

ЛЕЧЕНИЕ ШИЗОФРЕНИИ ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ИНЪЕКЦИОННЫМ РИСПЕРИДОНОМ: ОТКРЫТОЕ 12-МЕСЯЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРВОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО АНТИПСИХОТИКА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ*

В. В. Флейшхакер¹, М. Эрдекенс², К. Карчер³, Г. Ремингтон⁴,
П.-М. Лорка⁵, В. Хрзановский⁶, С. Мартин⁷, О. Гефверт⁸

¹Австрия, ²Бельгия, ³США, ⁴Канада, ⁵Франция,
⁶Польша, ⁷Великобритания, ⁸Швеция

Многие больные шизофренией, получающие длительную антипсихотическую терапию и расценивающиеся врачами как симптоматически стабильные, не достигают оптимальных уровней функционирования (21, 38). К наиболее известным причинам такого частичного улучшения состояния относятся: несоблюдение режима терапии пероральными формами антипсихотиков и частичный клинический ответ на антипсихотические препараты. Более 35% пациентов начинают нарушать режим терапии в течение первых 4–6 недель лечения, а в течение двух лет 75% только частично соблюдают рекомендованный режим терапии (4). Последствия непостоянного или частичного соблюдения режима медикаментозного лечения начинаются с возврата симптомов (9) и снижения функционирования, наиболее серьезными являются обострение и госпитализация (2). На соблюдение пациентом режима терапии могут влиять такие факторы, как наличие критики к собственному состоянию (35), удобство дозирования препарата (35), побочные эффекты терапии (5) и взаимоотношения врач-пациент.

Два важных достижения в фармакологическом лечении шизофрении пытались преодолеть проблему несоблюдения режима терапии: создание в 1960х депонированных антипсихотиков и совсем недавно – антипсихотиков второго поколения. Существенным преимуществом депонированных антипсихотиков стало уменьшение суточных колебаний плазменной концентрации препарата, что обеспечило улучшение эффективности и безопасности, одновременно решив проблему мониторинга соблюдения режима терапии (22). Более

того, было выдвинуто предположение, что депонированные формы более эффективны своих пероральных эквивалентов (10). До сегодняшнего дня все депо представляли собой пролонгированные формы традиционных нейролептиков и несли в себе все недостатки класса: ограниченную эффективность и плохую переносимость, включающую экстрапирамидные побочные явления (ЭПС). Нередко депо традиционных нейролептиков связывают с болевыми ощущениями и другими явлениями в месте инъекции (4, 18). Все эти факторы ограничивали применение депо традиционных нейролептиков.

Антипсихотики второго поколения вызывали значительно меньше ЭПС, чем традиционные нейролептики, и обладали определенными преимуществами в эффективности перед препаратами предшествующего поколения как в острой, так и поддерживающей терапии. В недавно проведенном исследовании по предотвращению обострений (8) частота обострений в течение 1 года терапии была достоверно ниже у пациентов, получавших рисперидон, чем у пациентов, лечившихся наиболее распространенным традиционным нейролептиком – галоперидолом.

Пролонгированный рисперидон, первый пролонгированный антипсихотик второго поколения, соединил в себе преимущества пролонгированной формы и эффективность и безопасность атипичных антипсихотиков. J.M.Kane et al. (24) недавно представил результаты 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, подтверждающего, что пролонгированный рисперидон в дозах 25, 50 и 75 мг достоверно эффективнее плацебо в уменьшении тяжести симптомов шизофрении и хорошо переносится пациентами. В настоящем исследовании мы изучали долгосрочную безопасность, пе-

*Расширенный реферат статьи, опубликованной в Journal of Clinical Psychiatry. – 2003. – Vol. 64, N 10. – P. 1250–1257, предоставлен компанией Янссен Фармацевтика Н.В.

реносимость и эффективность пролонгированного рisperидона.

Метод

Дизайн открытого 12-месячного международного (страны Европы и Канада) мультицентрового исследования был разработан для оценки долгосрочной безопасности и переносимости пролонгированного рisperидона, вводимого в виде внутримышечных инъекций 25, 50 или 75 мг каждые две недели.

В течение 2-недельного периода включения прекращалась терапия любым антипсихотиком кроме рisperидона, пациентам, ранее не получавшим рisperидон, препарат назначался перорально в гибких дозах от 1 до 6 мг/сут. В начале 12-месячного периода исследования пациенты, получавшие до 2 мг перорального рisperидона, были переведены на 25 мг пролонгированного рisperидона, пациенты, получавшие 2–4 мг/сут перорального рisperидона, были переведены на 50 мг, а пациенты, получавшие 4–6 мг, были переведены на дозу в 75 мг. Исследователь мог скорректировать дозу пролонгированного рisperидона в любой момент, когда считал это необходимым. Пациенты продолжали получать пероральный рisperидон (1–6 мг по решению исследователя) в течение первых 2 или 3 недель в начале 12-месячного периода исследования. Также допускался временный прием перорального рisperидона на протяжении исследования для лечения симптомов обострения, если исследователь считал подобную меру необходимой.

