

Практические рекомендации по использованию инвеги (палиперидона) при лечении больных шизофренией

Е.В. Снедков

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

PRACTICAL RECOMMENDATIONS for THE USE OF INVEGA (Paliperidon) WHEN TREATING PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

E.V. Snedkov

North-West State Medical University by named I. I. Mechnikov

От редакции. Предлагаемая вашему вниманию статья профессора Е.В. Снедкова, посвященная клиническим аспектам применения препарата Инвега при лечении больных шизофренией, несколько лет назад уже была опубликована на страницах нашего издания. Новая редакция статьи, в значительной степени переработанной автором, содержит современные примеры из клинической практики известного петербургского ученого.

К настоящему времени специалисты центральных психиатрических учреждений успешно освоили тактику эффективного и безопасного использования инвеги, но во многих российских регионах этот препарат только начинает внедряться в клиническую практику. Поэтому редколлегия журнала сочла весьма полезной повторную публикацию статьи, которую автор дополнил рядом новых важных сведений о препарате инвега.

Клинические свойства любого фармакологического средства обуславливаются двумя важнейшими слагаемыми: его химической структурой (формулой) и лекарственной формой. В сущности, история психофармакотерапии пока что является историей модификации молекул уже известных препаратов и разработки вариантов лекарственных форм, служащих решению конкретных задач на разных этапах лечения (купирование обострения, стабилизация состояния, противорецидивная терапия). Нередко происходит так, что улучшение переносимости и безопасности старого препарата путём изменения его химической структуры сопровождается относительным ослаблением исходного лечебного эффекта (один из примеров – оланзапин, модифицированная молекула клозапина). Стандартные пероральные и парентеральные лекарственные формы не обеспечивают равновесной концентрации препарата в плазме, а поэтому подбор эффективной, но вместе с тем хорошо переносимой конкретным пациентом дозы каждый раз представляет для врача довольно трудную проблему. Пролонгированные формы классических нейролептиков обладают всеми присущими им побочными эффектами. К тому же, инъекции масляных растворов довольно болезненны. Всё это, так или иначе, вредит соблюдению больными режима приема лекарств и иных врачебных рекомендаций, негативно сказываясь на результативности лечения.

Отечественным психиатрам хорошо знаком атипичный антипсихотик рisperидон (рисполепт). Разработка этого препарата компанией «Янссен» была признана выдающимся достижением в фар-

мацевтике и удостоена международной премии Галена. Благодаря способности воздействовать на широкий спектр психопатологической симптоматики, хорошей переносимости и безопасности применения, вскоре после появления в аптечных сетях России рисполепт завоевал лидирующие позиции в своем классе психофармакологических средств и сегодня остаётся в числе препаратов, наиболее широко используемых при лечении больных шизофренией. Одним из подтверждений высокой эффективности рisperидона служит появление множества его дженериков, производимых целым рядом известных фармацевтических компаний.

За короткий период времени «Янссен», компания-разработчик оригинальной молекулы рisperидона, сумела создать несколько лекарственных форм этого препарата. Помимо обычных таблеток, выпускаются быстродействующие формы (раствор для перорального применения, таблетки рисполепт-квиклет), а также рисполепт-конста, который получил заслуженные лавры первого атипичного антипсихотика пролонгированного действия. Лекарственная форма рисполепта-консты основана на новейшей биополимерной технологии, которая позволила улучшить переносимость препарата без ущерба его эффективности и благодаря этому весьма успешно осуществлять длительное поддерживающее лечение многих тысяч больных шизофренией.

Процесс высокотехнологичных инноваций компании «Янссен Фармацевтика» в лечении больных шизофренией продолжился созданием палиперидона (инвеги), одновременно представляющего

собой и модификацию молекулы рисперидона, и уникальную лекарственную форму, что в общей совокупности обусловило минимизацию определенных недостатков препарата-предшественника с параллельным совершенствованием качества и стабильности терапевтического эффекта.

Фармакологические свойства

Рisperидон метаболизируется в печени одним из изоэнзимов цитохрома P450 (CYP2D6) путем гидроксирования до активного метаболита палиперидона, молекулы которого уже непосредственно связываются с серотонинергическими 5-HT₂ и дофаминергическими D₂-рецепторами мезолимбических и мезокортикальных структур мозга, оказывая в итоге собственно антипсихотический эффект. При сочетанном применении рисперидона с препаратами, взаимодействующими с этим же ферментом (например, с пароксетином, сертралином, кломипрамином, амитриптилином, галоперидолом, аминазином, димедролом, циметидином и др.) в результате конкурентной индукции могут существенно повышаться концентрации данных веществ в плазме, приводя тем самым к развитию различных побочных эффектов, вплоть до возможных токсических осложнений. Аналогичные нежелательные явления могут быть связаны с наличием у больного патологии печени, также затрудняющего выделение рисперидона из организма. Наконец, этап печеночного метаболизма замедляет развитие лечебного действия, а индивидуальная вариабельность активности цитохромов P450 обуславливает высокую индивидуальную вариабельность ответа на одну и ту же дозу рисперидона у разных пациентов одинакового возраста и одинаковой массы тела.

