

Терапия антипсихотиками, функциональный исход и качество жизни при шизофрении: фокус на амисульприд (расширенный реферат*)

Нюсс Ф., Тессьер Ц.

РЕЗЮМЕ: Восстановление качества жизни больных шизофренией – важнейшая терапевтическая задача и необходимое условие для дестигматизации шизофрении. Однако, в настоящее время число доказательных исследований о влиянии антипсихотической терапии на качество жизни весьма ограничено.

Авторами настоящей работы проведен анализ научной литературы, посвященной применению амисульприда при шизофрении, и оценка его влияния на качество жизни пациентов. Амисульприд – антипсихотик второго поколения, обладающий эффективностью в отношении негативных симптомов шизофрении и относительно редко вызывающий экстрапирамидные нарушения (обе эти особенности могут положительно влиять на качество жизни пациентов). Анализ публикаций базы данных Medline, включающих сведения о качестве жизни и социальном функционировании у пациентов с шизофренией, получающих лечение амисульпридом, показал, что имеется значительное улучшение субъективного благополучия пациентов с шизофренией, начавших лечение этим антипсихотиком, а также корреляция между этим улучшением и общим «смягчением» психопатологической симптоматики. Также по результатам восьми рандомизированных контролируемых и двух натуралистических исследований имело место положительное влияние амисульприда на функциональный исход. В этом отношении амисульприд превосходил галоперидол и был сопоставим с другими антипсихотиками второго поколения – оланзапином, зипрасидоном и рисперидоном. В одном сравнительном исследовании, в котором использовался заполняемый пациентом опросник, показано преимущество амисульприда над галоперидолом в отношении субъективного благополучия.

ВЫВОДЫ: Доступные литературные данные подтверждают мнение о том, что амисульприд улучшает социальное функционирование, способствует интеграции в сообщество и самостоятельности, т. е. положительно влияет на важные составляющие качества жизни пациентов с шизофренией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амисульприд, функциональный исход, психометрические шкалы, качество жизни, шизофрения

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АМИ – амисульприд
АПВП – антипсихотик второго поколения
АППП – антипсихотик первого поколения
ГАЛ – галоперидол
ДИ – доверительный интервал
ЗИП – зипрасидон
КВЕ – кветиапин
КЛО – клозапин
НЯ – нежелательные явления
ОЛА – оланзапин
ОР – отношение рисков
РИС – рисперидон
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ЭПС – экстрапирамидные симптомы
BPRS – Краткая шкала оценки психического статуса (Brief Psychiatric Rating Scale)
CATIE – Клиническое исследование эффективности терапевтического вмешательства (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness)
CGI – Шкала глобального клинического впечатления (Clinical Global Impression)
DSM-IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (IV издание)
EQ-5D – Европейская шкала качества жизни из 5 измерений (EuroQol 5 Dimension Scale)
EUFEST – Европейское исследование первого эпизода шизофрении (European First Episode Schizophrenia Trial)
FSQ – Опросник для оценки функционального состояния (Functional Status Questionnaire)
GAF – Шкала общей оценки функционального статуса (Global Assessment of Functioning Scale)
LQPL – Ланкаширский профиль качества жизни (Lancashire Quality of Life Profile)

MANSA – Манчестерская краткая шкала оценки качества жизни (Manchester Short Assessment of Quality of Life Scale)
NHP – Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile)
PANSS – Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)
PETIT – Индивидуальная оценка изменения состояния на фоне лечения (Personal Evaluation of Transitions in Treatment)
QLS – Шкала качества жизни (Quality of Life Scale)
QOLI – Опросник качества жизни Лемана (Lehman Quality of Life Interview)
SANS – Шкала оценки негативных симптомов (Scale for Assessment of Negative Symptoms)
SF-36 – Краткий опросник состояния здоровья (Short Form Health Survey)
SIP – Профиль влияния болезни (Sickness Impact Profile)
SOFAS – Шкала оценки социального и профессионального функционирования (Social and Occupational Functioning Assessment Scale)
SOHO – Исследование клинических исходов у амбулаторных пациентов с шизофренией (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes)
SQCQ – Севильский опросник качества жизни (Seville Quality of Life Questionnaire)
SQLS – Шкала качества жизни при шизофрении (Schizophrenia Quality of Life Scale)
S-QoL – Опросник качества жизни при шизофрении Оквера (Auquier Schizophrenia Quality of Life Questionnaire)
SWN – Субъективная шкала благополучия на фоне нейролептической терапии (Subjective Wellbeing under Neuroleptics Scale)
VAS – Визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale)
WHOQOL-100 – Опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHO Quality of Life questionnaire)

* Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride. Nuss P., Tessier C. Curr Med Res Opin Vol. 26, No. 4, 2010, 787–801

Введение

Концепция качества жизни, связанного с состоянием здоровья, является гетерогенной и включает в себя клинические и неклинические факторы. К клиническим факторам относят характер и интенсивность преобладающей симптоматики, побочные эффекты терапии, субъективное благополучие и функциональный исход. К неклиническим факторам относят бытовые условия, семейную и социальную поддержку и др. Безусловно, шизофрения нарушает социальное функционирование, независимость и интеграция пациента в общество. Общая тяжесть заболевания определяется не только психотическими симптомами, но и социальными последствиями – болезнь выталкивает пациента из привычного трудового и семейного окружения, ставит под угрозу его существование как целостной функциональной личности. Выделяют три относительно независимых «измерения» социально-личностных симптомов шизофрении: функциональный исход (занятость, взаимодействие с окружающими), качество жизни (благополучие) и когнитивное функционирование. Оценка субъективного качества жизни осложняется наличием негативных, позитивных и когнитивных симптомов. В настоящее время не разработано унифицированных методов оценки качества жизни – каждый исследователь формулирует собственные критерии, исходя из клинических задач и особенностей исследуемой популяции.

Исторически сложилось так, что в исследованиях шизофрении авторы часто не уделяют должного внимания проблеме качества жизни [1, 2]. Отчасти это связано с тем, что психиатры не доверяют сведениям, которые предоставляют пациенты с активной психотической симптоматикой. Другой возможной причиной является клинический пессимизм. Многие врачи убеждены, что в длительной перспективе какое-либо функциональное улучшение у больных шизофренией невозможно, и поэтому оно не стоит изучения. В ряде недавних исследований удалось опровергнуть эту точку зрения [3].

