

УДК: 615.214.2

С. Г. Бурчинский, руководитель Отдела информационного анализа
ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев)

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА АТИПИЧНОГО НЕЙРОЛЕПТИКА: КЛИНИКО-ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В статье проанализированы фармакологические и фармакотерапевтические аспекты применения атипичных нейролептиков. Особое внимание уделено одному из наиболее перспективных препаратов данной группы — амисульприду. Рассмотрены механизмы действия, клинические возможности и опыт применения амисульприда в психиатрической практике. Обоснована целесообразность применения амисульприда (Солиана) в качестве инструмента первой линии терапии при различных клинических формах шизофрении как эффективного и безопасного атипичного нейролептика.

Ключевые слова: Атипичные нейролептики; шизофрения; амисульприд

Создание и внедрение в клиническую практику препаратов нейролептиков (антипсихотиков) в середине XX столетия явилось подлинной революцией в психиатрии и психофармакологии, позволившей впервые разработать принципы и методы рациональной фармакотерапии шизофрении и других форм психической патологии и привело к радикальным изменениям в лечении и содержании больных шизофренией: лечение большинства клинических форм стало возможным во внебольничных условиях, а содержание в психиатрических стационарах стало приближаться к общемедицинским нормам [13, 18]. Многолетнее применение нейролептиков у больных шизофренией способствовало сокращению числа очередных обострений и приступов, что, в свою очередь, позволило избежать дополнительных госпитализаций, сопряженных с существенными экономическими затратами.

Еще одним итогом многолетнего применения нейролептиков стал феномен лекарственного патоморфоза шизофрении. Большинство классических клинических форм стало протекать на редуцированном уровне и с преобладанием относительно благоприятного течения, стали преобладать атипичные аффективно-бредовые варианты с отчетливой приступообразностью или фазностью [13, 43].

В то же время многолетний опыт применения «классических» (конвенционных) нейролептиков — производных фенотиазина, тиоксантена, бутирофенона засвидетельствовал и негативные тенденции в данном процессе — учащение случаев малокурабельных и практически безремиссионных фазнопротекающих психозов или длительно существующих, стереотипных, синдромально незавершенных, промежуточных бредовых вариантов с вялым течением, весьма часто резистентных к проводимой фармакотерапии. Сегодня показатель резистентности к проводимой терапии нейролептиками, по различным данным, составляет 30—40 % [13, 44].

Конвенционные нейролептики оказались малоэффективны в коррекции негативной симптоматики. Более того, со временем было отмечено, что часть случаев резистентности обусловлена именно выраженностью негативных симптомов у больных шизофренией.

При этом устранение резистентности сопровождалось существенным ослаблением последних [44].

Другими важнейшими недостатками конвенционной нейролептической терапии являются высокая частота развития аффективной (депрессивной и дисфорической) симптоматики (до 20 % больных) и когнитивных нарушений, а также экстрапирамидные побочные эффекты (включая такие тяжелые осложнения как поздние дискинезии), токсико-аллергические реакции, злокачественный нейролептический синдром, кардиотоксичность и т. д. Особо следует отметить, что такие экстрапирамидные проявления как дистония, акатизия и симптомы паркинсонизма наблюдаются у 50—60 % больных и требуют дополнительного применения антихолинергических препаратов [13]. Упомянутые эффекты, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, увеличивая выраженность негативных, аффективных и когнитивных расстройств, и приводят к дополнительной социальной стигматизации больных. Не менее часто развиваются и другие соматические побочные эффекты, в том числе нейроэндокринные, связанные с повышением содержания пролактина в крови (галакторея, дисменорея, гинекомастия, сексуальные нарушения). Плохая переносимость конвенционной нейролептической терапии приводит к нарушению комплайенса в процессе лечения, нарушениям режима фармакотерапии, следствием чего нередко является рецидив психоза.

