

Применение амисульприда (солиана) при терапии больных шизофренией (по результатам наблюдательной программы СОРОС-3)

Аведисова А.С., Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В.

Отдел терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Цель: Получение клинических данных по профилю безопасности и эффективности препарата амисульприд (солиан) при лечении пациентов, страдающих шизофренией в России. Материал и методы: В исследование терапии острой шизофрении было включено 876 больных, получавших амисульприд в течение 2 месяцев. В исследование поддерживающей терапии шизофрении вошло 328 больных, принимавших препарат в течение 6 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по Шкале Глобального Клинического Впечатления (CGI-S). Результаты: Средняя тяжесть: Состояния пациентов с острыми состояниями через 2 месяца лечения амисульпридом снизилась на 41,6% ($p < 0,001$), а спустя 6 месяцев поддерживающей терапии – на 31,5% ($p < 0,001$). Число пациентов со «значительным» и «существенным» улучшением состояния по шкале CGI при купирующей терапии составило в целом 83,5%, а при поддерживающем лечении – 72,6% больных. Купирующая терапия проводилась в диапазоне доз 400–800 мг/сутки. Максимальная средняя доза при купирующей терапии – $692,0 \pm 220,8$ мг/сутки, а при поддерживающей – $450,5 \pm 217,6$ мг/сутки. В ходе купирующей терапии нежелательные явления (НЯ) возникали несколько чаще (23,2% пациентов), чем в ходе поддерживающей (18,6% пациентов). Заключение: Амисульприд продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость как при купирующей, так и при поддерживающей терапии шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: купирующая терапия, поддерживающая терапия, шизофрения, амисульприд.

КОНТАКТ: Аведисова А.С.: avedisova@gmail.com, Вазагаева Т.И.: vazagaeva@mail.ru, Ахапкин Р.В.: 4ahapkin@gmail.com

К настоящему времени имеется большое число публикаций по результатам сравнительных исследований, сообщающих о высокой эффективности и благоприятном профиле переносимости амисульприда в дозах 50–1200 мг/сутки при терапии больных шизофренией с преобладанием как позитивной, так и негативной симптоматики [10, 11]. Вместе с тем, широкий диапазон терапевтических доз антипсихотика ставит перед клиницистами целый ряд вопросов, касающихся индивидуального подбора оптимальной дозы препарата в зависимости от особенностей метаболизма, клинических проявлений, тяжести и длительности заболевания, восприимчивости к побочному действию. В этих случаях титрование дозы является традиционно рекомендуемой тактикой проведения нейролептической терапии [9]. Вместе с тем в отношении дозирования амисульприда существует правило назначать его в дозе 800 мг/сутки уже с первого дня терапии острого психоза [12]. Такая рекомендация базируется на основании фармакодинамических свойств препарата, что подтверждено в контролируемом исследовании, в котором сравнивались эффективность и переносимость разных доз амисульприда [13].

Наблюдательные программы позволяют в определенной степени аппроксимировать результаты рандомизированных контролируемых исследований к потребностям и возможностями реальной клинической практики [1]. Анализ данных обсервационных исследований не только способствует расширению и дополнению сведений об эффективности и переносимости изучаемой фармакотерапии, но и наглядно демонстрирует то, как и в каких дозах препарат используется врачами.

Целью наблюдательной программы SOROS-3, проведенной компанией Sanofi-Aventis, стало получение клинических данных по профилю безопасности

и эффективности препарата амисульприд (Солиан®) при лечении пациентов, страдающих шизофренией в России.

Материалы и методы

Программа SOROS-3 состояла из двух несравнимых открытых многоцентровых наблюдательных программ – купирующей терапии острых состояний продолжительностью 2 месяца и поддерживающей терапии продолжительностью 6 месяцев. В исследования включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие острой и хронической шизофренией, сопровождающейся выраженными продуктивными и/или негативными расстройствами, в том числе пациенты с преобладанием негативной симптоматики. Критериями исключения являлись повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или к другим компонентам, сопутствующие пролактин-зависимые опухоли, феохромоцитомы, кормление грудью, беременность, сопутствующий прием некоторых лекарственных средств (хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, бепридил, цизаприд, сультоприд, тиоридазин, эритромицин, винкамин, галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, леводопа).

Подбор доз амисульприда для достижения оптимального контроля над симптомами проводился индивидуально в соответствии с формой шизофрении и клинической картиной состояния, составляя от 50 до 1200 мг в сутки. В дозах, превышающих 400 мг в сутки, препарат назначался в 2 приема.

Эффективность терапии оценивалась по шкале общей клинической оценки тяжести и динамики состояния (CGI). Для контроля безопасности проводилась оценка частоты нежелательных явлений (НЯ) и регистрация жизненных показателей (пульс, артери-

Таблица 1. Характеристика основного заболевания у пациентов в исследованиях купирующей и поддерживающей терапии солианом

Характеристика заболевания		Купирующая терапия (N = 876)	Поддерживающая терапия (N = 328)
Средняя длительность заболевания (лет)		8,6±8,0	7,9±7,7
Средняя тяжесть основного заболевания		5,4±0,6	3,6±0,8
Преобладающие расстройства	Бред	745 (85,0%)	170 (51,8%)
	Галлюцинации	482 (55,0%)	79 (24,1%)
	Кататоническая симптоматика	56 (6,4%)	9 (2,7%)
	Расстройства мышления	742 (84,7%)	274 (83,5%)
	Эмоциональная уплощенность	517 (59,0%)	262 (79,9%)
	Волевые нарушения	555 (63,4%)	260 (79,3%)
	Аффективные нарушения	533 (60,8%)	211 (64,3%)
Тип шизофрении	Параноидная шизофрения	712 (81,3%)	261 (79,6%)
	Гебефреническая шизофрения	46 (5,3%)	9 (2,7%)
	Кататоническая шизофрения	11 (1,3%)	8 (2,4%)
	Недифференцированная шизофрения	6 (0,7%)	4 (1,2%)
	Постшизофреническая депрессия	8 (0,9%)	7 (2,1%)
	Остаточная шизофрения	14 (1,6%)	3 (0,9%)
	Простой тип шизофрении	16 (1,8%)	12 (3,7%)
	Другой тип шизофрении	48 (5,5%)	19 (5,8%)
	Шизофрения неуточненная	4 (0,5%)	3 (0,9%)
	Нет данных	11 (1,3%)	2 (0,6%)

