

© Т.И. Вазагаева, 2015
УДК 616.895.8-085.2/3

Для корреспонденции

Вазагаева Тамара Иродионовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России
Адрес: 123367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 47, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 12» Департамента здравоохранения г. Москвы
Телефон: (499) 193-10-84
E-mail: vazagaeva@mail.ru

Т.И. Вазагаева

Влияние рисперидона на нейрокогнитивный дефицит при шизофрении

The effect of risperidone
on the neurocognitive deficit
in schizophrenia

T.I. Vazagaeva

This review article looks into possible mechanisms of neurocognitive effects of risperidone in patients with schizophrenia. Described are the results of clinical trials focusing on the impact of risperidone on neurocognitive deficit associated with dynamics of negative and positive symptoms of schizophrenia, comparative neurocognitive effects of risperidone and other antipsychotics of the first and second generation. The preliminary data are adduced confirming its favorable effect on neurocognitive indices of patients, commitment to low doses of risperidone in the maintenance phase of the pharmacotherapy of schizophrenia.

Keywords: risperidone, neurocognitive deficit, schizophrenia pharmacotherapy

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
V. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow

В обзорной статье рассматриваются возможные механизмы когнитотропных эффектов рисперидона у пациентов с шизофренией. Описываются результаты клинических исследований, посвященных изучению влияния рисперидона на нейрокогнитивный дефицит, ассоциированного с динамикой негативной и позитивной симптоматики шизофрении, сравнительных когнитотропных эффектов рисперидона и других антипсихотических препаратов первого и второго поколения. Приводятся предварительные данные, подтверждающие благоприятное воздействие на нейрокогнитивные показатели пациентов, приверженность низким дозам рисперидона на этапе поддерживающей фармакотерапии шизофрении.

Ключевые слова: рисперидон, нейрокогнитивный дефицит, фармакотерапия шизофрении

Когнитивная дисфункция при шизофрении, считающаяся со времен ранних работ Э. Крепелина и Е. Блейлера ключевым клинико-патогенетическим звеном этого заболевания, остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной психиатрии и психофармакотерапии по ряду причин. По мнению многих специалистов, когнитивный дефицит значительно коррелирует с нарушениями социального функционирования и трудоспособности и часто (не менее чем у 50% больных) определяет эти нарушения, а значит, является причиной инвалидизации пациентов, сопряженной с колоссальными экономическими затратами [35]. В ряде исследований степень когнитивных нарушений слабо коррелировала с тяжестью позитивной и негативной симптоматики шизофрении и являлась более значимым предиктором социальной дезадаптации, чем выраженность последних [14, 36].

В 1998 г. R.W. Heinrichs и K.K. Zakzanis опубликовали первый крупный систематический обзор (метаанализ) результатов более чем 200 исследований нейрокогнитивного дефицита при ши-

зофрении, проведенных с 1980 по 1997 г. [11]. Средний коэффициент когнитивных показателей на 0,92 стандартных отклонения был ниже у пациентов с шизофренией, чем в психически здоровой группе сравнения. Метаанализ исследований следующего десятилетия [4] привел примерно к такому же результату: размер эффекта заболевания на когнитивные функции составил -0,98 стандартных отклонения. Наконец, авторы последнего, наиболее крупномасштабного метаанализа 4000 исследований, опубликованного в 2013 г. [26], сообщили о среднем размере эффекта (-1,03) стандартных отклонений, причем все изученные нейрокогнитивные показатели в группе пациентов были хуже, чем в контрольной группе. Наиболее значительными были размеры эффектов по показателям скорости обработки информации (-1,25) и оперативной памяти (-1,23). Как отмечают авторы, несмотря на изменения диагностических критериев шизофрении и методов оценки нейрокогнитивных показателей, произошедшие в течение 3 десятилетий, результаты исследования отличались менее чем на 10% по сравнению с данными, полученными в более ранних обзорах. Также примечательно, что основные результаты этого исследования воспроизводились в различных регионах планеты (в пределах размера эффекта от -1,02 до -1,08), несмотря на значительные географические, культурные и языковые различия между ними.

Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении характеризуется глобальностью – он затрагивает все сферы когнитивного функционирования, является задолго до эксацербации заболевания, нередко определяясь уже в раннем детском возрасте, и сохраняется на протяжении всей жизни пациентов [12, 14]. В настоящее время наиболее выраженными когнитивными нарушениями при расстройствах шизофренического спектра считается снижение показателей вербальной и пространственной памяти, исполнительных функций, устойчивости внимания и скорости обработки информации [4, 11]. Нейрокогнитивный дефицит также выявляется у «бессимптомных» родственников, в первую очередь у родителей и сиблингов больных, с ослаблением его выраженности по мере снижения степени родства [7, 33], в связи с чем авторы предлагают рассматривать когнитивные показатели в качестве потенциальных эндофенотипов в клинко-генетических исследованиях шизофрении. Данная точка зрения согласуется с концепцией шизотаксии, предложенной Р.Е. Мееhl в 1989 г. и постулировавшей наличие у 20–50% родственников первой степени родства больных шизофренией субклинических негативных и нейропсихологических проявлений и когнитивной дисметрии [21].

В то время как другие кластеры шизофренической симптоматики – позитивные, негативные, аффективные и поведенческие расстройства –

с большей или меньшей результативностью купируются при терапии антипсихотиками, эффективность последних, в том числе и атипичных препаратов, в отношении редукции нейрокогнитивного дефицита неоднозначна. Одним из наиболее изученных препаратов когнитотропного действия является рисперидон, что связано с длительным опытом его клинического и исследовательского использования при наиболее широком среди препаратов данной фармакологической группы спектре психопатологических расстройств. Рисперидон, производное бензизоксазола, был разработан компанией «Янссен Фармацевтика» в 1970–1980-х гг. в результате исследований модели психоза, индуцированного диэтиламидом лизергиновой кислоты, приведших ученых к открытию новой мишени антипсихотического действия наряду с блокадой дофаминергических рецепторов – серотонинергическому антагонизму. Фармакодинамический профиль рисперидона характеризуется преобладанием серотонинергического 5-HT_{2A}-антагонизма над дофаминергическим D₂-антагонизмом в примерном соотношении 4:1. В то время как среди атипичных антипсихотиков рисперидон обладает наиболее выраженным D₂-антагонизмом, галоперидолу он уступает в этом отношении в 4–10 раз. Высокий аффинитет к D₂-рецепторам обуславливает мощный инцизивный эффект препарата, позволяющий применять его в купирующей терапии острых психозов, а его высокий аффинитет к 5-HT_{2A}-рецепторам снижает риск развития экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии и нейрокогнитивной дисфункции, по крайней мере в дозах до 6 мг/сут, в связи с чем препарат во многих случаях можно безопасно использовать при длительной поддерживающей терапии. Рисперидон также обладает слабо выраженными антагонизмом к 5-HT₇- и 5-HT_{1B}-рецепторам и обратным агонизмом к D₃- и 5-HT_{2C}-рецепторам, роль которых в психопатологии шизофрении и механизмах действия психотропных средств, в том числе и их когнитотропных эффектов, в настоящее время исследуется многими специалистами.

В отношении адренергических рецепторов у рисперидона слабо или умеренно выражен аффинитет с антагонистическим действием к α_{1A} -, α_{1B} - и α_{2C} -подтипам и в меньшей степени – к α_{2A} -подтипу. Сродство к α_{1A} -рецепторам обуславливает риск развития ортостатической гипотензии, требующий тщательного титрования дозы, особенно в случаях сочетанного применения препарата с гипотензивными средствами. Сродство к α_2 -рецепторам, возможно, связано с антинегативными и прокогнитивными свойствами рисперидона. Механизмы, опосредующие эти эффекты, не полностью выяснены, однако в исследованиях на животных было выявлено, что добавление антагониста α_2 -адренорецепторов к D₂-антагонисту приводит к повышению дофаминергической активности

в префронтальной коре. Подобные исследования с небольшими размерами выборок уже проведены у пациентов с шизофренией. В метаанализе результатов 8 таких исследований было установлено, что добавление α_2 -антагониста к стандартной антипсихотической терапии приводит к более выраженной редукции всех кластеров психопатологической симптоматики, включая негативные и когнитивные расстройства, вне зависимости от динамики депрессивных симптомов [10].

