

Эффективность и переносимость амисульприда (Солиан) при обострениях шизофрении

(Российское открытое мультицентровое несравнительное клиническое исследование)

Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Александровский Ю.А., Капилетти С.Г., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Рывкин П.В., Шафаренко А.А.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ: Было обследовано 59 больных (26 (44,1%) мужчин и 33 (55,9%) женщин, средний возраст – $40,5 \pm 11,8$ лет) с обострением шизофрении, преимущественно параноидной (49,2%) (DSM-IV). Больные получали монотерапию амисульпридом в течение 8 недель в средней дозе $480 \pm 176,5$ мг, диапазон доз составлял 100–800 мг/сут. Оценка клинической эффективности проводилась в 0, 15, 30, и 60 дни терапии по шкалам CGI, PANSS, SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Улучшение психического состояния по Шкале CGI отмечено у 82,4% больных. Редукция суммарного балла по шкале PANSS составила 29,8%: прозитивная симптоматика редуцировалась на 35,1%, негативная – на 23,8%, общая психопатологическая – на 28,6%. Побочные эффекты наблюдались у 41,7% больных. Среди них преобладали экстрапирамидные нарушения, отмечавшиеся у 35% больных. Клинически значимых изменений в лабораторных показателях, показателях жизненно-важных функций и при ЭКГ обнаружено не было.

ВЫВОДЫ: Амисульприд является эффективным и безопасным средством купирования обострений шизофрении. Анализ динамики психопатологической симптоматики обнаружил наличие у препарата существенного общего (глобального) антипсихотического эффекта, включая быструю редукцию галлюцинаторно-бредовой и негативной симптоматики.

Введение

Появление полвека назад в клинической практике нейролептиков во многом позволило решить задачу купирования острых психотических состояний. Однако, наряду с высокой антипсихотической активностью, клиническое действие традиционных нейролептиков сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами в виде паркинсонизма, острых дискинезий, акатизии, и, наконец, крайне неблагоприятной поздней дискинезии. Применение в последние десятилетия атипичных антипсихотиков также не всегда позволяет добиться качественного клинического эффекта, в том числе вследствие развития метаболических и нейроэндокринных побочных явлений. В настоящее время атипичные антипсихотики уже не рассматриваются как один однородный класс препаратов. Вследствие различий фармакологического профиля они отличаются некоторыми особенностями клинической эффективности и переносимости, что позволяет более дифференцированно учитывать индивидуальные особенности состояния больных, включая соматическую и неврологическую сферы.

Антипсихотик амисульприд, является замещенным бензамидом. Препарат обладает высокоселективным влиянием на дофаминовые D2/D3 рецепторы, преимущественно в мезолимбических структурах и в зависимости от применяемой дозы имеет различный механизм действия (Racagni G. et al., 2004). В низких суточных дозах (50–150 мг) амисульприд преимущественно блокирует пресинаптические D3 рецепторы (Sokoloff P. et al., 1990), ответственные за осуществление отрицательной обратной связи в цепочке дофаминергической передачи, что приводит к увеличению выброса дофамина в мезинаптическое пространство и клинически проявляется в редукции негативной симптоматики и расстройств депрессивного круга у больных шизофренией (Moller H., 2005). В высоких дозах (400–1200 мг/сут) механизм дей-

ствия амисульприда связан с блокадой постсинаптических D2 рецепторов, располагающихся преимущественно в лимбической системе, что приводит к избирательному блокированию дофаминергической передачи и клинически проявляется антипсихотическим воздействием.

В настоящий момент, по данным литературы, антипсихотическая эффективность амисульприда подтверждена более чем в 20 контролируемых клинических исследованиях на материале 2214 больных шизофренией. В 11 из этих исследований амисульприд обнаружил преимущество по отношению к традиционным нейролептикам (Burns T., 2001; Leucht S, 2002) по глобальному антипсихотическому эффекту и способности воздействовать на негативную симптоматику. В остальных исследованиях антипсихотическая эффективность амисульприда значимо превосходило плацебо (Leucht S, 2004).

В сравнительных исследованиях при купировании больных с обострением шизофрении и преобладанием в клинической картине заболевания продуктивных расстройств клинический эффект амисульприда в дозе 400 – 1200 мг/сут был сопоставим с 10–30 мг/сут галоперидола (Moller H.J. et al., 1997; Carriere P. et al., 2000), 5–20 мг/сут оланзапина (Mortimer A. et al., 2004) и 4–8 мг/сут рисперидона (Sechter D., 2002; Curran M., Perry C., 2004).

Амисульприд относится к современным лекарственным средствам, характеризующимся высоким уровнем безопасности и относительно низкой частотой и выраженностью побочных реакций и нежелательных эффектов, к которым относятся повышение уровня пролактина в крови, повышение массы тела, нарушение сна, аменорея (McKeage K, Plosker GL, 2004). В сравнительном исследовании двух атипичных нейролептиков оланзапина и амисульприда, где оценивалось увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови, достоверно большее увеличение этих показателей было в группе оланзапина, в то время как в группе амисуль-

прида эти параметры возросли незначительно (*Peuskens J. et al., 2007*), такие же данные были получены и в сравнении с клозапином (*Rettenbacher M.A. et al., 2006*). В ряде исследований показана активность препарата в комбинации с другими атипичными антипсихотиками у больных с резистентностью к нейролептической терапии (*Kontaxakis V.P. et al., 2006; Ziegenbein M. et al., 2006*).

Неврологические экстрапирамидные побочные эффекты при терапии амисульпридом в сравнении с классическими нейролептиками встречаются значительно реже. Наблюдаются случаи акатизии, реже острые дистонические реакции (*Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L., 1999*). Описан 1 случай развития поздней дискинезии. (*Peritogiannis V. et al., 2004*). Считается, что за счет лучшей переносимости, при длительной терапии повышается комплаентность больных (*Linden M., Scheel T., 2006*), сокращается число обострений и госпитализаций, улучшается социальное функционирование (*Saleem P. et al., 2002*).

Данная работа является первым Российским мультицентровым исследованием по изучению клинической эффективности амисульприда, которое выполнялось в трех научно-исследовательских центрах Москвы (Московский НИИ психиатрии Росздрава, Научный центр психического здоровья РАМН, Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского).

