

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ В ТЕРАПИИ СТАЦИОНАРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ АМИСУЛЬПРИДОМ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С РЕГИСТРАЦИЕЙ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ*

М. Мюллер, Б. Регенбоген, Ж. Саш, Ф. Эйк, С. Харттер, К. Хьёмке

Германия

Различия между полами в отношении начала развития и течения шизофрении связывают с генетическими, эндокринными и психосоциальными факторами (14, 18, 22, 36, 40). Однако нет достаточных данных о различиях ответа на терапию антипсихотическими препаратами (10, 19). В целом, у женщин, больных шизофренией, чаще развиваются побочные эффекты; риск их развития примерно в 1,5 раза выше, чем у мужчин (34). В частности, у женщин, получающих терапию некоторыми антипсихотическими препаратами, более высок риск увеличения интервала QTc (8). Минимально эффективные дозировки большинства антипсихотиков, которые метаболизируются в печени при участии цитохромов P450, на 25–50% ниже у женщин в сравнении с мужчинами (15, 28). В отношении традиционных антипсихотиков неоднократно сообщалось о том, что при схожем клиническом исходе дозы препаратов у мужчин, страдающих шизофренией, в 1,5–2 раза выше, чем у женщин (2, 36).

Однако в большинстве случаев при выборе доз препаратов, используемых в терапии, не учитывается половая принадлежность (38). На сегодняшний день накоплено мало данных о гендерных различиях в отношении селективного антагониста дофаминовых D2/D3 рецепторов амисульприда (доза, концентрация в плазме крови, клинический ответ и переносимость). Атипичный антипсихотик амисульприд эффективен в отношении продуктивных, негативных и депрессивных симптомов шизофрении, а также характеризуется низкой частотой развития экстрапирамидных симптомов и повышения массы тела (6, 21, 31, 32). Он часто рекомендуется для комбинации с другими атипичными антипсихотическими препаратами у резистентных пациентов (5, 20). Заметное повышение уровня пролактина, особенно у женщин (9, 11, 28, 37), связанное с антагонистическим действием амисульприда в отношении

D2 рецепторов, может приводить к нежелательным клиническим явлениям (17, 27, 39). Для терапии острой продуктивной симптоматики при шизофрении рекомендуются дозы препарата от 400–800 мг (26, 30); у пациентов с выраженной продуктивной симптоматикой применяют высокие дозы препарата до 1 600 мг (24).

Амисульприд практически полностью выводится из организма почками, не подвергаясь метаболизму в печени и не вступая в какие-либо взаимодействия. Таким образом, гендерные различия, обусловленные метаболизмом в системе цитохрома P450, в случае с амисульпридом отсутствуют. Известно, что функция почек, оцениваемая креатининовым клиренсом, снижается с возрастом (на 5–10% каждые 10 лет) (29) и что среди всех возрастов уровень почечной экскреции на 10–15% ниже у женщин, чем у мужчин (16). Следовательно, при использовании одинаковых доз препарата даже у здоровых женщин уровень концентрации амисульприда в плазме крови будет выше, чем у мужчин. К настоящему времени только в одном исследовании (4) оценивалась концентрация амисульприда в плазме крови у 85 больных шизофренией. Была выявлена зависимость уровня концентрации амисульприда в плазме крови с поправкой на дозу от возраста и половой принадлежности, при этом у пожилых пациентов и женщин этот показатель был выше в сравнении с молодыми пациентами и мужчинами. Не было обнаружено зависимости от никотина, бензодиазепинов и традиционных антипсихотиков, в то время как применение солей лития и клозапина в сопутствующей терапии приводило к значительно более высоким уровням концентрации амисульприда в плазме крови. Однако в этом исследовании (4) не оценивались гендерные различия в отношении клинической эффективности и переносимости. Настоящее исследование планировалось таким образом, чтобы выяснить гендерные различия при терапии амисульпридом также в отношении клинического исхода при острой шизофрении.

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в *Pharmacopsychiatry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 41–46.

