

АМИСУЛЬПРИД В ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ: НОВЫЕ ДАННЫЕ

А. М. Мортимер

Великобритания

Амисульприд – это препарат из группы атипичных антипсихотиков, используемый для лечения шизофрении. По химической структуре амисульприд является бензамидом; наряду с антипсихотическим эффектом, он также обладает антидепрессивными свойствами.

Амисульприд и резистентность к терапии

Проведено одно исследование монотерапии амисульпридом резистентной шизофрении [26]. В более ранней работе [9] высказано предположение, что амисульприд целесообразно использовать в качестве дополнительного средства при непереносимости клозапина; у одного пациента добавление в схему амисульприда позволило снизить дозу клозапина вдвое. За этим последовали три небольших открытых исследования, в которых были получены многообещающие результаты [8, 24, 70], а также одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [47]. Установлено, что клозапин повышает концентрацию амисульприда в плазме, однако пока неизвестно, насколько это связано с эффективностью такой комбинированной терапии [14].

В отношении других антипсихотиков получены предварительные данные об эффективности комбинированной терапии амисульпридом с оланзапином и другими препаратами, отличными от клозапина [7, 69]. В одном небольшом исследовании показана эффективность аугментации амисульпридом некоторых атипичных антипсихотиков у большинства пациентов [31].

В недавнем обзоре большого числа исследований [68] авторы пришли к выводу, что амисульприд действительно способен повышать эффективность клозапина у резистентных больных. В одном небольшом исследовании показано, что комбинирование амисульприда с клозапином позволяет снизить дозу последнего на 13%, а также, что такая

комбинация является эффективной и не вызывает серьезных проблем с переносимостью [67]. Эффективность такой комбинированной терапии была неоднократно подтверждена [26]. В одном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на очень ограниченной выборке больных не удалось выявить улучшения основных симптомов шизофрении, однако была обнаружена редукция депрессивных симптомов и повышение общей эффективности [1].

В рандомизированном сравнительном 8-недельном исследовании Y.Genc и соавт. [83] изучались комбинации клозапина с кветиапином и клозапина с амисульпридом у больных, частично рефрактерных к терапии. Клиническое улучшение наблюдалось в обеих группах, в большей степени – в группе амисульприда [16]. И, наконец, стоит отметить, что добавление амисульприда к клозапину редуцирует гиперсаливацию [27, 60].

В целом, можно утверждать, что полезность амисульприда в качестве аугментирующей терапии доказана пока только для комбинации с клозапином.

Амисульприд и когнитивные функции

Когнитивные нарушения всегда присутствуют при шизофрении, поэтому многих исследователей интересует, как антипсихотические препараты действуют на когнитивные функции. Известно, что амисульприд не влияет на когнитивное снижение, вызванное алкоголем, у здоровых добровольцев [39], а также на когнитивные нарушения при депривации сна [51]. В сравнении с галоперидолом у добровольцев амисульприд не нарушал способность к обучению, оцениваемую в задачах на координацию движений и исполнительные навыки; как и галоперидол, амисульприд вызывал замедление мышления, однако этот эффект был значительно менее выражен [52]. При однократном приеме амисульприда (до 200 мг) группой молодых мужчин, выполнявших последовательность когнитивных тестов, не обнаружено нарушения работоспособности; кроме того, амисульприд не влиял на когнитивные нарушения, вызванные приемом лоразепама (при одновременном приеме обоих препаратов) [52]. В 5-дневном сравнении амисульприда (400 мг/сут) и галоперидола (4 мг/сут) у здоровых добровольцев

Расширенный реферат статьи Mortimer A.M. Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2009. Vol. 5. P. 267–277. В данном реферате не освещается содержание некоторых разделов статьи, которые уже в основном нашли отражение в отечественной литературе.

амисульприд практически не нарушал когнитивные функции в течение всего срока испытания, а нарушения, вызванные галоперидолом, были очевидны [55]. В небольшом исследовании добровольцев из старшей возрастной группы амисульприд фактически улучшал когнитивные способности при сравнении с плацебо; в этом исследовании также подтверждалось отрицательное действие галоперидола [30].

