

УДК 616.895.8–085:615.214.003.2

КУПИРУЮЩАЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ СОЛИАНОМ (АМИСУЛЬПРИДОМ)

А. С. Аведисова, Р. В. Ахапкин

ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского Росзддрава»

Препарат амисульприд, выпускаемый компанией Sanofi-Aventis (Франция) под торговым названием солиан, является производным бензамида, характеризуется селективной аффинностью к D_2 и D_3 дофаминергическим рецепторам и практически не взаимодействует с адренергическими, холинергическими, гистаминергическими и серотонинергическими рецепторами. Оставаясь специфическим антагонистом дофаминовых рецепторов, амисульприд, тем не менее, считается атипичным нейролептиком за счет того, что в дозах 50–300 мг/сутки препарат взаимодействует преимущественно с пресинаптическими D_2/D_3 -рецепторами в мезокортикальной области, увеличивая передачу дофамина в префронтальном кортексе и, обеспечивая тем самым редукцию негативной симптоматики у больных шизофренией. В более высоких дозах (400–800 мг/сут) амисульприд проявляет антагонизм в отношении как пре- так и постсинаптических дофаминовых рецепторов в мезолимбических отделах, оказывая антипсихотическое действие [1, 4]. Кроме того, амисульприд в основном связывается с рецепторами, локализующимися в лимбических и гиппокампальных структурах, участвующих в формировании аффективного поведения, а не с рецепторами стриарной системы, которые вовлечены в активность экстрапирамидной системы. Этим объясняется невысокий риск развития экстрапирамидных побочных эффектов при применении препарата – особенность, характерная для атипичных антипсихотических средств [9].

Эффективность амисульприда при терапии острых состояний у пациентов, страдающих шизофренией, была продемонстрирована в нескольких рандомизированных двойных-слепых сравнительных исследованиях. Было установлено, что амисульприд в дозах 600–1000 мг/сутки обладал приблизительно одинаковой эффективностью по сравнению с галоперидолом (15–20 мг/сут), флупентиксолом (15–20 мг/сут) и рисперидоном (8 мг/сут) в отношении острой психотической симптоматики (оценка редукции кластеров позитивных симптомов шкал BPRS и PANSS). При этом терапия амисульпридом отличалась лучшей переносимостью. Экстрапира-

мидные и эндокринные побочные эффекты, а также увеличение веса возникали значительно реже при применении амисульприда, чем при приеме упомянутых препаратов сравнения [3, 6].

Одним из важнейших свойств современного антипсихотического средства является его эффективность при поддерживающей терапии больных шизофренией, как в отношении редукции остаточных продуктивных и негативных расстройств, так и в плане предотвращения повторных обострений, при условии хорошей переносимости длительной психофармакотерапии. Сравнение поддерживающей терапии амисульпридом и галоперидолом в течение года показало, что длительное применение амисульприда приводит к более выраженной редукции негативной симптоматики на фоне сохраняющегося улучшения общего состояния, меньшему числу экстрапирамидных побочных эффектов, лучшему социальному функционированию и более высокому качеству жизни [2]. Сопоставление амисульприда и рисперидона при 6-месячной поддерживающей терапии больных шизофренией было в пользу амисульприда при оценке числа респондеров (редукция общего балла PANSS и BPRS на 50% и более) и частоты некоторых побочных эффектов (повышение веса, эндокринные и сексуальные нарушения), несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении редукции общих баллов PANSS и BPRS и количества экстрапирамидных побочных эффектов [8].

В России амисульприд (солиан) применяется с 2004 года. К настоящему времени в нашей стране проведено несколько многоцентровых клинических исследований эффективности и безопасности препарата солиан при лечении пациентов с шизофренией.

Целью исследования являлось изучение эффективности и переносимости купирующей и поддерживающей терапии солианом (амисульприд) у больных шизофренией.

Материал и методы

Первое открытое несравнительное многоцентровое исследование, в котором приняли участие 55 исследовательских центров, оценивало эффектив-

ность и переносимость 8-недельной терапии солианом. В исследование был включен 371 пациент в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих острой или хронической шизофренией. В исследование не включались пациенты с повышенной чувствительностью к действующему веществу препарата, с сопутствующими пролактин-зависимыми опухолями (например, пролактинома гипофиза или рак молочной железы), с феохромоцитомой, беременные и кормящие грудью, а также нуждающиеся в приеме следующих лекарственных средств: хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, бепридил, цизаприд, сультоприд, тиоридазин, эритромицин, винкамин, галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, леводопа. С осторожностью препарат следовало применять при эпилепсии, паркинсонизме, в пожилом возрасте и при почечной недостаточности.

Подбор доз солиана проводился индивидуально в соответствии с рекомендуемыми терапевтическими дозировками. Препарат назначался в дозах от 50 до 1 200 мг/сутки в зависимости от остроты состояния пациентов и преобладания в их психическом статусе продуктивной или негативной симптоматики. В дозах, превышающих 400 мг/сутки, солиан назначался в 2 приема.

Оценка состояния пациентов проводилась перед началом исследования и затем на 2-й, 4-й и 8-й неделях. Эффективность терапии оценивалась с использованием шкалы общего клинического впечатления (CGI). Общая безопасность и переносимость терапии оценивались путем измерения жизненно важных показателей (вес, пульс, артериальное давление) и сбора сообщений о нежелательных явлениях.