Материал и методы исследования

Материал исследования. В клиническом натуральном исследовании с регистрацией побочных эффектов лекарственных средств были обследованы стационарные больные шизофренией, получающие терапию амисульпридом (400–1200 мг). Оценивались следующие параметры: возраст, пол, суточная дозировка препарата в стабильном состоянии (мг/сут), минимальная концентрация амисульприда в плазме крови в стабильном состоянии (нг/мл), клинический ответ (CGI, подшкала 2) (12) и побочные эффекты (модифицированная шкала UKU) (25). Критериями включения в исследование были следующие: обострение шизофрении в соответствии с критериями DSM-IV или МКБ-10; возраст 18–70 лет; использование амисульприда в качестве антипсихотической монотерапии на протяжении как минимум двух недель в дозе 400–1200 мг/сут; стабильное состояние, то есть неизменная дозировка амисульприда на протяжении как минимум 5 дней; отсутствие в сопутствующей терапии антидепрессантов или стабилизаторов настроения.

Клинический ответ и переносимость. «Незначительный ответ» или «умеренный ответ» определялись как улучшение по шкале CGI (подшкала «выраженность улучшения») (12). Побочные эффекты и переносимость терапии оценивались с помощью модифицированной шкалы UKU (шкала для оценки побочных эффектов терапии) (25); общая переносимость оценивалась по 4-х балльной шкале оценки побочных эффектов UKU (0 – отсутствие; 1 – минимальные; 2 – умеренные; 3 – тяжёлые). Каждый побочный эффект (например, экстрапирамидные симптомы, ажитация) оценивался отдельно (0 – отсутствие; 1 – наличие).

Определение концентрации амисульприда в плазме крови. Минимальный уровень концентрации амисульприда в плазме крови определялся в стабильном состоянии (по крайней мере 5 дней терапии на фиксированной дозировке препарата; через 12 часов после последнего приёма препарата) с использованием жидкостной хроматографии высокого разрешения и спектрофотометрического определения (35). Данные об уровне концентрации амисульприда в плазме крови определялись также с поправкой на дозу препарата (уровень в плазме крови/суточная дозировка). Изучалось только однократное измерение у каждого пациента (первый забор материала в стабильном состоянии).

Статистика. Для анализа данных использовалась описательная статистика; категориальные данные анализировались с помощью тестов χ^2 . Для сравнения по группам были использованы t-тесты и дисперсионный анализ (ANOVA). Отклонения были учтены с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая значимость была установлена на уровне $\alpha=0,05$.

Результаты

В выборку вошло 99 пациентов (61,6% муж., 38,4% жен.) с острой шизофренией. При этом мужчины составили большую часть выборки ($p<0,05$). В табл. 1 представлены данные о характеристике выборки и клинического исхода. Возрастной диапазон составил 18,4–66,3 лет; 7 пациентов (7%, все жен.) были старше 50 лет. Амисульприд назначался в дозировках от 400–1 200 мг. Большинство пациентов получало амисульприд в дозе 600–800 мг/сут.

Суточные дозировки препарата были несколько выше у женщин (без статистической достоверности).

Таблица 1

Характеристика выборки и выявленные клинические данные

	Женщины	Мужчины	Различия между группами
n	38	61	$p=0,021$
Возраст (лет)	$38,5\pm 11,8$	$32,3\pm 10,9$	$p=0,010$
Дозировка амисульприда (мг/сут)	665 ± 229	673 ± 216	незначимо*
400–600 мг	23 (61%)	30 (49%)	
601–800 мг	9 (24%)	24 (39%)	
801–1 000 мг	4 (10%)	4 (7%)	
1 001–1 200 мг	2 (5%)	3 (5%)	
Уровень концентрации амисульприда в плазме крови (нг/мл)	395 ± 227	287 ± 247	$p=0,048^*$
Уровень концентрации в плазме крови с поправкой на дозу (нг/мл/мг)	$0,60\pm 0,39$	$0,41\pm 0,31$	$p=0,007^*$
Клинический ответ (CGI-2)			незначимо*
Выраженное улучшение	12 (32%)	14 (23%)	
Умеренное улучшение	15 (39%)	25 (41%)	
Незначительное (лёгкое) улучшение	3 (8%)	8 (13%)	
Отсутствие улучшения/ухудшение	8 (21%)	14 (23%)	
Побочные эффекты (UKU)			
Пациенты с каким-либо побочным эффектом	14 (37%)	25 (41%)	незначимо
Среднее тяжести побочных эффектов	$0,45\pm 0,65$	$0,52\pm 0,72$	незначимо*

Примечание: * – результаты неизменны после поправки на возраст (ANCOVA); корреляции между возрастом и уровнем концентрации в плазме крови с поправкой на возраст были статистически незначимы.

