

ИНЪЕКЦИИ ПАЛИПЕРИДОНА ОДИН РАЗ В МЕСЯЦ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

Д. Бишара

Лондон, Великобритания

Низкий комплаенс при лечении шизофрении по-прежнему остается в центре внимания многих специалистов. Показано, что более чем у 35% больных в течение первых недель лечения возникают проблемы с соблюдением назначенной терапии, а после двух лет лечения полностью комплаентными остаются только 25% пациентов [11]. Подобные явления связаны с комплексом проблем, включая недостаточную критичность пациентов к своему состоянию, негативную симптоматику, когнитивный дефицит и плохую переносимость лечения. В целом, это увеличивает риск обострения, снижая вероятность восстановления прежнего уровня функционирования.

Появление в начале 60-х годов традиционных нейролептиков в депо-формах позволило улучшить комплаентность, однако эти препараты не оказывали существенного влияния на негативную симптоматику, а экстрапирамидная симптоматика и увеличение уровня пролактина ограничивали их использование. В дальнейшем, после многих лет исследований, появились инъекционные атипичные антипсихотики длительного действия (первым из них был рисперидон, назначаемый каждые 2 недели). Однако, несмотря на очевидные преимущества, у атипичных антипсихотиков имеется ряд недостатков (в частности, связанных с метаболическими побочными эффектами), ограничивающих их использование. Введение в практику палиперидона для ежемесячных инъекций, по мнению авторов, может оказаться весьма полезным.

Палиперидона пальмитат является новым атипичным антипсихотиком для инъекций с пролонгированным действием. Он был одобрен для применения Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам США в августе 2009 г. как препарат для купирующей и поддерживающей терапии взрослых больных шизофренией.

Палиперидон (9-гидроксирисперидон) является метаболитом рисперидона. Его **фармакология** и

механизм действия сходны с рисперидоном. Палиперидон действует как антагонист дофаминовых D_2 - и серотониновых $5HT_{2A}$ -рецепторов, обнаруживая высокий $5HT_{2A}/D_2$ уровень аффинности [10]. Он также является антагонистом α_1 - и α_2 -адренергических рецепторов и H_1 -гистаминовых рецепторов, но фактически не обладает сродством к холинергическим рецепторам [10, 16, 18].

Фармакокинетика. Палиперидона пальмитат является производным бензисоксазола, который гидролизруется до активного вещества – палиперидона. Пальмитат палиперидона является водным раствором, при производстве которого используются нанотехнологии. Возникающая в результате увеличенная площадь поверхности приводит к быстрому высвобождению препарата и, следовательно, относительно короткому времени достижения стабильной концентрации. После инъекции уровень активного палиперидона в плазме определяется с первого дня и, таким образом, не требуется дополнительного назначения палиперидона перорально. После однократной инъекции в дельтовидную мышцу отмечается в среднем на 28% более высокий пик концентрации по сравнению с инъекцией в ягодичную мышцу. Однако после четвертой инъекции различия в зависимости от места инъекции уже не обнаруживаются [1, 2]. Таким образом, две инициальные инъекции (в первый день и через неделю – на восьмой день) в дельтовидную мышцу позволяют быстро достичь терапевтической концентрации [8].

Палиперидон в основном выделяется в неизмененном виде с мочой. Хотя цитохромы P450(CYP)2D6 и CYP3A4 вовлечены в метаболизм палиперидона при исследованиях *in vitro*, они играют ограниченную роль в метаболизме препарата *in vivo*. Нанокристаллические молекулы, которые составляют суспензию палиперидона пальмитата, подвергаются медленному растворению с периодом полужизни 25–49 дней [8, 9, 15, 17].

Терапевтическая эффективность ежемесячных инъекций палиперидона пальмитата при обострениях шизофрении была оценена в 4 краткосрочных (9 и 13 недель) мультицентровых, рандомизирован-

¹ Расширенный реферат статьи Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. Vol. 6. P. 561–572.