Молекула палиперидона отличается от молекулы рисперидона всего лишь наличием одной гидроксильной группы. Но именно поэтому перед изоферментами печени «не стоит задач» по биотрансформации (гидроксированию) палиперидона; взаимодействие с ними оказывается очень незначительным; основная часть вещества выделяется с мочой в неизменном виде. В результате риск нежелательных лекарственных взаимодействий при использовании палиперидона в комбинациях с препаратами, метаболизирующимися в печени (а таковых большинство) сведен к минимуму. По этой же причине палиперидон может назначаться больным с нарушениями функции печени. Отсутствие печеночного метаболизма способствует более быстрому развитию терапевтического эффекта и значительно снижает необходимость титрования доз.

Таблетки инвеги производятся с использованием технологии осмотического высвобождения лекарственной субстанции (OROS), при которой осмотическое давление обеспечивает высвобождение палиперидона с контролируемой скоростью. Система, внешне напоминающая капсуловидную таблетку, состоит из осмотически активного трехслойного ядра, окруженного промежуточной оболочкой и полупроницаемой мембраной. Трех-

слойное ядро состоит из двух лекарственных слоев, содержащих лекарственную субстанцию и вспомогательные вещества, а также из выталкивающего слоя, содержащего осмотически активные компоненты. На куполе лекарственных слоев имеются два выпускных отверстия, сделанные с помощью лазера. В желудочно-кишечном тракте цветная оболочка быстро растворяется и мембрана пропитывается водой. При проникании воды в ядро таблетки гидрофильные полимеры ядра таблетки впитывают воду и набухают, превращаясь в содержащий палиперидон гель, который затем выталкивается через отверстия (рис. 1). Оболочка таблетки, а также нерастворимые компоненты ее ядра выводятся из кишечника (поэтому пациенты не должны волноваться, если заметят в стуле нечто похожее на таблетку).

Благодаря технологии OROS стабильность высвобождения молекул палиперидона из оболочки с минимизацией колебаний концентрации их в плазме в течение суток похожа на фармакокинетику рисперидона-консты. Разница состоит лишь в скорости высвобождения препарата и в продолжительности действия однократной дозы. Индекс флюктуаций концентраций палиперидона в 3,28 раз меньше, чем у обычных лекарственных форм [2]. Равновесная концентрация палиперидона в плазме достигается через 4-5 дней после начала терапии [12] (рис. 2). Отсутствие негативно отражающихся на эффективности лечения спадов концентрации активного вещества позволяет уменьшить рассчитанную на биодоступность точную дозу, а, следовательно - метаболическую нагрузку на организм. Результат - стабильность терапевтического эффекта, минимизация побочных явлений.

Вскоре после внедрения в практику таблетированного палиперидона на лекарственном рынке появился палиперидона пальмитат (ксеплион) - новый инъекционный атипичный антипсихотик-пролонг, в разработке которого компания «Янссен» продолжила свою инновационную традицию. Стабильное поступление палиперидона в кровотоки (и далее к мозговым структурам) из места инъекции обеспечивается современной технологией нанокристаллов, образованных его молекулами в составе сложного эфира. Наличие обычной и дюрантной лекарственных форм палиперидона позволяет без особых проблем переходить от терапии обострений у больных шизофренией к этапу длительного противорецидивного лечения.

Клиническая эффективность

Статистический анализ баз данных компании «Янссен» по всем рандомизированным клиническим исследованиям эффективности и безопасности рисперидона и палиперидона [7; 14-15; 17-18] показал, что, судя по динамике суммарного балла шкалы позитивной и негативной симптоматики (PANSS), антипсихотическая мощность этих препаратов фактически идентична [9; 11-12; 19-21] (рис. 3). M.P. Jones et al. (2010) на основе прове-