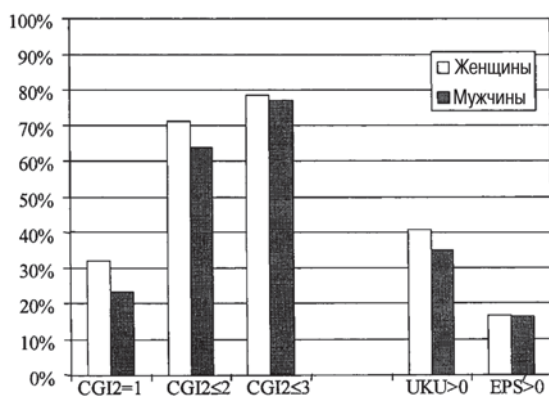


Рис. 1. Количество респондеров и соотношение мужчин и женщин с побочными эффектами и ЭПС

Примечание: CGI2 – клинический ответ; CGI2=1 – выраженное улучшение; CGI2≤2 – умеренное улучшение; CGI2≤3 – незначительное улучшение; UKU>0 – любые побочные эффекты; EPS>0 – любые экстрапирамидные расстройства.

ти), однако концентрация в плазме крови ($p<0,05$) и уровень концентрации амисульприда в плазме крови с поправкой на дозу препарата (то есть соотношение концентрации в плазме крови и дозы амисульприда) были в 1,5 раза выше у женщин ($p<0,01$). Гендерные различия в концентрации в плазме крови с учётом поправки на дозу препарата и без учёта поправки фактически не изменились после исключения женщин в возрасте старше 50 лет.

В отношении клинического ответа и побочных эффектов не было установлено статистически значимых различий между обоими полами (табл. 1). На рис. 1 представлены уровень респондеров и соотношение мужчин и женщин с какими-либо побочными эффектами (UKU>0) и экстрапирамидными симптомами (ЭПС>0).

У двух третей пациентов ($n=66$ из 99; 66,7%) было отмечено, по крайней мере, умеренное улучшение на терапии амисульпридом; около 40% ($n=39$ из 99; 39,4%) пациентов испытали как минимум один побочный эффект.

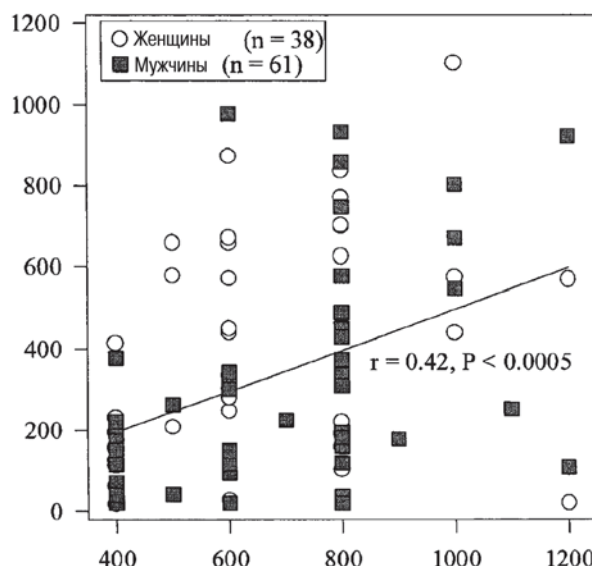


Рис. 2. Корреляция между суточной дозировкой амисульприда и минимальным уровнем концентрации в плазме крови

В табл. 2 представлены данные о побочных эффектах. Вновь не было выявлено статистически значимой разницы между полами. В таблице также представлена информация о сопутствующей терапии (допускалось назначение только антихолинэргических препаратов и бензодиазепинов), которая демонстрирует, что число женщин, получавших бензодиазепины, значительно превышает число мужчин. Не было отмечено значимой взаимосвязи между приёмом бензодиазепинов и клиническим ответом (CGI) или развитием побочных эффектов.

