

Эффективность и переносимость амисульприда (Солиан) у больных шизофренией в процессе длительной терапии

(Российское открытое мультицентровое несравнительное клиническое исследование)

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

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ: На этапе 12-месячной длительной (поддерживающей) терапии было обследовано 29 больных (15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин, средний возраст – $39,2 \pm 12,0$ лет) с обострением шизофрении, преимущественно параноидной (DSM-IV). Средняя доза амисульприда составила $493,8 \pm 212,7$ мг/сут при двукратном приеме. Оценка клинической эффективности проводилась в 0, 15, 30, 60, 90, 180, 270 и 360 дни терапии с использованием шкал CGI, PANSS, SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В процессе 12 месячной терапии клинический эффект препарата нарастал – через год приема улучшение психического состояния по шкале CGI отмечено у 62,1% больных, при этом качество клинического эффекта увеличилось – редукция суммарного балла по шкале PANSS составила 39,3%; продуктивная симптоматика редуцировалась на 43,4%, негативная на 36,8%, общая психопатологическая – на 40%. Анализ побочных эффектов терапии амисульпридом, наблюдавшихся у 55% больных, не выявил клинически значимых изменений лабораторных параметров, показателей жизненно-важных функций и ЭКГ. Имевшаяся до начала приема амисульприда экстрапирамидная симптоматика имела тенденцию к постоянному снижению.

ВЫВОДЫ: В настоящем клиническом исследовании амисульприд продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость, как при краткосрочном применении в качестве купирующей терапии, так и при длительной (поддерживающей) терапии шизофрении. Анализ динамики психопатологической симптоматики подтвердил высокий противорецидивный эффект и выраженное антиагитивное (дезингибирующее) действие низких доз препарата.

Введение

Появление нового поколения антипсихотиков внесло существенный прогресс в лечение шизофрении благодаря лучшему профилю безопасности и более широкому спектру клинической активности по сравнению с классическими нейролептиками. Амисульприд – новый атипичный антипсихотик, обладающий селективным сродством к дофаминовым D2/D3 рецепторам, расположенным преимущественно в мезолимбической системе. В малых дозах (50–300 мг/сут) препарат в большей степени блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы, а в больших дозах (400–800 мг/сут) – постсинаптические. Амисульприд не имеет сродства к другим постсинаптическим рецепторам типа 5HT₂; H₁; α 1 и M1, что определяет отсутствие антисеротониновых, антигистаминовых, адренолитических и антихолинергических побочных явлений (Pelissolo A. et al., 1996; La Fougere C. et al., 2005; Huang S., 2006). Из этих фармакологических свойств вытекают определенные клинические ожидания:

- Селективная блокада D2/D3 рецепторов – высокая антипсихотическая эффективность и хорошая переносимость (уменьшенный риск гипотензии, седации, повышения массы тела, желудочно-кишечных и урологических побочных эффектов);
- Преимущественная блокада D2/D3 рецепторов в мезолимбической системе по сравнению с нигростриальной – улучшение неврологической переносимости;

- Преимущественная блокада пресинаптических D2/D3 рецепторов в префронтальной коре – действие на первичную негативную симптоматику и явления нейрокогнитивного дефицита.

Клинические исследования показали, что в отношении купирования продуктивной симптоматики у больных шизофренией амисульприд обладает как минимум такой же эффективностью на позитивную симптоматику, как галоперидол (Davis J.M. et al., 2003), рисперидон (Peuskens J. et al., 1999), оланзапин (Mortimer A. et al., 2004). Также этот препарат надежен в качестве поддерживающей и длительной противорецидивной терапии. Результаты 12-месячного исследования (Colonna L. et al., 2000) показали, что пациенты дольше удерживались на терапии амисульпридом, чем на галоперидоле, а в 6 месячных исследованиях с оланзапином (Mortimer A. et al., 2004) и с рисполептом (Sechter, 2003) эти показатели были сопоставимы друг с другом, доказывая его принадлежность к группе атипичных антипсихотиков. В отличие от других атипичных антипсихотиков эффективность амисульприда была продемонстрирована у больных с преобладающей негативной симптоматикой (Boyer P. et al., 1995; Loo H. et al., 1997; Rein W. and Turjanski S., 1997; Danion J-M. et al., 1999; Moller H., 2005). При планировании терапии негативных расстройств важно различать первичную и вторичную негативную симптоматику. Первичная негативная или дефицитарная симптоматика непосредственно вытекает из патофизиологии шизофрении. Она может появиться

ся в течение предпсихотического периода или в течение острой психотической фазы, когда она может быть замаскирована более ярко выраженной позитивной симптоматикой, депрессией, лекарственным паркинсонизмом или другими явлениями. В постпсихотической фазе эти признаки могут сохраняться, значительно снижая уровень социальной адаптации больного и качество его жизни. Вторичная негативная симптоматика не является следствием процесса болезни. Например, галлюцинаторно-бредовое поведение (позитивные симптомы) может сопровождаться социальной отгороженностью; экстрапирамидная симптоматика (ЭПС), связанная с применением традиционных антипсихотиков, сопровождается двигательной заторможенностью; депрессия – апатией и анергией. В то время как и амисульприд, и галоперидол показали одинаковую эффективность в отношении продуктивных симптомов, наблюдалось отчетливое превосходство амисульприда по воздействию на негативную симптоматику (Curran M., Perry C., 2004). По действию на негативную симптоматику амисульприд превосходил плацебо (Danion J.-M. et al., 1999; Storosum J., 2005), оланзапин (Lecrubier Y. et al., 2006), zipрасидон (Olie J. et al., 2006). Негативная симптоматика связана с существенной социальной и профессиональной дисфункцией, что сказывается на отношениях с родственниками пациента, коллегами по работе и медицинским персоналом. Действие амисульприда на негативную симптоматику улучшает качество жизни пациентов и их социальное функционирование (Saleem P., 2002).

По сравнению с рисперидоном и оланзапином при длительном применении амисульприда уровень пролактина становится достоверно выше, при этом увеличения массы тела и уровня глюкозы в крови отмечено не было (McKeage K., 2004; Mortimer A. et al., 2004; Gentile S., 2006).

