



Амисульприд с позиции эффективности и безопасности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты клинических исследований применения амисульприда при шизофрении. Цель работы — анализ применения амисульприда при различных формах шизофрении с позиции эффективности и безопасности применения на основании результатов проведённых клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Амисульприд — атипичный антипсихотик, отличающийся уникальным рецепторным профилем и рядом необычных фармакологических свойств от других известных атипичных антипсихотиков (в частности, он является парциальным 5HT₄-агонистом, парциальным агонистом GHB рецепторов, мощным антагонистом 5HT₇-рецепторов). Он обладает антидепрессивной, анксиолитической, анальгетической и противорвотной активностью, имеет малую вероятность возникновения экстрапирамидных нежелательных явлений и проявляет высокую эффективность в устранении негативной симптоматики, когнитивных и депрессивных нарушений при шизофрении и других психозах. Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза, а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания). Амисульприд также продемонстрировал эффективность при резистентности к другим антипсихотикам. При комбинированном применении с клозапином он не только усиливает антипсихотическое действие клозапина, но и уменьшает гиперсаливацию, вызываемую клозапином. Согласно результатам представленных клинических исследований, назначение амисульприда оказывает положительное действие как на позитивную симптоматику, так и на негативные проявления шизофрении.

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. Амисульприд не вступает во взаимодействие с какими-либо лекарственными препаратами, что также является большим преимуществом препарата. В ряде работ сообщается, что при приёме амисульприда в дозе до 800 мг практически не фиксируется экстрапирамидных нарушений. В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульприда способность вызывать прибавку массы тела минимальна.

Ключевые слова: антипсихотические средства; психолептики; шизофрения; амисульприд; эффективность; безопасность фармакотерапии; нежелательные реакции; побочные эффекты; клинические исследования

Для цитирования: Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Амисульприд с позиции эффективности и безопасности. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):4–15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-4-15>. EDN: AUVDRF

Поступила: 19.03.2025. **В доработанном виде:** 31.05.2025. **Принята к печати:** 15.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Amisulpride from the standpoint of efficacy and safety

Alexander L. Khokhlov, Julia V. Rybachkova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The article presents the results of clinical studies of amisulpride use in schizophrenia. The aim of the work is to analyze the use of amisulpride in various forms of schizophrenia from the standpoint of efficacy and safety of use based on the results of clinical studies published in the scientific literature. Amisulpride is an atypical antipsychotic with a unique receptor profile and a number of unusual pharmacological properties from other known atypical antipsychotics (in particular, it is a partial 5HT₄-agonist, a partial GHB receptor agonist, a potent 5HT₇-receptor antagonist). It has antidepressant, anxiolytic, analgesic and antiemetic activity, has a low probability of extrapyramidal adverse events and is highly effective in eliminating negative symptoms, cognitive and depressive disorders in schizophrenia and other psychoses. There is evidence of the effectiveness of amisulpride in relation to aggression, hostility, anxiety symptoms often observed in acute exacerbation of schizophrenic psychosis, as well as in affective disorders (major depressive episode, dysthymia, mania). Amisulpride has also demonstrated effectiveness in resistance to other antipsychotics. When used in combination with clozapine, it not only enhances the antipsychotic effect of clozapine, but also

reduces hypersalivation caused by clozapine. According to the results of the presented clinical studies, the administration of amisulpride has a positive effect on both the positive symptoms and the negative manifestations of schizophrenia.

The safety profile of amisulpride is unique in comparison with both classical and atypical antipsychotics. The low degree of biotransformation, the absence of active metabolites and predominant renal excretion make it possible to prescribe the drug even to patients with impaired liver function and elderly patients. Amisulpride does not interact with any medications, which is also a big advantage of the drug. A number of studies report that when taking amisulpride at a dose of up to 800 mg, extrapyramidal disorders are practically not recorded. Unlike most atypical antipsychotics, amisulpride has minimal ability to cause weight gain.

Keywords: antipsychotics; psycholeptics; schizophrenia; amisulpride; efficacy; safety of pharmacotherapy; adverse reactions; side effects; clinical trials

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova JV. Amisulpride from the standpoint of efficacy and safety. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(2):4–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-4-15>. EDN: AU-VDRF

Received: 19.03.2025. **Revision received:** 31.05.2025. **Accepted:** 15.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Амисульприд является производным бензамида, характеризуется селективной аффинностью к D_2 - и D_3 -дофаминергическим рецепторам и практически не взаимодействует с адренергическими, холинергическими, гистаминергическими и серотонинергическими рецепторами [1].

Амисульприд — атипичный антипсихотик, отличающийся уникальным рецепторным профилем и рядом необычных фармакологических свойств от других известных атипичных антипсихотиков (в частности, он является парциальным $5HT_4$ -агонистом, парциальным агонистом GHB рецепторов, мощным антагонистом $5HT_7$ -рецепторов). Он обладает антидепрессивной, анксиолитической, анальгетической и противорвотной активностью, имеет малую вероятность вызывания экстрапирамидных побочных явлений и проявляет высокую эффективность в устранении негативной симптоматики, когнитивных и депрессивных нарушений при шизофрении и других психозах.

Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза [2–4], а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания) [2, 5–9].

