

красной волчанки // Клин. ревматология. – 1995. – №1. – С. 41-48

4 Лудянский Э.А. Руководство по апитерапии. – Полиграфист, 1994. – С. 2-10, 50-80

5 Иойриш Н.П. Пчела и медицина. – Медицина, Ташкент, 1975. – С. 7-15, 37-45

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М****А.М. ИМАНГАЛИЕВА**

«АПИ+» медициналық орталығы, Алматы қ.

**АНТИТЕРАПИЯ ЖӘНЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДТЕРМЕН ЖҮЙЕЛІ ҚЫЗЫЛ ЖЕГІНІ ЕМДЕУ (тәжірибеде кездескен жағдай)**

Бұл мақалада қосымша емдеу әдісі ретінде жүйелі қызыл жегіні емдеудегі апитерапияның мүмкіндігі ашылады. Апитерапиямен емделген уақыттағы тиімділік пен жанама әсердің болмауы. Бұл жағдай медициналық

тәжірибедегі баламалы емдеу мүмкіндігін көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** апитерапия, жүйелі қызыл жегі, преднизолон, метипред.

**S U M M A R Y****A.M. IMANGALIYEVA**

API+ Medical Center, Almaty c.

**TREATING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH APITHERAPY AND GLUCOCORTICOIDS (case study)**

This article reveals the capabilities of apitherapy in the treatment of systemic lupus erythematosus as an additional method of treatment. The efficacy and the absence of side effects in treating with apitherapy. This case shows the opportunities of the alternative treatment in medical practice.

**Key words:** apitherapy, systemic lupus erythematosus, prednisolone, metypred.

**ПСИХИАТРИЯ**

УДК 616.895.8-08-039.57:615.214

**Ю.М. НУРКАТОВ, К.С. АЛТЫНБЕКОВ, Н.М. ВЛАСОВА, К.О. ИМАНБЕКОВ, Б.Х. КУРМАШЕВ, В.Т. МУРЗАХМЕТОВ, Э. ХАМИТОВ, В.С. ПУНГИН, А.А. МУРЗАГАЛИЕВА, Г.М. ҚДИРОВА, А.Г. ЛОБОДЕНКО, И. ЕФИМОВА, Д.А. САБЫРБАЕВ, Д.Д. ДЕГТЯРОВ, З.У. МУРСАКИНА, Ж.Ж. ТУРЛЫБЕКОВА, С.Н. ХАМИТОВА, А.Б. КЕНЖАЛИНА, Ю.А. АЛИМГАЛИЕВА, А.Х. МАШУЕВА, Л.М. ДОЛГИХ, К.З. БЕККУЛОВА, А.Т. ТУРАПБЕКОВ, Е.Т. ЖИМБАЕВА, И.Т. ХАН, К.А. АДІЛХАНОВА, О. КАЛАШНИКОВА, А. ЧЕРЕПАНОВА, А. ТОЛСТИКОВА, Н. ЖАКСЫЛЫКОВ**

Медицинский центр проблем психического здоровья,

Республиканский научно-практический центр психиатрии и наркологии

Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИСУЛЬПРИДА (СОЛИАНА®) В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЕРВАЦИОННОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КАЗАХСТАНЕ)**

В статье представлен анализ изучения эффективности и безопасности применения препарата амисульприд (Солиан®) при амбулаторном лечении пациентов, страдающих шизофренией, в повседневной медицинской практике.

**Ключевые слова:** шизофрения, эффективность, безопасность, Солиан®, амбулаторное лечение.

**Ш**изофрения представляет актуальную проблему не только психиатрии, но общественного здравоохранения Казахстана, с учетом многообразия ее взаимно пересекающихся и взаимосвязанных клинических, гуманитарных и социально-экономических последствий [1].

Как известно, уже более 40 лет для лечения шизофрении применяются антипсихотические препараты. За это время их эффективность была убедительно доказана. Эти препараты используются не только для купирования обострений, но и для длительной терапии шизофрении.

Высокопотентные типичные антипсихотические препараты обладают высокой аффинностью к дофаминовым D2-рецепторам, что принято считать причиной их высокой антипсихотической активности. Однако с блокадой дофаминовых рецепторов связан ряд побочных эффектов, характерных для данной группы препаратов [2]. В первую очередь к ним относится высокий риск возникновения экстрапирамидных нарушений. Кроме того, в связи с блокадой D2-рецепторов передних гипо-

физарных маммотрофических клеток при применении типичных антипсихотических препаратов высок риск возникновения гиперпролактинемии, приводящей к другим гормональным нарушениям [3, 4, 5, 6].

В ряде исследований находила подтверждение гипотеза о большей эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков, что привело к вытеснению классических препаратов из клинической практики. Однако несколько крупных исследований последнего времени поставили под сомнение безусловность превосходства атипичных антипсихотиков над типичными [7]. Это было связано с появлением информации о наличии у атипичных антипсихотиков ряда метаболических побочных эффектов.

Механизм антипсихотического действия атипичных антипсихотических препаратов изучен недостаточно. Большинство атипичных антипсихотиков блокируют менее 60% D2-рецепторов. Между тем, согласно результатам исследований, проведенных с помощью позитронно-эмиссионной томографии, для антипсихотического эффекта необходима блокада 60-75% D2-рецепторов [4, 8].

В то же время следует признать большим достоинством низкую вероятность развития побочных эффектов со стороны экстрапирамидной системы, выраженную редукцию негативной симптоматики и, по-видимому, отсутствие отрицательного влияния на когнитивные функции [9, 10, 11, 12, 13]. Также отмечается лучшее соблюдение больными режима и схемы лечения терапии в связи с лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов [14].