Данные, полученные в ходе проведения клинических исследований по оценке амисульприда, свидетельствуют в пользу наличия ряда преимуществ в случае длительного его применения. Действие препарата оказывает положительный эффект как на позитивную, так и на негативную симптоматику при шизофрении. Кроме того, амисульприд оказался эффективным средством противорецидивной и поддерживающей терапии. Оптимальный профиль безопасности и переносимости особенно важен при его длительном применении. Эти данные являются обнадеживающими и свидетельствуют о лучшем соблюдении режима и схемы лечения больных шизофренией, которые обычно плохо следуют предписанию врача, особенно при длительных сроках лечения. Комплаентность является решающим фактором, определяющим вероятность возникновения рецидива, из-за которого увеличивается частота повторных госпитализаций.

Дизайн и методика исследования

Настоящее исследование являлось мультицентровым и проводилось на 3 клинических базах: Московский НИИ психиатрии Росздрава, Научный центр психического здоровья РАМН, Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского.

Исследование было открытым, несравнительным. В исследование отбирались больные, принимавшие участие в 8-недельной фазе исследования и нуждающиеся в дальнейшей антипсихотической терапии. Длительность терапии амисульпридом составляла 12 месяцев.

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. Наличие актуальных суицидальных мыслей или 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 в 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 клиническом исследовании в течение 3 последних месяцев до включения.

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 2 месяцев острой фазы (фазы А) 10 месяцев этапа продолженной терапии (фаза В, визиты М2 – М12).

Каждому исследовательскому центру был предоставлен набор номеров пациентов. Аллокационные номера присваивались пациентам в строгом хроно-

логическом порядке по нарастающей, что обеспечивало оптимальную рандомизацию больных.

Доза амисульприда была выбрана на основании данных предшествующих исследований: у больных с преобладанием негативной симптоматики применялись дозы 100-300 мг/сут, у больных с доминирующей продуктивной симптоматикой – 400-800 мг/сут. Суточная доза амисульприда могла быть изменена (снижена или увеличена) в диапазоне от 100 мг/сут до 800 мг/сут, исходя из решения исследователя об эффективности и переносимости препарата.

Бензодиазепины могли назначаться в любой момент исследования для контроля состояний возбуждения и нарушений сна. Для купирования экстрапирамидной симптоматики применялся тригексифенидил. Другие антипсихотики, антидепрессанты или нормотимики не назначались 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) (Мосолов С.Н., 2001) и Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Основным критерием эффективности считалось улучшение состояния по Шкале CGI-динамика. 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 препаратом и продолжительности. Во время каждого визита оценивались показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений и 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), а также в случае прекращения пациентом приема амисульприда на протяжении последующей продолженной терапии.

Оценки по шкалам PANSS, CGI, SAS, клиническое обследование больных, оценка безопасности проводились до назначения препарата (Д-6), затем в 0(Д0), 15(Д15), 30(М1), 60(М2), 90(М3), 152(М6), 365(М12) дни терапии. Обеспечение качества получаемых в исследовании данных осуществлялось выполнением требований 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 исполь-

зовался 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 параметров 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

Общее число пациентов, включенных в продолженное 12-месячное исследование, составило 29 больных. Из них 21 (72,4%) больной завершил исследование в соответствии с протоколом. 3 больных (10,3%) завершили исследование с отклонениями от протокола. Выбыли из исследования 5 больных: 1 больной был потерян из наблюдения, 1 больной выбыл из-за несоблюдения режима терапии, 1 больной – из-за нежелательного явления, 1 больной – по причине недостаточной эффективности, и 1 больной отозвал согласие на участие в исследовании. Анализ соблюдения пациентами режима приема препарата путем подсчета таблеток показал положительный результат в разных точках исследования от 82,8% до 100%.

Для анализа эффективности все 29 больных (100%) были включены в выборку. Основные клинико-демографические характеристики больных представлены в таблице 1.

Среди 29 больных было 15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин. Возраст включенных в исследование больных колебался от 20 до 61 года (средний возраст – $39,2 \pm 12,0$ лет). Более половины всей выборки больных (55,2%) составили пациенты с диагнозом параноидной шизофрении.

Больные наблюдались в стационарных условиях и их состояние характеризовалось достаточной острой психозом (сумма баллов по шкале PANSS в среднем составила $110,3 \pm 27,7$) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – $6,9 \pm 2,6$). По шкале CGI-S (оценка тяжести психического состояния) преобладали больные с выраженными психическими нарушениями – 62,1%. 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.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, принимавших участие в 12-месячном исследовании эффективности и переносимости амосульприда

Общее число пациентов в группе	29
Пол: муж./жен.	15 (51,7%) / 14 (48,3%)
Возраст	39,2±12,0
Вес: муж./жен.	76,4±10,6 / 65,6±11,2
Диагноз шизофрении по DSM IV	
параноидный тип	16 (55,2%)
недифференцированный тип	5 (17,2%)
резидуальный тип	6 (20,7%)
дезорганизованный тип	2 (6,9%)
Сумма баллов по шкале PANSS до начала терапии (0 день)	110,3±27,7
Сумма баллов по подшкале позитивной симптоматики (сумма п.1–7) (0 день)	21,9±6,5
Сумма баллов по подшкале негативной симптоматики (сумма п.8–14) (0 день)	30,7±5,8
Сумма баллов по подшкале общепсихопатологической симптоматики (сумма п. 15–30) (0 день)	50,8±9,8
Сумма баллов по шкале агрессивности (дополнительные пп.) (0 день)	6,9±2,6
Композитный индекс (0 день)	-8,8
Оценка по шкале CGI-S (0 день)	
здоров	0
пограничное состояние	6 (20,7%)
слабые психические нарушения	3 (10,3%)
умеренные псих. нарушения	18 (62,1%)
выраженные псих. нарушения	2 (6,9%)
тяжелые псих. нарушения	0
крайне тяжелые	0
Сумма баллов по шкале Симпсона Ангуса (0 день)	2,1±2,5

Таблица 2. Средние повизитные суточные дозы амосульприда в 12-месячном исследовании

Исследования	Средняя доза амосульприда на визите (мг/сут)							
	Д0	Д15	М1	М2	М3	М6	М9	М12
12 месяцев	400	448,2±139,8	583,7±271	559,9±178	559,1±289,6	457,2±194,8	456,7±192	391,6±219

В связи с тем, что большинство пациентов до начала исследования получало 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 была в среднем 2,1±2,5 балла. Кроме того, 14 больных (48,3%) получали корректоры (тригексифенидил и бипериден) до начала участия в клиническом исследовании.