Также эффективен при резистентности к другим антипсихотикам и может применяться в комбинации с клозапином, причём в такой комбинации он не только усиливает антипсихотическое действие клозапина, но и уменьшает гиперсаливацию, вызываемую клозапином [10].

В России амисульприд применяется с 2004 года. Заключение представленных клинических исследований относительно эффективности амисульприда

совпадают: назначение препарата оказывает положительное действие как на позитивную симптоматику, так и на негативные проявления шизофрении.

Профиль безопасности амисульприда уникален в сравнении как с классическими, так и атипичными антипсихотиками [11, 12]. Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным [11, 13]. Амисульприд не вступает во взаимодействие с какими-либо лекарственными препаратами, что также является большим преимуществом препарата [12, 14, 15].

В ряде работ сообщается, что при приёме амисульприда (в дозе до 800 мг) практически не фиксируется экстрапирамидных нарушений (ЭПР) [2, 16].

В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульприда способность вызывать прибавку массы тела минимальна [17].

Цель работы / Objective — анализ применения амисульприда при различных формах шизофрении с позиции эффективности и безопасности применения на основании результатов проведённых клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Фармакодинамический профиль амисульприда / Pharmacodynamic profile of amisulpride

Амисульприд — один из наиболее часто используемых в европейских странах атипичных антипсихотиков III поколения, относящийся к группе замещённых бензамидов.

Фармакодинамический профиль амисульприда обусловлен селективной и преимущественной аф-

финностью к подтипам D_2 - и D_3 -дофаминовых рецепторов лимбической системы. Амисульприд не имеет аффинности к серотониновым и другим нейрорецепторам, таким как гистаминовые, холинергические и адренергические рецепторы [1].

Оставаясь специфическим антагонистом дофаминовых рецепторов, амисульприд, тем не менее считается атипичным нейролептиком за счёт того, что в дозах 50–300 мг/сут препарат взаимодействует преимущественно с пресинаптическими D_2/D_3 -рецепторами в мезокортикальной области, увеличивая передачу дофамина в префронтальном кортексе и, обеспечивая тем самым редукцию негативной симптоматики у больных шизофренией. В более высоких дозах (400–800 мг/сут) амисульприд проявляет антагонизм в отношении как пре- так и постсинаптических дофаминовых рецепторов в мезолимбических отделах, оказывая антипсихотическое действие [18].

Кроме того, амисульприд в основном связывается с рецепторами, локализующимися в лимбических и гиппокампальных структурах, участвующих в формировании аффективного поведения, а не с рецепторами стриарной системы, которые вовлечены в активность экстрапирамидной системы. Этим объясняется невысокий риск развития экстрапирамидных нежелательных эффектов при применении препарата, что характерно для атипичных антипсихотических средств [19].

Нейроэндокринные эффекты амисульприда / Neuroendocrine effects of amisulpride

Повышение уровня пролактина в плазме связано с антагонизмом рецепторов D_2 [20]. Было обнаружено, что повышение уровня пролактина было значительно больше при приёме амисульприда, чем при приёме других атипичных препаратов (рисперидон, оланзапин и кветиапин) в двухнедельном исследовании у пациентов с шизофренией [20]. Не было обнаружено никакой корреляции между уровнем пролактина и дозировкой [20], и гиперпролактинемия была зарегистрирована у пациентов, получавших амисульприд в дозе 50 мг/сутки в качестве дополнения к терапии антидепрессантами [21].

Фармакодинамический профиль амисульприда / Pharmacodynamic profile of amisulpride

В ряде психометрических и/или когнитивных тестов молодые (в возрасте 18–35 лет) [22, 23] или пожилые (в возрасте 65–80 лет) [24] здоровые добровольцы показали лучшие результаты при однократном или многократном приёме амисульприда (50–400 мг/день), чем при приёме галоперидола

(2–4 мг/день). Кроме того, однократные дозы амисульприда 50 или 200 мг не усиливали пагубное воздействие алкоголя (этанола) 0,8 г/кг или лоразепама 2 мг на психометрические или когнитивные показатели у добровольцев [25, 26]. У 12 добровольцев, лишённых сна, амисульприд 50 мг/день в течение 4 дней не оказывал пагубного воздействия на психомоторные и когнитивные функции [27].

Обзор эффективности амисульприда в клинической практике / Review of the effectiveness of amisulpride in clinical practice

Амисульприд рекомендован в качестве приоритетного средства для лечения как острых, так и хронических форм шизофрении [28–35]. 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 [36, 37]. Согласно результатам ряда работ, антинегативное действие амисульприда превосходит таковое у большинства атипичных нейролептиков [32].

Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на нейро-когнитивный дефицит. Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза [2–4], а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания) [2, 5–9].

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 [5].

Амисульприд также оказался высокоэффективен при терапии депрессивной и негативной симптоматики у пациентов, предположительно находящихся в продромальной фазе развития шизофрении (prodromal phase patients) или имеющих высокий клинический либо семейный риск манифестации психоза — ultrahigh risk patients [38].

В другой работе показано, что амисульприд у больных шизофренией с депрессивной и негативной симптоматикой, резистентных к монотерапии, можно безопасно сочетать с дофаминергическими агонистами (перголидом, прамипексолом), при этом усиливается антидепрессивное и антинегативное

действие, уменьшается гиперпролактинемия и не происходит усиления продуктивной симптоматики шизофрении, в частности, описан пациент, у которого ремиссии удалось достичь только при таком сочетании [39].