Препарат амисульприд, выпускаемый компанией Sanofi-Aventis (Франция) под торговым названием Солиан®, относится к упомянутой группе атипичных антипсихотических средств и является одним из наиболее часто используемых в европейских странах атипичных антипсихотиков III поколения [9], относящихся к группе замещенных бензамидов [15, 16]. Этот препарат обладает уникальными свойствами и терапевтическим профилем с высоким сродством к дофаминовым рецепторам D3 и D2, а также избирательным действием на лимбические структуры головного мозга. Амисульприд обладает двойным антидофаминергическим эффектом: в высоких дозах он блокирует постсинаптические субпопуляции D3/D2-рецепторов, а в низких дозах препарат избирательно блокирует пресинаптические ауторецепторы, при этом усиливая дофаминергическую передачу [17, 18]. В результате проведения исследований (фазы II/III) накоплен большой материал, который свидетельствует об эффективности амисульприда как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики при лечении больных, находящихся в стадии обострения, и больных, получающих поддерживающую терапию [19].

Цель настоящего исследования – изучение эффективности и безопасности применения препарата амисульприд (Солиан®) при амбулаторном лечении пациентов, страдающих шизофренией, в повседневной медицинской практике.

#### Материал и методы

В исследование включены 177 пациентов, страдающих шизофренией (17 центров в 6 городах Республики Казахстан).

Критериями включения являлись:

– острая и хроническая шизофрения, сопровождающаяся выраженными продуктивными и/или негативными расстройствами;

– возраст от 18 и старше;

– предыдущее лечение в стационаре препаратом Солиан®;

– подписанная форма Информированного Согласия.

Критерии исключения:

• повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или к другим компонентам;

• сопутствующие пролактинзависимые опухоли, например: пролактинома гипофиза и рак молочных желез;

• феохромоцитома;

• тяжёлые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин)

• кормление грудью;

• беременность;

• сопутствующий прием следующих веществ: алкоголь; левадопа; антиаритмические препараты классов Ia и III; агонисты дофамина, не используемые для лечения болезни Паркинсона; метадон, эритромицин; винкамин; спарфлоксацин.

На протяжении всего периода исследования пациент наблюдался как минимум 3 раза: в начале исследования (визит 1), через 2 месяца (визит 2), 6 месяцев (визит 3) приема Солиана® (или сразу после окончания приёма препарата).

Оценка эффективности исследуемого препарата

проведена у 148 пациентов, безопасности – у 177 пациентов. 29 пациентов досрочно были из исследования (в основном, по причине несоблюдения графика приема препарата и низкой комплаентности).

Использовались следующие критерии оценки:

– число пациентов с острой и хронической шизофренией, сопровождающейся продуктивной и негативной симптоматикой, пол, возраст, место жительства, клинические формы и синдромы заболевания, социальная активность, количество сопутствующих заболеваний;

– частота нежелательных явлений при анализе шкалы побочных эффектов и экстрапирамидных симптомов в течение периода наблюдений.

Оценка эффективности проводилась на основании анализа ряда шкал:

• Шкала «Динамика психического статуса»;

• Шкала «Социального функционирования» (PSP) [20];

• Краткая шкала оценки психического состояния (BPRS) [21];

• Шкала оценки негативных синдромов (SANS) [22].

Все пациенты получали внутрь в виде монотерапии Солиан® в таблетках по 200 и 400 мг. Не исключалось кратковременное применение иных психотропных средств с целью симптоматической терапии. Подбор доз Солиана® был индивидуальным: при острых психотических эпизодах диапазон дозировок составлял от 400 до 800 мг в сутки, для пациентов с преобладанием негативной симптоматики – от 50 до 300 мг в сутки. Максимальная суточная доза не превышала 1200 мг. Продолжительность лечения у исследуемой группы пациентов составила 6 месяцев, в целом длительность наблюдения – 11 месяцев. При включении пациентов в исследование 86 из них получали сопутствующую терапию. При анализе сопутствующей терапии на момент 1 визита 44 пациента получали один сопутствующий препарат, 29 пациентов – два и 13 пациентов – три сопутствующих препарата. Чаще всего пациентам назначался циклодол – 52 случая (36,88%). На втором месте по частоте был аминазин – 15 (10,64%) случаев. На третьем месте – азалептол, азалептин – 13 (9,22%) и тизерцин - 13 (9,22%) случаев.

В таблице 1 представлены исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование. Доля мужчин составила 49,2% (n=87), доля женщин – 50,8% (n=90) пациентов. Средний возраст пациентов составил 37,32±11,32 года (Me – 36 лет). Средний вес всех включенных пациентов исходно составил 72,25±14,34 кг (Me – 71 кг).

Значимые сопутствующие заболевания выявлены у 38 (21,23%) пациентов. У 16 человек отмечалось более двух сопутствующих заболеваний, у 6 человек – более трех и у одного человека диагностировано четыре сопутствующих заболевания. Наиболее часто у пациентов имели место заболевания нервной системы – 11 (18%) случаев. На втором месте по частоте были заболевания сердечно-сосудистой системы – 8 (13%) случаев заболевания, на третьем месте – заболевания почек и мочевыводящей системы – 7 (11,48%) случаев.