Проведено несколько крупных исследований, в которых изучались определяющие факторы (детерминанты) качества жизни при шизофрении. В крупном натуралистическом исследовании EuroCS (European Schizophrenia Cohort, Европейская когорта шизофрении, $n = 1208$) изучались функциональные исходы и методы оказания помощи пациентам. Показано, что важнейшими детерминантами во всех «измерениях» качества жизни являются финансовые затруднения, депрессия и тяжесть позитивных симптомов [4, 5]. В недавнем исследовании, проведенном в Нидерландах [6], показано, что важными детерминантами общего качества жизни являются депрессия, тревога и самооценка. В схожем австрийском исследовании обнаружено, что плохое качество жизни связано с такими параметрами, как депрессия, тревога, лекарственный паркинсонизм и некомплаентность в отношении антипсихотической терапии; с хорошим качеством жизни были связаны когнитивные симптомы и трудоустройство [7]. У амбулаторных пациентов качество жизни в целом было выше, чем у пациентов, посещающих дневной стационар [8]. Связь между низким качеством жизни и негативными (дефицитарными) симптомами подтверждена в нескольких, но не во всех исследованиях [9–12].

Контроль симптомов за счет адекватной антипсихотической терапии помогает пациентам справляться с личностными и социальными трудностями [13]. В этом контексте очень важна приверженность терапии (комплаентность). В 1990-х годах Awad и соавт. разработали концептуальную модель качества жизни пациентов с шизофренией [14]. В соответствии с этой моделью конечное качество жизни определяется влиянием психотической симптоматики, побочными эффектами терапии и социальным функционированием. Антипсихотики не влияют напрямую на качество жизни, но изменяют динамический баланс между тремя синдромальными измерениями. Антипсихотики с широким спектром активности и благоприятным профилем побочных эффектов обладают наибольшей эффективностью в отношении качества жизни. Введение в клиническую практику АПВП, которые обладают лучшей переносимостью, чем АППП, стало важной вехой в лечении шизофрении [15]. Многие исследователи считают, что АПВП способны улучшить благополучие и социальное функционирование пациентов, особенно в среднесрочной и далекой перспективе [16–20]. Показатели качества жизни использовались в качестве дополнительных конечных точек в нескольких исследованиях эффективности, в частности, в исследованиях клозапина [9] и трех крупных натуралистических исследованиях антипсихотической терапии (CATIE [21], SOHO [22] и EUFEST [23]). К сожалению, во многих исследованиях имеются методологические проблемы – отсутствие контрольной группы, ненадлежащий выбор инструментов для оценки качества жизни и неадекватные периоды наблюдения [24].

Целью работы являлся анализ исследований эффективности амисульприда (АПВП из группы замещенных бензамидов [25]), в которых оценивалось качество жизни пациентов. Амисульприд был выбран по двум причинам. Первая причина заключается в его клинических преимуществах: относительно редких ЭПС и способности редуцировать депрессивные симптомы [26, 27], эффективности в отношении позитивной [28] и негативной симптоматики, во многом определяющей клиническую картину хронической шизофрении [29]. В мета-анализе РКИ, проведенном в 2002 г. [30], показано, что в дозах 200–1200 мг/сут. амисульприд эффективнее, чем АППП (галоперидол в дозе 2,5–30 мг/сут.) в отношении общей психопатологической симптоматики, а в низких дозах (100–300 мг/сут.) – эффективнее в отношении негативной симптоматики. Использование амисульприда также требовало меньших доз холинергических корректоров и приводило к меньшей частоте выбывания из исследования в связи с НЯ. В недавнем мета-анализе исследований эффективности АПВП, проведенном в 2009 г., показано, что амисульприд, наряду с клозапином и оланзапином, превосходит АППП в отношении общих психопатологических, негативных, позитивных и депрессивных симптомов [31]. В этом мета-анализе также показано, что АПВП реже, чем галоперидол, вызывают ЭПС, чаще вызывают прибавку веса (все АПВП, за исключением зипрасидона и амисульприда) и седацию (клозапин, кветиапин и зотепин).

Вторая причина, по которой в качестве объекта анализа был выбран амисульприд, заключается в его благоприятном влиянии на качество жизни [22, 23, 32]. В упомянутом выше мета-анализе показано, что из всех АПВП только амисульприд, клозапин и сертиндол превосходят АППП по влиянию на качество жизни [31].

Материалы и методы

Авторами был проведен систематический обзор литературы, посвященной сравнительной эффективности а amisульприда и других АПВП в отношении качества жизни. Выполнен поиск публикаций по электронной базе данных Medline. Сначала были извлечены публикации, найденные по критериям поиска «амисульприд», «солиан» (торговое наименование а amisульприда, Sanofi), «шизофрения», «качество жизни», «QLS», «SWN-S», «QOLI», «SF-36», «NHP», «SIP», «EuroQoL», «FSQ», «GAF» (названия психометрических шкал для оценки качества жизни функционального статуса). Затем был проведен поиск и ручное извлечение публикаций, в которых качество жизни не являлось основной конечной точкой (по ключевым словам «шизофрения», «амисульприд», «клиническое исследование»).

Описание конечных точек

Качество жизни можно оценить с помощью ряда неспецифических шкал [33], включая краткий опросник состояния здоровья SF-36, опросник WHOQOL-100 и шкалу EQ-5D [39], которая использовалась в исследовании SOHO [5, 34]. Существует ряд более специфических шкал, валидизированных на популяции больных шизофренией. Шкала QLS [35] широко используется в исследованиях шизофрении, однако она имеет ряд ограничений (заполняется врачом, а не пациентом, в большей степени отражает влияние негативных симптомов и др.). Шкала SWN [36] отражает отчет пациента о своем состоянии, однако, она посвящена побочным эффектам

антипсихотической терапии, а не симптомам шизофрении в целом. Существует несколько специализированных опросников, учитывающих самоотчет пациента (SQLS, QOLI, LQLP, SQCQ, PETit, S-QoL и др.), однако, все они не получили широкого распространения в клинических исследованиях. В исследованиях, вошедших в обзор, использовались следующие психометрические инструменты: QLS [37, 38], SWN [36], EQ-5D [39], MANSA [40], VAS [41], GAF [42], SOFAS [43] и FSQ [44]. Подробное описание всех использованных психометрических инструментов см. в соответствующих публикациях, а также в обзорной статье Bobes J. и соавт. [33].