На рис. 2 представлена взаимосвязь между дозой амисульприда и уровнем концентрации в плазме крови в стабильном состоянии у мужчин и у женщин. Коэффициенты линейной корреляции у мужчин ($r=0,50$, $p<0,001$) и у женщин ($r=0,45$, $p<0,01$) значимо не отличались. В выборке в целом, так же как в отдельности по группам мужчин и женщин, не было выявлено значимой корреляции между возрастом и дозой амисульприда, уровнем concentra-

Таблица 2

Побочные эффекты и сопутствующие лекарственные назначения при терапии амисульпридом

	Всего	Женщины	Мужчины	Различия
Экстрапирамидные симптомы	16,3%	16,2% (6)	16,4% (10)	нз
Седация	9,2%	10,8% (4)	8,2% (5)	нз
Внутреннее беспокойство/ажитация	5,1%	2,7% (1)	6,6% (4)	нз
Гастроинтестинальные симптомы	2,0%	0	3,3% (2)	нз
Кожные реакции (сыпь)	2,0%	2,7% (1)	1,6% (1)	нз
Нарушения зрения	1,0%	2,7% (1)	0	нз
Урогенитальные и/или сексуальные дисфункции	1,0%	0	1,6% (1)	нз
Повышенное слюноотделение	1,0%	2,7% (1)	0	нз
Сердечно-сосудистые симптомы	0%	0	0	нз
Антипаркинсонические препараты	7,1%	8,1% (3)	6,6% (4)	нз
Бензодиазепины (лоразепам, диазепам)	12,2%	21,6% (8)	6,6% (4)	$p=0,03$

Примечания: нз – статистически незначимо.

Корреляция между дозой амисульприда, минимальным показателем концентрации в плазме крови и клиническим ответом

		Всего		Женщины		Мужчины	
Клинический ответ (CGI-2)	Доза амисульприда	0,02	нз	0,11	нз	-0,02	нз
	Уровень концентрации в плазме крови	0,11	нз	0,33	нз	0,01	нз
	Уровень концентрации в плазме крови с поправкой на дозу	0,05	нз	0,23	нз	-0,04	нз
	Возраст	0,28	**	0,38	*	0,27	*
Побочные эффекты (UKU)	Доза амисульприда	0,04	нз	0,04	нз	0,01	нз
	Уровень концентрации в плазме крови	0,01	нз	0,03	нз	0,03	нз
	Уровень концентрации в плазме крови с поправкой на дозу	0,03	нз	0,01	нз	0,07	нз
	Возраст	-0,08	нз	-0,22	нз	0,02	нз
Побочные эффекты (UKU)	Клинический ответ (CGI-2)	-0,18	нз	-0,36	*	-0,06	нз

Примечание: нз – статистически незначимо; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; CGI-2: 1 – выраженное улучшение; 2 – умеренное улучшение; 3 – незначительное улучшение; 4 – отсутствие улучшения или ухудшение; UKU: 0 – отсутствие побочных эффектов; 1 – умеренно выраженные побочные эффекты; 3 – тяжёлые побочные эффекты.

ции в плазме крови или концентрации в плазме крови с поправкой на дозу (для всех коэффициентов $r < 0,15$).

В табл. 3 представлены данные корреляционного анализа между клиническим ответом (CGI-2), побочными эффектами (UKU) и дозой амисульприда или уровнем концентрации в плазме крови. Не было обнаружено зависимости между возрастом и дозой амисульприда или уровнем концентрации в плазме крови у мужчин и женщин, соответственно. С увеличением возраста, клинический ответ был менее выражен как в группе мужчин, так и в группе женщин ($p < 0,05$). За исключением статистически значимой отрицательной корреляции между клиническим ответом и развитием побочных эффектов у женщин, значимых различий между полами выявлено не было.

Уровень концентрации в плазме крови и доза амисульприда не были значимо взаимосвязаны с клиническим ответом или общей тяжестью побочных эффектов (табл. 3).

При сравнении пациентов с развитием экстрапирамидных побочных эффектов ($n=16$) и без таковых ($n=18$) (муж. и жен. в целом) незначительно более высокий уровень концентрации амисульприда в плазме крови был обнаружен у пациентов с ЭПС в сравнении с пациентами без ЭПС (уровень концентрации в плазме крови 395 ± 285 vs 314 ± 257 нг/мл, $p=0,26$; уровень концентрации в плазме крови с поправкой на дозу $0,58 \pm 0,34$ vs $0,46 \pm 0,35$ нг/мл/мг, $p=0,23$), в то время как суточные дозировки амисульприда в обеих группах были сходными (с ЭПС 681 ± 286 ; без ЭПС 668 ± 206 мг/сут, $p=0,8$).

