НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ С ПОМОЩЬЮ АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ ГРУППЫ БЕНЗАМИДОВ (МАТЕРИАЛЫ К НАЦИОНАЛЬНОМУ КОНСЕНСУСУ ПО ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ)

© **О.Г. Сыропятов, Н.А. Дзеружинская, В.Ф. Стрельцов**

Восточно-Европейская академия психотерапии; Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, Киев

Ключевые слова

шизофрения; позитивные симптомы; негативные симптомы; побочные эффекты антипсихотических средств; бензамиды; амисульприд

Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Стрельцов В.Ф. Новые перспективы лечения шизофрении с помощью атипичных нейролептиков группы бензамидов (материалы к национальному консенсусу по лечению шизофрении) // *Обз. клин. фармакол. лек. тер.* — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 55–62.

В аналитическом обзоре приводятся данные о современных подходах к лечению шизофрении. Рассмотрены этапы проведения терапии, возможные побочные эффекты применения антипсихотических средств и меры по их купированию. Определено место бензамидных нейролептиков на примере амисульприда среди антипсихотических средств. Сделан вывод об их эффективности и возможности применения в качестве препаратов первого выбора при всех видах и формах течения шизофрении и расстройств шизофренического спектра. Библ. 31 назв.

ВВЕДЕНИЕ

В 2001 г. были опубликованы данные ВОЗ, согласно которым в мире насчитывается 45 млн больных шизофренией. В пересчете на все население земли (5,8 млрд) это составляет 0,85%, т. е. приблизительно 1% населения земли страдает этим заболеванием [4]. По данным МЗ Украины на конец 2000 г. уровень распространенности шизофрении на Украине составляет 334,2 на 100 тысяч населения [2]. Вышеприведенный показатель относится к манифестным формам шизофрении и он увеличивается при включении в эту группу «расстройств шизофренического спектра» — «шизоти-

пических» (1–4%), «шизоаффективных» (0,7%) и «атипичных психозов и бредовых нарушений» (0,7%) [1].

Важным при диагностике и лечении шизофрении является выявление продуктивной и негативной симптоматики. Т.Д. Crow [22] предложил классификацию шизофрении по наличию позитивных симптомов (I тип) или негативных симптомов (II тип). Позитивные симптомы включают разорванность мышления, галлюцинации, странное поведение и повышение речевой активности. К негативным симптомам относятся обеднение и притупление эмоций, бедность содержания речи, обрывы мыслей, снижение заботы о своем внешнем виде, неопрятность, недостаток мотивации, ангедония, социальная отчужденность, когнитивные нарушения и расстройство внимания.

Результаты исследования шизофрении в НЦПЗ РАМН показали обоснованность динамического подхода к проблеме синдрообразования и важность изучения зависимости между типом течения заболевания и его синдромальной характеристикой на каждом этапе заболевания [1]

Выделяются три основные формы течения шизофрении:

- 1) непрерывнотекущая;
- 2) рекуррентная (периодическая);
- 3) приступообразно-прогредиентная с разной степенью прогредиентности (грубо-, средне- и малопрогредиентная).

В зависимости от соотношения негативных и позитивных синдромов, а также прогредиентности заболевания определяется общая стратегия психотерапии симптомов шизофрении.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Раннее лечение пациента с впервые диагностированной шизофренией имеет большое значение

для благополучия его психического состояния и социального положения в будущем.

В начальном периоде впервые диагностированной шизофрении лечение больного в значительной степени зависит от клинической картины болезни и необходимости предотвращать импульсивные действия. На среднем этапе лечения шизофрении требуется оптимизация терапии — подбор минимальной эффективной дозы и режима приема лекарственных препаратов. В этой стадии лечения необходимо точно определить степень терапевтической резистентности, что позволит как можно раньше назначать наиболее подходящее для данного пациента лекарство (например, клозапин). Длительное поддерживающее лечение при впервые диагностированной шизофрении — более трудная задача, требующая проведения тщательного клинического анализа возможного риска и ожидаемой пользы.