После двух месяцев стационарного лечения пациенты продолжали наблюдаться амбулаторно. Их состояние характеризовалось остаточной продуктивной симптоматикой (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – 11,9±3,0) и негативной симптоматикой (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – 21,0±5,3). По шкале CGI-S (оценка тяжести психического состояния) преобладали больные с умеренно выраженными психическими нарушениями – 58,3%.

Основным признаком стабилизации заболевания было упрощение и частичная редукция продуктивной психопатологической симптоматики (формирование однообразных галлюцинаторно-параноидных синдромов, дезактуализация продуктивной симптоматики) и выход на первый план негативных расстройств.

Амосульприд назначался двукратно (утром и вечером), стартовая суточная доза составляла 400 мг. Средние терапевтические дозы амосульприда на обоих этапах терапии приведены в таблице 2.

Наращение доз до отметки М2 соответствовало купированию острых психотических состояний. С точки М3 пациенты переходили на поддерживающую и противорецидивную терапию, в связи с чем доза препарата снижалась к точке М12 и составила 391,6±219 мг. Средняя суточная доза амосульприда в 12-месячном исследовании составила 493,8±212,7 мг. Длительность приема амосульприда в 12-месячном исследовании составила в среднем 312,3±67,2 дня.

Результаты исследования

Оценка глобальной эффективности

При оценке эффективности амосульприда по шкале CGI-S (оценка степени выраженности психического расстройства) средняя оценка тяжести состояния на исходном визите Д0 составляла 5,2±0,7 балла, а к концу 12-месячного курса терапии амосульпридом она уменьшилась до 3,4±1,1 балла. В начале исследования 16 (55,2%) больных имели оценку «сильно выраженные психические расстройства», 8 (27,6%) больных были с «тяжелым психическим состоянием» и 1 больной с «крайне тяжелым психическим состоянием». К концу исследования не было ни одного пациента с «тяжелым психическим состоянием», а «сильно выраженные психические расстройства» отмечались только у 3 (12,5%) больных. Статистический тест Кокрана–Мантеля–Хенцеля для анализа упорядоченных категорий в повторных измерениях показал высокую статистическую достоверность снижения тяжести

Таблица 3. Динамика тяжести состояния по шкале CGI-S в процессе 12-месячной терапии амисульпридом у больных шизофренией

Визит	Тяжесть состояния по шкале CGI-S	N	%	Среднее значение
Д-6	Умеренно выраженные псих. нарушения	6	20,7	5,1±0,7
	Сильно выраженные псих. нарушения	15	51,7	
	Тяжелые психические нарушения	8	27,6	
Д0	Умеренно выраженные псих. нарушения	4	13,8	5,2±0,7
	Сильно выраженные псих. нарушения	16	55,2	
	Тяжелые психические нарушения	8	27,6	
	Крайне тяжелые психические нарушения	1	3,4	
Д15	Слабо выраженные псих. нарушения	4	13,8	4,5±0,8
	Умеренно выраженные псих. нарушения	7	24,1	
	Сильно выраженные псих. нарушения	17	58,6	
	Тяжелые психические нарушения	1	3,4	
М1	Пограничное состояние	2	6,9	4,1±0,9
	Слабо выраженные псих. нарушения	4	13,8	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	14	48,3	
	Сильно выраженные псих. нарушения	8	27,6	
	Тяжелые психические нарушения	1	3,4	
М2	Пограничное состояние	6	20,7	3,6±0,9
	Слабо выраженные псих. нарушения	3	10,3	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	18	62,1	
	Сильно выраженные псих. нарушения	2	6,9	
М3	Пограничное состояние	7	29,2	3,4±1,0
	Слабо выраженные псих. нарушения	2	8,3	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	14	58,3	
	Сильно выраженные псих. нарушения	1	4,2	
М6	Пограничное состояние	7	30,4	3,5±1,1
	Слабо выраженные псих. нарушения	1	4,3	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	12	52,2	
	Сильно выраженные псих. нарушения	3	13,0	
М9	Пограничное состояние	7	35,0	3,3±1,0
	Слабо выраженные псих. нарушения	2	10,0	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	10	50,0	
	Сильно выраженные псих. нарушения	1	5,0	
М12	Пограничное состояние	7	29,2	3,4±1,1
	Слабо выраженные псих. нарушения	3	12,5	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	11	45,8	
	Сильно выраженные псих. нарушения	3	12,5	

заболевания от исходного к заключительному визиту ($p<0,001$), начиная с визита Д15.

При оценке поддерживающей терапии можно отметить снижение числа «умеренно выраженные псих. нарушения» с 62,1% до 45,8%, но при этом «Сильно выраженные псих. нарушения» увеличились с 6,9% до 12,5%. Полное описание динамики тяжести состояния представлено в таблице 3.

В таблице 4 приводится динамика изменения психического состояния больных по шкале CGI-I.

В ходе исследования, начиная с 15 дня терапии (визит Д15), происходило статистически достоверно возрастающее улучшение психического состояния больных ($p<0,001$). К окончанию 12-месячной терапии амисульпридом выраженное улучшение наблюдалось у 7 (29,2%) больных, существенное улучшение – у 5 (20,8%) больных и незначительное улучшение – у 6 (25,0%). Таким образом, в целом, улучшение состояния отмечено у 18 (62,1%) больных, психическое состояние осталось без перемен у 3 (12,5%) больных, у 2 (8,3%) больных наблюдалось незначительное ухудшение состояния и 1 (4,2%) больного – существенное ухудшение состояния. Анализируя противоречивую динамику препарата, то можно отметить, что только 3 (12,5%) пациента ухудшились, при этом такое же количество (3 человека) наблюдались с улучшением состояния.

