

АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК АМИСУЛЬПРИД (ЛИМИПРАНИЛ): ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В. Э. Медведев

РУДН, Москва

Амисульприд (C₁₇H₂₇N₃O₄S, 4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl-2-methoxy-benzamide) – один из наиболее часто используемых в европейских странах атипичных антипсихотиков III поколения [1], относящийся к группе замещенных бензамидов [10, 12].

Амисульприд и его дженерик с доказанной биоэквивалентностью (лимипранил) [84] обладают уникальными свойствами и терапевтическим профилем, селективно блокируя дофаминовые рецепторы 2-го и, в большей степени, 3-го типов (D₂/D₃), причем в префронтальной области – пресинаптические, а в лимбической – постсинаптические [10, 69]. Препарат обладает двойным антидофаминергическим эффектом: продофаминергическое блокирующее действие на пресинаптические ауторецепторы наиболее выражено при использовании доз до 300 мг/сут и сопровождается активацией лобной коры, антидефицитарным (антинегативным), тимоаналептическим, стимулирующим и вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах (до 1 200 мг/сут) амисульприд блокирует постсинаптические субпопуляции D₃/D₂-рецепторов, при этом усиливая дофаминергическую передачу, и оказывает антигаллюцинаторно-антибредовой и антикататонический эффекты [10, 63, 65].

Доказано, что амисульприд демонстрирует более высокую активность в отношении дофаминовых рецепторов лимбических структур и гиппокампальной области по сравнению с рецепторами стриатума, что обеспечивает не только антинегативную и антипсихотическую активность препарата, но и определяет практически полное отсутствие экстрапирамидной симптоматики даже при назначении его в высоких дозировках [1, 80, 81, 88, 90].

Кроме того, в отличие от других атипичных антипсихотиков, амисульприд не имеет средства к

5-HT_{2A}-серотониновым, альфа-адренергическим, гистаминовым (H₁) и мускариновым рецепторам [69, 88], не вызывает каталептических явлений и не обладает выраженным седативным эффектом [81].

Фармакокинетика и фармакодинамика

После приема амисульприда внутрь отмечаются два пика абсорбции: один достигается через 1 час, второй – через 3–4 часа (концентрация в плазме после приема 50 мг препарата составляет соответственно 39±3 и 54±4 нг/мл). Абсолютная биодоступность амисульприда составляет 48% [88]. Препарат биотрансформируется в малой степени (около 4%) и не образует активных метаболитов. Период полувыведения (T_{1/2}) амисульприда равен примерно 12 часам [72, 88]. Выводится препарат с мочой (до 75%) в неизменном виде; почечный клиренс составляет около 20 л/ч или 330 мл/мин [88]. В печени утилизируется незначительное количество амисульприда, поэтому при применении препарата у пациентов с выраженными нарушениями функции печени фармакокинетические параметры практически не меняются и нет необходимости в коррекции дозы [88].

Результаты, полученные для фармакокинетических параметров амисульприда в соответствии с Европейскими Руководствами, доказывают биоэквивалентность фармацевтических составов оригинального препарата и его первого и единственного в России дженерика лимипранила [84]. Статистический анализ подтверждает, что все фармакокинетические параметры, которые отражают количество абсорбированного амисульприда или скорость абсорбции, одинаковы для двух исследованных составов, поскольку доверительные интервалы находятся в пределах 20%. Показатели времени, соответствующие максимальной концентрации также существенно не отличаются (табл. 1–2, рис. 1).

Таблица 1

Фармакокинетические данные для амисульприда

Переменные	Солиан (референсный)	Лимипранил (исследуемый препарат)
C _{max} (нг/мл)	1 391±602	1 269±512
T _{max} (час)	3,50	4,00
AUC _{0-∞} (нг*час/мл)	8 891±2 096	8 808±1 962

Тестовый состав (таблетки лимипранила) относительно референсного

Переменные	Точечная оценка (%)	90% доверительный интервал
C_{max} (нг/мл)	92,0	81,8–103,0
$AUC_{0-\infty}$ (нг*час/мл)	99,4	94,7–104,0