**Применение амисульприда для купирования
острых психозов при шизофрении /
*The use of amisulpride for the relief of acute
psychosis in schizophrenia***

Традиционная оценка клинических эффектов амисульприда при купировании острого психоза базируется на сравнении эффектов этого препарата с эталонными нейролептиками, в первую очередь с типичным — галоперидолом [18] и атипичным — рисперидоном [40].

В подавляющем большинстве работ констатируется превосходство амисульприда над классическими антипсихотиками [3, 37, 41, 42]. 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, *Moller HJ с соавт.* отмечали улучшение на 48 и 38% соответственно при оценке среднего показателя суммарного балла по шкале BPRS (краткая психиатрическая оценочная шкала, The Brief Psychiatric Rating Scale). 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 (шкала общего клинического впечатления, Clinical Global Impression Scale) — 62 против 44% ($p=0,014$). При оценке по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов, The Positive and Negative Syndrome Scale) обнаруживается, что амисульприд так же эффективен, как и галоперидол в отношении редукции позитивной симптоматики и более эффективен при снижении 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 отмечали 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 зафиксировано большее снижение среднего балла в группе, получавшей амисульприд (39 и 31% в группе рисперидона, $p=0,09$). Количе-

ство баллов при оценке показателей ответной реакции на лечение по шкале CGI-I в обеих группах также приблизительно одинаково (67 и 59% соответственно).

Кроме того, в ряде публикаций сообщается о преимуществе амисульприда по сравнению с оланзапином [11] и флупентиксолом [43] при купировании острых продуктивных симптомов шизофрении. При достаточной продолжительности курсов терапии (не менее 6–8 недель) амисульприд демонстрировал гармоничное воздействие на весь спектр позитивных нарушений [44].

Особого внимания заслуживает работа *Bertolin GJ с соавт.*, в которой проводилась оценка скорости развития терапевтического эффекта амисульприда при купировании острого шизофренического психоза. По заключению исследователей выявлялось 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 [45].

Эффективность амисульприда при терапии острых состояний у пациентов, страдающих шизофренией, была продемонстрирована в нескольких рандомизированных двойных-слепых сравнительных исследованиях. Было установлено, что амисульприд в дозах 600–1000 мг/сут обладал приблизительно одинаковой эффективностью по сравнению с галоперидолом (15–20 мг/сут), флупентиксолом (15–20 мг/сут) и рисперидоном (8 мг/сутки) в отношении острой психотической симптоматики (оценка редукции кластеров позитивных симптомов шкал BPRS и PANSS). При этом терапия амисульпридом отличалась лучшей переносимостью. Экстрапирамидные и эндокринные побочные эффекты, а также увеличение веса возникали значительно реже при применении амисульприда, чем при приёме упомянутых препаратов сравнения [3].

**Применении амисульприда при хронических
психозах / *The use of amisulpride in chronic psychosis***

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) [46]. Отчётливое улуч-

шение психического состояния по подшкале CGI-I регистрировалось уже к концу 4-й недели (на 28-й день) лечения, при этом терапевтический эффект нарастал по мере продолжения приёма препарата. У пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии, «значительное» или «выраженное» улучшение психического состояния отмечено в шести наблюдениях. При этом статистически значимые изменения в выраженности суммарной глобальной оценки по шкале PANSS регистрировались уже к 28-му дню терапии (степень редукции психопатологической симптоматики составляла уже 26% от исходного уровня). К 84-ому дню наблюдения суммарный показатель шкалы уменьшался на 36% ($p < 0,05$) от начального состояния.

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

Результаты двух открытых сравнительных исследований продолжительностью 12 месяцев и выполненных на выборках больных с хронической или субхронической формой шизофрении, также свидетельствовало 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; $p=0,004$) [15, 42].

Одним из важнейших свойств современного антипсихотического средства является его эффективность при поддерживающей терапии больных шизофренией, как в отношении редукции остаточных продуктивных и негативных расстройств, так и в плане предотвращения повторных обострений, при условии хорошей переносимости длительной психофармакотерапии. Сравнение поддерживающей терапии амисульпридом и галоперидолом в течение года показало, что длительное применение амисульприда приводило к более выраженной редукции

негативной симптоматики на фоне сохраняющегося улучшения общего состояния, меньшему числу экстрапирамидных побочных эффектов, лучшему социальному функционированию и более высокому качеству жизни.

Сопоставление амисульприда и рисперидона при 6-месячной поддерживающей терапии больных шизофренией было в пользу амисульприда при оценке числа респондеров (редукция общего балла PANSS и BPRS на 50% и более) и частоты некоторых побочных эффектов (повышение веса, эндокринные и сексуальные нарушения), несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении редукции общих баллов PANSS и BPRS и количества экстрапирамидных побочных эффектов [47].

Антидефицитарное (антинегативное) действие амисульприда / Antideficient effect of amisulpride

С момента внедрения амисульприда в клиническую практику продолжается накопление опыта по применению препарата 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 исследований, 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 [37, 48–51].