Кроме того, у рисперидона имеется умеренно выраженный аффинитет к гистаминергическим H_1 -рецепторам и полностью отсутствует тропность к холинорецепторам, в связи с чем соответствующие клинические эффекты – седация и сонливость – при применении препарата возникают относительно редко. Рисперидон метаболизируется цитохромом P450 CYP2D6, а его основной метаболит, 9-гидроксирисперидон, обладающий сходными фармакодинамическими эффектами, зарегистрирован как антипсихотическое средство под международным названием «палиперидон».

Результаты многочисленных исследований когнитотропных эффектов рисперидона при шизофрении демонстрировали его положительное влияние на различные нейрокогнитивные показатели, коррелировавшее с успешностью терапии позитивных и негативных симптомов шизофрении. Так, в 4-недельном исследовании, проведенном A. Rossi и соавт., отмечалось значительное повышение у пациентов общей когнитивной производительности и внимания, коррелировавшее с динамикой позитивной и негативной симптоматики, причем степень улучшения нейрокогнитивных показателей зависела от выраженности негативных симптомов до начала терапии [23]. В другом, 6-месячном, исследовании было выявлено улучшение у пациентов различных компонентов когнитивных функций, в частности эксплицитной памяти и концентрации внимания, также положительно коррелировавшее со степенью редукции других психопатологических проявлений заболевания [28]. Сходные результаты были отмечены в краткосрочном исследовании с участием подростков, в котором редукция когнитивных нарушений, главным образом исполнительных функций, положительно коррелировала с динамикой негативных симптомов [22]. Эти данные свидетельствуют о том, что успешность терапии нейрокогнитивного дефицита в существенной мере связана с эффективностью лечения остальных психопатологических проявлений расстройства, в первую очередь негативных симптомов.

В большом числе публикаций сообщалось о преимуществе рисперидона по сравнению с конвенционными антипсихотиками, прежде всего с галоперидолом, в отношении влияния на широкий спектр нейрокогнитивных показателей при шизофрении и шизоаффективном расстройстве: общую когни-

тивную продуктивность [6, 9, 29], исполнительные функции [1, 2, 6, 29], долговременную память [29, 32], пространственную рабочую память [1, 29], скорость обработки информации [29]. Негативные эффекты конвенционных антипсихотиков на когнитивные функции связываются с высокой степенью блокады дофаминовых D_2 -рецепторов и соответственно снижением дофаминовой нейротрансмиссии в мезокортикальном пути, причем степень аффинитета антипсихотика к рецепторам отрицательно коррелирует с нейрокогнитивными показателями [34]. Эти данные подтверждаются результатами нескольких клинических исследований, в которых было выявлено дозозависимое влияние антипсихотиков на долговременную память, скорость обработки информации, коэффициент интеллекта и исполнительные функции [5, 13]. По данным исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии, порог связывания D_2 -рецепторов, при превышении которого наблюдается ухудшение когнитивных функций, как и появление экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии, варьирует от 65 до 80%, в то время как купирование острой продуктивной симптоматики требует 70% занятости D_2 -рецепторов. Несмотря на то что рисперидон обладает достаточно высоким D_2 -антагонизмом и в дозах свыше 4 мг связывает не менее 70% рецепторов, его более благоприятный когнитотропный профиль по сравнению с типичными антипсихотиками обеспечивается высоким антагонизмом к $5HT_{2A}$ -рецепторам, оказывающим стимулирующее действие на дофаминергические нейроны в префронтальной коре [34].