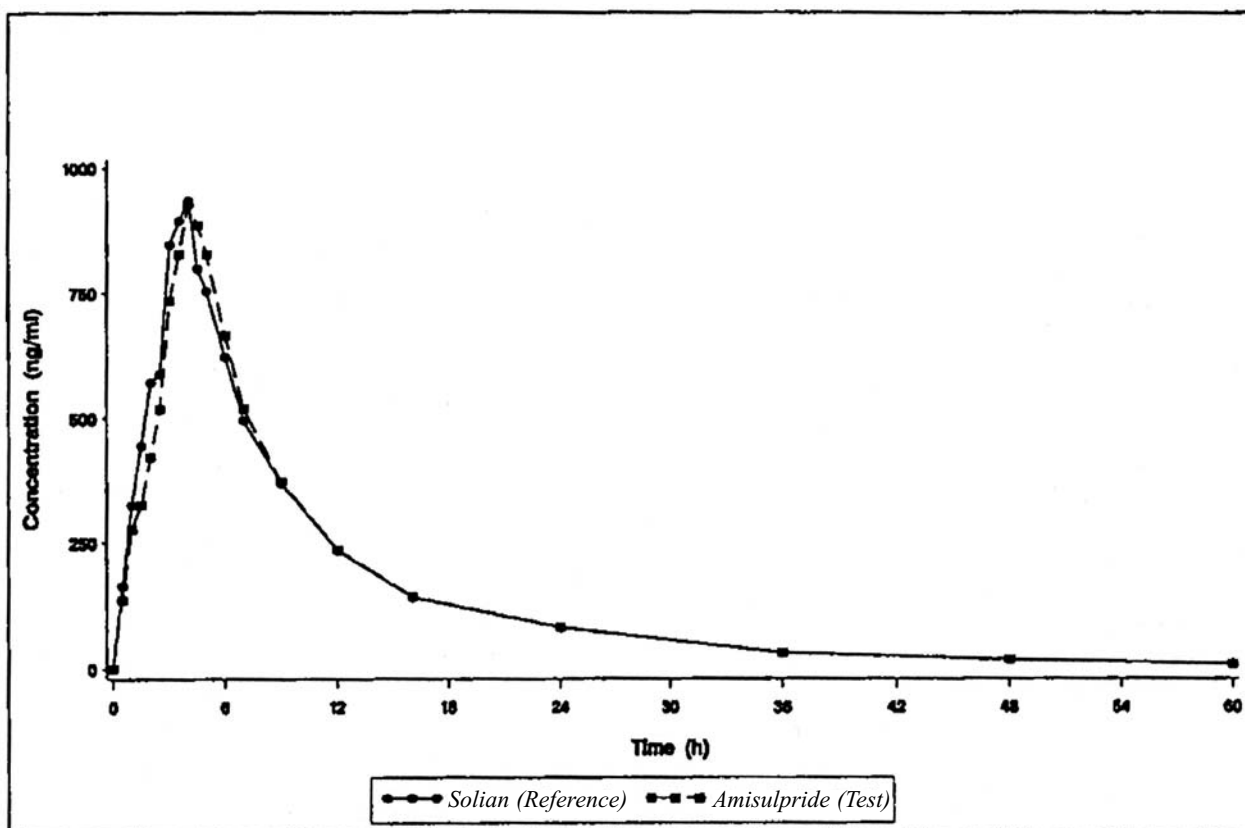


Рис. 1. Графическое представление концентрации амисульприда в плазме крови (среднее геометрическое и среднее арифметическое)

Спектр действия амисульприда

Амисульприд рекомендован в качестве приоритетного средства для лечения как острых, так и хронических форм шизофрении [3, 35, 38, 57–59, 70, 72, 74]. Накоплены данные, которые свидетельствуют об эффективности амисульприда как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики при лечении больных, находящихся в стадии обострения или получающих поддерживающую терапию [30, 66]. При этом антинегативное действие амисульприда превосходит таковое у большинства атипичных нейролептиков [2, 58].

Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на нейро-когнитивный дефицит [11, 30, 81, 96, 105]. Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза [11, 85, 97], а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания) [3, 11, 14, 18, 86, 91].

В последнее время в литературе появились упоминания о положительном опыте клинического

применения амисульприда для терапии пациентов с различными видами навязчивостей, манифестирующих в рамках атипичной депрессии и малопрогредиентной шизофрении [3].

Купирование острых психозов при шизофрении. Традиционная оценка клинических эффектов амисульприда при купировании острого психоза базируется на сравнении эффектов этого препарата с эталонными нейролептиками, в первую очередь с типичным – галоперидолом [81, 82] и атипичным – рисперидоном [16].

В подавляющем большинстве работ констатируется превосходство амисульприда над классическими антипсихотиками [22, 24, 31, 66, 74, 85]. Так, сравнивая эффективность амисульприда (800 мг/сут, n=95) и галоперидола (20 мг/сут, n=96) при назначении этих препаратов в течение 6 недель больным шизофренией в стадии обострения, H.J.Moller и соавт. [65, 66] отмечают улучшение на 48% и 38% соответственно при оценке среднего показателя суммарного балла по шкале BPRS. Среди больных, получавших амисульприд, в сравнении с группой, получавшей галоперидол, наблюдается большее число тех, у кого регистрируется

«выраженное» или «значительное» улучшение по шкале CGI-I – 62% против 44% ($p=0,014$). При оценке по шкале PANSS обнаруживается, что амисульприд так же эффективен, как и галоперидол в отношении редукции позитивной симптоматики и более эффективен в отношении негативных проявлений (соответственно 37% и 24%, $p=0,038$).

При анализе результатов двойного слепого рандомизированного исследования амисульприда (800 мг/сут, $n=115$) и рисперидона (8 мг/сут, $n=113$) у больных в стадии обострения шизофрении те же авторы отмечают приблизительно одинаковое снижение суммарного балла по шкале BPRS (амисульприд: $17,7\pm 14,9$; рисперидон: $15,2\pm 13,9$) и по подшкале оценки позитивной симптоматики шкалы PANSS. Однако при оценке негативных проявлений по PANSS отмечается большее снижение среднего балла в группе, получавшей амисульприд (39% и 31% в группе рисперидона, $p=0,09$). Количество баллов при оценке показателей ответной реакции на лечение по шкале CGI-I в обеих группах также приблизительно одинаково (67 и 59% соответственно).

При мета-анализе других рандомизированных двойных контролируемых исследований эти данные находят свое подтверждение [83]. Кроме того, в ряде публикаций сообщается о преимуществе амисульприда по сравнению с оланзапином [68, 101] и флупентиксолом [105] при купировании острых продуктивных симптомов шизофрении. При этом при достаточной продолжительности курса терапии (не менее 6–8 недель) амисульприд демонстрирует гармоничное воздействие на весь спектр позитивных нарушений [42].

Особого внимания заслуживает работа G.J.Bertolin и соавт. [17], в которой проводится оценка скорости развития терапевтического эффекта амисульприда при купировании острого шизофренического психоза. По заключению исследователей выявляется достоверное различие в показателях ответной реакции больных (снижение суммарного балла по шкале BPRS на 50% и более) на 7-й (13% в группе, получавшей амисульприд, и 4% среди больных, принимавших галоперидол, $p=0,003$) и 14-й (38 и 24% соответственно, $p=0,004$) дни лечения, что свидетельствует о более быстром начале действия амисульприда.

Терапия хронических психозов. В открытом несравнительном многоцентровом исследовании STAR (Solian Treatment in Acute New-onset or Recurrent Schizophrenia), включавшем 10 больных (в возрасте от 18 до 65 лет), страдающих $10,1\pm 2,47$ лет хронической шизофренией параноидного, недифференцированного или резидуального типов, амисульприд назначался в дозе 400–800 мг/сут в течение 12 недель (84 дня) [1]. Отчетливое улучшение психического состояния по подшкале CGI-I регистрируется уже к концу 4-й недели (на 28-й день) лечения, при этом терапевтический эффект нарастает по мере продолжения приема препарата. У пациентов, завершивших 12-недельный курс тера-

пии, отмечено «значительное» или «выраженное» улучшение психического состояния. При этом статистически значимые изменения в выраженности суммарной глобальной оценки по шкале PANSS регистрируются уже к 28-му дню терапии (степень редукции психопатологической симптоматики составляет уже 26% от исходного уровня). К 84-му дню наблюдения суммарный показатель шкалы уменьшается на 36% ($p<0,05$).