Второе мультицентровое открытое несравнительное полугодовое исследование поддерживающей терапии солианом больных, страдающих шизофренией, было проведено в 93 центрах России. В него было включено 892 пациента в возрасте от 18 до 65 лет с острой и хронической шизофренией, сопровождавшейся выраженными продуктивными (бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативными (аффективная уплощенность, утрата побуждений, волевые нарушения) расстройствами, в том числе пациенты с преобладанием негативной симптоматики. Пациенты распределялись в две клинические группы: в первую группу набирались больные в острых состояниях, которые после купирующей терапии солианом переводились на поддерживающее лечение, во вторую – больные, находившиеся в фазе ремиссии, которым сразу назначалась поддерживающая терапия солианом. Открытый дизайн исследования позволял пациентам получать лечение активным препаратом в условиях, насколько возможно близких к обычной медицинской практике.

Критерии исключения из исследования, принципы подбора суточной дозы солиана, методы оценки эффективности и безопасности терапии были аналогичны описанным в предыдущем исследовании.

В качестве сопутствующей терапии были разрешены бензодиазепины и гипнотики небензодиазепиновой структуры (ивадал, имован). Непсихотропные препараты могли назначаться по необходимости.

Оценка состояния больных проводилась в начале исследования, на 2-й и 4-й неделях, и на 2-м, 3-м, 4-м, 5-м и 6-м месяцах терапии.

Полученные данные в обоих исследованиях анализировались методами описательной статистики. Проверка на статистическую значимость линейного тренда в изменении тяжести заболевания и состояния больных проверялась критерием Кохрана-Мантеля-Хенцеля для упорядоченных категорий.

Характеристика пациентов

В исследовании купирующей терапии солианом распределение по полу среди включенных в исследование пациентов было примерно одинаковое – 49,9% мужчин и 50,1% женщин. Средний возраст пациентов составил $34,7 \pm 11,5$ лет.

Длительность заболевания шизофренией в среднем составляла $7,3 \pm 5,0$ года. У 73,3% пациентов, включенных в исследование, заболевание протекало в острой форме. Преобладающими расстройствами у большинства пациентов (69,8%) были продуктивные расстройства.

В начале исследования сопутствующие заболевания регистрировались у 31,3% пациентов. Наиболее распространенными были заболевания сердца (5,4%), желудочно-кишечного тракта (5,1%), печени (3,8%), дыхательной (3,5%) и нервной (3,2%) систем.

Из 892 больных, включенных в исследование поддерживающей терапии солианом, 452 пациента (50,7%) были первоначально в остром состоянии, а 440 пациентов (49,3%) находились в фазе ремиссии.

Среди включенных в исследование пациентов было 58,5% мужчин и 41,5% женщин. Средний возраст пациентов составил $33,7 \pm 11,1$ года.

Длительность заболевания шизофренией для пациентов в острых состояниях в среднем составляла $7,3 \pm 8,3$ года, а исходная тяжесть заболевания – $5,2 \pm 0,8$ баллов по 7-балльной шкале. Длительность заболевания шизофренией для пациентов в фазе ремиссии в среднем составляла $7,7 \pm 7,6$ года, а исходная тяжесть заболевания была меньше – $4,5 \pm 1,0$ баллов.

В исследуемой популяции больных наиболее распространенными диагнозами были гебефреническая шизофрения (около 41% в обеих группах) и простой тип шизофрении (25,4% пациентов в острых состояниях и 21,4% пациентов в фазе ремиссии). Распределение диагнозов по типу шизофрении представлено в табл. 1.

Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 27,9% пациентов, включенных во второе исследование. Расстройства дыхательной (6,2%), желудочно-кишечной (6%) систем и сосудистые заболевания (4,6%) чаще других встречались среди пациентов с острыми состояниями, в то время как у

Таблица 1

Распределение пациентов по типу шизофрении во втором исследовании

Тип шизофрении	Острые состояния		Фаза ремиссии	
	Количество	%	Количество	%
Параноидная шизофрения	3	0,7	3	0,7
Гебефреническая шизофрения	186	41,2	181	41,1
Кататоническая шизофрения	32	7,1	27	6,1
Недифференцированная шизофрения	25	5,5	20	4,5
Постшизофреническая депрессия	19	4,2	53	12,0
Остаточная шизофрения	3	0,7	11	2,5
Простой тип шизофрении	115	25,4	94	21,4
Другой тип шизофрении	23	5,1	26	5,9
Неуточненная информация	46	10,2	25	5,7
Всего	452	100,0	440	100,0

больных в ремиссии на первом месте по встречаемости были заболевания печени (7,7%).

Результаты

Эффективность 8-недельной терапии. Тяжесть заболевания оценивалась по 7-балльной шкале общего клинического впечатления (CGI). Баллы от 1 до 7 присваивались в порядке утяжеления заболевания от оценки «психическое расстройство отсутствует» до оценки «крайне тяжелое психическое расстройство». Средняя оценка тяжести состояния была 5,0 на исходном визите, снижаясь до 2,5 через 8 недель лечения. Статистический тест Кохрана-Мантеля-Хенцеля показал высокую статистическую достоверность снижения тяжести заболевания от исходного к заключительному визиту (p<0,001).

В начале исследования 19 (5,1%) пациентов и 78 (21,0%) пациентов имели соответственно «крайне тяжелые» и «тяжелые» психические расстройства, 177 (47,7%) пациентов имели «выраженные» психические расстройства. Через 8 недель лечения не было ни одного пациента с «крайне тяжелым» пси-

хическим расстройством, «тяжелые» психические расстройства отмечались только у 2 (0,6%) пациентов, а «выраженные» психические расстройства – лишь у 7 (1,9%) больных (рис. 1).

Изменение тяжести состояния по сравнению с исходным обследованием оценивалось по 7-балльной шкале (CGI). Баллы от 1 до 7 присваивались в порядке ухудшения состояния больного от оценки «очень значительного улучшения» до «очень значительного ухудшения».

В ходе исследования выявилась положительная терапевтическая динамика состояния пациентов, имевшая высокую статистическую значимость (p<0,001) по сравнению с исходным уровнем.