В обзоре 19 исследований, включавших когнитивные тесты, авторы пришли к выводу, что у здоровых лиц в дозе 400 мг/сут амисульприд не влияет на когнитивные способности и вызывает лишь незначительные изменения в более высоких дозах [57]. На ЭЭГ обнаружено, что низкие дозы амисульприда повышают уровень бодрствования. Тем не менее, амисульприд нивелирует активацию мнестических способностей при эмоционально значимых авersive или побуждающих раздражителях [17]. Кроме того, среди стационарных пациентов с шизофренией амисульприд не отличался от других традиционных и атипичных антипсихотиков по результатам неоторных нейропсихологических тестов (амисульприд, как и другие атипичики, в меньшей степени вызывает психомоторную заторможенность, что вероятно связано с более «мягкими» экстрапирамидными эффектами) [47]. В одном небольшом исследовании со сменой препарата наблюдалось улучшение мнестических функций при назначении амисульприда пациентам, до этого принимавшим рисперидон [66].

Возникает вопрос, способен ли амисульприд в низких дозах улучшать когнитивные функции у больных шизофренией. В одном небольшом нейровизуализационном исследовании пациентов с дефицитарным синдромом дается положительный ответ на этот вопрос [1]. В другом долгосрочном исследовании когнитивных функций у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики, обнаружено, что у тех из них, кто принимал препараты с антагонизмом к 5HT_{2A}-рецепторам, выявлялось некоторое ухудшение когнитивных функций; у пациентов, принимавших препараты без этого свойства (амисульприд и кветиапин), улучшались показатели памяти и исполнительных функций [63]. Этот результат был частично воспроизведен [65] при сравнении амисульприда и оланзапина: когнитивные функции улучшались при приеме обоих препаратов. Таким образом, авторы обратили внимание на то, что антагонизм к 5HT_{2A}-рецепторам вовсе не является необходимым условием прокогнитивного действия атипичных антипсихотиков при шизофрении. В недавнем 6-месячном рандомизированном исследовании больных с острым эпизодом выявлено когнитивное улучшение как при приеме оланзапина, так и при приеме амисульприда [42], однако в группе амисульприда было обнаружено более значимое улучшение в тесте на вербальную память.

Очевидно, что при лечении психоза важно избегать отрицательного эффекта на когнитивную сферу; амисульприд вполне удовлетворяет этому требованию.

Амисульприд и социальная адаптация

Проведено одно исследование, в котором показано стойкое улучшение в сфере социального функционирования при лечении амисульпридом [6]. В двойном слепом 4-месячном РКИ с галоперидолом в качестве активного контроля было обнаружено, что амисульприд связан с улучшением качества жизни и функционального статуса [4]. В дальнейшем было показано, что амисульприд намного эффективнее галоперидола и плацебо по ряду показателей качества жизни и социального функционирования [58]. В исследовании S.Surguladze и соавт. [61] пациенты наблюдались в естественных (внегоспитальных) условиях в течение 1 года; обнаружено улучшение глобального функционирования, качества жизни и степени самообслуживания при лечении амисульпридом; авторы пришли к выводу, что замена предшествующей терапии амисульпридом является экономически целесообразной [61]. При сравнении с антипсихотиками, обладающими сильным сродством к 5HT_{2A}-рецепторам, обнаружено долгосрочное улучшение социального функционирования у пациентов, принимающих амисульприд [62]. В крупном исследовании субъективного самочувствия [28] отмечено, что амисульприд действительно улучшает этот показатель, однако описанный эффект в большей степени обусловлен избавлением от позитивных симптомов. В этой работе подчеркивается, что результаты эффективной антипсихотической терапии выходят за рамки обычной редукции симптоматики, и определяются также улучшением социального функционирования.

