

ПАЛИПЕРИДОН ПАЛЬМИТАТ – НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

Е. Б. Любов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Несоблюдение лекарственного режима снижает клиническую эффективность терапии шизофрении, возможность предупреждения обострений и регоспитализаций, а также препятствует достижению стратегической цели психиатрической помощи – восстановлению и улучшению социального функционирования пациентов [1, 5]. Проблема комплаенса отчасти решается назначением пролонгированных форм нейролептиков, в том числе и атипичных антипсихотиков [3, 10, 11, 18, 21] при условии целевой психосоциальной работы с пациентами и их близкими. Палиперидон пальмитат (Paliperidone Palmitate, Invega® Sustenna™) – новая инъекционная форма атипичного антипсихотика длительного действия. Производитель препарата Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия. Держатель регистрационного удостоверения ООО «Джонсон & Джонсон».

Что такое палиперидона пальмитат (ПП)? В лекарственной форме – суспензии для внутримышечного введения. После инъекции почти не растворимый в воде ПП медленно распространяется из места введения и гидролизует до палиперидона (активной части ПП). Применение ПП одобрено в США (2009 г.) и Европейским медицинским агентством. Регистрационный номер препарата в РФ ЛСР – 009014/10.

Период домаркетингового изучения действенности (в условиях рандомизированных клинических испытаний, РКИ) ПП занял семь лет (2003–2010 гг.), включивший сопоставление препарата с плацебо и активным контролем (испытания фазы II–III); изучены оптимальные схемы дозирования и способы введения препарата. Показательно включение в ранжир целостной оценки ПП – аспектов безопасности и переносимости с обязательным учетом функционального аспекта и позиции пациента [4]. Изучены ранние и отставленные нежелательные действия лечения: отмечены лабораторные изменения; пульс и кровяное давление пациента, ЭКГ, вес и индекс массы его тела. Экстрапирамидные расстройства (ЭПР) определены шкалами SAS, AIMS, BARS и через потребность антихолинергических корректоров. Переносимость (болезненность, местная реакция) инъекций оценена с позиций

пациента (по визуально-аналоговой шкале VAS) и его врача. Учтены предпочтения пациентов при назначении ПП в дельтовидную мышцу (плечо) или в ягодичную мышцу. Симптоматический и общеклинический эффекты ПП определены шкалами PANSS и CGI-S соответственно; использована шкала PSP (Personal and Social Performance scale) для оценки ряда аспектов личностного и социального функционирования пациентов (работа и/или учеба, межличностные связи, самопомощь, разрушительное и/или агрессивное поведение) как вторичные показатели действенности ПП.

Суммарно в РКИ включены более 5 000 пациентов: обычно в возрасте около 40 лет обоего пола и различных рас, средняя длительность шизофрении (DSM-IV) около 10 лет (и не менее года). Диапазон баллов PANSS 70–120 указывает на среднюю-тяжелую выраженность симптомов шизофрении. Нижний полюс подтверждает обострение психоза, а верхний позволяет соблюсти баланс между тяжестью состояния и возможностью получения информированного согласия пациента. В связи с известными жесткими критериями включения в РКИ выборка изученных пациентов не совсем отражает неоднородную популяцию шизофрении в повседневной практике, в связи с чем фармакоэпидемиологические постмаркетинговые (IV фаза) исследования уточняют клиническую эффективность ПП.

Клиническая фармакология палиперидона пальмитата [8, 10, 17]. Биодоступность и фармакокинетика ПП изучены в 40 исследованиях I–III фаз, включивших 1 795 пациентов [7]. Палиперидон – активный метаболит рисперидона. Характер высвобождения и фармакокинетика палиперидона после введения ПП существенно отличаются от таковых при лечении рисперидоном, рисперидоном конста (РК) и иными атипичными антипсихотиками (табл. 1).

Предполагается, что эффективность ПП при шизофрении обусловлена сочетанной центральной блокадой палиперидоном преимущественно D₂ и 5-HT_{2A} рецепторов, антагонизмом α_1 и α_2 и H₁ рецепторов. [8]. Как и у других атипичных антипсихотиков, у палиперидона – высокое соотноше-

Фармакокинетические параметры ряда атипичных антипсихотиков [7]

	Биодоступность, %	Связывание с белком, %	Период полужизни, час.	Время достижения стабильной концентрации, дни	Основные CYP энзимы, ответственные за биотрансформацию
Клозапин	12–81	> 90	6–33	4–8	CYP1A2
Рisperидон	68	90	3–24	4–6	CYP2D6, CYP3A4
Палиперидон	28	74	23	4–5	Не известны
Оланзапин	60–80	93	20–70	5–7	CYP1A2
Кветиапин	9±4	83	5–8	2–3	CYP3A4
Зипразидон	60	> 99	4–10	2–3	-
Арипипразол	87	> 99	48–68	14	CYP3A4, CYP2D6