альное давление, вес). Сбор этих данных осуществлялся на каждом визите, начиная со дня включения, затем – через 2 недели, далее через 1 и 2 месяца при купирующей терапии и каждый месяц – при поддерживающей терапии.

В исследовании купирующей терапии участвовало 54 исследовательских центра, включивших 876 пациентов. Досрочно завершил исследование 51 пациент (5,8%), причем самой распространенной причиной этого была недостаточная эффективность препарата (23 пациента – 2,6%). В исследовании поддерживающей терапии было включено 328 пациента в 34 центрах; досрочно завершили участие в программе 20 пациентов (6,1%), чаще всего, по финансовым причинам (8 пациентов – 2,4%). Демографические и антропометрические характеристики пациентов в обоих исследованиях были сходны. Отмечалось незначительное преобладание мужчин над женщинами в соотношении 52,6% / 46,1% в исследовании купирующей терапии и 56,1% / 43,0% в исследовании поддерживающей терапии. В первом исследовании средний возраст пациентов составил 37,1 ± 11,7 года, во втором – 36,8 ± 11,2 лет. Вес пациентов в первом исследовании в среднем составлял 72,0 ± 13,0 кг, во втором – 73,7 ± 12,4 кг, а средний рост 171,2 ± 9,0 см и 171,9 ± 8,3 см соответственно.

На момент включения пациентов в исследование купирующей терапии средняя длительность заболевания составляла 8,6 ± 8,0 года, а средняя тяжесть – 5,4 ± 0,6 балла по 7-балльной шкале CGI. При этом самыми распространенными расстройствами были бред (85,0% пациентов), расстройства мышления (84,7%) и волевые нарушения (63,4%). Наиболее распространенным диагнозом была параноидная шизофрения (81,3% пациентов) (табл. 1).

В исследовании поддерживающей терапии средняя длительность заболевания пациентов на визите

включения составляла 7,9 ± 7,7 лет, а средняя тяжесть состояния по шкале CGI составила 3,6 ± 0,8 балла. Самыми распространенными расстройствами были нарушения мышления (83,5% пациентов), эмоциональная уплощенность (79,9%) и волевые нарушения (79,3%). Как и при купирующей терапии, у пациентов в исследовании поддерживающей терапии наиболее распространенным диагнозом была параноидная шизофрения (у 79,6% больных) (табл. 1).

Сопутствующие заболевания в исследовании купирующей терапии были зарегистрированы у 31,3% пациентов, а в исследовании поддерживающей терапии – у 29,0% пациентов (табл. 2). Как в первом, так и во втором исследовании пациенты чаще всего страдали за-

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов в исследованиях купирующей и поддерживающей терапии солианом

Система / орган	Купирующая терапия (N = 876)	Поддерживающая терапия (N = 328)
Хотя бы одно заболевание	274 (31,3%)	95 (29,0%)
Пищеварительная система	97 (11,1%)	41 (12,5%)
Сердечно-сосудистая система	80 (9,1%)	25 (7,6%)
Дыхательная система	55 (6,3%)	20 (6,1%)
Нервная система	37 (4,2%)	19 (5,8%)
Мочеполовая система	34 (3,9%)	16 (4,9%)
Органы чувств	20 (2,3%)	5 (1,5%)
Опорно-двигательная система	16 (1,8%)	12 (3,7%)
Метаболические расстройства	16 (1,8%)	4 (1,2%)
Эндокринная система	9 (1,0%)	7 (2,1%)
Общие симптомы	8 (0,9%)	3 (0,9%)
Кожные покровы	7 (0,8%)	4 (1,2%)
Система органов кроветворения	1 (0,1%)	1 (0,3%)
Нет кода	5 (0,6%)	

болеваниями пищеварительной (11,1% пациентов при купирующей терапии и 12,5% – при поддерживающей), сердечно-сосудистой (соответственно 9,1 и 7,6% пациентов) и дыхательной (6,3 и 6,1% пациентов) систем. В первом исследовании самыми распространенными заболеваниями были артериальная гипертензия – 4,6% пациентов, бронхит – 4,6% и гастрит – 3,9%, а во втором – вегето-сосудистая дистония – 4,9% пациентов, бронхит – 4,3%, гастрит – 4,0%.

Результаты исследования

Основным критерием эффективности терапии амисульпридом являлось изменение показателя тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления CGI-S, оцениваемого в порядке утяжеления состояния от 1 («отсутствие психического расстройства») до 7 («крайне тяжелое психическое расстройство») баллов. Изменение состояния пациента по сравнению с исходным обследованием оценивалось по 7-балльной шкале оценки динамики состояния CGI-I. Баллы от 1 до 7 присваивались в порядке ухудшения состояния больного от оценки «состояние значительно улучшилось (1)» до оценки «состояние значительно ухудшилось (7)».