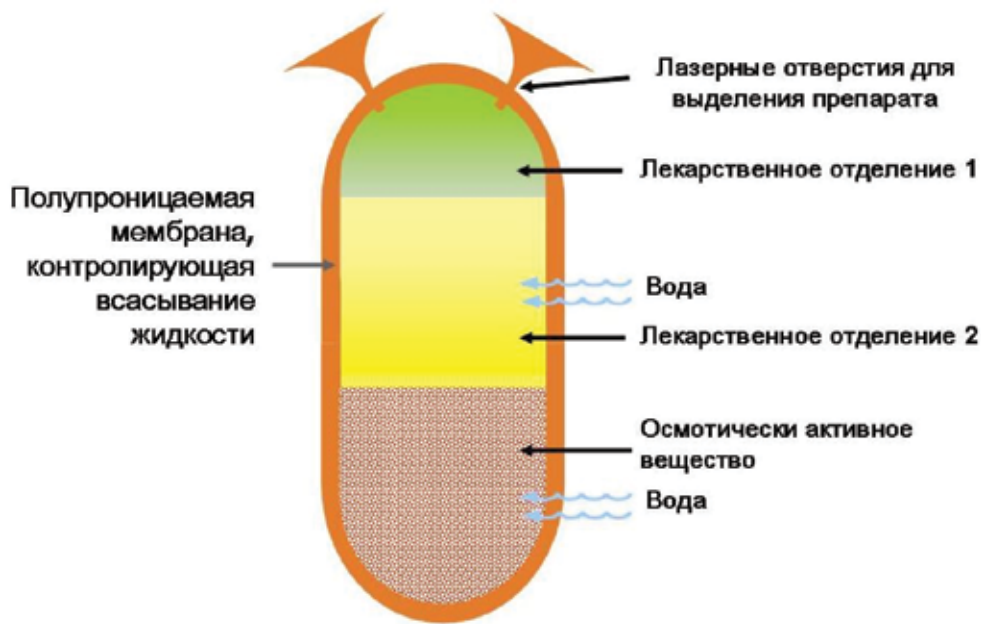


Рис. 1. Технология осмотически контролируемого высвобождения

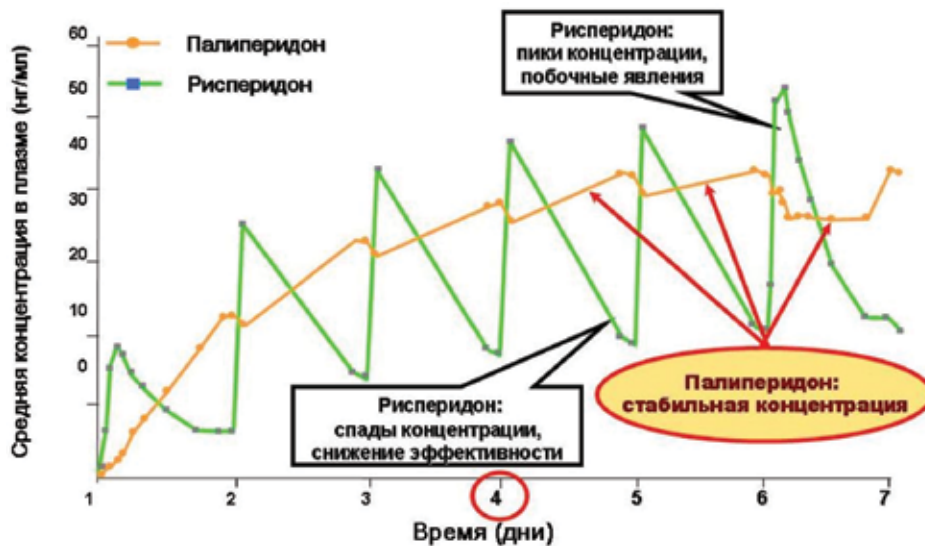


Рис. 2. Сравнительная фармакокинетика рисперидона и палиперидона при приеме таблеток ежедневно один раз в сутки

дённного мета-анализа баз данных сравнительных клинических исследований атипичных антипсихотиков с участием в них более 5300 больных шизофренией пришли к выводу, что палиперидон по своей терапевтической эффективности превосходит рисперидон и арипипразол (насколько об этом можно судить по редукции баллов PANSS, в т.ч. и по субшкалам негативной симптоматики).

Переносимость и безопасность

Инвега в гораздо меньшей степени, нежели рисполепт, индуцирует появление тревоги и бессонницы, а проявления агитации при его применении практически не наблюдается (рис. 4). Это означает, что инвега обладает более выраженным

седативным потенциалом, поэтому расширяются возможности использования препарата для купирования некоторых форм обострений шизофрении. Очень важно, что при этом отсутствуют вялость, заторможенность, которые обычно вызываются седативными антипсихотиками. Общая продолжительность и качество ночного сна, судя по самоотчётам больных, существенно улучшаются, не сопровождаясь дневной сонливостью [6; 13]. Обеспечивая хорошие противорецидивные свойства и комплаенс пациентов, инвега оказывается превосходным средством длительной поддерживающей терапии.

В сравнении с таблетированным рисполептом, инвега гораздо реже вызывает сонливость, голо-

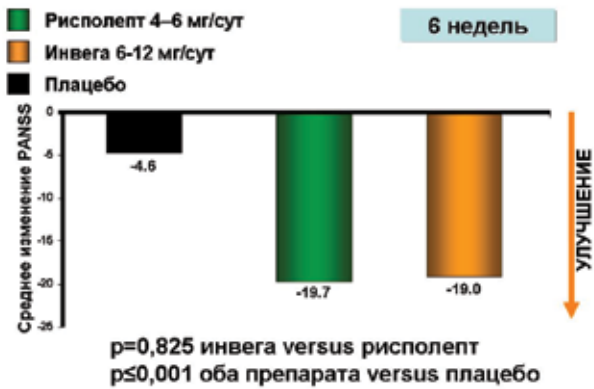


Рис. 3. Виртуальное сравнение баз данных: шестинедельная динамика PANSS (Schooler N. et al., 2006)