Таким образом, одной из важнейших задач нового этапа развития психофармакологии стала разработка нейролептиков, не уступающих по эффективности конвенционным препаратам, но превосходящих их по широте терапевтического действия и по критериям безопасности. Появившиеся препараты «нового поколения» получили общее наименование атипичных нейролептиков, к которым в настоящее время относят клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон, амисульприд, арипипразол и некоторые другие препараты.

В чем же заключается упомянутая «атипичность» данных средств?

Несмотря на отсутствие формализованных и общепринятых критериев понятия «атипичность» все же можно выделить некоторые общие принципиальные характеристики такого рода препаратов:

1) **Фармакологическое действие** (наличие более широкого спектра связывания с различными рецепторными структурами в ЦНС — т. е. фармакологическая гетерогенность в сочетании с топической селективностью — т. е. более избирательным связыванием с теми или иными подтипами рецепторов в конкретном регионе мозга).

2) **Клиническая эффективность:**

- а) антипсихотическое действие, сравнимое по своей выраженности с классическими представителями;
- б) воздействие на негативную симптоматику;
- в) воздействие на когнитивную симптоматику;
- г) воздействие на аффективную симптоматику;

д) ефективність во многих случаях резистентности к конвенційним нейролептикам.

3) Критерии безопасности:

а) незначительный риск развития экстрапиримидных побочных эффектов и злокачественного нейролептического синдрома;

б) меньший, чем у конвенційних нейролептиків, риск развития нейроэндокринных нарушений (гиперпролактинемия).

В то же время механизмы, определяющие «атипичность» эффектов нейролептиков «нового поколения», остаются недостаточно выясненными.

Специфическая антипсихотическая активность атипичных нейролептиков в целом сопоставима с таковой у традиційних нейролептиків и связана с общим механизмом действия препаратов данной группы — блокадой дофаминовых рецепторов D₂-типа. В то же время была выявлена избирательность атипичных антипсихотиков к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга, и гораздо менее выраженное действие на nigrostriatную систему, что прямо связано с существенно более благоприятными характеристиками их безопасности. Кроме того, к сегодняшнему дню накопилось весьма значительное количество фактов, свидетельствующих о том, что многообразный спектр клинического действия атипичных нейролептиков (собственно антипсихотическое, седативное, активирующее, антидепрессивное и др.), его своеобразии у различных представителей данной группы, а также, к сожалению, и развитие осложнений фармакотерапии определяют интегральным механизмом, связанным с комплексным воздействием этих средств на другие рецепторные структуры в мозге, в том числе серотониновые, адренергические, гистаминовые, холинергические, NMDA- и другие рецепторные системы [2, 18, 19].

При этом каждый из атипичных нейролептиков характеризуется своеобразием механизмов действия, клинических эффектов, и, наконец, значительными различиями в характеристиках безопасности и, соответственно, особенностями терапевтического спектра, что определяет целесообразность назначения конкретного препарата при определенных клинических формах и синдромах [28, 29].

Здесь следует сказать о том, что широко распространенная точка зрения, согласно которой все существующие нейролептики обладают одинаковой эффективностью, различаясь между собой в основном уровнем дозировок, вызывающих эквивалентное антипсихотическое действие, а также профилем побочных эффектов [24, 45], требует серьезных уточнений.

Очевидно, что данные, полученные путем групповых сравнений (в особенности, при проведении метааналитических исследований), отнюдь не являются основанием для проведения шаблонной терапии и не снимают проблему адекватного выбора препарата [15, 17]. Это как раз и связано с тем, что все антипсихотические препараты существенно различаются между собой с точки зрения взаимодействия с нейромедиаторными системами. Маловероятно, что в каждом конкретном случае все нейролептики окажутся одинаково эффективными. Более того, весьма вероятно, что их эффективность будет меняться не только от одного пациента к другому, но и у одного и того же пациента на разных стадиях заболевания [17]. Это связано с индивидуальными различиями как в фармакокинетике