Эффективность купирующей терапии

Средняя оценка тяжести состояния по шкале CGI-S на визите включения в исследование купирующей терапии составляла $5,38 \pm 0,60$, и снизилась до $3,14 \pm 1,24$ через 2 месяца лечения. Статистический тест Кохрана – Мантеля – Хенцеля показал статистическую достоверность снижения тяжести заболевания от исходного к заключительному визиту ($p < 0,001$). В начале исследования 33,8% пациентов имели тяжелые психические расстройства, 60,3% – значительно выраженные психические нарушения, и 1,8% пациентов имели умеренно выраженные психические нарушения. К моменту завершения терапии препаратом число пациентов с тяжелыми, значительно и умеренно выраженными психическими расстройствами составило соответственно 4,8, 8,6 и 19,2%.

Оценка динамики состояния по шкале CGI-I с использованием теста Кохрана – Мантеля – Хенцеля выявила высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) положительной динамики состояния пациентов в ходе 2 месяцев лечения препаратом. На последнем визите исследования значительное улучшение наблюдалось у 42,5% пациентов, существенное улучшение – у 41,0%, и незначительное улучшение – у 10,8% пациентов. К моменту завершения терапии общее состояние существенно ухудшилось только у 0,8% пациентов, незначительно ухудшилось у 1,1% и не изменилось у 2,6% пациентов.

Эффективность поддерживающей терапии

Средняя оценка тяжести состояния по шкале CGI-S у пациентов, включенных в исследование поддерживающей терапии составляла $3,62 \pm 0,75$; к заключительному визиту через 6 месяцев лечения она снизилась до $2,48 \pm 1,04$ ($p < 0,001$ в тесте Кохрана – Мантеля – Хенцеля). В начале исследования 59,5%

пациентов имели умеренно выраженные психические нарушения, 30,8% – слабо выраженные психические расстройства, а состояние 4,3% пациентов было оценено как пограничное. К моменту завершения терапии число пациентов с аналогичными уровнями нарушений составляло 14,6, 30,5 и 36,9% соответственно.

В ходе 6 месяцев лечения солианом была выявлена значительная положительная динамика состояния пациентов при использовании шкалы CGI-I ($p < 0,001$ в тесте Кохрана – Мантеля – Хенцеля). На последнем визите исследования значительное улучшение наблюдалось у 29,9% пациентов, существенное улучшение – у 42,7%, и незначительное улучшение – у 22,0% пациентов. К моменту завершения терапии общее состояние существенно ухудшилось только у 1,2% пациентов, незначительно ухудшилось у 0,6% и не изменилось у 3,4% пациентов.

Дозы препарата

Суточные дозы амисульприда в исследовании купирующей терапии, назначавшиеся на визите включения и на 2 и 4 неделях, варьировались от 100 до 1200 мг, а на заключительном визите (2 месяца) – от 50 до 1200 мг. В большинстве случаев (87,8% пациентов) препарат назначался в начальной суточной дозе 400–800 мг; значительно реже (11,0% пациентов) – в дозе 100–300 мг/сутки, и в небольшом числе случаев (1,3% пациентов) в дозе – 900–1200 мг/сутки. Средняя суточная доза препарата при включении в исследование составляла $548,2 \pm 204,3$ мг. Только 4,2% пациентов получали в течение всего периода исследования не более 300 мг препарата. У 84,0% пациентов его максимальные суточные дозы находились в диапазоне 400–800 мг, и у 11,8% пациента – 900–1200 мг. Средняя максимальная суточная доза, назначавшаяся в течение всего исследования, составляла $692,0 \pm 220,8$ мг.

В исследовании поддерживающей терапии амисульприд назначался в суточных дозах от 50 до 1200 мг на первом и заключительном визитах и в дозах от 100 до 1200 мг после 1, 2, 3, 4 и 6 месяцев терапии. 62,2% пациентов начинали прием препарата в суточной дозе 400–800 мг, 36,6% пациентов – в дозе 50–300 мг/сутки и 1,2% пациентов – в дозе 900–1200 мг/сутки. Начальная средняя суточная доза составила $395,9 \pm 190,8$ мг. В течение всего периода исследования 28,1% пациентов препарат назначался в максимальной суточной дозе 100–300 мг, 68,9% пациентов – в дозе 400–800 мг и 3% пациентов – в дозе 900–1200 мг. Максимальная средняя доза солиана в исследовании поддерживающей терапии составляла $450,5 \pm 217,6$ мг.

Доза препарата в зависимости от формы шизофрении

Анализ стратегии дозирования препарата в зависимости от формы шизофрении выявил следующие результаты. В исследовании купирующей терапии наиболее часто высокие дозы препарата (900–1000 мг) назначались пациентам с диагнозами неуточненной (75%), кататонической (45,5%), гебефренической (23,9%) и другого типа (20,8%) шизофрении. Следует отметить небольшое общее число пациентов с не-

уточненной шизофренией (4 человека), не позволяющее корректно интерпретировать данные, связанные с этим диагнозом. Значительно реже дозы от 900 до 1000 мг назначались пациентам с параноидной (10,3%) и остаточной (7,1%) шизофренией. При диагнозе недифференцированной, простой шизофрении и постшизофренической депрессии высокие дозы препарата не были назначены ни одному пациенту. Применение амисульпирида в малых дозах (не более 300 мг/сутки) чаще встречалось среди пациентов с остаточной (14,3%) и простой (12,5%) шизофренией, а также постшизофренической депрессией (12,5%), чем у пациентов с параноидной (4,2%), кататонической (9,1%) и другого типа (2,1%) шизофренией (диагр. 1). Статистический анализ с использованием теста хи-квадрат показал значимые различия в дозах между типами шизофрении ($p < 0,001$).