Дизайн и методика исследования

Исследование было открытым, несравнительным. Длительность исследования на этапе купирующей терапии составляла 8 недель (до 7 суток – период «отмывки», сопровождавшийся назначением плацебо, для больных, принимавших психотропные препараты к моменту начала исследования, и 7 недель – активной терапии).

В исследование отбирались амбулаторные и госпитализированные больные в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие острой или хронической формами шизофрении параноидного (295.30), недифференцированного (295.90) или резидуального (295.60) типов в соответствии с классификацией DSM IV, и суммарным баллом не менее 60 по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS). Больным предоставлялась полная информация об исследовании с последующим обсуждением с ним и/или его родственниками. В исследование включались больные, давшие письменное информированное согласие на участие.

Критериями исключения являлись диагнозы биполярного аффективного расстройства, другие депрессивные расстройства, шизофреноподобное и шизоаффективное расстройство, суицидальные мысли, выявленные на визите Д0 или наличие более двух суицидальных попыток за последние 5 лет, а также наличие симптомов, непосредственно приводящих к преждевременному выбыванию из исследования, например, недавнее или постоянное злоупотребление лекарственными препаратами или алкоголем, за исключением никотина и кофеина; тяжелые сердечно-сосудистые, гематологические, эндокринологические или соматические заболевания, включая болезнь Паркинсона и феохромоцитому; больные с клинически значимыми отклонениями в лабораторных показателях на визите Д0 (уровни АСТ, АЛТ, ГГТ, в 3 и более раза превышающие верхние границы нормальных значений, креатинин сыворотки > 150 мкмоль/л, гемоглобин < 12 г/дл (у мужчин), < 11 г/дл (у женщин), тромбоциты < 140 000/мм³, нейтрофилы < 15000/мм³); интервал QT (Bazett) ≥ 500 мс на визите

Д0; период беременности и лактации у женщин (дополнительным требованием для больных женского пола являлось соблюдение адекватных мер контрацепции); наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к бензамидам; лечение пролонгированными антипсихотиками, если интервал между двумя инъекциями не истек перед включением в исследование (визит Д-6); больные, находящиеся в стабильном состоянии на другой антипсихотической терапии; терапевтически резистентные больные; больные, принимавшие карбонат лития или другую нормотимическую терапию на протяжении 10 дней до визита Д-6; а также больные, участвовавшие в другом клиническом исследовании в течение 3 последних месяцев.

Больной мог в любое время и по любой причине досрочно прекратить участие в исследовании по собственному решению или по решению исследователя.

Все включенные в исследование больные получали плацебо в течение вводного периода (фаза А, визиты Д-6, Д0) и препарат амисульприд в течение активного 7-недельного периода терапии (фаза В, визиты Д0 – М2).

Каждому исследовательскому центру был предоставлен набор номеров пациентов, аллокационные номера присваивались пациентам в строгом хронологическом порядке в порядке возрастания.

Доза амисульприда была выбрана на основании данных предшествующих исследований: у больных с преобладанием негативной симптоматики – 100–300 мг/сут, у больных с доминирующей позитивной симптоматикой – 400–800 мг/сут. Начальная доза амисульприда составляла 400 мг/сут (по 200 мг 2 раза в день). Таким образом, больные принимали 1 таблетку утром и одну таблетку вечером, начиная с вечера в день визита. Суточная доза амисульприда могла быть изменена (снижена или увеличена) в диапазоне от 100 до 800 мг/сут, исходя из решения исследователя об эффективности и переносимости препарата.

Прием бензодиазепинов в рекомендованных дозировках в течение последних 14 дней до визита Д-6 мог продолжаться без изменений в течение всего исследования. Бензодиазепины могли назначаться в любой момент исследования для контроля состояний возбуждения и нарушений сна. Для купирования экстрапирамидной симптоматики назначался тригексифенидил. Другие антипсихотики, антидепрессанты или нормотимики не применялись на протяжении всего исследования. В период исследования не допускалось проведение каких-либо психотерапевтических мероприятий. Пациентам давались разъяснения относительно их состояния, включая ожидаемый эффект от применения препарата.

Эффективность амисульприда оценивалась с использованием русской версии Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) (*С.Н. Мосолов, 2001*) и Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Основным критерием эффективности считалась оценка по Шкале CGI. Неврологическая переносимость препарата, в частности оценка экстрапирамидных симптомов, проводилась с использованием Шкалы Симпсон-Ангуса (SAS). Для дополнительного анализа больные были классифицированы в 3 терапевтические группы в зависимости от клинического эффекта: респондеры – больные, у которых в процессе проводимой терапии редукция суммарного балла по шкале PANSS составила более 35%, частичные респондеры – больные с редукцией суммарного балла по шкале PANSS в диапазоне 25%–35% и нон-респондеры – больные с уменьшением данного показателя менее чем на 25%. Проводилась также регистрация всех возникающих нежелательных явлений с указанием их степени тяжести, времени возникновения, связи с изучаемым

мым препаратом и продолжительности. Во время каждого визита оценивались показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, артериальное давление) и вес тела. ЭКГ исследование, а также лабораторное обследование, включавшее гематологический и биохимический анализы крови, проводились у больных на скрининговом визите (Д-6), при окончании первого этапа исследования (М2) или при прекращении пациентом приема амисульприда.

Оценки по шкалам PANSS, CGI, SAS, клиническое обследование больных, а также оценка безопасности проводились до назначения препарата (Д-6), затем в 0(Д0), 15(Д15), 30(М1), 60(М2) дни терапии.

Обеспечение качества получаемых в исследовании данных проводилось в соответствии с требованиями GCP (Good Clinical Practice).

