



УДК УДК 616.895.8–085.214-073.97
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-15-22>



Сравнительный анализ электроэнцефалограммы у больных шизофренией, получающих различные атипичные антипсихотики

Галкин С.А.¹, Корнетова Е.Г.^{1,2}, Иванова С.А.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести комплексный анализ записей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) больных шизофренией, получавших атипичные антипсихотики в режиме монотерапии.

Материалы и методы. Обследованы 94 больных шизофренией в возрасте 33 [28; 40] лет с длительностью заболевания 10 [4; 15] лет. Сформировано пять групп пациентов на основании принимаемых ими антипсихотических препаратов: 1) рисперидон – 31 пациент; 2) кветиапин – 20; 3) арипипразол – 11; 4) оланзапин – 13; 5) клозапин – 19 пациентов. ЭЭГ регистрировалась во время бодрствования с закрытыми глазами (фоновая проба), 3-минутной гипервентиляции и ритмической фотостимуляции у всех пациентов. Для описания и интерпретации полученных записей использовалась классификация ЭЭГ по J. Micoulaud-Franchi и соавт.

Результаты. Изменения (модификации) на ЭЭГ (класс > 1А) наблюдались у 61,7% ($n = 58$) пациентов. В группе пациентов, принимавших рисперидон, модификации ЭЭГ были обнаружены у 48,4%, кветиапин – 70%, арипипразол – 63,6%, оланзапин – 61,5%, клозапин – 73,7%. Частота эпилептиформных паттернов у пациентов была статистически значимо выше при приеме оланзапина по сравнению с рисперидоном ($p = 0,033$) и клозапином ($p = 0,032$). Замедление ЭЭГ (класс > 1) чаще наблюдалось у больных, принимавших клозапин – 63,2% ($n = 12$), оланзапин – 61,5% ($n = 8$) и кветиапин – 60% ($n = 12$). Реже медленные волны на ЭЭГ встречались у больных, принимавших арипипразол – 45,5% ($n = 5$) и рисперидон – 45,2% ($n = 14$). В группе больных с замедлением ЭЭГ (класс > 1) хлорпромазиновый эквивалент оказался статистически значимо выше по сравнению с пациентами с нормальной ЭЭГ ($p = 0,00046$).

Заключение. Полученные данные демонстрируют изменения показателей ЭЭГ в процессе терапии отдельными атипичными антипсихотиками и свидетельствуют об их дозозависимом эффекте на биоэлектрическую активность мозга.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, терапия, электроэнцефалография, замедление, пароксизмальная активность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения госзадания № 075–01392–23–00 «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», № 123041900006–4.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

✉ Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru

Для цитирования: Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Сравнительный анализ электроэнцефалограммы у больных шизофренией, получающих различные атипичные антипсихотики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):15–22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-15-22>.

Comparative analysis of EEG in patients with schizophrenia receiving various atypical antipsychotics

Galkin S.A.¹, Kornetova E.G.^{1,2}, Ivanova S.A.^{1,2}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences*

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² *Siberian State Medical University*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To conduct a comprehensive analysis of EEG recordings of schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics as monotherapy.

Materials and methods. We examined 94 patients with schizophrenia aged 33 [28; 40] years with a disease duration of 10 [4; 15] years. The patients were divided into 5 groups depending on the antipsychotic drugs they took: 1) risperidone – 31 patients; 2) quetiapine – 20 patients; 3) aripiprazole – 11 patients; 4) olanzapine – 13 patients; 5) clozapine – 19 patients. EEG was recorded during wakefulness with closed eyes (background test), 3-minute hyperventilation, and rhythmic photostimulation in all patients. To describe and interpret the received recordings, the EEG classification according to J. Micoulaud – Franchi et al. was used.