Данные, представленные в таблице 5, в отношении индекса эффективности амисульприда с учетом переносимости терапии показали, что в процессе 12-месячной терапии амисульпридом терапевтический

эффект отмечался у 21 (72,4%) из 29 оцениваемых в исследовании больных. К окончанию исследования у 2 (6,9%) больных отмечались значительные побочные эффекты, у 5 (17,2%) больных были выявлены побочные эффекты, не сказывающиеся значительно на их активности (LOCF), при этом у 4 (13,8%) из этих больных отмечался терапевтический эффект. Отсутствие перемен в психическом состоянии или ухудшение наблюдались у 6 (20,7%) из 29 больных, и только один больной (3,4%) из этой подгруппы имел значимые побочные эффекты, а 2 (6,9%) больных – незначительные. Равномерное распределение побочных эффектов по всем подгруппам клинической эффективности свидетельствует об отсутствии связи между показателями клинического эффекта и переносимостью амисульприда.

При анализе последних 10 месяцев поддерживающей терапии у пациентов, принимающих амисульприд, мы видим, что к точке М12 также у 2 (6,9%) больных выявились значительные побочные эффекты, зато снизился процент побочных эффектов, не сказывающихся значительно на их активности с 11 человек (37,9%) до 5 (17,2%).

Таким образом, при оценке глобальной эффективности амисульприда в процессе 12-месячной стабилизирующей терапии больных шизофренией была статистически достоверно подтверждена его выраженная клиническая эффективность, высокие темпы редукции симптоматики и скорости общего улучшения состояния больных.

Таблица 4. Динамика изменения психического состояния по шкале CGI-I в процессе 12-месячной терапии амисульпридом у больных шизофренией

Визит	Оценка изменения состояния по шкале CGI-I	N	%
Д0	Незначительное улучшение	3	10,3
	Состояние без перемен	19	65,5
	Незначительное ухудшение	7	24,1
Д15	Выраженное улучшение	1	3,4
	Существенное улучшение	9	31
	Незначительное улучшение	15	51,7
	Состояние без перемен	4	13,8
М1	Выраженное улучшение	1	3,4
	Существенное улучшение	18	62,1
	Незначительное улучшение	7	24,1
	Состояние без перемен	1	3,4
	Незначительное ухудшение	2	6,9
М2	Выраженное улучшение	6	20,7
	Существенное улучшение	17	58,6
	Незначительное улучшение	4	13,8
	Состояние без перемен	2	6,9
М3	Выраженное улучшение	5	20,8
	Существенное улучшение	8	33,3
	Незначительное улучшение	10	41,7
	Состояние без перемен	1	4,2
М6	Выраженное улучшение	6	26,1
	Существенное улучшение	6	26,1
	Незначительное улучшение	4	17,4
	Состояние без перемен	2	8,7
	Незначительное ухудшение	5	21,7
М9	Выраженное улучшение	6	30,0
	Существенное улучшение	7	35,0
	Незначительное улучшение	5	25,0
	Состояние без перемен	1	5,0
	Незначительное ухудшение	1	5,0
М12	Выраженное улучшение	7	29,2
	Существенное улучшение	5	20,8
	Незначительное улучшение	6	25,0
	Состояние без перемен	3	12,5
	Незначительное ухудшение	2	8,3
	Существенное ухудшение	1	4,2

Таблица 5. Индекс эффективности терапии по шкале CGI в процессе 12-месячной терапии шизофрении амисульпридом (LOCF анализ)

Визит	Терапевтический эффект	Побочные эффекты			
		Невозможно оценить	Отсутствуют	Значительно не влияют на активность б-го	Значительно влияют на активность б-го
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Д15	Умеренный – частичное улучшение	0	5 (17,2%)	5 (17,2%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	10 (34,5%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
М1	Выраженный – значительное улучшение	0	1 (3,4%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	10 (34,5%)	6 (20,7%)	2 (6,9%)
	Слабый – незначительное улучшение	0	4 (13,8%)	2 (6,9%)	0
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)	0
М2	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	3 (10,3%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	9 (31,0%)	5 (17,2%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	2 (6,9%)	2 (6,9%)	0
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	0	1 (3,4%)	0
М3	Невозможно оценить	5 (17,2%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	2 (6,9%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	5 (17,2%)	0	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	6 (20,7%)	4 (13,8%)	0
М6	Невозможно оценить	6 (20,7%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	4 (13,8%)	0	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	4 (13,8%)	0	1 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	4 (13,8%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
М9	Невозможно оценить	9 (31,0%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	4 (13,8%)	2 (6,9%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	3 (10,3%)	0	1 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	0	1 (3,4%)	1 (3,4%)
М12	Невозможно оценить	5 (17,2%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	8 (27,6%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	2 (6,9%)	2 (6,9%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	4 (13,8%)	0	1 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	3 (10,3%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)

Анализ динамики психопатологической симптоматики

Для оценки влияния амисульприда на различные группы психопатологической симптоматики проводился анализ динамики суммарных баллов по отде-

льным подшкалам PANSS в процессе терапии (см. таблицу 6).

Анализ данных, приведенных в таблице, показывает, что к окончанию 12-месячного курса терапии антипсихотический эффект амисульприда, представленный в виде абсолютной убыли суммарного балла

Таблица 6. Динамика симптоматики по шкале PANSS в процессе 12-месячной терапии амисульпридом больных шизофренией (LOCF анализ)