Диагноз шизофрении устанавливался в соответствии с МКБ-10. При анализе клинических форм шизофрении у пяти пациентов были диагностированы сразу 2 клинические формы заболевания – гебефреническая шизофрения и постшизофреническая депрессия. При дальнейшем анализе клинических форм шизофрении выявлено, что у большинства включенных пациентов (n=79, 44,6%) была диагностирована кататоническая форма, на втором месте по частоте отмечалась гебефреническая форма (n=45, 25,4%), на третьем месте – параноидная форма заболевания (n=33, 18,6%).

В настоящее время основным критерием систематики шизофрении является тип течения заболевания [23]. При анализе типа течения шизофрении у трех (1,69%) пациентов было указано одновременно два типа течения, в 99 случаях (55,9%) был выявлен приступообразно-прогредиентный тип течения заболевания, в 72 случаях (40,7%) – непрерывный тип течения, в двух (1,1%) – вялотекущая. В остальных случаях были выявлены другие формы течения заболевания.

В структуре заболевания отмечались различные клинические синдромы и этапы течения шизофрении (табл. 2). Так, у 30 (16,95%) пациентов наблюдалось одновременно два, у четырех пациентов (2,26%) – три синдрома. В 102 случаях (57,6% от количества случаев) был выявлен параноидный клинический синдром, в 62 случаях (35,0%) – галлюцинаторный, в 31 случае (17,5%) – аффективный. В преобладающем большинстве клинические синдромы представлены продуктивными (92,6%): параноидным и галлюцинаторным. Другие формы клинических синдромов отмечены у 5 (2,8%) человек: в двух случаях – галлюцинаторно-параноидный, в двух случаях – депрессивный синдром, в одном случае – ипохондрический бред.

Было отмечено 6 (3,4%) случаев манифестации шизофрении, 98 (55,4%) – шизофрении с ее активным течением и 73 (41,2%) дефекта с признаками «течения» патологического процесса.

При анализе типов шизофренического дефекта (рис. 1) в 91 случае (52,9%) был выявлен параноидный вариант дефекта, в 23 (13,4%) – галлюцинаторный вариант, в 18 случаях (10,5%) у пациентов выявлены апатоабулический и психопатоподобный варианты шизофренического дефекта. В целом, продуктивные нарушения были обнаружены в преобладающем количестве (76,8%) случаев по сравнению с негативной симптоматикой (23,2%).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы SPSS версии 16.0. При описании количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовали максимальное, минимальное, среднее значения, стандартное отклонение и медиану. При описании количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, использовали максимальное, минимальное, среднее значения, стандартное отклонение, медиану, первый и третий квартиль. При описании качественных и количественных параметров, принимающих только малое число значений, использовали частоты и проценты для каждого из возможных значений параметра.

Для исследования зависимостей между переменными применялся дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Для объективизации оценки эффективности лечения Солианом® использовался ряд шкал. Так, согласно использованию шкалы «Динамика психического статуса» (рис. 2), на втором визите (через 2 месяца лечения) 125 пациентов (84,46%) отметили, что их самочувствие улучшилось, причем: у 72 пациентов (48,6%) состояние улучшилось незначительно,

Таблица 1 – Исходные клиничко-anamнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа больных шизофренией (n=177)	
	абс.	%
Мужчины	87	49,2
Женщины	90	50,8
Возраст, годы	37,32 ± 11,32 (Me – 36)	
Вес, кг	72,25 ± 14,34 (Me – 71)	
Заболевания нервной системы	11	18,0
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8	13,0
Заболевания почек и мочевыводящей системы	7	11,48
<i>Клинические формы шизофрении (МКБ-10)</i>		
Гебефреническая шизофрения	45	25,4
Другой тип шизофрении	4	2,3
Кататоническая шизофрения	79	44,6
Параноидная шизофрения	33	18,6
Постшизофреническая депрессия	21	11,9
<i>Тип течения шизофрении</i>		
Непрерывнотекущая	72	40,7
Приступообразно-прогредиентная	99	55,9
Вялотекущая	2	1,1%
Другие формы	6	3,4

Таблица 2 – Клинические синдромы и этапы течения шизофрении

Клинические синдромы шизофрении	Абс.	%
Параноидный	102	57,6
Галлюцинаторный	62	35,0
Аффективный	31	17,5
Психопатоподобный	10	5,6
Кататонический	3	1,7
Неврозоподобный	2	1,1
Другие	5	2,8
<i>Этапы течения шизофрении</i>		
Манифестация	6	3,4
Активное течение	98	55,4
Дефект	73	41,2

