

## ПАЛИПЕРИДОН С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА XVIII ЕВРОПЕЙСКОМ КОНГРЕССЕ ПО ПСИХИАТРИИ

А. Б. Шмуклер

*ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»*

С 27 февраля по 2 марта 2010 года в Мюнхене (Германия) проходил XVIII Европейский конгресс по психиатрии. В рамках постерной сессии конгресса был представлен ряд сообщений, посвященных результатам лечения больных шизофренией палиперидоном с длительным высвобождением (paliperidone ER). Работы (мультицентровые исследования) были выполнены интернациональным коллективом авторов из Германии, Бельгии, Нидерландов, Франции, Италии, Хорватии, Сербии, Словакии, Эстонии, Южной Африки, Турции, Испании, Греции, Аргентины, Швеции, Литвы, Польши и России (Санкт-Петербургский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева).

Авторами указывается [2], что в лекарственной форме «палиперидон с длительным высвобождением» (палиперидон ДВ) используется инновационная технология, основанная на осмотически контролируемом высвобождении с пероральным приемом (OROS®). Данная система имеет трехслойное ядро, состоящее из двух слоев лекарственного вещества и осмотического выталкивающего слоя [1]. При растворении оболочки препарата вода проходит через полупроницаемую мембрану таблетки, выпуская с определенной скоростью активное вещество через два сделанных с помощью лазера микроотверстия. После того, как большая часть лекарства выпущена из первого слоя, начинается высвобождение из второго, но уже с иной скоростью. Все это позволяет избежать пиковых флуктуаций на протяжении суток при однократном приеме препарата. Однако следует отметить, что, поскольку прием пищи может изменить время высвобождения препарата, пациенты должны принимать палиперидон ДВ в одно и то же время суток (утром) и одинаковым образом по отношению к питанию, то есть только после еды или только натощак.

Отмечается [2], что серия рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировала хорошую эффективность, переносимость и безопасность палиперидона ДВ при лечении больных шизофренией. При этом авторами ставится вопрос о возможности использования препарата в случаях безус-

пешности предшествующей терапии другими антипсихотиками (кроме клозапина и инъекционных пролонгов), которые назначались в адекватных дозах достаточный период времени, в частности, у пациентов вне выраженного обострения заболевания [2, 3].

В исследование [2] вошли 1 812 человек (59,9% муж. и 40,1% жен.), средний возраст которых составлял  $40,1 \pm 12,6$  лет;  $\frac{3}{4}$  больных страдали параноидной шизофренией. Средняя длительность заболевания –  $10,1 \pm 9,7$  лет. У более половины больных (56,6%) смена антипсихотика была обусловлена недостаточной эффективностью предшествующей терапии, в 27,0% случаев – плохой переносимостью лечения, в 9,1% – недостаточной комплайентностью, 7,3% – другие причины. Тяжесть расстройств по PANSS на момент включения пациентов в исследование составляла  $79,4 \pm 20,4$  баллов.

Палиперидон ДВ назначался в дозе 3–12 мг/сут. Начальная доза составляла  $5,3 \pm 2,0$  мг/сут (рекомендуемая начальная доза – 6 мг/сут без титрации), средняя –  $7,1 \pm 2,9$  мг/сут. Коррекция дозировок потребовалась у более  $\frac{3}{4}$  больных, из них в 57,5% случаев доза была увеличена, в 19,9% – снижена. Завершили 6-месячный курс терапии палиперидоном ДВ 70,7% больных (средняя длительность лечения составила  $149,6 \pm 58,6$  дней). Причины прекращения терапии: отзыв информированного согласия – 8,8%, побочные эффекты – 5,0%, недостаточная эффективность – 5,0%, побочные эффекты и недостаточная эффективность – 4,0%, некомплайентность – 1,9%, потеря контакта с пациентом – 1,8%, смерть – 0,2%, другие причины – 2,5%.

В случаях недостаточной эффективности предшествующей антипсихотической терапии после перевода на палиперидон ДВ положительный ответ на терапию (уменьшение тяжести расстройств по PANSS от исходного уровня более 20%) отмечался у 61% больных. В остальных наблюдениях (то есть при плохой переносимости предшествующего антипсихотического лечения, недостаточной комплайентности и пр.) также отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности расстройств ( $p < 0,0001$ ). Клиническое улучшение выяв-

лялось по всем подшкалам PANSS, а также по таким факторам, как дезорганизация мышления, враждебность, тревога/депрессия. Количество больных, оцененных по шкале общего клинического впечатления как пациенты с невыраженной симптоматикой, возросло с 27% до 52%; по Шкале оценки личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale) – с 16% до 35%. Среди побочных эффектов чаще всего встречались инсомния (9,2%) и тревога (7,1%). Значительно уменьшилась экстрапирамидная симптоматика по шкале ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) с  $3,5 \pm 5,8$  до  $2,1 \pm 4,6$  баллов ( $p < 0,0001$ ). Прибавка в весе составляла  $0,3 \pm 4,8$  кг.