ние показателей аффинитета к рецепторам 5HT_{2A}:D₂. Отсутствие блокады холинергических, мускариновых, β_1 и β_2 рецепторов прогнозирует приемлемый большинству пациентов профиль переносимости ПП. Фактически нерастворимый в воде, ПП медленно и равномерно всасывается в кровь – использована нанокристаллическая технология. Палиперидон выделяется с первого дня инъекции. Медиана достижения наибольшей концентрации палиперидона в крови после однократной дозы ПП – не более 14 дней. Время дозозависимого полувыведения палиперидона – 25–49 дней (следы препарата сохраняются до 126 дней) во всем широком диапазоне дозового режима ПП (см. ниже). Уровень в крови палиперидона в рекомендованных дозах на 28% выше при введении ПП в дельтовидную мышцу (плечо), чем в ягодичную. Повторные инъекции ПП в дельтовидную мышцу (150 мг в первый и 100 мг в восьмой дни лечения) позволяют наиболее быстро достичь устойчивой терапевтической концентрации. Концентрация палиперидона после дня 36 (третья инъекция) сходна при поддерживающих дозах ПП, введенных в плечо или ягодицу. Предложенная схема обеспечивает поддержание уровня палиперидона в конце междозового интервала (8-ой и 36-ой день). Палиперидон до 60% выводится почками, не метаболизируется в печени (табл. 1). Не выявлено клинически важного межлекарственного взаимодействия с метаболитерами цитохромной системы CYP450. Сходен фармакокинетический профиль ПП у «плохих» и «активных» пациентов-метаболизеров CYP2D6.

Характеристики высвобождения палиперидона и схема дозирования ПП обеспечивают длительное поддержание терапевтической концентрации. Индивидуальные различия фармакокинетики палиперидона на фоне ПП у пациентов меньше, чем при лечении пероральным палиперидоном-ER. Из-за различия характера изменения медианы концентрации палиперидона в плазме крови при применении двух препаратов следует проявлять осторожность при прямом сравнении их фармакокинетики. Фармакокинетические характеристики ПП наиболее связаны с индексом массы тела, местом введения, почечным клиренсом [27].

Безопасность и переносимость палиперидона пальмитата [7, 8, 10, 24]. ПП в целом безопасен и хорошо переносится с позиций пациента и его врача. Большинство нежелательных явлений мало выражено, не препятствует продолжению лечения. Исследования указали сходную переносимость ПП с палиперидоном-ER, рisperидоном конста и плацебо во всем диапазоне рекомендуемых доз независимо от длительности лечения и вне связи с расой, полом, возрастом, индексом массы тела пациента. Не выявлено новых нежелательных действий при остром и длительном лечении ПП, хотя при фармакоэпидемиологическом аудите (в повседневной практике) расширение их ряда возможно. Исследования фаз II–III профилактической эффективности ПП в сопоставлении с плацебо охватили 2 770 пациентов с кумулятивной экспозицией ПП 1 375,53 пациент-лет позволили оценить безопасность и переносимость терапии. 65% пациентов лечились ПП не менее 12 недель, 19% – не менее года. Обобщенные данные шести РКИ (10–25 нед.) таковы: нежелательные действия в группе плацебо выявлены у 46% пациентов, а в группе ПП в дозе 25 мг – у 54%, 50 мг – у 50%, 100 мг – у 52% и 150 мг – у 45% пациентов [7]. При лечении ПП в дозах 50 и 100 мг 247 пациентов в течение 36 дней (суммарно три инъекции с учетом первых двух через неделю) меньше пациентов на фоне ПП прерывают лечение из-за нежелательных действий, чем в группе плацебо: 2% против 10%. Следует отметить, что в число нежелательных действий протоколами исследований включено ухудшение психического состояния пациента с возможными сопутствующими поведенческими нарушениями (что указывает на необходимость тщательного подбора доз ПП в повседневной практике при фармакозависимых ремиссиях). Более, чем у 5% пациентов в первые три месяца лечения ПП (критический период для согласия пациента на продолжение лечения) наблюдалась рвота (доза 25 мг), боли в месте инъекции (100, 150 мг), головокружение (25 мг), акатизия (100, 150 мг), головные боли (любые дозы ПП), сонливость/седация (25, 50 мг), агитация (плацебо, 25, 100, 150 мг) и бессонница (обе группы пациентов) [17]. В ходе 13-недельного плацебо контролируемого РКИ у 652 пациентов при лечении ПП в дозах 25,