Визит	Среднее значение	Ст. отклонение	Min	Max	Парный t-тест	Знаковый критерий	Изменение относительно Д0
Суммарный балл по шкале PANSS							
Д-6 (день)	109,2	18,3	81,0	119,0			
Д0	110,3	18,3	82,0	120,0			
Д15	91,0	16,2	74,0	103,5	<0,001	<0,001	-19,3 (17,5%)
М1 (месяц)	81,0	15,4	60,0	100,0	<0,001	<0,001	-23,3 (26,6%)
М2	71,0	13,2	55,0	101,0	<0,001	<0,001	-33,3 (35,6%)
М3	68,4	15,4	53,0	90,0	<0,001	<0,001	-41,9 (38%)
М6	70,7	17,2	45,0	87,0	<0,001	<0,001	-39,6 (36%)
М9	66,5	14,8	43,0	94,0	<0,001	<0,001	-39,7 (38%)
М12	66,9	15,3	42,0	96,0	<0,001	<0,001	-43,4 (39,3%)
Позитивная симптоматика (Σ п.1-7)							
Д-6	21,7	6,5	9,0	37,0			
Д0	21,9	6,5	9,0	37,0			
Д15	17,7	4,4	9,0	25,0	<0,001	<0,001	-4,2 (19,2%)
М1	14,7	3,8	8,0	25,0	<0,001	<0,001	-7,2 (32,9%)
М2	12,6	3,2	8,0	23,0	<0,001	<0,001	-9,3 (37,3%)
М3	11,9	3,0	8,0	18,0	<0,001	<0,001	-9,1 (42,5%)
М6	13,3	4,4	7,0	21,0	<0,001	<0,001	-7,9 (39,3%)
М9	11,7	3,0	7,0	18,0	<0,001	<0,001	-9,3 (46,6%)
М12	12,4	3,8	7,0	23,0	<0,001	<0,001	-12,4 (43,4%)
Негативная симптоматика (Σ п.8-14)							
Д-6	30,6	5,8	15,0	45,0			
Д0	30,7	5,8	15,0	44,0			
Д15	26,3	6,0	14,0	39,0	<0,001	<0,001	-4,3 (14,3%)
М1	24,4	5,9	12,0	36,0	<0,001	<0,001	-6,2 (20,5%)
М2	21,4	5,3	9,0	30,0	<0,001	<0,001	-9,2 (30,3%)
М3	21,0	5,3	11,0	30,0	<0,001	<0,001	-10,0 (31,6%)
М6	21,0	5,1	10,0	28,0	<0,001	<0,001	-10,0 (31,6%)
М9	20,0	5,1	11,0	30,0	<0,001	<0,001	-11,1 (34,9%)
М12	19,4	4,8	10,0	30,0	<0,001	<0,001	-10,9 (36,8%)
Общая психопатологическая симптоматика (Σ п.15-30)							
Д-6	50,0	9,5	31,0	69,0			
Д0	50,8	9,8	33,0	69,0			
Д15	41,9	7,3	29,0	58,0	<0,001	<0,001	-9,0 (17,5%)
М1	36,8	7,1	22,0	49,0	<0,001	<0,001	-14,1 (27,6%)
М2	32,2	6,1	21,0	46,0	<0,001	<0,001	-18,6 (36,6%)
М3	30,9	6,7	20,0	45,0	<0,001	<0,001	-19,8 (39,2%)
М6	31,8	7,8	19,0	45,0	<0,001	<0,001	-19,5 (37,6%)
М9	30,1	6,9	20,0	44,0	<0,001	<0,001	-21,8 (40,7%)
М12	30,5	7,1	19,0	44,0	<0,001	<0,001	-21,3 (40,0%)
Агрессивность (Σ дополнительных п.: гневливость, трудности в отсроченности вознаграждения, эмоциональная неустойчивость)							
Д-6	6,9	2,8	3,0	14,0			
Д0	6,9	2,6	3,0	11,0			
Д15	5,9	2,2	3,0	10,0	<0,001	<0,001	-1,0 (14,5%)
М1	5,1	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-1,7 (26,1%)
М2	4,8	1,5	3,0	8,0	<0,001	<0,001	-2,1 (30,5%)
М3	4,6	1,8	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-1,9 (33,3%)
М6	4,6	1,8	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-2,1 (33,3%)
М9	4,7	1,8	3,0	8,0	<0,001	<0,001	-2,3 (31,9%)
М12	4,8	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-2,6 (30,5%)

Примечание: <0,001 (по сравнению с Д0)

по шкале PANSS составил в среднем 43,4 балла (со $110,3 \pm 18,3$ балла до $66,9 \pm 15,3$ балла), или в относительном выражении – 39,3%. При оценке динамики суммарного балла по шкале PANSS статистически достоверные различия по сравнению с визитом Д0 были высокозначимы ($p < 0,001$) уже через 2 недели терапии к визиту Д15, когда редукция суммарного балла составила 11,7%. В процессе длительной стабилизирующей терапии психопатологическая симптоматика уменьшалась постепенно, хотя максимальная редукция произошла в первые 2 месяца терапии (35,6%), достигнутый терапевтический эффект не только поддерживался на протяжении всего года, но и немного нарастал.

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 19,2%, а максимальное действие амисульприда на продуктивную симптоматику развилось уже к 3 месяцу терапии (42,5% редукции) и оставалось практически неизменным с незначительными колебаниями до конца исследования, когда она составила 43,4%.

Воздействие амисульприда на подшкалу негативной симптоматики было более медленным, но прирастание эффекта отмечалось в течение всего 12-месячного терапевтического периода. Статистически достоверная редукция данной группы симптомов отмечалась к 15 дню терапии и составляла 14,3% ($p < 0,001$), через 2 месяца приема препарата (визит М2) – 30,3%, через 9 месяцев терапии – 34,9% и через год, к окончанию исследования – 36,8%. Такое существенное воздействие на негативные симптомы характеризует амисульприд как препарат с отчетливым антинегативным эффектом.

Динамика и темп редукции общей психопатологической симптоматики были близки к редукции продуктивных симптомов, статистически значимые изменения по сравнению с визитом Д0 отмечались на 15-й день терапии (17,5% редукции, $p < 0,001$), достигали максимума через 3 месяца приема препарата – визит М3 (39,2%) и оставались стабильными до окончания приема препарата (40,0%).

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 изменения обнаруживались уже на визите Д15 – 14,5% ($p < 0,001$), а максимальный клинический эффект наблюдался уже через месяц терапии (визит М1) и составлял 30,5% редукции, как и в окончательной точке исследования. Отмечавшиеся в течение годичной терапии амисульпридом колебания в оценке данной группы симптомов не являлись клинически значимыми.