Обсуждение: дифференцированные показания для амисульприда

В 2000 году [13] в научной литературе впервые появилось утверждение, что преимущества атипичных антипсихотиков над традиционными не создают дифференцированных показаний к их назначению (за исключением использования клозапина при резистентности к терапии). Затем последовал мета-анализ, авторы которого утверждали, что любые преимущества атипичных препаратов, в том числе амисульприда, обусловлены неадекватно высокими дозами традиционных препаратов, используемых в сравнительных исследованиях (в первую очередь речь шла о галоперидоле). Авторы рекомендовали назначать атипичные препараты только в том случае, когда пациент обнаруживал непереносимость побочных эффектов при приеме низких доз традиционных препаратов [15]. Немалую роль в этом посыле сыграла высокая стоимость препаратов нового поколения. Эта работа подверглась широкой критике и не была учтена при составлении государственных рекомендаций по медикаментозной терапии шизофрении в Великобритании, изданных двумя годами позднее [2]. В последующих работах исследователи также утверждали, что использование в сравнительных исследованиях доз галоперидола, превышающих рекомендованные, ставит под вопрос достоверность результатов [21].

В литературе велись споры относительно преимуществ атипичных антипсихотиков над традиционными, особенно активно обсуждались вопросы переносимости [5]. Амисульприд предлагался в качестве средства выбора в случае, когда требуется сменить антипсихотик; основными аргументами являлись его эффективность в отношении позитивных и негативных расстройств, ограниченный профиль рецепторной активности [54] и превосходство над предшественником, показавшим недостаточную эффективность и плохую переносимость [50]. Действительно, в одном исследовании у множества пациентов был выполнен «безболезненный» переход к терапии амисульпридом [3]. В последующих работах показана целесообразность замены рисперидона на амисульприд, в том числе аргументом являлось улучшение мнестических функций [66].

Несмотря на эти обнадеживающие находки, в крупном натуралистическом исследовании амбулаторных пациентов показано, что пациенты на терапии амисульпридом с большей вероятностью прерывали лечение, чем пациенты на терапии оланзапином [18]; эти данные были подтверждены и другими авторами [23]. В противоположность этому в исследовании с заменой традиционного антипсихотика на амисульприд наблюдалось почти двукратное улучшение показателей комплаентности [37].

В любом случае, быстрое развитие терапевтического эффекта делает амисульприд подходящим препаратом «первой линии» при острых психозах [49], а его универсальность, то есть эффективность в отношении негативных, позитивных, аффективных и когнитивных симптомов, в сочетании с хорошей переносимостью делают его оптимальным средством и для лечения хронических психотических расстройств [10, 29]. Авторы четырех мета-анализов пришли к выводу, что амисульприд глобально превосходит традиционные антипсихотики и плацебо в контексте различных синдромальных состояний [12, 32, 33].

Это предположение было поддержано авторами долгосрочных исследований пациентов со смешанной негативной и позитивной симптоматикой [48]. При оценке эффективности амисульприда по пяти различным осям в рамках 5-факторной модели шизофрении показано, что он эффективен в отношении всех групп симптомов [19].

Таким образом, амисульприд рекомендуется как средство, подходящее для большинства клинических сценариев шизофрении [40], а не только как препарат, применяемый в низких дозах у дефицитарных больных. Амисульприд обладает хорошей переносимостью по сравнению с другими атипичными антипсихотиками и традиционными препаратами [56]. Назначение высоких доз обычно не вызывает сложностей [11], в особенности они показаны у тяжелых пациентов [36]. Большинство симптомов по шкале BPRS (Краткая шкала психиатрической оценки), включая фактор «депрессия/тревога» и фактор «ангедония/негативные симптомы», реагируют на лечение амисульпридом в дозах 400–800 мг/сут [46].

Что касается сравнения с отдельными атипичными антипсихотиками – обнаружено, что у хронических пациентов рисперидон в целом вызывает более значимую редукцию симптоматики [59], однако в похожем исследовании эти данные не подтверждаются [22]. Амисульприд сопоставим с оланзапином по эффективности в острых состояниях, а также среди стабильных пациентов по многим показателям оценки [20].