100, 150 мг [25] чаще, чем в группе плацебо отмечены головокружение (2,5% vs 1%), седация (2% vs 1%), головная боль, рвота, боль в месте инъекции (8% vs 4%), миалгия (1% vs 0%). В большинстве исследований риск экстрапирамидных расстройств (ЭПР) сходен при лечении ПП (минимальные дозы) и назначении плацебо за исключением паркинсонического синдрома (на дозе 50 мг – 5%, 100 мг – 8%, плацебо – 1%). Необходимость корректоров ЭПР снижается при применении ПП и плацебо в равной степени. Гиперпролактинемия ожидаемо отмечена у всех лечимых ПП, но симптомы ее выявлены лишь у 1–3% из них. Учащение сердечных сокращений при лечении ПП отмечено в нескольких исследованиях; ортостатическая гипотензия зафиксирована у 2–3% лечимых ПП или получающих плацебо пациентов (три исследования). Увеличение интервала QT в ЭКГ не замечено при лечении ПП. При краткосрочном лечении вес на фоне ПП увеличен на 0,4–1,5 кг. Увеличение веса $\geq 7\%$, видимо, дозозависимое. В продленной открытой фазе лечения ПП средняя прибавка веса не более 2 кг, причем 23% случаев нарастания веса пришлось на период длительного (до года) лечения. Повышение уровня сахара при длительном лечении (до года) отмечено не более чем у 4% пациентов в группах ПП и плацебо, увеличение (более 7% от исходного) веса за 14 месяцев определено у 7% пациентов, не превышая обычно 1,9 кг в группе ПП (у 1% при приеме плацебо). Не зафиксировано изменений уровня холестерина в крови. Болезненность инъекций ПП сходна с плацебо. Болезненность в месте инъекции отметили 13–18% пациентов в обеих группах [16], но как сильную – не более 2%, лечимых ПП [20]. Несколько чувствительнее уколы в плечо. Все рекомендованные дозы ПП хорошо переносятся. Болезненность снижается по мере продолжения лечения ПП [22]. Общий уровень нежелательных действий при сопоставлении ПП (25–150 мг ежемесячно) с рisperидом конста (25–50 мг раз в 2 нед.) в течение 260 дней составил 76% и 79%, но у более 85% пациентов они были в виде ухудшения психического состояния. Не менее одного нежелательного действия испытывали 57,9% и 52,8% пациентов в группах ПП и рisperидом конста. Частота ЭПР сходна в группах, за исключением меньшего риска гиперпролактинемии. Низкий риск ЭПР не связан с местом введения ПП. В конце лечения прибавка веса сходна: $1,1 \pm 3,36$ и $1,0 \pm 3,14$ кг соответственно. Не отмечено клинически значимых изменений ЭКГ и жизненно важных функций. У менее 1% пациентов повышен уровень сахара в крови. Серьезные нежелательные явления (включая и ухудшение психического состояния), требующие отмены пролонгов, составили в группах 29% и 22%. Наиболее часты следующие нежелательные действия ПП и рisperидом конста: бессонница (9% против 7%), головная боль (по 7%), сонливость (6% и 4%). Симптомы гиперпролактинемии отмечены у 3% паци-

ентов, большей частью женщин, не приводящие к обрыву терапии. Так называемый постинъекционный делирий/седация синдром (PDSS) не наблюдался в ходе 15 завершенных исследований, охвативших 3 164 пациентов (примерно 115 000 инъекций), как и не занесен в постмаркетинговую базу данных рisperидом конста. Лишь один PDSS отмечен в 10 завершенных (3 817 пациентов, 33 906 инъекций) исследованиях ПП [6].

Покраснение в месте инъекции отмечено не более, чем у 4% пациентов. По оценке пациентов, боль при введении ПП 50–75 мг (но не 100 мг) в плечо несколько большая, чем в ягодичцу. Не заметили боли при уколах 82–87% пациентов [14]. Предпочтение введения в плечо (более 25% пациентов) вне связи с дозировкой ПП связано с легкостью и быстротой осуществления, меньшей болезненностью и смущением процедурой. Однако примерно столько же пациентов менее болезненной и легче осуществимой считали инъекцию в ягодичцу. При этом больше женщин (58% против 47%) предпочитали последний вариант инъекции, возможно, в связи, как правило, с женским составом медперсонала, осуществляющего процедуру.

Постмаркетинговые данные безопасности ПП отсутствуют в отличие от таковых для палиперидона-ER: примерно 200 000 пациентов-лет [7].