В исследовании поддерживающей терапии, как было отмечено выше, высокие дозы препарата использовались лишь у 10 пациентов. Как и в исследовании купирующей терапии, дозы от 900 до 1200 мг были назначены пациентам с неуточненной (33,3%), кататонической (12,5%), параноидной (2,7%) и другого типа (5,2%) шизофренией. Малые дозы в этом исследовании использовались при всех формах шизофрении, кроме остаточной. Наиболее часто дозы – 100–300 мг/сутки, назначались при гебефренической шизофрении (66,7%) и постшизофренической депрессии (57,1%) (диагр. 2). Различия в уровнях доз у пациентов с различными формами шизофрении в этом исследовании не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,077$).

Дозы амисульпирида в зависимости от преобладающей симптоматики

Оценка дозирования препарата в зависимости от преобладающей симптоматики в исследовании купирующей терапии показала более частое использование высоких доз препарата при наличии в психическом статусе пациентов кататонических симптомов по сравнению с другими позитивными и негативными проявлениями заболевания. В частности, при преобладании кататонической симптоматики препарат в дозе от 900 до 1200 мг в сутки получали 23,2% пациентов, в то время как при преобладании галлюцинозительно-бредовой и галлюцинаторной симптоматики – только 13,8 и 12,3% пациентов соответственно. Еще реже в высоких дозах препарат назначался пациентам с преобладанием бредовой и аффективно-бредовой симптоматики – 8,4 и 7,9% соответственно. В то же время и при преобладании негативных (эмоциональная уплощенность, волевые нарушения), аффективных симптомов и расстройств мышления в некоторых случаях (7,4% пациентов) назначались высокие дозы. Малые дозы препарата назначались при любых проявлениях болезни у 1,6–5,6% пациентов (диагр. 3). Статистический анализ выявил значимые различия в дозах между группами пациентов с преобладанием различных симптомов ($p < 0,05$).

В исследовании поддерживающей терапии, в отличие от купирующей, пациентам с преобладанием кататонической и галлюцинаторной симптоматики высокие дозы не были назначены ни в одном случае,

Диаграмма 1. Дозы амисульпирида при разных типах шизофрении в исследовании купирующей терапии

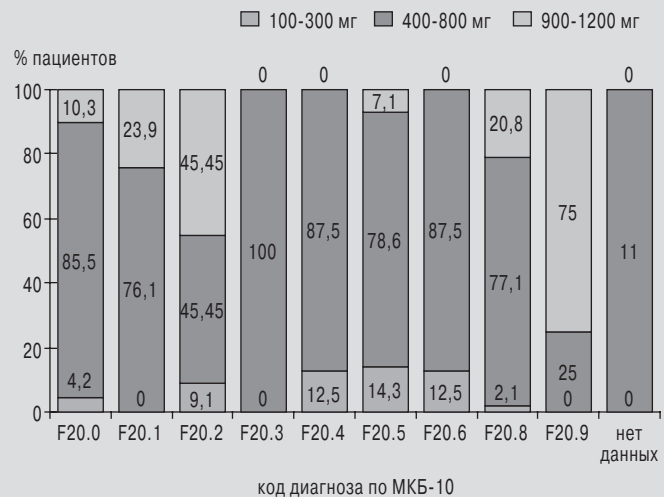


Диаграмма 2. Дозы амисульпирида при разных типах шизофрении в исследовании поддерживающей терапии

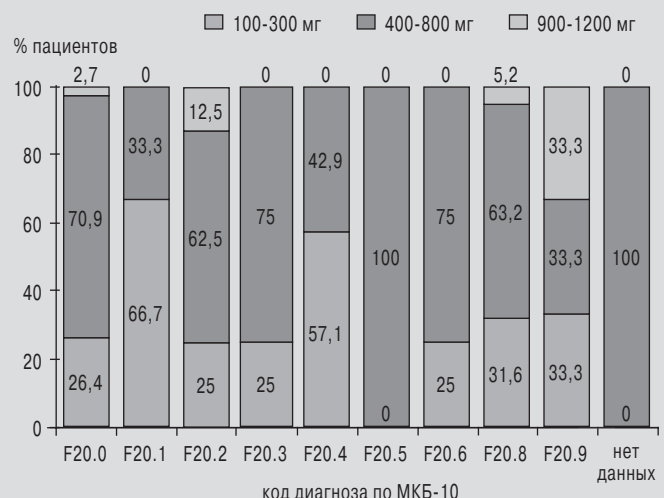


Диаграмма 3. Доза амисульпирида в зависимости от преобладающей симптоматики в исследовании купирующей терапии

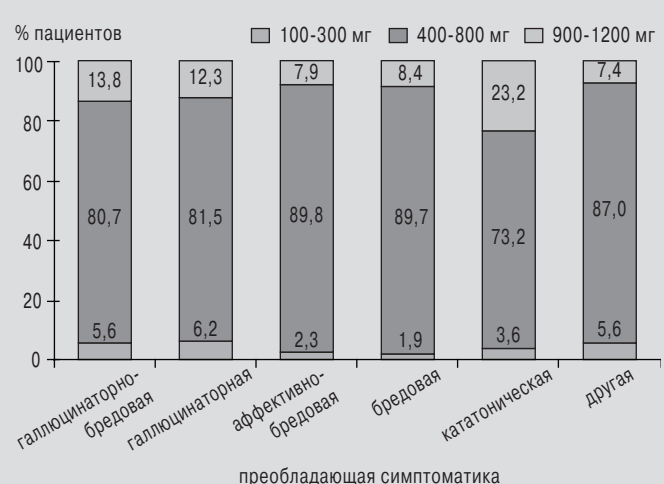
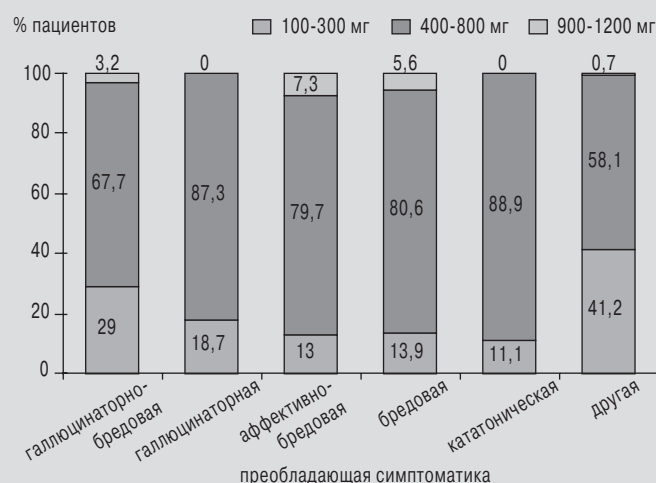