Статистический анализ результатов исследования проводился независимой исследовательской организацией. Для оценки безопасности был использован метод анализа данных всех больных, включенных в исследование. Для оценки эффективности использовался метод анализа данных больных, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих хотя бы одну оценку эффективности после исходной. Для больных, досрочно выбывших из исследования, пропущенные данные замещались последним доступным наблюдением (LOCF). Демографические и исходные клинические характеристики больных оценивались методами описательной статистики. Для количественных данных определялись среднее значение, стандартное отклонение, медиана и диапазон значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных и относительных частот. Проверка статистической значимости динамики парамет-

ров эффективности и безопасности в процессе исследования проводилась с использованием парного t-критерия Стьюдента либо знакового критерия Вилкоксона в случаях ненормального распределения. Сравнение между группами клинической эффективности выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для количественных данных сравнение между группами эффективности выполнялось с использованием критерия χ^2 -квадрат.

Характеристика больных и терапии в исследовании

Общее число больных, включенных в исследование, составило 60 человек. Из них 52 (86,7%) больных завершили исследование с соответствии с протоколом. В ходе исследования 3 больных были потеряны из наблюдения, 5 больных были исключены исследователями по причине отзыва информированного согласия. Анализ соблюдения пациентами режима приема исследуемого препарата путем подсчета таблеток показал положительный результат в разных точках исследования от 83,1% до 94,2%. Следует отметить, что соблюдение режима терапии улучшалось к концу исследования, что может объясняться редукцией психопатологической симптоматики и формированием частичной критики у больных, а также хорошей субъективной переносимостью терапии.

Для анализа эффективности 59 из 60 больных (98,3%) были включены в выборку. Основные клинико-демографические характеристики больных представлены в таблице 1.

Среди 59 больных было 26 (44,1%) мужчин и 33 (55,9%) женщин. Возраст включенных в исследование больных

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, принимавших участие в 8-недельном исследовании эффективности и переносимости амисульприда

Общее число пациентов в группе	59
Пол: муж./жен.	26 (44,1%) / 17 (55,9%)
Возраст	40,5±11,8
Вес: муж./жен. (кг)	75,3±9,5 / 65,0±11,5
Диагноз шизофрении по DSM IV	
параноидный тип	29 (49,2%)
недифференцированный тип	13 (22%)
резидуальный тип	10 (16,9%)
дезорганизованный тип	5 (8,5%)
шизофреноформный тип	2 (3,4%)
Сумма баллов по шкале PANSS до начала терапии (0 день)	107,1±27,0
Сумма баллов по подшкале позитивной симптоматики (сумма п.1–7)	20,8±6,0
Сумма баллов по подшкале негативной симптоматики (сумма п.8–14)	29,4±6,2
Сумма баллов по подшкале общепсихопатологической симптоматики (сумма п. 15–30)	49,0±9,0
Сумма баллов по шкале агрессивности (дополнительные пп.)	7,9±3,3
Композитный индекс	-8,6
Оценка по шкале CGI-S (0 день)	
здоров	0
пограничное состояние	0
слабые психические нарушения	0
умеренные псих. нарушения	11 (18,6%)
выраженные псих. нарушения	36 (61,0%)
тяжелые псих. нарушения	12 (20,3%)
крайне тяжелые	0
Сумма баллов по шкале Симпсона Ангуа	3,7±4,1

составил 19–63 года (средний возраст – $40,5 \pm 11,8$ лет). Наибольшее количество пациентов (49,2%) было включено с диагнозом параноидной шизофрении.

Подавляющее большинство больных наблюдались в стационарных условиях и их состояние характеризовалось достаточной остротой психоза (сумма баллов по шкале PANSS в среднем составила $107,1 \pm 27,0$) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – $7,9 \pm 3,3$). По шкале CGI-S (оценка тяжести психического состояния) преобладали больные с выраженными психическими нарушениями – 61,0%. Из-за преобладания в выборке больных, страдающих параноидной шизофренией, клинически в первую очередь выявлялась галлюцинаторно-бредовая симптоматика (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой явилась причиной госпитализации.

В связи с тем, что большинство пациентов до начала исследования получали антипсихотическую терапию (на дому до госпитализации, а также в течение нескольких дней в стационаре до начала клинического исследования), у них отмечалась той или иной степени выраженности экстрапирамидная симптоматика. Выраженность экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона-Ангуса составила $3,7 \pm 4,1$ балла. Кроме того, 25 больных (42,4%) получали корректоры (тригексифенидил и бипериден) до начала участия в клиническом исследовании.

Амисульприд назначался 2 раза в день (утром и вечером), стартовая суточная доза составляла 400 мг. Средние терапевтические дозы амисульприда по визитам приведены в таблице 2.

Средняя суточная доза амисульприда в 8-недельном исследовании составила $480 \pm 176,5$ мг. Диапазон варьиро-

вания суточных доз был значительным. Так, минимальная средняя суточная доза составила 44,9 мг, а максимальная – 809,6 мг. Длительность приема амисульприда в 8-недельном исследовании составила в среднем $61,4 \pm 4,7$ дней (что объясняется отклонением от протокола исследования по причине учета интересов одного из больных).

Результаты исследования

Сравнительная оценка глобальной эффективности терапии в 8-недельном исследовании

Для оценки глобальной клинической эффективности терапии амисульпридом проводилась повизитная оценка числа респондеров с 25% редукцией суммарного балла по шкале PANSS в процессе терапии (см. таблицу 3).

Анализ динамики роста числа респондеров показывает, что первые больные с клинически значимым терапевтическим эффектом наблюдались уже через 15 дней терапии. У 7 (13,5%) больных психопатологическая симптоматика по шкале PANSS уменьшилась на 25% и более, что можно расценивать как существенное улучшение состояния ($p < 0,001$, по сравнению с визитом Д0). К окончанию исследования (через 2 месяца терапии) отмечалось 63,5% респондеров, тогда как у 36,5% больных не произошло клинически значимой редукции психоза.