Результаты

В настоящий систематический обзор было включено 13 исследований. Основные характеристики этих исследований и их результаты по основным клиническим показателям приведены в табл. 1 и табл. 2.

В целом можно отметить, что преимущества а amisульприда были сопоставимы во всех исследованиях.

Основные результаты – качество жизни

Сравнительные РКИ с галоперидолом

В обоих сравнительных исследованиях с ГАЛ [47, 48] качество жизни оценивалось по шкале QLS. Исходные и конечные показатели представлены на

Таблица 1. Характеристики исследований, включенных в анализ

№	Дизайн	Препарат сравнения	Доза а amisульприда	Популяция пациентов	N	Продолж.	Основная конечная точка	Оценка функционального исхода	Авторы
I	Двойное слепое	Плацебо	100 мг/сут, ФД	Sch (DSM-III-R), преобл. негативные симптомы	141	6 мес.	SANS	GAF	Loo et al., 1997 [46]
II	Двойное слепое	ГАЛ 10–30 мг/сут.	400–1200 мг/сут.	Sch (DSM-IV), острый эпизод	199	4 мес.	BPRS	QLS, FSQ	Carriere et al., 2000 [47]
III	Открытое	"ГАЛ 5–20 мг/сут. (средняя: 14,6)"	"200–800 мг/сут. (средняя: 605)"	Sch (DSM-III-R), острый эпизод	118	12 мес.	Безопасность	QLS, GAF	Colonna et al., 2000 [48]
IV	Двойное слепое	"РИС 4–10 мг/сут. (средняя: 6,9)"	"400–1000 мг/сут. (средняя: 683)"	Sch (DSM-IV), острый эпизод	310	6 мес.	PANSS	SOFAS	Sechter et al., 2002 [49]
V	Двойное слепое	"РИС 4–8 мг/сут. (средняя: 6,9)"	"400–800 мг/сут. (средняя: 630)"	Sch (DSM-IV), острый эпизод	48	6 нед.	PANSS	SOFAS	Hwang et al., 2003 [50]
VI	Двойное слепое	"ОЛА 5–20 мг/сут. (средняя: 13)"	"400–800 мг/сут. (средняя: 504)"	Sch (DSM-IV), острый эпизод	377	6 мес.	BPRS	QLS, SOFAS	Mortimer et al., 2004 [51]
VII	Двойное слепое	Плацебо, ОЛА 5 и 20 мг/сут., ФД	150 мг/сут., ФД	Sch (DSM-IV), преобл. негативные симптомы	260	6 мес.	SANS	QLS	Lecrubier et al., 2006 [52]
VIII	Двойное слепое	"ЗИП 80–160 мг/сут. (средняя: 118)"	"100–200 мг/сут. (средняя: 145)"	Sch (DSM-III-R), преобл. негативные симптомы	143	3 мес.	Негативная подшкала PANSS	GAF	Olie et al., 2006 [53]
IX	Обсервационное	"Полифармакотерапия (АМИ + др. средство)"	"100–1200 мг/сут. (средняя: 453)"	Направление с подозрением на Sch	35	12 мес.	Стоимостной анализ	GAF, QLS	Surguladze et al., 2005 [54]
X	Обсервационное	КЛО, ОЛА, КВЕ, РИС	Средняя: 488 мг/сут.	Sch или шизофреноподобное расстройство	373	6 мес.	CGI	VAS	Taylor et al., 2005 [55]
XI	Обсервационное	Нет	Средняя: 422 мг/сут.	Sch (МКБ-10)	727	3 мес.	SWN	SOFAS	Lambert et al., 2007 [56]
XII	Обсервационное	КЛО, ОЛА, КВЕ, РИС	Средняя: 429 мг/сут.	Sch	10218	36 мес.	Процент пац. в ремиссии	VAS	Novick et al., 2009 [58]
XIII	Обсервационное	КЛО, ОЛА, КВЕ, ЗИП	Средняя: 451 мг/сут.	Первый эпизод	498	12 мес.	Прерывание терапии	MANSA	Kahn et al., 2008 [59]

ФД — фиксированная доза
Sch — шизофрения

Таблица 2. Результаты по основным конечным точкам в сравнительных РКИ амисульприда

№	Конечная точка	Группа терапии	Исходный балл	Среднее изменение	p	Публикация
I	Общий балл SANS	АМИ	81,9±13,4	-40,9±30,9 (%)	<0,0002*	[46]
		Плацебо	81,5±13,7	-20,0±29,8 (%)		
II	BPRS	АМИ	64,9***	-27,3	<0,001**	[47]
		ГАЛ	65,5	-21,9		
III	BPRS	АМИ	55,9±12,5	-17,0±15,8	0,01***	[48]
		ГАЛ	57,3±12,6	-12,8±15,5		
IV	PANSS	АМИ	91,1±13,0	-32,2±23,9	Нет данных**	[49]
		РИС	92,5±12,2	-31,1±21,0		
V	PANSS	АМИ	93,1±11,5	-24,1±17,2	0,999*	[50]
		РИС	89,9±14,1	-28,4±18,8		
VI	BPRS	АМИ	56,0±9,8	-18,3±16,2	Нет данных**	[51]
		ОЛА	55,1±9,7	-18,2±15,3		
VII	Сводный балл SANS	АМИ	16,1±3,1	-4,3±4,9	Нет данных*	[52]
		ОЛА 5 мг	16,0±3,7	-4,7±5,3		
		ОЛА 20 мг	16,2±3,9	-4,0±5,1		
		Плацебо	15,8±3,0	-3,1±4,8		
VIII	Негативная подшкала PANSS	АМИ	29,0***	-6,9 [-8,5; -8,3]	Нет данных*	[53]
		ЗИП	31	-6,1 [-7,8; -4,3]		