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

Начальный этап лечения — период между началом лечения и первыми проявлениями антипсихотического эффекта (7–14 дней). В этот период настоятельно рекомендуется назначать пациенту один антипсихотический препарат. Выбор режима лекарственной терапии зависит от особенностей клинической картины, степени вероятности соблюдения пациентом режима приема препарата и необходимости достижения седативного эффекта. При назначении антипсихотического препарата следует учесть то обстоятельство, что при психотической симптоматике низкие дозы типичных нейролептиков, например 5–15 мг галоперидола в сутки, также эффективны, как и более высокие дозы, но при этом риск развития побочных эффектов меньше. При необходимости достижения седативного эффекта дополнительно назначаются производные бензодиазепина.

Атипичные антипсихотические средства — эглонил, амисульприд, клозапин, рисперидон, сертиндол и оланзапин могут считаться препаратами первого выбора для лечения впервые диагностированной шизофренией. Эти препараты в терапевтических дозах по сравнению с типичными нейролептиками реже вызывают побочные явления со стороны нервной системы, а их эффективность такая же, как и у типичных нейролептиков. Они реже вызывают позднюю дискинезию, и, кроме того, высокоэффективны при вторичных негативных симптомах.

СРЕДНИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

Этот этап длится от момента первой ожидаемой реакции на лечение до момента, когда можно оце-

■ **Таблица 1.** Выраженность действия, средние суточные дозы и аминазиновые эквиваленты антипсихотических средств

Нейролептики	Седативное действие	Антипсихотическое действие	Аминазиновый эквивалент, усл. ед	Средняя суточная доза, мг
Хлорпромазин**	++++	++	1,0	300
Левопромазин	++++	+	1,6	200
Клозапин	++++	+++	1,0	300
Хлорпротиксен	+++	+	1,5	200
Перициазин	+++	+	5,0	60
Зуклопентиксол	+++	++	4,0	75
Климемазин	++	+	3,0	100
Перфеназин	++	++	6,0	50
Трифлуоперазин	++	+++	6,0	50
Галоперидол	++	+++	30,0	10
Молиндол	++	+++	3,0	100
Зипразидон	++	++	3,0	100
Сультоприд	++	+++	0,5	600
Флупентиксол	++	+++	20,0	12
Трифлуоперадол	++	++++	20,0	6
Кветиапин	++	++	1,0	400
Рисперидон	++	++	35,0	6–8
Зотепин	++	++	1,0	300
Прохлорперазин	+	++	3,0	100
Флуфеназин	+	+++	35,0	8
Пимозид	+	++	35,0	8
Пипотиазин	+	+++	7,0	40
Тиопроперазин	+	++++	15,0	20
Оланзапин	+	+++	15,0	20
Сертиндол	+	+	20,0	12
Метофеназин	+	++	7,5	40
Тиаприд	+	+	1,0	300
Сультиприд	–	++	0,5	600
Амисульприд	–	++	1,0	300
Карбидин	–	+	3,0	100
Карпирамин	–	++	3,0	100

* — мин межд. испыт. наим.

** — аминазина

нить, поддается пациент лечению или нет. Почти у трети пациентов, получающих стандартные нейролептики, регистрируется резистентность к их воздействию. О наличии терапевтической резистентности свидетельствует отсутствие удовлетворительного клинического улучшения, несмотря на использование двух антипсихотических препаратов разных химических групп, назначенных в адекватных дозах в течение адекватного периода времени. Можно использовать более точные критерии — критерии Кейна (Kane Criteria). Пациента необходимо пролечить антипсихотическим препаратом более 6 недель в дозе, эквивалентной как минимум 500 мг хлорпромазина в день. Если за это время

не наступает удовлетворительного улучшения, в течение следующих шести недель назначают препарат другой химической структуры. Если лечение снова оказывается неэффективным, рекомендуется назначение клозапина, поскольку почти половина пациентов с терапевтически резистентной шизофренией поддается лечению клозапином. В табл. 1 представлены степень выраженности седативного и антипсихотического действия нейролептиков, а также их средние суточные дозы и аминазиновые эквиваленты.