В двух недавних обзорах авторы пришли к противоположным выводам: первые считают, что крайне сложно установить отличия в эффективности атипичных антипсихотиков [45]; второй исследователь утверждает, что препараты этой группы значительно различаются по эффективности и переносимости [64]. В любом случае, установлено, что амисульприд превосходит другие атипичные препараты в лечении негативных и депрессивных симптомов, а также имеет ряд преимуществ, связанных с переносимостью (например, он не приводит к прибавке массы тела) [43].

К сожалению, находки исследования CATIE (Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness), подвергли сомнению устоявшееся мнение о различиях между атипичными и традиционными антипсихотиками [38]. Это исследование проводилось в Северной Америке, поэтому в него не был включен амисульприд; есть основания полагать, что включение амисульприда не сильно бы повлияло на результаты. В британское исследование CUtLASS, имевшее схожий дизайн, был включен амисульприд; результаты и выводы из этого исследования во многом напоминают таковые в исследовании CATIE [34, 35].

Казалось бы неизбежное на основании этих данных утверждение, что все антипсихотики (за исключением клозапина) одинаковы по своей эффективности, можно отвергнуть на том основании, что это может быть верно только для некоторых групп пациентов. Существуют внутригрупповые различия между антипсихотиками, в особенности среди атипичных препаратов, а также различия в побочных эффектах. Важно обратить внимание на показатели прерывания лечения, наблюдавшиеся в CATIE и CUtLASS – они указывают на то, что не существует препарата, подходящего всем пациентам. Другими словами, общность терапевтического эффекта применима к группам пациентов, но не к отдельным больным. Требуется большой опыт и известные клинические навыки, чтобы выбрать наиболее подходящую антипсихотическую терапию в каждом индивидуальном случае.

Выводы

Амисульприд – это атипичный антипсихотический препарат с уникальным механизмом действия. Он является единственным антипсихотиком, показанным для лечения дистимии; существуют достоверные сведения о том, что амисульприд эффективен при депрессивной и негативной симптоматике у больных шизофренией, особенно в низких дозах.

Амисульприд эффективен в качестве средства augmentation терапии клозапином при резистентной шизофрении; в этом отношении получены наиболее достоверные данные. Все эти преимущества отнюдь не исключают возможность «традиционного» применения амисульприда: он эффективен в лечении пациентов с выраженными позитивными