ных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [4, 9, 12, 14]. Во всех четырех исследованиях инъекции назначались в первый, 8-й и 36-й дни, а в 13-недельном исследовании – также на 64 день. Поддерживающая терапия палиперидоном пальмитатом была изучена в 52-недельном исследовании [6] с последующей 52-недельной открытой фазой [5]. Кроме того, было проведено два сравнительных исследования с внутримышечным пролонгированным рисперидоном [3, 13].

В наиболее крупном исследовании при назначении каждой из трех изучаемых доз препарата (39 мг, 156 мг и 234 мг) было выявлено статистически значимое улучшение (от исходного уровня) общей оценки по PANSS в отличие от плацебо [14]. Значимые изменения наблюдались уже на 8-й день на дозах 39 мг и 234 мг; на 22-й день – на дозе 156 мг, сохраняясь до конца исследования. Статистически значимо большее число пациентов, получавших палиперидон, являлись респондерами (39 мг – 33,5%, $P=0,007$; 156 мг – 41,0%, $P<0,001$; 234 мг – 40,0%, $P<0,001$) по сравнению с плацебо (20,0%) [14].

Эти результаты соответствуют данным, полученным в двух более мелких исследованиях [4, 9]. В первом из них обе дозы палиперидона пальмитата (78 мг и 156 мг) способствовали существенному улучшению от исходного уровня общей оценки по PANSS по сравнению с плацебо [9]. Во втором исследовании [4] значимое улучшение выявлялось на дозе 156 мг и не обнаруживалось при назначении 78 мг.

Исследование с длительным назначением палиперидона пальмитата состояло из 5 фаз: 7-дневный период скрининга и «отмывания», 9-недельная открытая переходная фаза, в течение которой назначался внутримышечный палиперидон, 24-недельная открытая поддерживающая фаза с гибким дозированием до 21-й недели, рандомизированная двойная-слепая плацебо-контролируемая фаза переменной длительности [6] и, по выбору, 52-недельная открытая фаза продолженного наблюдения [5]. Рецидив определялся как первое возникновение, как минимум, одного из следующих событий: госпитализация вследствие обострения симптоматики, определенные изменения в оценке по PANSS или клинически значимая угроза самоповреждающего или агрессивного поведения. Заранее запланированный промежуточный анализ (после возникновения 68 рецидивов) был направлен на минимизацию количества пациентов, получающих плацебо. Согласно результатам анализа, палиперидона пальмитат значительно превосходил плацебо: число больных, получавших исследуемый препарат, у которых произошел рецидив, составляло только 15 чел. (10%) по сравнению с 53 пациентами (34%) на плацебо.

В открытой продолженной фазе данного исследования [5] было отмечено дальнейшее улучшение состояния больных (общая оценка по PANSS снизи-

лась в среднем на $4,3\pm 15,43$ балла), причем наибольшая положительная динамика имела место у больных, получавших плацебо в двойной-слепой фазе и переведенных на палиперидон в открытой ($8,4\pm 19,43$). Функциональное улучшение также нарастало и было особенно выраженным у пациентов, ранее принимавших плацебо.

К **побочным эффектам** терапии, которые чаще встречались при назначении палиперидона пальмитата по сравнению с плацебо, относились бессонница, головная боль, головокружение, седация, рвота, боль в месте инъекции, боль в конечностях, миалгия и экстрапирамидные симптомы [4, 9].