Указаны стандартные отклонения (95% ДИ), если они приведены в публикации

* Межгрупповые различия определены с помощью дисперсионного анализа (ANOVA)

** Р относится к преимуществу АМИ над препаратом сравнения

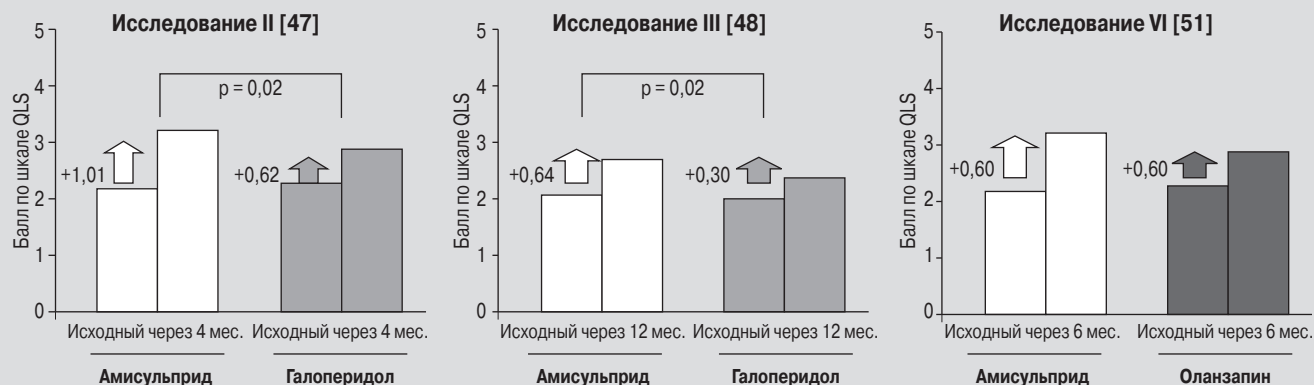
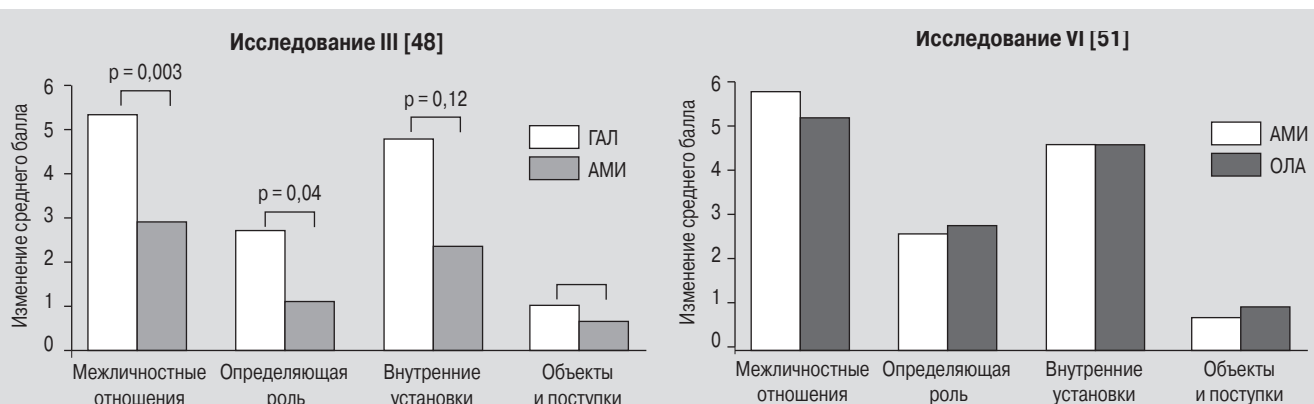
*** Межгрупповые различия определены с помощью критерия Крускала-Уоллиса

**** В исследовании нет данных о вариабельности

рис. 1. В обоих исследованиях в группах АМИ отмечается 20%-ное улучшение по шкале QLS и значимое преимущество АМИ на ГАЛ. В исследовании III [48] проведен анализ по четырем различным подшкалам QLS, в котором показано преимущество АМИ по всем параметрам, в частности, по параметрам «определяющая роль» и «межличностные связи» (рис. 2).

Сравнительные РКИ с другими АПВП

Результаты исследования VI [51] приведены на рис. 2. Изменения общего балла и подшкал QLS были сопоставимы в группах ОЛА и АМИ. Сводные статистические данные, представленные в исследовании VII [52], не позволяют сопоставить влияние ОЛА и АМИ на качество жизни.

**Рисунок 1.** Изменение балла QLS в РКИ амисульприда**Рисунок 2.** Изменение по подшкалам QLS в РКИ амисульприда

Натуралистические исследования

В 12-месячном фармакоэкономическом исследовании IX [54] в качестве конечных точек качества жизни и функционального исхода использовались, соответственно, шкалы QLS и GAF. Показано улучшение по общему баллу QLS после введения в схему терапии АМИ (табл. 3).

С учетом небольшого, но статистически значимого увеличения эффективности в группе полифармакотерапии авторы делают вывод об экономической целесообразности введения АМИ в схему терапии.

В 6-месячном натуралистическом исследовании X [55] изучались эффекты нескольких АПВП. Улучшение качества жизни по шкале VAS наблюдалось во всех группах (без статистически значимых межгрупповых различий, за исключением групп ОЛА и РИС – 36% и 40%, соответственно, $p < 0,005$). В группах АМИ, КЛО и КВЕ улучшение составило, соответственно 15%, 34% и 40%. Различия между этими группами были статистически недостоверны.

Исследование XI [56] было специально разработано для оценки субъективного благополучия у пациентов с шизофренией на терапии АМИ. Популяция пациентов разделилась следующим образом: 20,0% ранее не получали никакого лечения, 22,9% ранее лечились АПВП, а 57,1% – АППП. Группа из 727 пациентов с плохим субъективным благополучием (балл SWN ≤ 60) получала терапию АМИ. Через 4 недели 507 пациентов (69,7%) были признаны респондерами по шкале SWN (улучшение ≥ 10 баллов и $\geq 20\%$ по сравнению с исх. уровнем). Через 12 недель 286 пациентов (39,3%) достигли ремиссии (балл SWN ≥ 80). Пациенты, давшие быстрое улучшение по шкале SWN, с большей вероятностью достигали ремиссии в конце исследования (52,5%). Респондеры по шкале SWN также обнаруживали улучшение по общей психопатологической симптоматике (PANSS), функциональному статусу (SOFAS) и глобальному клиническому впечатлению (CGI) (табл. 4).