Действенность палиперидона пальмитата [7, 10, 11, 24]. Четыре плацебо контролируемых РКИ оценили действенность ПП (25–150 мг) при остром лечении 9–13 недель. В двух исследованиях изучены оптимальные режим дозирования и место введения ПП. Эффективность длительного (более года) поддерживающего лечения ПП в широком диапазоне фиксированных доз (25, 50, 100 и 150 мг) по сравнению с плацебо изучена в трех исследованиях. В двух длительных (более года) РКИ ПП (гибкие дозы 25, 50, 75, 100 мг) сопоставлен с РК (25; 37,5; 50 мг). Дозозависимая действенность ПП (25, 50, 100 и 150 мг) и улучшение функционирования при лечении средне-выраженных и выраженных симптомов шизофрении у взрослых пациентов показаны в четырех исследованиях острого лечения. Большинство пациентов получало 100 мг ПП. Симптоматическое улучшение (шкала PANSS) пациентов при лечении ПП по сравнению с плацебо отмечено на 8-й день и сохранялось при фиксированных дозах 50 и 100 мг [20]. Действенность ПП (все подшкалы PANSS) выше при дозах 100 и 150 мг, чем 50 мг. При гибком подборе поддерживающих доз (25, 50, 100 мг раз в мес.) почти 70% пациентов в исследованиях завершили курс лечения на наибольшей дозе. Подсчитано число больных, которых необходимо лечить (NNT)¹ для достиже-

¹Number needed to treat (NNT) – способ оценки относительной эффективности двух методов лечения. Указывает количество пациентов, которых необходимо лечить для достижения запланированного результата [19].

ния 30%-снижения показателей PANSS [10]. При лечении ПП 25 мг: 7–8 (в разных исследованиях), при лечении ПП 50 мг 6–10–15, при 100 мг 5–7, 150 мг – 5. Данные указывают на дозозависимый симптоматический эффект ПП. NNT vs. плацебо для избежания одного рецидива (обострения) равен 5 (4–7). На действенность ПП влияют лишь место жительства пациента (возможно, артефакт многоцентрового исследования) и индекс массы его тела, но не возраст, пол, раса, начальный уровень PANSS. ПП сходен по действенности с рисполептом конста независимо от веса пациента, но не в целом в группах, а, возможно, в связи с дозовым режимом препаратов, жестко соблюдаемым в протоколе РКИ.

Противорецидивная действенность палиперидона пальмитата [7, 10, 11, 24]. Профилактика рецидивов и поддержание (восстановление) функционирования – важные терапевтические цели длительного лечения шизофрении [5]. Рецидивы (обострения) как мера профилактической действенности ПП в РКИ определены при госпитализациях вследствие симптоматического ухудшения как 25% утяжеление суммарных показателей PANSS при двух последовательных оценках для пациентов с более 40 суммарными баллами по PANSS при рандомизации или при увеличении на 10 пунктов при уровне менее 40 или агрессивном поведении, суицидальных или гомицидных намерениях. Для определения профилактической действенности ПП отобраны стабилизированные пациенты (суммарный балл PANSS не более 75). Медиана лечения ПП в рамках одногодичного открытого исследования как продолжения РКИ – 338 дней; 74% пациентов (из включенных 388 пациентов 288 завершили исследование) получили все 12 запланированных инъекций ПП [14, 15]. Поддерживающая терапия ПП (25–100 мг) более действенна, нежели плацебо в аспекте отсрочки времени рецидива (обострения) у стабилизированных пациентов. ПП существенно отодвинул наступление рецидива (обострения) в отличие от плацебо в течение 229 (медиана) дней. В первой группе риск рецидива (обострения) в 3,6 раза ниже (10% против 34%), чем на фоне плацебо. На протяжении всего курса лечения ПП происходило симптоматическое улучшение (как и при переводе больных с плацебо на ПП); напротив, показатели PANSS в группе плацебо ухудшались [14, 15]. Симптоматический и противорецидивный эффекты ПП (PANSS) 50–150 мг (379 пациентов) и РК 25–50 мг (введение препаратов в ягодицу) (368 пациентов) сходны в течение лечения (до 260 дней) при более низком уровне концентрации палиперидона по сравнению с рисперидоном [25]. ПП оказался не более действенен, чем РК у нормального и повышенного веса пациентов, но не в группе в целом, возможно, в связи с дозовым режимом пролонгов.

Функциональный эффект палиперидона пальмитата. Личностное и социальное функционирование улучшено в ходе лечения в двух исследованиях острого лечения ПП по сравнению с пла-

цебо [7]. ПП показал существенный дозозависимый (25–150 мг) симптоматический успех, сопряженный с сохранением и улучшением личного и социального функционирования (по шкале PSP) по сравнению с плацебо [13–15, 22] и сходное с действием рисполепта конста [25]. Результат лечения ПП сходен с таковым при длительном (52 нед.) лечении палиперидоном-ER больных шизофренией по сравнению с плацебо [26]. Исследования профилактической действенности ПП имели вторичной целью определение динамики функционирования и порогового значения снижения показателей шкалы PSP как раннего проявления развивающегося рецидива. Снижение PSP на 10 баллов клинически важно, служа ранним угрожающим признаком рецидива (обострения) у 61% стабилизированных пациентов [23]. Таким образом, изучение ПП подчеркивает необходимость длительного симптоматического контроля при шизофрении как основы сохранения и улучшения приемлемого уровня функционирования пациентов.