препаратов, так и в значительно большей степени в их фармакодинамике, т. е. с различиями именно в их механизмах действия [6]. Эффект того или иного препарата реализуется посредством его взаимодействия с целым рядом нейромедиаторных систем мозга, что вызывает функциональную перестройку последних. В конечном итоге, эффективность назначаемого препарата будет зависеть от функционального состояния этих систем, которое не является константой, а характеризуется значительными индивидуальными различиями и может меняться на протяжении болезни [17]. Было высказано предположение, что суть происходящих в процессе прогрессивного развития шизофрении нейрохимических изменений в мозге может быть сведена к вовлечению в патологический процесс все большего числа нейрохимических звеньев [7, 17]. Поэтому при выборе препарата необходимо учитывать тяжесть/остроту состояния, длительность заболевания, этап терапии (купирование острого эпизода, фаза стабилизации, поддерживающая терапия), психопатологическую структуру синдрома, выраженность отдельных симптомов, наличие сопутствующей соматической патологии и др. [20, 24]. К сожалению, сегодня четко сформулированные, обоснованные критерии выбора нейролептика в зависимости от перечисленных параметров отсутствуют.

В итоге, оптимизация выбора препарата нейролептика в каждом конкретном клиническом случае должна основываться, прежде всего, на клинико-психофармакологических критериях, т. е. комплексном учете: а) механизмов действия препарата с точки зрения его возможностей влияния на тот или иной клинический синдром; б) широты клинико-фармакологических эффектов и дозового диапазона; и, наконец, в) безопасности в самом широком смысле этого термина (характер, частота и выраженность побочных эффектов, возможности применения в условиях сопутствующей патологии, потенциал межлекарственного взаимодействия и т. д.) [3]. Здесь необходимо упомянуть и такой важный критерий выбора лекарственного препарата как фармакоэкономический. По данным специального исследования при применении атипичных нейролептиков, несмотря на их в целом более высокую стоимость по сравнению с конвенційними препаратами, суммарные расходы на лечение существенно сокращаются за счет уменьшения времени пребывания в стационаре, ограничения полипрагмазии и снижения частоты побочных эффектов (и, соответственно, необходимости их коррекции) в процессе терапии [16].

Если преимущества атипичных нейролептиков перед «классическими» средствами данной группы достаточно хорошо известны, то выбор между тем или иным атипиком представляет собой достаточно сложную задачу и предполагает знание врачом современного спектра упомянутых средств и особенностей каждого из них.

Среди атипичных нейролептиков особого внимания заслуживает **амисульприд (Солиан)** — как в силу уникальности своего механизма действия, так и в связи с широтой и многообразием клинико-фармакологических эффектов и, соответственно, перспективами своего применения в клинической практике.

Амисульприд относится к производным замещенных бензамидов. В отличие от остальных атипиков, он демонстрирует высокую селективность связывания с рецепторными структурами, а именно — только с дофаминовыми рецепторами D₂/D₃-типа, обладая минимальным сродством как к другим типам

дофаминових рецепторів, так і к прочим рецепторним структурам (серотониновим, бета-адренергічним, М-холінергічним, гістаміновим і т. д.) [5, 37, 39]. При цьому важливою особливістю даного препарату є короткочасність блокади D₂-рецепторів, т. є. амисульприд швидко высвобождается из связи с рецепторними структурами, що грає суттєву роль в його клінічних ефектах (регулююче впливання на дофамінергічну нейромедіацію в мезолімбічській і мезокортикальній системах) і характеристиках безпеки (зменшення ризику розвитку побічних ефектів со сторони нигростриатної системи) [31].

Унікальність рецепторного профіля зв'язування амисульприда поєднується з його структурно-регіональним своєобразием. Амисульприд переважно блокує D₂/D₃-рецептори в мезолімбічській системі, і менше — в нигростриатній системі [5, 8, 28]. Крім того, зв'язуючись з D₃-ауторецепторами в мезокортикальному тракті, амисульприд вибірково активує дофамінергічні процеси в конкретних провідних шляхах головного мозку, зв'язаних з розвитком когнітивних і афективних порушень [31].