Согласно результатам открытого исследования J.P.Chabannes и соавт. [28] достоверное снижение среднего суммарного количества баллов по шкале BPRS (на 44%) также регистрируется к 90-му дню терапии амисульпридом ($p<0,0001$). Подчеркивается стабильное улучшение показателей динамики как позитивной, так и негативной симптоматики по соответствующим подпунктам шкалы PANSS. Согласно шкале CGI-I на 90-й день доля больных, у которых отмечается «весьма значительное» или «значительное» улучшение, составляет 74%. При этом аналогичная тенденция улучшения состояния больных сохраняется на 180-й день исследования при динамическом обследовании 251 пациента.

Результаты двух открытых сравнительных исследований, длившихся 12 месяцев и выполненных на выборках больных с хронической или субхронической формой шизофрении, тоже свидетельствуют о достоверно более выраженном клиническом улучшении (по суммарному баллу шкалы BPRS) в группе больных, получавших амисульприд, чем в группе, принимавшей галоперидол ($p=0,026$). Аналогичные результаты получены относительно числа больных, у которых улучшились суммарные показатели по шкале BPRS более чем на 50% (53% и 37% соответственно, $p=0,004$) [24, 31, 102].

Антидефицитарное (антинегативное) действие амисульприда. С момента внедрения амисульприда в клиническую практику продолжается накопление опыта по применению препарата для уменьшения выраженности негативных шизофренических расстройств. Результаты клинических испытаний, акцентированных на изучении влияния амисульприда на негативные симптомы, позволяют ряду авторов заключить, что амисульприд – единственный из атипичных антипсихотиков, активность которого в отношении дефицитарных проявлений симптоматики доказана не только при острых приступах, но и у хронических больных шизофренией [12, 20, 34, 54, 60, 65, 66, 77].

В 12-месячное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное H.Loo и соавт. [60], включен 141 больной (средний возраст 34 ± 10 лет) хронической (длительность заболевания до начала исследования в среднем $10,2\pm 8,6$ года) шизофренией с преобладанием негативной симптоматики (высокие показатели по шкале негативных проявлений – SANS) при отсутствии или незначительной выраженности позитивной симптоматики. У 69 пациентов на фоне приема амисульприда (100 мг/сут) к концу 6-го месяца

отмечается достоверно более значимое снижение общего показателя по шкале SANS, чем в группе, принимавшей плацебо (40,9% и 20,9% соответственно, $p=0,0005$). При этом выявляются достоверные различия по всем пяти подпунктам шкалы SANS («аффективная тупость», «алогичность», «безволие/апатия», «полное равнодушие к радостям жизни/асоциальность», «снижение концентрации внимания»). Доля респондеров (снижение баллов на 50% и более по шкале SANS) достоверно больше в группе, получавшей амисульприд, чем в группе, принимавшей плацебо (42% и 15,5% соответственно, $p=0,001$). Аналогичные результаты обнаруживаются при оценке шкалы CGI-I («существенное» или «выраженное» улучшение) – 46% и 19% соответственно ($p<0,004$). Достоверное улучшение показателя по шкале GAF также отмечается в группе, получавшей амисульприд (соответственно 11,5 и 4,7 для плацебо, $p<0,03$). В дальнейшем клиническое улучшение сохраняется на протяжении еще 6 месяцев исследования у 45 больных, получавших амисульприд, в то время как в группе плацебо обнаруживается тенденция к нарастанию частоты обострений.

В годовом исследовании J.Speller и соавт. [94] принимали участие стационарные (длительность госпитализации 3–4 года) больные 35–76 лет (средний возраст – 63 года) с хронической шизофренией (длительность заболевания 9–55 лет). У всех больных верифицирована негативная симптоматика умеренной или выраженной тяжести. В группе, получавшей амисульприд, по шкале SANS выявляется тенденция к более значительному снижению таких показателей, как «аффективная тупость» и «безволие/апатия» ($p=0,08$ и $p=0,07$ соответственно).

Результаты еще нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований демонстрируют преимущественную эффективность амисульприда в низких дозах (50–300 мг/сут) у больных с хроническим течением шизофрении и преобладанием негативной симптоматики, в сравнении с флупентиксолом [60, 77, 105] и zipразидоном [75].

Резистентные формы шизофрении

В ряде исследований сообщается о целесообразности комбинированного использования атипичных нейролептиков с различными профилями рецепторной активности для преодоления резистентности к антипсихотической терапии. По данным В.Croissant и соавт. [33], J.Munro и соавт. [71], V.Kontaxakis и соавт. [49] с этой целью наиболее оправданным является назначение комбинации амисульприда и клозапина. Обследование пациентов с применением метода позитронной эмиссионной томографии показывает, что присоединение амисульприда повышает уровень связывания D2-рецепторов в базальных ганглиях с 46% при монотерапии клозапином до 76% [61]. Традиционно считается, что в норме этот показатель должен

находиться в диапазоне 70–80%, что позволяет достигать терапевтического эффекта при минимальной выраженности экстрапирамидных расстройств [107].

M.Ziegenbein и соавт. [107], также исследовавшие эффективность комбинированной терапии (клозапин+амисульприд) у 15 больных шизофренией с терапевтической резистентностью, находят, что применение данного подхода позволяет в течение 12-месячного курса добиться улучшения состояния у 73% пациентов при сохранении начальной дозировки амисульприда на уровне 600 мг/сут и снижении инициальной дозировки клозапина в среднем на 15% (до уровня менее 500 мг/сут). Кроме того, дополнительное назначение амисульприда приводит к двукратному снижению числа таких нежелательных явлений как увеличение массы тела, гиперсаливация и седация [33, 50, 93]. При этом новых побочных эффектов в дополнение к отмечавшимся при предшествующей терапии клозапином не наблюдается [32, 47, 48, 55, 109].

Существуют отдельные данные о положительном опыте преодоления терапевтической резистентности при совместном назначении амисульприда с оланзапином, рисперидоном и zipразидоном [39, 47, 56, 57, 108].