Палиперидон пальмитат в клинической практике (рекомендации, основанные на доказательствах) [7, 8, 10, 11, 17, 24].

Показания к применению. ПП показан для поддерживающего лечения симптоматически стабилизированных взрослых больных шизофренией, особенно с проблемами комплаенса. В ряде случаев при опыте эффективного применения пероральных палиперидона или рисперидона ПП может быть показан нестабилизированным симптоматически больным (при сохранении психотической симптоматики легкой-средней степеней выраженности).

Дозовый режим лечения палиперидона пальмитата [7, 8, 10, 24]. Фармакокинетические данные, сведения о безопасности и действенности ПП стали научно доказательной основой гибких рекомендаций по оптимальному дозированию ПП при лечении взрослых больных шизофренией, возможно, требующих коррекции при повседневном применении препарата. Так, 13-недельное многоцентровое (652 пациентов 72 лечебных учреждений трех континентов, в том числе российские центры) двойное слепое плацебо контролируемое РКИ изучало безопасность и действенность трех фиксированных доз ПП 25, 100 и 150 мг. Симптоматический эффект отмечен во всех дозовых группах ПП [25]. Начальная (день 1 лечения) доза ПП – 150 мг вводится в дельтовидную мышцу. На день 8 ПП в дозе 100 мг также вводится в плечо. Рекомендованная поддерживающая доза (после двух инъекций) ПП составляет 75 мг (диапазон 25–150 мг) в 4 недели в плечо или ягодицу в зависимости от пожеланий пациента и его дискомфорта от инъекции. Нет необходимости в дополнительном приеме в качестве «прикрытия» пероральной формы палиперидона или иных антипсихотиков [8, 10, 17]. Коррекции дозы ПП в зависимости от пола, расы больных и курения (палиперидон – не субстрат CYP1A2) не требуется.

Способ применения. ПП медленно вводят глубоко в мышцу. Вторая инъекция (в день 8) может быть сделана ранее или позже на два дня, а ежемесячная – с допущением ± 7 дней (удобно в повседневной практике), без клинически значимого изменения концентрации палиперидона в крови.

Выбор инъекционной иглы зависит от веса пациента (табл. 4). Замедленное повышение концентрации палиперидона в крови у тучных пациентов требует использования более длинной иглы во избежание «складирования» ПП в жировой клетчатке. Для больных весом 90 кг и более рекомендована длинная 1,5-дюймовая игла с серым корпусом. Для больных с весом менее 90 кг – короткая (1 дюйм) с голубым корпусом. Для введения ПП в ягодичцу (верхний наружный квадрант) рекомендована длинная игла. Следует поочередно вводить препарат в правую и левую дельтовидные мышцы, в правую и левую ягодичные мышцы, избегать попадания препарата в кровеносный сосуд и под кожу.

Безопасность и переносимость введения ПП (50, 75, 100 мг) в дельтовидную и ягодичную мышцы и эффект смены места введения изучены на 249 стабилизированных амбулаторных пациентах в рамках 25-недельного РКИ [16]. Закончили исследование 68% пациентов независимо от дозового режима и места введения. Переносимость лечения сходна. Переносимость инъекции несколько лучше при введении ПП в ягодичцу и не связана с дозой препарата. Предпочтения пациента связаны более с местом жительства: пациенты из США предпочитают уколы в плечо, их антиподы – россияне – в ягодичцу [16].

Перевод на ПП с других нейролептиков. Данные о переводе больных шизофренией с других нейролептиков на ПП или о его применении одновременно с другими нейролептиками систематически не собраны. Лечение ПП может быть начато на следующий день после прекращения предыдущего лечения антипсихотиками. При начале лечения ПП пероральные нейролептики (в том числе рисперидон или палиперидон) можно отменить с учетом их седативного и/или антихолинергического эффектов (учет риска реакции отмены и прекращения условно желательного седативного эффекта).

Концентрация палиперидона ($3,5\text{--}50\text{ ng/mL}^2$) в крови при рекомендованном дозовом режиме ПП соответствует таковой при приеме палиперидона-ER в адекватной для 90% пациентов дозе 6 мг/день. Уровни стабильной концентрации палиперидона при назначении ПП 25, 75, 150 мг соответствуют лечению палиперидоном-ER 1, 6, 12 мг/день соответственно. Отсюда стабилизированные на различных дозах палиперидона-ER пациенты нуждаются в следующих эквивалентных поддерживающих дозах ПП (табл. 2).