Другим, не менее важным фактором, способствующим ухудшению когнитивных функций при терапии антипсихотиками первого поколения, является сопутствующее использование антихолинэргических препаратов, отрицательно влияющих на показатели внимания, памяти и исполнительных функций. По мнению некоторых специалистов [20, 25], игнорирование эффектов антихолинэргических средств приводит к искажению результатов сравнительных исследований когнитотропных эффектов типичных и атипичных антипсихотиков в пользу вторых, применение которых значительно реже сопровождается назначением корректоров экстрапирамидных расстройств. Вместе с тем с практической точки зрения и саму необходимость их назначения необходимо учитывать.

В ряде публикаций последнего десятилетия сообщалось об отсутствии существенных различий между когнитотропными эффектами типичных и атипичных антипсихотиков, в том числе рисперидона. Так, в одном из исследований известной программы CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), проведенной R.S. Keefe и соавт. в 2007 г., было выявлено небольшое, но существенное улучшение нейрокогнитивных функ-

ций у пациентов с шизофренией, принимавших рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон и типичный антипсихотик перфеназин в течение 6 мес при отсутствии значительных различий между препаратами [16]. Хотя некоторые авторы ссылаются на результаты CATIE как на доказательство отсутствия различий в когнитотропном влиянии антипсихотиков первого и второго поколения [19], эффекты малых и средних доз перфеназина, использовавшихся в данном исследовании, вряд ли можно экстраполировать на всю группу типичных антипсихотиков.

Сравнительные исследования влияния рисперидона и других атипичных антипсихотиков на нейрокогнитивный дефицит привели к неоднозначным результатам. Результаты систематического обзора (метаанализа) 15 исследований, посвященных данному вопросу, не показали существенных различий между рисперидоном, оланзапином, zipразидоном и кветиапином – все препараты в равной мере способствовали умеренному улучшению внимания, исполнительных функций, рабочей памяти, зрительно-пространственной ориентировке, беглости речи и распознаванию символов [15]. В другом метаанализе результатов 12 исследований сходные когнитотропные эффекты были обнаружены при применении рисперидона, оланзапина и кветиапина в показателях вербальной рабочей памяти и исполнительных функций [37]. Еще в одном крупном метаанализе результатов 10 исследований было выявлено преимущество рисперидона, кветиапина и оланзапина над амисульпридом в суммарном коэффициенте когнитивных функций и показателях исполнительных функций, в то время как в отношении показателей скорости обработки информации и внимания наилучшие результаты наблюдались у кветиапина [3]. В то же время результаты отдельных клинических исследований, непосредственно сравнивающих эффекты двух или более атипичных антипсихотиков, имеют противоречивый характер, причем в некоторых из этих работ сообщалось об отсутствии каких-либо когнитотропных эффектов у всех препаратов [18, 27]. Отсутствие согласованности в данном вопросе может быть связано с методологической разнородностью исследований с большой вариабельностью доз антипсихотиков, размеров выборок и их клинических характеристик, длительности терапии, методов оценки нейрокогнитивных функций [8, 37].

Представляют интерес данные о сравнительной эффективности рисперидона и ближайшего к нему по структуре и фармакологической активности препарата – палиперидона. Недавнее сравнительное исследование [30] терапевтических и нежелательных эффектов рисперидона и палиперидона выявило отсутствие различий в общей эффективности препаратов в отношении редукции позитивных и негативных симптомов, небольшое, но статистически

значимое преимущество палиперидона в частоте и выраженности экстрапирамидных симптомов и незначительное преимущество в редукции нейрокогнитивных расстройств, в частности рабочей памяти. В другом исследовании [17] когнитотропных эффектов палиперидона и рисперидона также было выявлено небольшое преимущество палиперидона по показателю вербальной памяти, в то время как в отношении побочных эффектов, как и общей эффективности, различий не наблюдалось.