Пациенты

Субъектами исследования были пациенты старше 18 лет с диагнозом шизофрении в соответствии с критериями DSM-IV (1). Каждый пациент получал стабильную дозу антипсихотика на протяжении как минимум 4 недель перед скрининговым визитом и был расценен врачом как симптоматически стабильный. Результаты стандартных лабораторных тестов должны были быть в пределах нормы, если имелись отклонения, то пациент включался в исследование, только если эти отклонения расценивались исследователем как клинически не значимые.

Пациенты исключались из исследования в случае выявления зависимости от психоактивных веществ, развития поздней дискинезии или наличия в анамнезе указаний на злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), при наличии клинически значимых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ); исключались также беременные (или возможно беременные) и кормящие грудью женщины. Также исключались пациенты с указанием на тяжелые аллергические реакции в анамнезе, включая гиперчувствительность к рisperидону, либо указание в анамнезе на отсутствие клинического ответа на рisperидон. Пациенты, получавшие клозапин в 2-месячный период перед скринингом, или депо тради-

ционных нейролептиков на протяжении 1 лечебного цикла перед скринингом, также считались неподходящими для выборки данного исследования.

От каждого пациента либо официального представителя пациента было получено письменное информированное согласие.

Исследуемый препарат

Инъекции пролонгированного рisperидона представляют собой водную суспензию, содержащую рisperидон на матрице из гликолик-лактатного кополимера. После внутримышечного введения кополимер медленно разрушается, постепенно высвобождая рisperидон и создавая его стабильные концентрации в плазме. Конечными продуктами деградации полимера являются углекислый газ и вода. Исследования с единичной дозой пролонгированного рisperидона демонстрируют, что концентрация активной фракции (рisperидон плюс 9-гидроксиперидон) в плазме начинает повышаться через 3 недели после инъекции, пиковые концентрации достигаются между 4 и 6 неделями (12). Эти фармакокинетические особенности говорят о том, что оптимальный интервал между инъекциями для создания наиболее стабильных концентраций в плазме в течение долгого времени составляет 2 недели, и что в течение латентного периода после первой инъекции требуется антипсихотическое «прикрытие».

К препаратам, отличным от пролонгированного рisperидона, которые могли быть назначены в период исследования по решению исследователя, относились снотворные средства, антипаркинсонические препараты, антидепрессанты, стабилизаторы настроения, пропранолол для коррекции акатизии, бензодиазепины при ажитации и бессоннице.

Оценка

Спонтанные сообщения о побочных явлениях записывались исследователем каждые 2 недели. К серьезным побочным явлениям относили те, которые приводили к смерти или угрожали жизни пациента, требовали госпитализации или удлинения сроков госпитализации, приводили к временной или стойкой нетрудоспособности или недееспособности.

Тяжесть ЭПС определялась с помощью Шкалы оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS) (18), которая заполнялась ежемесячно в течение первых трех месяцев исследования, далее – каждые 3 месяца. Фиксировали общий балл и факторные баллы (19) ESRS. Фактор 1 (паркинсонизм 1) включал следующие пункты ESRS: брадикинезия, экспрессивные непроизвольные движения, походка и поза, ригидность и постуральная стабильность. Фактор 2 (дискинезия 1) включал щечно-губные движения, жевательные движения, движения языка и другие движения. Фактор 3 (дискинезия 2) включал движения нижних конечностей, туловища и верхних конечностей. Фактор 4 (паркинсонизм 2) включал

тремор, акатизию и слюнотечение. Фактор 5 (дистония) включал острую торсионные дистонию и неострую/хроническую/позднюю дискинезию.

ЭКГ снимали при скрининге, в исходном состоянии, через 6 месяцев и в конце исследования. Пациентов взвешивали при скрининговом визите, через 6 месяцев и в конце исследования. Пациенты оценивали боль в месте инъекции по 100 мм визуально-аналоговой шкале (0=отсутствие боли, 100=непереносимая боль). Исследователи оценивали покраснение, болезненность, припухлость и напряжение при пальпации в месте инъекции. Каждый показатель оценивался по шкале от 0 (отсутствие) до 3 (тяжелое состояние).

Эффективность оценивалась каждые 3 месяца по шкале PANSS (29, 25), ежемесячно проводилась оценка по шкале CGI-S (17). Клиническое улучшение определялось как редукция общего балла по PANSS на $\geq 20\%$.

Анализ данных

В первичную выборку по безопасности вошли все пациенты, получившие хотя бы 1 инъекцию исследуемого препарата. В первичную выборку по эффективности вошли все пациенты, получившие как минимум 1 инъекцию исследуемого препарата и прошедшие хотя бы одну оценку эффективности.