При оценке эффективности амисульприда по шкале CGI-S (оценка степени выраженности психического расстройства) средняя оценка тяжести состояния на исходном визите Д0 составляла $5,0 \pm 0,6$ балла, тогда как через 2 месяца терапии на визите М2 – $3,8 \pm 0,9$ балла. В начале исследования 38 больных (64,4%) имели оценку «сильно выраженное психическое нарушение» и 11 больных

Таблица 2. Средние повизитные суточные дозы амисульприда в 8-недельном исследовании эффективности и переносимости препарата

Средняя доза амисульприда на визите (мг/сут)			
Д0	Д15	М1	М2
400	$447,9 \pm 156,9$	$592,5 \pm 193,7$	$599,7 \pm 178,7$

Таблица 3. Количество респондеров в зависимости от сроков терапии с 25% редукцией симптоматики по шкале PANSS в процессе купирующей терапии амисульпридом (LOCF анализ)

Сроки терапии (визит)	Количество [%] больных
Д15 (день)	7 (13,5%)
М1 (месяц)	20 (38,5%)
М2	33 (63,5%)

Таблица 4. Динамика тяжести состояния по шкале CGI-S в процессе 8-недельной купирующей терапии амисульпридом у больных шизофренией

Тяжесть состояния по шкале CGI-S	Визит				
	Д-6 (день) N (%)	Д0 N (%)	Д15 N (%)	М1 (месяц) N (%)	М2 N (%)
Пограничное состояние	0	0	0	3 (5,3%)	7 (13,5%)
Слабо выраженные псих. нарушения	0	0	4 (6,8%)	7 (12,3%)	8 (15,4%)
Умеренно выраженные псих. нарушения	11 (18%)	10 (16,9%)	21 (35,6%)	27 (47,4%)	26 (50%)
Сильно выраженные псих. нарушения	36 (61%)	38 (64,4%)	31 (52,5%)	19 (33,3%)	11 (21,2%)
Тяжелые психические нарушения	12 (20,3%)	11 (18,6%)	3 (5,1%)	1 (1,8%)	0
Крайне тяжелые психические нарушения	0	0	0	0	0
Средний балл по шкале CGI-S	$5,0 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,9$

Таблица 5. Динамика изменения психического состояния по шкале CGI-I в процессе 8-недельной купирующей терапии амисульпридом у больных шизофренией по отношению к Д-6.

Оценка изменения состояния по шкале CGI-I	Визит			
	Д0 (день) N (%)	Д15 N (%)	М1 (месяц) N (%)	М2 N (%)
Выраженное улучшение	0	2 (3,4%)	3 (5,3%)	11 (21,6%)
Существенное улучшение	0	16 (27,6%)	29 (50,9%)	26 (51%)
Незначительное улучшение	8 (13,6%)	25 (43,1%)	11 (19,3%)	5 (9,8%)
Состояние без перемен	38 (64,4%)	11 (19%)	9 (15,8%)	8 (15,7%)
Незначительное ухудшение	13 (22,0%)	4 (6,9%)	4 (7%)	1 (2%)
Существенное ухудшение	0	0	1 (1,8%)	0

(18,6%) – «тяжелое психическое нарушение». К окончанию курса терапии не было ни одного больного с «тяжелыми психическими нарушениями», а «сильно выраженное психическое нарушение» отмечалось только у 11 больных (21,2%). Статистический тест Кохрана-Мантеля-Хенцеля для анализа упорядоченных категорий в повторных измерениях показал высокую статистическую достоверность снижения уровня тяжести заболевания от исходного к заключительному визиту ($p < 0,001$). Полное описание динамики тяжести состояния представлено в таблице 4.

На рисунке 1 и в таблице 5 приводится динамика изменения психического состояния больных по шкале CGI-I.

В процессе терапии происходило статистически достоверное ($p < 0,001$) и постоянно возрастающее улучшение состояния больных. К концу двухмесячного терапевтического периода оценка «выраженное улучшение» наблюдалась у 11 больных (21,6%), «существенное улучшение» – у 26 больных (51,0%). Таким образом, в процессе терапии амисульпридом улучшение психического состояния отмечено у 42 больных (82,4%), психическое состояние осталось без изменений у 8 (15,7%) больных, а у 1 больного (2%) наблюдалось незначительное ухудшение состояния.

Статистически достоверные изменения по отношению к началу терапии при оценке динамики изменения психического состояния больных в группе, получавших амисульприд, произошли уже к 15 дню терапии, когда появились 16 (27,6%) больных с оценкой состояния «значительное улучшение» ($p < 0,001$).

Таким образом, при оценке глобальной эффективности амисульприда была статистически достоверно подтверждена его выраженная клиническая эффективность, высо-

кие темпы редукции симптоматики и общего улучшения состояния больных.

Анализ динамики психопатологической симптоматики в 8-недельном исследовании

Для оценки влияния амисульприда на различные группы психопатологической симптоматики проводился анализ динамики суммарных баллов по отдельным подшкалам PANSS в процессе терапии (см. таблицу 6).

Анализ данных, приведенных в таблице, показывает, что к окончанию 8-недельного курса терапии суммарный антипсихотический эффект амисульприда, представленный в виде абсолютной убыли суммарного балла по шкале PANSS составил в среднем 30,8 баллов (со 107,4±14,2 баллов до 76,3±17,6 баллов) или в относительном выражении – 29,8%. При оценке динамики суммарного балла по шкале PANSS статистически достоверные различия по сравнению с визитом Д0 были высокосignачимы ($p < 0,001$) уже через 2 недели терапии, к визиту Д15, когда редукция суммарного балла составила 11,7%.

Анализ эффективности воздействия амисульприда на подшкалу позитивной симптоматики также выявил статистически значимую редукцию продуктивной психопатологической симптоматики к 15 дню терапии ($p < 0,001$), когда ее выраженность уменьшилась на 12%. К окончанию курса редукция позитивной симптоматики была существенной и составила 35,1% (с 20,8±6,0 баллов до 13,5±4,6 баллов).

Воздействие амисульприда на подшкалу негативной симптоматики было выраженным, свидетельствуя о высоком антинегативном действии препарата. Так, статистически достоверная редукция данной группы симптомов отмечалась также к 15 дню терапии и составляла 8,5% ($p < 0,001$), а к окончанию исследования (визит М2) – 23,8% (с 29,4±6,2 баллов до 22,4±6,9 баллов).

Пропорционально другим группам симптомов происходила редукция и общей психопатологической симптоматики, статистически значимые изменения по сравнению с визитом Д0 отмечались на 15-й день терапии ($p < 0,001$), а к окончанию 8-недельного исследования редукция составила в среднем 14,1 баллов (28,6%).