В исследовании SOHO (исследование XII [58]) в качестве конечной точки использовался процент пациентов, достигших стойкого и адекватного качества жизни (балл VAS-компонента EQ-5D ≥ 70 , сохраняющийся минимум в течение 24 месяцев и регистрируемый на 36-м месяце). В исходной точке средний балл VAS-компонента EQ-5D был равен 46. 26,8% пациентов, завершивших участие в исследовании, имели стойкое и адекватное улучшение качества жизни. Среди переменных, которые влияли на благоприятный исход, можно выделить короткий срок терапевтического вмешательства, молодой возраст, небольшую выраженность негативных симптомов, высокую комплаентность и трудоустройство. По этой конечной точке АМИ был сопоставим с ОЛА и превосходил РИС, КВЕ и АППП (табл. 5). Отдельная публикация была посвящена первому компоненту EQ-5D – собственно, опроснику [34]. Улучшение по опроснику EQ-5D было сопоставимым в группах ОЛА, АМИ и КЛО и несколько ниже во всех остальных группах ($p < 0,005$ при сравнении с ОЛА).

В исследовании XIII (EUFEST) обнаружено среднее увеличение балла MANSA на 0,7 через 1 год терапии. Значимых межгрупповых различий не обнаружено (табл. 6).

Таблица 3. Результаты по шкалам GAF и QLS в натуралистическом исследовании амисульприда (исследование IX [54])

		Год 1	Год 2	p*
GAF	Группа монотерапии	37,1 $\pm$ 7,4	39,7 $\pm$ 7,6	0,01
	Группа полифармакотерапии	38,7 $\pm$ 7,7	42,2 $\pm$ 8,8	
QLS	Группа монотерапии	34,5 $\pm$ 18,3	41,2 $\pm$ 23,4	0,001
	Группа полифармакотерапии	34,9 $\pm$ 13,7	44,8 $\pm$ 20,7	

* Значения p приведены для различий между годами 1 и 2 (ANOVA)

Таблица 4. Распределение среднего изменения по негативной и позитивной подшкалам PANSS, шкалам SOFAS и CGI в группах респондеров и нон-респондеров, определенных по шкале SWN, в исследовании XI [56]

	Исходное среднее	Среднее в конечной точке
Общий балл SWN	46,5	75
Респондеры по SWN (n=507)	45,8	79,8
Нон-респондеры по SWN (n=220)	49,6	52,2
Балл SOFAS		
Респондеры по SWN (n=507)	42,5	63,1
Нон-респондеры по SWN (n=220)	41,1	45,4
Позитивная подшкала PANSS		
Респондеры по SWN (n=507)	16,1	8,3
Нон-респондеры по SWN (n=220)	15,5	12
Негативная подшкала PANSS		
Респондеры по SWN (n=507)	19,4	13,3
Нон-респондеры по SWN (n=220)	20,4	19,2
Балл CGI-S		
Респондеры по SWN (n=507)	6,1	4,3
Нон-респондеры по SWN (n=220)	6,0	4,3

Таблица 5. Вероятность достижения стойкого адекватного качества жизни в исследовании SOHO (XII [57])

Группа терапии	OR*	p
ОЛА	1	
РИС	0,639	<0,0001
КВЕ	0,443	<0,0001
АМИ	0,869	0,5045
КЛО	?	0,6098
Пероральные АППП	0,433	<0,0001
Депонированные АППП	0,463	<0,0001
Несколько антипсихотиков	0,811	0,0163

* Для расчета OR (отношения шансов) в качестве эталонного средства принят оланзапин

Таблица 6. Средние показатели по шкалам MANSA и GAF в исходной точке и в конце исследования EUFEST (XIII)

Группа терапии	MANSA		GAF	
	Исходное	Конечное	Исходное	Конечное
ГАП	3,9 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 0,70	38,6 $\pm$ 12,2	64,3 $\pm$ 3,5
АМИ	4,1 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 0,07	40,3 $\pm$ 12,5	74,4 $\pm$ 3,6
ОЛА	4,0 $\pm$ 1,0	4,7 $\pm$ 0,07	43,0 $\pm$ 15,1	68,3 $\pm$ 3,5
КВЕ	4,0 $\pm$ 1,0	4,7 $\pm$ 0,07	38,8 $\pm$ 14,2	64,2 $\pm$ 3,5
ЗИП	4,2 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,08	39,3 $\pm$ 12,9	66,8 $\pm$ 3,8
p (внутригрупповое)	Нет данных	0,12	Нет данных	0,0006

Основные результаты – функциональный исход

Сравнительные РКИ с галоперидолом

Функциональный исход в двух сравнительных РКИ с ГАЛ оценивался по шкалам GAF (исследование III [48]) и FSQ (исследование II [47]). В исследовании III [48] в группе АМИ показано увеличение балла GAF на 20,1%, что значительно выше результата в группе ГАЛ (рис. 3). В исследовании II [47] также показано улучшение функционального статуса в группе АМИ (табл. 6).

Сравнительные РКИ с другими АПВП

Количественные данные по функциональному исходу приведены в двух сравнительных РКИ с РИС (исследования IV [49] и V [50]), одном РКИ с ОЛА (исследование VI [51]) и одном РКИ с ЗИП (исследование VIII [53]). За исключением исследования VIII, в котором использовалась шкала GAF, во всех РКИ оценка функционального статуса выполнялась с помощью шкалы SOFAS. Во всех трех исследованиях обнаружено значимое увеличение балла SOFAS после лечения АМИ (рис. 4). Сопоставимое улучшение наблюдалось в группах РИС и ОЛА. Число респондеров (пациентов с увеличением балла SOFAS на 50% и более) было сопоставимым во всех исследованиях. При использовании менее строго критерия реагирования на терапию (улучшение на 30% и более) выявляется значимое преимущество АМИ над РИС (рис. 5).