На этом этапе лечения проводят психотерапевтические и реабилитационные мероприятия. Учитывая положительную корреляцию между социальной изоляцией и увеличением частоты рецидивов, тренинг социальных навыков занимает важное место в системе реабилитации таких больных.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности поддерживающей терапии. Профилактическое лечение типичными нейролептиками в дозах ниже стандартных может быть эффективным при условии относительно регулярно наблюдения за состоянием больного. Использование низких доз депо-препаратов может принести дополнительную пользу в предупреждении рецидивов. Согласно данным современных исследований, депо-нейролептики следует назначать больным с впервые установленным диагнозом шизофрении после существенного клинического улучшения, наступившего в результате лечения типичными нейролептиками, в тех случаях, когда пациент склонен нарушать режим лечения. Целесообразно принимать минимально эффективную дозу антипсихотического препарата в течение 6 месяцев. Атипичные антипсихотические препараты также используются в практике для длительного лечения шизофрении. Ввиду того, что атипичные антипсихотические препараты реже вызывают нежелательные эффекты и негативные симптомы, больные, принимающие эти препараты, охотнее соблюдают режим лечения и лучше поддаются когнитивной психотерапии и реабилитационным мероприятиям.

МЕХАНИЗМЫ АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Возможности психофармакотерапии шизофрении ограничиваются развитием побочных эффектов, требующих дополнительных усилий и ресурсов для их устранения. Иногда побочные эффекты

психофармакотерапии столь значительны, что требуют отмены основного антипсихотического препарата и поиска адекватной его замены. В табл. 2 представлены возможные побочные эффекты, возникающие при приеме антипсихотических средств и лечебные мероприятия, необходимые для их купирования.

Современная антипсихотическая терапия шизофрении основана на применении лекарственных средств с селективным действием и минимальными побочными эффектами. В последние годы в связи с появлением новых методов исследования, таких как связывание радиоизотопных лигандов и сканирующей позитронно-эмиссионной томографии, достигнут значительный прогресс в изучении биохимического действия антипсихотических препаратов. В частности, была определена сравнительная сила и тропность препаратов к связыванию с отдельными нейрорецепторами в различных областях и структурах головного мозга.

Была показана прямая зависимость выраженности антипсихотического эффекта того или иного препарата от силы его блокирующего воздействия на различные дофаминергические D-рецепторы. В последнее время выделяют пять их типов. Можно считать установленным, что блокада D2-рецепторов ответственна за развитие антипсихотического и седативного эффектов, а также экстрапирамидных побочных явлений. Другими клиническими проявлениями блокады этого типа рецепторов являются анальгезирующие и антиэметические свойства нейролептиков, а также снижение содержания гормона роста и увеличение продукции пролактина, что выражается в таких побочных эффектах как галакторея и нарушения менструального цикла. Длительная блокада D2-нигростриальных рецепторов приводит к появлению феномена их гиперчувствительности (повышение плотности), ответственного за развитие поздних дискинезий и «психозов сверхчувствительности».

Вероятные клинические последствия блокады D3- и D4- пресинаптических рецепторов связаны преимущественно с развитием стимулирующего эффекта нейролептиков.

Некоторые антипсихотические препараты нового поколения в большей степени блокируют серотониновые рецепторы (5HT₂), чем D2-рецепторы. Доказано, что серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергические структуры. В частности, в мезокортикальной области серотонин угнетает высвобождение дофамина, а блокада постсинаптических серотониновых рецепторов ведет к увеличению содержания дофамина. Как известно, развитие негативной симптоматики при шизофрении связывают с гипофункцией дофаминовых нейронов в префронтальных корковых структурах [11].

Побочные эффекты антипсихотических препаратов в значительной мере зависят от их воздействия на другие нейромедиаторные структуры. Возникно-