Диаграмма 4. Доза а amisульпида в зависимости от преобладающей симптоматики в исследовании поддерживающей терапии



однако они назначались при аффективно-бредовой (7,2% пациентов), бредовой (5,6%), галлюцинаторно-бредовой (3,2%) и другой (негативной) (0,7% пациентов) симптоматике. Малые дозы наиболее часто использовались при терапии пациентов с другими (негативными, когнитивными и аффективными) нарушениями (41,2% пациентов) и значительно реже – у пациентов с различными вариантами продуктивной симптоматики (диагр. 4). Статистические различия в дозах препарата между исследуемыми группами пациентов были значимыми ($p = 0,001$).

Доза препарата в зависимости от тяжести психического состояния

Частота назначения высоких доз а amisульпида в исследовании купирующей терапии отчетливо коррелировала со степенью тяжести психического состояния больных, оцениваемой по шкале CGI-S. В дозе 900–1200 мг/сутки препарат получали 27,6% пациентов, состояние которых было оценено как «крайне тяжелое», 14,9% пациентов – с тяжелыми нарушениями и 9,7% пациентов – со значительными нарушениями. Пациентам с легкой и умеренной выраженностью расстройств препарат не назначался в дозах свыше 800 мг/сутки. Частота назначения малых доз снижалась пропорционально увеличению тяжести нарушений от «легких» (33,3% пациентов) к «умеренным» (12,5%) и «значительным» (3,8% пациентов). При тяжелых психических нарушениях дозы 100–300 мг/сутки назначались 4,7% пациентов, а при крайне тяжелых – не назначались ни в одном случае (диагр. 5).

В исследовании поддерживающей терапии высокие дозы препарата были использованы при лечении 3% пациентов с «легкими» нарушениями и 3,6% пациентов с «умеренными» нарушениями. Что касается малых доз, они назначались наиболее часто пациентам с пограничным уровнем выраженности нарушений (85,7% пациентов); значительно реже – пациентам с «легко» (25,7%) и «умеренно» (26,7% пациентов) выраженными нарушениями (диагр. 6). Статистические различия в дозах между группами пациентов с различной степенью выраженности состояния были значимыми как в исследовании купирующей ($p = 0,001$), так и поддерживающей терапии ($p = 0,002$).

Диаграмма 5. Доза а amisульпида в зависимости от выраженности психических нарушений в исследовании купирующей терапии

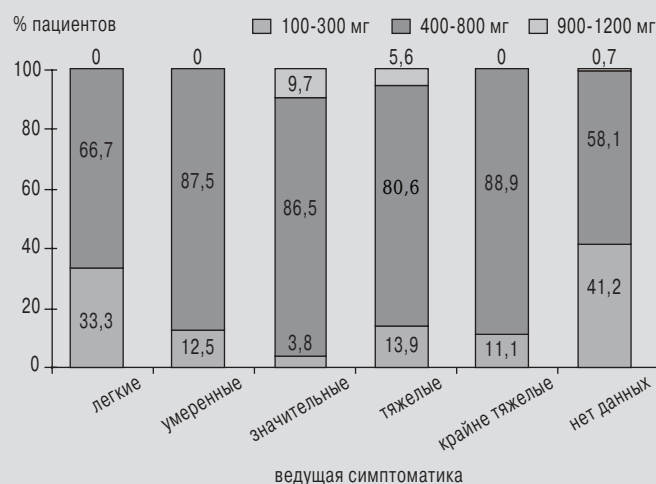


Диаграмма 6. Доза а amisульпида в зависимости от выраженности психических нарушений в исследовании поддерживающей терапии



Безопасность и переносимость

За период исследований, как купирующей, так и поддерживающей терапии, не было зарегистрировано летальных исходов.

В ходе первого исследования НЯ возникали несколько чаще (23,2% пациентов), чем в ходе второго (18,6% пациентов). Наиболее распространенными в обоих исследованиях были психические и неврологические НЯ, однако в то время как в исследовании купирующей терапии неврологические НЯ (12,1%) почти в 2 раза преобладали над психическими (6,8%), в исследовании поддерживающей терапии, напротив, психические НЯ регистрировались чаще (7,3%), чем неврологические (5,8%). Как видно из приведенных данных, неврологические НЯ более чем в 2 раза чаще встречались в первом исследовании по сравнению со вторым. Среди неврологических НЯ в исследовании купиру-

Таблица 3. Нежелательные явления при купирующей и поддерживающей терапии солианом у пациентов с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний

Нежелательные явления	% пациентов (абс.)					
	Купирующая терапия			Поддерживающая терапия		
	Всего (N = 876)	с СЗ* (N = 274)	без СЗ (N = 602)	Всего (N = 328)	с СЗ (N = 95)	без СЗ (N = 233)
Нет данных	0,3% (3)	0,4% (1)	0,3% (2)	-	-	-
Общие симптомы	0,5% (4)	1,1% (3)	0,2% (1)	0,6% (2)	-	0,9% (2)
Астения	0,3% (3)	0,7% (2)	0,2% (1)	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Головная боль	0,1% (1)	0,4% (1)	-	-	-	-
Боль за грудиной	-	-	-	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Психические	6,8% (60)	10,6% (29)	5,1% (31)	7,3% (24)	11,6% (11)	5,6% (13)
Сонливость/седация	4,0% (35)	5,5% (15)	3,3% (20)	5,8% (19)	9,5% (9)	4,3% (10)
Расстройство сна	2,4% (21)	4,4% (12)	1,5% (9)	1,8% (6)	3,2% (3)	1,3% (3)
Тревога	1,3% (11)	1,5% (4)	1,2% (7)	1,5% (5)	4,2% (4)	0,4% (1)
Ажитация	0,5% (4)	-	0,7% (4)	-	-	-
Галлюцинации	0,1% (1)	-	0,2% (1)	-	-	-
Идеаторная заторможенность	-	-	-	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Неврологические	12,1% (106)	17,9% (49)	9,5% (57)	5,8% (19)	13,7% (13)	2,6% (6)
Тремор	6,4% (56)	9,1% (25)	5,1% (31)	2,4% (8)	5,3% (5)	1,3% (3)
Акатизия	3,5% (31)	3,3% (9)	3,7% (22)	0,6% (2)	2,1% (2)	-
Экстрапирамидный синдром	2,3% (20)	3,3% (9)	1,8% (11)	1,2% (4)	2,1% (2)	0,9% (2)
Неусидчивость	1,4% (12)	1,8%	(5)	1,2% (7)	0,3% (1)	1,1% (1)
Скованность	1,4% (12)	2,6% (7)	0,8% (5)	0,3% (1)	1,1% (1)	-
Гипокинезия	0,3% (3)	0,4% (1)	0,3% (2)	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Дискинезия	0,3% (3)	0,7% (2)	0,2% (1)	-	-	-
Гиперкинезия	0,2% (2)	0,7% (2)	-	-	-	-
Головокружение	0,2% (2)	0,4% (1)	0,2% (1)	0,6% (2)	2,1% (2)	-
Окулогирный криз	0,1% (1)	-	0,2% (1)	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Сердечно-сосудистые	0,5% (4)	1,1% (3)	0,2% (1)	2,1% (7)	3,2% (3)	1,7% (4)
Гипотензия	0,3% (3)	1,1% (3)	-	0,3% (1)	1,1% (1)	-
Постуральная гипотензия	0,1% (1)	-	0,2% (1)	-	-	-
Гипертензия	-	-	-	0,6% (2)	1,1% (1)	0,4% (1)
Тахикардия	-	-	-	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Брадикардия	-	-	-	0,3% (1)	1,1% (1)	-
Аритмия	-	-	-	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Кардиомиопатия	-	-	-	0,3% (1)	-	0,4% (1)
Желудочно-кишечные	2,1% (18)	3,6% (10)	1,3% (8)	1,2% (4)	2,1% (2)	0,9% (2)
Сухость во рту	0,7% (6)	1,5% (4)	0,3% (2)	-	-	-
Повышение аппетита	0,7% (6)	0,7% (2)	0,7% (4)	-	-	-
Констипация	0,3% (3)	0,7% (2)	0,2% (1)	0,3% (1)	1,1% (1)	-
Гиперсаливация	0,2% (2)	0,7% (2)	-	0,6% (2)	-	0,9% (2)
Колит	0,1% (1)	-	0,2% (1)	-	-	-
Тошнота	0,1% (1)	0,4% (1)	-	0,3% (1)	1,1% (1)	-
Эндокринные	0,5% (4)	0,7% (2)	0,3% (2)	-	-	-
Гиперпролактинемия	0,5% (4)	0,7% (2)	0,3% (2)	-	-	-
Метаболические	1,7% (15)	1,1% (3)	2,0% (12)	4,9% (16)	8,4% (8)	3,4% (8)
Повышение веса	1,7% (15)	1,1% (3)	2,0% (12)	4,9% (16)	8,4% (8)	3,4% (8)
Опорно-двигательные	0,1% (1)	1,1% (3)	-	-	-	-
Миастения	0,1% (1)	0,4% (1)	-	-	-	-
Респираторные	0,1% (1)	-	0,2% (1)	-	-	-
Ринит	0,1% (1)	-	0,2% (1)	-	-	-
Кожные	0,1% (1)	0,4% (1)	-	-	-	-
Пустулезная сыпь	0,1% (1)	0,4% (1)	-	-	-	-
Мочеполовые	1,7% (15)	2,8% (8)	1,2% (7)	1,5% (5)	2,1% (2)	1,3% (3)
Галакторея у женщин	1,3% (11)	2,2% (6)	0,8% (5)	0,6% (2)	1,1% (1)	0,4% (1)
Увеличение молочных желез	0,2% (2)	0,7% (2)	-	-	-	-
Аменорея, дисменорея	0,3% (3)	0,4% (1)	0,3% (2)	0,6% (2)	1,1% (1)	0,4% (1)
Сексуальная дисфункция	0,1% (1)	0,4% (1)	-	0,9% (3)	2,1% (2)	0,4% (1)

* СЗ – сопутствующие заболевания

ющей терапии чаще всего возникали тремор (6,4%) и акатизия (3,5%), а в исследовании поддерживающей терапии – только тремор (2,4%). Среди психических НЯ в обоих исследованиях наиболее часто регистрировались сонливость (4,0% пациентов в исследовании купирующей терапии и 5,8% пациентов – при поддерживающей терапии) и расстройство ночного сна (2,4 и 1,8% пациентов соответственно) (табл. 3).