Results. EEG modifications (score > 1A) were observed in 61.7% ($n = 58$) of patients. In the group of patients receiving risperidone, EEG modifications were found in 48.4% of cases, in patients taking quetiapine – in 70% of cases, aripiprazole – in 63.6% of cases, olanzapine – in 61.5% of cases, clozapine – in 73.7% of cases. The frequency of epileptiform patterns in patients receiving olanzapine was significantly higher than in those taking risperidone ($p = 0.033$) and clozapine ($p = 0.032$). Slowing in the EEG (score > 1) was more often observed in patients taking clozapine – 63.2% ($n = 12$), olanzapine – 61.5% ($n = 8$), and quetiapine – 60% ($n = 12$). Slower EEG waves were less common in patients receiving aripiprazole – 45.5% ($n = 5$) and risperidone – 45.2% ($n = 14$). In the group of patients with EEG slowing (score > 1), the dose of chlorpromazine equivalent was significantly greater compared to patients with normal EEG ($p = 0.00046$).

Conclusion. The data obtained demonstrate changes in EEG parameters during monotherapy with atypical antipsychotics and indicate their dose-dependent effect on the bioelectrical activity of the brain.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, therapy, electroencephalography, slowing, paroxysmal activity

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted within the state assignment No. 075–01392–23–00 “Personalized diagnosis and therapy of patients with co-occurring schizophrenia and affective spectrum disorders”, registration number 123041900006–4.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study and have their personal data processed. The study was approved by the local Ethics Committee at Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 157 of 18.11.2022).

For citation: Galkin S.A., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Comparative analysis of EEG in patients with schizophrenia receiving various atypical antipsychotics. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):15–22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-15-22>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение влияния психотропных лекарственных препаратов на электроэнцефалограмму (ЭЭГ) человека началось еще в первой половине прошлого столетия. Основоположник электроэнцефалографии Н. Berger описал в 1933 г. изменения на ЭЭГ, вызванные барбитуратами и морфином [1]. Первые исследования, в которых сообщалось об аномалиях, вызванных антипсихотическими препаратами, появились в начале 1970-х гг. на примере фенотиазина [2]. Н. Dasberg, S. Robinson в 1970–1971 гг. описали изменения, связанные с токсическими эффектами препаратов, которые оказались вторичными по отношению к ранее существовавшим церебральным нарушениям [2, 3]. Антипсихотики фенотиазинового ряда вызывали небольшое замедление, увеличение амплитуды, синхронизацию и расширение зонального представительства альфа-активности на ЭЭГ [2, 3]. Н. Dasberg [3] объяснял, что посредством влияния антипсихотиков на ЭЭГ происходит изменение поведения человека.

Как известно, у многих пациентов с психическими расстройствами наблюдаются различные изменения на ЭЭГ [4–8]. Примерно у 20–40% пациентов с расстройствами настроения и у 20–60% пациентов с шизофренией выявляются стойкие нарушения биоэлектрической активности мозга [8, 9]. У относительно высокого процента больных шизофренией обнаруживаются изменения на ЭЭГ в виде генерализованной медленноволновой активности (дельта- и тета-волны), асимметрии, наличия острых волн и комплексов спайк–волна (пароксизмальные паттерны) [9].

Тем не менее в метаанализе S. O'Sullivan и соавт. предположили, что большинство изменений на ЭЭГ у больных с психическими расстройствами можно объяснить приемом психотропных препаратов. В таком случае ЭЭГ не может быть использована для диагностики психических заболеваний [10]. Однако ЭЭГ может помочь в определении того, принимают ли пациенты, страдающие психическими расстройствами, прописанные им препараты, или вызывают ли различные дозы лекарственных средств побочные эффекты со стороны центральной нервной системы [10, 11].

Прием антипсихотиков различного спектра действия, так или иначе, сопровождается изменениями на ЭЭГ. В литературе в основном сообщается об общем замедлении фоновой активности, увеличении пароксизмальной тета- или дельта-активности и развитии эпилептиформных разрядов [12–14]. Несмотря на появление различных новых препаратов из группы антипсихотиков за последние 30 лет, всего

несколько исследований были посвящены изменениям на ЭЭГ, вызванными приемом атипичных антипсихотиков [13, 15–18]. Ряд авторов предполагают, что изменения на ЭЭГ, связанные с приемом некоторых антипсихотиков, связаны с хорошим терапевтическим ответом [14].