■ **Таблица 2.** Побочные эффекты нейролептиков и их купирование

Побочные эффекты антипсихотических средств	Лечебные меры
Неспецифическое седативное действие	Снижение дозы препарата до оптимальной
Антиадренергическое действие, прежде всего выражающееся в ортостатической гипотонии	Проведение ортостатической пробы с измерением АД до и после пробы. Одевание на ночь эластичных чулков. Введение норадреналина (НА), фенилэфедрина при выраженной ортостатической гипотонии. Затруднение эякуляции, связанное с блокадой α -1-адренорецепторов, чаще возникает при назначении тиоридазина и мезоридазина
Экстрапирамидные расстройства вследствие блокады дофаминовых рецепторов базальных ядер в виде: а) острой дистонии, которая выражается во внезапном спазме затылочных, ротовых, глазодвигательных мышц и мышц туловища; обычно на 2-й неделе лечения; б) акатизии и паркинсонизм, постепенно развивающихся экстрапирамидных расстройств; акатизия — это двигательное беспокойство, патологическая неусидчивость; паркинсонизм проявляется классической триадой: гипокинезией, повышением мышечного тонуса и тремором покоя; в) поздняя дискинезия развивается при длительном приеме нейролептиков; ее развитие связывают с постоянной блокадой дофаминовых рецепторов базальных ганглиев и нарушением баланса между дофаминергической и холинергической системами	а) купируется в/в или в/м введением бензатропина (0,5–2 мг) или дифенгидрамина (25–50 мг) б) облегчение при акатизии и паркинсонизме приносят β -адреноблокаторы, антипаркинсонические средства с μ -холиноблокирующим действием и бензодиазепины При развитии поздней дискинезии следует отменить нейролептик или перейти на клозапин (лепонекс)
Побочные эффекты со стороны внутренних органов: – кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковая аритмия); – М-холиноблокирующее действие: тахикардия, сухость во рту, обострение глаукомы, задержка мочи, кишечная непроходимость; – гепатотоксическое действие; – лейкопения и агранулоцитоз; аллергические кожные реакции	Соматические осложнения нейролептической терапии чаще возникают у пожилых и ослабленных больных, что надо учитывать при выборе препарата и его дозы (обычно 1/2–1/3 от рекомендуемой)

вание паркинсоноподобной симптоматики зависит от блокирующего действия на мускариновые холинергические рецепторы (M1). Сильное блокирующее действие оказывают нейролептики и на гистаминовые рецепторы (H1), с чем связывается выраженность седативного эффекта, а также увеличение массы тела вследствие усиления аппетита. Помимо дофаминоблокирующего, антисеротонинергического, холинолитического и антигистаминного эффектов большинство нейролептиков обладает адренолитическими свойствами (нейровегетативные побочные эффекты). В табл. 3 представлены терапевтические эффекты и побочные действия антипсихотических средств вследствие их воздействия на различные рецепторы.

МЕСТО АМИСУЛЬПРИДА СРЕДИ ДРУГИХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В современной психофармакотерапии шизофрении значительное место занимают «атипичные антипсихотические препараты», которые в меньшей степени, чем традиционные нейролептики, вызывают развитие побочных эффектов. Кроме того, эти препараты обладают еще целым рядом положительных клинических эффектов: положительно влияют на первичные и вторичные негатив-

ные признаки, включая нейрокогнитивные, эффективны у больных с терапевтической резистентностью к традиционным нейролептикам, влияют на аффективную симптоматику [8,10].

По предложению С.Н. Мосолова [9] все антипсихотические лекарственные средства по своему нейрохимическому профилю делятся на 5 групп. Амисульприд входит в первую группу селективных блокаторов D2 и D3 рецепторов вместе с сульпиридом и галоперидолом. Препараты относятся в основном к группе бензамидов и бутирофенонов. В небольших дозах преимущественно за счет блокады пресинаптических D3-рецепторов они активируют дофаминергическую нейротрансдукцию и оказывают стимулирующее действие. В больших дозах препараты этой группы блокируют D2-рецепторы во всех отделах головного мозга, что клинически проявляется выраженным антипсихотическим действием и значительными экстрапирамидными и эндокринными побочными эффектами.