Пациенты были сгруппированы для анализа по получаемым дозам препарата. Анализ последнего посещения (LOCF) проводился по шкалам

Таблица 1

Основные характеристики пациентов, леченных различными дозировками пролонгированного рисперидона

Характеристика	25 мг N=120	50 мг N=228	75 мг N=267	Всего N=615
Пол, N (%)				
мужчины	67 (55,8)	164 (71,9)	191 (71,5)	422 (68,6)
женщины	53 (44,2)	64 (28,1)	76 (28,5)	193 (31,3)
Раса N (%)				
белая	112 (93,3)	210 (92,1)	242 (90,6)	564 (91,7)
черная	1 (0,8)	5 (2,2)	9 (3,4)	15 (2,4)
азиатская	1 (0,8)	3 (1,3)	7 (2,6)	11 (1,8)
испанская	1 (0,8)	1 (0,4)	3 (1,1)	5 (0,8)
другая	5 (4,2)	9 (3,9)	6 (2,2)	20 (3,3)
Возраст, лет средний $\pm$ CO промежуток	48,3 $\pm$ 1,6 18–74	41,6 $\pm$ 0,9 18–79	39,4 $\pm$ 0,7 18–82	42,0 $\pm$ 0,6 18–84
Шизофрения Тип N (%)				
параноидная	70 (58,3)	132 (57,9)	180 (67,4)	382 (62,1)
резидуальная	30 (25,0)	43 (18,9)	26 (9,7)	99 (16,1)
недифференцированная	17 (14,2)	37 (16,2)	42 (15,7)	96 (15,6)
дезорганизованная	2 (1,7)	15 (6,6)	16 (6,0)	33 (5,4)
кататоническая	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,5)
неопределенная	0	0	2 (0,7)	2 (0,3)

Общий балл PANSS*

Средний $\pm$ CO | 61,9 $\pm$ 1,6 | 67,3 $\pm$ 1,2 | 69,4 $\pm$ 1,3 | 67,1 $\pm$ 0,8

Примечания: * – Пациенты, прошедшие хотя бы одну оценку после включения в исследование: группа 25 мг = 113; группа 50 мг = 209; группа 75 мг = 239; всего 561 пациент.

PANSS и ESRS. Изменения общего балла PANSS и отдельных факторов анализировались с помощью парного t теста.

Результаты

Из 663 больных шизофренией, прошедших скрининг, 615 получили хотя бы 1 инъекцию пролонгированного рисперидона (табл. 1). В прошлом из 615 пациентов 481 получали пероральные антипсихотики, в том числе рисперидон – 369, оланзапин – 36, галоперидол – 35, хлорпромазин – 21, тиоридазин – 21, хлорпротиксен – 9, зуклопентиксол – 7, перфеназин – 7, промазин – 5 и другие антипсихотики – 4. Депонированные нейролептики получали 233 из 615 пациентов. Исследование проводилось с 29 марта 1999 по 19 июля 2000 г.

Годовое исследование полностью завершили 65% пациентов. Причины прекращения терапии пролонгированным рисперидоном были сходными во всех 3 группах, за исключением прекращения из-за неадекватного ответа в группе 75 мг (15% по сравнению с 2% и 3% в других двух группах, табл. 2). Менее 12 инъекций пролонгированного рисперидона получили 19% пациентов, от 12 до 24 инъекций – 23%, 25 инъекций получили 58%.

Побочные явления

За время исследования сообщалось о нежелательных явлениях у 85% пациентов, наиболее частыми были тревога у 24%, бессонница у 21%, психоз у 17% и депрессия у 15% (табл. 3). Процент пациентов, у которых развивались нежелательные явления, уменьшился до 68% в течение 1–3 месяцев и до 43% в течение 10–12 месяцев. Значительная разница в побочных явлениях между группами отмечалась только в психиатричес-

Таблица 2

Причины раннего прекращения терапии пациентов из различных дозовых групп пролонгированного рисперидона

Причина	25 мг (N=120)		50 мг (N=228)		75 мг (N=267)		Всего (N= 615)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Всего прекративших терапию	28	23,3	70	30,7	117	43,8	215	35,0
Самостоятельное решение	14	11,7	31	13,6	43	16,1	88	14,3
Недостаточный ответ на терапию	2	1,7	7	3,1	39	14,6	48	7,8
Побочные явления	5	4,2	13	5,7	12	4,5	30	4,9
Несоблюдение режима терапии	1	0,8	5	2,2	5	1,9	11	1,8
Неявка на плановое собеседование	0	0,0	4	1,8	3	1,1	7	1,1
Смерть	2	1,7	2	0,9	2	0,7	6	1,0
Несоответствие критериям	1	0,8	0	0,0	1	0,4	2	0,3
Другие причины	3	2,5	8	3,5	12	4,5	23	3,7

Внезапно развившиеся побочные явления, зарегистрированные у 5% и более пациентов, в любой из дозовых групп пролонгированного рисперидона