Несмотря на то что на дозозависимость когнитотропных эффектов как типичных, так и атипичных антипсихотиков, в том числе и рисперидона, указывают многие авторы, лишь в единичных клинических исследованиях данный вопрос был изучен. В частности Н. Takeuchi и соавт. [31] провели пилотное рандомизированное контролируемое исследование влияния снижения дозы рисперидона и оланзапина на когнитивные функции пациентов с шизофренией в состоянии ремиссии. Дозы антипсихотиков были снижены на 25% в течение 4 нед и на 50% в течение последующих 24 нед, но не ниже чем до 2 и 5 мг/сут рисперидона и оланзапина соответственно [31]. К концу исследования вне зависимости от используемого антипсихотика пациенты со снижением доз по сравнению с пациентами с сохраненными на исходном уровне дозами демонстрировали улучшение как общего когнитивного функционирования, так и показателей вербальной памяти и скорости обработки информации с размером эффекта 0,95 при отсутствии признаков ухудшения психопатологического статуса. Таким образом, стратегия приверженности минимальным эффективным дозам на этапе поддерживающей терапии может стать действенной мерой, способствующей улучшению нейрокогнитивного функционирования пациентов с шизофренией.

В нескольких предварительных исследованиях с малыми размерами выборки была выявлена эффективность низких доз рисперидона в коррекции нейрокогнитивных и негативных симптомов, выявляемых у лиц с шизотаксией, близкие родственники которых страдают шизофренией. Так, в одной из этих программ с 7 участниками проводилась длительная (в течение 3–7 лет) терапия рисперидоном в дозах 1–2 мг/сут [24]. Нейропсихологическое обследование после 6–24 мес у всех участников показало значительное улучшение результатов при выполнении таких методик, как Висконсинский тест сортировки карточек, тест связи чисел и тест Струпа, что свидетельствует о повышении у них когнитивной гибкости, концентрации и переключаемости внимания. Повторное обследование через 3–4 года после прекращения терапии не выявило ухудшения когнитивных показателей. Обоснованность такого лечения также подкрепляется тем обстоятельством, что шизотаксия нередко представляет собой про-

дромальную симптоматику шизофрении, а значит, ее терапия в перспективе может способствовать снижению заболеваемости шизофренией.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о наличии у рисперидона благоприятного влияния на нейрокогнитивные функции пациентов с шизофренией. Прокогнитивное действие рисперидона в целом сопоставимо с эффектами других атипичных антипсихотиков, что с учетом его высокого инцизивного потенциала, превосходящего таковой у большинства препаратов в данной фармакологической группе, является существенной характеристикой. По сравнению с галоперидолом когнитотропный профиль рисперидона значительно более благоприятен. Благодаря своим разносторонним клиническим эффектам рисперидон за более чем 20 лет

клинического применения закрепил за собой статус эталонного антипсихотика, активно используемого психиатрами не только при терапии шизофрении, но и при многих других расстройствах психотического и непсихотического уровня. Широкому использованию рисперидона также способствует наличие у него большого числа генерических препаратов. Одним из наиболее доступных генериков рисперидона является препарат рисперидон «Органика», выпускаемый отечественной фармацевтической компанией ООО «Органика». Биоэквивалентность рисперидона «Органика» оригинальному препарату рисполент «Янссен-Силаг С.п.А.» (Италия) была подтверждена в Научном центре неврологии РАМН в 2010 г., что позволяет считать его качественным и доступным препаратом рисперидона.