При анализе эффективности атипичных антипсихотических препаратов следует рассматривать следующие вопросы: а) позволяет ли фармакологический профиль препарата прогнозировать его терапевтическую эффективность; б) эффективен ли препарат в острой и хронической фазе шизофрении; в) насколько препарат эффективен при краткосрочной и долгосрочной терапии; г) сопоставим

■ **Таблица 3.** Механизмы терапевтического и побочного эффектов антипсихотических средств

Рецептор	Терапевтическое действие	Побочные эффекты
D2	Редукция позитивной симптоматики	Экстрапирамидная симптоматика; поздние дискинезии; злокачественный нейролептический синдром; гиперпролактинемия
D3	Стимулирующий эффект	Психомоторное возбуждение, агитация, тревога
5HT _{2a}	Редукция экстрапирамидной симптоматики Редукция негативной симптоматики Редукция когнитивных нарушений	Сексуальные нарушения
5HT _{2c}	Анксиолитический эффект Контроль пролактиновой реакции	Увеличение аппетита и массы тела
H1	Антиаллергическое действие	Седация, сонливость; увеличение аппетита и массы тела; гипотензия
M1	Редукция экстрапирамидной симптоматики	Нарушение аккомодации, сухость во рту, запоры, ретенция мочи; синусовая тахикардия; нарушения памяти
α1-адренорецепторы	Не определены	Ортостатическая гипотензия, головокружение, рефлекторная тахикардия; седация; лекарственные взаимодействия

ли препарат с типичными нейролептиками по эффективности воздействия на позитивную и негативную симптоматику шизофрении; д) каково место данного препарата среди других атипичных антипсихотических средств; е) каков профиль побочных эффектов препарата; ж) каковы фармакоэкономические показатели препарата?

В соответствии с реформированной дофаминовой гипотезой шизофрении, развитие заболевания связано с сопряженными изменениями различных нейрхимических систем мозга и соответствующих нейротрансмиттеров. Существует предположение, что поражение одних дофаминергических терминалей может привести к компенсаторному усилению функции других дофаминергических структур. Так, негативные симптомы шизофрении могут быть связаны со снижением активности мезокортикальной части дофаминергической системы, а позитивные — с гиперактивностью подкорковых дофаминергических структур. В соответствии с клинико-биохимическим подходом, важным при психофармакотерапии, Т. J. Crow [29] выделяет шизофрению I типа с преобладанием позитивных расстройств, связывая ее с гиперактивностью постсинаптических рецепторов дофаминергической системы и считая, что это определяет эффективность дофаминоблокирующих нейролептиков при этом типе, и шизофрению II типа с преобладанием негативных расстройств, которые связываются со снижением функции или гибелью дофаминергических нейронов, особенно в префронтальной коре и отчасти с повышенной чувствительностью серотониновых рецепторов [13]. Однако такое разделение шизофрении на два типа является абстракцией, поскольку в клинике позитивные симптомы болезни всегда сосуществуют с негативными симптомами, удельный вес которых увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Амисульприд действует как на дофаминовые рецепторы с пониженной функцией во фронтальной коре, так и на рецепторы с повышенной функцией в лимбической системе, что связыва-

ется с терапевтической эффективностью влияния на позитивную и негативную симптоматику шизофрении [20].

Исследования течения шизофрении показывают, что раннее начало связывается с лучшим терапевтическим результатом и более благоприятным течением заболевания.

При выборе лекарственного средства следует руководствоваться клинической картиной и общим соматическим состоянием пациента. Предпочтительнее использовать один препарат в оптимальной дозе. К рекомендованным лекарственным средствам у больных с манифестацией заболевания относятся антипсихотические средства с минимальными неврологическими и соматическими побочными эффектами [12].

Фармакологическое действие замещенных бензамидов зависит от величины применяемой дозы. Установлено существование двух интервалов в диапазоне высоких и низких доз, в которых замещенные бензамиды проявляют максимальную эффективность [11, 15]. В четырех сравнительных исследованиях лечения острой шизофрении амисульпридом (400–1200 мг/сут) и галоперидолом (15–20 мг/сут) показаны преимущества амисульприда [17, 19]. В сравнении с рисперидоном (8 мг/сут) амисульприд оказался таким же эффективным [17]. Следует учесть, что в зависимости от формы шизофрении острые проявления болезни могут включать, кроме позитивной и негативной, еще и аффективную симптоматику, чаще в виде депрессии и тревоги. В сравнительных исследованиях (Rein et al. 1998) показано, что амисульприд улучшает состояние пациентов с аффективными симптомами лучше, чем типичные антипсихотики галоперидол и флупентиксол и также хорошо, как рисперидон [17].