	25 мг (N=120)		50мг (N=228)		75 мг (N=267)		Всего (N=615)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Любое побочное явление	98	81,7	192	84,2	231	86,5	521	84,7
Тревога	16	13,3	56	24,6	77	28,8	149	24,2
Бессонница	16	13,3	49	21,5	65	24,3	130	21,1
Психоз	12	10,0	22	9,6	73	27,3	107	17,4
Депрессия	16	13,3	28	12,3	45	16,9	89	14,5
Головная боль	10	8,3	31	13,6	33	12,4	74	12,0
Гиперкинезия	15	12,5	27	11,8	28	10,5	70	11,4
Ринит	13	10,8	29	12,7	26	9,7	68	11,1
Утомляемость	8	6,7	21	9,2	23	8,6	52	8,5
Головокружение	5	4,2	19	8,3	19	7,1	43	7,0
Экстрапирамидное расстройство	7	5,8	17	7,5	19	7,1	43	7,0
Травма	5	4,2	14	6,1	19	7,1	38	6,2
Боль в спине	9	7,5	12	5,3	14	5,2	35	5,7
Галлюцинации	2	1,7	5	2,2	25	9,4	32	5,2
Сонливость	4	3,3	14	6,1	13	4,9	31	5,0
Ажитация	4	3,3	10	4,4	16	6,0	30	4,9
Запор	5	4,2	8	3,5	17	6,4	30	4,9
Бронхит	9	7,5	9	3,9	12	4,5	30	4,9
Суицидальная попытка	4	3,3	7	3,1	18	6,7	29	4,7
Тремор	6	5,0	10	4,4	13	4,9	29	4,7
Гриппоподобные симптомы	7	5,8	10	4,4	12	4,5	29	4,7
Рвота	4	3,3	8	3,5	14	5,2	26	4,2
Диспепсия	2	1,7	9	3,9	14	5,2	25	4,1
Фарингит	6	5,0	6	2,6	9	3,4	21	3,4
Боль в суставах	6	5,0	5	2,2	5	1,9	16	2,6

ких симптомах: сообщалось о 49% пациентов в группе 25 мг, 54% пациентов в группе 50 мг и 70% пациентов в группе 75 мг. Лечение было прекращено по причине нежелательных явлений у 5% (30/615) пациентов, включая 4% (5/120) в группе 25 мг, 6% (13/228) в группе 50 мг и 4% (12/267) в группе 75 мг.

Экстрапирамидные симптомы отмечались как побочные явления у 25% из всех пациентов,

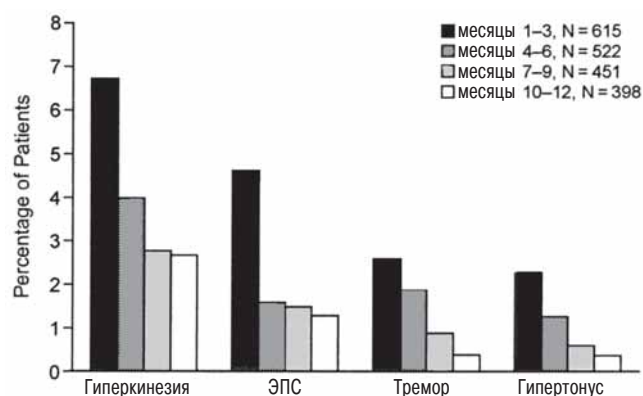


Рис. 1. Поквартальная частота развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС), зарегистрированных как внезапно возникшее побочное явление у >2% пациентов в течение первых трех месяцев

включая 21% (25/120) пациентов в группе 25 мг, 27% (61/228) в группе 50 мг и 25% (67/267) в группе 75 мг. Поздняя дискинезия развивалась у 4 пациентов (0.7% от общего числа). Частота ЭПС снизилась к четвертой четверти исследования по сравнению с первой четвертью (рис. 1).

Тяжесть ЭПС (общий и факторные баллы ESRS) была низкой в исходном состоянии и уменьшалась в каждой из групп в течение 12 месяцев исследования (табл. 4).

Во всех группах отмечалось отсутствие значимых изменений в результатах лабораторных тестов в течение всего периода исследования. В течение года исследования не было отмечено значимых изменений ЭКГ. Средние $\pm$ CO изменения QTcF (скорректированного по фактору Fridericia (3)) к концу исследования составляли в группе 25 мг $1,9 \pm 3,1$ миллисекунд, в группе 50 мг – $0,4 \pm 1,8$ миллисекунд, в группе 75 мг – $1,3 \pm 2,1$ миллисекунд.

У пациентов отмечалась небольшая дозозависимая прибавка в весе (на 1,7 кг, 2,6 кг и 1,9 кг в группах 25, 50 и 75 мг соответственно).

За время проведения исследования шесть пациентов умерли: 4 вследствие суицида, 1 от сердечной недостаточности и 1 от сердечной недостаточ-

Таблица 4

Средние $\pm$ CO баллы Шкалы оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS) (общий балл и баллы отдельных факторов) в начале и изменения к концу исследования в различных дозовых группах пролонгированного рисперидона

	25 мг (N=120)	50 мг (N=228)	75 мг (N=267)	Всего (N=615)
Общий балл ESRS				
начало исследования	5,1 $\pm$ 0,7	8,3 $\pm$ 0,6	7,4 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 0,3
изменения к концу исследования	-1,8 $\pm$ 0,4	-3,3 $\pm$ 0,4	-2,1 $\pm$ 0,4	-2,5 $\pm$ 0,2
Паркинсонизм 1				
начало исследования	2,7 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,2
изменения к концу исследования	-0,9 $\pm$ 0,2	-1,7 $\pm$ 0,2	-1,2 $\pm$ 0,2	-1,3 $\pm$ 0,1
Дискинезия 1				
начало исследования	0,8 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1
изменения к концу исследования	-0,2 $\pm$ 0,1	-0,5 $\pm$ 0,1	-0,2 $\pm$ 0,1	-0,3 $\pm$ 0,1
Дискинезия 2				
начало исследования	0,3 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1
изменения к концу исследования	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,3 $\pm$ 0,1	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,1 $\pm$ 0,0
Паркинсонизм 2				
начало исследования	1,3 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1
изменения к концу исследования	-0,5 $\pm$ 0,1	-0,8 $\pm$ 0,1	-0,5 $\pm$ 0,1	-0,7 $\pm$ 0,1
Дистония				
начало исследования	0,2 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,0
изменения к концу исследования	-0,1 $\pm$ 0,0	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,1 $\pm$ 0,0