С клінічної точки зору описані механізми дії амисульприда визначають наступні особливості його клініко-фармакологічного спектра:

1) блокада дофамінових D₂-рецепторів в мезолімбічській системі визначає високу ефективність в відношенні подавлення продуктивної психотическої симптоматики;

2) активація дофамінових D₃-ауторецепторів в мезокортикальному тракті визначає ефективність в відношенні купування негативної симптоматики — як первинної, так і вторинної;

3) слабе зв'язування з D₂-рецепторами в нигростриатній системі визначає високу ступінь безпеки амисульприда в відношенні ризику розвитку екстрапірамідних побічних ефектів [5, 8, 10, 12, 21, 38].

Також слід підкреслити наявність сприятливих фармакокінетических параметрів у амисульприда. Препарат швидко всасується і швидко (в основному, в течение 24 ч.) виводиться з організму переважно нирками. В процесі біотрансформації він утворює два неактивних метаболіти і має низький потенціал міжлекарственого взаємодіяння в зв'язі з мінімальним зв'язуванням з цитохромом P450 і білками плазми [27], що априорно підвищує прогнозованість і безпеку лікування, в тому числі, в умовах поліпрагмації.

Многочисленні клінічні дослідження амисульприда виявили головне переважання даного препарату в ряду атипичних нейролептиків — виключально широту клініко-фармакологічесеских ефектів, сприятливе впливання на позитивну, негативну, афективну і когнітивну симптоматику.

Амисульприд виявився ефективним як при купуванні гострого психотического епізоду, так і в рамках стабілізуючої і підтримуючої терапії при оцінках по шкалам BPRS, PANSS і CGI [1, 10, 12, 14, 33, 36]. Згідно деяким даним, в більш високим дозам (до 800 мг/сутки) препарат більш ефективно впливає на позитивну симптоматику, а в більш низким (до 200 мг/сутки) — на негативну [34], що дозволяє диференційовано впливати на клініческу симптоматику в залежності від домінування того или іншого синдрому. Особливо важливо відзначити дію амисульприда в відношенні як первинної, так і вторинної негативної симптоматики [5, 10, 23].

В рамках порівняльних досліджень амисульприд продемонстрував більш виражену ефективність (при оцінці по числу респондентів після 6-місячного курсу лікування) по порівнянню з галоперидолом [36] і рисперидоном [40]. Крім того, амисульприд почав діяти швидше галоперидола (преимущественно, відповідь на терапію амисульпридом проявлявся в течение перших 2-х тижнів, що виключально важливо в ліченні гострого психотического епізоду) і був переважніше, ніж рисперидон, по суб'єктивній оцінці пацієнтів. Також амисульприд суттєво переверсив галоперидол по вираженості впливання на негативну [42] і афективну [35] симптоматику.

Поміж антипсихотического дії амисульприд має активуючі і антидепресивні властивості. В низких дозах — 50 мг/сутки — він може ефективно застосовуватися у пацієнтів з дистимією і депресією, в то время як високі (нейролептичесескі) дози (400—800 мг/сутки) не мають значимого клінічесеского дії на депресивну симптоматику [5, 30, 41]. Антидепресивне дію препарату порівняно з дією конвенційних антидепресантів — ТЦА (иміпрамін) [30] і СІОЗС (флуоксетин) [41]. Амисульприд також зменшує вираженість змішаних депресивно-бредових розладів [1].

Нарешті, не можна не згадати сприятливе впливання амисульприда на когнітивні порушення у пацієнтів з шизофренією з вираженою дефіцитною симптоматикою [46], що вигідно відрізняє даний препарат не тільки від конвенційних, но і від деяких атипичних нейролептиків.