При шизофрении с преобладанием дефицитарной симптоматики в многочисленных исследованиях показаны преимущества амисульприда по сравнению с другими антипсихотическими препаратами. В трех плацебоконтролируемых испытани-

ях 272 больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики и низкой частотой позитивных, депрессивных и экстрапирамидных симптомов получали амисульприд до 100 и 300 мг/сут (104 человека в течение 6 недель), 50 и 100 мг/сут (27 человек в течение 6 недель) и по 100 мг/сут (141 человек в течение 6–12 месяцев). Шкальные показатели выраженности негативных симптомов (SANS), исходно составляющие 74–98 баллов, снижались под действием амисульприда на 20–40 баллов. Шкальные оценки тяжести положительных симптомов были минимальны в начале исследования и мало изменялись в конце, не отличались в группе амисульприда от группы плацебо. Сделан вывод об эффективности амисульприда в дозе 100 мг/сут у пациентов с первичной негативной или дефицитарной симптоматикой [27]. По сравнению с рисперидоном амисульприд продемонстрировал тенденцию к преимуществу при воздействии на дефицитарную симптоматику. Кроме того, амисульприд воздействует на негативную симптоматику быстрее, чем галоперидол [17].

При длительном лечении шизофрении многие пациенты прекращают прием антипсихотических препаратов из-за развития побочных эффектов, и 8–30% больных шизофренией остаются резистентными к терапии типичными нейролептиками. Отсутствие согласия между врачом и пациентом (плохой комплаенс) обусловлено прогрессированием шизофрении и неэффективностью антипсихотических средств в отношении облигатных и факультативных симптомов шизофрении. Неизбежное при прогрессировании шизофрении ухудшение качества жизни может связываться пациентами не только с их заболеванием, но и с длительным приемом антипсихотических лекарств. Отказ больных шизофренией от лечения обусловлен также таким побочным эффектом нейролептической терапии, как «фармакогенная депрессия» («акинетическая депрессия», «фармакогенная ангедония»), которая может расцениваться врачами как «негативная симптоматика» шизофрении.

В 11 клинических испытаниях амисульприд, галоперидол, рисперидон, флупентиксол или плацебо получали соответственно 1247, 309, 113, 62 и 2002 больных шизофренией. При сравнительном анализе клинических, лабораторных и шкальных оценок амисульприд продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности при назначении в стандартных дозах. Экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались у 50% больных, получавших галоперидол или флупентиксол, и у 30% пациентов, получавших амисульприд или рисперидон.

Таким образом, амисульприд и рисперидон сравнимы друг с другом по степени безопасности [18]. В сравнительном исследовании больных шизофренией, получавших лечение амисульпридом (200–1200 мг/сут) и галоперидолом (5–30 мг/сут), с использованием «Вопросника функционального статуса» (FSQ) продемонстрировано превосход-

ство амисульприда по субшкалам интерперсонального взаимодействия, инструментальной роли, интрапсихической деятельности (Colonna et al., 1999). Это позволяло сделать вывод о том, что амисульприд позволяет не только контролировать негативные и аффективные симптомы, но и улучшать качество жизни больных с непрерывнотекущей шизофренией [24].

В современной стратегии терапии больных шизофренией нередко возникают ситуации необходимости перехода лечения с типичных нейролептиков на атипичные антипсихотические препараты. В большинстве случаев терапия больных нейролептиками I поколения обусловлена консерватизмом врачей и стремлением снизить стоимость лечения. Однако методически правильные фармакоэкономические расчеты свидетельствуют о преимуществах новых антипсихотических средств, поскольку возможна монотерапия [8], и снижаются затраты на преодоление побочных эффектов [3]. Показаниями к изменению лекарственного средства являются следующие: устойчивое сохранение позитивной психопатологической симптоматики; устойчивость негативной симптоматики; обострение симптомов, несмотря на фармакотерапию; устойчивые побочные эффекты (экстрапирамидные, гиперпролактинемия, нарушение сексуальных функций, седация); возникновение послефармакологических осложнений (лейкопения, гепатопатия, злокачественный нейролептический синдром, поздние экстрапирамидные расстройства); присоединение соматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертония, глаукома, сахарный диабет); необходимость применения лекарственных средств общего действия, которые могут взаимодействовать с применяемыми препаратами; отсутствие сотрудничества пациента в лечении, плохое отношение пациента к рекомендуемому лекарственному средству, желание пациента заменить препарат; усиление нарушений когнитивных функций; появление других психических расстройств [12]. Переход на другой антипсихотический препарат должен проводиться медленно, с прогрессивной заменой старого средства на новое. Амисульприд имеет наилучший профиль таких замен ввиду того, что имеет высокую селективность к допаминергическим системам и не взаимодействует с другими нейротрансмиттерными системами. Его замена может осуществляться постепенно в течение 3–4 недель [26].