² Разброс показателей свидетельствует о непрямых корреляциях между концентрацией активного вещества и терапевтическим эффектом на уровне случая заболевания.

Таблица 2

Соответствие доз перорального палиперидона его пролонгированной форме [7]

Предыдущая доза палиперидона (мг в день)	Поддерживающая доза палиперидона пальмитата (мг в 4 недели)
3	25–50
6	75
12	150

Таблица 3

Соответствие доз рисполепта конста палиперидону пальмитат [7]

Последняя доза рисполепта конста (мг в 2 недели)	Поддерживающая доза (мг в 4 недели) палиперидона пальмитата
25	50
37,5	75
50	100

Больным, получающим инъекционные нейролептики пролонгированного действия, следует начинать инъекции ПП в день очередного планового введения прежнего нейролептика. Начальный подбор доз ПП в дни 1 и 8 не требуется³. Больным, получавшим рисполепт конста, следует начать инъекции ПП, исходя из следующих соотношений эквивалентных доз (табл. 3).

У пациента после дня 8 последующие поддерживающие дозы следует увеличивать или уменьшать в диапазоне 25–150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности терапии.

При отмене ПП следует учитывать длительное высвобождение палиперидона. Не отработан алгоритм перевода ПП на пероральные и депонированные формы типичных нейролептиков и рисполепт конста (видимо, следует назначать последние через месяц после последней инъекции ПП). Как и при выборе других нейролептиков, следует периодически оценивать необходимость корректоров ЭПР.

Клинически проблематичные группы пациентов

Рефрактерная шизофрения. Вряд ли имеет смысл назначение ПП за исключением, возможно, «быстрых печеночных метаболизаторов», хотя желание врача назначить новое психотропное средство наиболее тяжелым пациентам известно и понятно. Перевод на клозапин (азалептин), резервируемый для данной подгруппы пациентов, не отработан.

Применение ПП у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучено. Для больных с нарушением функции печени легкой или средней степеней коррекции дозы не требуется.

Больные с нарушением функции почек. С уменьшением клиренса креатинина (КК) выведение палиперидона снижается: при нарушении функций почек легкой степени тяжести (КК 50–80 мл/мин) – на 32%,

³ Разночтение с отечественной рекомендацией по применению ПП, предлагающей начальный подбор доз препарата.

при средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин) – на 64%, при тяжелой степени (КК 10–30 мл/мин) – на 71%. У больных с нарушением легкой степени рекомендовано применение ПП 100 мг в 1-ый день и 75 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). Затем вводят ПП по 50 мг ежемесячно в дельтовидную или ягодичную мышцу. ПП не показан больным с нарушением функции почек средней и тяжелой степеней.

Подростки и дети. Безопасность и действенность применения ПП у больных моложе 18 лет не изучены.

Пожилые больные. Возраст сам по себе не является основанием коррекции дозы ПП. Однако такая коррекция может требоваться из-за возрастного уменьшения клиренса креатинина.

Беременные. Безопасность применения ПП или палиперидона-ER не доказана. ПП можно применять только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Влияние ПП на схватки и роды неизвестно.

Кормящие матери. Палиперидон выводится с грудным молоком. Поэтому женщины, получающие ПП, не должны кормить детей грудью.

Риск-успех анализ при выборе палиперидона пальмитата (табл. 4)

Расширение показаний применения палиперидона пальмитата. Накапливаются данные по применению ПП (в сочетании с нормотимиками) при *шизоаффективном расстройстве*. Пока есть данные о сходном эффекте перорального палиперидона [9]. *Пожилые больные с деменцией.* Применение ПП у пожилых больных с деменцией не изучалось. Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, то следует учитывать опыт применения рисперидона. *Сосудистая деменция. Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви.* Врач должен сопоставить риск и пользу применения нейролептиков, включая ПП, у больных.

Закключение

Инновационная пролонгированная форма атипичного антипсихотика палиперидона (основной активный метаболит рисперидона) – палиперидон пальмитат показал хорошую переносимость (в частности, низкий риск неврологических и метаболических нежелательных действий) и действенность (сопоставимую с rispолептом конста) при остром и длительном (не менее года) лечении взрослых больных с симптомами шизофрении средней и тяжелой степени выраженности в широком и гибком диапазоне поддерживающих доз (25–150 мг ежемесячно) при внутримышечном назначении. С симптоматическим и общеклиническим эффектами сопряжено улучшение

Таблица 4

Палиперидон пальмитат: сравнение с другими пролонгированными формами атипичных антипсихотиков и типичных нейролептиков