В 9-недельном исследовании наиболее распространенными среди экстрапирамидной симптоматики были паркинсоноподобные побочные эффекты, наблюдавшиеся при назначении палиперидона пальмитата чаще по сравнению с их возникновением при приеме плацебо [9]. Другая экстрапирамидная симптоматика встречалась с одинаковой частотой во всех группах и не была тяжелой. Медианный уровень пролактина был повышенным от исходного (до начала терапии) по сравнению со снижением в группе плацебо. Количество пациентов с увеличением веса более чем на 7% составляло 6–8% в группе палиперидона по сравнению с 4% на плацебо. Увеличение числа сердечных сокращений наблюдалось у 17% и 8% пациентов соответственно, ортостатическая гипотензия – у 9% и 4% пациентов, хотя ни одно из указанных явлений не сообщалось в качестве побочного эффекта терапии, а уровень тахикардии был низким ($<2\%$). Не было отмечено случаев пролонгации интервала QTc или его увеличения свыше 450 мс.

В небольшом 13-недельном исследовании частота побочных эффектов, связанных с повышением уровня глюкозы, была сходной (2%) в обеих группах (палиперидона и плацебо) [4]. Как и в предыдущей работе, число больных с прибавкой в весе более 7% было выше при назначении палиперидона: 12% (78 мг), 10% (156 мг), 4% (234 мг), 2% (плацебо), хотя, как видно, этот эффект не обнаруживал связи с повышением дозы. Среднее увеличение веса было умеренным и составляло 0,9–1,5 кг. Увеличение уровня пролактина отмечалось во всех группах больных, получавших палиперидон, и было выше при его дозах 156 мг и 234 мг по сравнению с 78 мг, что указывает на дозозависимый эффект. Не было отмечено клинически значимых изменений витальных знаков, ЭКГ и других лабораторных параметров.

В наиболее крупном исследовании с изучением различных доз палиперидона пальмитата количество побочных эффектов, приводящих к досрочному прекращению участия в нем, было сходным во всех группах (плацебо – 6,7%, палиперидон – 6,1%–8%) [14]. Однако количество серьезных побочных эффектов было выше в группе плацебо (14%) по сравнению с активным препаратом (39 мг – 9,4%; 156 мг – 13,3%; 234 мг – 8%). Чаще всего

серьезные нежелательные явления в группе палиперидона были связаны с экстацербацией симптоматики, хотя они встречались реже, чем у пациентов, получающих плацебо.

В противоположность предшествующему исследованию, прибавка веса свыше 7% являлась дозозависимой и коррелировала с назначением более высоких доз палиперидона. Не было выявлено изменений по сравнению с исходным уровнем в отношении витальных знаков, ЭКГ и других лабораторных показателей (включая уровень глюкозы натощак и липидов плазмы). Инъекции переносились хорошо: оценка болевых ощущений в месте инъекции для палиперидона была аналогична плацебо.

Результаты долгосрочного исследования по профилактике рецидивов заболевания указывают, что увеличение веса чаще наблюдалось в группе больных, получающих палиперидона пальмитат (7%), по сравнению с плацебо (1%), так же как рост уровня глюкозы (3% и 1% соответственно) [6]. Среднее увеличение веса за время исследования для пациентов на активном препарате составило 1,9 кг (для плацебо вес остался без изменений). За период исследования не было выявлено клинически значимых изменений в отношении экстрапирамидной симптоматики. В период двойной слепой фазы не отмечалось случаев ортостатической гипотензии и изменений на ЭКГ (хотя изменения на ЭКГ регистрировались в переходной и поддерживающей открытой фазе). Как и в других исследованиях, уровень пролактина увеличивался в группе палиперидона (больше у женщин, чем у мужчин), а в группе плацебо снижался. Изменений прочих лабораторных параметров не отмечалось; инъекции также переносились хорошо.

При сравнении безопасности применения препарата в зависимости от места инъекции (дельтовидная или ягодичная мышца) было выявлено следующее [7]. Боль в месте инъекции чаще наблюдалась при ее осуществлении в дельтовидную мышцу (41% и 26% соответственно). Общее количество

побочных эффектов не различалось между группами. Не было выявлено клинически значимых изменений в отношении экстрапирамидной симптоматики в зависимости от места инъекции и дозы.