F. Centorrino и соавт. [15] показали, что изменения на ЭЭГ оказались более тяжелыми при применении антипсихотиков второго поколения, чем первого, с высоким риском «модификаций ЭЭГ» при применении клозапина (47,1%) и оланзапина (38,5%), умеренным риском при применении рисперидона (28%). В их исследовании тяжелые модификации (спайковые разряды) наблюдались для клозапина (5,9%), оланзапина (7,7%) и рисперидона (4,0%), но не для галоперидола [15]. Факторами риска, способствовавшими значительным изменениям на ЭЭГ, были наличие артериальной гипертензии, применение атипичного антипсихотика, наличие биполярного аффективного расстройства и пожилой возраст.

F. Pillmann и соавт. [16], анализируя ЭЭГ у 43 пациентов, получавших оланзапин, показали усиление диффузного замедления (48,8%), прерывистого замедления (34,9%) и эпилептиформной активности у некоторых пациентов (9,3%). В исследовании с участием 54 пациентов, получавших оланзапин, обнаружено значительное замедление ЭЭГ (70,4%), появление острых волн (22,2%) и пароксизмальных разрядов медленных волн (14,8%) [17]. Комбинация оланзапина с другими антипсихотиками увеличивала количество модификаций ЭЭГ, в то время как совместное лечение с бензодиазепинами уменьшало количество изменений на ЭЭГ [17].

В другом исследовании оценивали ЭЭГ у 81 пациента, получавшего монотерапию кветиапином, оланзапином или галоперидолом [18]. У одного пациента (5%), получавшего кветиапин, у 13 (35%) пациентов, получавших оланзапин, и у 5 (22,8%) пациентов, получавших галоперидол, были выявлены побочные изменения на ЭЭГ. Эпилептиформная активность наблюдалась только у 4 пациентов (10,8%), получавших оланзапин [18].

Таким образом, распространенность изменений/модификаций ЭЭГ, по-видимому, различается в зависимости от типа принимаемого антипсихотика. Распространенность изменений ЭЭГ у людей, принимающих клозапин, колеблется от 25 до 53% по данным исследований [13, 15]. Кветиапин вызывает меньше изменений на ЭЭГ [18]. Однако количество ЭЭГ-исследований весьма ограничено.

В связи с этим целью нашего исследования было провести комплексный анализ записей ЭЭГ больных шизофренией, получавших атипичные антипсихо-

тики в режиме монотерапии. Мы предположили, что изменения на ЭЭГ могут зависеть от дозы принимаемых антипсихотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с поправками 1975–2013 гг. и одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022). Все обследуемые пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Отбор пациентов для участия в исследовании осуществлялся на базе клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Всего в исследовании приняли участие 94 больных шизофренией (50 мужчин и 44 женщины) в возрасте 33 [28; 40] лет, длительность заболевания – 10 [4; 15] лет, возраст манифестации шизофренического процесса – 23 [20; 28] года. Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18–60 лет, верифицированный диагноз шизофрении по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие выраженных органических, неврологических и соматических расстройств, приводящих к органной недостаточности, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты на момент включения в исследование получали базисную терапию препаратами из группы антипсихотиков в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России, длительность терапии составила 4 [1; 9] года. Было сформировано пять групп пациентов на основании принимаемых ими антипсихотических препаратов: 1) рисперидон – 31 пациент; 2) кветиапин – 20; 3) арипипразол – 11; 4) оланзапин – 13; 5) клозапин – 19 пациентов. Все дозы принимаемой терапии были приведены к единому образцу в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq).

Проведение ЭЭГ осуществлялось в электрически экранированной комнате с приглушенным светом. Пациенты во время исследования находились в состоянии спокойного расслабленного бодрствования в положении сидя. Электроэнцефалографию записывали с помощью энцефалографа NEUROFAX EEG–1200K (Nihon Kohden, Япония) по международной системе 10–20%, монополярно в 16 стандартных отведениях: F_p1 , F_p2 , F_3 , F_4 , F_7 , F_8 , C_3 , C_4 , P_3 , P_4 , O_1 , O_2 , T_3 , T_4 , T_5

и T_6 , с частотой дискретизации 1 кГц, Fz в качестве электрода заземления и референтными электродами на мочках ушей. ЭЭГ регистрировалась во время бодрствования с закрытыми глазами (фоновая проба), 3-минутной гипервентиляции и ритмической фотостимуляции у всех пациентов, в первой половине дня (между 9.00 и 12.00), после завтрака. Общая длительность записи ЭЭГ составляла не менее 15 мин.