Аффективные расстройства (психозы, дистимия)

Установлено, что нарушение обмена дофамина может обуславливать развитие депрессивной симптоматики [29], в том числе дистимического уровня (при дофаминергическом дефиците) [78].

В последние годы появляется все большее число исследований, в которых доказывается, что амисульприд (в дозах до 300 мг/сут) является препаратом выбора для терапии различных аффективных расстройств (большой депрессивный эпизод, депрессивный астенический, апато-абулический «психоз истощения», постпсихотическая депрессия, дистимия, и даже мания) [3, 12, 19, 21, 27, 53, 67, 76, 87, 92, 106]. При этом часть авторов придерживаются мнения, что у амисульприда выражен не столько тимолептический эффект, сколько антиастеническое, стимулирующее и анксиолитическое действия [12, 19].

По наблюдениям В.А.Абрамова и соавт. [1] амисульприд в течение 4 недель достоверно уменьшает выраженность смешанных тревожно-депрессивных расстройств (на 15,1%; $p<0,01$), купирует тревогу (на 20,5%; $p<0,05$) и «напряженность» (на 19,9%; $p<0,05$). У больных с маниакальным аффектом к 28–30-му дню удается достичь упорядочивания поведения, нивелирования манерности, гримасничанья, проявлений импульсивности.

В ряде сравнительных исследований также изучается влияние амисульприда на депрессивную симптоматику. Так, при проведении суммарного анализа результатов четырех исследований с целью сравнения эффективности амисульприда, галоперидола,

флупентиксола и рисперидона на симптомы депрессии (по субшкале оценки тревоги-депрессии шкалы BPRS) [14, 53, 86] оказывается, что назначение амисульприда коррелирует с большей степенью ослабления тревожно-депрессивных проявлений в сравнении с галоперидолом и флупентиксолом ($p < 0,05$). При сравнении с рисперидоном статистически достоверных различий не наблюдается.

Анализ результатов трех исследований, направленных на изучение влияния амисульприда, рисперидона и галоперидола на депрессивные расстройства, развивающиеся в рамках шизофрении [83], свидетельствует о значительном превосходстве амисульприда над двумя другими антипсихотиками, как по скорости возникновения эффекта, так и по выраженности эффекта.

В двойном слепом рандомизированном 8-недельном сравнении действия амисульприда с оланзапином у больных с постпсихотической депрессией продемонстрирована эквивалентность препаратов [103].

Кроме того, в публикациях E.Smeraldi и соавт. [92], G.Cassano и M.Jori [25] содержатся указания на сопоставимость тимолептических свойств амисульприда и некоторых антидепрессантов.

Амисульприд используется и в терапии биполярного аффективного расстройства. Так, в 3-месячном мультицентровом рандомизированном сравнительном исследовании P.Thomas и E.Vieta [99] установлено, что для купирования мании комбинация амисульприда (400–800 мг/сут) с вальпроатом столь же эффективна, как и комбинации галоперидола (5–15 мг/сут) с вальпроатом (уровень респондеров составил 72,6% и 65,5% соответственно) при явном преимуществе амисульприда по показателям переносимости.

В работе M.G.Carta и соавт. [26] оценивается долгосрочная (в течение 3–9 мес., в среднем $5,2 \pm 2,7$) эффективность амисульприда (200–800 мг/сут) у 11 больных биполярным аффективным расстройством I типа, резистентным к продолжительной терапии галоперидолом или рисперидоном в течение 3–24 (в среднем $11,7 \pm 8,2$) месяцев. В результате авторы отмечают статистически достоверное ($p < 0,02$) уменьшение частоты повторных маний, смешанных и депрессивных эпизодов на фоне приема амисульприда, по сравнению с периодом предшествующей терапии: с 21 эпизода за 129 человеко-месяцев (уровень 0,16 в месяц) до 3 эпизодов за 57 человеко-месяцев ($p = 0,05$).

Переносимость амисульприда

Профиль безопасности амисульприда уникален в сравнении, как с классическими, так и атипичными антипсихотиками [68, 73]. Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным [52, 68]. Амисульприд не вступает во взаимодействие с какими-либо лекарственными препаратами,

что также является большим преимуществом препарата [72, 100, 102].

В ряде работ сообщается, что при приеме амисульприда (в дозе до 800 мг/сут) практически не фиксируется экстрапирамидных нарушений (ЭПР) [11, 88]. При этом частота развития ЭПР не зависит от дозы препарата и достоверно не отличается при приеме от 100 до 1200 мг/сут [85].

Экстрапирамидные расстройства. В метаанализе 11 исследований указывается на статистически достоверную разницу в пользу амисульприда по показателям частоты возникновения экстрапирамидных расстройств [57, 58, 73, 74].

В исследовании J.Speller и соавт. [94] за период, прошедший с начала исследования до момента его завершения, необходимость в назначении антихолинергических препаратов для купирования симптомов паркинсонизма среди больных, получавших амисульприд, снижается с 41% до 32%, в то время как в группе, принимавшей галоперидол, этот показатель увеличивается с 39% до 77%, при этом различия по этим двум группам оказались достоверными ($p < 0,001$). При назначении амисульприда в дозе 100 мг/сут частота назначения противопаркинсонических препаратов достоверно не отличается от соответствующего показателя в группе, получавшей плацебо (соответственно 16% и 10%).

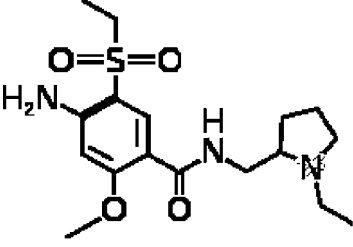
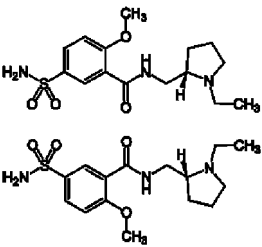
L.Colonna и соавт. [31], а также P.Carrière и соавт. [24] представляют данные о достоверно более высоких показателях оцениваемых ЭПС в группе, получавшей галоперидол, чем в группе, принимавшей амисульприд, как через 4 месяца ($p < 0,001$), так и через 12 месяцев ($p = 0,0001$). Кроме того, в исследовании, проведенном L.Colonna и соавт. [31] общая частота внезапной поздней дискинезии в любое время достоверно ниже у больных, получавших амисульприд (3,3% против 8,5% для галоперидола, $p = 0,034$).