Через 8 недель лечения солианом «очень значительное улучшение» наблюдалось у 134 (36,9%) пациентов и «значительное улучшение» – у 159 (43,8%) пациентов. Этих пациентов можно считать респондерами, и их число составило – 80,7%. «Минимальное улучшение» отмечалось еще у 59 (16,3%) больных. Отсутствие изменений или ухудшение состояния отмечалось не более чем у 2% пациентов (рис. 2).

Эффективность 6-месячной терапии. Тяжесть основного заболевания оценивалась по 7-балльной шкале тяжести состояния (CGI). У пациентов в острых состояниях средняя оценка тяжести заболевания редуцировалась в среднем на 53,5% за 6 месяцев лечения, а у пациентов в фазе ремиссии – на 43,2%. Различия по тяжести заболевания между исходным и заключительным визитами были статистически значимыми (p<0,001) в обеих группах пациентов.

В начале исследования 2% больных в острых состояниях имели «крайне тяжелое психическое расстройство», 35,4% пациентов – «тяжелое психическое расстройство», 45,1% пациентов – «выраженное психическое расстройство», и 16,6% пациентов – «умеренно выраженное психическое расстройство». К моменту завершения терапии солианом количество больных в острых состояниях с «тяжелыми психическими расстройствами»,

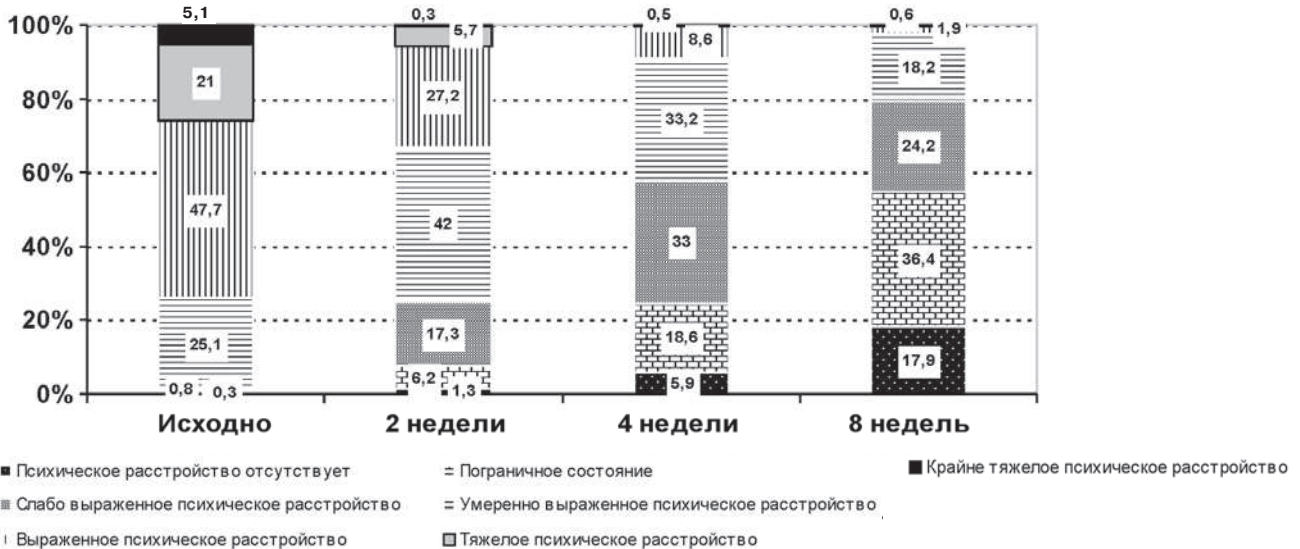


Рис. 1. Тяжесть состояния больных в процессе 8-недельной терапии солианом

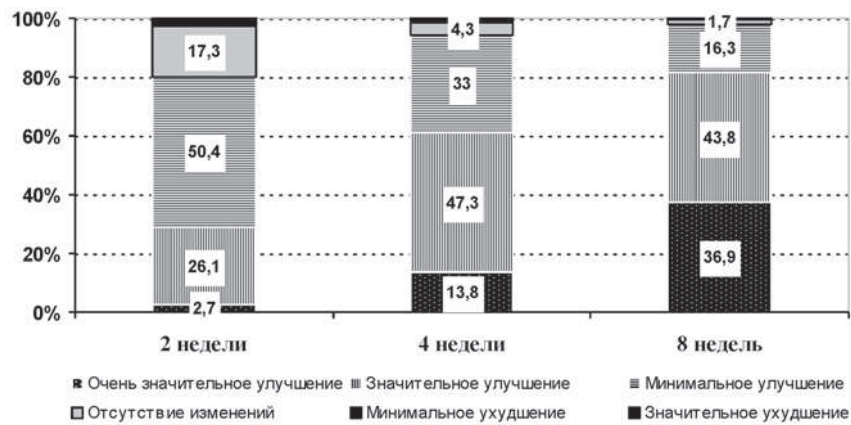


Рис. 2. Динамика состояния больных в процессе 8-недельной терапии солианом

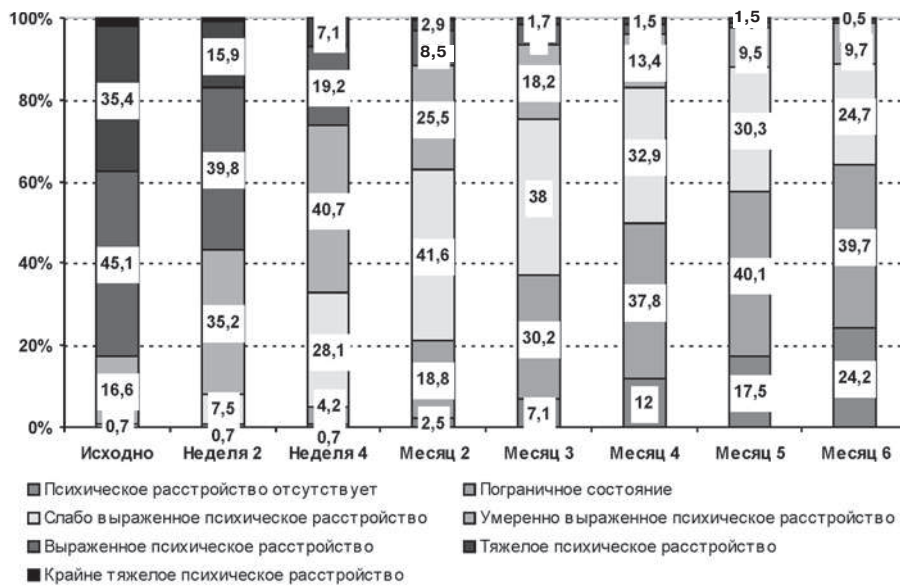


Рис. 3. Тяжесть заболевания у пациентов в острых состояниях в процессе 6-месячной терапии солианом

«выраженными» и «умеренно выраженными» психическими расстройствами составило соответственно 1,5%, 3,1% и 10,2%. Таким образом, через 6 месяцев терапии тяжесть расстройства более 80% больных расценивалась как «слабо выраженная» или близкая к «пограничному» (рис. 3).