Все пациенты в течение записи ЭЭГ находились под наблюдением врача функциональной диагностики, и в случае выявления признаков засыпания или ЭЭГ-признаков сонливости запись прекращалась. Анализ и интерпретация данных ЭЭГ осуществлялись двумя опытными сертифицированными врачами-нейрофизиологами независимо друг от друга. В случае разногласий в интерпретации данных ЭЭГ подвергались повторной оценке и обсуждению для достижения консенсуса. Для описания и интерпретации полученных записей использовалась классификация ЭЭГ по J. Micoulaud-Franchi и соавт. [19], разработанная для оценки влияния психотропных препаратов (табл. 1).

Таблица 1

| Модификации ЭЭГ по J. Micoulaud-Franchi и соавт. | | | |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Оценка замедления | | Оценка пароксизмальной активности | |
| Класс | Признак | Класс | Признак |
| 1 | Норма (доминирует альфа-активность) | A | Отсутствует |
| 2 | Тета-волны | B | Эпилептиформные разряды или острые волны во время гипервентиляции или фотостимуляции |
| 3 | Тета-волны с дельта-вспышками | C | Эпилептиформные разряды или острые волны в течение всей записи |
| 4 | Дельта-волны | D | Длительные эпилептиформные разряды |

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows v. 12.0 (StatSoft Inc.). Проверка на согласие с законом нормального распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным типом распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах n (%). Для сравнения показателей ЭЭГ (типы ЭЭГ по J. Micoulaud-Franchi и

соавт.) использовался критерий χ^2 . Сравнение среднесуточных доз антипсихотиков в соответствии с изменениями на ЭЭГ проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости *p* был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным, изменения (модификации) на ЭЭГ (класс > 1А) наблюдались у 61,7% (*n* = 58) пациентов, включенных в данное исследование. В группе пациентов, принимавших рисперидон, модификации ЭЭГ были обнаружены у 48,4%, кветиапин – 70%, арипипразол – 63,6%, оланзапин – 61,5%, клозапин – 73,7% (табл. 2).

Эпилептиформные паттерны (класс В и С) чаще выявлялись в группе больных, принимавших оланзапин, – 30,7% (*n* = 4). Реже пароксизмальная активность обнаруживалась у больных, принимавших кветиапин – 20% (*n* = 4), арипипразол – 18,2% (*n* = 2), рисперидон – 12,9% (*n* = 4) и клозапин – 10,5% (*n* = 2). Частота эпилептиформных паттернов у па-

циентов была статистически значимо выше при приеме оланзапина по сравнению с рисперидоном (*p* = 0,033) и клозапином (*p* = 0,032).

Замедление ЭЭГ (класс > 1) чаще наблюдалось у больных, принимавших клозапин – 63,2% (*n* = 12), оланзапин – 61,5% (*n* = 8) и кветиапин – 60% (*n* = 12). Реже медленные волны на ЭЭГ встречались у больных, принимавших арипипразол – 45,5% (*n* = 5) и рисперидон – 45,2% (*n* = 14). Однако, согласно критерию χ^2 , данные различия статистической значимости не достигли (*p* > 0,05). Пациентов с крайне тяжелыми модификациями ЭЭГ (класс 4С или 4D) в исследуемой выборке обнаружено не было.

Корреляций между наличием (класс > 1А), тяжестью изменений ЭЭГ (классы 2 и 3, В и С) и клиническими данными (возраст, длительность заболевания, возраст манифестации шизофренического процесса и длительность терапии), собранными из историй болезни пациентов, нам обнаружить также не удалось (*p* > 0,05).

Результаты сравнения среднесуточных доз антипсихотиков в зависимости от наличия или отсутствия изменений на ЭЭГ представлены в табл. 3.