Антипсихотические средства — производные замещенных бензамидов имеют «редкие и незначительные» побочные эффекты. Неврологические и нейровегетативные побочные эффекты проявляются только при назначении высоких доз. Это гиперкинетические синдромы, как правило, не сопровождающиеся повышением мышечного тонуса, в форме тасикинезии, акатизии, мелкокоразмашистого тремора; дискинетические синдромы в виде непроизвольных повторяющихся кратковременных сокра-

щений мышц лица, насильственные глотательные движения, перемещение языка в полости рта и т. п.; редко встречаются окулогирные кризы и генерализованные формы мышечно-дискинетических синдромов; в процессе длительного лечения могут возникнуть поздние дискинезии. Эндокринные расстройства связаны с гиперпролактинемией [15]. В обзоре D.M. Taylor и R. McAskill [29] отмечено, что повышение массы тела, связанное с гиперпролактинемией, в наибольшей степени имеется у клозапина, затем следует оланзапин и кветиапин. Низкий риск повышения массы тела имеется у рисперидона, сертиндола и зотепина, а еще меньший риск у амисульприда. Побочные эффекты не превосходят таковые по сравнению с другими антипсихотическими препаратами. Вместе с тем производные замещенных бензамидов не вызывают привыкания, не снижают уровень бодрствования и не астенизируют больных. Не выявлено токсического воздействия препаратов этой группы на почечную и печеночную паренхиму, не отмечается нарушений со стороны ЖКТ, наблюдается хорошее отношение пациентов к приему замещенных бензамидов.

В обобщенном виде, по сравнению с другими антипсихотическими препаратами, амисульприд имеет наименьший риск развития следующих побочных эффектов: расстройств функции печени; ортостатической гипотензии, тахикардии; поздних дискинезий; постмедикаментозной депрессии; чрезмерной седации [12].

ВЫВОДЫ

1. Амисульприд является новым атипичным антипсихотиком с «гибкостью» психотропного действия, позволяющей применять его как для лечения острой шизофрении с преобладанием продуктивных психопатологических синдромов (800–1200 мг/сут), так и для лечения шизофрении с негативной симптоматикой (50–100 мг/сут).

2. Амисульприд является эффективным препаратом при лечении шизофрении и шизоаффективных расстройств с наличием в клинической картине аффективной патологии тревожного и депрессивного спектра, а также «фармакогенной депрессии», связанной с применением типичных нейролептиков.

3. Амисульприд по силе своего антипсихотического действия эффективнее традиционных нейролептиков и сопоставим с новыми антипсихотическими средствами.

4. По спектру побочных эффектов амисульприд имеет некоторые преимущества в группе нового поколения антипсихотических препаратов и позволяет добиваться комплаенса.

5. Фармакоэкономические данные о прямых и непрямых затратах при лечении шизофрении амисульпридом позволяют прогнозировать его преиму-

щества по сравнению с типичными нейролептиками и с другими атипичными антипсихотическими средствами.

6. Амисульприд является препаратом первого выбора для лечения всех форм шизофрении.