Одно з головних переваг амисульприда — його достатньо високі параметри безпеки. Даний препарат сьогодні розглядається як один з найбільш безпесних атипиків. Для нього не характерні такі клінічесескі значимі побічні ефекти антипсихотическої терапії як метаболічесескі і серцево-судинні ускладнення, набір ваги, антихолінергічесеске дію. Серед можливих побічних ефектів амисульприда слід згадати ризик розвитку екстрапірамідних ускладнень в вигляді синдрому паркінсонізму і пізньої дискінезії, но тільки в верхній діапазоні доз (600—1000 мг/сутки). Профілактикою їх розвитку може бути застосування максимально низким ефективним дозувань, а також стратегія повільного титрування дози [3, 9, 22]. Також при прийомі амисульприда можливо розвиток гіперпролактинемії, однак ризик в даному випадку менший, ніж при прийомі рисперидону или оланзапіна [3, 25]. Достатньо часто при прийомі амисульприда виникають явища збудження ЦНС (бессонниця, збудження, тривожність), рідше відзначається парадоксальне седативне дію, однак в більшості випадків вони не являються клінічесескі значимими і не потребують відміни препарату.

Вибір дозового режиму при застосуванні амисульприда не представляє труднощів. При корекції переважно негативної симптоматики цілесобразно застосовувати дозу 100—300 мг/сутки; при загостреннях середньої тяжескі з наявністю поєднаної позитивної і негативної симптоматики — 400—800 мг/сутки (починаючи з 400 мг/сутки і підвищуючи до ефективної терапевтичесескої дози на 200 мг/сутки кожні два тижні і знизуючи до 400 мг/сутки на етапі стабілізуючої терапії. При гострих психотичесеских епізодах можливо збільшення дози до 1200 мг/сутки. При порушеннях

функции почек необходимо уменьшение дозы препарата на 50—60 % [1, 10].

В итоге, сегодня амисульприд может рассматриваться как препарат для лечения шизофрении с преобладанием как позитивной, так и негативной симптоматики, шизоаффективных расстройств в рамках всех форм лечебной стратегии: купирование острого психотического эпизода, стабилизированная и поддерживающая терапия. Многообразие клинико-фармакологических эффектов, высокая эффективность и достаточная безопасность амисульприда позволяют широко применять его в современной психиатрической практике.

Здесь важно остановиться еще на одном аспекте безопасности, исключительно значимом в психиатрии — выборе между брендовым и генерическим препаратом.

Как известно, генерический препарат содержит тот же активный ингредиент, что и оригинальный препарат, однако может отличаться от него набором вспомогательных веществ (неактивных ингредиентов, наполнителей, консервантов, красителей и др.), а также технологией производства. Во многих случаях эквивалентность генериков и брендов оценивается только по категории «биоэквивалентность» (фармакокинетическая эквивалентность), т. е. по выявленной идентичности в рамках основных фармакокинетических параметров. В то же время такие важнейшие сравнительные исследования как полномасштабная оценка фармацевтической и/или терапевтической эквивалентности достаточно редки. При этом активные субстанции для генерических препаратов нередко закупаются в развивающихся странах, мало доступных для действенного химико-аналитического контроля, и в силу несовершенных методов синтеза часто содержат примеси, продукты деградации и др., способные привести к клинически выраженным токсическим реакциям. Кроме того, большинство производителей генерических препаратов не проводят мониторинга их побочных эффектов, а используют данные оригинального препарата. Проведенный в конце 1980-х гг. в США под патронатом FDA (Food and Drug Administration) анализ показал, что до 20 % генерических препаратов на жестко регулируемом фармацевтическом рынке США не являются эквивалентными оригинальному препарату, а следовательно не могут служить его заменой [32]. Аналогичные данные были получены в конце 1990-х гг. в Великобритании [26].

В Украине доля генерических препаратов на рынке составляет свыше 90 % (для сравнения — в Германии — 60 %, в России — 75 %) [4], что придает данной проблеме особое значение. При анализе соотношения побочных эффектов бренд : генерик в Украине было установлено, что оно равняется 1:7, т. е. подавляющее большинство сообщений о побочных эффектах приходится именно на генерические препараты.