Авторы делают вывод, что палиперидон ДВ является эффективным и безопасным препаратом при переводе с других пероральных антипсихотиков при безуспешности предшествующей терапии [2].

Следующая представленная работа является, в определенном смысле, логическим продолжением предыдущей: сравнение касается палиперидона ДВ и рисперидона у аналогичной группы пациентов [3]. Вместе с тем, данное исследование представляет специальный интерес, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона.

Общее количество больных составило 694 человек (59,2% муж. и 40,8% жен.), средний возраст –  $40,0 \pm 12,8$  лет. Как и в предыдущем исследовании,  $\frac{3}{4}$  пациентов страдали параноидной шизофренией, длительность заболевания –  $9,4 \pm 9,5$  лет. У 52,7% больных смена антипсихотика была обусловлена недостаточной эффективностью предшествующей терапии, в 25,6% случаев – плохой переносимостью лечения, в 11,8% – недостаточной комплаентностью, 9,8% – другие причины. Тяжесть расстройств по PANSS на момент включения пациентов в исследование –  $78,6 \pm 20,5$  баллов.

Начальная доза палиперидона ДВ составляла  $5,3 \pm 2,1$  мг/сут, средняя –  $7,1 \pm 2,9$  мг/сут. Коррекция дозировок потребовалась у 73,2% больных, из них в 56,9% случаев доза была увеличена, в 16,3% – снижена. Завершили 6-месячный курс терапии палиперидоном ДВ 74,1% больных (средняя длительность лечения составила  $154,2 \pm 55,2$  дней). Причины прекращения терапии были аналогичны (как по набору оснований, так и по относительному количеству больных) представленным в предыдущем исследовании.

Количество респондеров среди больных, у которых перевод на палиперидон был связан с недостаточной эффективностью предшествующей терапии рисперидоном, составило 62%. У пациентов с другими основаниями для смены лечения уменьшение выраженности расстройств по PANSS также достигало статистической значимости ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимое клиническое улучшение выявлялось по всем подшкалам PANSS, а также по таким факторам, как дезорганизация мышления, враждебность, тревога/депрессия. Число больных с невыраженными нарушениями функционирования возро-

сло с 17% до 37% (за счет уменьшения количества пациентов с умеренными/тяжелыми нарушениями). Пациенты высказывали большую удовлетворенность проводимой терапией палиперидоном, что сказывалось на более высокой комплаентности. Частота встречаемости и характеристики побочных эффектов были близки к представленным в предыдущей работе. Таким образом, по данным авторов, палиперидон ДВ продемонстрировал преимущества не только по сравнению с другими нейролептиками, но и близким к нему по химической структуре рисперидоном, метаболитом которого он является [3].

Еще одна работа, представленная авторами данной серии, касается сравнения палиперидона ДВ и оланзапина [4]. Целью данного исследования являлось сопоставление метаболических побочных эффектов и эффективности данных препаратов.

Случайным образом пациенты (459 чел.) были разделены на несколько групп: кроме выделения группы палиперидона ДВ и оланзапина, каждая из них подразделялась на две подгруппы в зависимости от возможности потенциального влияния на вес предшествующей терапии – с отсутствием влияния на вес (высокопотентные традиционные нейролептики, амисульприд, арипипразол, zipразидон) и с возможностью такого влияния (кветиапин и рисперидон). Исключались пациенты, получавшие накануне исследования клозапин, оланзапин, палиперидон ДВ, инъекционные пролонгированные антипсихотики, нормотимики и антидепрессанты, а также больные, ранее не получавшие антипсихотической терапии. Кроме того, исключались больные, страдающие диабетом, имеющие высокий уровень глюкозы натощак и триглицеридов. Тяжесть расстройств по PANSS должна была соответствовать интервалу 60–100 баллов.

Клинико-социальные характеристики больных приведены в таблице.

Сравнение полученных результатов не выявило различий в эффективности изучаемых препаратов: в обоих случаях к концу курса лечения (6 мес.) отмечалось выраженное улучшение по шкале PANSS ( $p < 0,0001$ ). Общее количество побочных эффектов в процессе терапии обоими препаратами также значимо не различалось (32,2% при назначении палиперидона и 38,2% для оланзапина), как и число побочных эффектов, приведшее к отказу от продолжения лечения (4,6% и 2,3% соответственно). В то же время, такой показатель как соотношение уровня триглицеридов и липопротеидов высокой плотности значительно увеличился в процессе лечения оланзапином ( $p < 0,05$ ), практически не изменившись у больных, получавших палиперидон ДВ. Прибавка в весе составляла соответственно 3,8 кг и 1,2 кг ( $p = 0,0013$ ), увеличение окружности талии 3,4 см и 0,7 см. Вновь диагностируемый метаболический синдром также чаще выявлялся у больных, получавших оланзапин ( $p < 0,05$ ).