Таблица 5

Средние $\pm$ CO показатели Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), общий балл и баллы позитивной и негативной подшкал в начале исследования и изменения к концу исследования в различных дозовых группах пролонгированного рисперидона¹

	25 мг (N=113)	50 мг (N=209)	75 мг (N=239)	Всего (N=561)
Общий балл PANSS				
начало исследования	61,9 $\pm$ 1,6	67,3 $\pm$ 1,2	69,4 $\pm$ 1,3	67,1 $\pm$ 0,8
изменения к концу исследования	-8,0 $\pm$ 1,3*	-8,3 $\pm$ 1,1*	-3,3 $\pm$ 1,1*	-6,1 $\pm$ 0,7*
Позитивные симптомы				
начало исследования	16,4 $\pm$ 0,6	18,3 $\pm$ 0,5	19,9 $\pm$ 0,5	18,6 $\pm$ 0,3
изменения к концу исследования	-1,9 $\pm$ 0,5*	-2,3 $\pm$ 0,4*	-1,1 $\pm$ 0,4*	-1,7 $\pm$ 0,2*
Негативные симптомы				
начало исследования	17,7 $\pm$ 0,6	19,2 $\pm$ 0,5	18,8 $\pm$ 0,4	18,8 $\pm$ 0,3
изменения к концу исследования	-2,8 $\pm$ 0,4†	-2,9 $\pm$ 0,4†	-1,4 $\pm$ 0,4†	-2,2 $\pm$ 0,2†

Примечания: ¹ – включает пациентов, прошедших хотя бы одно обследование после включения; * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным состоянием; † – $p < 0,001$ по сравнению с исходным состоянием.

ности и отека легких. Смерти по причине сердечной недостаточности были расценены как связанные с имеющимся в анамнезе заболеванием сердца и его ухудшением. Из 4 пациентов, завершивших суицид, у всех стоял диагноз параноидной шизофрении, 1 пациент получил 3 инъекции пролонгированного рисперидона, двое получили по 16 инъекций и еще один получил 22 инъекции.

Пациенты отмечали небольшую болезненность в месте инъекций, и степень болезненности постепенно снижалась на протяжении исследования. Средний балл по 100-мм визуально-аналоговой шкале был 10 во время первой инъекции и 5 к 25-й инъекции. По оценке исследователей у 68% пациентов не отмечалось болезненности при первой инъекции и у 80% при последней, отсутствие покраснения в 95% случаев при первой инъекции и в 100% при последней, отсутствие воспаления в 98% и в 100%, отсутствие напряжения в 100% и 93%.

Сопутствующие препараты

В течение исследования 88% пациентов получали сопутствующую терапию. Антипаркинсонические препараты получали 23% из группы 25 мг, 34% из группы 50 мг и 37% из группы 75 мг. Седативные препараты (напр., диазепам, лоразепам, оксазепам) назначались 45, 54 и 72% пациентов соответственно.

Эффективность

Тяжесть всех симптомов (общий балл PANSS) и тяжесть позитивных и негативных симптомов снизилась в каждой из групп к концу исследования по сравнению с исходным состоянием. Данные отражены на рис. 2. Улучшения симптоматики были достоверными в каждой из групп. К концу исследования (анализировались данные, полученные от выбывших и завершивших исследование пациентов) наибольшее улучшение наблюдалось в группах 25 и 50 мг.

Клиническое улучшение ($\geq 20\%$ редукция общего балла PANSS) отмечалось у 49% пациентов: 55% в группе 25 мг, 56% в группе 50 мг и 40% в группе 75 мг. По шкале CGI-S пропорция пациентов, расцененных как «не болен», «очень легко болен» или «легко болен», увеличилась с 58% в начале исследования до 78% к концу исследования в группе 25 мг, с 40% до 65% в группе 50 мг и с 33% до 44% в группе 75 мг. Только 18% пациентов были повторно госпитализированы за период исследования.

Обсуждение

Результаты этого долгосрочного исследования продемонстрировали, что симптоматически стабильные больные шизофренией могут быть безопасно переведены как с пероральных антипсихотических препаратов, так и с депо традиционных нейролептиков на пролонгированный рисперидон. Более того, тяжесть симптомов шизофрении уменьшалась на протяжении 12-месячного исследования.