В психиатрии данная проблема особенно актуальна в силу комплексности и мультифакторности механизмов действия препаратов нейролептиков, необходимости длительного (часто многолетнего) их приема, сложности в подборе оптимального дозового режима, необходимости максимальной индивидуализации терапии и др. Поэтому при выборе того или иного антипсихотика при оценке по критерию риск/польза предпочтение следует отдавать оригинальному препарату.

Именно поэтому из препаратов амисульприда, представленных в Украине, следует обратить внимание на оригинальный препарат Солиан (Sanofi Wintrop Industrie,

Франция), на котором получена практически вся мировая доказательная база эффективности и безопасности амисульприда. Солиан выпускается в форме таблеток по 100 мг и 200 мг, а также в форме раствора для перорального применения (1 мл = 100 мг амисульприда). Последняя форма заслуживает особого упоминания в связи с тем, что из препаратов амисульприда в Украине представлена только Солианом, а также, учитывая следующие преимущества перорального раствора:

1) удобство применения как при купировании психомоторного возбуждения, так и при длительном лечении в условиях стационара;

2) отсутствие раздражающего воздействия на слизистые оболочки ЖКТ гипертонических концентраций, образующихся при растворении порошков или таблеток;

3) быстрота достижения и длительность поддержания активных концентраций в плазме в связи с наличием 2-х абсорбционных пиков амисульприда — через 1 ч. и через 3—4 ч. после приема [11].

В целом, разнообразие дозовых и лекарственных форм Солиана позволяет обеспечить важнейшее условие антипсихотической фармакотерапии — ее максимальную индивидуализацию, что способствует повышению комплаенса в процессе лечения. Это существенно расширяет его перспективы в отечественной психиатрии.

В заключение следует отметить, что дальнейшая разработка стратегий фармакотерапии атипичными нейролептиками, выявление их новых свойств и возможностей являются предметом интенсивных исследований в мире. В этом плане амисульприд представляется одним из наиболее перспективных препаратов данной группы, заслуживающим дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Абрамов В. А. Атипичный антипсихотик солиан (амисульприд): результаты исследования STAR / Абрамов В. А., Денисов В. М., Ряполова Т. Л. // Архів психіатрії. — 2007. — Т. 13, № 3—4. — С. 137—143.
2. Бурчинский С. Г. Клозапин (Лепонекс): клинико-фармакологические особенности и место в современной психиатрии / С. Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. — 2003. — Т. 11, вип. 4 (37). — С. 45—49.
3. Бурчинский С. Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками / С. Г. Бурчинский // НейроNews. — 2010. — № 5. — С. 37—41.
4. Наскільки безпечні ліки, які застосовуються в Україні? / [Вікторов О. П., Матвєєва О. В., Яйченя В. П. та ін.] // Аптека. — 2007. — № 33. — С. 23.
5. Григорьева Е. А. Особенности действия атипичного нейролептика амисульприда / Е. А. Григорьева, А. С. Рицков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2004. — Т. 104, № 6. — С. 59—64.
6. Козловский В. Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии / В. Л. Козловский // Обзор. психиат. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева. — 2004. — № 4. — С. 3—6.
7. Козловский В. Л. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении / В. Л. Козловский, М. Ю. Попов // Соц. и клин. психиатрия. — 2004. — № 14. — С. 97—102.
8. Маляров С. А. Где мы спустя столетия? / С. А. Маляров // Здоров'я України. — 2005. — № 23—24. — С. 5—11.
9. Маляров С. А. Переносимость антипсихотических средств / С. А. Маляров // НейроNews. — 2010. — № 2. — С. 43—45.
10. Мангуби В. А. Особенности терапии больных с первыми психотическим эпизодом / В. А. Мангуби // Там же. — 2010. — № 1. — С. 11—13.
11. Мангуби В. А. Первичный психотический эпизод: новые лекарственные формы как альтернатива инъекциям / В. А. Мангуби // Здоров'я України. — 2011. — № 4 (19). — С. 32—33.