В другой публикации сообщается, что у пациентов, получающих амисульприд, по шкале Симпсона-Ангуса отмечается примерно одинаковая (в сравнении с рисперидоном) частота развития ЭПР [65]. При этом при назначении амисульприда регистрируется достоверно меньшая степень прибавки массы тела ($p < 0,0001$) и реже развиваются нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 65].

Увеличение массы тела. В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульприда способность вызывать прибавку массы тела минимальна [98]. Сообщается об увеличении массы тела в среднем на 1,4 кг у 7–11% больных, получающих амисульприд [60]. J.Speller и соавт. [94], P.Carriere и соавт. [24], L.Colonna и соавт. [31] а также J.P.Chabannes и соавт. [28] не описывают случаев нарастания массы тела при приеме амисульприда.

Симптомы эндокринных и сексуальных расстройств. О гиперпролактинемии на фоне приема высоких доз амисульприда сообщают A.Puesch и O.Fleurot [85]. J.Speller и соавт. [94], напротив, неже-

Сравнение амисульприда и сульпирида*

Критерий	Амисульприд	Сульпирид
Дата лицензирования[Mortimer A.M. 2009]	1986 год (Франция)	1966 год
Химическая формула	C17H27N3O4S	C15H23N3O4S
Формула	4-амино-N-[(1-этилпирролидинил-2)метил]-5-этилсульфонил-2-метоксибензамид	N-(1-этил-2-пирролидинилметил)-2-метокси-5-сульфамоилбензамид
Графическая формула		 Рацемическая смесь право- и левовращающих изомеров
Рецепторный профиль	Сродство к D2 и D3 дофаминергическим рецепторам Нет сродства к серотониновым, гистаминовым, альфа-адренергическим, холинергическим рецепторам	Сродство к D2, D3, D4 дофаминергическим и глутаматовым рецепторам Не влияет на серотониновые, гистаминовые, адренергические, холинергические рецепторы
Абсолютная биодоступность	48%	Не превышает 25–35%
Биотрансформация	Около 4% не образует активных метаболитов	Нет активных метаболитов
Период полувыведения (T1/2)	12 часов	7 часов
Экскреция	С мочой (до 75%) в неизменном виде	Почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации (92%)
Аминазиновый эквивалент (условные единицы)	1,0	0,5
Средняя суточная доза (мг/сут)	300	600
Суточные дозы, применяемые в стационаре (мг/сут)	200–600	400–3200
Седативное действие	–	–
Антипсихотическое действие	++ 300–1200 мг/сут	++ 300–2000 мг/сут
Антидефицитарный (антинегативный) эффект	+++ до 300 мг/сут	++ до 300 мг/сут
Вегетостабилизирующий эффект	++ 50–300 мг/сут	++ 50–300 мг/сут
Антидепрессивный эффект	++	++
Противотревожный эффект	++	+
Антиагрессивный эффект	++ 800–1200 мг/сут	++ До 3200 мг/сут
Аналгетический эффект	?	+ 50–300 мг/сут
Антидиспепсический, противорвотный эффекты	?	++ 50–300 мг/сут
Экспериментально установленные показания	<ul style="list-style-type: none"> - Острые и хронические обострения шизофрении - Негативные расстройства при шизофрении - Резистентность к антипсихотической терапии - Нейро-когнитивный дефицит - Аффективные расстройства (большой депрессивный эпизод, дистимия, биполярное аффективное расстройство, постпсихотическая депрессия) 	
	<ul style="list-style-type: none"> - Различные виды навязчивостей в рамках атипичной депрессии и малопрогрессирующей шизофрении ? ? 	<ul style="list-style-type: none"> ? -Соматоформные, невротические расстройства -Деперсонализационные расстройства
ЭПР	+	++
Гепатотоксичность	–	–
Увеличение массы тела	+	+
Гиперпролактинемия	++	+++
Кардиологические нежелательные явления	+	++ Тахикардия, повышение/снижение АД

Примечания: * – по данным литературы [4, 5, 7–9, 15, 23, 36, 37, 40–46, 51, 62, 64, 69, 88, 89].

лательных явлений со стороны эндокринной системы у больных, получавших амисульприд, не отмечают.

В исследованиях, проведенных P. Carriere и соавт. [24], L. Colonna и соавт. [31], эндокринные нарушения фиксируются у приблизительно одинакового процента больных в группах лечения амисульпридом и галоперидолом (соответственно 4% и 3% в первом, 5% и 2% во втором исследованиях).

При назначении амисульприда и рисперидона также выявлена аналогичная частота развития эндокринных расстройств (соответственно 4% и 6%) [26, 72].

Кардиологические нежелательные явления. При применении амисульприда некоторые авторы [13] не отмечают сдвигов интервала QTc, другие их регистрируют [95]. Так, описывается единичное наблюдение синусовой брадикардии и удлинение интервала QTc у 25-летнего больного параноидной шизофренией при приеме амисульприда в дозе 800 мг/сут [79]. При снижении дозы до 600 мг/сут ЭКГ-показатели нормализовались.

Удлинение интервала QTc более 500 мс возможно при передозировках амисульприда [104].

Другие нежелательные явления и лекарственные взаимодействия. Среди прочих нежелательных явлений амисульприда в 5–10% наблюдений фиксируют бессонницу, головную боль; в 0,1–5% – дневную сонливость, диспепсию [1, 88].

С осторожностью рекомендуется совместное применение амисульприда с леводопой, лекарственными средствами, которые могут способствовать развитию мерцательной аритмии (хинидин, дизопирамид, амиодарон, сультоприд, тиоридазин, эритромицин, винкамин, пентамидин). Риск возникновения желудочковой аритмии типа «пируэт» повышается при назначении с амисульпридом препаратов, вызывающих брадикардию (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) [88].

Заключение

Представляется необходимым остановиться на сопоставлении основных характеристик амисульприда и другого атипичного антипсихотика из груп-

пы замещенных бензамидов – сульпирида. Поскольку материалов о сравнительных исследованиях амисульприда и сульпирида в доступной литературе обнаружить не удается, сопоставление возможно лишь по результатам ограниченного числа сходных по дизайну исследований эффективности и переносимости обоих препаратов (табл. 3).