симптомами, функциональными и когнитивными нарушениями, при острых и затяжных вариантах развития заболевания, при первом эпизоде и для профилактики рецидивов. Таким образом, амисульприд является средством рационального лечения больных шизофренией с широким набором терапевтических возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assion H.-J., Reinbold H., Lemanski S. et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pharmacopsychiatry*. 2008. Vol. 41, N 1. P. 24–28.
2. Barnett D. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002. Vol. 43.
3. Burns T., Chabannes J., Demyttenaere K. Switching antipsychotic medications: General recommendations and switching to amisulpride // *Curr. Med. Res. Opin.* 2002. Vol. 18, N 4. P. 201–208.
4. Carriere P., Bonhomme D., Lempriere 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. Vol. 15, N 5. P. 321–329.
5. Ceskova E. Amisulpride – a new benzamide antipsychotic of the second generation // *Ceska a Slovenska Psychiatrie*. 2000. Vol. 96, N 8. P. 411–415.
6. Chabannes J., Pelissolo A., Farah S., Gerrard D. Treatment of psychosis with productive symptoms: Efficacy and safety of amisulpride // *Encephale*. 1998. Vol. 24, N 4. P. 386–392.
7. Chan J., Sweeting M. Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: A review of current evidence // *J. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 21, N 6. P. 657–664.
8. Cook B., Hoogenboom G. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia // *Austr. Psychiatry*. 2004. Vol. 12, N 1. P. 74–76.
9. Croissant B., Hermann D., Olbrich R. Saving potential of clozapine due to combination with amisulpride // *Psychopharmakotherapie*. 2001. Vol. 8, N 3. P. 128–130.
10. Curran M., Perry C. Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia // *Drugs*. 2001. Vol. 61, N 14. P. 2123–2150.
11. Curran M., Perry C. Spotlight on amisulpride in schizophrenia // *CNS Drugs*. 2002. Vol. 16, N 3. P. 207–211.
12. Davis J., Chen N., Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60, N 6. P. 553–564.
13. Falkai P., Vogeley K. Chances of new atypical substances // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2000. Vol. 68, Suppl. 1. P. S32–S37.
14. Frick A., Kopitz J., Kress K., Bergemann N. Clozapine raises plasma levels of amisulpride // *Psychopharmakotherapie*. 2003. Vol. 10, N 1. P. 28–31.
15. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
16. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv. Ther.* 2007. Vol. 24, N 1. P. 1–13.
17. Gibbs A., Naudts K., Spencer E., David A. The role of dopamine in attentional and memory biases for emotional information // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164, N 10. P. 1601–1693.
18. Haro J., Novick D., Belger M., Jones P. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic medication discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia // *Eur. Psychiatry*. 2006. Vol. 21, N 1. P. 41–47.
19. Herrera-Estrella M., Apiquian R., Fresan A., Sanchez-Torres I. Institution. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with schizophrenia: A prospective open-label study // *BMC Psychiatry*. 2005. Vol. 5. P. 22.
20. Hofer A., Rettenbacher M., Edlinger M. et al. Outcomes in schizophrenia outpatients treated with amisulpride or olanzapine // *Pharmacopsychiatry*. 2007. Vol. 40, N 1. P. 1–8.
21. Hugenholtz G., Heerdink E., Stolker J. et al. Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: Comparison with officially recommended doses // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67, N 6. P. 897–903.
22. Hwang T., 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. Med. Assoc.* 2003. Vol. 102, N 1. P. 30–36.
23. Kahn R., Fleischhaker W., Boter H. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 1085–1097.
24. Kampf P., Agelink M., Mass R. et al. Amisulpride in addition to clozapine: A retrospective study indicates improved efficacy and good tolerability // *Ger. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 6, N 3. P. 64–68.
25. Koen L., Niehaus D., Schulte A. et al. Amisulpride as adjunct to clozapine in treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: An open-label pilot study // *Afr. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 12, N 1. P. 17–20.
26. Kontaxakis V., Havaki-Kontaxaki B., Ferentinos P. et al. Switching to amisulpride monotherapy for treatment-resistant schizophrenia // *Eur. Psychiatry*. 2006. Vol. 21, N 3. P. 214–217.
27. Kreinin A., Novitski D., Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21, N 2. P. 99–103.
28. Lambert M., Naber D., Eich F. et al. Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 113.
29. Lecrubier Y. Is amisulpride an ‘atypical’ atypical antipsychotic agent? // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15, Suppl. 4. P. S21–S26.
30. Legangneux E., McEwen J., Wesnes K. et al. The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers // *J. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 14, N 2. P. 164–171.
31. Lerner V., Bergman J., Borokhov A. et al. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy // *Clin. Neuropharmacol.* 2005. Vol. 28, N 2. P. 66–71.
32. Leucht S., Corves C., Arbt D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 31–41.
33. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R., Kissling W. Amisulpride, an unusual ‘atypical’ antipsychotic: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159, N 2. P. 180–190.
34. Lewis S., Davies L., Jones P. et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment // *Health Technol. Assess.* 2006. Vol. 10, N 17. P. 1–94.
35. Lewis S., Lieberman J. CATIE and CUtLASS: Can we handle the truth? // *Br. J. Psychiatry*. 2008. Vol. 192, N 3. P. 161–163.
36. Linden M., Scheel T., Eich F. Dosage finding and outcome in the treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride. Results of a drug utilization observation study // *Hum. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19, N 2. P. 111–119.
37. Linden M., Scheel T., Eich F.-X. Improvement of patient compliance after switching from conventional neuroleptics to the atypical neuroleptic amisulpride // *J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 20, N 6. P. 815–823.
38. Manschreck T., Boshes R. The CATIE Schizophrenia Trial: results, impact, controversy // *Mol. Psychiatry*. 2007. P. 245–258.
39. Mattila M., Patat A., Seppala T. et al. Single oral doses of amisulpride do not enhance the effects of alcohol on the performance and memory of healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 51, N 2. P. 161–166.
40. McKeage K., Plosker G. Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18, N 13. P. 933–956.
41. Morrens M., Hulstijn W., Sabbe B. The effects of atypical and conventional antipsychotics on reduced processing speed and psychomotor slowing in schizophrenia: A cross-sectional exploratory study // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30, N 4. P. 684–692.
42. Mortimer A., Joyce E., Balasubramaniam D. et al. Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia // *Hum. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 22, N 7. P. 445–454.
43. Mortimer A., Martin S., Loo H., Peuskens J. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19, N 2. P. 63–69.
44. Mortimer A. How do we choose between atypical antipsychotics? The advantages of amisulpride // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 7, Suppl. 1. P. S21–S25.
45. Motlova L., Spaniel F., Hoschl C., Balon R. Are there any differences in the efficacy among second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and related disorders? // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 19, N 2. P. 133–143.