В исследовании VIII [53] показано значимое улучшение по баллу GAF в группах АМИ и ЗИП ($p < 0,05$). Показана эквивалентность АМИ и ЗИП по количеству пациентов, которые завершили исследование (межгрупповое отношение: 1,31, нижний 95% ДИ: 0,84).

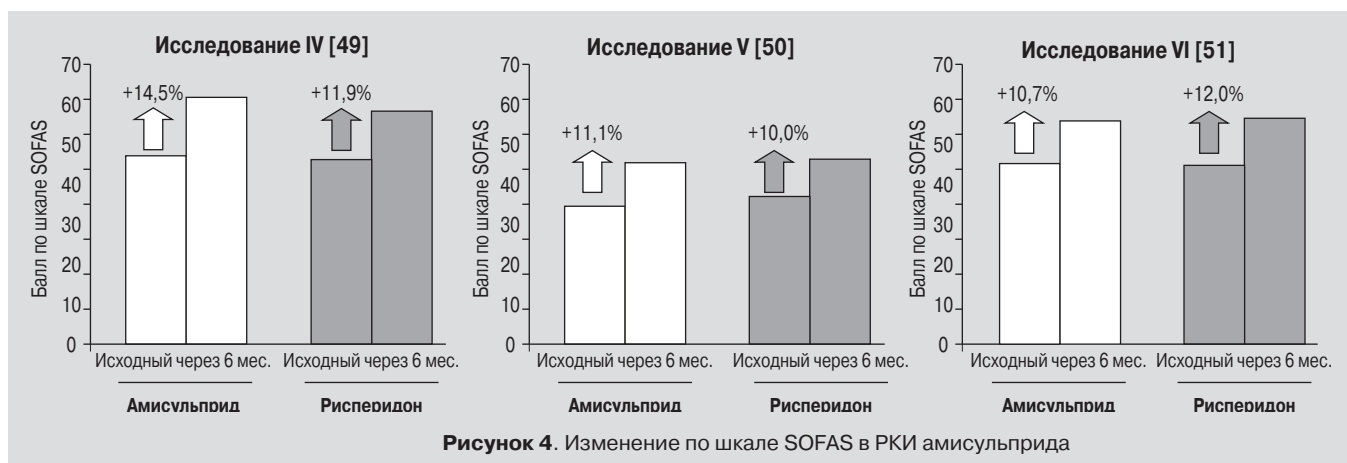
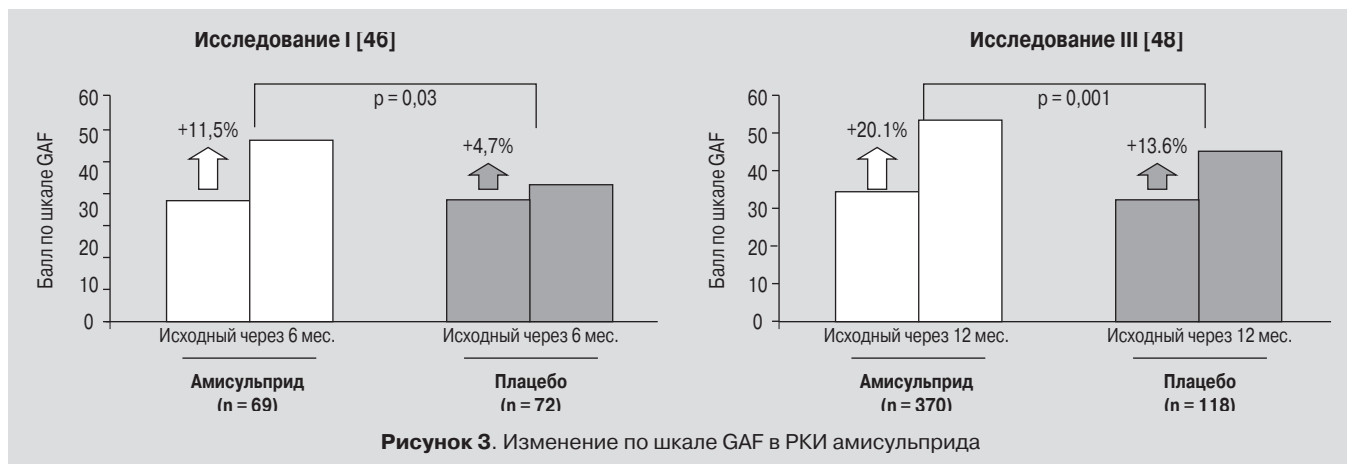
Плацебо-контролируемые РКИ

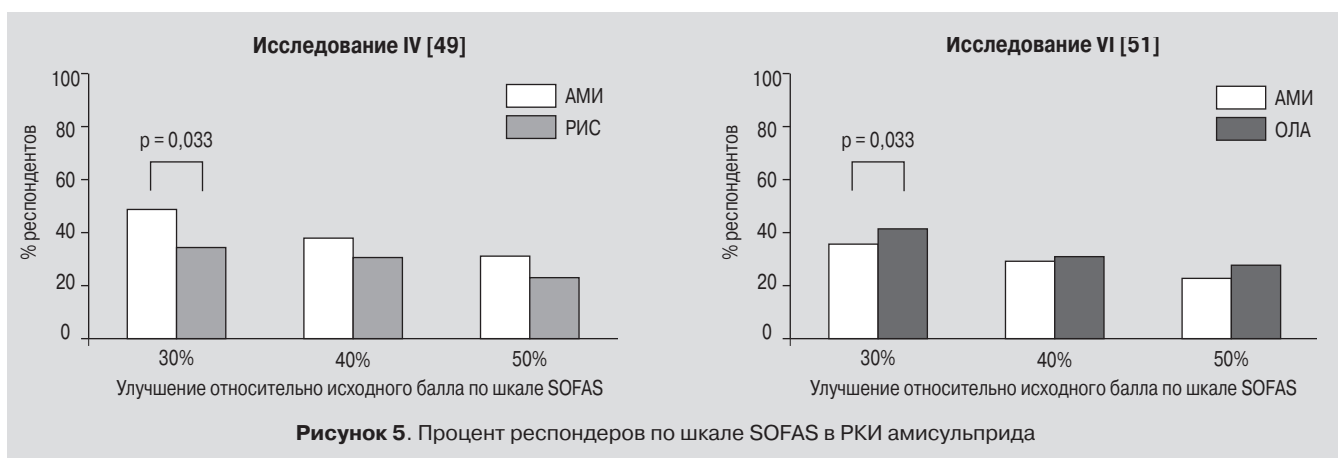
В единственном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с АМИ для оценки функционального состояния использовалась шкала GAF. В группах АМИ показано улучшение на 11,5%, в группе плацебо – на 4,7% (рис. 3).