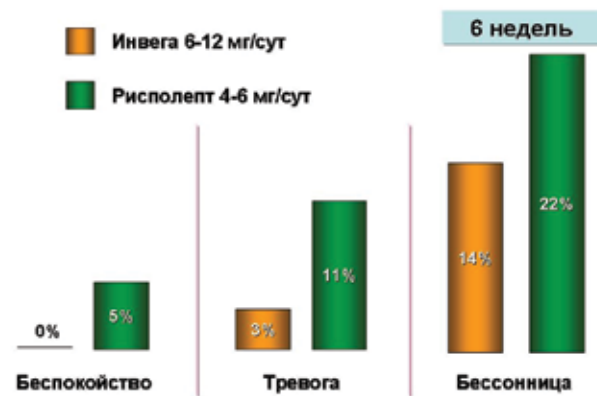


Рис. 4. Седативные свойства инвеги

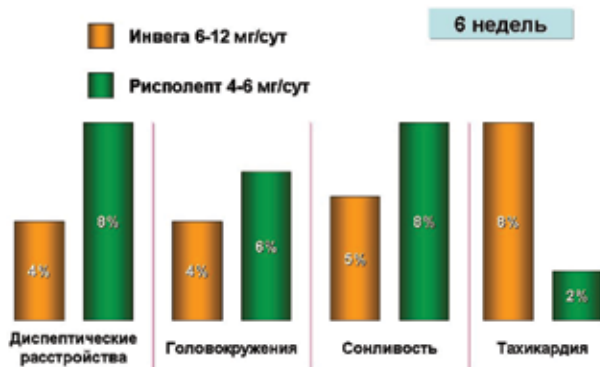


Рис. 5. Побочные эффекты инвеги

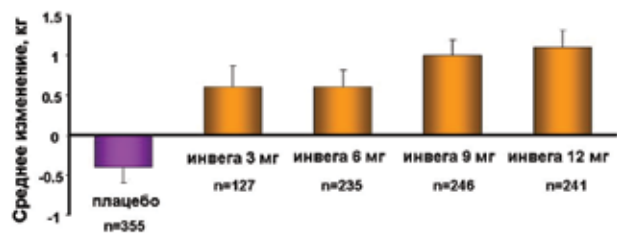


Рис. 6. Изменения массы тела: объединенные данные шестинедельных исследований (Meyer J. et al., 2006)

вокружения, диспептические расстройства. Только лишь тахикардия регистрируется несколько чаще (рис. 5). Другими нежелательными явлениями могут быть головная боль, слюнотечение, дизартрия. Сексуальная дисфункция регистрируется нечасто [10; 20-21].

Экстрапирамидные побочные эффекты инвеги являются дозозависимыми [9, 19, 21]. Частота их возникновения при использовании инвеги по 6 мг/сут не отличается от таковой при использовании плацебо ($\approx 10-13\%$); на дозах 9-12 мг/сут – сопоставима с рисполептом ($\approx 23-26\%$). Как правило, экстрапирамидная симптоматика выражена незначительно. Вероятность ее возникновения выше у пациентов с резидуальной органической мозговой недостаточностью, а также у больных, в прошлом длительно принимавших классические нейролептики. В последнем случае это бывает связано с ранее сформированной гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов nigrostriatной области. Будучи клинически значимыми в первые дни терапии, со временем экстрапирамидные расстройства постепенно редуцируются и через 1-3 месяца обычно полностью исчезают. Поэтому для коррекции экс-

трапирамидной симптоматики предпочтительно применять не антихолинергические препараты, а более мягкие средства (например, при акатизии – феназепам, при мышечной скованности – мидокалм, при дискинезиях – пантогам). Циклодол лучше всего использовать в случаях безуспешного применения перечисленных средств, по возможности в минимальных дозах, с еженедельными попытками очередного их снижения, вплоть до полной отмены. Назначение циклодола с профилактической целью является врачебной ошибкой, ибо антихолинергические корректоры не только ослабляют антипсихотическое действие основного препарата, но и обладают собственным пропсихотическим эффектом. К этому следует добавить их холинолитические побочные эффекты, в том числе – ухудшение когнитивных функций и цереброваскулярной недостаточности, усиление риска развития метаболических осложнений в виде нарушений углеводного обмена [1], а также удлинения интервала QTc, чреватого возникновением тяжелых аритмий, вплоть до трепетания желудочков и внезапной сердечной смерти. По этим же причинам не рекомендуется комбинировать

инвегу с трициклическими антидепрессантами, кветиапином, бета-блокаторами.

В среднем, при длительном (≥ 12 недель) лечении инвегой масса тела пациентов увеличивается только на 0,5 кг и поэтому клинически значимого порога ($\geq 7\%$ от исходной) достигает в очень редких случаях. Это в 2-2,6 раз меньше, чем при терапии рисполептом или азенапином [8, 21]. Более низкую прибавку веса инвега демонстрирует, кроме того, и в сравнении с арипипразолом, не говоря уже про оланзапин и кветиапин [13]. Прибавка веса при использовании инвеги является дозозависимой [18] (рис. 6). Следовательно, для того, чтобы избежать прибавки веса, следует избегать использования избыточных доз препарата (подробнее об этом будет сказано в следующем разделе). Если пациент, которому назначается инвега, склонен к ожирению, кроме того, целесообразно рекомендовать ему физические упражнения и соблюдение соответствующей диеты.

Гиперпролактинемия в анализах крови появляется у 67% пациентов приблизительно на 15-й день лечения инвегой и затем сохраняется в виде плато. Важно подчеркнуть, что гиперпролактинемия при этом редко достигает уровня, обуславливающего клинические проявления (амеорею, галакторею, сексуальную дисфункцию, гинекомастию и пр.). Таковые наблюдаются, в среднем, у $\approx 2\%$ больных, получающих инвегу [12, 18]. Тем самым инвега выгодно отличается от своего предшественника - рисполепта, от замещенных бензамидов и, разумеется, от классических нейролептиков.