Другим существенным отличием в профиле переносимости между двумя исследованиями являлась распространенность метаболических расстройств, а именно – повышение веса, регистрирующееся у 4,9% пациентов в исследовании поддерживающей терапии и только у 1,7% пациентов в исследовании купирующей терапии. Также при поддерживающей терапии чаще (2,1%), чем при купирующей (0,5%) возникали сердечно-сосудистые НЯ. Напротив, в исследовании купирующей терапии чаще (2,1%), чем в исследовании поддерживающей терапии (1,2%) наблюдались НЯ, связанные с пищеварительной системой. Частота НЯ, связанных с другими системами, не превышала 1,7% в обоих исследованиях.

Сравнительный анализ распространенности НЯ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний выявил в обоих исследованиях значительно более высокую частоту возникновения НЯ у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, по сравнению с пациентами без них (табл. 3). Так, в исследовании купирующей терапии НЯ возникали у 31,8% пациентов с сопутствующей патологией и только у 19,2% пациентов без нее. В исследовании поддерживающей терапии эти различия оказались еще выше, и доли пациентов составили 32,6 и 12,9% соответственно. В обоих исследованиях практически по всем группам НЯ, связанным с системами организма, у пациентов с сопутствующими заболеваниями НЯ регистрировались приблизительно в 2 раза чаще, чем у пациентов без сопутствующей патологии. Например, в исследовании купирующей терапии частота возникновения наиболее представленных неврологических НЯ у пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдалась в 17,9% случаев, а у пациентов без сопутствующих заболеваний – 9,5%. В исследовании поддерживающей терапии эти различия были еще более выражены – 13,7 и 2,6% пациентов соответственно.

Анализ ассоциированности определенных НЯ со специфичной сопутствующей соматической патологией в большинстве случаев показал отсутствие такой взаимосвязи. В исследовании купирующей терапии среди всех пациентов с сопутствующими заболеваниями лишь у 4% лиц НЯ соответствовало специфичности имеющейся патологии. В частности, у двух пациентов, страдающих вегето-сосудистой дистонией по гипотоническому типу, в период исследования была зарегистрирована артериальная гипотония; у пяти пациентов с органическими заболеваниями головного мозга различной этиологии (церебральные дисфункции, энцефалопатия) возникали различные неврологические НЯ (акатизия, тремор, головная боль); у двух пациентов с ожирением наблюдались повышение аппетита и прибавка в весе; у одного пациента с язвой 12-перстной кишки отмечалась тошнота; у одного пациента с сахарным диабетом появилась сухость во рту. Столь же редко (5% пациентов) в исследовании

поддерживающей терапии НЯ соответствовали сопутствующей патологии. По одному случаю наблюдались: у пациента с вегето-сосудистой дистонией по гипотоническому типу – артериальная гипотония; у пациента с хроническим простатитом – сексуальная дисфункция; у пациента с ишемической болезнью сердца – брадикардия; у пациента с ожирением – прибавка в весе; у пациента с органическим заболеванием головного мозга – скованность.

Обсуждение

По итогам наблюдательной программы SOROS-3, оценивающей результативность лечения больных шизофренией амисульпридом, можно сделать вывод о высокой эффективности препарата как при купировании острых состояний, так и при поддерживающей терапии. Число респондеров (пациентов со значительным и существенным улучшением состояния по шкале CGI) при купирующей терапии составило в целом 83,5%, а при поддерживающем лечении – 72,6% больных. Полученные данные согласуются с результатами ранее проводимых исследований [2–8].

Выбор дозы препарата зависел от стадии терапии, тяжести состояния, формы шизофрении и ведущей симптоматики. Купирующая терапия в подавляющем большинстве случаев (87,8% пациентов) начиналась и проводилась в диапазоне доз 400–800 мг/сутки (максимальная средняя доза – $692,0 \pm 220,8$ мг/сутки), что соответствует клиническим рекомендациям для лечения острого психотического эпизода. Такой же интервал доз был характерен и для двух третей пациентов, получавших поддерживающую терапию (при более низкой максимальной средней дозе – $450,5 \pm 217,6$ мг/сутки), оставшаяся треть которых принимала амисульприд в дозах 50–300 мг/сутки. Высоких доз препарата (900–1200 мг/сутки) клиницисты старались избегать как при купирующей (1,3% пациентов), так и при поддерживающей (1,2% пациентов) терапии. Их назначение было обусловлено исключительно тяжелыми формами шизофренического психоза (кататонической, галлюцинаторно-бредовой и аффективно-бредовой). Малые дозы препарата чаще применялись у пациентов с остаточной и простой шизофренией, при которых преобладали негативные расстройства, а также с постшизофренической депрессией.

В ходе купирующей терапии НЯ возникали несколько чаще (23,2% пациентов), чем в ходе поддерживающей (18,6% пациентов), что вероятнее всего объясняется разницей наиболее часто используемых доз препарата. Структура и частота НЯ при применении амисульприда в настоящем исследовании сходны с полученными ранее данными [2–8].

Следует учитывать, что наличие сопутствующих соматических заболеваний повышало риск развития НЯ при терапии амисульпридом примерно в два раза. Вместе с тем, применение антипсихотика не приводило к усилению или обострению сопутствующей патологии внутренних органов, специфика которой, в свою очередь, не влияла на характер НЯ.