Натуралистические исследования

В 12-месячном фармакоэкономическом исследовании IX [54] функциональное состояние оценивалось по шкале GAF. Как и в случае с качеством жизни (по шкале QLS), после начала лечения отмечалось умеренное улучшение по баллу GAF. Различия были особенно заметны в группе полифармакотерапии (табл. 3).

В исследовании XII (SOHO) использовался составной критерий длительной функциональной ремиссии, включающий частичную или полную занятость, самостоятельное проживание и наличие активных социальных связей в течение, как минимум, двух лет до завершения исследования. В конце трехлетнего периода наблюдения лишь 12,8% пациентов соответствовали этому критерию. По этому критерию не обнаружено межгрупповых различий между АПВП (при сравнении с ОЛА). У пациентов, получающих АППП,





вероятность становления длительной функциональной ремиссии была ниже ($OR = 0,4$; $p < 0,0001$). Лишь 4,9% пациентов одновременно отвечали критериям длительной функциональной ремиссии и стойкого адекватного качества жизни (см. выше).

В исследовании XIII (EUFEST) функциональный исход оценивался по шкале GAF. Показано увеличение среднего балла GAF во всех группах сравнения через 1 год терапии. Выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,0006$), причем наибольший балл в конце исследования зарегистрирован в группе АМИ (табл. 6).

Обсуждение

В схожем систематическом обзоре Saleem и соавт. [32] проанализировали три сравнительных исследования [46–48] и пришли к выводу, что АМИ превосходит АППП по своему благоприятному влиянию на качество жизни. Настоящий обзор дополняет предыдущие находки за счет включения 10 недавних исследований, в которых АМИ сравнивается с другими АПВП с использованием более широкого спектра психометрических инструментов. Безусловно, настоящий обзор не является всеобъемлющим, хотя бы потому, что в него вошли публикации только из базы данных Medline. Большая неоднородность дизайна и конечных точек не позволила авторам учесть в выводах систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований (publication bias). В вошедших в обзор исследованиях оценивались разнородные популяции пациентов: пациенты с первым эпизодом (XIII), с преобладающей негативной симптоматикой (I, VII и VIII), с острым психозом (II–VI) и стабильные пациенты-хроники (XII и XI). Во всех этих популяциях наблюдается улучшение качества жизни и функционального исхода на фоне терапии АМИ.

Важно понять, является ли благоприятное влияние на качество жизни, установленное для АМИ, общим свойством всех АПВП. В сравнительных РКИ с ОЛА, РИС и ЗИП (IV–VIII) не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий по интересующим авторов конечным точкам. Авторы отмечают, что статистическая мощность этих исследований была достаточной для основных клинических конечных точек, но недостаточной для оценки различий по качеству жизни и функциональному исходу. Любопытными представляются находки исследования SOHO, в которое вошло более 6000 пациентов. На большой

выборке удалось выявить значимые различия между АПВП – АМИ, КЛО и ОЛА были более эффективны, чем РИС и КВЕ [57]. Преимущество АПВП над АППП можно объяснить большей редукцией депрессивных симптомов [4–7], а также лучшей переносимостью. Общеизвестно, что АПВП в меньшей степени, чем АППП, вызывают ЭПС. Однако нельзя забывать про другие НЯ, характерные для АПВП, например, про прибавку веса и сексуальные нарушения. В крупных исследованиях EUFEST [59] и SOHO [58] сексуальная дисфункция на фоне приема АМИ наблюдалась так же часто, как и в группах АППП.

Во включенных исследованиях применялось множество психометрических инструментов, но лишь в трех крупных натуралистических исследованиях были задействованы шкалы с самоотчетом пациентов (XI–XIII). Важно понять, насколько улучшение, фиксируемое врачом, соответствует субъективным ощущениям пациентов. В предыдущих исследованиях [60, 61] обнаружена умеренная корреляция между результатами врачебной оценки и самоотчетами пациентов. В исследовании SOHO [57] лишь у 4,9% пациентов одновременно регистрировались длительная функциональная ремиссия (параметр, оцениваемый врачом) и стойкое адекватное качество жизни (параметр, оцениваемый пациентом). По всей видимости, эти параметры отражают два разных синдромальных «измерения» при шизофрении. С помощью АПВП (в частности, амисульприда) можно добиться терапевтического успеха в обоих «измерениях».

Важным ограничением настоящей работы является «лабораторный» характер большинства исследований. Очевидно, требуется провести дополнительную работу по изучению реального эффекта терапии на социально-значимые параметры (трудоустройство, поддержание межличностных связей и др.). Показательным в этом отношении является исследование SOHO, в котором показано, что АПВП помогают пациентам достигать длительных функциональных ремиссий с хорошим качеством жизни.

Выводы

Данные, полученные в настоящем обзоре, позволяют сделать следующий вывод: амисульприд является многообещающим средством в лечении шизофрении, повышающим приверженность терапии и благоприятно влияющим на социальное функционирование, независимость и интеграцию пациентов в сообщество.

Библиография

1. Awad A.G., Hogan T.P., Voruganti L.N., et al. Patients' subjective experiences on antipsychotic medications: implications for outcome and quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl. 3):123-32.

2. Awad A.G., Lapierre Y.D., Angus C., et al. Quality of life and response of negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. The Canadian Remoxipride Group. *J. Psychiatry Neurosci* 1997; 22:244-8.

3. Voruganti L., Heslegrave R., Awad A.G., et al. Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med* 1998; 28:165-72.

4. Marwaha S., Johnson S., Bebbington P., et al. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J. Nerv Ment Dis* 2008; 196:87-94.

5. Heider D., Angermeyer M.C., Winkler I., et al. A prospective study of quality of life in schizophrenia in three European countries. *Schizophr Res* 2007; 93:194-202.