Частоты выбытия из исследования была низкой, 65% пациентов завершили исследование. В сравнении с результатами предшествующих исследований сходной длительности, где доля завершивших исследование не превышала 50%, эти результаты более благоприятные (11). Большое количество пациентов, завершивших настоящее исследование, объясняется двумя факторами: низкой частотой развития побочных явлений (только 5% пациентов прекратили лечение в результате побочных явлений) и улучшением симптомов заболевания на протяжении годового курса терапии. Число пациентов, сообщавших о побочных явлениях, уменьшалась на протяжении 12 месяцев.

Экстрапирамидные симптомы являются предметом особого беспокойства среди пациентов, получающих антипсихотические препараты. В настоящем исследовании тяжесть ЭПС (баллы EPRS) была низкой в начале исследования и уменьшалась на фоне терапии пролонгированным рисперидоном (табл. 4). Число экстрапирамидных симптомов, расцененных как нежелательные явления терапии, уменьшалось с течением времени (рис. 1). Например, гиперкинезия отмечалась у 7% пациентов в 1–3 месяцы терапии, у 4% в течение 4–6 месяцев, и снижалась до 3% в периоды 7–9 и 10–12 месяцев.

В других длительных исследованиях рисперидона (15, 26) у пациентов наблюдалась незначительная прибавка массы тела. В отличие от рисперидона значительная прибавка массы тела отмечается при применении других антипсихотиков второго поколения, особенно клозапина (7,5 кг за 12 месяцев (6)) и оланзапина (6,26 кг при средней длительности терапии 2,54 года (28)), а также некоторых традиционных препаратов (29).

Пациенты отмечали незначительную боль в месте инъекций, что контрастирует с применением инъекций депо традиционных нейролептиков,

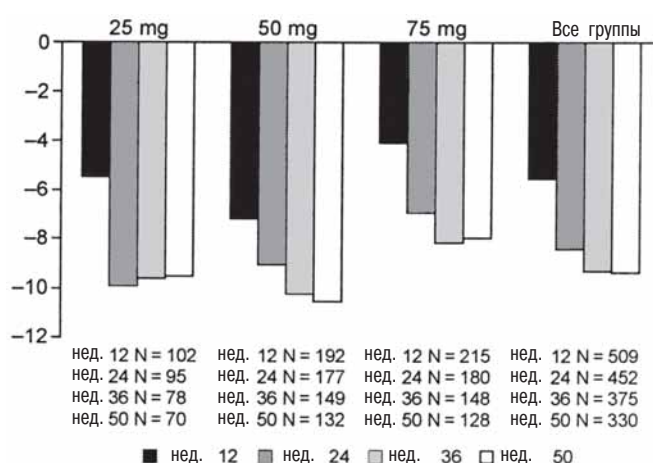


Рис. 2. Средние изменения общего балла PANSS от исходного состояния к концу исследования с 12 по 50 недели

при которых отмечаются боль, кровотечение, гематомы и другие местные побочные явления (4, 18). Разница может быть связана с масляными носителями, на которых основаны депо традиционных нейролептиков. Водорастворимые инъекции, к которым относится пролонгированный рисперидон, менее болезненны, чем масляные (34).

Четверо пациентов (все с диагнозом параноидная шизофрения) совершили суицид во время исследования. Таким образом, частота суицидов в данном исследовании составила 0,55%, что совпадает со среднегодовой частотой суицидов для больных шизофренией (между 0,4% и 0,8%) (13). В анализе данных 7 клинических исследований пациентов, лечившихся антипсихотиками второго поколения, J.M.Khan et al. (26) сообщают о среднегодовой частоте суицидов 0,7% у 7630 пациентов, получавших антипсихотики, и 1,8% у 637 пациентов, получавших плацебо.

Пациенты при скрининге были расценены исследователями как симптоматически стабильные с симптомами шизофрении средней тяжести, что отмечалось по средним общим баллам PANSS ниже 70 (21) и средним баллом 2,7 по 7-балльной CGI-S. Несмотря на это, у пациентов отмечалось достоверное уменьшение общего балла PANSS, а также баллов подшкал позитивных и негативных симптомов. Хотя уменьшение средних баллов психометрических шкал было небольшим, оно носит существенный характер, так как отражает континуальное клиническое улучшение в исследуемой популяции, представители которой были симптоматически стабильными в начале исследования. Интересно также отметить, что в этом исследовании отмечалось $\geq 20\%$ улучшение баллов PANSS (у 49% пациентов), сравнимое с более строго контролируруемыми краткосрочными двойными слепыми исследованиями пролонгированного рисперидона (1). Согласно CGI-S достоверно большая пропорция пациентов к концу исследования расценивалась как «не болен» или «легко болен», чем в начале исследования.

Диапазон доз, использовавшихся в данном исследовании, основывался на фармакокинетических данных, полученных из исследований, сравнивавших пероральный рисперидон с пролонгированной инъекционной формой (7) и оценке центральной блокады допаминовых рецепторов, полученной при исследовании пролонгированного рисперидона с использованием позитронно-эмиссионной томографии (16).