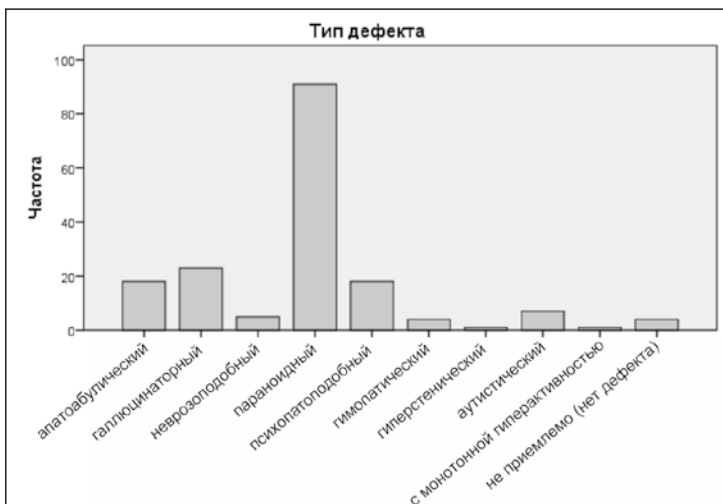


Рисунок 1 – Типы шизофренических дефектов

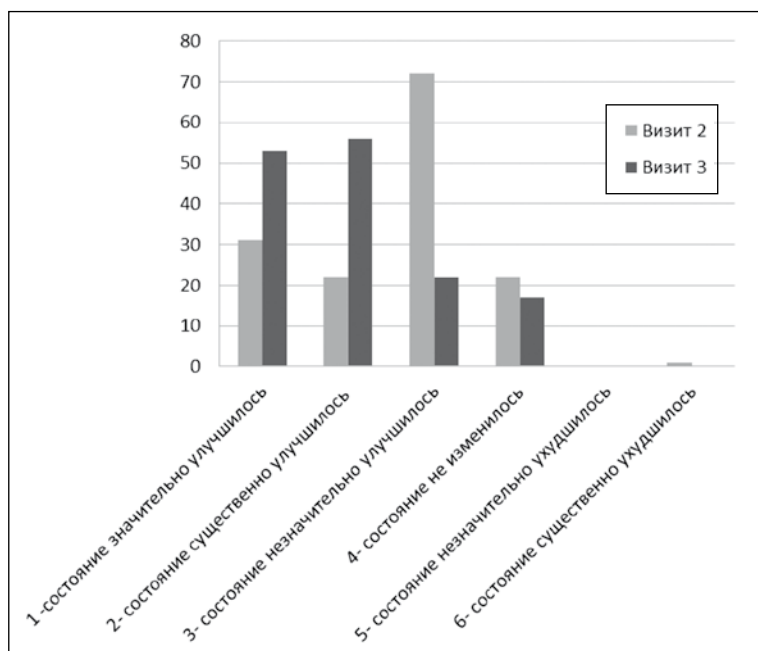


Рисунок 2 – Динамика психического статуса

Таблица 3 – Оценка по шкале PSP

Признаки	Беспокоящее и агрессивное поведение					
	визит 1		визит 2		визит 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 – не может быть оценено	4	2,3	4	2,4	3	2,0
1 – отсутствует	52	29,4	75	45,5	104	69,8
2 – слабо выражено	50	28,2	49	29,7	29	19,5
3 – заметно выражено	40	22,6	30	18,2	7	4,7
4 – значительно выражено	24	13,6	4	2,4	3	2,0
5 – сильно выражено	5	2,8	2	1,2	2	1,3
6 – очень сильно выражено	2	1,1	1	0,6	1	0,7

Таблица 4 – Оценка суммарного среднего значения по шкале BPRS

	Суммарное значение по шкале BPRS		
	визит 1 n=148	визит 2 n=148	визит 3 n=148
Среднее	43,0608	33,9865	27,5000
Медиана	41,0000	31,0000	25,0000
Стд. отклонение	14,88104	11,72763	9,44191
Минимум	12,00	12,00	12,00
Максимум	81,00	73,00	64,00
Процентили	25	32,0000	25,0000
	50	41,0000	31,0000
	75	56,0000	41,0000

Таблица 5 – Динамика общего балла по шкале BPRS на фоне лечения

Признак	Частота, n=148	Процент
Улучшение более чем на 35%	60	40,5
Улучшение менее чем на 35%	79	53,4
Без изменений	9	6,1

у 31 пациента (20,9%) – значительно, у 22 пациентов (14,9%) – существенно. После завершения лечения (на 3 визите) количество пациентов, у которых состояние улучшилось, составил 131 (88,5%) человек. Из них – у 53 (35,8%) состояние улучшилось значительно, у 56 (37,8%)

человек – существенно, у 22 пациентов (14,9%) – незначительно. В целом, доля пациентов с незначительным улучшением уменьшилась с 48,6% на 2 визите до 14,9% на 3 визите.

Далее проведена оценка по шкале социального функционирования (PSP) – таблица 3. При анализе показателей шкалы личного и общественного поведения, характеризующих уровень социального функционирования, наиболее показательные результаты выявлены относительно беспокойного и агрессивного поведения: число пациентов, у которых к 3 визиту исчезли проявления агрессивного поведения, составило 104 (69,8%). Также к 3 визиту снизилось количество пациентов с заметно и значительно выраженными проявлениями агрессивного поведения: до 7 случаев (4,7%) и 3 случаев (2%), соответственно.

Предполагается, что атипичные антипсихотики могут воздействовать на негативную симптоматику и нарушения мышления. Изменения клинических проявлений чаще всего оцениваются по шкалам PANSS.

При анализе динамики психического статуса с использованием шкалы BPRS (табл. 4) в процессе терапии Солианом® выявлено, что снижение общего суммарного балла к концу наблюдения в среднем составило 36,36%. Так, на 1 визите суммарный балл составлял 43,06±14,88 (Me – 41 балл). К окончанию лечения суммарное значение снизилось до 27,5±9,44 (Me – 25 баллов). Статистическая значимость различий была достоверной (p<0,001).

Как свидетельствуют результаты, представленные в таблице 5, в 79 случаях (53,4%) снижение общего балла по шкале BPRS не превышало 35%, в 60 случаях (40,5%) составило более 35% от исходного показателя. В 9 случаях (6,1%) изменений на фоне лечения выявлено не было.