Инвегу не рекомендуется назначать в тех случаях, когда в силу тех или иных причин замедляется абсорбция, распределение или элиминация препарата, и поэтому существует потенциальная возможность накопления его токсических концентраций в организме: при нарушении функции почек, при тяжелых заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Как и при лечении другими антипсихотиками, перед назначением инвеги и в течение первых недель терапии нужно убедиться в отсутствии на ЭКГ признаков удлинения интервала QTc (≥ 450 мсек). Популяционный анализ не выявил влияния возраста больных шизофренией на фармакокинетику препарата [12]. Однако инвегу не рекомендуется применять для лечения психозов, развившихся на фоне органических деменций, сердечной недостаточности, ишемии миокарда или нарушений сердечной проводимости из-за повышенного в этих случаях риска цереброваскулярных нарушений. Подобно прочим психотропным препаратам нового поколения, по причине малоизученности гипотетических отдаленных последствий инвегу не назначают в периоды беременности и грудного вскармливания.

В отличие от атипичных антипсихотиков, являющихся по механизму действия мультитаргетными блокаторами (т.е., от клозапина, оланзапина, кветиапина), инвега (как и рисполепт) не увеличивает риск формирования метаболических побочных эффектов и осложнений, в т.ч. сахар-

ного диабета. Клинически значимых изменений уровня липидного профиля крови при долгосрочном лечении инвегой не отмечается [8].

В связи с высоким уровнем безопасности (разумеется, при условии грамотного применения) Минздравом РФ в апреле 2013 г. инвега был одобрен для лечения шизофрении у подростков в возрасте от 12 до 17 лет [2].

Режим дозирования и вопросы комбинированной терапии

Инвега выпускается в таблетках по 3, 6, 9 и 12 мг. В одной заводской упаковке содержится 28 таблеток инвеги. Таблетки принимают утром, независимо от приема пищи, запивая водой. С учетом описанных выше технологических особенностей лекарственной формы, таблетки следует проглатывать целиком; их нельзя разламывать, разжевывать или растворять в воде.

Благодаря взвешенной ценовой политике фирмы-производителя стоимость упаковок с разными дозами препарата отличается не так уж значительно, как, например, стоимость разных доз рисполепта-консты, а стоимость курсового лечения вполне соответствует средним ценам других препаратов нового поколения (около 6-7 тысяч рублей в месяц). Все перечисленное создает благоприятные условия для качественного подбора оптимальной дозы, всецело зависящего от квалификации и мастерства врача.

При определении тактики лечения инвегой следует руководствоваться общими принципами применения антипсихотических средств.

Интегративная оценка динамики заболевания, клинической картины, психического и соматического состояния, прогноза эффективности и безопасности лечения. Вместе с рисперидоном и оланзапином палиперидон относится к антипсихотикам широкого спектра воздействия на шизофреническую симптоматику, поэтому он высокоэффективен для терапии большинства клинических вариантов шизофрении на разных этапах заболевания. Инвега обладает особенно ценными свойствами для осуществления длительной поддерживающей терапии больных шизофренией.

До недавнего времени среди всех антипсихотиков только рисполепт имел доказанную терапевтическую эффективность в отношении обсессивно-компульсивной симптоматики [16]. Личный опыт лечения инвегой больных шизофренией с навязчивостями и иными формами психических автоматизмов показывает, что и в этом отношении инвега, по крайней мере, не уступает рисполепту. Но для хорошо обоснованных выводов на этот счет, конечно же, требуется проведение специального исследования.

Не следует использовать инвегу для купирования состояний острого психомоторного возбуждения с выраженным аффективным напряжением, тревогой, полиморфным кататимным бредом. В этих случаях лучше использовать клозапин или классические нейролептики, а по мере купирования острого состояния как можно быстрее,

уже на этапе стабилизации состояния, переводить больных на прием инвеги. Инвега малоэффективен для лечения простой и кататонической форм шизофрении, хронического паранойяльного бреда, маниоформных, парафренных и псевдопаралитических синдромов, состояний с грубым нарушением сенсорного синтеза и самосознания (бредовая деперсонализация, бред Котара, бред двойников, другие формы катестезического бреда). В терапии перечисленных состояний целесообразно использовать атипичные антипсихотики с избирательным терапевтическим действием (арипипразол, азенапин, зипрасидон, замещенные бензамиды) либо парентерально применять курсы лечения высокими дозами бензодиазепинов.

Подбор оптимальной дозы. Все доступные на сегодняшний день антипсихотики – как типичные, так и атипичные – так или иначе, проявляют антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов. Между тем, у больных шизофренией избыток дофамина наблюдается только в мезолимбической области. В мезокортикальных же отделах, наряду с иными проявлениями «гипофронтальности», напротив, существует дофаминовый дефицит.

Нужно помнить и о том, что далеко не все психотические симптомы связаны с гипердофаминовой нейротрансдукцией; более того – не все психотические симптомы вообще являются дофамин-зависимыми. Например, нейрохимическую основу остро развившейся кататонии (онейроидно-кататонического синдрома) составляют резкий дефицит дофамина и ГАМК наряду с избытком глутамата. Усугубление дофаминовыми антагонистами характерной для больных шизофренией гиподофаминергической нейротрансдукции в лобно-стриарном регионе негативно отражается на общих результатах лечения. Происходит усиление когнитивной дисфункции, нарушаются высшие интегративные функции мозга, затрудняется синтез, страдает критика. Многократно возрастает риск развития злокачественной гипертермии. Установлено, что определенная часть клинических случаев, причисляемых подчас к категории фармакорезистентных состояний, на самом деле является результатом использования высоких и сверхвысоких доз антипсихотиков [3]. На первый взгляд труднообъяснимые, нередко фатальные «фебрильные приступы шизофрении» на самом деле бывают обусловлены назначением дофаминовых антагонистов (антипсихотиков, даже в относительно небольших дозах), при психозах, частью патогенетического механизма которых является угнетение дофаминовой нейротрансдукции.