Таким образом, анализируя динамику психопатологической симптоматики в процессе длительной терапии амисульпридом, можно отметить, что редукция таких групп симптомов как возбуждение, продуктивная и аффективная симптоматика начинается быстро и приводит к выраженному клиническому улучшению состояния больных через 1–3 месяца терапии, тогда

как редукция негативной симптоматики в этот период только начинается, и антинегативный эффект постепенно нарастает в течение года терапии.

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

Анализ динамики фактора анергии показал, что редукция данных симптомов проходила параллельно уменьшению негативной симптоматики, и по воздействию на данный кластер симптомов амисульприд показал себя высокоэффективным препаратом. Тенденции к увеличению симптоматики анергии, свойственной классическим нейролептикам, не отмечалось, к 15 дню терапии редукция фактора анергии была статистически достоверной и составила 18,9% ($p < 0,001$). В процессе дальнейшей терапии редукция этой симптоматики нарастала и к окончанию исследования (М12) составила 37,8%.

Динамика фактора «нарушения мышления» в процессе 12-месячной терапии амисульпридом также оказалась существенной. Максимальный темп редукции дезорганизации мышления больных отмечался в первые 2 месяца терапии – с момента появления статистически значимых различий по отношению к началу исследования (15-й день терапии – 16,4%, $p < 0,001$ до 37,3%). В процессе продолженной терапии достигнутый результат оставался достаточно стабильным, хотя отмечалась тенденция к постепенному прирастанию клинического эффекта по данной группе симптомов – к концу исследования редукция фактора составила 41%.

Редукция симптомов фактора «параноидное поведение» в процессе терапии амисульпридом отмечалась преимущественно в первые 2 месяца терапии, когда она составила 44,2% (статистическая достоверность достигалась уже на 15-й день терапии, когда редукция параноидного поведения составила 23,3%). В дальнейшем отмечались колебания среднего суммарного балла фактора «параноидное поведение», определявшиеся изменениями психического состояния пациентов в недостаточно большой выборке больных, но не имевшие клинического значения и статистически недостоверные. К окончанию лечебного периода редукция параноидной симптоматики составила 41,9%, что характеризует амисульприд как антипсихотик с выраженным антипсихотическим эффектом, который у большинства больных поддерживался в течение года.

Максимальная редукция фактора «возбуждение/агрессивность» также была достигнута через 2 месяца терапии амисульпридом и составила 42,7%, как и при окончании проводимого исследования. Статистически достоверные изменения в данном кластере симптомов отмечены уже к 15 дню терапии – 19,8% редукции ($p < 0,001$).

Анализ влияния амисульприда на симптоматику фактора «депрессия/тревога» подтвердил выраженную способность препарата воздействовать на аффективную симптоматику. К 15 дню терапии уменьшение тревожно-депрессивных проявлений у больных произошло на 24,5% ($p < 0,001$) и продолжало постоянно нарастать, к окончанию исследования достигнуто 45,5% редукции.

Таблица 7. Повизитная динамика эффективности амосульприда по 5-факторной модели шизофрении в 12-месячном исследовании

Визит	Среднее значение	Ст. отклонение	Min	Max	Парный t-тест	Знаковый критерий	Изменение относительно Д0
Анергия (баллы по шкале PANSS)							
Д-6 (день)	12,7	3,1	6,0	21,0			
Д0	12,7	3,1	6,0	21,0			
Д15	10,3	2,6	4,0	15,0	<0,001	<0,001	-2,3 (18,9%)
М1 (месяц)	10,0	2,7	4,0	16,0	<0,001	<0,001	-2,7 (21,3%)
М2	8,6	1,8	4,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,1 (32,3%)
М3	8,4	1,9	5,0	12,0	<0,001	<0,001	-4,3 (33,9%)
М6	8,6	1,9	5,0	12,0	<0,001	<0,001	-4,1 (32,3%)
М9	8,0	1,6	6,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,7 (38%)
М12	7,9	1,5	5,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,5 (37,8%)
Дезорганизация мышления							
Д-6	13,5	3,7	6,0	22,0			
Д0	13,4	3,8	6,0	22,0			
Д15	11,2	2,8	6,0	19,0	<0,001	<0,001	-2,2 (16,4%)
М1	9,4	2,7	5,0	18,0	<0,001	<0,001	-4,0 (29,9%)
М2	8,4	2,6	5,0	18,0	<0,001	<0,001	-5,0 (37,3%)
М3	8,1	2,4	5,0	14,0	<0,001	<0,001	-5,0 (39,6%)
М6	8,7	3,1	4,0	14,0	<0,001	<0,001	-4,5 (35,1%)
М9	7,8	2,4	4,0	12,0	<0,001	<0,001	-5,0 (41,8%)
М12	7,9	2,7	4,0	16,0	<0,001	<0,001	-5,2 (41%)
Возбуждение							
Д-6	9,3	3,0	3,0	15,0			
Д0	9,6	3,1	3,0	15,0			
Д15	7,7	2,1	4,0	13,0	<0,001	<0,001	-1,9 (19,8%)
М1	6,4	1,4	4,0	9,0	<0,001	<0,001	-3,2 (33,3%)
М2	5,6	1,5	3,0	10,0	<0,001	<0,001	-4,0 (42,7%)
М3	5,3	1,7	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-4,2 (44,8%)
М6	5,8	2,3	3,0	13,0	<0,001	<0,001	-3,7 (39,6%)
М9	5,4	2,1	3,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,5 (43,7%)
М12	5,5	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-4,6 (42,7%)
Параноидное поведение							
Д-6	8,1	3,8	3,0	15,0			
Д0	8,6	3,5	3,0	14,0			
Д15	6,6	3,0	3,0	14,0	<0,001	<0,001	-2,0 (23,3%)
М1	5,5	2,1	3,0	11,0	<0,001	<0,001	-3,1 (36%)
М2	4,8	1,6	3,0	8,0	<0,001	<0,001	-3,9 (44,2%)
М3	4,4	1,3	3,0	7,0	<0,001	<0,001	-3,8 (48,8%)
М6	4,9	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-3,3 (43%)
М9	4,5	1,5	3,0	7,0	<0,001	<0,001	-4,1 (47,7%)
М12	5,0	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-4,3 (41,9%)
Депрессия/тревога							
Д-6	11,0	3,8	4,0	18,0			
Д0	11,0	3,4	5,0	17,0			
Д15	8,3	2,7	4,0	14,0	<0,001	<0,001	-2,6 (24,5%)
М1	7,6	2,8	4,0	14,0	<0,001	<0,001	-3,3 (30,9%)
М2	6,4	2,1	4,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,6 (41,8%)
М3	6,3	2,0	4,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,9 (42,7%)
М6	6,2	2,4	4,0	12,0	<0,001	<0,001	-5,2 (43,6%)
М9	6,0	1,7	4,0	9,0	<0,001	<0,001	-6,0 (45,5%)
М12	6,0	1,8	4,0	9,0	<0,001	<0,001	-5,6 (45,5%)