Результаты, полученные в ходе проведения клинических испытаний амисульприда, свидетельствуют, что данный препарат обладает, по крайней мере, такой же эффективностью воздействия на позитивную симптоматику, как галоперидол, а также рисперидон.

Заключения всех представленных клинических исследований относительно эффективности амисульприда совпадают: назначение препарата оказывает положительное действие, как на позитивную симптоматику, так и на негативные проявления шизофрении. Оптимальной дозировкой являются 400–800 мг/сут в случае преобладания позитивных или смешанных проявлений шизофрении и 50–300 мг/сут – при негативной симптоматике. Кроме того, амисульприд является эффективным средством поддерживающей терапии: при его назначении с целью профилактики отмечается уменьшение частоты обострений заболевания.

Интересным фактом являются сообщения о способности амисульприда значительно (по сравнению с другими антипсихотиками) уменьшать выраженность депрессивной симптоматики, наличие которой представляет особую проблему при лечении больных хронической шизофренией.

При назначении данного препарата в сравнении с классическими нейролептическими средствами отмечается относительно низкая вероятность развития побочных эффектов в виде экстрапирамидной симптоматики и увеличения массы тела по сравнению с атипичными антипсихотическими средствами. Основными побочными эффектами амисульприда, по-видимому, являются эндокринные нарушения, связанные с гиперпролактинемией. Эти нежелательные явления, как правило, выражены умеренно или в незначительной степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.А., Денисов Е.М., Ряполова Т.Л. Атипичный антипсихотик Солиан: результаты исследования STAR // *Нейро news*. 2008. № 2. С. 78–82.
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Амисульприд (Солиан): наиболее атипичный из атипичных нейролептиков // *Фарматека*. 2006. № 2. С. 2.
3. Андреев Б.В., Астахова Л.В., Богданов Н.А. и соавт. Солиан: опыт использования в России. 2006.
4. Вельтищев Д.Ю. Многоликий Эглонил // *РМЖ*. 2001. № 9 (25). С. 1–10.
5. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001. № 4. С. 173–176.
6. Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., Долецкий А.А. Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000. № 3. С. 132–136.
7. Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001. № 6. С. 6–12.
8. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000. № 3. С. 3–6.
9. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000. № 3. С. 112–114.
10. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. № 4. С. 45–50.
11. Тарасевич Л.А. Опыт применения амисульприда у больных шизофренией в условиях принудительного лечения // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2005. № 4. С. 31–34.
12. Точилев В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // *Социальная и клиническая психиатрия*. 1998. Т. 8, № 3. С. 137–145.
13. Agelink M.W., Majewski T., Wurthmann C. et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine // *J. Clin.*