Анализ симптоматики агрессивности, оцениваемой по дополнительным пунктам шкалы PANSS и включавшей в себя такие симптомы, как гневливость, затруднения с отсроченностью вознаграждения и эмоциональную неустойчивость показал, что существенные значимые изменения обнаруживались уже на визите Д15 – 12,7% ($p < 0,001$), а к 60 дню исследования (визит М2) составили 31,6% (с 6,9±2,8 баллов до 5,4±2,4 баллов).

Клинико-психопатологическая динамика симптомов при приеме амисульприда характеризовалась быстрой

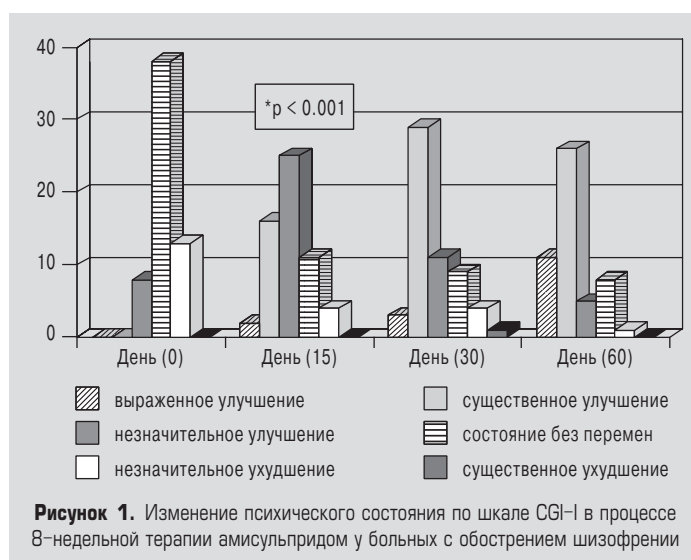


Рисунок 1. Изменение психического состояния по шкале CGI-I в процессе 8-недельной терапии амисульпридом у больных с обострением шизофрении

Таблица 6. Динамика симптоматики по шкале PANSS в процессе 8-недельной купирующей терапии амисульпридом больных шизофренией (LOCF анализ)

Шкала PANSS	Визиты				
	Д-6	Д0	Д15	М1	М2
Сумма баллов по PANSS	107,4±14,2	107,1±15,1	94,6±13,7*	86,3±16,1*	76,3±17,6*
Min	80,0	81,0	73,0	52,0	49,0
Max	121,0	124,0	106,0	97,0	88,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–12,5 (11,7%)	–20,8 (19,4%)	–30,8 (29,8%)
Позитивная симптоматика (Σ п.1–7)	21,2±6,0	20,8±6,0	18,3±5,5*	15,9±5,2*	13,5±4,6*
Min	9,0	9,0	9,0	8,0	8,0
Max	36,0	38,0	38,0	34,0	31,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–2,5 (12%)	–4,8 (23,6%)	–7,0 (35,1%)
Негативная симптоматика (Σ п.8–14)	29,7±6,2	29,4±6,2	26,9±6,3*	25,1±6,5*	22,4±6,9*
Min	15,0	15,0	14,0	12,0	9,0
Max	45,0	44,0	41,0	41,0	41,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–2,5 (8,5%)	–4,5 (14,6%)	–7,2 (23,8%)
Общая психопатологическая симптоматика (Σ п.15–30)	48,6±9,1	49,0±9,0	42,5±8,6*	39,3±9,8*	35,0*
Min	31,0	33,0	28,0	22,0	21,0
Max	80,0	80,0	77,0	71,0	69,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–6,5 (13,3%)	–9,9 (14,1%)	–14,1 (28,6%)
Агрессивность (Σ дополнител. п.)	7,9±3,3	7,9±3,3	6,9±2,8*	6,0±2,8*	5,4±2,4*
Min	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Max	16,0	16,0	14,0	15,0	13,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–1,1 (12,7%)	–1,9 (14,1%)	–2,4 (31,6%)

Примечание: * – $p < 0.001$ (по сравнению с Д0)

(к 15 дню терапии) редукцией психомоторного возбуждения и острой аффективно-психотической симптоматики, что отражалось, прежде всего, в упорядочивании поведения больных. Селективное антипсихотическое действие амисульприда развивалось со 2-й недели терапии и проявлялось уменьшением конкретных психопатологических симптомов – бреда, галлюцинаций, нарушений мышления и др.

С целью оценки влияния амисульприда на независимые структурные элементы шкалы PANSS был проведен дополнительный анализ в соответствии с 5-факторной моделью (см. таблицу 7).

В связи с особой тропностью атипичных антипсихотиков к негативной симптоматике, анализ динамики фактора анергии проводился первоочередно и, действительно, по воздействию на данный кластер симптомов амисульприд

Таблица 7. Эффективность амисульприда по 5-факторной модели шизофрении в 8-недельном исследовании

Шкала PANSS 5-факторная модель	Визиты				
	Д-6	Д0	Д15	М1	М2
Анергия	12,8±3,3	12,8±3,4	10,9±3*	10,4±3,1*	9,5±3,3*
Min	6,0	5,0	4,0	4,0	4,0
Max	21,0	21,0	19,0	18,0	21,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–1,8 (14,2%)	–2,4 (18,1%)	–3,6 (25,2%)
Нарушения мышления	13,0±3,3	12,7±3,3	11,5±3,1*	10,1±3,1*	9,0±2,9*
Min	6,0	5,0	4,0	4,0	4,0
Max	21,0	21,0	19,0	18,0	21,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–1,8 (14,2%)	–2,4 (18,1%)	–3,6 (25,2%)
Возбуждение	9,5±2,9	9,0±3,0	8,3±2,6*	7,2±2,4*	6,1±2,2*
Min	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Max	16,0	16,0	15,0	14,0	15,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–1,1 (7,8%)	–2,3 (20%)	–3,3 (32,2%)
Параноидное поведение	8,2±3,5	8,3±3,4	7,0±3,2*	6,1±2,8*	5,4±2,4*
Min	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Max	16,0	16,0	16,0	15,0	14,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–1,4 (15,7%)	–2,2 (26,6%)	–2,6 (35%)
Депрессия/тревога	10,3±3,9	10,1±3,6	8,5±3,4*	8,1±3,5*	7,1±3,6*
Min	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Max	22,0	22,0	21,0	18,0	18,0
Изменения относительно Д0 (%)	–	–	–1,6 (15,8%)	–2,1 (19,8%)	–2,8 (29,7%)

Примечание: * – $p < 0.001$ (по сравнению с Д0)

показал себя препаратом с выраженным атипичным клиническим действием. Тенденции к усилению симптоматики анергии, свойственной классическим нейролептикам не отмечалось. К 15 дню терапии редукция фактора анергии была статистически достоверной и составила 14,2% ($p < 0,001$), а к окончанию исследования (M2) – 25,2%. Следует отметить, что динамика фактора анергии происходила аналогично изменениям по подшкале негативной симптоматики, указывая на тесную связь этих групп симптомов.