Примечание: – $p < 0,001$ (по сравнению с Д0)

Таким образом, анализ изменений психопатологической симптоматики в соответствии с 5-факторной моделью шизофрении (Lindenmayer J.P. et al., 1995) подтвердил результаты, полученные при анализе состояния больных по другим шкалам. Редукция симптоматики, относящейся к острой психотической, происходит при терапии амосульпридом в первые

2–3 месяца лечения (возбуждение/агрессивность, параноидное поведение, нарушения мышления), тогда как симптоматика кластеров, близких к негативным проявлениям (анергия, депрессия/тревога), редуцируется более постепенно на всем этапе стабилизирующей терапии, конгруентно соответствующей подшкале PANSS.

Анализ побочных эффектов

Спектр и число отмеченных при длительной терапии амисульпридом побочных эффектов, связанных, по мнению исследователей, с приемом препарата, представлен в таблице 8.

Наибольшее число побочных явлений было зарегистрировано со стороны нервной системы – у 15 больных (51,7%). Чаще всего данный спектр нежелательных явлений был представлен экстрапирамидной симптоматикой, отмеченной у всех 15 больных (51,7%) и характеризовавшейся тремором, акатизией, мышечной ригидностью, однократно отмечались окулогирный криз и острая дистоническая реакция. Помимо этого, отмечались затруднения при засыпании, бессонница, ортостатические нарушения и усиление тревоги и депрессивной симптоматики, потребовавшее назначение анафранила 50-75 мг/сут. Со стороны сердечно-сосудистой системы было зарегистрировано повышение артериального давления, со стороны пищеварительной системы – желудочно-кишечное расстройство, запор, со стороны органов чувств – аллергический ринит и конъюнктивит у больного с отягощенным аллергологическим анамнезом, со стороны мочеполовой системы – задержка менструального цикла. При этом преобладали побочные эффекты легкой степени выраженности, не оказывающие существенного влияния на самочувствие больных. Побочных явлений тяжелой степени зарегистрировано не было.

Динамика экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона–Ангуса представлена на рисунке 1.

Средний балл по шкале SAS был максимальным на первом визите исследования, в дальнейшем имел постоянную тенденцию к снижению, что свидетельствует о хорошей неврологической переносимости амисульприда. При этом среди 29 больных, принимавших исследуемый препарат, у 21 (72,4%) больного на инициальном визите средний общий балл по шкале SAS был менее 3, что указывает на отсутствие клинически значимых экстрапирамидных симптомов. В течение 12 месяцев терапии амисульпридом лишь у 2 (9,5%) больных средний общий балл увеличивался эпизодически выше 3, и только у одного больного (4,8%) общий балл по шкале SAS был выше 3 на заключительном визите.

При анализе лабораторных показателей (общий и биохимический анализы крови) клинически значимых отклонений на протяжении 12-месячной терапии не выявлено.

При анализе ЭКГ у 3 (14,3%) больных были выявлены достоверные, но клинически незначимые отклонения в виде нарушения/замедления внутрижелудочковой проводимости. При этом в целом по группе средняя величина интервала QT на визите Д-6 составляла $341,9 \pm 60,7$ мсек, а при окончании терапии

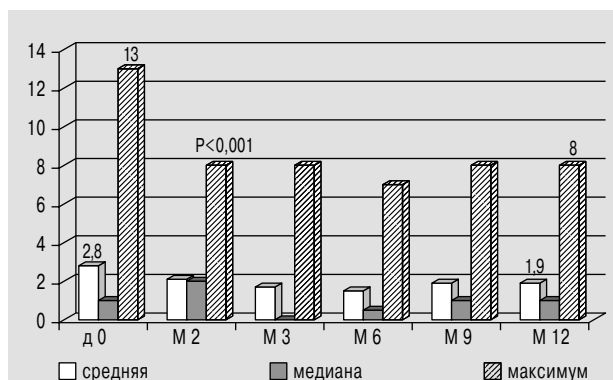


Рисунок 1. Динамика среднего общего балла, медианы и максимума по шкале SAS (LOCF).

на визите М12 – $324,9 \pm 79,9$ мсек, что позволяет говорить об отсутствии у амисульприда кардиотоксических побочных эффектов.

Увеличение веса больных, принимавших амисульприд продолжительное время, было незначительным, но статистически достоверным ($p < 0,001$) и составило к концу исследования в среднем $3,1 \pm 4,5$ кг.

Таким образом, при анализе побочных эффектов длительной терапии амисульпридом не было выявлено клинически значимых изменений в лабораторных показателях, показателях жизненно-важных функций и ЭКГ. Отсутствовали также 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 переносимости длительной терапии амисульпридом.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование является первым в отечественной психиатрии, в котором изучались эффективность и безопасность нового атипичного нейролептика амисульприд в течение 12-месячной терапии у больных шизофренией.