- Psychopharmacol. 2001. Vol. 21, N 1. P. 8–13.
14. Amore M., Jori M. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50–100 mg in patients with dysthymia or double depression: A randomized, double-blind, parallel group study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 16, N 6. P. 317–324.
 15. Barrett R.J., Ginos J.Z., Lokhandwala M.F. Evaluation of peripheral dopamine receptor and alpha-adrenoreceptor blocking activity of sulpiride // *Eur. J. Pharmacol.* 1982. Vol. 4. P. 273–281.
 16. Bech P., Lunde M., Bech-Andersen G. et al. Psychiatric outcome studies (POS): does treatment help the patients? A Popperian approach to research in clinical psychiatry // *Nord. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 61, Suppl. 46. P. 4–34.
 17. Bertolin G.J., Fuente P., Vila Navarro C. Amisulpride in delusional disorders. An observational study // *Arch. Psiquiatria.* 2005. Vol. 68, N 4. P. 301–308.
 18. Bogetto F., Barzegar G., Bellino S. et al. Drug treatment of dysthymia: A clinical study // *Rivista di Psichiatria.* 1997. Vol. 32, N 1. P. 1–5.
 19. Boyer P., Lecrubier Y. Atypical antipsychotic drugs in dysthymia: Placebo controlled studies of amisulpride versus imipramine, versus amineptine // *Eur. Psychiatry.* 1996. Vol. 11, Suppl. 3. P. 135–140.
 20. Boyer P., Lecrubier Y., Peuch A. et al. Treatment negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br. J. Psychiatry.* 1995. Vol. 166. P. 68–72.
 21. Boyer P., Lecrubier Y., Stalla-Bourdillon A., Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia // *Neuropsychobiol.* 1999. Vol. 39, N 1. P. 25–32.
 22. Burns T., Bale R. Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia // *J. Int. Med. Res.* 2001. Vol. 29, N 6. P. 451–466.
 23. Caley C.F., Weber S.S. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties // *Ann. Pharmacother.* 1995. Vol. 2. P. 152–160.
 24. Carrière P., Bonhomme D., Lemprière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group) // *Eur. Psychiatry.* 2000. Vol. 15. P. 321–329.
 25. Cassano G., Jori M. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: A randomized, double-blind, parallel group study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17, N 1. P. 27–32.
 26. Carta M.G., Zairo F., Mellino G. et al. An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients // *Clin. Prac. Epidemiol. Mental Health.* 2006. Vol. 2. P. 19.
 27. Ceskova E. Deniban in the treatment of dysthymia // *Ceska Slove Psychiatr.* 2007. Vol. 103, N 2. P. 73–79.
 28. Chabannes J.P., Bazin N., Leguay D. et al. Two-year study of relapse prevention by a new education program in schizophrenic patients treated with the same antipsychotic drug // *Eur. Psychiatry.* 2008. Vol. 23, N 1. P. 8–13.
 29. Chiaie R., Caliari P. Chronic mild depressive symptoms: Rational use of amisulpride // *Rivista di Psichiatria.* 1997. Vol. 32, Suppl. 6. P. 77–93.
 30. Chouinard G., Jones B., Remington G. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and amisulpride in treatment of chronic schizophrenic patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 13. P. 25–40.
 31. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L., Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15, N 1. P. 13–22.
 32. Cook B., Hoogenboom G. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia // *Austr. Psychiatry.* 2004. Vol. 12, N 1. P. 74–76.
 33. Croissant B., Hermann D., Olbrich R. Saving potential of clozapine due to combination with amisulpride // *Psychopharmacother.* 2001. Vol. 8, N 3. P. 128–130.
 34. Danion J., Rein W., Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 610–616.
 35. 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.
 36. Di Giovanni G., Di Mascio M., Di Matteo V., Esposito E. Effects of acute and repeated administration of amisulpride, a dopamine D2 D3 receptor antagonist, on the electrical activity of midbrain dopaminergic neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998. Vol. 287, N 1. P. 51–57.
 37. Freeman H. Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: Three efficacy studies // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 12, Suppl. 2. P. 11–17.
 38. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
 39. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv. Ther.* 2007. Vol. 24, N 1. P. 1–13.
 40. Guo N., Guo W., Guillin O. et al. The surface D2-binding profile of the atypical antipsychotic drug amisulpride // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. Vol. 27, Suppl. 1. P. 1003–1012.
 41. Haro J.M., Novick D., Belger M., Ratcliffe M. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, Suppl. 3. P. 496.
 42. Herrera-Estrella M., Apiquian R., Fresan A. et al. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with schizophrenia: a prospective open-label study // *BMC Psychiatry.* 2005. Vol. 5. P. 22.
 43. Herrera-Marschitz M., Stahle L., Tossman U. et al. Behavioural and biochemical studies with the benzamide sulpiride in rats // *Acta Psychiatr. Scand.* 1984. Suppl. 311. P. 147–162.
 44. Hodgson R., Belgamwar R., Al-Tawarah Y., Mackenzie G. // *Hum. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 141–147.
 45. Huttunen M., Piepponen T., Rantanen H. Risperidone versus amisulpride in treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial // *Acta Psychiatr. Scand.* 2001. Vol. 94. P. 271–277.
 46. Isbister G.K., Murray L., John S. et al. Amisulpride deliberate self-poisoning causing severe cardiac toxicity including QT prolongation and torsades de pointes // *Med. J. Aust.* 2006. Vol. 3, N 7. P. 354–356.
 47. Kaempf P., Agelink M., Naber D. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms // *Pharmacopsychiatry.* 2005. Vol. 38. P. 39–40.
 48. Kampf P., Agelink M., Mass R. et al. Amisulpride in addition to clozapine: A retrospective study indicates improved efficacy and good tolerability // *Ger. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 6, N 3. P. 64–68.
 49. Kontaxakis V., Havaki-Kontaxaki B., Ferentinos P. et al. Switching to amisulpride monotherapy for treatment-resistant schizophrenia // *Eur. Psychiatry.* 2006. Vol. 21, N 3. P. 214–217.
 50. Kreinin A., Novitski D., Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21, N 2. P. 99–103.
 51. La Fougere C., Meisenzahl E., Schmitt G. et al. D2 receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: A 123 I-iodobenzamide SPECT study // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46, N 6. P. 1028–1033.
 52. Lecrubier Y., Azorin M., Bottai T. et al. Consensus on the Practical Use of Amisulpride, an Atypical Antipsychotic, in the Treatment of Schizophrenia // *Neuropsychobiology.* 2001. Vol. 44, N 1. P. 41–46.
 53. Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression // *J. Affect. Disord.* 1997. Vol. 43, N 2. P. 95–103.
 54. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M. et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 114, N 5. P. 319–327.
 55. 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.
 56. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 7, Suppl. 1. P. 15–20.
 57. Leucht S., Abraham D. Efficacy and extrapyramidal side-effect of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, amisulpride and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 35. P. 51–68.
 58. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* 1999. Vol. 35. P. 51–68.
 59. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R. et al. Amisulpride, an unusual «atypical» antipsychotic: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 180–190.
 60. Loo H., Poirier-Litre M., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 170. P. 18–22.
 61. Matthiasson P., Costa D., Erlandsson K. et al. The relationship between dopamine D2 receptor occupancy and clinical response in amisulpride augmentation of clozapine non-response // *J. Psychopharm.* 2000. Vol. 14, Suppl. 3. P. 57.
 62. Mauri M.C., Bravin S., Bitetto A. et al. A risk-benefit assessment