	ПП	РК	Оланзапина памоат*	Флюфеназин деканоат** Галоперидол деканоат
Форма	Водяная суспензия	Водяная суспензия с микросферами	Водяная суспензия	Вискозный, масляный растворитель
Начало лечения	Инъекции на 1-й и 8-й дни лечения; дополнительное лечение «прикрытия» пероральными препаратами не требуется	21-дневный «перекрест» антипсихотиков при начале лечения и при каждом повышении дозы	Различные стратегии насыщающих доз	Различные стратегии насыщающих доз для скорейшего достижения стабильного уровня концентрации; не требуется прикрытия пероральными формами антипсихотиков
Поддерживающая доза	Назначение ежемесячно	Каждые 2 недели	Каждые 2–4 недели	Обычно каждые 2–4 недели
Путь введения	Дельтовидная, ягодичная мышцы		Ягодица	Внутримышечно, иногда Z назначение
Диапазон доз (мг)	25, 50, 75, 100 и 150 мг	25, 37,5 и 50 мг	210, 300 и 405 мг	Широкий ряд (обычно 25–100 мг)
Как поставляется	Не требуется восстановления, предварительно набранный шприц	Требуется восстановление, все дозы в 2 мл	Требуется восстановление	Не требуется восстановления, каждая доза должна быть снижена в шприце; множественные дозы в флаконе
Условия хранения	Не требуется охлаждения. При температуре не выше 30 °С.	Охлаждение необходимо	Не требуется охлаждения	
Инъекционная игла	1-дюймовая (25 мм) 23G или 1,5-дюймовая (38 мм) 22G иглы в зависимости от места введения и веса пациента	1-дюймовая (25 мм) 21G ультратонкая или 2-дюймовая (50 мм), 20G тонкостенная иглы в зависимости от места введения и веса пациента	1,5-дюймовая (38 мм) или 50 мм) 19G иглы	Игла 21G
Постинъекционный контроль пациента (кровяное давление, пульс, частота дыхания)	Нет ***	Нет ***	Да (3 часа)	Нет

Примечания: * – не зарегистрирован в РФ; ** – торговая марка: модитен депо; *** – не отмечен постинъекционный делирий/седация синдром (PDSS) в ходе завершённых 15 исследований ПП, включивших 3 164 пациентов, получивших суммарно 115 000 инъекций РК. Только один случай PDSS определен в 10 завершённых исследованиях (3 817 пациентов, 33 906 инъекций) ПП [6].

ние личного и социального функционирования пациентов. У палиперидона пальмитат показан ряд преимуществ над применяемыми на фармацевтическом рынке атипичными антипсихотиками как пероральными, так и пролонгированного действия: быстрое (с первого дня назначения) начало терапевтического действия, отсутствие необходимости «прикрытия» пероральными антипсихотиками в начале терапии, простые условия хранения (в отличие от рисполепта конста), альтернативные места введения (плечо, ягодича) по желанию пациента. Не отмечен постинъекционный синдром в отличие от одного из атипичных антипсихотиков пролонгированного действия. Выбор палиперидона пальмитат позволит улучшить клиническую эффективность лечения шизофрении за счет повышения уровня приверженности к лечению пациентов с проблемами комплаенса и, как следствие, будет способствовать снижению риска рецидивов (обострений). Вместе с тем, необходимы дальнейшие длительные сравнительные исследования препарата с другими антипсихотиками и накопление базы данных о безопасности лечения с учетом характеристик пациентов и паттернов лечения в повсе-