Среди пациентов в фазе ремиссии исходно больных с «тяжелыми психическими расстройствами» было в два раза меньше (15,2%), а пациентов с «умеренно выраженным» психическим расстройством более чем в два раза больше (38,6%) по сравнению с аналогичными показателями среди острых больных. К 4-му месяцу терапии соотношение больных по тяжести заболевания в группе пациентов, находившихся в ремиссии, стало практически таким же, как и в группе больных, включенных в исследование в остром состоянии, и в конце терапии солианом количество пациентов в фазе ремиссии с «тяжелыми», «выраженными» и «умеренно выраженными» психическими расстройствами составило соответственно 0,7%, 1,1% и 13,4% (рис. 4).

Изменение состояния пациентов по сравнению с исходным обследованием, оценивавшееся по 7-балльной шкале оценки динамики состояния (CGI),

характеризовалось статистически значимой положительной динамикой состояния пациентов в обеих группах в ходе 6 месяцев лечения солианом.

Среди больных в острых состояниях «очень значительное улучшение» наблюдалось у 68,4% пациентов, а «значительное улучшение» – у 21,9%. Таким образом, общее число респондеров среди больных, начавших терапию солианом в остром состоянии, составило 90,3% пациентов. «Минимальное улучшение» выявлялось у 4,6% пациентов. К моменту завершения терапии солианом общее состояние «значительно ухудшилось» только у 0,7% пациентов, «минимально ухудшилось» у 1 (0,2%) пациента, не изменилось у 3,5% пациентов (рис. 5).

Среди больных в фазе ремиссии к числу респондеров можно было отнести 51,6% пациентов со «значительным улучшением» и 31,6% пациентов с «улучшением», что в целом составило 83,2%. У 9,8% пациентов улучшение состояния было «незначительное». В результате терапии солианом больных в фазе ремиссии общее состояние «ухудшилось» только у 0,9% пациентов, «незначительно ухудшилось» у 5 (1,1%) пациентов, осталось без изменений у 4,3% пациентов (рис. 6).

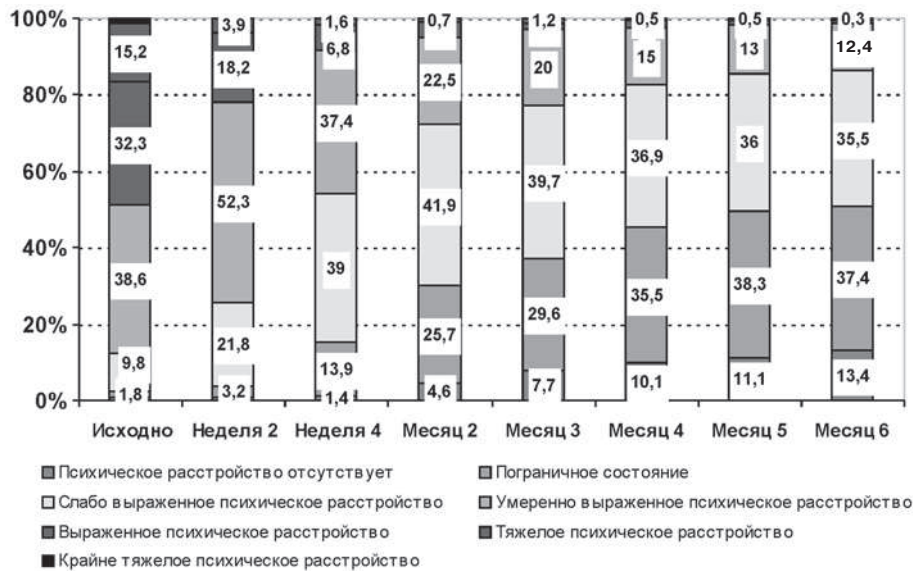


Рис. 4. Тяжесть заболевания у пациентов в фазе ремиссии в процессе 6-месячной терапии солианом