В 12-месячное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведённое *Loo H и соавт.*, включён 141 больной (средний возраст 34 ± 10 лет) с хронической (длительность заболевания до начала исследования в среднем $10,2 \pm 8,6$ года) формой шизофрении с преобладанием негативной симптоматики (высокие показатели по шкале оценки негативных проявлений — SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms), при отсутствии или незначительной выраженности позитивной симптоматики (низкий балл по шкале оценки позитивных проявлений — SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms). У 69 пациентов на фоне приёма амисульприда (100 мг/сут) к концу 6-го месяца выявлено 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 выявлялись до-

стоверные 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 были обнаружены при оценке шкалы CGI-I («существенное» или «выраженное» улучшение) — 46 и 19% соответственно ($p < 0,004$). Достоверное улучшение показателя по шкале GAF также отмечалось в группе, получавшей амисульприд (соответственно 11,5 и 4,7 для плацебо; $p < 0,03$). В дальнейшем клиническое улучшение сохранялось на протяжении ещё 6 месяцев исследования у 45 больных, получавших амисульприд, в то время как в группе плацебо обнаруживалась тенденция к нарастанию частоты обострений.

В одногодичном исследовании *Speller J и соавт.* принимали участие стационарные (длительность госпитализации 3–4 года; средняя длительность 35 лет) больные 35–76 лет (средний возраст 63 года) с хронической формой шизофрении (длительность заболевания 9–55 лет; средняя длительность 37 лет). У всех больных верифицирована негативная симптоматика умеренной или выраженной тяжести. В группе, получавшей амисульприд, по шкале SANS отмечалась тенденция к более значительному снижению таких показателей, как «аффективная тупость» и «безволие/апатия» ($p=0,08$ и $p=0,07$ соответственно) [52].

Результаты ещё нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований продемонстрировали преимущественную эффективность амисульприда в низких дозах (50–300 мг/сутки) у больных с хроническим течением шизофрении и преобладанием негативной симптоматики в сравнении с флупентиксолом [43, 49, 51] и zipразидоном [53].

Применение амисульприда при резистентных формах шизофрении / The use of amisulpride in resistant forms of schizophrenia

Комбинированное использование атипичных нейролептиков с различными профилями рецепторной активности представляет собой многообещающий подход для преодоления резистентности к антипсихотической терапии, и исследования подтверждают его эффективность. По данным *Croissant B и соавт.* с этой целью наиболее оправданным является назначение комбинации амисульприда и клозапина [54].

Ziegenbein M и соавт., оценивающие эффективность комбинированной терапии (клозапин + амисульприд) у 15 больных шизофренией с терапевтической резистентностью, показали, 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 снижения инициальной дозировки клозапина в среднем на 15% (до уровня менее 500 мг/сут). Кроме того, дополнительное назначение амисульприда приводило к двукратному снижению числа таких нежелательных явлений как увеличение массы тела, гиперсаливация и седация [55, 56]. При этом новых нежелательных эффектов в дополнение к отмечавшимся при предшествующей терапии клозапином не наблюдалось [57–60].

Существуют отдельные данные о положительном опыте преодоления терапевтической резистентности при совместном назначении амисульприда с оланзапином, рисперидоном и zipразидоном [30, 58, 61–63].

В другой работе при сравнении амисульприда с плацебо и имипрамином при лечении терапевтически резистентных депрессий было показано, что амисульприд гораздо эффективнее плацебо и по эффективности сопоставим с имипрамином, но при этом имеет лучшую переносимость, и частота отказа от терапии из-за нежелательных эффектов или непереносимости была ниже при терапии амисульпридом, чем при терапии имипрамином. Существуют данные, что амисульприд также эффективен при атипичной депрессии [64].

Согласно Кокрейновскому систематическому анализу, амисульприд эффективен в лечении большого депрессивного расстройства и дистимии [65].

Другими авторами показано, что малые дозы амисульприда (50 мг/сутки), преимущественно блокирующие пресинаптические D_2 -рецепторы и тем самым увеличивающие дофаминергическую нейротрансмиссию, способны эффективно потенцировать антидепрессивное действие такого селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), как флувоксамин [66].

Применение амисульприда при аффективных расстройствах (психозы, дистимия) / The use of amisulpride in affective disorders (psychosis, dysthymia)

Одним из перспективных препаратов для терапии различных форм аффективных расстройств является амисульприд. Его эффективность была продемонстрирована во многих исследованиях, особенно

в лечении большого депрессивного эпизода, депрессивного астении, апатико-абулического психоза, постпсихотической депрессии, дистимии и даже мании [67–75]. Хотя некоторые авторы подчёркивают, что действие амисульприда больше связано с антиастеническим, стимулирующим и анксиолитическим эффектом, нежели с собственно тимолептическими свойствами [67].

Амисульприд продемонстрировал высокую эффективность в лечении смешанных тревожно-депрессивных расстройств (на 15,1%; $p < 0,01$). За четыре недели терапии было отмечено статистически значимое снижение выраженности симптомов тревоги на 20,5% и напряжённости на 19,9% ($p < 0,05$), а также уменьшение общей тяжести тревожных состояний. У больных с маниакальным аффектом к 28–30-му дню были достигнуты упорядочивание поведения, нивелирование манерности, гримасничанья, проявлений импульсивности [46]. Эти данные подчеркивают потенциал амисульприда как эффективного средства для комплексного подхода к лечению пациентов с такими нарушениями.