С другой стороны, применение неоправданно низких доз антипсихотика часто оказывается неэффективным, приводит к ухудшению психического состояния, разочарованию врачей в этом препарате и отказам больных от продолжения его приема. Так, к примеру, в свое время произошло с rispолептом-конста, когда во время маркетинговой кампании по внедрению этого превосходного препарата в клиническую практику всем больным шизофренией, без индивидуального учета анамне-

за и состояния, почему-то рекомендовалось начинать терапию со стартовой дозы 25 мг/2 недели.

Больным шизофренией со средней массой тела, прежде не принимавшим антипсихотические препараты или принимавшим их только в период купирования обострения (продолжительностью не более двух месяцев), терапию инвегой рекомендуется начинать со стартовой дозы 6 мг/сут. Рекомендуемая стартовая доза у подростков – 3 мг/сут [2].

Для терапии пациентов с массой тела свыше 85 кг, а также при лечении больных, у которых в прошлом оказывались эффективными только высокие дозы антипсихотиков (например, галоперидол >15 мг/сут, трифтазина >45 мг/сут, клозапина >300 мг/сут, оланзапина >20 мг/сут и т.д.), стартовая доза инвеги должна составлять 9 мг/сут. При этом, разумеется, не следует смешивать понятие «эффективных высоких доз» с неправильной тактикой предыдущего ведения больного на необоснованно высоких дозах. Косвенными признаками применения избыточных для конкретного больного, препятствующих реализации физиологических саногенетических механизмов, доз антипсихотиков могут быть полипрагмазия, затяжные периоды купирования обострений болезни, низкокачественные ремиссии и плохая переносимость препаратов.

В случаях, когда пациент переключается на прием инвеги с rispолепта или rispолепта-консты, можно пользоваться таблицей ориентировочных эквивалентов доз. Нужно, тем не менее, иметь в виду, что rispолепт-конста и инвега обладают фармакокинетикой, существенно отличающейся от фармакокинетики rispолепта, в связи с чем, в ряде случаев, эффективными могут оказаться меньшие дозы перечисленных препаратов.

Ориентировочные эквиваленты доз лекарственных форм rispеридона и палиперидона

Рисполепт	Рисполепт-конста	Инвега	Ксеплион
2 мг/сутки	25 мг/2 недели	3 мг/сутки	25 мг/4 недели 50 мг/4 недели
4 мг/сутки	37,5 мг/2 недели	6 мг/сутки	75 мг/4 недели
6 мг/сутки	50 мг/2 недели	9 мг/сутки	100 мг/4 недели
8 мг/сутки		12 мг/сутки	150 мг/4 недели

Сомнения в правильном определении стартовой дозы следует решать в пользу назначения более низких доз препарата.

Как уже упоминалось, при выборе дозы необходимо учитывать массу тела. Во избежание передозировок при лечении пациентов с массой тела менее 50 кг суточная доза инвеги в любом случае не должна превышать 6 мг, а при лечении пациентов с массой тела 50-70 кг – 9 мг.

Сигналом к снижению дозы должно также служить появление и устойчивое (свыше 7 дней)

сохранение побочных эффектов периода адаптации организма к препарату в виде сонливости, головной боли, головокружений или легких диспептических расстройств. В случаях непереносимости или возникновения осложнений препарат отменяется сразу. К счастью, подобные случаи при лечении инвеегой исключительно редки.

Выше уже говорилось о том, что равновесная терапевтическая концентрация палиперидона в плазме достигается через 4-5 дней после начала лечения. Это не означает, что в эти же сроки проявляется максимально возможный антипсихотический эффект. Поэтому при решении вопроса о повышении суточной дозы инвееги на 3 мг не нужно проявлять ни излишней поспешности, ни чрезмерной медлительности. Многое здесь зависит от врачебной интуиции, но принимать решения о повышении доз на 3 мг/сут всё же следует с интервалами более пяти дней. В некоторых случаях при лечении пациентов с массой тела свыше 70 кг оптимальной оказывается максимальная доза инвееги – 12 мг/сут. Применение инвееги в дозах до 12 мг/сут включительно допускается и при лечении подростков. Для пожилых пациентов рекомендуются те же дозы препарата, что и для взрослых, но во всех возрастных группах - при условии нарушенной функции почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) [2].

Как правило, однажды подобранная индивидуальная доза инвееги уже не требует дальнейшего титрования. Она может быть одинаково эффективной как при купировании обострений шизофрении, так и при осуществлении длительной противорецидивной терапии. Иными словами, после купирования обострения при хорошей переносимости инвееги необходимости в снижении его дозы не возникает.