Уровень и профиль побочных эффектов, наблюдаемых при сравнении палиперидона пальмитата и длительно действующего рисперидона для инъекций, оказался сходным [3, 13].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют автору сделать вывод, что пальмитат палиперидона переносится хорошо, но, как и следует из его фармакологического профиля, может способствовать прибавке веса и увеличению уровня пролактина. Является ли увеличение веса дозозависимым, в настоящее время остается предметом обсуждения, однако показано, что повышение уровня пролактина связано с более высокими дозами препарата. Большинство проведенных к настоящему времени исследований краткосрочные, поэтому необходимы дополнительные длительные исследования для оценки профиля безопасности палиперидона пальмитата в длительной перспективе, что особенно важно для оценки метаболических параметров.

В целом, как следует из проведенных исследований, палиперидона пальмитат является эффективным препаратом как для купирования обострений шизофрении, так и при поддерживающей терапии заболевания. Его эффективность в большинстве работ коррелирует с увеличением дозы².

В заключении автор делает вывод, что препарат палиперидона пальмитат открывает новые перспективы в условиях относительно ограниченного рынка пролонгированных форм антипсихотиков, в том числе для решения проблемы приверженности терапии.

² Рекомендованной дозой является 150 мг в первый день, затем через неделю – 100 мг (обе инъекции – в дельтовидную мышцу). Рекомендованная поддерживающая доза – 75 мг ежемесячно, с возможной коррекцией в зависимости от эффективности и переносимости в интервале 25–150 мг (либо в дельтовидную, либо в ягодичную мышцу) [Инструкция по медицинскому применению препарата Палиперидона пальмитат] – *ред.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Cleton A., Rossenu S., Crauwels H. et al. Assessment of the dose proportionality of paliperidone palmitate 25, 50, 100 and 150 mg EG. A new long-acting injectable antipsychotic, following administration in the deltoid or gluteal muscles // Poster presented at American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, FL, 2008, Apr 2–5.
2. Cleton A., Rossenu S., Hough D. et al. Evaluation of the pharmacokinetic profile of deltoid versus gluteal intramuscular injections of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // Poster presented at the American Society for Pharmacology and Therapeutics. Orlando, FL, 2008, Apr 2–5.
3. Fleischhacker W.W., Gopal S., Samtani M. et al. Optimization of the dosing strategy for the long-acting injectable antipsychotic paliperidone palmitate: Results of two randomized double-blind studies and population pharmacokinetic simulations // Poster presented at the American Society for Pharmacology and Therapeutics. Scottsdale, AZ, 2008, Dec 7–11.
4. Gopal S., Hough D.W., Xu H. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2010. Apr 10. [Epub ahead of print].
5. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M. et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // J. Psychopharmacol. Online-First. July 8, 2010;doi:10.1177/0269881110372817.
6. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdenkens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // Schizophr. Res. 2010. Vol. 116, N 2–3. P. 107–117.
7. Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S. et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 33, N 6. P. 1022–1031.
8. Janssen. Once-monthly Invega Sustenna: Paliperidone palmitate extended-release injectable suspension. 2009. Available at: <http://www.invegasustenna.com/invegasustenna/assets/hcp/01PM09110.pdf>. Accessed on Jul 14, 2010.
9. Kramer M., Litman R., Hough D. et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 13, N 5. P. 635–647.
10. Leysen J.E., Janssen P.M., Megens A.A., Schotte A. Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity // J. Clin. Psychiatry. 1994. Vol. 55, Suppl. P. 5–12.

11. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 260–267.
12. Nasrallah H.A., Gopal S., Gassmann-Mayer C. et al. Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate, an investigational long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia // Poster presented at the Institute on Psychiatric Services Annual Meeting, Chicago, IL, 2008, Oct 2–5.
13. Pandina G., Lane R., Gopal S. et al. A randomized, double-blind, comparative study of flexible doses of paliperidone palmitate and risperidone long-acting therapy in patients with schizophrenia // Poster presented at the 48th American College of Neuropsychopharmacology. Hollywood, FL, 2009, Dec 6–10.
14. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30, N 3. P. 235–244.