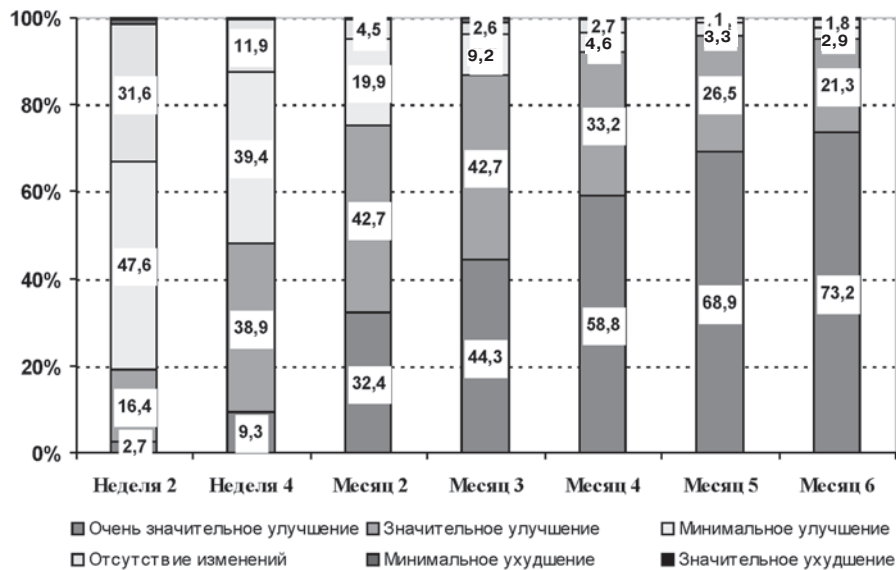


Рис. 5. Динамика оценки по CGI пациентов в острых состояниях в процессе 6-месячной терапии солианом

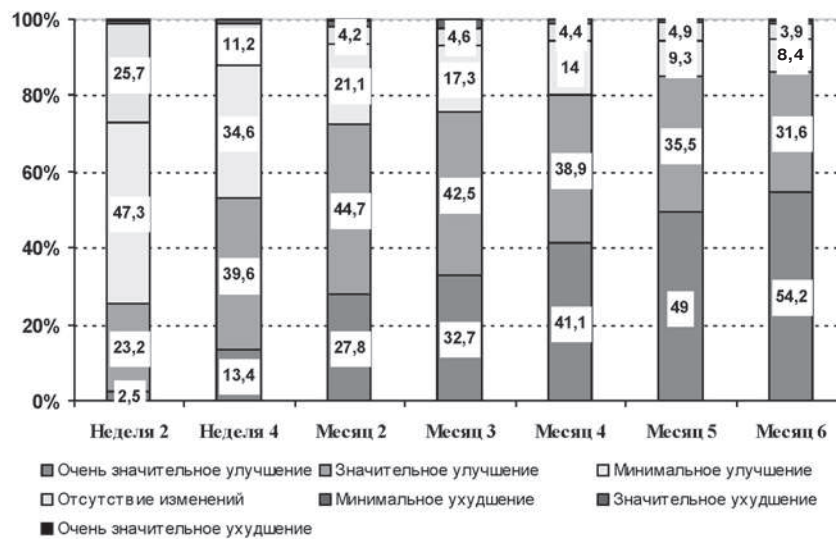


Рис. 6. Динамика состояния пациентов в фазе ремиссии в процессе 6-месячной терапии солианом

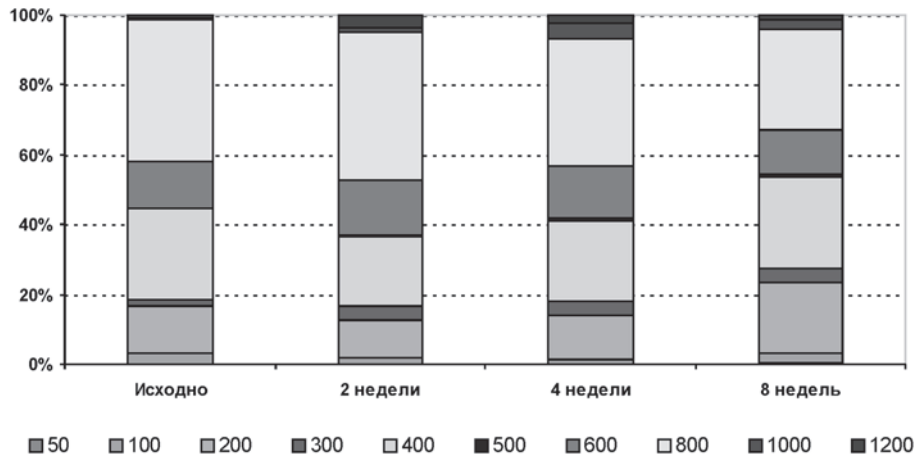


Рис. 7. Суточные дозы солиана в первом исследовании

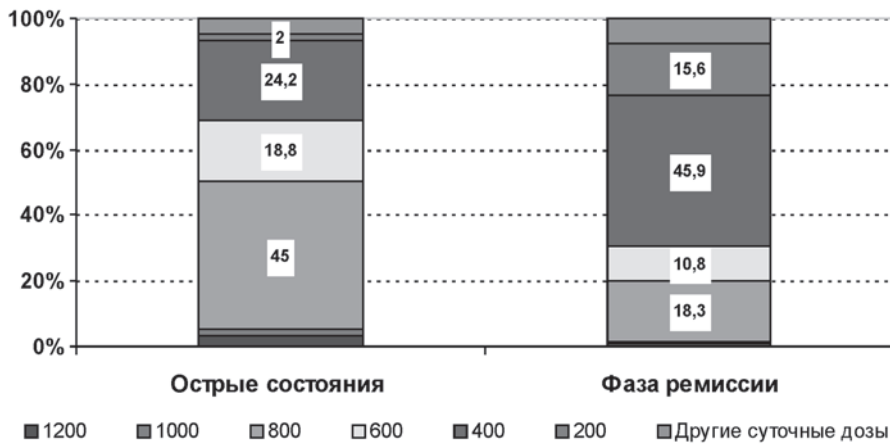


Рис. 8. Соотношение больных с разными начальными дозами солиана во втором исследовании