46. Muller M., Wetzel H., Eich F.-X. et al. Dose-related effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with acute exacerbation of schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22, N 6. P. 554–560.
47. Munro J., Mattheiasson P., Osborne S. et al. Amisulpride augmentation of clozapine: An open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine // *Acta Psychiatr. Scand.* 2004. Vol. 110, N 4. P. 292–298.
48. Naber D., Arlt J., Lambert M. Amisulpride: A safe and effective option for the long-term treatment of patients with schizophrenia // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2003. Vol. 7, N 3. P. 167–175.
49. Nuss P., Hummer M., Tessier C. The use of amisulpride in the treatment of acute psychosis // *Ther. Clin. Risk Manage.* 2007. Vol. 3, N 1. P. 3–11.
50. Pani L., Villagran J., Kontaxakis V., Alptekin K. Practical issues with amisulpride in the management of patients with schizophrenia // *Clin. Drug Investig.* 2008. Vol. 28, N 8. P. 465–477.
51. Patat A., Rosenzweig P., Miget N. et al. Effects of 50 mg amisulpride on EEG, psychomotor and cognitive functions in healthy sleep-deprived subjects // *Fund Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 13, N 5. P. 582–594.
52. Perault M., Bergougnan L., Paillat A. et al. Lack of interaction between amisulpride and lorazepam on psychomotor performance and memory in healthy volunteers // *Hum. Psychopharmacol.* 1998. Vol. 13, N 7. P. 493–500.
53. Peretti C., Danion J., Kauffmann-Muller F. et al. Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers // *Psychopharmacol.* 1997. Vol. 131, N 4. P. 329–338.
54. Peuskens J. Switching approach in the management of schizophrenia patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15, Suppl. 4. P. S15–S19.
55. Ramaekers J., Louwerens J., Muntjewerff N. et al. Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19, N 3. P. 209–221.
56. Rein W., Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L. Safety profile of amisulpride in short- and long-term use // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 400, Suppl. 101. P. 23–27.
57. Rosenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Hum. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17, N 1. P. 1–13.
58. Saleem P., Olie J., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: Advantages of amisulpride // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17, N 1. P. 1–8.
59. Sechter D., Peuskens J., Fleuret O. et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: Results of a 6-month double-blind study // *Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 27, N 6. P. 1071–1081.
60. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies // *Can. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 52, N 6. P. 377–384.
61. Surguladze S., Patel A., Kerwin R. et al. Cost analysis of treating schizophrenia with amisulpride: Naturalistic mirror image study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 29, N 4. P. 517–522.
62. Tyson P., Laws K., Flowers K. et al. Cognitive function and social abilities in patients with schizophrenia: Relationship with atypical antipsychotic // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 60, N 4. P. 473–479.
63. Tyson P., Roberts K., Mortimer A. Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5HT-2A receptors? // *Int. J. Neurosci.* 2004. Vol. 114, N 6. P. 593–611.
64. Vohora D. Atypical antipsychotic drugs: Current issues of safety and efficacy in the management of schizophrenia // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2007. Vol. 8, N 7. P. 531–538.
65. Wagner M., Quednow B., Westeide J. et al. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: Randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride // *Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 30, N 2. P. 381–390.
66. Wang Y.-T., Chiu N.-Y., Jou S.-H. et al. Effects of amisulpride on the cognitive function of patients with schizophrenia who switched from risperidone // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2008. Vol. 12, N 3. P. 180–186.
67. Ziegenbein M., Sieberer M., Kuenzel H., Kropp S. Augmentation of Clozapine with amisulpride in patients with treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study // *Ger. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 9, N 1. P. 17–22.
68. Zink M., Dressing H. Augmenting atypical antipsychotic medications with clozapine // *Nervenarzt.* 2005. Vol. 76, N 9. P. 1092–1102.
69. Zink M., Henn F., Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses // *Eur. Psychiatry.* 2004. Vol. 19, N 1. P. 56–58.
70. Zink M., Knopf U., Henn F., Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia – case reports and review of the literature // *Pharmacopsychiatry.* 2004. Vol. 37, N 1. P. 26–31.