15. Samtani M.N., Vermeulen A., Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: A novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic // *Clin. Pharmacokinet.* 2009. Vol. 48, N 9. P. 585–600.
16. Schotte A., Janssen P.F., Gommeren W. et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: In vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1996. Vol. 124, N 1–2. P. 57–73.
17. Sedky K., Nazir R., Lindenmayer J.P., Lippman S. Paliperidone palmitate: Once monthly treatment option for schizophrenia // *Curr. Psychiatr. Online*. 2010. Vol. 9, N 3. P. 48–50.
18. van Beijsterveldt L.E., Geerts R.J., Leysen J.E. et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1994. Vol. 114, N 1. P. 53–62.

ИНЪЕКЦИИ ПАЛИПЕРИДОНА ОДИН РАЗ В МЕСЯЦ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Д. Бишара

Палиперидона пальмитат – новый длительно действующий инъекционный антипсихотик для лечения обострений и поддерживающей терапии шизофрении. Палиперидон (9-гидроксирisperидон) является активным метаболитом рисперидона и действует на дофаминовые D₂- и серотониновые 5HT_{2A}-рецепторы. Как все другие атипичные антипсихотики он обнаруживает высокий 5HT_{2A}/D₂ уровень аффинности. Он также является антагонистом α₁- и α₂-адренергических рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов, но фактически не обладает родством к холинергическим рецепторам. Палиперидона пальмитат показал эффективность в отношении редукции общей оценки по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с обострением шизофрении в 4-х краткосрочных исследованиях. Он также продемонстрировал эффективность при

применении для поддерживающей терапии в длительном исследовании, в котором время до возникновения рецидива оказалось значительно продолжительнее по сравнению со случаями использования плацебо. Палиперидона пальмитат, как правило, хорошо переносится, хотя может отмечаться прибавка веса и увеличение уровня пролактина, который обычно больше у женщин, чем у мужчин. В целом, палиперидона пальмитат может иметь преимущества над другими существующими пролонгами и, таким образом, может являться полезной альтернативой для лечения шизофрении, хотя необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для сравнения препарата с активным контролем.

Ключевые слова: палиперидона пальмитат, инъекция, шизофрения, длительное действие.

ONCE-MONTHLY PALIPERIDONE INJECTION FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

D. Bishara

Paliperidone palmitate is a new long-acting antipsychotic injection for the treatment of acute and maintenance therapy in schizophrenia. Paliperidone (9-hydroxyrisperidone) is the major active metabolite of risperidone and acts at dopamine D₂ and serotonin 5HT_{2A} receptors. As with other atypical antipsychotics, it exhibits a high 5HT_{2A}:D₂ affinity ratio. It also has binding activity as an antagonist at α₁- and α₂-adrenergic receptors and H₁ histaminergic receptors, but has virtually no affinity for cholinergic receptors. Paliperidone palmitate has been shown to be effective in reducing Positive and Negative Syndrome Scale total scores in four short-term trials in acute schizophrenia. It was also effective as mainten-

ance therapy in a long-term trial in which time to recurrence of symptoms was significantly longer in paliperidone-treated patients compared with placebo. Paliperidone palmitate is generally well tolerated, although it can cause weight gain and a rise in prolactin levels, which is generally greater in women than in men. Overall, paliperidone palmitate may have advantages over other currently available long-acting injections, and therefore may be a useful alternative for the treatment of schizophrenia, although further long-term trials comparing it with active treatments are warranted.

Key words: paliperidone palmitate, injection, schizophrenia, long-acting.

Бишара Д. – фармацевтический департамент, Национальная служба здравоохранения Южного Лондона и Модсли, тел.: +44 203 228 5044, e-mail: delia.bishara@slam.nhs.uk