Анализ нескольких исследований позволил сравнить эффективность амисульприда с другими препаратами, такими как галоперидол, флупентиксол и рисперидон, в отношении уменьшения депрессивной симптоматики (по субшкале оценки тревоги — депрессии шкалы BPRS). Результаты показали, что амисульприд обладает преимуществом перед галоперидолом и флупентиксолом в снижении выраженности тревожно-депрессивных симптомов. При этом различия между амисульпридом и рисперидоном были незначительными и не достигли статистической значимости [6, 8, 70].

Изучение влияния амисульприда на депрессивные расстройства, возникающие в рамках шизофрении, выявило его значительные преимущества по сравнению с рисперидоном и галоперидолом. Амисульприд демонстрировал не только большую скорость наступления лечебного эффекта, но и его большую выраженность. Это свидетельствует о высокой эффективности амисульприда в устранении депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [76].

Результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали эквивалентную эффективность амисульприда и оланзапина в лечении постпсихотической депрессии, демонстрируя сходную динамику снижения депрессивных симптомов и улучшения общего состояния пациентов на протяжении 8 недель терапии [77].

Публикации некоторых авторов указывают на сопоставимость тимолептических свойств амисуль-

прида с некоторыми классическими антидепрессантами [78, 79].

Имеются данные об эффективности амисульприда как в купировании мании, так и долгосрочной терапии биполярного аффективного расстройства.

В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании для купирования мании комбинация амисульприда (400–800 мг/сутки) с вальпроатом не уступала по эффективности аналогичной комбинации галоперидола (5–15 мг/сутки) с вальпроатом на протяжении 3 месяцев терапии. Уровень положительных реакций достигал 72,6% против 65,5% при существенном преимуществе амисульприда с позиции безопасности и переносимости [80].

Долгосрочная эффективность амисульприда (200–800 мг/сутки) в течение 3–9 месяцев оценивалась 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. Согласно проведенному исследованию выявлено статистически достоверное ($p < 0,02$) сокращение числа повторных маний, смешанных и депрессивных эпизодов на фоне применения амисульприда. Частота эпизодов с высокой степенью достоверности снизилась с 21 эпизода за 129 человеко-месяцев (уровень 0,16 в месяц) до 3 эпизодов за 57 человеко-месяцев [81], что свидетельствует о высоком уровне эффективности препарата в длительной профилактике рецидивов.

При сравнении амисульприда с ацетил-L-карнитином известным антидепрессивным агентом, в терапии дистимии, оба препарата показали сравнимую эффективность, при этом переносимость ацетил-L-карнитина была несколько лучше, однако переносимость амисульприда также была хорошей [75].

А по данным обзора *Montgomery S.* амисульприд сравним по эффективности с традиционными антидепрессантами и значительно отличается от плацебо в терапии большой депрессии и дистимии, при этом он эффективнее сертралина в терапии именно тех симптомов, которые, как предполагается, связаны с нарушениями дофаминергической нейротрансмиссии (апатия, ангедония, снижение энергии, мотивации, когнитивные нарушения) [70].

Если говорить о педиатрической практике, то препаратами выбора у молодых пациентов с шизофренией, как известно, являются атипичные антипсихотики, к которым относится и амисульприд. Применение амисульприда в детской и подростковой практике показало высокую результативность

этого антипсихотика в дозе от 150 мг до 800 мг/сут в зависимости от возраста при воздействии как на позитивную, так и негативную симптоматику при шизофрении, а также детском аутизме процессуального генеза.

Обзор безопасности амисульприда по результатам клинических исследований / Review of the safety of amisulpride based on the results of clinical trials

Амисульприд выделяется уникальным профилем безопасности среди классических и атипичных антипсихотиков [11, 12]. Особенности фармакокинетики препарата включают низкую степень метаболизма, отсутствие активных метаболитов и преимущественно почечный путь выведения, что расширяет возможность его назначения пациентам с заболеваниями печени и пожилым людям [11, 13]. Отсутствие межлекарственных взаимодействий является дополнительным преимуществом препарата, особенно у коморбидных пациентов, что безусловно, повышает уровень приверженности терапии [12, 14, 15].

Важным аспектом безопасности амисульприда является низкая вероятность развития экстрапирамидных синдромов (ЭПС). Даже при высоких дозировках (до 800 мг) частота ЭПС минимальна и не связана с увеличением дозы. Это выгодно отличает амисульприд от большинства традиционных антипсихотиков, известных своими неврологическими побочными эффектами [3].

Таким образом, амисульприд обеспечивает высокий уровень безопасности и комфорт для пациентов, позволяя успешно применять его в широком диапазоне дозировок и возрастных групп.

Влияние амисульприда на экстрапирамидные расстройства / The effect of amisulpride on extrapyramidal disorders

Метаанализ 11 исследований подтвердил уникальные характеристики амисульприда в плане безопасности в виде статистически значимого уменьшения частоты возникновения экстрапирамидных расстройств по сравнению с другими антипсихотиками [30, 31, 34, 35].