Отдельно (рис. 3) были проанализированы синдромы, объединяющие основные признаки шкалы BPRS, а именно: тревожная депрессия, нарушения мышления, апатия, заторможенность, подозрительность, враждебность, возбуждение-напряжение. Суммарная степень редукции баллов, отражающих терапевтическую динамику тревожной депрессии на фоне лечения Солианом®, составила 39,81%. В наибольшей степени (42,7%) к окончанию лечения подвергся редукции показатель «тревога». Суммарная степень снижения баллов, отражающих динамику нарушения мышления на фоне лечения, составила 36,44%. В максимальной степени (41,58%) к окончанию лечения снизился показатель «галлюцинаторное поведение». Суммарная степень

снижения баллов касательно симптомов апатии, заторможенности на фоне лечения составила 28,28%. Показатель «двигательная заторможенность» к окончанию лечения снизился до 40,18%. Суммарная степень снижения баллов, отражающих терапевтическую динамику симптомов

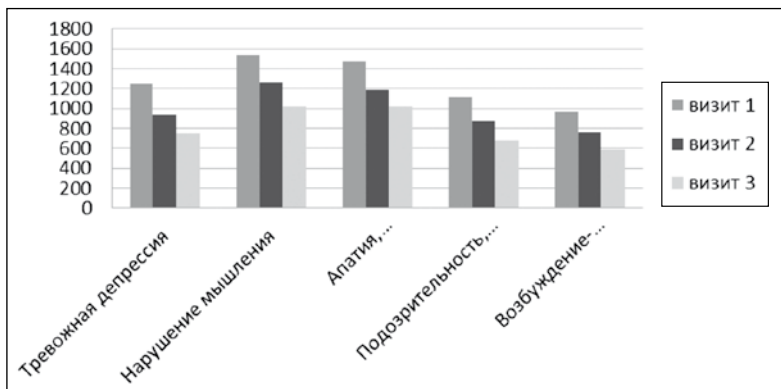


Рисунок 3 – Суммарные баллы по шкале BPRS

подозрительности и враждебности на фоне лечения, составила 39,45%, а симптомов возбуждения/напряжения – 39,34%. В максимальной степени (43,96%) к окончанию лечения подвергся редукции показатель «напряжение».

Согласно результатам открытого исследования J.P. Chabannes и соавт. (2008), достоверное снижение среднего суммарного количества баллов по шкале BPRS (на 44%) также регистрируется к 90-му дню терапии амисульпридом ( $p < 0,0001$ ) [24]. В публикации подчеркивается стабильное улучшение показателей динамики как позитивной, так и негативной симптоматики по соответствующим подпунктам шкалы PANSS.

Результаты двух открытых сравнительных исследований, длившихся 12 месяцев и выполненных на выборках больных с хронической или субхронической формой шизофрении, также свидетельствуют о достоверно более выраженном клиническом улучшении (по суммарному баллу шкалы BPRS) в группе больных, получавших амисульприд, по сравнению с пациентами, принимавшими 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,  $p = 0,004$ ) [25, 26, 27].

С начала внедрения амисульприда в клиническую практику продолжается накопление опыта по его применению для уменьшения выраженности негативных шизофренических расстройств. Практически во всех приводившихся выше клинических исследованиях получены данные о существенном снижении тяжести дефицитарных расстройств у больных шизофренией. Результаты других 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 [14, 16, 28, 29, 30, 31, 32].

Анализ динамики показателей по шкале негативных синдромов (SANS), проведенный для 146 пациентов в процессе терапии препаратом Солиан®, выявил, что снижение общего суммарного балла к концу наблюдения составило 35,46% (табл. 6). Так, на 1 визите суммарный балл негативных симптомов был равен  $47,23 \pm 25,78$  ( $Me = 48,5$ ). К окончанию лечения суммарное значение по шкале SANS снизилось до  $30,89 \pm 21,96$  ( $Me = 26$ ). Выявленные различия были статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

В 69 случаях (46,6%) снижение общего балла по шкале SANS составило более 35% по сравнению с исходными данными, в 46 случаях (31,1%) – менее 35%. В 30 случаях (20,3%) изменений на фоне лечения выявлено не было (табл. 7).

На рисунке 4 представлены результаты анализа суммарной оценки показателей негативной симптоматики: эмоциональной уплощенности, алогии, абулии-апатии, ангедонии-асоциальности и внимания. Суммарная степень снижения баллов, отражающих терапевтическую динамику симптомов эмоционального уплощения на фоне лечения, составила 37,96%, алогии – 42,49%, абулии-апатии – 36,98%, ангедонии-асоциальности – 24,78%, внимания – 32,81%.

Похожие результаты были получены в ряде исследований. Так, в 12-месячное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное Н. Лоо и соавт. (1997), был включен 141 больной хронической формой шизофрении с преобладанием негативной симптоматики и при отсутствии или незначительной выраженности позитивной симптоматики. У 69 пациентов на фоне приема амисульприда (100 мг/сут) к концу 6-го месяца отмечалось достоверно более значимое снижение общего показателя по шкале SANS, чем в группе, принимавшей плацебо (40,9% и 20,9%, соответственно,  $p = 0,0005$ ). Доля респондеров

Таблица 6 – Оценка суммарного среднего значения по шкале SANS

	Суммарное значение по шкале SANS	
	визит 1, n=146	визит 3, n=146
Среднее	47,2260	30,8904
Медиана	48,5000	26,0000
Стд. отклонение	25,77964	21,95956
Минимум	4,00	1,00
Максимум	125,00	107,00
Процентили	25	25,0000
	50	48,5000
	75	67,0000

