

АМИСУЛЬПРИД В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

**К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер, Ф. Шмид, С. Шварц,
Дж. И. Сильвеира да Мота Нето, В. Кисслинг, С. Лёхт**

Мюнхен (Германия), Пелотас (Бразилия)

Во введении авторы приводят некоторые эпидемиологические данные, указывающие на значимость разработки проблемы терапии шизофрении: ежегодная заболеваемость составляет 15 на 100 тысяч населения, а риск развития болезни в течение жизни (как минимум единственный приступ) – 0,7% [15]. В 80–90% случаев заболевание сказывается на трудоспособности [4], а смертность достигает 10% [16]. Для возрастной категории 15–44 года шизофрения находится среди 10 ведущих причин инвалидизации.

Указывается, что традиционные нейролептики (хлорпромазин, галоперидол) длительное время являлись основными препаратами для лечения шизофрении. С появлением клозапина была открыта эра атипичных антипсихотиков, названных так вследствие того, что у них отсутствовал ряд свойств, характерных для типичных нейролептиков, в частности способность вызывать двигательные нарушения (катаlepsию) при применении в клинически эффективных дозах у животных. Данный класс препаратов называют иногда «новыми» антипсихотиками или антипсихотиками второго поколения, хотя первый из них – клозапин появился достаточно давно.

Авторы указывают, что во многих индустриально развитых странах атипичные антипсихотики (амисульприд, арипипразол, zipразидон, зотепин², кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол) стали препаратами первой линии для лечения шизофрении. При этом встает вопрос, действительно ли и если да, то в какой степени, влияние атипичных антипсихотиков отличается друг от друга по клиническому эффекту. Такая постановка вопроса представляется авторам вполне закономер-

ной, поскольку амисульприд имеет некоторые особенности, отличающие его от других антипсихотиков. В частности, амисульприд обладает высокой селективностью и сродством к дофаминовым (D_2/D_3) рецепторам, не обнаруживая сродства к другим рецепторам и трансмиттерным системам, что может сказываться на клинических особенностях и спектре побочных эффектов препарата.

В данной работе осуществлен анализ отличий амисульприда от других используемых в практике антипсихотиков второго поколения, назначаемых *per os*, при лечении больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (шизоаффективным или шизофрениформным расстройством).

Поиск осуществлялся в *the Cochrane Schizophrenia Group Trials Register* (апрель 2007 г.), который основывается на регулярном обзоре следующих источников: BIOSIS, CINAHL, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO. Кроме того, для расширения круга поиска использовались ссылки на приводимые в статьях литературные источники, личные контакты с первыми авторами выявленных по теме обзора статей, а также контакты с фирмами-производителями всех атипичных антипсихотиков. В анализ включались рандомизированные контролируемые клинические исследования, как минимум, с простым «ослеплением». В целом, следует отметить строгую методологическую выверенность осуществленного обзора с подробным описанием всех направлений работы, критериев включения/исключения, методов отбора публикаций, анализа используемых в них подходов и инструментов для оценки полученных данных, анализа результатов и возможных препятствий для их интерпретации.

Из первоначально выявленных 3620 работ были отобраны лишь 16 публикаций [1–3, 5–14, 17–19], отражающих результаты 10 исследований (все были двойными слепыми), которые соответствовали критериям отбора. Амисульприд сравнивался с оланзапином в 5 работах, рисперидоном – в четырех и zipразидоном – в одной. Шесть исследований

¹ Расширенный реферат обзора Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Silveira da Mota Neto J.I., Kissling W., Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006624. DOI: 10.1002/14651858.CD006624. pub2.

² Препарат в России не зарегистрирован (ред.).

спонсировались фармацевтической компанией, производящей амисульприд, три – фармацевтическими компаниями, производящими другие указанные препараты. В одном случае спонсор не указывался.

Общее количество пациентов, включенных в исследование, составляло 1549 чел. Продолжительность назначения терапии колебалась от 6 до 12 недель в шести работах; в остальных случаях – была 24–26 недель. В одном случае исследование проводилось в стационарных условиях, в одном – в амбулаторных, в 5 – как в стационарных, так и в амбулаторных (еще в 3 статьях этот показатель не сообщался). Доза амисульприда в 2 работах была фиксированной (150 и 800 мг в день соответственно), в остальных – гибкой, составляя 100–1000 мг в день. Доза оланзапина составляла 5–20 мг в сутки, рисперидона – 1–10 мг в сутки, zipразидона 80–160 мг в сутки.

