только вербальной памяти и исполнительских функций, при этом к 4-ой неделе лечения несколько улучшились лишь исполнительские функции, тогда как параметры вербальной памяти имели тенденцию к ухудшению. На этом фоне отмечалось некоторое улучшение к 4-ой неделе уровня кинетического праксиса, которое удерживалось на одном уровне и в дальнейшем.

Таким образом, полученные нами данные убедительно продемонстрировали, что когнитивные нарушения у первично заболевших параноидной шизофренией действительно являются составляющей их клинической картины и тесно связаны с психопатологическими расстройствами как позитивного, так и негативного ряда.

Редукция психопатологических расстройств у больных параноидной шизофренией при использовании оланзапина, инсулинокоматозной терапии и галоперидола происходила не только с разным темпом, но и качественно отличалась: при лечении оланзапином психопатологическая симптоматика редуцировалась гармонично на всем протяжении лечения, ФИКТ значительно купировала симптоматику в диапазоне высоких показателей преимущественно в первые 2 недели; тогда как при лечении галоперидолом определялась преимущественно задержка и недостаточность устранения негативной симптоматики. При этом динамика когнитивных нарушений в указанных группах свидетельствует о сложных взаимодействиях психопатологических расстройств и нейрокогнитивного дефицита, как в общей клинической картине, так и по отношению к продуктивным и негативным симптомам в отдельности. Восстановление нейрокогнитивных функций во многом зависит от гармоничности редукции психопатологических расстройств и выбранного метода терапии. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии на когнитивные функции больных шизофренией, в первую очередь, оланзапина и ФИКТ, а также указывают на более тесную связь нейрокогнитивного дефицита с негативной симптоматикой, что важно учитывать при оценке эф-

фektivности лечения и возможности использования некоторых параметров оценки когнитивных функций в прогнозировании результатов терапии и социальной реабилитации больных психозами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных психозами и психотипическим расстройством на различных этапах заболевания//Социальная и клиническая психиатрия, 2001, №4. С.31-35.
2. Магомедова М.В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с уровнем социальной компетентности у больных психозами//Социальная и клиническая психиатрия, 2001, №1, С.92-98.
3. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и соавт. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель психозов//Социальная и клиническая психиатрия, 2003, Т.13, №3, С.45-52.
4. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Динамика когнитивного дефицита у больных с первым эпизодом психоза и хроническим течением болезни при лечении кветиапином (сероквель)//Психиатрия и психотерапия, 2005, №1, С.6-11.
5. Морозова М.А., Жаркова Н.Б., Бениашвили А.Г. Опыт применения атипичного нейролептика оланзапина в остром периоде психоза//Журнал невропатологии и психиатрии, 2000, Т.100, С.37-43.
6. Addington J., Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia//Schizophr. Bull. - 1999. - Vol. 25, N 1. - P.173-182.
7. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis//Br. J. Psychiatry.-1999.-Vol.174, Suppl.37.- P.16-18.
8. Barnes Th.R.E., Hutton S.B., Chapman M.J. et al. West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis//Br. J. Psychiatry. - 2000. - Vol.177. - P.207-211.
9. Dickerson F., Boronow J.J., Ringel N., Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia//Schizophr. Res. - 1996. - Vol. 21, N 2. -P. - 75-83.
10. King D.J. The effect of neuroleptics on cognitive function.//Br. J. Psychiatry, 1990. vol.157, p. 799-811.
11. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction.//Psychological Medicine, 1987, vol. 17, p.49-57.
12. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance, and neurological dysfunction//Psychol. Med. - 1987. - Vol. 17. - P.49.
13. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M.J. et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia//Am. J. Psychiat. - 1992. - Vol.149, N 9. - P.1183-1188.
14. Norman R.M.G., Malla A.K., Morrison-Stewart S.L. et al. Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia//Br. J. Psychiatry. - 1997. - Vol.170. - P.134-139.
15. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia.//Arch. Gen. Psychiatry, 2000, vol. 57, p.249-258.
16. Revicki D.A., Genduso L.A., Hamilton S.H. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychiatric disorders: quality of life clinical outcomes of a randomized clinical trial//Qual. Life Res. - 1999.- Vol. 8. - P.417-426.
17. Sharma T., Harvey Ph. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies.//University Press, Oxford, 2000, 363p.
18. Wyatt R.J., Damiani L.M., Henter I.D. First-episode schizophrenia//Br. J. Psychiatry. - 1998. - Vol. 172. Suppl. 33. - P.77-83.