Согласно проведенному исследованию *Speller J и соавт.* отмечалось резкое увеличение потребности в назначении антихолинергических препаратов для устранения симптомов паркинсонизма у пациентов, принимающих галоперидол, по сравнению с терапией амисульпридом ($p < 0,001$). Более того, при приеме амисульприда в низких дозах (100 мг в сутки) частота назначения препаратов для лечения паркинсониз-

ма близка к таковой в группе плацебо (соответственно 16 и 10%) [52].

Результаты других исследований также выявили существенно более низкие показатели ЭПР у пациентов, получавших амисульприд как через 4 месяца ($p < 0,001$), так и 12 месяцев ($p = 0,0001$), по сравнению с теми, кому назначали галоперидол. Кроме того, общее количество случаев внезапной поздней дискинезии было заметно ниже в группе амисульприда (3,3 против 8,5% для галоперидола, $p = 0,034$) [42, 47].

Другие исследования отмечали одинаковую частоту развития ЭПР у пациентов на фоне применения как амисульприда, так и рисперидона, при этом амисульприд был ассоциирован с меньшей частотой увеличения массы тела ($p < 0,0001$) и редкими случаями нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [37].

Влияние амисульприда на массу тела / The effect of amisulpride on body weight

Вопрос набора массы тела является важной проблемой при длительном применении антипсихотических препаратов, особенно атипичных. Большинство современных антипсихотиков способны вызывать заметное увеличение веса, что ограничивает их использование в определенных группах пациентов.

Амисульприд, напротив, характеризуется минимальной способностью вызывать прибавку массы тела [17]. Согласно различным источникам, среднее увеличение веса при его приеме составляет всего около 1,4 кг, и это наблюдается лишь у небольшой доли пациентов (7–11%) [49]. Многие исследователи вообще не сообщают о случаях значительной прибавки массы тела при использовании амисульприда [42, 47, 52, 82].

Влияние амисульприда на эндокринные и сексуальные расстройства / The effect of amisulpride on endocrine and sexual disorders

Гиперпролактинемия, вызванная приемом высоких доз амисульприда, упоминается в отдельных источниках, однако большинство исследований не обнаруживают существенных проблем с эндокринной системой у пациентов, принимающих этот препарат [3, 52].

В исследованиях *Carriere P и соавт.*, *Colonna L и соавт.* обнаружено схожее процентное соотношение эндокринных нарушений у пациентов, получавших амисульприд и галоперидол (соответственно 4 и 3% в первом, 5 и 2% во втором исследованиях), что свидетельствует о низкой вероятности развития такого осложнения [42, 47].

Аналогичные результаты получены при сравнении амисульприда с рисперидоном, где частота эндокринных расстройств оказалась почти идентичной (соответственно 4 и 6%) [12, 81].

Влияние амисульприда на сердечно-сосудистую систему / The effect of amisulpride on the cardiovascular system

Вопрос изменения интервала QTc при применении амисульприда остается предметом дискуссий. Некоторые исследования утверждают, что амисульприд не вызывает значимых изменений этого параметра [83], тогда как другие отмечают случаи удлинения интервала QTc, особенно при высоких дозах препарата [84].

Сообщаются редкие случаи синусовой брадикардии и удлинения интервала QTc у молодых пациентов, принимающих амисульприд в дозе 800 мг в сутки [85]. При снижении дозы до 600 мг в сутки нормализация ЭКГ-показателей происходила достаточно быстро. Следует помнить, что чрезмерное удлинение интервала QTc свыше 500 мс возможно при передозировке амисульприда [86].

Другие нежелательные явления и лекарственные взаимодействия амисульприда / Other adverse events and drug interactions of amisulpride

Применение амисульприда сопровождается рядом потенциальных побочных эффектов, которые необходимо учитывать при назначении препарата. Среди наиболее распространенных нежелательных явлений отмечаются бессонница и головная боль, встречающиеся в 5–10% случаев. Реже возникают дневная сонливость и диспепсия, частота которых колеблется от 0,1 до 5%.

Среди прочих нежелательных явлений при применении амисульприда отмечаются бессонница и головная боль, встречающиеся в 5–10% случаев. Реже возникают дневная сонливость и диспепсия, частота которых колеблется от 0,1 до 5% [16, 60, 66].

С осторожностью рекомендуется совместное применение амисульприда с леводопой и лекарственными препаратами, способствующими развитию фибрилляции предсердий, такими как хинидин, дизопирамид, амиодарон, сультоприд, тиоридазин, эритромицин, винкамин и пентамидин. Повышенный риск желудочковых аритмий типа «пируэт» возникает при одновременном назначении амисульприда с препаратами, вызывающими брадикардию, включая бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [60].

Высокая эффективность и хорошая переносимость терапии амисульпридом обеспечивает значительную приверженность лечению и высокий уровень их удержания на терапии.

Заключение / Conclusion

Таким образом, амисульприд обладает уникальными свойствами и терапевтическим профилем, селективно блокируя дофаминовые рецепторы 2-го и, в большей степени, 3-го типов (D_2/D_3), причём в префронтальной области — пресинаптические, а в лимбической — постсинаптические [87]. 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 1200 мг) амисульприд блокирует постсинаптические субпопуляции D_3/D_2 -рецепторов, при этом усиливая дофаминергическую передачу, и оказывает антигаллюцинаторно-антибредовой и антикататонический эффекты [37, 88].