При правильно организованном лечении антипродуктивный эффект любого антипсихотического препарата полностью формируется к 4-6 неделе терапии. Что же касается антидефицитарного действия атипичных антипсихотиков, то оно нарастает очень медленно, выходя на уровень определенного плато лишь к 8-12 месяцу непрерывного лечения.

Успешность лечения во многом определяется организацией реабилитационного процесса и социальной поддержки пациентов, качеством диспансерного патронажа, внедрением психообразовательных программ в работу с больными и их родственниками, неукоснительным соблюдением режима приема лекарств. Вышесказанное в полной мере относится и к лечению инвеегой. Поэтому торопиться с выводами о недостаточной терапевтической эффективности препарата не стоит. Ставить вопрос об его смене (при отсутствии серьезных нежелательных явлений) нужно не ранее, чем через 3-4 недели после начала лечения.

Приоритет монотерапии. Исследования, проведенные на базе Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы св. Николая Чудотворца, показали, что полипрагмазия в виде «нейролептических коктейлей» является ведущей

причиной применения антипсихотиков в сверхвысоких (более 1000 мг/сут в аминазиновом эквиваленте) суммарных дозах. Вследствие этого период купирования обострения протекает более длительно; пациенты хуже соблюдают режим приема препаратов, у них сокращается продолжительность ремиссий и ухудшается их качество; достоверно чаще развиваются побочные эффекты и осложнения проводимой терапии [1; 3]. Очень частой ошибкой врачей является стремление использовать антипсихотики в качестве седатиков или снотворных. За исключением случаев острого галлюцинаторно-бредового возбуждения, подобная тактика совершенно необоснованна, поскольку для этого существуют гораздо более эффективные и безопасные средства. Потенцирования седативного эффекта инвееги в необходимых случаях предпочтительно достигать комбинациями с психотропными средствами иных классов – например, со стабилизаторами настроения и/или с анксиолитиками.

Комбинированное использование инвееги с одним из бензодиазепиновых препаратов показано, прежде всего, в целях коррекции тревоги, агитации или бессонницы. Бензодиазепины – препараты выбора при лечении острой кататонии. По данным многочисленных исследований, бензодиазепины способствуют редукции галлюцинаторно-бредовой симптоматики, уменьшают выраженность деперсонализации, сенестопатий, апатии, аффективной тупости, аутизма. Возможные побочные эффекты бензодиазепинов – мышечная атония, нарушения памяти, расторможенность («поведенческая токсичность»).

Показанием для комбинаций инвееги с антиконвульсантами, обладающими нормотимическими свойствами (вальпроатами, ламотриджином), является любое из перечисленного ниже:

- приступообразное течение заболевания;
- преобладание продуктивной симптоматики;
- враждебность, импульсивность, агрессивность;
- коморбидное злоупотребление психоактивными веществами;
- органически измененная «почва»;
- грубые патологические изменения на ЭЭГ (медленные ритмы, эпилептиформная активность).

Соли вальпроевой кислоты (депакин, вальпарин, конвулекс и др.) предпочтительнее присоединять к терапии инвеегой в целях коррекции аффективных расстройств – мании, депрессии, тревоги, агитации. Подмечено, что при комбинированной терапии вальпроаты заметно ускоряют развитие антипсихотического эффекта. Суточная доза рассчитывается с учетом массы тела пациента (15 мг/кг) и обычно находится в диапазоне 1000-1500 мг. Возможные побочные эффекты вальпроатов – эмоциональная лабильность, сонливость, прибавка веса.

Комбинации инвееги с ламотриджином (ламикталом) целесообразно использовать в случаях частого возникновения депрессивной симптома-

тики, а также при шизофрении с навязчивостями. Обычная терапевтическая доза ламотриджина – 200 мг/сут. Побочными эффектами могут быть тревога, ажитация, инсомния.

В отдельных случаях для усиления собственно антипсихотического эффекта инвеги может оказаться полезной комбинация его с клозапином (азалептином). Нередко такая комбинированная терапия становится почти неизбежной при ведении больных, в прошлом принимавших клозапин в течение длительного времени - вследствие развития характерного для клозапина «синдрома отмены». Если пациент ранее не получал клозапин или периоды приема были непродолжительными, желательно отменить его как можно быстрее после достижения искомого эффекта. В любом случае суточная доза клозапина при комбинациях с инвегой не должна превышать 100 мг. И уж никак не рекомендуется использовать клозапин в качестве снотворного средства.

Выше уже упоминалось, что инвега может опасно сочетаться с антидепрессантами – представителями любых фармакологических групп, за исключением трициклических.

Комбинации инвеги с рисполептом лишены всяческого смысла, так как все преимущества инвеги при этом могут нивелироваться, а формы выпуска инвеги позволяют вполне успешно подбирать оптимальные дозы.

В случаях, если пациент был переведен с инвеги на рисполепт-консту, и на каком-то этапе терапии возникла необходимость увеличения дозы, то «перекрытие» латентного периода, необходимого для начала действия новой дозы рисполепта-консты (в течение трех недель) необходимо обеспечивать пероральным рисполептом по 1 мг/сут. Таблетки инвеги неделимы, поэтому даже минимальная доза (6 мг) в сумме с уже имеющейся в организме на фоне приема пролонга концентрацией рисперидона с высокой вероятностью повлечет возникновение нежелательных явлений.