Таблица 7 – Динамика общего балла по шкале SANS на фоне лечения

Признак	Частота, n=148	Процент
Улучшение более чем на 35%	69	46,6
Улучшение менее чем на 35%	46	31,1
Без изменений	30	20,3

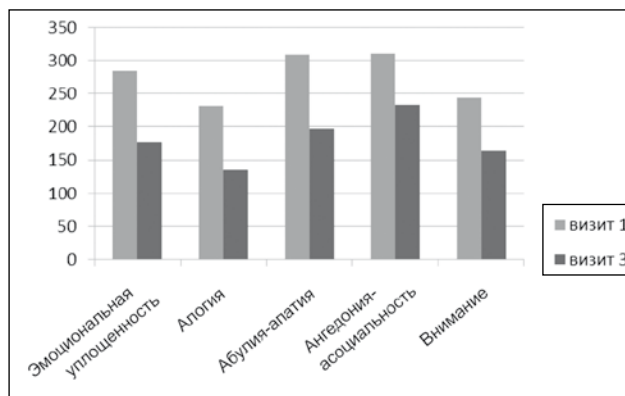


Рисунок 4 – Суммарные баллы по шкале SANS

(снижение баллов на 50% и более по шкале SANS) было достоверно больше в группе, получавшей амисульприд, чем в группе, принимавшей плацебо (42% и 15,5%, соответственно,  $p=0,001$ ) [31]. В одногодичном исследовании J. Speller и соавт. (1997) принимали участие стационарные больные с хронической формой шизофрении. У всех больных была верифицирована негативная симптоматика умеренной или выраженной тяжести. В группе, получавшей амисульприд, по шкале SANS выявлялась тенденция к более значительному снижению таких показателей, как «аффективная тупость» и «безволие/апатия» [33].

По мнению ряда авторов, профиль безопасности амисульприда уникален в сравнении как с классическими, так и атипичными антипсихотиками [34, 35]. Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным [36]. Амисульприд не вступает во взаимодействие с какими-либо лекар-

ственными препаратами, что также является большим преимуществом препарата [27, 37, 38].

В ходе проведения настоящего исследования значимых изменений, касающихся веса, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), выявлено не было (табл. 8). В результате наблюдения за 177 пациентами были зарегистрированы 13 (7,52%) нежелательных явлений, причем в 2 случаях (1,17%) нежелательные явления относились к категории серьезных. Наиболее часто встречались диспепсии и тахикардия – 6 случаев (3,51%), не влияющие на переносимость пациентами исследуемого препарата, которые купировались симптоматической терапией или проходили самостоятельно.

На втором месте по частоте отмечены 3 случая (1,75%) кратковременных (не более двух дней) острых экстрапирамидных симптомов. В 21 (11,86%) случае амисульприд был отменен в амбулаторном лечении пациентов с шизофренией: в 18 (10,17%) случаев – в связи с несоблюдением пациентами режима лечения, в двух (1,13%) – с недостаточной эффективностью препарата, в одном случае (0,56%) – с отсутствием необходимости в дальнейшей терапии.

В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульприда способность вызывать прибавку массы тела минимальна [39]. Сообщается об увеличении массы тела в среднем на 1,4 кг у 7-11% больных, получающих амисульприд [31]. J. Speller и соавт. (1997) [33], P. Carriere и соавт. (2000) [25], L. Colonna и соавт. (2000) [26], а также J.P. Chabannes и соавт. (2008) [24] не описывают случаев нарастания массы тела при приеме амисульприда.

Кроме того, в исследовании, проведенном L. Colonna и соавт. (2000), общая частота внезапной поздней дискинезии в любое время достоверно ниже у больных, получавших амисульприд (3,3% против 8,5% для галоперидола,  $p=0,034$ ) [26].

В исследовании, опубликованном J. Speller и соавт. (1997), 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 ( $p<0,001$ ) [33]. В другой публикации сообщается, что у пациентов, получающих амисульприд, по шкале Симпсона-Ангуса отмечается примерно одинаковая (в сравнении с рисперидоном) частота развития экстрапирамидных расстройств [14]. 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 [14, 40].

При применении амисульприда некоторые авторы [41] не отмечают сдвигов интервала QTc, другие их регистрируют [42]. Цыганков Б.Д. с соавт. (2006) также со стороны сердечно-сосудистой системы отмечали редкие осложнения: артериальная гипотензия, брадикардия, а также удлинение интервала QT [19].

#### Выводы

1. Амисульприд (Солиан®) характеризуется высокой эффективностью при амбулаторном лечении пациентов с шизофренией в рутинной медицинской практике, положительно влияет на социальное функционирование пациентов в виде снижения беспокойного и агрессивного поведения.

2. Препарат амисульприд (Солиан®) не влияет на такие показатели пациентов с шизофренией, как ЧСС, артериальное давление и вес в течение поддерживающей фазы амбулаторного лечения.