Дозы препарата. В первом исследовании наиболее часто назначаемой суточной дозой солиана при купирующей терапии была дозировка в 800 мг/сутки, ее принимали около 40% больных с самого начала терапии. Доля их несколько возросла ко 2-й неделе, впоследствии сократившись до трети. Доза в 400 мг/сутки была также часто назначаемой дозировкой более чем у 20% пациентов. К 4-й неделе терапии количество больных, получавших высокие суточные дозы (1 000–1 200 мг), достигло своего максимума, и далее дозировки препарата в среднем стали уменьшаться и в итоге (к 8-й нед. терапии) количество больных, принимавших солиан в дозе менее 600 мг/сутки, составило более 50% от общего числа завершивших исследование пациентов (рис. 7). Несмотря на то, что применение солиана не требует титрования, и он может сразу назначаться в оптимальной купирующей дозе 800 мг/сутки, распространенной терапевтической тактикой было постепенное наращивание дозы препарата.

Анализ суточных доз солиана, назначаемых во втором исследовании, выявил закономерные различия между пациентами, находившимися в остром состоянии и в фазе ремиссии. Большинству пациентов в острой фазе (45%) был назначен солиан в суточной дозе 800 мг, в то время как больные, находившиеся в ремиссии, преимущественно (45,9%)

начали лечение с 400 мг/сутки. Количество пациентов, получавших изначально высокие дозы препарата (1 000–1 200 мг/сут), было в три раза больше среди острых больных, а доля пациентов, начавших терапию с 200 мг/сутки – более чем в 10 раз преобладала среди больных в ремиссии (рис. 8).

Назначаемые дозы не выходили за рамки рекомендованных. Дозы солиана, применявшиеся в этом исследовании у пациентов в остром состоянии, соответствовали дозировкам препарата при купирующей терапии в предыдущем исследовании – наиболее часто солиан применялся в дозах 800 (45%), 400 (24,2%) и 600 (18,8%) мг/сутки.

Динамика доз солиана в ходе 6-месячного курса терапии имела следующие особенности: средняя суточная доза в обеих сравниваемых группах возрастала до своего максимального значения ко 2-й неделе терапии и держалась примерно на этом уровне в течение 2-х месяцев, после которых началось постепенное ее снижение. Несмотря на то, что с 4-го месяца терапии в обеих группах большинству пациентов солиан назначался в суточной дозе 400 мг/сутки, средняя суточная доза препарата была всегда выше в группе больных, перенесших острый приступ, из-за большего числа пациентов, продолжавших прием более высоких доз (табл. 2).

Таблица 2

Средние суточные дозы солиана

Визит	Количество больных	Доза (мг)				
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Мода (наиболее частое значение)	Мин.	Макс.
Острые состояния						
Исходно	451	648,0	223,2	800,0	50,0	1200,0
Через 2 недели	451	728,7	206,0	800,0	60,0	1200,0
Через 4 недели	447	723,5	228,2	800,0	100,0	1200,0
Через 2 месяца	439	657,2	242,2	800,0	50,0	1200,0
Через 3 месяца	412	594,5	250,2	800,0	100,0	1200,0
Через 4 месяца	392	544,8	246,7	400,0	50,0	1200,0
Через 5 месяцев	380	487,3	231,4	400,0	50,0	1200,0
Через 6 месяцев	369	447,6	219,7	400,0	50,0	1200,0
Состояние ремиссии						
Исходно	436	461,0	219,3	400,0	50,0	1200,0
Через 2 недели	439	477,7	232,0	400,0	100,0	1200,0
Через 4 недели	432	461,2	233,5	400,0	100,0	1200,0
Через 2 месяца	426	415,6	211,4	400,0	50,0	1200,0
Через 3 месяца	408	391,9	209,9	400,0	50,0	1200,0
Через 4 месяца	385	364,0	199,5	400,0	50,0	1200,0
Через 5 месяцев	380	340,5	198,5	400,0	50,0	1200,0
Через 6 месяцев	377	323,7	185,5	200,0	50,0	1200,0

Безопасность и переносимость

В течение всего периода 8-недельного исследования нежелательные явления наблюдались у 37,5% пациентов. Серьезные нежелательные явления были отмечены только у 4 (1,1%) пациентов. Наиболее частыми были нежелательные явления, связанные с психическими расстройствами (нарушение сна и др.), они были зарегистрированы у 13,5% пациентов (табл. 3).

Нежелательные явления оказывали незначительное влияние на деятельность у 32,9% пациентов, умеренное влияние – у 10,2% пациентов, выраженное влияние – у 8 (2,2%) пациентов.

Анализ взаимосвязи нежелательных явлений и общего состояния больных при терапии солианом показал, что динамика психического статуса пациентов, на деятельность которых нежелательные явления оказывали незначительное влияние, существенно не отличалась от таковой у больных, не имевших нежелательных явлений, и характеризовалась ростом числа пациентов со «значительным улучшением» состояния в процессе лечения. В то же время среди больных, на деятельность которых нежелательные явления оказывали влияние, преимущественной становилась доля пациентов с «незначительным улучшением», что может свидетельствовать об отрицательном влиянии худшей переносимости терапии на ее общую эффективность (табл. 4).

Клинически значимых изменений жизненно-важных показателей в ходе исследования выявлено не было.