Полученные результаты могут быть полезны для выбора оптимальной тактики лечения больных шизофренией препаратом амисульприд (солиан) с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

Список литературы

1. Аведисова А.С. От рандомизированных и наблюдательных исследований к пониманию эффективности психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 1.
2. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Купирующая и поддерживающая терапия шизофрении солианом (амисульпридом) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 65–73.
3. Ахапкин Р.В., Аведисова А.С. Эффективность и переносимость терапии солианом (амисульпридом) в реальной психиатрической практике (по результатам наблюдательной программы СОРОС-2) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 3. – С. 73–80.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Применение солиана на ранних этапах течения шизофрении (клинико-социальные и фармако-эпидемиологические аспекты) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 42–48.
5. Дороднова А.С., Мовина Л.Г., Белокурова Е.А. Опыт применения амисульприда (солиана) у больных с первыми психотическими эпизодами на ранних этапах шизофренического процесса // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 79–81.
6. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и соавт. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–52.
7. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Александровский Ю.А. и соавт. Эффективность и переносимость амисульприда (солиан) при обострениях шизофрении (российское открытое мультицентровое несравнительное клиническое исследование) // Современная терапия психических расстройств. – 2011, № 2. – С. 8–16.
8. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Александровский Ю.А. и соавт. Эффективность и переносимость амисульприда (солиан) у больных шизофренией в процессе длительной терапии (российское открытое мультицентровое несравнительное клиническое исследование) // Современная терапия психических расстройств. – 2011, № 3. – С. 22–32.
9. Buckley P.F., Correll C.U. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, Suppl. 1. – P. 4–17.
10. Curran M.P., Perry C.M. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia // Drugs. – 2001. – Vol. 61 14. – P. 2123–2150.
11. McKeage K., Plöcker G.L. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia // CNS Drugs. – 2004. – Vol. 18, N 13. – P. 933–956.
12. Nuss P., Hummer M., Tessier C. The use of amisulpride in the treatment of acute psychosis // Ther. Clin. Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, N 1. – P. 3–11.
13. Puech A., Fleurot O., Rein W. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group // Acta Psychiatr Scand. – 1998. – Vol. 98. – P. 65–72.

THE USE OF AMISULPRIDE (SOLIAN) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA (BASED ON OBSERVATIONAL STUDY SOROS-3)

Avedisova A.S., Vasagaeva T.I., Ahapkin R.V.

SUMMARY. Aim: to evaluate the tolerability and efficacy acute and maintenance treatment with Solian (amisulpride) in patients with schizophrenia.

Methods: 876 patients with acute episode of schizophrenia have been included in observational study. They were treated with Solian for 2 months. 328 patients treated with Solian for 6 months were included in the group of maintenance therapy of schizophrenia. The severity score (CGI-S) was the primary evaluation in the both groups.

Results: the average severity score for the patients with acute conditions after 2 months of treatment with amisulpride decreased by 41.6% ($p < 0.001$) and after 6 months of maintenance treatment – by 31.5% ($p < 0.001$). The number of patients with "very much" and "much" improvement (CGI) after acute treatment was 83.5% in general, and after maintenance treatment – 72.6 % of patients. Acute treatment in the majority of cases (87.8 % of patients) began and was held in the dose range of 400–800 mg/day (maximum average dose – 692.0 ± 220.8 mg/day). The same dose range were observed in 2/3 of patients receiving maintenance therapy (at lower maximum average dose – 450.5 ± 217.6 mg/day). During the acute treatment, the adverse events occurred more frequently (23.2% of patients) than in the course of maintenance (18.6% of patients) due to higher average doses used in the treatment of acute conditions.

Conclusion: The results of the observational study demonstrated high efficacy and good tolerability of amisulpride (Solian) in schizophrenic patients with acute phase and maintenance treatment stage.

KEY-WORDS: acute treatment, maintenance therapy, schizophrenia, amisulpride.

CONTACT: Avedisova A.S.: avedisova@gmail.com, Vasagaeva T.I.: vazagaeva@mail.ru, Ahapkin R.V.: 4ahapkin@gmail.com

Анонс

К 50-летию юбилею отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии Минздрава под редакцией профессора С.Н. Мосолова вышел в свет очередной сборник оригинальных работ «Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)». Освещаются теоретические и практические аспекты применения новых медикаментозных и нелекарственных методов лечения психических расстройств. Особое внимание уделяется систематическому анализу данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отвечающих требованиям доказательной медицины, с целью обобщения этих сведений в виде конкретных клинических рекомендаций, терапевтических алгоритмов и практических советов по ведению отдельных категорий психически больных. Из этих же практических соображений по каждому психофармакологическому классу приводятся клинико-биологические классификации, современные научные данные по фармакодинамике и фармакокинетики препаратов.

Книга содержит несколько глав по терапии основных психических заболеваний, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, а также главы по резистентности и интолерантности к психофармакотерапии и по нелекарственным методам терапии. Последняя целиком посвящена современным методам стимуляции мозга – электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Каждую главу предваряет обзорная статья по проблеме с приведением данных систематических обзоров (мета-анализов) и имеющихся в доступной литературе РКИ. В ней также даются необходимые сведения по основным группам применяемых при этом заболеваниях психотропных препаратов. В каждом разделе приводятся также результаты собственных терапевтических исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости новых лекарственных средств и методов лечения на различных этапах терапии.

Книга предназначена прежде всего для практических врачей-психиатров, но также будет интересна научным сотрудникам, преподавателям ВУЗов, неврологам, фармакологам и врачам других специальностей.

Книгу можно приобрести в интернет-магазине. Электронный адрес: <http://www.mbookshop.ru>.

Редакция