Подводя итог, авторы делают вывод [4], что палиперидон ДВ при сходной эффективности явля-

#### Характеристики больных на момент включения в исследование и дозировка назначенных препаратов [4]

| Показатель                                                                                                                              | Палиперидон ДВ                   | Оланзапин                        | p            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
|                                                                                                                                         | (n=239)                          | (n=220)                          |              |
| Пол<br>мужчины<br>женщины                                                                                                               | 55,6%<br>44,4%                   | 60,5%<br>39,5%                   | 0,30<br>0,30 |
| Средний возраст                                                                                                                         | 38,8±11,1                        | 37,5±11,4                        | 0,22         |
| Длительность заболевания (лет)                                                                                                          | 10,1±9,2                         | 11,2±9,9                         | 0,23         |
| Количество больных с параноидной шизофренией                                                                                            | 68,2%                            | 71,4%                            | 0,60         |
| Тяжесть расстройств по PANSS                                                                                                            | 79,2                             | 81,4                             |              |
| Средний вес (кг)                                                                                                                        | 76,0±17,0                        | 78,0±16,4                        | 0,11         |
| Индекс массы тела                                                                                                                       | 26,9±6,3                         | 27,0±5,7                         | 0,45         |
| Коморбидные соматические заболевания                                                                                                    | 58,2%                            | 61,8%                            | 0,45         |
|                                                                                                                                         | n=222                            | n=203                            |              |
| Соответствуют критериям метаболического синдрома                                                                                        | 22,1%                            | 19,7%                            | 0,05         |
| Причины перевода с предшествующей терапии:<br>недостаточная эффективность<br>плохая переносимость<br>некомплаентность<br>другие причины | 57,7%<br>17,6%<br>14,6%<br>10,0% | 64,5%<br>12,7%<br>10,5%<br>12,3% | 0,19         |
|                                                                                                                                         | n=239                            | n=220                            |              |
| Начальная доза (мг/сут)                                                                                                                 | 6,4±1,2                          | 10,6±2,0                         |              |
| Средняя доза (мг/сут)                                                                                                                   | 6,9±1,3                          | 11,6±2,3                         |              |
| Длительность лечения (дни)                                                                                                              | 151,0±52,1                       | 159,8±46,8                       |              |

ется более безопасным по сравнению с оланзапином в отношении вероятности развития метаболических осложнений терапии.

Последняя работа данной серии посвящена изучению влияния длительного применения (6 мес.) палиперидона ДВ на социальное функционирование пациентов [5]. Следует отметить, что, по-видимому, в основу данного анализа положен клинический материал, приводимый ранее [2], но с акцентом на социальных аспектах результатов лечения. Авторы констатируют уменьшение числа больных

(с 84% в начале исследования до 65% при его завершении) с умеренно/тяжелыми нарушениями функционирования: в том числе, количество пациентов с тяжелыми нарушениями социальной активности сократилось с 47% до 31%; с выраженными расстройствами межличностных и социальных взаимоотношений – с 36% до 23%.

В целом, по данным авторов, палиперидон ДВ является эффективным и безопасным препаратом, позволяющим улучшить социальное функционирование больных шизофренией при их длительном лечении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Owen R.T. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic // *Drugs of Today*. 2007. Vol. 43, N 4. P. 249–258.
2. Schreiner A., Hoeben D., Lahaye M. et al. A flexibility-dose study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with other antipsychotics // Presented at the 18th European Congress of Psychiatry (EPA), 27 February – 2 March 2010, Munich, Germany.
3. Schreiner A., Hoeben D., Lahaye M. et al. A flexibility-dose study of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia previously unsuc-

cessfully treated with oral risperidone // Presented at the 18th European Congress of Psychiatry (EPA), 27 February – 2 March 2010, Munich, Germany.

4. Schreiner A., Tessier C., Hoeben D. et al. A prospective randomized controlled trial paliperidone ER versus olanzapine in patients with schizophrenia // Presented at the 18th European Congress of Psychiatry (EPA), 27 February – 2 March 2010, Munich, Germany.

5. Schreiner A., Hoeben D., Lahaye M. et al. Patient functioning with flexibility-doses of paliperidone ER – a 6-month prospective study // Presented at the 18th European Congress of Psychiatry (EPA), 27 February – 2 March 2010, Munich, Germany.

**Ключевые слова:** шизофрения, палиперидон с длительным высвобождением, фармакотерапия атипичными антипсихотиками.

#### PALIPERIDONE ER: FINDINGS PRESENTED AT THE 18<sup>th</sup> EUROPEAN PSYCHIATRIC CONGRESS

A. B. Shmukler

This review covers the results of a series of trials presented at the 18<sup>th</sup> European Psychiatric Congress that concern use of Paliperidone ER (extended-release) tablets, specifically its efficacy, safety and its effect on

schizophrenic patients' social functioning.

**Key words:** schizophrenia, Paliperidone ER (extended-release) tablets, pharmacotherapy with atypical antipsychotics.

**Шмуклер Александр Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: ashmukler@yandex.ru