Литература

1. Завьялова Н.Е. Динамика психопатологических расстройств у пациентов с острой шизофренией при применении рисперидона и галоперидола // *Соврем. терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 19–24.
2. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Нейрокогнитивный дефицит у больных параноидной шизофренией в процессе терапии кветиапином, рисперидоном и галоперидолом // *Психиатрия*. – 2005. – № 1. – С. 38–49.
3. Desamericq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, N 2. – P. 127–134.
4. Dickinson D., Ramsey M.E., Gold J.M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64, N 5. – P. 532–542.
5. Elie D., Poirier M., Chianetta J. et al. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1037–1044.
6. Gallhofer B., Bauer U., Lis S. et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1996. – Vol. 6, N 2. – P. 13–20.
7. Glahn D.C., Almasy L., Blangero J. et al. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 144B, N 2. – P. 242–249.
8. Harvey P.D., Keefe R.S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 176–184.
9. Harvey P.D., Rabinowitz J., Eerdekens M., Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, N 10. – P. 1888–1895.
10. Hecht E.M., Landy D.C. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis // *Schizophr. Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 202–206.
11. Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology*. – 1998. – Vol. 12, N 3. – P. 426–445.
12. Hill S.K., Schuepbach D., Herbener E.S. et al. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 68, N 1. – P. 49–63.
13. Hori H., Noguchi H., Hashimoto R. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 86. – P. 138–146.
14. Hughes C., Kumari V., Soni W. et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 59, N 2–3. – P. 137–146.
15. Keefe R.S., Silva S.G., Perkins D.O., Lieberman J.A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 201–222.
16. Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M. et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64, N 6. – P. 633–647.
17. Kim S.W., Chung Y.C., Lee Y.H. et al. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 267–274.
18. Kucharska-Pietura K., Tylec A., Czernikiewicz A., Mortimer A. Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – Vol. 18, N 1. – P. 44–49.
19. Marder S.R., Boshes R.A. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy // *Harv. Rev. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 15, N 5. – P. 245–258.
20. McGurk S.R., Green M.F., Wirshing W.C. et al. Antipsychotic and anticholinergic effects on two types of spatial memory in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 68. – P. 225–233.
21. Meehl P.E. Schizotaxia revisited // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46. – P. 935–944.

22. Remberk B., Namyslowska I., Rybakowski F. Cognition and communication dysfunctions in early-onset schizophrenia: effect of risperidone // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, N 2. – P. 348–354.
23. Rossi A., Mancini F., Stratta P. et al. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 95, N 1. – P. 40–43.
24. Rybakowski J.K., Drozd W., Borkowska. Long-term administration of the low-dose risperidone in schizotaxia subjects // *Hum. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 407–412.
25. Sakurai H., Bies R.R., Stroup S.T. et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Cognition in Schizophrenia: Analysis of the CATIE Data // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39, N 3. – P. 564–574.
26. Shafer J., Giangrande E., Weinberger D.R., Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 150, N 1. – P. 42–50.
27. Selva-Vera G., Balanza-Martinez V., Salazar-Fraile J. et al. The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15, N 10. – P. 47.
28. Stip E., Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia // *Can. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 41, N 8. – P. 35–40.
29. Suzuki H., Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia // *Hum. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 470–475.
30. Suzuki H., Gen K., Inoue Y., Hibino H. et al. The influence of switching from risperidone to paliperidone on the extrapyramidal symptoms and cognitive function in elderly patients with schizophrenia: a preliminary open-label trial // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 58–62.
31. Takeuchi H., Suzuki T., Remington G. et al. Effects of Risperidone and Olanzapine Dose Reduction on Cognitive Function in Stable Patients With Schizophrenia: An Open-Label, Randomized, Controlled, Pilot Study // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39, N 5. – P. 993–998.
32. Thornton A.E., Van Snellenberg J.X., Sepehry A.A., Honer W. The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review // *J. Psychopharmacol. (Oxford, England)*. – 2006. – Vol. 20, N 3. – P. 335–346.
33. Tuulio-Henriksson A., Arajarvi R., Partonen T. et al. Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 54, N 6. – P. 623–628.
34. Uchida H., Rajji T.K., Mulsant B.H. D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 571–575.
35. Velligan D.I., Mahujin R.K., Diamond P.L. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1997. – Vol. 25. – P. 21–31.
36. Ventura J., Thames A.D., Wood R.C. et al. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits // *Schizophr. Res.* – 2010. – Vol. 121, N 1–3. – P. 1–14.
37. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 457–472.