Результаты данного исследования выявили, что пациенты из группы 75 мг в меньшей степени отвечали на терапию, чем пациенты из других дозовых групп. Например, 15% пациентов из группы 75 мг прекратили лечение из-за неадекватного клинического ответа по сравнению с 2% и 3% в группах 25 мг и 50 мг. Психиатрические симптомы как побочные явления отмечались у 70% пациентов из группы 75 мг в сравнении с 49% и 54% в других группах. Сопутствующие седативные препараты получали 72% пациентов в группе 75 мг против 45% и 54% в других двух группах. В то же время клиническое улучшение отмечалось лишь у 40% пациентов из группы 75 мг, в то же время в других группах этот показатель составил 55% и 56%. Это может объясняться отличиями группы 75 мг от двух остальных в начале исследования по нескольким параметрам: большая пропорция параноидной шизофрении среди пациентов группы 75 мг (67% в сравнении с 58% в других группах), меньшая пропорция резидуальной шизофрении (10% против 25% и 19%). Кроме того, пациенты из группы 75 мг согласно CGI-S были более тяжело больными (28% были расценены как «значительно» или «тяжело больные» в сравнении с 8% и 18% в других 2 группах). Пациенты из групп 50 мг и 75 мг также имели более высокие баллы PANSS в исходном состоянии и большую частоту прекращения терапии.

Исследователи корректировали дозу перорального рисперидона в соответствии с клиническим ответом каждого пациента в течение 2-недельного периода включения. Инициальные дозы пролонгированного рисперидона основывались на дозах перорального препарата, которую получал пациент в период включения. Исследователи могли в дальнейшем корректировать дозу пролонгированного рисперидона. Такая тактика могла привести к «эффекту потолка», поскольку существует тенденция повышать дозу, если эффект не виден немедленно, и нежелание снижать дозу при адекватном контроле симптомов и отсутствии побочных явлений. Методологическим артефактом открытых исследований является назначение более высоких доз пациентам с большей тяжестью заболевания. Гибкость дозировок и открытый дизайн исследования не позволяют сделать выводы о взаимосвязи дозы и клинического ответа. Тем не менее, результаты настоящего исследования согласуются с данными плацебо конт-

ролируемого рандомизированного 12-недельного исследования, в котором дозы 25 и 50 мг показали более высокую эффективность и лучшую переносимость, и повышение дозы свыше 50 мг не давало дополнительных преимуществ (1).

При оценке длительной эффективности лекарственных препаратов наиболее устойчивым методом принято считать рандомизированные, плацебо контролируемые исследования. Но подобного типа исследования трудно проводить у больных шизофренией, поскольку этические требования не позволяют оставлять пациентов без антипсихотической терапии на длительный срок. Более того, требования отбора пациентов могут приводить к затруднениям в интерпретации и обобщении результатов плацебо контролируемых клинических исследований (13, 19). Поскольку основной целью настоящего исследования была оценка долгосрочной безопасности пролонгированного рисперидона, а эффективность как перорального, так и пролонгированного рисперидона, была изучена в предыдущих исследованиях (1, 17, 24, 30), был выбран открытый дизайн без рандомизации по дозам. Это позволило нам набрать большое количество психопатологически стабильных амбулаторных пациентов, что сделало это исследование самым масштабным годовым исследованием шизофрении к сегодняшнему дню.

Такие результаты, во-первых, 65% пациентов, завершивших исследование (в сравнении с более низкими результатами исследований пероральных и депо препаратов (11, 23, 36)), и, во-вторых, только 18% по всем дозовым группам были повторно госпитализированы в период исследования, являются сильным непрямым доказательством эффективности и приемлемости пролонгированной формы рисперидона. Данное исследование было разработано не с целью изучения обострений, поэтому критерии обострения проспективно не определялись. При использовании показателя госпитализаций как критерия обострений сравнение пропорции пациентов, повторно госпитализированных за время исследования (18%), с таковым показателем для депо традиционных нейролептиков (21–34%), говорит в пользу пролонгированного рисперидона (28, 32).