Амисульприд действует избирательно на D_2 -рецепторы дофамина, проявляя свою активность преимущественно в структурах мозга, таких как лимбическая система и гиппокамп, что объясняет его специфическое действие на когнитивные процессы и эмоциональные реакции. Такое распределение связывания с рецепторами обеспечивает мощный антипсихотический эффект и одновременно предотвращает возникновение двигательных нарушений, характерных для классической группы антипсихотиков.

Амисульприд отличается уникальной селективностью в отношении допаминовых рецепторов, не взаимодействуя с серотониновыми ($5-HT_{2A}$), адренергическими (α_1/α_2), гистаминовыми (H_1) и холинергическими (мускариновыми) рецепторами. Эта особенность делает амисульприд идеальным выбором для пациентов, чувствительных к неблагоприятному воздействию на указанные рецепторные системы.

Амисульприд обладает более высокой активностью 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 симпто-

матики даже при назначении его в высоких дозировках [16, 18, 19, 89].

Следует отметить, что амисульприд не имеет сродства к 5-HT_{2A}-серотониновым, альфа-адренергическим, гистаминовым (H₁) и мускариновым рецепторам по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [18, 87]. Терапия амисульпридом не

сопровождалась развитием каталептических явлений и выраженным седативным эффектом.

Согласно результатам проведённых исследований продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость амисульприда у пациентов с различными формами шизофрении, что делает данный препарат эффективным средством для лечения этих состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Хохлов А. Л.* — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; *Рыбачкова Ю. В.* — сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с источниками литературы, анализ данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-8041-8770

РИНЦ SPIN-код: 4212–4932

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Khokhlov AL* — analysis and interpretation of the study results, revision of the contents of the paper, participation in the editing of the paper; *Rybachkova JV* — compilation of data, writing of the paper, literature review, data analysis.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

RSCI SPIN code: 9389–8926

Juliya V. Rybachkova — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-8041-8770

RSCI SPIN code: 4212–4932

Список литературы / References

1. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В. Купирующая и поддерживающая терапия шизофрении солианом (амисульпридом). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kupiruyuschaya-i-podderzhivayuschaya-terapiya-shizofrenii-solionom-amisulpridom> (дата обращения: 13.03.2025).
2. Тарасевич Л.А. Опыт применения амисульприда у больных шизофренией в условиях принудительного лечения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2005;4:31-4.
3. Puech A. et al. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol.

- The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998. Vol. 98, N 1. P. 65–72.
4. Storosum J., Elferink A., Van Zwieten B., et al. Amisulpride: Is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull.* 2002;28(2):193–201.
5. Андреев Б.В., Астахова Л.В., Богданов Н.А. с соавт. Солиан: опыт использования в России. 2006; 1.
6. 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;16(6):317–24.
7. Bogetto F, Barzega G., Bellino S., et al. Drug treatment of dysthymia: A clinical study. *Rivista di Psichiatria.* 1997;32(1):1–5.
8. Ravizza L. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: A six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):248–54.
9. Smeraldi E., Haefele E., Crespi G., et al. Amisulpride versus fluoxetine in dysthymia: Preliminary results of a double-blind comparative study. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3): 141–3.
10. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность амисульприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эндогенных психозах. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2016; 18 (3): 19–26.
11. 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; 19: 63–9.
12. 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; 14 (Suppl. 3): 256.
13. 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;44(1):41–6.
14. 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 Jul 29;333(7561):224.
15. Vaiva G, Thomas P, Llorca PM, et al. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2002 Aug 20; 115 (1–2): 37–48.
16. Rozenzweig P., Canal M., Patat A., et al. A review of pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology.* 2002;17:1–13.
17. Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101:416–432.
18. Perrault G. et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 280. P. 73–82.
19. Schoemaker H. et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 280. P. 83–97.
20. Fric M, Laux G. Prolactin levels and symptoms of hyperprolactinemia in patients treated with amisulpride, risperidone, olanzapine and quetiapine [in German]. *Psychiatr Praxis* 2003; 30 Suppl. 2: S97–101.
21. Kopecek M, Bares M, Svarc J, et al. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride [abstract no. P01.186]. 24th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum; 2004 Jun 20–24; Paris.
22. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, et al. Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (3): 209–21.
23. Peretti CS, Danion JM, Kauffmann-Muller F, et al. Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 329–38.
24. Legangneux E, McEwen J, Wesnes KA, et al. The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2000; 14 (2): 164–71.
25. Perault MC, Bergougnan L, Paillat A, et al. Lack of interaction between amisulpride and lorazepam on psychomotor performance and memory in healthy volunteers. *Human Psychopharmacol* 1998; 13 (7): 493–500.
26. Mattila MJ, Patat A, Seppala T, et al. Single oral doses of amisulpride do not enhance the effects of alcohol on the performance and memory of healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 161–6.
27. Patat A, Rosenzweig P, Miget N, et al. Effects of 50mg amisulpride on EEG, psychomotor and cognitive functions in healthy sleep-deprived subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13: 582–94.
28. Davis J.M., Chen N., Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:553–64.
29. 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; 321:1371–6.
30. 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: 51–68.
31. 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; 35:51–68.
32. 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;159:180–90.
33. Mota N.E., Lima M.S., Soares B.G. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2:D001357.
34. 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:
35. Nuss Ph., Hummer M., Tessier C. The use of amisulpride in the treatment of acute psychosis *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2007;3(1) 3–11.
36. 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; 13: 25–40.
37. Moller H., Boyer P., Fleuret O., Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: A comparison with haloperidol. *Psychopharmacol.* 1997;132(4):396–401.
38. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 51: 88–95.
39. Roesch Ely D, Göhring K, Gruschka P et al. Pergolide as adjuvant therapy to amisulpride in the treatment of negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39 (3): 115–6.
40. 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;61 Suppl 46:4–34.
41. Burns T., Bale R. Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia. *J Int Med Res.* 2001;29(6):451–66.
42. 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; 15:321–9.
43. 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. 137:223–32.
44. Herrera-Estrella M., Apiquian R., Fresan A., et al. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology patients with schizophrenia: a prospective open-label study. *BMC Psychiatry.* 2005;5:22.
45. Bertolin G.J., Fuente P., Vila Navarro C. Amisulpride in delusional disorders. An observational study. *Arch Psiquiatria.* 2005;68(4):301–08.
46. Абрамов В.А., Денисов Е.М., Ряполова Т.Л. Атипичный антипсихотик Солиан: результаты исследования STAR. *Нейро news.* 2008;2:78–82.
47. Colonna L. et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. The Amisulpride Study Group. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15, N 1. P. 13–22.
48. Lecrubier Y., Quintin P, Bouhassira M., et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine com-