12. Марута Н. А. Проблемы оказания помощи больным с первым психотическим эпизодом / Н. А. Марута // *НейроNews*. — 2009. — № 2. — С. 13—15.
13. Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С. Н. Мосолов // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — Т. 12, № 10. — С. 23—28.
14. Мортимер А. М. Как мы выбираем между атипичными антипсихотиками? Преимущества амисульприда / А. М. Мортимер // *Психічне здоров'я*. — 2004. — № 2. — С. 47—51.
15. Нуллер Ю. Л. Практические аспекты психофармакотерапии: трудности и ошибки / Ю. Л. Нуллер // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2002. — № 4. — С. 16—18.
16. Петрова Н. Н. К вопросу об экономической и клинической эффективности фармакотерапии больных шизофренией / Петрова Н. Н., Шигапов Д. Ю., Беляков А. А. // *Обзор психиат. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева*. — 2006. — № 4. — С. 23—30.
17. Попов М. Ю. Общие принципы выбора антипсихотического препарата при терапии шизофрении // Там же. — 2006. — № 4. — С. 13—22.
18. Принципы и практика психофармакотерапии. — Киев: Ника-центр, 1999. — 725 с.
19. Раевский К. С. Нейролептики и антидепрессанты: состояние проблемы на рубеже столетий // *Международный медицинский журнал*. — 2002. — № 1—2. — С. 192—198.
20. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. // *Amer. J. Psychiat.* — 2004. — Vol. 161, suppl. 2. — P. 1—114.
21. Balestrieri M. Efficacy and safety of novel antipsychotics: a critical review / Balestrieri M., Vampini C., Bellantuono C. // *Human Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 499—512.
22. Coulouvrat C. Safety of amisulpride (solian) : a review of 11 clinical studies / C. Coulouvrat, L. Dondey-Nouvel // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 209—218.
23. Danion J.-M. Improvement of schizophrenics patients with primary negative symptoms treated with amisulpride / Danion J.-M., Rein W., Fleurot O. // *Amer. J. Psychiat.* — 1999. — Vol. 156. — P. 610—616.
24. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenias. Part 1: active treatment of schizophrenia / [Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al.] // *World J. Biol. Psychiat.* — 2005. — Vol. 6. — P. 132—191.
25. Gardner D. M. Novel neuroleptics. A critical review / Gardner D. M., Baldessarini R. J., Waraich P. // *Can. Med. Ass. J.* — 2005. — Vol. 172. — P. 1703—1711.
26. Generic medicines — can quality be assured? // *Drug Ther. Bull.* — 1997. — Vol. 35. — P. 9—11.
27. Amisulpride does not inhibit cytochrome P450 isozymes / [Gillet G., Dormerque M., Canal M. et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10, suppl. 3. — P. 331.
28. Juruena M. F. Specific mechanism of action of amisulpride in the treatment of schizophrenia and correlation with clinical response and tolerability / Juruena, M. F.; Sena, E. P.; De Oliveira, I. R. // *J. Receptor, Ligand & Channel Res.* — 2011. — Vol. 4. — P. 49—55.
29. Kerwin R. W. Role of atypical antipsychotics in schizophrenia / R. W. Kerwin // *Schizophr. Bull.* — 2001. — Vol. 25. — P. 281—282.
30. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression / [Lecrubier Y., Boyer P., Tutjanski S. et al.] // *J. Affect. Dis.* — 1997. — Vol. 43. — P. 95—103.
31. Mortimer A. M. Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride / A. M. Mortimer // *Neuropsychiat. Dis. Treat.* — 2009. — Vol. 5. — P. 267—277.
32. Nightingale S. L. Generic drugs and the prescribing physician / S. L. Nightingale, J. C. Morrison // *JAMA*. — 1987. — Vol. 258. — P. 1200—1204.
33. Paillere-Martinot M. — L., Lecrubier Y. et al. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride // *Amer. J. Psychiat.* — 1994. — Vol. 152. — P. 130—133.
34. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with pre-synaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity / [Perrault G. H., Depooneere R., Morel E. et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1997. — Vol. 280. — P. 73—82.
35. Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia / [Peuskens J., Moller H.-J., Puech A. et al.] // *World J. Biol. Psychiat.* — 2001. — Vol. 2., suppl. 1. — P. 21—28.
36. Puech A. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs haloperidol / Puech A., Fleurot O., Rein W. // *Acta Psychiat. Scand.* — 1998. — Vol. 98. — P. 65—72.
37. Pharmacological profile of amisulpride, an atypical neuroleptic which preferentially blocks presynaptic D2/D3 receptors / [Scatton B., Perrault G., Sanger D. J. et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 1994. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 242S.
38. Amisulpride : from animal pharmacology to therapeutic action / [Scatton B., Claustre Y., Cudennec A. et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1997. — Vol. 12, suppl. 2. — P. 29—36.
39. Schoemaker H., Claustre Y., Page D. et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity / [Schoemaker H., Claustre Y., Page D. et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1997. — Vol. 280. — P. 83—97.
40. Amisulpride vs risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study / [Sechter D., Peuskens J., Fleurot O. et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2002. — Vol. 27. — P. 1071—1081.
41. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia and major depression in partial remission: a double-blind, comparative study / E. Smeraldi // *J. Affect. Dis.* — 1998. — Vol. 48. — P. 47—56.
42. One-year, low dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol / [Speller J. C., Barnes T. R. E., Curson D. A. et al.] // *Brit. J. Psychiat.* — 1997. — Vol. 171. — P. 564—568.
43. Stahl S. M. *Essential psychopharmacology* / S. M. Stahl. — Cambridge : Univ. Press, 1996. — 379 p.
44. Stahl S. M. *Psychopharmacology of Antipsychotics* / S. M. Stahl. — London: M. Dunitz, 1999. — 226 p.
45. Tamminga C. A. Treatment mechanisms: traditional and new antipsychotic drugs / C. A. Tamminga // *Dial. Clin. Neurosci.* — 2000. — Vol. 2. — P. 281—286.
46. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome / [Vaiva G., Thomas P., Llorca P. et al.] // *Psychiat. Res.* — 2002. — Vol. 115. — P. 37.