Таблица 2

| Процент изменений на ЭЭГ (класс > 1А) в зависимости от типа принимаемого атипичного антипсихотика у больных шизофренией | | | | | |
|---|----------|--|--|------------------------------|------|
| Антипсихотик | <i>n</i> | Возраст пациентов, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃] | Доза CPZeq, мг/сут, <i>M</i> ± <i>SD</i> | Модификации ЭЭГ (класс > 1А) | |
| | | | | <i>n</i> | % |
| Рисперидон | 31 | 35 [29; 39] | 290,3 ± 89,8 | 15 | 48,4 |
| Кветиапин | 20 | 33 [25; 45] | 598,6 ± 455,3 | 14 | 70 |
| Арипипразол | 11 | 30 [21; 35] | 193,9 ± 80 | 7 | 63,6 |
| Оланзапин | 13 | 34 [27; 40] | 307,7 ± 171,8 | 8 | 61,5 |
| Клозапин | 19 | 33 [32; 44] | 163,3 ± 79,9 | 14 | 73,7 |

Таблица 3

| Сравнение среднесуточных доз атипичных антипсихотиков в соответствии с наличием (класс > 1А) и отсутствием изменений на ЭЭГ у больных шизофренией | | | | | |
|---|------------------------------|---|-----------------------------------|---|----------|
| Антипсихотик | Модификации ЭЭГ (класс > 1А) | | Отсутствие изменений (класс = 1А) | | <i>p</i> |
| | <i>n</i> | Доза, CPZeq, мг/сут, <i>M</i> ± <i>SD</i> | <i>n</i> | Доза, CPZeq, мг/сут, <i>M</i> ± <i>SD</i> | |
| Рисперидон | 15 | 296,7 ± 81,2 | 16 | 284,4 ± 99,5 | 0,452 |
| Кветиапин | 14 | 657,9 ± 503,4 | 6 | 460,3 ± 310 | 0,291 |
| Арипипразол | 7 | 190,4 ± 103,1 | 4 | 199,9 ± 101,2 | 0,993 |
| Оланзапин | 8 | 262,5 ± 178,8 | 5 | 380 ± 148,3 | 0,754 |
| Клозапин | 14 | 168,1 ± 82,4 | 5 | 150 ± 79,5 | 0,909 |
| Все | 58 | 335,3 ± 272,6 | 36 | 298,9 ± 176,1 | 0,00029* |

Здесь и в табл. 5 * достоверность статистических различий при *p* < 0,05.

Статистически значимых различий в среднесуточных дозах (мг/сут) атипичных антипсихотиков между пациентами без изменений на ЭЭГ и пациентами с модификациями ЭЭГ не выявлено (рисперидон: *p* = 0,452; кветиапин: *p* = 0,291; арипипразол: *p* = 0,993; оланзапин: *p* = 0,754; клозапин: *p* = 0,909). Однако когда дозы всех антипсихотиков были

усреднены, можно наблюдать, что у пациентов с изменениями на ЭЭГ (класс > 1А) хлорпромазиновый эквивалент статистически значимо выше (*p* = 0,00029).

В табл. 4 и 5 приведены результаты сравнения среднесуточных доз в зависимости от оценки пароксизмальной активности и замедления ЭЭГ.

Таблица 4

| Сравнение среднесуточных доз атипичных антипсихотиков в зависимости от оценки пароксизмальной активности | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------|
| Антипсихотик | Модификации ЭЭГ (класс > А) | | Отсутствие изменений (класс = А) | | p |
| | n | Доза CPZeq, мг/сут, M ± SD | n | Доза CPZeq, мг/сут, M ± SD | |
| Рisperидон | 4 | 250 ± 129,1 | 27 | 296,3 ± 84,3 | 0,191 |
| Кветиапин | 4 | 631,9 ± 132,5 | 16 | 590,3 ± 126,8 | 0,261 |
| Арипипразол | 2 | 199,9 ± 41,4 | 9 | 170,3 ± 45,5 | 0,177 |
| Оланзапин | 4 | 200 ± 141,4 | 9 | 225,5 ± 168,5 | 0,848 |
| Клозапин | 2 | 121,8 ± 39,8 | 17 | 168,2 ± 82,7 | 0,725 |
| Все | 16 | 323,2 ± 153,8 | 78 | 320,9 ± 156,3 | 0,171 |