Обсуждение

Это первое клиническое натуралистическое исследование, изучающее гендерные различия монотерапии амисульпридом больных шизофренией в отношении дозы препарата, уровня концентрации в плазме крови и клинического ответа. Результаты не обнаружили какую-либо значимую разницу между группой

мужчин и женщин в отношении дозы амисульприда, клинического ответа или профиля побочных эффектов. Был выявлен высокий уровень различий между отдельными пациентами в концентрации в плазме крови и концентрации в плазме крови с поправкой на дозу, с умеренной корреляцией между дозой амисульприда и концентрацией в плазме крови, что подтверждает ранее представленные данные (4, 15), но не было обнаружено линейной корреляции между концентрацией в плазме крови и клиническим ответом или переносимостью. В противоречии с данными единственного опубликованного исследования уровня концентрации амисульприда в плазме крови (4), в котором была установлена низкая, но статистически значимая корреляция между возрастом и концентрацией в плазме крови с поправкой на дозу ($r=0,26$), такой взаимосвязи не обнаружено.

Однако сравнительно более слабый клинический ответ был отмечен у мужчин и женщин старших возрастных групп.

Несмотря на то, что и мужчины, и женщины с острой шизофренией получали схожие дозы амисульприда – около 700 мг/сут, уровень концентрации препарата в плазме крови и уровень концентрации в плазме крови с поправкой на дозу были на 40–50% выше в группе женщин. Эта разница наиболее вероятно и, по крайней мере, частично обусловлена более низкой клубочковой фильтрацией у женщин (16). Если учитывать эту разницу (например, почечный клиренс амисульприда у женщин ниже на 15%) и соответственно скорректировать уровень концентрации амисульприда в плазме крови, различия между полами снизятся до незначительных отличий. Так как клинически значимое зависимое от возраста снижение почечной функции в основном ожидаемо в возрасте старше 65 лет (29), отсутствие зависимости уровня концентрации амисульприда в плазме крови от возраста в данном исследовании может быть объяснено ограниченной возрастной когортой пациентов, только 7% из которых были в возрасте старше 50 лет.

К ограничению этого натуралистического исследования следует отнести то, что не оценивались уровень креатинина в плазме крови и индекс массы тела и, таким образом, не оценивался креатининовый клиренс (23). Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что гендерные различия, определяющие отличия в почечной функции, должны учитываться, но они не могут полностью объяснить значимую разницу между группами мужчин и женщин в отношении уровня концентрации препарата в плазме крови с поправкой на дозу.

Частота терапевтического ответа и развития побочных эффектов были выражены примерно одинаково в обеих группах пациентов, получающих амисульприд. В целом, данные различных контролируемых клинических исследований о хорошей эффективности и переносимости амисульприда (6, 21, 26, 30) подтверждаются в настоящем исследовании. В основном, частота развития урогенитальной и сексуальной дисфункции (например, гинекомастия, галакторея, олигоменорея и аменорея) была незначительной ($n=1$), несмотря на свойство амисульприда повышать уровень пролактина (9, 11, 13, 17, 27, 37, 39). В соответствии с ранее проведенными исследованиями, наиболее часто возникающими побочными эффектами в нашей работе были ЭПС, седация и беспокойство. Для более дифференцированного анализа клинической эффективности и побочных эффектов, должна проводиться стандартизованная лонгитудинальная оценка симптомов и различных параметров, характеризующих заболевание, с использованием комплексной системы оценочных шкал.

Дальнейшие исследования должны фокусироваться более прицельно на различиях процессов абсорбции, метаболизма и почечной экскреции амисульприда между мужчинами и женщинами. С этой целью должны быть учтены индекс массы тела, почечная функция и сопутствующая терапия, в том числе диуретические, нестероидные противовоспалительные препараты и другие лекарственные средства, влияющие на почечную экскрецию. Ряд других факторов, которые потенциально могли влиять на концентрацию амисульприда в плазме крови, например, сопутствующая терапия солями лития или другими препаратами, влияющими на выведение амисульприда почками (4), были исключены в данном исследовании.