Литература

1. Абрамов В.А. Реформирование психиатрии в Украине. — Киев: Факт, 2000. — 183 с.
2. Барановська Л.М., Барановський К.Л., Мазуренко М.О., та ін. Проблеми соціальної психіатрії. — Киев: Аратта, 2003. — 148 с.
3. Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А., Чурилов Ю.Ю. Атипичные нейролептики группы бензамидов // Фарматека, 2000. — № 2. — 4 с.
4. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2001. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. ВОЗ. — М.: Весь мир, 2001. — 215 с.
5. Кабанов С.О., Мосолов С.Н., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии. // Новые достижения в терапии психических заболеваний. / Под. ред. С.Н. Мосолова. — М.: Изд. БИНОМ, 2002. — С. 110–126.
6. Калинин В.В. Парадоксы эглонила — атипичного нейролептика биполярного действия // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т. 3, № 6. — 6 с.
7. Лаакман Г., Ерентраут З., Кун К. и др. Эндокринология психотропных препаратов // Соц. и клиническая психиатрия. — 1998. — Т. 8, вып. 2. — С. 123–145.
8. Маляров С.А., Демченко В.А., Витебская Т.В. Проблема комбинированного использования антипсихотических средств // Психичне здоров'я. — 2003. — №1. — С. 45–51.
9. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 228 с.
10. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под. ред. С.Н. Мосолова. — М.: Изд. БИНОМ, 2002. — С. 47–81.
11. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — 9 с.
12. Принципы лечения шизофрении. Согласованное мнение польских экспертов, 2002 // Фармакотерапия в психиатрии и неврологии. — 2002. — № 3. — 44 с.
13. Психиатрическая клиника: Учебное пособие для студентов и врачей-интернов / Под ред. В.П. Самохвалова. — Симферополь, 2003. — 608 с.
14. Руководство по психиатрии. — В 2 т. Т.1 // А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. / Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — 712 с.
15. Точиллов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики — производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. — 1998. — № 3. — 7 с.
16. Addigton J. Cognitive function and negative symptoms in Sshizophrenia // Cognition in schizophrenia. — N.Y.: Oxford University Press. — 2000. — P. 193–209.

17. Azorin J.M. Acute phase of schizophrenia: impact of atypical antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacology*. — 2000. — 15 (Suppl. 4). — S. 5–9.
18. Coulouvrat C., Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1999. — Vol. 14, N 4. — P. 209–218.
19. Delcker A., Schoon M.L., Oczkowski B., Gaertner H.J. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients—results of a doubleblind study // *Pharmacopsychiatry*. — 1990. — Vol. 23, N 3. — P. 125–130.
20. Guidans on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia // *Technology Appraisal № 43*. — London: National Institute for Clinical Excellence, 2002. — 21 p.
21. Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes // *Int. Clin. Psychopharmacology*. — 2000. — 15 (Suppl. 4). — S. 1–4.
22. Lecrubier Yv. Is amisulpride an 'atypical' atypical antipsychotic agent? // *Int. Clin. Psychopharmacology*. — 2000. — 15 (Suppl. 4). — S. 21–26.
23. Mann K., Bartels M., Bauer H., Gaertner H.J. Amisulpride — an open clinical study of new benzamide in schizophrenic patients // *Pharmacopsychiatry*. — 1984. — Vol. 17, N 4. — P. 111–115.
24. Naber D. Long-term phase of schizophrenia: impact of atypical agent // *Int. Clin. Psychopharmacology*. — 2000. — 15 (Suppl. 4). — S. 11–14.
25. Pelissolo A., Krebs M.O., Olie J.P. Treatment of negative symptoms in schizophrenia by amisulpride // *Encephale*. — 1996. — Vol. 22, N 3. — P. 215–219.
26. Peuskens J. Switching approach in the management of schizophrenia patients // *Int. Clin. Psychopharmacology*. — 2000. — 15 (Suppl. 4). — S. 15–19.
27. Rein W., Turjanski S. Clinical update on amisulpride in deficit schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1997. — Vol. 12 (Suppl. 2). — P. 819–827.
28. Saletu B., Kufferle B., Grunberger J., Foldes P., Topitz A., Anderer P. Clinical, EEG mapping and Psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine // *Neuropsychobiology*. — 1994. — Vol. 29, N 3. — P. 125–135.
29. Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain — a systematic review // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2000. — Vol. 101. — P. 416/432.
30. *The Schizophrenias* / Ed. by F. Flach. — New York-London: W.W. Norton & Company, 1988. — 233 p.
31. Toren P., Laor N., Wezman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry // *J. Clin. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 59, N 12. — P. 644–656.