- pared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatrica Scand.* 2006;114(5):319-27.
49. 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;170:18-22.
50. Moller H.J. Эффективность амисульприда при лечении шизофрении. Обзор литературы (расширенный реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 3.
51. Paillere-Martinot M. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *American Journal Psychiatry.* 1999; Vol. 155:130-3.
52. 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;171:564-8.
53. 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;21(3):143-51.
54. Croissant B., Hermann D., Olbrich R. Saving potential of clozapine due to combination with amisulpride. *Psychopharmakotherapie.* 2001;8(3):128-30.
55. 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;21(2):99-103.
56. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies. *Can J Psychiatry.* 2007;52(6):377-84.
57. Cook B., Hoogenboom G. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Australas Psychiatry.* 2004;12(1):74-6.
58. Kaempf P., Agelink M., Naber D. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38: 39-40.
59. 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;6(3):64-8.
60. Lerner V., Bergman J., Borokhov A., et al. Augmentation with Amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacology.* 2005;28:66-71.
61. 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;24(1):1-13.
62. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacology.* 2004;7(Suppl. 1):15-20.
63. Zink M., Henn F., Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry.* 2004;19(1):56-8.
64. Agarwal SM, Rao NP, Venkatasubramanian G et al. Successful treatment of atypical depression with amisulpride: a case report. *Asian J Psychiatry* 2012; 5 (4): 362.
65. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD008121
66. Hardoy MC, Carta MG. Strategy to Accelerate or Augment the Antidepressant Response and for An Early Onset of SSRI Activity. Adjunctive Amisulpride to Fluvoxamine in Major Depressive Disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2010; 6: 1-3.
67. Boyer P., Lecrubier Y. Atypical antipsychotic drugs in dysthymia: Placebo controlled studies of amisulpride versus imipramine, versus amineptine. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3):135-40.
68. Boyer P., Lecrubier Y., Stalla-Bourdillon A., Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiol.* 1999;39(1):25-32.
69. Ceskova E. Deniban in the treatment of dysthymia. *Ceska Slove Psychiatry.* 2007;103(2):73-9.
70. Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *J Affect Disord.* 1997;43(2):95-103.
71. Montgomery S. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(suppl 4):9-19.
72. Paes De Sousa M. Amisulpride in dysthymia: Results of a naturalistic study in general practice. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3): 145-7.
73. Rocca P., Fonzo V., Ravizza L., et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord.* 2002;70(3):313-7.
74. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. A double-blind, comparative study. *J Affect Disord.* 1998;48(1):47-56.
75. 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;16(4):281-7.
76. Peuskens J., Moller H., Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(4):305-10.
77. 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;21(8):523-30.
78. Smeraldi E., Haefele E., Crespi G., et al. Amisulpride versus fluoxetine in dysthymia: Preliminary results of a double-blind comparative study. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3): 141-3.
79. 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;17(1): 27-32.
80. 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 and treatment.* 2008; 4(3): 675-86.
81. 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. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006; 2:19
82. 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 Jan;23(1):8-13.
83. 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 Feb;21(1):8-13.
84. Stollberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 Sep;20(5):243-51.
85. Pedrosa Gil F., Grohmann R., Rüther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry.* 2001 Nov;34(6):259-61.
86. Ward D.I., Two cases of amisulpride overdose: a cause for prolonged QT syndrome. *Emerg Med Australas.* 2005 Jun;17(3):274-6.
87. Mortimer A.M. Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2009;5 267-77.
88. McKeage, K., & Plosker, G. L. (2004). Amisulpride. *CNS Drugs*, 18(13), 933-956. doi:10.2165/00023210-200418130-00007
89. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:1121-8.