Таблица 5

| Сравнение среднесуточных доз атипичных антипсихотиков в зависимости от оценки замедления ЭЭГ | | | | | |
|--|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Антипсихотик | Модификации ЭЭГ (класс >1) | | Отсутствие изменений (класс = 1) | | p |
| | n | Доза CPZeq, мг/сут, M ± SD | n | Доза CPZeq, мг/сут, M ± SD | |
| Рisperидон | 14 | 289,3 ± 78,9 | 17 | 291,2 ± 100,4 | 0,386 |
| Кветиапин | 12 | 709,4 ± 517,7 | 8 | 432,5 ± 298,4 | 0,154 |
| Арипипразол | 5 | 146,6 ± 50,6 | 6 | 133,3 ± 81,6 | 0,374 |
| Оланзапин | 8 | 262,5 ± 178,8 | 5 | 280 ± 148,3 | 0,754 |
| Клозапин | 12 | 175,8 ± 86,2 | 7 | 141,9 ± 68,3 | 0,588 |
| Все | 51 | 343,2 ± 233,93 | 43 | 295,4 ± 176,5 | 0,00046* |

Среднесуточные дозы антипсихотиков статистически значимо не отличались у больных в зависимости от наличия или отсутствия пароксизмальной активности (рисперидон: $p = 0,191$; кветиапин: $p = 0,261$; арипипразол: $p = 0,177$; оланзапин: $p = 0,848$; клозапин: $p = 0,725$) (см. табл. 4), а также от наличия или отсутствия замедления ЭЭГ (рисперидон: $p = 0,386$; кветиапин: $p = 0,154$; арипипразол: $p = 0,374$; оланзапин: $p = 0,754$; клозапин: $p = 0,588$) (см. табл. 5). Однако с учетом усредненных доз всех атипичных антипсихотиков обнаружено, что в группе больных с замедлением ЭЭГ (класс > 1) хлорпромазиновый эквивалент статистически значимо выше ($p = 0,00046$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании были изучены данные ЭЭГ 94 больных шизофренией, получавших монотерапию клозапином, оланзапином, кветиапином, арипипразолом или рисперидоном. Наибольший процент модификаций ЭЭГ (класс > 1А) был обнаружен в группе пациентов, принимавших клозапин (73,7%), что несколько выше по сравнению с данными других исследований [13, 15, 18], однако «тяжелых» модификаций (класс 4С и 4D) обнаружено не было ни в одной из групп пациентов.

Частота модификаций, связанных с наличием эпилептиформных паттернов при приеме выше-

указанных антипсихотиков, согласуется с данными исследований [13, 15, 16]. Однако в отличие от результатов исследования, проведенного F. Centorrino и соавт. [15], частота пароксизмальной активности у клозапина оказалась существенно ниже – 10,5%, тогда как для оланзапина выше – 30,7%.

Известно, что риск судорожных припадков, вызванных антипсихотиками, для оланзапина и клозапина выше, чем для рисперидона и арипипразола [20]. В связи с этим мониторинг ЭЭГ рекомендуется проводить, когда среднесуточная доза для оланзапина составляет 20 и 400 мг для клозапина [21, 22]. Как и клозапин, оланзапин может вызывать изменения на ЭЭГ, такие как появление медленных волн, острых волн и пароксизмальных медленноволновых разрядов, но риск возникновения припадков считается низким [22].

Мы не обнаружили различий в частоте пароксизмальной активности в зависимости от среднесуточных доз ни для одного антипсихотика. Таким образом, можно предположить отсутствие дозозависимого эффекта антипсихотиков на судорожную активность. Однако число пациентов с наличием эпилептиформных паттернов в нашем исследовании было невелико. Исследования на более крупных выборках могли бы подтвердить или опровергнуть данное предположение.