Сравнение амисульприда и оланзапина. Всего было выявлено 5 исследований (общее число участвующих в них больных составило 804 чел.) [1, 3, 7, 14, 18, 19]. Анализ результатов не выявил какие-либо статистически значимые различия между исследуемыми препаратами по их эффективности в отношении редукции симптоматики, показателей качества жизни (изучались в двух работах) и когнитивного функционирования [19]. 37,2% больных преждевременно выбыли из исследований, как указывается, «по различным причинам». Только в двух работах [3, 7] сообщалось о побочных эффектах терапии. Статистически значимые различия между амисульпридом и оланзапином были выявлены только в отношении повышения уровня глюкозы и большей прибавки в весе (на 2,1 кг) для пациентов, получавших оланзапин. По мнению авторов, этот факт делает амисульприд более предпочтительным для пациентов с риском развития метаболического синдрома.

Сравнение амисульприда и рисперидона [2, 5, 8, 11, 13]. В целом, не были выявлены очевидные различия между данными препаратами в отношении их эффективности, за исключением одного исследования [13], в котором обнаруживались статистически значимые преимущества амисульприда при оценке результатов с учетом 50% редукции баллов по BPRS (краткой психиатрической рейтинговой шкале). Количество пациентов, выбывших из исследования, было сходным. Также сходные показатели обнаруживались при оценке влияния препаратов на социальное функционирование больных. В отношении большинства побочных эффектов терапии, включая уровень пролактина, различий между препаратами установлено не было. Амисульприд обладал преимуществами в отношении риска возникновения сексуальных дисфункций и прибавки в весе (+1 кг для рисперидона). По мнению авторов, имеющиеся данные, касающиеся метаболических нарушений, делают амисульприд несколько более предпочтительным по сравнению с рисперидоном.

Сравнение амисульприда и zipразидона. Имеется только одно исследование [9, 10], изучающее данный аспект (количество больных 123, выбыло 25%). В данной работе изучались пациенты с преобладанием негативной симптоматики, что, возможно, объясняет низкие дозы амисульприда (100–200 мг), назначаемые больным (хотя дозы zipразидона соответствовали более высокому уровню – 80–160 мг в день). Результаты не выявили различий между сравниваемыми препаратами в отношении улучшения общей оценки психического статуса и негативной симптоматики (данные, касающиеся динамики продуктивных расстройств не приводятся). Количество больных, досрочно выбывших из исследования, не различалось между группами, однако среди больных, получавших zipразидон, большее число прекратило участие в исследовании вследствие недостаточной эффективности. Исходя из этого, авторы делают вывод, что амисульприд может быть более эффективным по сравнению с zipразидоном для лечения пациентов с преобладанием негативной симптоматики. Количество больных, выбывших вследствие побочных эффектов, не различалось, что, по мнению авторов, указывает на сходную переносимость препаратов. Об этом же может свидетельствовать и тот факт, что собственно частота возникновения побочных эффектов в сравниваемых группах также была сходной.

Несмотря на отмеченный авторами ряд недостатков исследований, которые были положены в основу представленного обзора (в частности, это касается отсутствия в статьях некоторой информации, например, неполный спектр обсуждаемых побочных эффектов), и ограниченность препаратов сравнения (три из возможных восьми атипичных антипсихотика), имеющиеся данные позволяют сделать ряд выводов. Указывается, что амисульприд, по-видимому, так же эффективен, как оланзапин и рисперидон и превосходит по этому показателю zipразидон. Он вызывает меньшую прибавку в весе по сравнению с оланзапином и рисперидоном и в меньшей степени способствует увеличению уровня глюкозы при сопоставлении с оланзапином.

В заключение, авторы высказывают рекомендации, которые, с их точки зрения, необходимо осуществить, чтобы иметь достаточно полное представление об особенностях действия и различиях антипсихотиков второго поколения. Данное исследование должно быть рандомизированным, двойным слепым, длительностью не менее 6 месяцев. Общее количество пациентов, имея в виду полноценный статистический анализ, должно составлять 2700 (300 для каждого из препаратов). Препараты необходимо назначать в терапевтически адекватных дозах, то есть амисульприд – 400–800 мг в день, арипипразол – 10–30 мг в день, клозапин – 300–800 мг в день, оланзапин – 10–20 мг в день, кветиапин – 300–800 мг в день, рисперидон – 4–8 мг в день, сертиндол – 12–24 мг в день, zipра-

зидон – 120–160 мг в день, зотепин – 100–300 мг в день. Для оценки результатов следует использовать следующие критерии: число больных, преждевременно выбывших из исследования (вследствие недостаточной эффективности, побочных эффектов и других причин), использование стационарных и