- of sulpiride in the treatment of schizophrenia // *Drug Saf.* 1996. Vol. 5. P. 288–298.
63. McKeage K., Plosker G.L. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18. P. 933–956.
64. Meyers C., Vranckx C., Elgen K. Psychosomatic disorders in general practice: comparisons of treatment with flupentixol, diazepam and sulpiride // *Pharmacotheurapeutica.* 1985. Vol. 4. P. 244–250.
65. Moller H.J. Эффективность амисульприда при лечении шизофрении. Обзор литературы (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004. N 3.
66. Moller H., Boyer P., Fleurot O., Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: A comparison with haloperidol // *Psychopharmacol.* 1997. Vol. 132, N 4. P. 396–401.
67. Montgomery S. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17, Suppl. 4. P. 9–19.
68. Mortimer A., Martin S., Loo H. et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharm.* 2004. Vol. 19. P. 63–69.
69. Mortimer A.M. Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride // *Neuropsychiatric Disease Treatment.* 2009. Vol. 5. P. 267–277.
70. Mota N.E., Lima M.S., Soares B.G. Amisulpride for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Vol. 2. D001357.
71. Munro J., Matisson P., Osborne S. et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine // *Acta Psychiatr. Scand.* 2004. Vol. 110. P. 292–298.
72. Naber D., Arlt J., Lambert M. Амисульприд как эффективное и безопасное средство, применяемое в качестве препарата выбора при длительном лечении больных шизофренией (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004. N 5.
73. Naber D., Lambert M., Roesch F. et al. Subjective well-being under antipsychotic treatment and its meaning for compliance and course of disease // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 14, Suppl. 3. P. 256.
74. Nuss Ph., Hummer M., Tessier C. The use of amisulpride in the treatment of acute psychosis // *Ther. Clin. Risk Management.* 2007. Vol. 3, N 1. P. 3–11.
75. Olie J-P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21, N 3. P. 143–151.
76. Paes De Sousa M. Amisulpride in dysthymia: Results of a naturalistic study in general practice // *Eur. Psychiatry.* 1996. Vol. 11, Suppl. 3. P. 145–147.
77. Paillere-Martinot M. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 155. P. 130–133.
78. Pani L., Gessa G. The role of dopamine in the biological basis of dysthymia // *Ital. J. Psychiatr. Behav. Sci.* 1998. Vol. 8, N 1. P. 5–9.
79. Pedrosa Gil F., Grohmann R., Ruther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride // *Pharmacopsychiatry.* 2001. Vol. 34, N 6. P. 259–261.
80. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63. P. 1121–1128.
81. Perrault G., Depoortere R., Morel E. 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.
82. Peuskens J., Bech P., Moller H.-J. et al. Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1999. Vol. 88, N 2. P. 107–117.
83. Peuskens J., Moller H., Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 12, N 4. P. 305–310.
84. Potgieter J.H. Краткий обзор исследования биоэквивалентности препарата Линипиранил (МНН-амисульприд) таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 и 400 мг производства компании «Ривофарм СА», Швейцария для АО «Актавис Групп», Исландия, 2002.
85. Puech A., Fleurot O. Amisulpride Study Group. Amisulpride, an atypical, in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia: a dosing study versus haloperidol // *Acta Psychiatr. Scand.* 1998. Vol. 98. P. 65–72.
86. Ravizza L. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: A six-month, double-blind safety study versus amitriptyline // *J. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 13, N 3. P. 248–254.
87. Rocca P., Fonzo V., Ravizza L. et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder // *J. Affect. Dis.* 2002. Vol. 70, N 3. P. 313–317.
88. Rozenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Human Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17. P. 1–13.
89. Ruter E., Degner D., Munzel U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial // *Pharmacopsychiatry.* 1999. Vol. 32. P. 127–135.
90. Schoemaker H., Claustre Y., Fage D. 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.
91. Smeraldi E., Haefele E., Crespi G. et al. Amisulpride versus fluoxetine in dysthymia: Preliminary results of a double-blind comparative study // *Eur. Psychiatry.* 1996. Vol. 11, Suppl. 3. P. 141–143.
92. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. A double-blind, comparative study // *J. Affect. Dis.* 1998. Vol. 48, N 1. P. 47–56.
93. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies // *Can. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 52, N 6. P. 377–384.
94. Speller J., Barnes T., Curson D. et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol // *Br. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 171. P. 564–568.
95. Stollberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20, N 5. P. 243–251.
96. Stone J., Bressan R., Erlandsson K. et al. Non-uniform blockade of intrastriatal D2 D3 receptors by risperidone and amisulpride // *Psychopharmacol.* 2005. Vol. 180, N 4. P. 664–669.
97. Storosum J., Elferink A., Van Zwieten B. et al. Amisulpride: Is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? // *Schizophr. Bull.* 2002. Vol. 28, N 2. P. 193–201.
98. Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 101. P. 416–432.
99. Thomas P., Vieta E. Amisulpride plus valproate vs haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial // *Neuropsychiatric Disease Treatment.* 2008. Vol. 4, N 3. P. 675–686.
100. Tiihonen J., Whalbeck K., Lonnqvist J. et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study // *BMJ.* 2006. Vol. 29. Vol. 333. P. 224.
101. Tran P.V., Hamilton S.H. Double-blind comparison of olanzapine versus amisulpride in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 17. P. 407–418.
102. Vaiva G., Thomas P., Llorca P. et al. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome // *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 115, N 1–2. P. 37–48.
103. Vanelle J.-M., Douki S. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression // *Eur. Psychiatry.* 2006. Vol. 21, N 8. P. 523–530.
104. Ward D.I. Two cases of amisulpride overdose: a cause for prolonged QT syndrome // *Emerg. Med. Australas.* 2005. Vol. 17, N 3. P. 274–276.
105. Wetzel H., Grunder G. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1/D2-like antagonist // *Psychopharmacology.* 1998. Vol. 137. P. 223–232.
106. Zanardi R., Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006. Vol. 16, N 4. P. 281–287.
107. Ziegenbein M., Sieberer M., Kuenzel H. et al. Augmentation of clozapine with amisulpride in patients with treatment-resistant schizophrenia: An open clinical study // *Ger. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 9. P. 17–21.
108. Zink M., Henn F., Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses // *Eur. Psychiatry.* 2004. Vol. 19, N 1. P. 56–58.
109. Zink M., Knopf U., Henn F., Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia – case reports and review of the literature // *Pharmacopsychiatry.* 2004. Vol. 37, N 1. P. 26–31.

АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК АМИСУЛЬПРИД (ЛИМИПРАНИЛ): ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В. Э. Медведев

Амисульприд рекомендован в качестве приоритетного средства для лечения как острых, так и хронических форм шизофрении. В результате проведения большого числа исследований (фазы II/III) накоплены данные, которые свидетельствуют об эффективности амисульприда как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики при лечении больных, находящихся в стадии обострения или получающих поддерживающую терапию. При этом согласно результатам ряда работ, антинегативное действие амисульприда превосхо-

дит таковое у большинства атипичных нейролептиков. Профиль безопасности амисульприда уникален в сравнении как с классическими, так и атипичными антипсихотиками. Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным.

Ключевые слова: амисульприд, атипичный нейролептик, хроническая шизофрения.

ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC AMISULPRIDE (LIMIPRANIL): POSSIBILITIES

AND PERSPECTIVES

V. E. Medvedev

Amisulpride is recommended as a priority medication for the treatment of acute and chronic schizophrenia. In the course of multiple trials (Phase 2 and 3), massive data have been accumulated that testify to Amisulpride efficacy for both positive and negative symptoms of the patients in the stage of exacerbation or those on maintenance therapy. Some sources report that the 'antinegative' effect of Amisulpride is superior to that of

majority of atypical neuroleptics. The safety profile of Amisulpride is unique if compared with classical and atypical antipsychotics. Insignificant biotransformation, absence of active metabolites and predominantly renal excretion make it attractive to use in patients with liver insufficiency and the elderly.

Key words: Amisulpride, atypical neuroleptic, chronic schizophrenia.

Медведев Владимир Эрнстович – доцент кафедры психосоматической патологии ФПК МР РУДН; e-mail: melkorcard@mail.ru