Заключение

Результаты данного долгосрочного исследования продемонстрировали, что больные шизофренией со стабильными симптомами могут достигнуть дополнительного улучшения и в эффективности, и в переносимости в результате перевода на пролонгированный рисперидон. Новая форма рисперидона является значительным прогрессом в длительном лечении больных шизофренией, так как позволяет достигнуть лучшего уровня функционирования пациентов и контроля симптомов без компрометации эффективности или переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Awad A.G., Hogan T.P. Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994. – Vol. 380, Suppl. – P. 27–32.
3. Aytemir K., Maaraouf N., Gallagher M.M. et al. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 22. – P. 1397–1401.
4. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S. et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 855–859.
5. Bond V.S., Hussar D.A. Detection methods and strategies for improving medication compliance // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1991. – Vol. 48. – P. 1978–1988.
6. Briffa D., Meehan T. Weight changes during clozapine treatment // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 32. – P. 718–721.
7. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annable L. et al. The Extrapyramidal Symptom Rating Scale [abstract] // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1980. – Vol. 7. – P. 233.
8. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 16–22.
9. Curson D.A., Barnes T.R., Bamber R.W. et al. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial, II: the incidence of compliance problems, side-effects, neurotic symptoms and depression // *Br. J. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 146. – P. 469–474.
10. Davis J.M., Matalon L., Watanabe M.D. et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy // *Drugs.* – 1994. – Vol. 47. – P. 741–773.
11. Dellva M.A., Tran P., Tollefson G.D. et al. Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* – 1997. – Vol. 48. – P. 1571–1577.
12. Eerdekens M., Rasmussen M., Vermeuzen A. et al. Kinetics and safety of a novel risperidone depot // *New Research Abstracts at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, May 13–18, 2000; Chicago, Ill. Abstract NR669:238.
13. Fleischhacker W.W. Methodological challenges in the clinical development of antipsychotic drugs // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 13. – P. 1–2.
14. Fleischhacker W.W., Lemmens P., van Baelen B. A qualitative assessment of the neurological safety of antipsychotic drugs: an analysis of a risperidone database // *Pharmacopsychiatry.* – 2001. – Vol. 34. – P. 104–110.
15. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 21. – P. 20–24.
16. Gefvert O., Nyberg S., Persson P. et al. Pharmacokinetics, D2 receptor occupancy, and clinical effects of a long-acting injectable formulation of risperidone in patients with schizophrenia [abstract] // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49, N 8, Suppl. – P. 117S.
17. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. – Rockville, Md: National Institute of Mental Health, 1976. – P. 218–222.
18. Hay J. Complications at site of injection of depot neuroleptics // *BMJ.* – 1995. – P. 311–421.
19. Hofer A., Hummer M., Huber R. et al. Selection bias in clinical trials with antipsychotics // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 699–702.
20. Johnson D. Long-term drug treatment of psychosis: observations on some current issues // *Int. Rev. Psychiatry.* – 1990. – N 2. – P. 341–353.
21. Kane J.M. Pharmacologic treatment of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46. – P. 1396–1408.
22. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 55–66.
23. Kane J.M., Davis J.M., Schooler N. et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 554–550.
24. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1125–1132.
25. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
26. Khan A., Khan S.R., Leventhal R.M. et al. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1449–1454.
27. Kinon B., Basson B., Gilmore A. et al. Long-term olanzapine treatment: weight changes and weight-related health factors in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 92–100.
28. Love R., Kelly D., Sherr J.D. et al. A comparison of rehospitalization rates between patients treated with atypical antipsychotics and those treated with depot antipsychotics [poster]. Presented at the 37th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 14–18, 1998, San Juan, Puerto Rico.
29. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58. – P. 538–546.
30. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 825–835.
31. Moller H.J., Gagliano C.A., Addington D.E. et al. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 99–106.
32. Moore D.B., Kelly D.L., Sherr J.D. et al. Rehospitalization rates for depot antipsychotics and pharmacoeconomic implications: comparison with risperidone // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 1998. – Vol. 55, Suppl. 2. – P. 137–152.
33. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W.W. Compliance with antipsychotic drugs // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 407. – P. 83–86.
34. Schou Olesen A., Huttel M.S. Local reactions to i.v. diazepam in three different formulations // *Br. J. Anaesth.* – 1980. – Vol. 52. – P. 609–611.
35. Smith C.M., Barzman D., Pristach C.A. Effect of patient and family insight on compliance of schizophrenic patients // *J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 147–154.
36. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson C.D. et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 499–505.
37. Weiden J., Zygmunt A. Medication noncompliance in schizophrenia, pt. 1: assessment // *J. Pract. Psychiatry Behav. Health.* – 1997. – P. 106–110.
38. Wyatt R.J. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia.

TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA WITH LONG-ACTING INJECTABLE RISPERIDONE: A 12-MONTH OPEN-LABEL TRIAL OF THE FIRST LONG-ACTING SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTIC

W. W. Fleischhacker, M. Eerdekens, K. Karcher, G. Remington, P.-M. Llorca,
W. Chrzanowski, S. Martin, O. Gefvert

Background: The long-term safety and efficacy of long-acting injectable risperidone, the first long-acting second-generation antipsychotic, were evaluated in stable patients with schizophrenia.

Method: After a 2-week run-in period during which patients with DSM-IV schizophrenia received flexible doses of 1 to 6 mg of oral risperidone, patients received injections of 25 mg, 50 mg, or 75 mg of long-acting risperidone every 2 weeks for 12 months. Severity of extrapyramidal symptoms was assessed with the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), and efficacy was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). This study was conducted from March 29, 1999 to July 19, 2000.

Results: The subjects were 615 patients with schizophrenia who received at least 1 injection of long-acting risperidone. The 12-month trial

was completed by 65% of patients. Treatment was discontinued because of adverse events in 5% of patients. Extrapyramidal symptoms as adverse events were reported by 25% of the patients. Severity of extrapyramidal symptoms (according to ESRS scores) was low at baseline and decreased in each of the groups during the 12 months. The other most common adverse events were anxiety in 24%, insomnia in 21%, psychosis in 17%, and depression in 14% of the patients. Little pain was associated with the injections. Severity of symptoms of schizophrenia was improved in each group, with significant reductions in PANSS total scores ($p < 0.01$) and positive ($p < 0.01$) and negative ($p < 0.001$) factor scores.

Conclusion: In terms of both safety and efficacy, symptomatically stable patients with schizophrenia benefit from being switched to long-acting injectable risperidone.