Динамика фактора «нарушения мышления» в процессе 8-недельной терапии амисульпридом также оказалась существенной. С момента появления статистически значимых различий по отношению к началу исследования, что произошло уже к 15 дню терапии (14,2%, $p < 0,001$), симптоматика дезорганизованного мышления постепенно подвергалась редукции и к окончанию исследования сократилась на 25,2%.

Фактор «параноидное поведение» в процессе терапии амисульпридом редуцировался достаточно плавно и равномерно, статистически достоверные различия по отношению к началу исследования определялись уже к 15 дню терапии, когда редукция фактора составила 15,7% ($p < 0,001$). К окончанию лечебного периода редукция параноидной симптоматики произошла на 35%, что характеризует амисульприд как анипсихотик с отчетливым селективным антибредовым и антигаллюцинаторным действием.

Редукция фактора «возбуждение/агрессивность», в целом, была удовлетворительной, к окончанию исследовательского периода она составила 32,2%. Статистически достоверные изменения в данном кластере симптомов отмечены к 15 дню терапии – 7,8% редукции ($p < 0,001$).

Анализ воздействия амисульприда на симптоматику фактора «депрессия/тревога» подтвердил выраженную способность препарата воздействовать на аффективные проявления. К 15 дню терапии уменьшение тревожно-депрессивных проявлений у больных произошло на 15,8% ($p < 0,001$), а через 8 недель терапии (M2) на 29,7%.

Анализ побочных эффектов при 8-недельной терапии амисульпридом

Побочные эффекты при краткосрочной терапии амисульпридом отмечались у 25 (41,7%) больных, их спектр представлен в таблице 8.

По мнению исследователей, все связанные с назначением амисульприда побочные эффекты и почти все побочные эффекты средней тяжести относились к нежела-

тельным явлениям со стороны нервной системы. Основным побочным эффектом со стороны нервной системы являлся экстрапирамидный синдром (акинето-ригидный симптомокомплекс и акатизия), отмеченный у 19 (32%) больных. Помимо этого, у 4 (6,7%) больных отмечалось усиление депрессивной симптоматики, нарушения сна – в виде поверхностного сна и трудностей при засыпании (3,4%), избыточная седация (3,4%), дизартуляция (3,4%). Кроме того, со стороны сердечно-сосудистой системы зарегистрированы ортостатические нарушения (6,7%), гипертензия, гипотензия, головокружение, со стороны пищеварительной системы – тошнота, боли в правом подреберье и эпигастрии, запор, со стороны системы кожи – папулезные высыпания и зуд. Среди зарегистрированных побочных эффектов преобладали явления легкой степени выраженности, не оказывающие существенного влияния на функционирование больных и субъективную переносимость препарата. Нежелательных явлений тяжелой степени, повлекших за собой отмену амисульприда, зарегистрировано не было.

Динамика экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона-Ангуса представлена на рисунке 2.

Среднее значение общего балла, являвшегося основной оценкой неврологической переносимости амисульприда в настоящем исследовании, в процессе терапии не возрастало, а даже имело тенденцию к снижению, не достигавшую тем не менее статистической значимости. Среди 59 пациентов, принимавших исследуемый препарат, 39 (66,1%) больных на исходном визите имели общий балл по шкале SAS менее 3, что свидетельствует об отсутствии у них клинически значимой экстрапирамидной симптоматики. В течение 2 месяцев антипсихотической

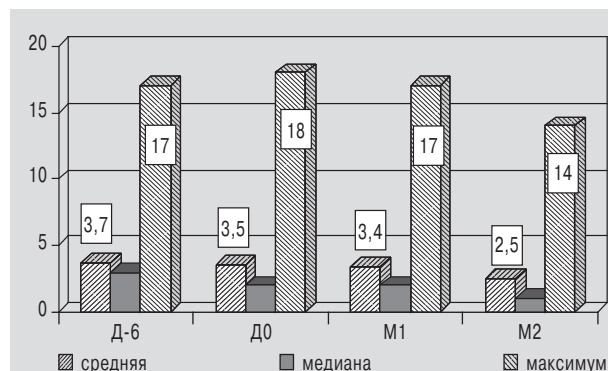


Рисунок 2. Выраженность экстрапирамидной симптоматики (средний общий балл, медиана и максимум) по шкале SAS в процессе терапии амисульпридом

Таблица 8. Частота побочных эффектов при 8-недельной терапии амисульпридом

Система	Количество больных с побочными эффектами	
	N	%
Хотя бы 1 побочный эффект	25	41,7
Нервная система (ЭПС, нарушение сна, избыточная седация)	21	35,0
Сердечно-сосудистая система (гипер-, гипотензия, ортостатические нарушения)	5	8,3
Пищеварительная система (тошнота, запор)	2	6,7
Органы чувств (нарушение аккомодации зрения)	1	3,4
Мочеполовая система (полиурия)	1	3,4
Скелетно-мышечная система (скованность в мышцах)	1	3,4
Кожа и ее производные (аллергические высыпания)	1	3,4

терапии амисульпридом экстрапирамидная симптоматика усиливалась у 11 из 39 больных (28,2%) эпизодически, что проявлялось увеличением общего балла по шкале SAS > 3, и у 6 из 39 (15,4%) общий балл по шкале SAS > 3 отмечался на заключительном визите, что, в целом, свидетельствует о хорошей неврологической переносимости амисульприда.