дневной практике (например, высокая частота полифармации и связанный с ней риск межлекарственного взаимодействия). Палиперидон – первичный активный метаболит рисперидона, доступного в виде инъекции (рисполепт конста) каждые две недели. Не ясно, насколько рисперидон или палиперидон – лучший выбор для длительного лечения шизофрении, чем более дешевые депонированные формы типичных нейролептиков. Отпускная цена поддерживающей дозы ПП при пересчете на день лечения соответствует рисполепту конста, но вдвое превышает затраты на палиперидон-ER и примерно в 20 раз превышает затраты на генерический рисперидон [10]. Однако прогнозируемая высокая отпускная цена препарата может существенно ограничить его применение в зарубежной [10] и в отечественной психиатрической практике. Поэтому необходимы фармакоэкономические исследования [11] для выделения групп-мишеней пациентов [2], для которых изучаемый препарат наиболее клинически и экономически показан. Расширение показаний применения палиперидона пальмитат требует дополнительного изучения безопасности препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении: Концепция «recovery» // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 2. С. 7–14.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. Проблемные группы больных шизофренией / Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незванова и соавт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 485–490.
3. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении рисполептом конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 10, № 4. С. 104–112.
4. Оценка качества психиатрической помощи пациентами и их родственниками // Сб. методических рекомендаций и пособий для врачей и других специалистов, оказывающих психиатрическую помощь / Любов Е.Б., Бурыгина Л.А., Бояров В.Г. и соавт. М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009. С. 403–427.
5. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова и соавт. М.: Медпрактика-М, 2007. 260 с.
6. Alphs L., Gopal S., Karcher K. et al. Are the long-acting intramuscular formulations of risperidone or paliperidone palmitate associated with post-injection delirium/sedation syndrome? An assessment of safety databases // *Curr. Drug Safety*. 2011. Vol. 6. P. 43–45.
7. AusPAR Invega Sustenna Paliperidone palmitate Janssen-Cilag Australia Pty Ltd PM-2009-00926-3-1 Final 23 September 2010. 80 p.
8. Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. Vol. 7, N 6. P. 561–572.
9. Canuso C.M., Turkoz I., Sheehan J.J., Bossie C.A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release in schizophrenia patients with prominent affective symptoms // *J. Affect. Dis.* 2010. Vol. 120, N 1–3. P. 193–189.
10. Citrome L. Paliperidone palmitate – review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64, N 2. P. 216–239.
11. Fleischhacker W.W. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review // *Br. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 52. P. S29–S36.
12. Gopal S., Gassmann-Mayer C., Palumbo J. et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26, N 2. P. 377–387.
13. 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. Vol. 25, N 5. P. 247–256.
14. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P. et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 8.
15. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U. et al. 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.
16. Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S. et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 33, N 6. P. 1022–1031.
17. Hoy S.M., Scott L.J., Keating G.M. Intramuscular paliperidone palmitate // *CNS Drugs*. 2010. Vol. 4, N 3. P. 227–244.
18. Kane J.M., Detke H.C., Naber D. et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167. P. 181–189.
19. Kraemer H., Kupfer D. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 59. P. 990–996.
20. 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.
21. McEvoy J.P. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67, Suppl. 5. P. 15–18.
22. Nasrallah H.A., Gopal S., Gassmann-Mayer C. et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia // *Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 10. P. 2072–2082.
23. Nicholl D., Nasrallah H., Nuamah I. et al. Personal and social functioning in schizophrenia: defining a clinically meaningful measure of maintenance in relapse prevention // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26, N 6. P. 1471–1484.
24. Owen R.T. Paliperidone palmitate injection: Its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia // *Drugs Today (Barc)*. 2010. Vol. 46, N 7. P. 463–471.
25. 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.
26. Patrick D.L., Burns T., Morosini P. et al. Measuring social functioning with the personal and social performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia: interpretation of results of a pooled analysis of three Phase III trials of paliperidone extended-release tablets // *Clin. Ther.* 2010. Vol. 32, N 2. P. 275–292.
27. 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.

ПАЛИПЕРИДОН ПАЛЬМИТАТ – НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

Е. Б. Любов

Палиперидона пальмитат (ПП) – новая инъекционная форма атипичного антипсихотика длительного действия для лечения обострений и поддерживающего лечения шизофрении. Показана симптоматическая действенность ПП (снижение общего балла по PANSS) в четырех краткосрочных исследованиях обострений шизофрении. Он также оказался эффективным в одном длительном исследовании, в котором при поддерживающем лечении ПП период до наступления повторного обострения был значимо более продолжительным в сравнении с плацебо. В одном исследовании ПП не уступал по действенности рисполепту конста, хотя это не подтвердилось в другом более длительном сравнительном исследо-

вании. ПП следует назначать по 150 мг в день 1 лечения, 100 мг в день 8 и затем в диапазоне 25–150 мг раз в 4 недели в зависимости от его эффективности и переносимости. ПП обладает хорошей переносимостью, хотя возможны повышение веса и симптомы гиперпролактинемии (в большей степени у женщин). В целом, ПП имеет ряд преимуществ по сравнению с другими инъекционными нейролептиками длительного действия и может служить полезной альтернативой в лечении шизофрении, но длительные сравнительные исследования с различными антипсихотиками должны быть продолжены.

Ключевые слова: палиперидона пальмитат, шизофрения.

PALIPERIDONE PALMITATE: A NEW TREATMENT OPTION FOR SCHIZOPHRENIA

E. B. Lyubov

Paliperidone palmitate (PP) is a new long-acting antipsychotic injection for acute and maintenance therapy in schizophrenia. PP has been shown to be effective in reducing PANSS total scores in four short-term trials in acute schizophrenia. It was also effective as maintenance therapy in a long-term trial in which time to recurrence of symptoms was significantly longer in paliperidone-treated patients compared with placebo. In addition, PP was shown to be noninferior to risperidone long-acting injection in one study, but this noninferiority was not established in another longer study comparing the two drugs. PP should be initiated with 150 mg

equivalents on day 1 and 100 mg on day 8, followed by a recommended monthly maintenance dose of 25–150 mg based on efficacy and tolerability. PP 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, PP 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, schizophrenia.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения суицидологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России; e-mail: lyubov.evgeny@mail.ru