внебольничных ресурсов службы (госпитализация, ее длительность, посещение амбулаторных служб), число обострений, общее клиническое впечатление (CGI), психическое состояние (PANSS), побочные эффекты терапии, трудоспособность, удовлетворенность пациента и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bai Y.M., Ping L.Y., Lin C.C., Wang Y.C., Liou Y.J., Wu B.J., Chen T.T., Chen J.Y., Lin C.Y., Chou P. Comparative effects of atypical antipsychotic on tardive dyskinesia and neurocognition: a 24-week randomized, single-blind, controlled study // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, Suppl. 3. S. 473.
2. Hwang T.J., Lee S.-M., Sun H.J., Lin H.-N., Tsai S.-J., Lee Y.-C., Chen Y.-S. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan // *J. Formosan Med. Ass.* 2003. Vol. 102, N 1. P. 30–36.
3. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., Perrin E., Lancrénon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 114. P. 319–327.
4. Marvaha S., Johnson S. Schizophrenia and employment – a review // *Soc. Psychiatr. & Psychiatr. Epidemiol.* 2004. Vol. 39. P. 337–349.
5. Moller H.J., Riedel M., Eich F.X. A randomised, double-blind clinical trial comparing treatment with amisulpride or risperidone for six weeks in elderly patients with schizophrenia // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, Suppl. 3.
6. Mortimer A. The European First Episode Schizophrenia Trial: comparison of outcome in first episode schizophrenia with different low dose antipsychotic regimens (EUFEST) // *National Research Register.* 2003. Vol. 1.
7. Mortimer A., Martin S., Loo H., Peuskens J. SOLIANOL Study Group. 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.
8. Nicholls C.J., Hale A.S., Freemantle N. Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with schizophrenia // *J. Drug Ass.* 2003. Vol. 6, N 2. P. 79–89.
9. Olie J.-P., Spina E., Benattia I. Ziprasidone vs amisulpride for negative symptoms of schizophrenia // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 12, Suppl. 3.
10. Olie J.-P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride

de effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21, N 3. P. 143–151.

11. Peuskens J., Bech P., Moller H.-J., Bale R., Fleuret O., Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 1999. Vol. 88. P. 107–117.

12. Quednow B.B., Wagner M., Westheide J., Beckmann K., Bliesener N., Maier W., Kuhn K.U. Sensorimotor gating and habituation of the startle response in schizophrenic patients randomly treated with amisulpride or olanzapine // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59, N 6. P. 536–545.

13. Sechter D., Peuskens J., Fleuret O., Rein W., Lecrubier Y. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study // *Neuropsychopharmacology.* 2002. Vol. 27. P. 1071–1081.

14. Singh V. A six month international controlled trial of the therapeutic activity of amisulpride 200 to 800 mg/day versus olanzapine 5 to 20 mg/day in patients with schizophrenic disorders // *National Research Register.* 2008. Vol. 1.

15. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "Just the facts". What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 102. P. 1–18.

16. Tsuang M.T. Suicide in schizophrenics, manics, depressives, and surgical controls: a comparison with general population suicide mortality // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1978. Vol. 35. P. 153–155.

17. Vanelle J.M., Douki S. Metabolic control in patients with comorbid schizophrenia and depression treated with amisulpride or olanzapine // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 14, Suppl. 3.

18. Vanelle J.M., Douki S. A double-blind randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression // *Eur. Psychiatry.* 2006. Vol. 21. P. 523–530.

19. Wagner M., Quednow B.B., Westheide J., Schlaepfer T.E., Maier W., Kuhn K.-U. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 30, N 2. P. 381–390.

АМИСУЛЬПРИД В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер, Ф. Шмид, С. Шварц, Дж. И. Сильвеира да Мота Нето, В. Кисслинг, С. Лёхт

В обзоре проведено сопоставление амисульприда с другими представителями второго поколения антипсихотических препаратов (атипичными антипсихотиками). Для половины возможных препаратов сравнения не было выявлено ни одного исследования, посвященного такому сопоставлению. Основываясь на довольно ограниченных данных, делается вывод об отсутствии различий в эффективности

амисульприда, с одной стороны, и оланзапина и рисперидона – с другой, в то время как амисульприд превосходил по этому показателю ziprasidon. Амисульприд в меньшей степени способствовал прибавке в весе в сравнении с оланзапином и рисперидоном.

Ключевые слова: амисульприд, атипичные антипсихотики, шизофрения.

AMISULPRIDE VERSUS OTHER ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS FOR SCHIZOPHRENIA

K. Komossa, C. Rummel-Kluge, H. Hunger, F. Schmid, S. Schwarz, J. I. Silveira da Mota Neto, W. Kissling, S. Leucht

This review compared the effects of amisulpride with those of other so called second generation (atypical) antipsychotic drugs. For half of the possible comparisons not a single relevant study could be identified. Based on very limited data there was no difference in efficacy comparing

amisulpride with olanzapine and risperidone, but a certain advantage compared with ziprasidone. Amisulpride was associated with less weight gain than risperidone and olanzapine.

Key words: amisulpride, atypical antipsychotics, schizophrenia.

Комосса К., Руммель-Клюге К., Хангер Х., Шмид Ф., Шварц С., В. Кисслинг, Лёхт С. – стационар и поликлиника по психиатрии и психотерапии клиники Мюнхенского технического университета (Германия), k.komossa@lrz.tu-muenchen.de.

Сильвеира да Мота Нето Дж. И. – центр доказательной медицины Федерального университета, Пелотас (Бразилия).