При анализе лабораторных показателей (общий и биохимический анализы крови) клинически значимых отклонений на протяжении двухмесячной терапии не выявлено.

При анализе ЭКГ у 4 (6,8%) больных были выявлены достоверные, но клинически незначимые отклонения, в виде нарушения/замедления внутрижелудочкой проводимости и явлений ишемии. При этом в целом по группе средняя величина интервала QT на визите Д-6 составляла $344,9 \pm 67,2$ мсек, а при окончании терапии на визите М2 – $368,9 \pm 34,5$ мсек, что позволяет говорить об отсутствии у амисульприда кардиотоксических побочных эффектов.

Прибавки веса больных, получавших кратковременную терапию амисульпридом, выявлено не было. Так, средний вес больного до начала исследования составлял $70,2 \pm 11,7$ кг, а через 2 месяца терапии – $69,8 \pm 12$ кг.

Данные, представленные в таблице 9, по оценке индекса эффективности амисульприда с учетом переносимости терапии (шкала CGI, 3 пункт) показали, что к концу двухмесячного курса терапии не было ни одного больного, у которого бы побочные эффекты значительно перевешивали терапевтическое действие препарата. 20 (34%) больных в процессе терапии имели побочные эффекты, «существенно не влияющие на активность больного» и у 17 (28,9%) из этих больных отмечался терапевтический эффект. Из всей группы больных, получавших амисульприд, только у одного пациента (1,7%) на фоне отсутствия клинического эффекта были зарегистрированы побочные эффекты, «существенно влияющие на активность больного», при этом к концу двухмесячного приема препарата больных с побочными эффектами, «значительно влияющими на активность», не было выявлено, а у большинства пациентов – 37 (71,2%) побочные эффекты отсутствовали, что может свидетельствовать о развитии адаптации к амисульприду и преобладании у него ранних побочных эффектов.

Таким образом, при анализе побочных эффектов краткосрочной терапии амисульпридом не было выявлено клинически значимых изменений в лабораторных показателях, показате-

лях жизненно-важных функций и ЭКГ. Отсутствовали серьезные нежелательные явления, а среди выявленных побочных эффектов преобладали нежелательные явления легкой степени выраженности. Имевшаяся до начала приема амисульприда экстрапирамидная симптоматика имела тенденцию к постоянному снижению, что, в целом, свидетельствует о высокой неврологической переносимости амисульприда.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное мультицентровое исследование является первым в отечественной психиатрии, в котором изучались эффективность и безопасность нового атипичного антипсихотика – амисульприда.

Как следует из представленных выше результатов, статистически значимые благоприятные изменения в выраженности позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики по шкале PANSS начинали регистрироваться уже с 15-го дня терапии и нарастали по мере продолжения терапии амисульпридом. При этом к концу 8-й недели терапии доля редукции симптоматики составила для глобальной оценки 28,6%, для оценки позитивных расстройств – 35,1%, для оценки негативных расстройств – 23,8% и для общей психопатологической симптоматики – 28,6%. При анализе результатов краткосрочной терапии амисульпридом на первый план выходит статистически значимое снижение выраженности психотической симптоматики в целом (редукция суммарного балла по шкале PANSS) уже к первым 15 дням (11,7%), а к 8-й неделе редукция составила 29,8%. При этом наибольшая редукция была характерна для продуктивной симптоматики, а наименьшая – для негативной, что позволяет позиционировать препарат прежде всего как достаточно мощный антипсихотик с инцизивным (глобальным антипсихотическим) эффектом.

Хотя воздействие амисульприда на подшкалу негативной симптоматики можно также считать выраженным, здесь речь, по-видимому, идет прежде всего о купировании вторичной негативной симптоматики, привнесенной в картину болезни различными факторами (депрессия, нейролептические побочные эффекты, галлюцинаторно-бредовые расстройства, явления госпитализма). В литературе имеются достаточно убедительные данные о способности

Таблица 9. Индекс эффективности терапии по шкале CGI в процессе двухмесячной терапии амисульпридом обострения шизофрении.

Визит	Терапевтический эффект	Побочные эффекты		
		Отсутствуют	Значительно не влияют на активность б-го	Значительно влияют на активность б-го
		N [%]	N [%]	N [%]
Д15	Выраженный – значительное улучшение	1 (1,7%)	–	–
	Умеренный – частичное улучшение	12 (20,3%)	6 (10,2%)	–
	Слабый – незначительное улучшение	20 (33,9%)	3 (5,1%)	2 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	9 (15,3%)	5 (8,5%)	1 (1,7%)
М1	Выраженный – значительное улучшение	2 (3,5%)	2 (3,5%)	–
	Умеренный – частичное улучшение	22 (38,6%)	7 (12,3%)	2 (3,5%)
	Слабый – незначительное улучшение	5 (8,8%)	4 (7%)	–
	Отсутствие перемен или ухудшение	10 (17,5%)	2 (3,5%)	1 (1,8%)
М2	Выраженный – значительное улучшение	11 (21,2%)	4 (7,7%)	–
	Умеренный – частичное улучшение	17 (32,7%)	7 (13,5%)	–
	Слабый – незначительное улучшение	3 (5,8%)	2 (3,8%)	–
	Отсутствие перемен или ухудшение	6 (11,5%)	2 (3,8%)	–

Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Александровский Ю.А. и др.

амисульприда воздействовать и на первичную (дефицитарную) симптоматику (Colonna L. С соавт., 2000, Danion JM с соавт., 1999, Loo H. С соавт., 1997, Moller H-J, 2001, Olie J. с соавт., 2006, Sechter D. С соавт., 2002). В тоже время дизайн настоящего исследования не позволяет сделать каких-либо доказательных суждений в этом отношении.