При равных дозировках у женщин отмечена значительно более высокая концентрация амисульприда в плазме крови в зависимости от дозировки пре-

парата в сравнении с мужчинами. Эти данные соответствуют ранее проведенному исследованию (4). Хотя в данной работе не было отмечено значимых различий между двумя группами в отношении клинического ответа или переносимости, в случае назначения женщинам, страдающим шизофренией, должны рассматриваться более низкие дозы амисульприда. Отсутствие различий в клиническом эффекте может быть обусловлено широким терапевтическим окном амисульприда в диапазоне доз от 50 мг до 1 600 мг (24). Однако неоднократно сообщалось о более высоком уровне пролактина у женщин в сравнении с мужчинами, получающими традиционные антипсихотики (28) и амисульприд (9, 11, 37). В недавно проведенных исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии была показана взаимосвязь между уровнем концентрации амисульприда в плазме крови и связыванием дофаминовых рецепторов в полосатом теле, что также может обуславливать более высокий риск развития ЭПС, связанного с высоким уровнем концентрации амисульприда в плазме крови (41). Это соотносится с данными о дозозависимом эффекте развития ЭПС при терапии амисульпридом, наблюдаемом в контролируемых клинических исследованиях (33). Возможно, из-за относительно небольшого количества пациентов с ЭПС в данном исследовании и ограниченной возможности анализа, не было обнаружено значимой взаимосвязи между уровнем концентрации амисульприда в плазме крови и ЭПС.

Таким образом, хотя в краткосрочном наблюдении не было обнаружено различий между группами мужчин и женщин, получавших терапию амисульпридом, более высокий уровень концентрации амисульприда в плазме крови у женщин может быть связан с риском развития ЭПС и побочных эффектов, связанных с повышением уровня пролактина (например, остеопороз). Значительно более низкое число женщин, получавших терапию амисульпридом, и более частое назначение им бензодиазепинов в нашем натуралистическом исследовании может отображать клинические последствия этого риска, хотя более высокая частота назначения бензодиазепинов женщинам является неспецифическим феноменом (7).

Гендерные различия в целом (1), и, в частности, гендерные особенности в фармакотерапии больных шизофренией, заслуживают большего внимания в будущем (38) и с этой целью регистрация побочных действий лекарственных средств может послужить вспомогательным средством (3, 15).

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreasen N. Vulnerability to mental illnesses: gender makes a difference, and so does providing good psychiatric care // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 211–213.
2. Arnold L.M., Strakowski S.M., Schwiers M.L. et al. Sex, ethnicity, and antipsychotic medication use in patients with psychosis // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 169–175.
3. Baumann P., Hiemke C., Ulrich S. et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37. – P. 243–265.

4. Bergemann N., Kopitz J., Kress K.R., Frick A. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 245–250.
5. Croissant B., Hermann D., Olbrich R. Reduction of side effects by combining clozapine with amisulpride: case report and short review of clozapine-induced hypersalivation – a case report // *Pharmacopsychiatry*. – 2005. – Vol. 38. – P. 38–39.
6. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol.