Таблица 8 – Динамика веса пациентов, АД, ЧСС

	Визит 1 n=177	Визит 2 n=173	Визит 3 n=154	
<b>Вес, кг</b>				
Среднее	72,25	72,24	72,92	
Медиана	71,00	72,00	71,50	
Стд. отклонение	14,343	14,143	14,024	
Минимум	40	40	45	
Максимум	125	126	127	
Процентили	25	64,00	64,00	64,75
	50	71,00	72,00	71,50
	75	81,00	81,00	80,25
<b>АД систолическое, мм рт.ст.</b>				
Среднее	120,93	119,97	119,45	
Медиана	120,00	120,00	120,00	
Стд. отклонение	10,272	8,499	8,354	
Минимум	90	90	90	
Максимум	180	150	150	
Процентили	25	120,00	120,00	120,00
	50	120,00	120,00	120,00
	75	130,00	125,00	120,00
<b>АД диастолическое, мм рт.ст.</b>				
Среднее	78,16	78,12	77,06	
Медиана	80,00	80,00	80,00	
Стд. отклонение	8,335	7,496	6,934	
Минимум	60	60	60	
Максимум	100	100	100	
Процентили	25	70,00	70,00	70,00
	50	80,00	80,00	80,00
	75	80,00	80,00	80,00
<b>ЧСС, ударов в минуту</b>				
Среднее	75,41	74,81	74,32	
Медиана	76,00	75,00	75,00	
Стд. отклонение	7,525	6,621	6,229	
Минимум	54	54	58	
Максимум	100	92	92	
Процентили	25	70,50	70,00	70,00
	50	76,00	75,00	75,00
	75	80,00	79,00	78,00

3. Определена высокая приверженность (89,8%) пациентов с диагнозом: Шизофрения к амбулаторному лечению амисульпридом (Солиан®), что обусловлено хорошей переносимостью и низким уровнем нежелательных явлений (7,52%), включая серьезные нежелательные явления (1,17%).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С. и др. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Том 22(3). – С. 36-42

2 Reynolds GP. Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia // Acta Psychiatr Scand Suppl. 1994; 380. – P. 36–40

3 Baldessarini RJ, Tarazi FI. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical // Harv Rev Psychiatry. – 1996. – Vol.3. – P. 301–25

4 Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2000; 157. – P. 514–20

5 Meltzer HY. An overview of the mechanism of action of clozapine // J Clin Psychiatry. 1994. Vol.55 (Suppl. B). P. 47–52

6 Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding // Psychopharmacology (Berl). – 1996. – Vol.124. – P. 57–73

7 Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview // CMAJ. – 2005. – Vol.172(13). – P.1703–11

8 Farde L, Nordstrom AL, Wiesael FA et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects // Arch Gen Psychiatry. – 1992. – Vol.49. – P. 538–44

9 Абрамов В.А., Денисов Е.М., Ряполова Т.Л. Атипичный антипсихотик Солиан: результаты исследования STAR // Нейро news. – 2008. – Vol.2. – P. 78-82

10 Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol.63. – P. 1121-8

11 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

12 Rozenzweig P, Canal M., Patat A., et al. A review of pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // Human Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 17. – P. 1-13

13 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

14 Moller H.J. Эффективность амисульприда при лечении шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Том 6(3)

15 Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – №4. – С. 45-50

16 Точиллов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. №3. – С. 137-45

17 Григорьева Е.А., Рицков А.С. Особенности действия атипичного нейролептика амисульприда // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – №6

18 Mortimer A.M. Update on the management of symp-

toms in schizophrenia: focus on amisulpride // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2009. – Vol. 5. – P. 267-77

19 Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Современные и классические антипсихотические препараты: сравнительный анализ эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8. – №6

20 Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2000. – Vol. 101. – P. 323-329

21 Overall, J.E., Gorham, D.R., The brief psychiatric rating scale // Psychol. Rep. – 1962. – Vol.10. – P. 799-812

22 Kay S.R., Fiszbein A., Lindenmayer J.-P. et al. Positive and negative syndromes in schizophrenia as a function of chronicity // Acta. Psychiatr. Scand. – 1986. – Vol.74. – P. 507- 518

23 Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения // Клин. руководство. Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 192 с.

24 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, N1. – P. 8-13

25 Carrière P., Bonhomme D., Lempérière 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. 321-9.

26 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(1). – P. 13-22

27 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(1-2). – P. 37-48

28 Boyer P., Lecrubier Y., Peuch A., et al. Treatment negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // Br J Psychiatry. – 1995. – Vol. 166. – P. 68-72

29 Danion J., Rein W., Fleuret O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 610-6

30 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 Psychiatrica Scand. – 2006. – Vol. 114(5). – P. 319-27

31 Loo H., Poirier-Littre 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

32 Paillere-Martinot M. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride // American Journal Psychiatry. – 1999. – Vol. 155. – P. 130-3

33 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. 71. – P. 564-8

34 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. 63-9

35 Naber D., Lambert M., Roesch F., et al. Subjective well-being under antipsychotic treatment and its meaning for compliance and course of disease // Europ Neuropsychopharmacol. – 2004. – Vol. 14 (Suppl. 3). – P. 256

36 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(1). – P. 41-6

37 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. – №5

38 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. 333(7561). – P. 224

39 Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain a systematic review // *Acta Psychiatr Scand*. – 2000. – Vol. 101. – P. 416-432

40 Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., Долецкий А.А. Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2005. – №3. – С. 132-6

41 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(1). – P. 8-13

42 Stollberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2005. – Vol. 20(5). – P. 243-51

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Ю.М. НУРКАТОВ және с.а.**

*Психикалық денсаулық проблемаларының медициналық орталығы, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Республикалық ғылыми-тәжірибелік психиатрия және наркология орталығы, Алматы қ.*

#### **ШИЗОФРЕНИЯМЕН СЫРҚАТТАНАТЫН ЕМДЕЛУШІЛЕРДІҢ АМБУЛАТОРЛЫҚ ЕМДЕЛУІНДЕГІ АМИСУЛЬПРИДТЫҢ (СОЛИАН®) ТИІМДІЛІГІ (ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ОБСЕРВАЦИЯЛЫҚ КӨП ОРТАЛЫҚТЫ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ)**

Осы зерттеудің мақсаты күнделікті медициналық тәжірибеде, шизофрениямен сырқаттанатын емделушілерді амбулаторлық емдеу кезінде Амисульприд (Солиан®) препаратын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу болып табылады.