Профиль клинической активности препарата в целом характеризовался равномерным влиянием на всю гамму продуктивной психопатологической симптоматики. При этом уже с первых дней его применения наблюдалась редукция симптоматики, психомоторного возбуждения, аффективной неустойчивости, напряжения, агрессивности. Больные становились более упорядоченными и естественными. С первой же недели терапии амисульпридом можно было отметить редукцию галлюцинаторно-бредовой симптоматики, что проявлялось в урежении галлюцинаций, наряду с этим снижалась их интенсивность. Бредовые переживания теряли аффективную заряженность, становились индифферентными для больных, а к концу 4–6-й недели у большинства больных вообще исчезали. Если влияние препарата на продуктивную симптоматику становилось очевидным уже в первые 2–4 недели его применения, то эффект препарата в плане влияния на негативную симптоматику был более отставленным. Так, на 4–6-й неделе его применения можно было отметить повышение психической активности больных, увеличение их обращенности к окружающему миру, снижение аутизма и эмоциональной отгороженности.

Анализ эффективности терапии по 5-факторной моде-

ли шизофрении и динамика композитного индекса показали пропорциональную редукцию всех кластеров симптоматики, а относительно медленно развивающаяся редукция симптоматики возбуждения связана, по-видимому, со значительным дезингибирующим, активирующим действием малых доз амисульприда, которые использовались в настоящем исследовании у ряда больных. В клинической практике у больных с выраженным психомоторным возбуждением необходимо быстрое назначение высоких доз препарата (до 800–1200 мг/сут) либо добавление на ранних этапах терапии седативных средств.

Хотя у 1/3 пациентов проявлялся как минимум один экстрапирамидный симптом, выраженность их не нарастала в течение исследования и не достигала серьезного уровня. Косвенным признаком хорошей переносимости препарата является практически полное отсутствие досрочного прекращения терапии по причине развития побочных эффектов.

Таким образом, амисульприд является современным мощным антипсихотиком с выраженным общим антипсихотическим, антибредовым и антигаллюцинаторным действием, что проявляется в способности недифференцированно и равномерно редуцировать различные проявления психоза. Сочетание антипсихотической активности амисульприда с его способностью редуцировать вторичную негативную симптоматику, а также хороший профиль безопасности препарата делают амисульприд препаратом выбора для лечения обострений шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М., Новый цвет, 2001, 238 с.
2. Burns T., Bale R. Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia. // J. Int. Med. Res., 2001, Nov-Dec, N29(6), p. 451–466.
3. Carriere P., Bonhomme D., Lemperiere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study. Amisulpride Study Group. // Eur Psychiatry 2000, Aug, № 15 (5), p. 321–329.
4. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L., et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia // Int Clin Psychopharmacol. 2000;15(1): 13–22.
5. Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. // Int. Clin. Psychopharmacol., 1999, Jul, № 14(4), p. 209–218.
6. Curran M., Perry C. Spotlight on amisulpride in schizophrenia. // CNS Drugs, 2004, N16(3), p.207–211.
7. Danion JM, Rein W, Fleurot, O. and the Amisulpride Study Group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. // Am J Psychiatry. 1999;156(4):610–6.
8. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Paplos KG, Soldatos CR. Switching to amisulpride monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. // Eur. Psychiatry, 2006, Apr, № 21(3), p. 214–217.
9. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R., Kissling W. Amisulpride, an unusual «atypical» antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. // Am. J. Psychiatr., 2002, Feb, N159(2), p. 180–190.
10. Leucht S., Wagenpfeil S., Hamann J., Kissling W. Amisulpride is an «atypical» antipsychotic associated with low weight gain. // Psychopharmacology 2004, Apr, N173(1–2), p. 112–115.
11. Linden M., Scheel T. Improvement of patient compliance after switching from conventional neuroleptics to the atypical neuroleptic. // Journal of Psychopharmacology. 2006, № 20(6), p. 815–823.
12. Linden M., Eich FX, Pyrkosch L. Do differences in atypical antipsychotics matter in routine practice? Medication switch from olanzapine and risperidone to amisulpride. // Int. Clin. Psychopharmacology 2007, May № 22(3) p. 175–178.
13. Loo H, Poirier-Little MF, Theron M, et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. // Br J Psychiatry. 1997; 170:18–22.
14. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. // CNS Drugs 2004, № 18(13), p. 933–956.
15. Moller H. Antipsychotic and antidepressant effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci., 2005, Jun, N255(3), p.190–201.
16. Moller H. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci., 2001, Oct, N 251(5), p. 217–224.
17. Moller H., Boyer P., Fleurot O, et al. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group. // Psychopharmacology (Berl), 1997, № 132, p. 396–409.
18. Mortimer A., Martin S., Loo H, et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. // Int Clin Psychopharmacol 2004, № 19 (2), p. 63–69.
19. Olie J., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. // Int. Clin. Psychopharmacol., 2006, May, N21(3), p.143–151.
20. Peuskens J., De Hert M., Mortimer A; for the SOLIANOL Study Group. Metabolic control in patients with schizophrenia treated with amisulpride or olanzapine. // Int. Clin. Psychopharmacology 2007, May, № 22(3), p. 145–152.
21. Peritogiannis V, Tsouli S, Zafiris S, Pappas D, Mavreas V. Improvement of tardive dyskinesia following amisulpride treatment. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2006, Jun, № 30(4), p. 748–750.
22. Racagni G., Canonico P., Ravizza L., Pani L., Amore M. Consensus on the use of substituted benzamides in psychiatric patients. // Neuropsychobiology 2004, N50(2), p. 134–143.
23. Rettenbacher MA, Hummer M, Hofer A, Baumgartner S, Ebenbichler C, Edlinger M, Kemmler G, Lechleitner M, Fleischhacker WW. Alterations of glucose metabolism during treatment with clozapine or amisulpride: results from a prospective 16-week study. // J Psychopharmacol., 2006 Oct. 18.
24. Saleem P., Olie J., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. // Int. Clin. Psychopharmacol., 2002, Jan, N17(1), p.1–8.
25. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double blind study. // Neuropsychopharmacology, 2002, Dec № 27 (6), p. 1071–1081.
26. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. // Nature, № 347, p. 146–151.
27. Niegenbein M, Sieberer M, Kuenzel H, et al. Augmentation of Clozapine With Amisulpride in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia: An Open Clinical Study. // German J Psychiatry 2006, № 9, p. 17–21.