В настоящем исследовании специального подбора больных не проводилось, поэтому нельзя исключать, что антинегативный эффект амисульприда отчасти был связан с редукцией вторичной негативной симптоматики. Вместе с тем, следует отметить, что в отличие от позитивной и депрессивной симптоматики, выраженность которой практически не менялась после 2 месяцев лечения, редукция негативной сим-

Таблица 8. Частота побочных эффектов при длительной терапии амисульпридом

Система	Количество больных с побочными эффектами	
	N	%
Хотя бы 1 побочный эффект	16	55,2
Нервная система (ЭПС, нарушение сна, избыточная седация)	15	51,7
Сердечно-сосудистая система (гипер-, гипотензия, ортостатические нарушения)	1	3,4
Пищеварительная система (тошнота, запор)	2	6,9
Органы чувств (нарушение аккомодации зрения)	1	3,4
Мочеполовая система (полиурия)	1	3,4

птоматики постепенно продолжалась на протяжении всего исследования. Выраженность экстрапиримидной симптоматики также не уменьшалась в период продолженной терапии. Это позволяет предположить, что существенный вклад в антинегативный эффект амисульприда вносит именно воздействие на первичную (дефицитарную) симптоматику. Это отчасти подтверждает клинический анализ динамики состояния больных с резидуальной шизофренией, у которых галлюцинаторно-бредовая симптоматика отсутствовала. Хотя половину больных в выборке представляли больные параноидной шизофренией, преимущественно с непрерывным течением, другую половину составляли больные с неблагоприятными тенденциями в течении заболевания и преобладанием негативной симптоматики (недифференцированный тип – 17,2% и резидуальный тип – 20,7%). Несмотря на открытый и несравнительный характер исследования было показано, что эффективность амисульприда в большинстве случаев (в выборке преобладали больные параноидной формой шизофрении) удерживалась в течение года терапии. Дозы могли подбираться в соответствии с состоянием больных, однако средние дозы значительно не менялись в течение всего исследования, и не увеличивались со временем. Гибкий подход к дозированию препарата и низкий процент выбывания больных из исследования, позволяют считать амисульприд препаратом выбора при длительной терапии больных с низкой комплаентностью. Амисульприд, также как и другие атипичные антипсихотики, продемонс-

трировал отчетливое антинегативное действие, которое несколько усиливалось на протяжении всего периода наблюдения. Хотя дизайн настоящего исследования и отсутствие контрольной группы не позволяют однозначно судить о возможности амисульприда уменьшать выраженность первичной (дефицитарной) симптоматики, необходимо отметить, что применение небольших дозы амисульприда у них оказывало достаточно отчетливый активизирующий (дезингибирующий) эффект, позволяющий коррегировать негативную симптоматику и повышать ресоциализацию больных. При этом эскалация продуктивной симптоматики наблюдалась лишь в одном случае. В литературе, как отмечалось выше, имеются более убедительные данные о способности препарата редуцировать первичную (дефицитарную) симптоматику (Colonna L. с соавт., 2000, Danion J.M. с соавт., 1999, Loo H. с соавт., 1997, Moller H.-J., 2001, Olie J. с соавт., 2006, Sechter D. с соавт. 2002 и др.). Не менее важно, что амисульприд при длительном применении обнаружил достаточную безопасность и хорошую переносимость и приводил к значительному улучшению качества жизни и социального функционирования больных. Таким образом, появление среди нового поколения атипичных антипсихотиков амисульприда (солиан), препарата с уникальным бимодальным дозозависимым эффектом на позитивную и негативную симптоматику и хорошей переносимостью, существенно расширяет арсенал врача при проведении длительной поддерживающей терапии больных шизофренией.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М., Новый цвет, 2001, 238 с.
2. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A., Dewialy J., Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. // Br. J. Psychiatry, 1995, Jan, № 166(1), p. 68-72.
3. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L., et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. // Int Clin Psychopharmacol, 2000, № 15 (1), p. 13-22.
4. Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. // Int. Clin. Psychopharmacol., 1999 Jul; 14(4):209-18.
5. Curran M., Perry C. Spotlight on amisulpride in schizophrenia. // CNS Drugs, 2002, № 16(3), p. 207-211.
6. Danion J.-M., Rein W., Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. // Am J Psychiatry 1999 Apr; 156: 610-616.
7. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. // Arch Gen Psychiatry 2003 Jun; 60 (6), p. 553-64.
8. La Fougere C., Meisenzahl E., Schmitt G., Stauss J. D2 receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: a 123I-iodobenzamide SPECT study. // J. Nucl. Med., 2005, Jun, № 46(6), p. 1028-1033.
9. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. // Drug Saf., 2006, № 29(4), p. 303-319.
10. Huang S.Y. Dopamine D3 receptor polymorphism associated with amisulpride response on negative symptoms of schizophrenia // Eur. Neuropsychopharmacol., 2006, 16(Suppl. 4), p. S426.
11. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., Perrin E., Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. // Acta Psychiatr Scand 2006, № 114, p. 319-327.
12. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // Schizophr. Res. 1995. Vol. 14. P. 229-234.
13. Loo, H., Poirier-Littre, M.F., Theron, M. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. // British Journal of Psychiatry, 1997, № 170, p. 18-22.
14. McKeage K., Plosker G.L. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. // CNS Drugs 2004, № 18(13), p. 933-56.
15. Moller H. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci., 2005, Jun, № 255(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, № 251(5), p. 217-224.
17. 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.
18. 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, № 21(3), p. 143-151.
19. Pelissolo A., Krebs M., Olie J. Treatment of negative symptoms in schizophrenia by amisulpride. Review of the literature. [Article in French]. // Encephale, 1996, May-Jun, № 22(3), p. 215-219.
20. Perrault G., Schoemaker H., Scatton B. The place of amisulpride in the atypical neuroleptic class. [Article in French]. // Encephale, 1996, Jun, 22 (Spec), № 2, p. 3-8.
21. Peuskens J., Bech P., Moller H.-J., et al. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride Study Group. // Psychiatry Res 1999; № 88, p. 107-17.
22. Rein W., Turjanski S (1997). Clinical update. on amisulpride in deficit schizophrenia. // Int Clin Psychopharmacol 12 (suppl 2):S19-S27.
23. Saleem P., Olie J., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. // Int. Clin. Psychopharmacol., 2002, Jan, № 17(1), p. 1-8.
24. 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.
25. Sechter D., Peuskens J., Fleurot O., Rein W., Lecrubier Y. Amisulpride vs Risperidone in Chronic Schizophrenia: Results of a 6-Month, Double-Blind Study // Neuropsychopharmacology, 2003, № 28, p. 610-611.
26. Storosum J., Elferink A., van Zwielen B., van Strik R. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? // Schizophr. Bull., 2002, № 28(2), p. 193-201.