Замедление ЭЭГ наблюдалось у большей части исследуемых больных – 51 (54,3%), что также согла-

суется с литературными данными [15–18]. Наиболее частой модификацией, обнаруживаемой на ЭЭГ, у пациентов, принимавших антипсихотики, оказалось диффузное замедление биоэлектрической активности (73,9%). Диффузное замедление ЭЭГ часто связывают с воздействием психотропных препаратов и сравнивают с эффектом электросудорожной терапии [23]. Существует предположение, что диффузное или пароксизмальное замедление ЭЭГ при антипсихотической терапии может свидетельствовать о благоприятном исходе терапии [14]. Однако некоторые исследователи [12, 13] обнаружили, что у пациентов с большой продолжительностью терапии наблюдалось замедление ЭЭГ, и объясняли данный феномен усилением тяжести заболевания [13].

На наш взгляд, нельзя исключать влияние продолжительности болезни на эти показатели, поскольку шизофрения является процессуальной патологией [24, 25]. В нашем исследовании мы не обнаружили различий в частоте замедления ЭЭГ в зависимости от среднесуточных доз ни для одного атипичного антипсихотика, однако с учетом усредненных доз всех антипсихотиков обнаружено, что хлорпромазиновый эквивалент статистически значимо был выше в группе больных с замедлением ЭЭГ. Таким образом, мы предполагаем, что с увеличением терапевтической дозы антипсихотиков можно ожидать рост медленноволновой активности на ЭЭГ и, как следствие, общего замедления биоэлектрической активности мозга. Еще одним важным результатом исследования стал тот факт, что влияние антипсихотиков на ЭЭГ оказалось соответствующим спектру их атипичности, описанному M. Carli и соавт. [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило несколько интересных результатов. Во-первых, наиболее частые изменения на ЭЭГ наблюдались у пациентов, принимавших клозапин, по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Эти изменения в большей степени относились к замедлению ЭЭГ. Во-вторых, в группе пациентов, принимавших оланзапин, наиболее часто обнаруживались эпилептиформные паттерны по сравнению с другими антипсихотиками, хотя оланзапин также вызывал и замедление ЭЭГ. В-третьих, нами обнаружен дозозависимый эффект приема атипичных антипсихотиков в отношении замедления ЭЭГ. Более высокий процент замедления ЭЭГ, по-видимому, связан с более высокими дозами хлорпромазинового эквивалента. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости использования электроэнцефалографии при мониторинге терапии антипсихотическими препаратами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Galderisi S., Sannita W.G. Pharmaco-EEG: A history of progress and a missed opportunity. *Clin. EEG Neurosci.* 2006;37(2):61–65. DOI: 10.1177/155005940603700204.
- Dasberg H., Robinson S. The influence of anti-psychotic drugs on the EEG of mental patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1970; 8(6):643.
- Dasberg H., Robinson S. Electroencephalographic variations following anti-psychotic drug treatment. (Diagnostic and prognostic significance). *Dis. Nerv. Syst.* 1971;32(7):472–478.
- Galkin S.A., Roshchina O.V., Kisel N.I., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Clinical and neurophysiological characteristics of alcohol dependence and its comorbidity with affective disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2021;51(6):720–723. DOI: 10.1007/s11055-021-01127-w.
- Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Левченко Н.С., Олейчик И.В., Изнак А.Ф. Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения. *Психиатрия.* 2020;18(3):14–21. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21.
- Арзуманов Ю.Л., Лапин И.А., Мещеряков А.Ф., Бродянский В.М., Абакумова А.А., Винникова М.А. и др. Электрофизиологические корреляты генетического риска развития алкогольной зависимости. *Вопросы наркологии.* 2016;(2):5–23.
- Галкин С.А., Пешковская А.Г., Рощина О.В., Кисель Н.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Особенности мозговой активности при алкогольной зависимости в задаче на ингибиторный контроль. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(4):38–45. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-38-45.
- Kutepov I.E., Krysko A.V., Dobriyan V.V., Yakovleva T.V., Krylova E.Yu., Krysko V.A. Visualization of eeg signal entropy in schizophrenia. *Scientific Visualization.* 2020;12(1):1–9. DOI: 10.26583/sv.12.1.01.
- Boutros N.N. Psychotic and Affective Disorders. In: Standard EEG: A Research Roadmap for Neuropsychiatry. *Springer, Cham.* 2013. DOI: 10.1007/978-3-319-04444-6_11.
- O'Sullivan S.S., Mullins G.M., Cassidy E.M., McNamara B. The role of the standard EEG in clinical psychiatry. *Hum. Psychopharmacol.* 2006;21(4):265–271. DOI: 10.1002/hup.767.
- Itil T.M. The use of electroencephalography in the practice of psychiatry. *Psychosomatics.* 1982;23(8):799–803. DOI: 10.1016/S0033-3182(82)73079-8.
- Aiyer R., Novakovic V., Barkin R.L. A systematic review on the impact of psychotropic drugs on electroencephalogram waveforms in psychiatry. *Postgrad. Med.* 2016;128(7):656–664. DOI: 10.1080/00325481.2016.1218261.
- Dias Alves M., Micoulaud-Franchi J.A., Simon N., Vi-on-Dury J. Electroencephalogram modifications associated with atypical strict antipsychotic monotherapies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018;38(6):555–562. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000953.
- Kikuchi Y.S., Sato W., Ataka K., Yagisawa K., Omori Y., Kanbayashi T., Shimizu T. Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10:1973–1978. DOI: 10.2147/NDT.S69784.