6. Meijer C.J., Koeter M.W., Sprangers M.A., et al. Predictors of general quality of life and the mediating role of health related quality of life in patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44:361-8.

7. Hofer A., Kemmler G., Eder U., et al. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J. Clin Psychiatry* 2004; 65:932-9.

8. Salome F., Petitjean F., Germain C., et al. [The subjective quality of life of patients with schizophrenia: influence of psychopathology and patients' expectations. A comparative study]. *Encephale* 2004; 30:60-8.

9. Meltzer H.Y., Burnett S., Bastani B., et al. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:892-7.

10. Tek C., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:253-60.

11. Yamauchi K., Aki H., Tomotake M., et al. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62:404-11.

12. Delamillieure P., Ochoa-Torres D., Vasse T., et al. The subjective quality of life in deficit and nondeficit schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2005; 20:346-8.

13. Norman R.M., Malla A.K., Cortese L., et al. Symptoms and cognition as predictors of community functioning: a prospective analysis. *Am J. Psychiatry* 1999; 156:400-5.

14. Awad A.G., Voruganti L.N., Heslegrave R.J. A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual Life Res* 1997; 6:21-6.

15. Lindstrom E., Binglefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:106-24.

16. Hellenwell J.S. Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs* 2002; 16:457-71.

17. Voruganti L., Cortese L., Oyewumi L., et al. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 2000; 43:135-45.

18. Mortimer A.M., Al-Agib A.O. Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int J. Soc Psychiatry* 2007; 53:99-107.

19. Ritsner M., Gibel A., Perelroyzen G., et al. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study. *J. Clin Psychopharmacol* 2004; 24:582-91.

20. Divanon F., Delamillieure P., Lehaguez A., et al. [Comparative evaluation of quality of life in patients with schizophrenia treated with conventional versus atypical neuroleptics: results of a transversal study]. *Encephale* 2006; 32 (4 Pt 1):459-65.

21. Swartz M.S., Perkins D.O., Stroup T.S., et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am J. Psychiatry* 2007; 164:428-36.

22. Haro J.M., Novick D., Suarez D., et al. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J. Clin Psychopharmacol* 2006; 26:571-8.

23. Fleischhacker W.W., Keet I.P., Kahn R.S. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005; 78:147-56.

24. Awad A.G., Voruganti L.N. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability – are patients better off? *Can J. Psychiatry* 2004; 49:297-302.

25. McKeage K., Plosker G.L. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18:933-56.

26. Peuskens J., Moller H.J., Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12:305-10.

27. Vanelle J.M., Douki S. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur Psychiatry* 2006; 21:523-30.

28. Thomas P., Alptekin K., Gheorghe M., et al. Management of patients presenting with acute psychotic episodes of schizophrenia. *CNS Drugs* 2009; 23:193-212.

29. Storosso J.G., Elfenk A.J., van Zwielen B.J., et al. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull* 2002; 28:193-201.

30. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R.R., et al. Amisulpride, an unusual 'atypical' antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J. Psychiatry* 2002; 159:180-90.

31. Leucht S., Corves C., Arbrecht D., et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:31-41.

32. Saleem P., Olie J.P., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:1-8.

33. Bobes J., Garcia-Portilla P., Saiz P.A., et al. Quality of life measures in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2005; 20(Suppl. 3):S313-7.

34. Alonso J., Croudace T., Brown J., et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health* 2009; 12:536-43.

35. Heinrichs R.W. Verbal responses to human figure paintings: a test of the uncertainty hypothesis. *Can J. Psychol* 1984; 38:512-18.

36. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl. 3):133-8.

37. Heinrichs D.W., Hanlon T.E., Carpenter Jr W.T. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984; 10:388-98.

38. Cramer J.A., Rosenheck R., Xu W., et al. Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26:659-66.

39. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33:337-43.

40. Priebe S., Huxley P., Knight S., et al. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J. Soc Psychiatry* 1999; 45:7-12.

41. Gilchrist A., Taylor M., Wright M., et al. Is olanzapine clinically effective? A naturalistic outcome survey in two hospital settings. *Pharmaceut J* 2002; 269:222-5.

42. Jones S.H., Thornicroft G., Coffey M., et al. A brief mental health outcome scale – reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J. Psychiatry* 1995; 166:654-9.

43. Goldman H.H., Skodol A.E., Lave T.R. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J. Psychiatry* 1992; 149:1148-56.

44. Jette A.M. The Functional Status Index: reliability and validity of a self-report functional disability measure. *J. Rheumatol Suppl* 1987; 14(Suppl. 15):15-21.

45. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

46. Loo H., Poirier-Littre M.F., 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.

47. Carrière P., Bonhomme D., Lemperiere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000; 15:321-9.

48. Colonna L., Saleem P., Dondoy-Nouvel L., et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:13-22.

49. Sechter D., Peuskens J., Fleurat O., et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:1071-81.

50. Hwang T.J., Lee S.M., Sun H.J., et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan. *J. Formos Med Assoc* 2003; 102:30-6.

51. 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; 19:63-9.

52. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., et al. 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; 114:319-27.

53. Olie J.P., Spina E., Murray S., et al. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:143-51.

54. Surguladze S., Patel A., Kerwin R.W., et al. Cost analysis of treating schizophrenia with amisulpride: naturalistic mirror image study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:517-22.

55. Taylor M., Turner M., Watt L., et al. Atypical anti-psychotics in the real world – a naturalistic comparative outcome study. *Scott Med J* 2005; 50:102-6.

56. Lambert M., Naber D., Eich F.X., et al. Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:106-13.

57. Novick D., Haro J.M., Suarez D., et al. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res* 2009; 108:223-30.

58. Novick D., Haro J.M., Perrin E., et al. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:542-50.

59. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085-97.

60. Kusel Y., Laugharne R., Perrington S., et al. Measurement of quality of life in schizophrenia: a comparison of two scales. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42:819-23.

61. Bengtsson-Tops A., Hansson L., Sandlund M., et al. Subjective versus interviewer assessment of global quality of life among persons with schizophrenia living in the community: a Nordic multicentre study. *Qual Life Res* 2005; 14:221-9.