В ходе 6-месячного исследования у 31,6% пациентов наблюдались побочные эффекты и нежела-

Распространенность нежелательных явлений при 8-недельной терапии солианом

Таблица 3

Система/орган	Пациенты с нежелательными явлениями	
	Количество	%
Хотя бы одно нежелательное явление	139	37,5
Психические расстройства	50	13,5
Расстройства желудочно-кишечного тракта	28	7,5
Расстройства нервной системы	25	6,7
Общие расстройства	14	3,8
Расстройства репродуктивной системы и болезни груди	8	2,2
Метаболические расстройства	5	1,3
Болезни сердца	2	0,5
Расстройства эндокринной системы	2	0,5
Сосудистые расстройства	2	0,5
Глазные болезни	1	0,3
Расстройства дыхательной системы	1	0,3
Болезни кожи и подкожных тканей	1	0,3

тельные явления. Серьезное нежелательное явление было отмечено только у 1 пациента. Наиболее частыми были нежелательные явления, связанные с психическими расстройствами (наиболее часто – сонливость), которые были зарегистрированы у 16,9% пациентов, и неврологическими расстройствами (экстрапирамидные симптомы – тремор и акатизия) – 12,6%. Существенных различий по частоте возникновения нежелательных явлений между двумя группами больных выявлено не было, несмотря на то, что дозы солиана были в среднем выше у пациентов, перенесших острые состояния (табл. 5).

Таблица 4

Взаимосвязь нежелательных явлений и динамики состояния больных в процессе терапии солианом

Визит	Динамика психического состояния	Влияние нежелательных явлений (НЯ) на деятельность больного			
		НЯ отсутствуют	Незначительное влияние	Умеренное влияние	Выраженное влияние
		Количество (%)	Количество (%)	Количество (%)	Количество (%)
Через 2 недели	Невозможно оценить	2 (0,5)	1 (0,3)	-	-
	Очень значительное улучшение	6 (1,6)	3 (0,8)	1 (0,3)	-
	Значительное улучшение	59 (15,9)	26 (7,0)	10 (2,7)	2 (0,5)
	Минимальное улучшение	125 (33,8)	50 (13,5)	9 (2,4)	3 (0,8)
	Отсутствие улучшения или ухудшение	50 (13,5)	16 (4,3)	7 (1,9)	-
Через 4 недели	Невозможно оценить	1 (0,3)	-	-	-
	Очень значительное улучшение	34 (9,2)	14 (3,8)	2 (0,5)	1 (0,3)
	Значительное улучшение	131 (35,4)	38 (10,3)	6 (1,6)	-
	Минимальное улучшение	75 (20,3)	36 (9,7)	11 (3,0)	-
	Отсутствие улучшения или ухудшение	11 (3,0)	7 (1,9)	3 (0,8)	-
Через 8 недель	Невозможно оценить	3 (0,8)	1 (0,3)	-	-
	Очень значительное улучшение	106 (29,2)	24 (6,6)	3 (0,8)	1 (0,3)
	Значительное улучшение	119 (32,8)	37 (10,2)	2 (0,6)	1 (0,3)
	Минимальное улучшение	38 (10,5)	12 (3,3)	8 (2,2)	1 (0,3)
	Отсутствие улучшения или ухудшение	5 (1,4)	2 (0,6)	-	-

Таблица 5

Распространенность нежелательных явлений при 6-месячной терапии солианом

Система/орган	Пациенты с нежелательными явлениями					
	Все пациенты		Острые состояния		Фаза ремиссии	
	количество	%	количество	%	количество	%
Хотя бы одно нежелательное явление	282	31,6	145	32,1	137	31,1
Психические расстройства	151	16,9	84	18,6	67	15,2
Расстройства нервной системы	112	12,6	56	12,4	56	12,7
Желудочно-кишечные расстройства	44	4,9	20	4,4	24	5,5
Метаболические расстройства	37	4,1	12	2,7	25	5,7
Расстройства репродуктивной системы и груди	33	3,7	13	2,9	20	4,5
Общие расстройства	24	2,7	14	3,1	10	2,3
Сосудистые расстройства	10	1,1	8	1,8	2	0,5
Заболевания сердца	8	0,9	7	1,5	1	0,2
Кожные и подкожные заболевания	2	0,2	1	0,2	1	0,2
Расстройства дыхательной системы	1	0,1	1	0,2	0	0,0

В первом исследовании досрочно прекратили прием солиана 8 (2,2%) больных из 371 пациента, включенного в исследование. 2 пациента (0,5%) преждевременно выбыли вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии. Выбывших по причине плохой переносимости не было.

Из 892 пациентов, включенных во второе исследование, 11,3% больных досрочно прекратили прием солиана. Нежелательные явления были причиной отказа лишь у 1,3% пациентов, а 2% больных отказались от терапии вследствие недостаточной эффективности. Основной причиной прекращения приема солиана были финансовые проблемы пациентов (5,7%).

Заключение

Таким образом, результаты исследований показали, что солиан является высокоэффективным ати-

пичным антипсихотиком как при купирующей терапии пациентов, находящихся в остром психотическом состоянии, так и при длительной поддерживающей терапии больных с шизофренией, значительно улучшая состояние более чем у 80% пациентов. При этом препарат характеризовался хорошей переносимостью, вызывая незначительные нежелательные явления не более чем у трети получавших его пациентов, и высокой безопасностью, не влияя на основные жизненно-важные показатели. Наиболее вероятными нежелательными явлениями при применении солиана были сонливость, тремор и акатизия.

Обобщая результаты двух исследований эффективности и переносимости терапии солианом у больных, страдающих шизофренией, можно сделать выводы о том, что доза 800 мг/сутки хорошо купировала острые состояния и при необходимости

она может быть повышена до 1 200 мг/сутки. Хорошая переносимость солиана позволяет назначать его сразу с эффективных терапевтических доз, не используя тактику титрования. При этом терапевтическое действие препарата выявлялось у большинства пациентов уже на втором визите, спустя 2 недели от начала лечения. Эффективная суточная

доза солиана при поддерживающей терапии у большинства пациентов составляет 400 мг. При этом риск развития нежелательных явлений минимален.