При переводе пациента с приема инвеги на инъекции ксеплиона «перекрытие» начала терапии продолжением перорального приема препарата не требуется. Отсутствие таковой необходимости обеспечивается фармакокинетикой инициирующих инъекций ксеплиона.

Даже минимальных сдвигов в показателях печёночных лабораторных тестов при лечении больных шизофренией с сопутствующими заболеваниями печени палиперидоном в дозах до 12 мг/сут

не наблюдалось [4]. Применения более низких доз инвеги при лечении пациентов с нарушениями функции печени слабой и средней степени не требуется. Рекомендации насчет применения инвеги у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени пока что отсутствуют ввиду недостаточной изученности данного вопроса [2].

Проведённый М.Р. Jones и соавт. (2010) мета-анализ баз данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием в них больных шизофренией, получавших лечение пероральными атипичными антипсихотиками (в т.ч. 553 – рисперидоном, 642 – оланзапином, 605 – кветиапином, 1028 – арипипразолом и 851 – палиперидоном) показал, что при лечении палиперидоном была наименьшая частота досрочного прекращения участия пациентов в исследовании по любым причинам, в т.ч. из-за развившихся в процессе терапии нежелательных явлений. Обзор 31 публикации за 2004-2012 годы, освещающих субъективные оценки больными шизофренией переносимости разных атипичных антипсихотиков, удовлетворённости лечением, предпочтений, положительного влияния лекарств на качество жизни и социальное функционирование, позволил канадским специалистам включить палиперидон в состав «тройки лидеров пациентских симпатий» [5].

Заключение

Таким образом, палиперидон (инвега) является одним из наиболее эффективных средств биологической терапии шизофрении. Благодаря удачной модификации молекулы рисперидона и использованию самой современной технологии производства лекарственной формы переносимость и безопасность применения нового препарата существенно улучшились (в том числе - в комбинациях с иными психотропными средствами). При этом его терапевтическая действенность не только повысилась, но и стала намного более стабильной. Тем самым созданы предпосылки для более успешной терапии больных шизофренией и для лучшего соблюдения ими режима приема препарата, что бесспорно позитивно сказывается на общей результативности лечения и на исходах заболевания. Можно без труда проследить, как инвега не только постепенно заменяет собою пероральный рисполепт, но и заметно расширяет без того солидную «зону влияния» своего знаменитого предшественника.

Литература

1. Бадри К. Результаты антипсихотической терапии больных шизофренией во взаимосвязи с сопряженными факторами: дисс. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2007. – 138 с.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Инвега, согласованная с Минздравом России 09.04.2013 г., регистрационный номер ЛСР-001646/07.
3. Снедков Е.В., Бадри К. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. - 2007. - №5. - С. 83-89.
4. Amatniek J., Canuso C.M., Deutsch S. et al. Safety of paliperidone extended-release in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and hepatic disease // Clin. Schizophr. Relat. Psychoses. - 2013. - Vol. 21. - P. 1-47. [Epub ahead of print]
5. Awad A.G., Voruganti L.N. The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported out-

- comes in schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2013. – Jun 12. [Epub ahead of print]
6. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics // *CNS Drugs*. – 2008. – Vol. 22, № 11. – P. 939-962.
 7. Davidson M., Emsley R., Kramer M. et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol.93. – P.117-130.
 8. De Hert M., Yu W., Detraux J. et al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis // *CNS Drugs*. – 2012. – Vol. 26, № 9. – P. 733-759.
 9. Dolder C., Nelson M., Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia // *Am. J. Health-System Pharmacy*. – 2008. – Vol.65, №5. – P.403-413.
 10. Harrington C.A., English C. Tolerability of paliperidone: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2010. – Aug 11. [Epub ahead of print]
 11. Janicak P.G., Wu J.H., Mao L. Hospitalization rates before and after initiation of paliperidone ER in patients with schizophrenia: results from open-label extensions of the US double-blind trials // *Curr. Med. Research and Opinion*. – 2008. – Vol.24, №6. – P.1807-1815.
 12. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics – Invega 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg prolonged release tablets (paliperidone). – June 2007 (last accessed 05.02.2008).
 13. Jones M.P., Nicholl D., Trakas K. Efficacy and tolerability of oral atypical antipsychotics for schizophrenia: a meta-analysis including paliperidone ER // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 383-399.
 14. Kane J., Canas F., Kramer M. et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol.90. – P.147-161.
 15. Kramer M., Simpson G., Maciulis V. et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol.27. – P.6-14.
 16. Maher A.R., Maglione M., Bagley S. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, № 12. – P. 1359-1369.
 17. Marder S.R., Kramer M., Ford L. et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol.62, №12. – P.1363-1370.
 18. Meyer J., Kramer M., Lane R. et al. Metabolic outcomes in patients with schizophrenia treated with oral paliperidone extended-release tablets: pooled analysis of three 6-week placebo-controlled studies // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P.282.
 19. Owen R.T. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic // *Drugs Today (Barc)*. – 2007. – Vol.43, №4. – P.249-258.
 20. Paliperidone for schizophrenia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2008. – Issue 2, Art. № CD006369.
 21. Schooler N., Gharabawi G., Bossie C. et al. A “virtual” comparison of paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia. Poster presented at the 45th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 3- 7, 2006, Hollywood, FL, USA.