15. Centorrino F., Price B.H., Tuttle M., Bahk W.M., Hennen J., Albert M.J. et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry*. 2002;159(1):109–115. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.109.
16. Pillmann F., Schlote K., Broich K., Marneros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2000;150(2):216–219. DOI: 10.1007/s002130000426.
17. Wichniak A., Szafranski T., Wierzbicka A., Waliniowska E., Jernajczyk W. Electroencephalogram slowing, sleepiness and treatment response in patients with schizophrenia during olanzapine treatment. *J. Psychopharmacol.* 2006;20(1):80–85. DOI: 10.1177/0269881105056657.
18. Amann B.L., Pogarell O., Mergl R., Juckel G., Grunze H., Mulert C., Hegerl U. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum. Psychopharmacol.* 2003;18(8):641–646. DOI: 10.1002/hup.537.
19. Micoulaud-Franchi J.A., Balzani C., Faugere M. Neurophysiologie clinique en psychiatrie : 1 – Techniques, vocabulaires et indications de l'électroencéphalographie conventionnelle. *Annales Médico-psychologiques, Revue Psychiatrique*. 2013;171(5):334–341. DOI: 10.1016/j.amp.2013.04.005.
20. Wu C.S., Wang S.C., Yeh I.J., Liu S.K. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 2016;77(5):e573–579. DOI: 10.4088/JCP.15m09898.
21. Varma S., Bishara D., Besag F.M., Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2011;1(2):47–66. DOI: 10.1177/2045125311405566.
22. Degner D., Nitsche M.A., Bias F., Rütger E., Reulbach U. EEG alterations during treatment with olanzapine. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011;261(7):483–488. DOI: 10.1007/s00406-011-0208-4.
23. Matsuura M., Yoshino M., Ohta K., Onda H., Nakajima K., Kojima T. Clinical significance of diffuse delta EEG activity in chronic schizophrenia. *Clin. Electroencephalogr.* 1994;25(3):115–121. DOI: 10.1177/155005949402500309.
24. Марусин А.В., Корнетов А.Н., Сваровская М.Г., Вагайцева К.В., Павленюк Е.С., Степанов В.А. Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(5):83–96. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-83-96.
25. Kornetov A. Old age psychiatry: training in Siberia. *Mental Health Reforms*. 2002;7(2):7–8.
26. Carli M., Kolachalam S., Longoni B., Pintaudi A., Baldini M., Aringhieri S. et al. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):238. DOI: 10.3390/ph14030238.

Вклад авторов

Галкин С.А. – нейрофизиологическое обследование пациентов, анализ данных, написание статьи. Корнетова Е.Г. – разработка дизайна и концепции исследования, клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки, проверка критически важного интеллектуального содержания. Иванова С.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Галкин Станислав Алексеевич – канд. мед. наук, науч. сотрудник, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, s01091994@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, зав. отделением эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ivanovaniipz@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

✉ Галкин Станислав Алексеевич, e-mail: s01091994@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.06.2023;
одобрена после рецензирования 22.06.2023;
принята к публикации 14.09.2023