Высокая эффективность и хорошая переносимость терапии солианом обеспечивает значительную комплаентность (приверженность) пациентов к лечению и высокий уровень их удержания на терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Амисульприд (солиан): наиболее атипичный из атипичных нейролептиков // Фарматека. М., 2006. № 2.
2. Colonna L. et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. The Amisulpride Study Group // Int. Clin. Psychopharmacol. 2000. Vol. 15, N 1. P. 13–22.
3. Moeller H.J. et al. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group // Psychopharmacology (Berl.). 1997. Vol. 132, N 4. P. 396–401.
4. Perrault G. et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997. Vol. 280. P. 73–82.
5. Peuskens J. et al. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. The Amisulpride Study Group // Psychiatry Res. 1999. Vol. 88, N 2. P. 107–117.
6. Puech A. et al. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group // Acta Psychiatr. Scand. 1998. Vol. 98, N 1. P. 65–72.
7. Rozenzweig P. et al. A review of pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // Human Psychopharmacol. 2002. Vol. 17. P. 1–13.
8. Sechter D. 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.
9. Schoemaker H. et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997. Vol. 280. P. 83–97.
10. Wetzel H. et al. Amisulpride versus flupentixole in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group // Psychopharmacol. (Berl.). 1998. Vol. 137, N 3. P. 223–232.

КУПИРУЮЩАЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ СОЛИАНОМ (АМИСУЛЬПРИДОМ)

А. С. Аведисова, Р. В. Ахапкин

Цель: изучить эффективность и переносимость купирующей и поддерживающей терапии солианом (амисульприд) у больных шизофренией.

Материалы и методы: были проведены два открытых несравнимых многоцентровых исследования солиана при лечении больных шизофренией в возрасте 18–65 лет. Первое исследование включало 371 пациента в остром состоянии, получавших терапию в течение 8 недель, а второе – 892 пациента, принимавших солиан на протяжении 6 месяцев. Во втором исследовании пациенты включались в остром состоянии или в стабильном состоянии, требующем поддерживающей терапии. При острых психотических эпизодах было рекомендовано применение солиана внутрь в дозах от 400 до 800 мг в сутки. В отдельных случаях дневная доза солиана могла быть увеличена до 1200 мг в сутки. Для пациентов с преобладанием негативной симптоматики рекомендовалось назначение препарата внутрь в дозе от 50 до 300 мг в сутки. Общая эффективность терапии оценивалась с использованием шкалы общего клинического впечатления (CGI).

Результаты: В первом исследовании «очень значительное улучшение» наблюдалось у 134 пациентов (36,9%) и «значительное улучшение» – у 159 пациентов (43,8%).

Во втором исследовании среди 452 больных с острыми состояниями «очень значительное улучшение» наблюдалось у 309 пациентов (68,4%), «значительное улучшение» – у 99 пациентов (21,9%), а среди 440 больных в фазе ремиссии было 227 пациентов (51,6%) с «очень значительным улучшением» и 139 пациентов (31,6%) со «значительным улучшением». Таким образом, доля респондеров («очень значительное улучшение» и/или «значительное улучшение») в первом исследовании составила 80,7%, а во втором – 83,2%. Нежелательные явления были отмечены у 139 пациентов (37,5%) в первом исследовании и у 282 пациентов (31,6%) во втором исследовании. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении солиана являлись сонливость, тремор и акатизия.

Заключение: солиан проявил себя высокоэффективным и хорошо переносимым атипичным антипсихотиком как при купирующей терапии пациентов, находящихся в остром психотическом состоянии, так и при длительной поддерживающей терапии больных, страдающих шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, эффективность и переносимость острого и поддерживающего лечения солианом.

SOLIAN (AMISULPRIDE) IN ACUTE AND MAINTENANCE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

A. S. Avedisova, R. V. Akhapiin

Goal: studying the efficacy and tolerability of Solian (amisulpride) in acute and maintenance treatment of patients with schizophrenia. **Material and method:** two non-comparable open multicenter studies of using Solian for treatment of schizophrenic patients aged 18 to 65 years. The first investigation was performed on 371 acute patients that received medication during 8 weeks, while in the second study, the group of 892 patients received Solian during six months. The patients in the second study were those in acute or stable conditions that required maintenance treatment. In acute psychotic episodes, the recommended dose of Solian was 400 to 800 mg per day. In individual cases, the dose could be raised to 1200 mg per day. For patients with prevalent negative symptoms, the recommended dose was from 50 to 300 mg per day. General effect of the drug was assessed by means of the CGI scale.

Results: In the first study, ‘very significant improvement’ was found in 134 patients (36.9%) and ‘significant improvement’ in 159 patients

(43.8%). In the second investigation performed on 452 acute patients, ‘very significant improvement’ was found in 309 patients (68.4%), and ‘significant improvement’ in 99 patients (21.9%), and among 440 patients in remission, 227 showed ‘very significant improvement’ (51.6%) and 139 patients (31.6%) showed ‘significant improvement’. Thus the proportion of responders (‘very significant improvement’ and ‘significant improvement’) in the first study was 80.7%, and in the second study they accounted for 83.2%. Side effects were found in 139 (37.5%) patients of the first study, and in 282 (31.6%) patients in the second study. The most common side effects on Solian were drowsiness, tremor and acathisia.

Conclusion: Solian has shown itself as a highly effective and well-tolerated atypical antipsychotic to be used in both acute and maintenance (also long-term) treatment of schizophrenic patients.

Key words: schizophrenia, efficacy and tolerability of acute and maintenance treatment with Solian (amisulpride).

Аведисова Алла Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения новых средств и методов терапии, ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского Росздрава»; e-mail: aavedisova@mail.ru

Ахапкин Роман Витальевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского Росздрава»