АМИСУЛЬПРИД В ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ: НОВЫЕ ДАННЫЕ

А. М. Мортимер

Амисульприд – атипичный антипсихотик с уникальным, дозозависимым спектром рецепторной активности. Препарат принят в качестве одного из стандартов лечения дистимии и психозов. Амисульприд обладает доказанной эффективностью и хорошей переносимостью при лечении позитивных симптомов шизофрении. Получено достаточно данных в пользу того, что амисульприд в низких дозах эффективен и при негативной симптоматике. Также нужно отметить относительно низкую частоту возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) и наличие у амисульприда антидепрессивного эффекта. Назначение амисульприда является оправданным у пациентов с первым эпизодом заболевания, однако в этом отношении получено недостаточно сравнительных данных. Наиболее достоверные данные получены в исследованиях эффективности амисульприда в качестве дополнительного средства при лечении клозапином у резистентных к терапии больных шизофренией.

Амисульприд способен улучшать социальное функционирование, однако для однозначных выводов также не хватает сравнительных данных. Мета-анализы и исследования со сменой препарата показывают, что по сравнению с традиционными антипсихотиками амисульприд имеет определенные преимущества. Амисульприд – это универсальный антипсихотический препарат, превосходящий другие атипичные антипсихотики в лечении негативных симптомов и депрессии, а также обладающий рядом преимуществ в отношении переносимости (например, амисульприд не вызывает прибавку веса). При рациональном психофармакологическом подходе окажется мало обстоятельств, в которых амисульприд не станет вероятным препаратом выбора.

Ключевые слова: амисульприд, негативные симптомы, клозапин, депрессия.

UPDATE ON THE MANAGEMENT OF SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA: FOCUS ON AMISULPRIDE

A. M. Mortimer

Amisulpride is an atypical antipsychotic drug with a unique receptor pharmacology which is dose dependent. It is a standard treatment in dysthymia as well as in psychosis. Amisulpride is efficacious, effective and well tolerated in positive symptoms of schizophrenia: there is extensive evidence that it treats negative symptoms when given in low doses, although relative lack of EPS and an antidepressant effect may contribute. In first-episode patients amisulpride is an option, although there is little comparative work available. Amisulpride has the best evidence as an effective adjunct to clozapine treatment. There is evidence that amisulpride can improve social function but again there is little comparative work to demonstrate any particular

advantages. Regarding the current conventional versus atypical antipsychotic controversy, amisulpride did better in switching studies and meta-analyses than in the single large pragmatic randomized trial reported to date. It is a versatile drug, and may offer advantages over other atypical antipsychotic drugs in the treatment of negative and depressive symptoms, and tolerability advantages such as the avoidance of weight gain. Essentially it rests with the treating clinician to employ a rational psychopharmacological approach towards the individual patient: there will be few circumstances in which amisulpride will not be a likely contender as a treatment choice.

Key words: amisulpride, negative symptoms, clozapine, depression.

Мортимер А.М. – департамент психиатрии университета Галла, Великобритания; e-mail: a.m.mortimer@hull.ac.uk