**Материал және әдістер.** Зерттеуге продуктивті және немесе теріс бұзушылықтары айқын асқынған және созылмалы шизофрениямен сырқаттанатын 177 емделуші қатысты. Бүкіл зерттеу кезеңі ішінде емделуші кем дегенде үш рет қаралды: Солиан® қабылдаған соң зерттеудің басында (1 қаралу), 2 айдан кейін (2 қаралу), 6 айдан кейін (3 қаралу). Зерттелетін препараттың тиімділігі бірқатар шкалаларды талдау негізінде 148 емделушіде бағаланған: «Психикалық мәртебесінің динамикасы», PSP, BPRS, SANS. Қауіпсіздігі (жағымсыз құбылыстар) 177 емделушіде бағаланған. Барлық емделуші 200 және 400 мг бойынша таблетка түріндегі Солиан® монотерапиясы ретінде ішке қабылдады. Ең жоғарғы тәуліктік мөлшерлеме 1200 мг аспады. Зерттелетін емделушілер тобын емдеу ұзақтығы 6 айды құрады, жалпы бақылау ұзақтығы – 11 ай.

**Нәтижелер:** Емдеуді аяқтағаннан кейін «Психикалық мәртебе динамикасы» шкаласын пайдалануға сәйкес (3 рет қаралғанда) емделушінің 53 (35,8%) жағдайы айтарлықтай жақсарды, 56 (37,8%) – тиімді, 22 (14,9%) – тиімсіз. Жалпы, жақсаруы айтарлықтай емес емделушілердің үлесі 2 рет қаралған кездегі 48,6%-дан 3 рет қаралған кездегі 14,9%-ға төмендеді. PSP шкаласы бойынша бағалау 3

рет қаралған кезде 104 (69,8%) емделушінің агрессияшыл тәртібінің жойылуын растады. BPRS шкаласын қолдана отырып психикалық мәртебесінің динамикасын талдау кезінде анықталғандай, жалпы сомалы балдық төмендеуі бақылаудың соңында орташа есеппен 36,36% құрады. SANS шкаласы бойынша көрсеткіштердің динамикасын талдау көрсеткендей, бақылаудың соңында жалпы сомалы балдың төмендеуі 35,46% құрады. Осы зерттеу барысында салмаққа, артериялық қысымға және жүрек қысқаруының жиілігіне қатысты айтарлық өзгерістер байқалған жоқ.

**Қорытынды.** Амисульприд (Солиан®) күнделікті медициналық тәжірибеде шизофрениямен сырқаттанатын емделушілерді амбулаторлық емдеу кезіндегі жоғары тиімділікпен, қауіпсіздікпен және бейімділікпен сипатталады.

**Негізгі сөздер:** шизофрения, тиімділік, қауіпсіздік, Солиан®, амбулаторлық емделу.

#### S U M M A R Y

**Yu.M. NURKATOV et al.**

*Medical Center for Mental Health Problems, Republican Scientific-Practical Centre of Psychiatry and Drug Abuse of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.*

#### **THE EFFICACY OF AMISULPRIDE (SOLIAN®) IN THE OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA (OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY RESULTS IN KAZAKHSTAN)**

**The objective:** To examine the efficacy and safety of the use of Amisulpride (Solian®) in treatment of outpatients with schizophrenia in everyday medical practice.

**Material and methods:** 177 patients suffering from acute and chronic schizophrenia with the evident productive and/or negative disorders were enrolled in the study. During the overall period of the study a patient was observed at least 3 times: at the beginning of Solian® intake (Visit 1), after 2 months treatment (Visit 2) and after 6 months treatment (Visit 3). Efficacy evaluation was conducted with 148 patients using the following series of scales: "The dynamics of the psychic status scale", PSP, BPRS and SANS. Safety assessment (adverse events) was done for 177 patients.

All the patients received Solian® as monotherapy treatment using tablets of 200 and 400 mg. The maximum daily dosage was 1200 mg. Treatment duration in the studied group of patients was 6 months, the overall duration of the observation was 11 months.

**Results:** According to the usage of the scale "The dynamics of the psychic status" after the completion of the treatment (on visit 3) 53 (35,8%) patients stated that their well-being had improved significantly. The number of patients whose condition had improved essentially was 56 (37,8%). The number of patients whose condition had improved inconsiderably was 22 (14,9%).

The number of patients who evaluated their condition as slightly improved dropped from 48,6% on visit 2 to 14,9% on visit 3.

Assessment in accord with PSP demonstrated that by Visit 3 the evidence of aggressive behaviour disappeared with 104 (69,8%) patients. While analyzing the dynamics of the psychic status applying BPRS, it was detected that the composite score reduction by the end of the observation was on average 36,36%. The analysis of the variables dynamics in accord with SANS detected that the composite score reduction by the end of the observation was 35,46%. While conducting the present study no significant changes in the vital signs variables concerning weight, blood pressure and heart rate were detected.

**Conclusion:** Amisulpride (Solian®) is effective and safe treatment in schizophrenia patients in everyday medical practice in outpatient departments.

**Key words:** schizophrenia, efficacy, safety, Solian®, outpatient treatment.