60. – P. 553–564.
7. de las Cuevas C., Sanz E., de la Fuente J.A. et al. Prescribed daily doses and «risk factors» associated with the use of benzodiazepines in primary care // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 1999. – Vol. 8. – P. 207–216.
8. Drici M.D., Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug induced long QT syndrome // *Drug. Saf.* – 2001. – Vol. 24. – P. 575–585.
9. Fric M., Laux C. Prolactin levels and symptoms of hyperprolactinemia in patients treated with amisulpride, risperidone, olanzapine and quetiapine // *Psychiatr. Prax.* – 2003. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. S97–S101.
10. Goldstein J.M., Cohen L.S., Horton N.J. et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol // *Psychiatr. Res.* – 2002. – Vol. 110. – P. 27–37.
11. Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P. 89–97.
12. Guy D. (Ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. – DHEU Publication, NIMH: Rockville, 1976.
13. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – P. 2291–2314.
14. Hafner H. Gender differences in schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Suppl. 2. – P. 17–54.
15. Hiemke C., Dragicevic A., Grunder G. et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs // *Ther. Drug. Monit.* – 2004. – Vol. 26. – P. 156–160.
16. Kampmann J., Siersbaek-Nielsen K., Kristensen M., Hansen J.M. Rapid evaluation of creatinine clearance // *Acta Med. Scand.* – 1974. – Vol. 196. – P. 517–520.
17. Kropp S., Ziegenbein M., Grohmann R. et al. Galactorrhea due to psychotropic drugs // *Pharmacopsychiatry.* – 2004. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S84–S88.
18. Kumari V., Aasen I., Sharma T. Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 69. – P. 219–235.
19. Labelle A., Light M., Dunbar F. Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence for sex differences in treatment response // *Can. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 46. – P. 534–541.
20. Lerner V., Bergman J., Borokhov A. et al. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy // *Clin. Neuropharmacol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 66–71.
21. Leucht S., Wagenpfeil S., Hamann J., Kissling W. Amisulpride is an «atypical» antipsychotic associated with low weight gain // *Psychopharmacology.* – 2004. – Vol. 173. – P. 112–115.
22. Leung A., Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 401. – P. 3–38.
23. Lin J., Knight E.L., Hogan M.L., Singh A.K. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease // *Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2573–2580.
24. Linden M., Scheel T., Eich F.X. Dosage finding and outcome in the treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride. Results of a drug utilization observation study // *Hum. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 111–119.
25. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1987. – Vol. 334. – P. 1–100.
26. McKeage K., Plosker G.L. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18. – P. 933–956.
27. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D. et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 184. – P. 503–508.
28. Melkersson K.I., Hulting A.L., Rane A.J. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 51. – P. 317–324.
29. Muhlberg W., Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications // *Gerontology.* – 1999. – Vol. 45. – P. 243–253.
30. Muller M.J., Benkert O. Der Stellenwert von Amisulprid in der Behandlung von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen – Ergebnisse kontrollierter Studien // *Amisulprid Miinchen: Urban und Vogel / H.Hippus (Ed.).* – 2002. – P. 33–57.
31. Muller M.J., Wetzel H., Benkert O. Differential effects of high-dose amisulpride versus flupentixol on latent dimensions of depressive and negative symptomatology in acute schizophrenia: an evaluation using confirmatory factor analysis // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 249–261.
32. Muller M.J., 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. – P. 554–560.
33. Puech A., Fleuret O., Rein W. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998. – Vol. 98. – P. 65–72.
34. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? // *Am. J. Clin. Dermatology.* – 2001. – Vol. 2. – P. 349–351.
35. Sachse J., Hartter S., Weigmann H., Hiemke C. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection // *J. Chromatogr. B.* – 2003. – N 784. – P. 405–410.
36. Salokangas R.K. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 41–49.
37. Schlosser R., Grunder G., Anghelescu I. et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels // *Neuropsychobiology.* – 2002. – Vol. 46. – P. 33–40.
38. Seeman M.V. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1324–1333.
39. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 109–114.
40. Sola T.L., Heinrichs R.W. Sex differences in verbal memory in schizophrenia patients treated with «typical» neuroleptics // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 62. – P. 175–182.
41. Vernaleken I., Siessmeier T., Buchholz H.G. et al. High striatal occupancy of D2-like dopamine receptors by amisulpride in brain of patients with schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 421–430.

GENDER ASPECTS IN THE CLINICAL TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC INPATIENTS WITH AMISULPRIDE: A THERAPEUTIC DRUG MONITORING STUDY

M. J. Muller, B. Regenbogen, J. Sache, F. X. Eich, S. Hartter, C. Hiemke

Introduction: It is assumed that female and male schizophrenic patients respond differentially to acute and chronic treatment with antipsychotics because of pharmacokinetic and pharmacodynamic factors linked to hormonal and constitutional gender differences. However, to date no empirical evidence exists in support of this notion. **Methods:** In a naturalistic clinical study, we investigated gender differences in a sample of schizophrenic inpatients with acute exacerbation treated with the atypical antipsychotic amisulpride, a selective dopamine D2/D3 receptor antagonist with proven antipsychotic efficacy. Prescribed amisulpride dose, plasma level, clinical response (CGI), and side effects (UKU) were assessed in 99 patients (62% male, age 18–66 years) under antipsychotic monotherapy with amisulpride at

daily doses >400 mg. **Results:** Female patients were significantly older (38.5 ± 11.8 years) than male patients (32.3 ± 10.9 years; $p=0.01$). Prescribed amisulpride doses were comparable for men (673 ± 216 mg) and women (665 ± 229 mg). However, dose-corrected steady-state amisulpride plasma levels (men 0.41 ± 0.31 ng/mL/mg; women 0.60 ± 0.39 ng/mL/mg; $p=0.007$) were significantly higher in female patients even after age adjustment. No significant differences between men and women emerged with respect to clinical response (77% vs. 79%, respectively) and the occurrence of any side effect (41% vs. 37%, respectively). **Discussion:** Except for higher dose-related plasma amisulpride levels in women, the explorative study unveiled no clinically relevant gender-specific aspects regarding prescribed dose, effectiveness, and side effects.