Надійшла до редакції 18.07.2012 р.

С. Г. Бурчинський

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ)

Проблема вибору атипичного нейролептика: клініко-психофармакологічні аспекти

В статті проаналізовані фармакологічні та фармакотерапевтичні аспекти застосування атипичних нейролептиків. Особливу увагу приділено одному з найперспективніших засобів зазначеної групи — амисульприду. Розглянуті механізми дії, клінічні можливості та досвід застосування амисульприду в психіатричній практиці. Обґрунтована доцільність вибору амисульприду (Соліану) в якості інструменту першої лінії терапії при різних клінічних формах шизофренії як ефективного та безпечного атипичного нейролептика.

Ключові слова: Атипіві нейролептики; шизофренія; амисульприд.

S. G. Burchinsky

State institution "Institute of Gerontology named after D. F. Chebotar'ov of the NAMS of Ukraine" (Kyiv)

Problem of choice of atypical neuroleptics: clinical-psychopharmacological aspects

In the present paper pharmacological and pharmacotherapeutic aspects of use of atypical neuroleptics have been analyzed. A main attention paid to one of the most perspective drug of above mentioned group — amisulpride. Mechanisms of action, clinical possibilities and experience of use of amisulpride in psychiatric practice have been looked. Expediency of choice of amisulpride (Solian) as a first line drug in therapy of different clinical forms of schizophrenia as effective and safe neuroleptics has been grounded.

Key words: Atypical neuroleptics; schizophrenia; amisulpride.