

УДК 616.895.8+615.31

ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТ (КСЕПЛИОН) В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА (РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ)

М.А. Морозова

*Лаборатория психофармакологии
ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН*

Есть значительное число рациональных доводов в пользу того, что пролонгированные формы антипсихотических средств следует назначать только по достижению стабильного состояния больного – непосредственно перед выпиской из стационара. Однако, если врач располагает надежными данными о переносимости больным предполагаемого средства, лекарственные формы длительного высвобождения могут оказаться предпочтительной альтернативой значительно раньше – сразу после выхода из острого психотического состояния, когда клиническая картина все еще определяется выраженной психотической симптоматикой, но психомоторное возбуждение уже выражено незначительно или полностью отсутствует, а тяжесть бредовых и галлюцинаторных расстройств редуцировалась до умеренной. Раннее назначение долговременной, «стратегической» терапии, которую больной будет получать позже в ремиссии, позволяет подробно изучить особенности реакции конкретного больного, а также создать условия для формирования правильной устойчивой установки пациента в отношении лечения.

Не все антипсихотические препараты с пролонгированным высвобождением подходят для лечения состояния становления ремиссии и тем более обострений. Особое значение в этом случае имеет способность препарата как можно раньше обеспечивать надежную и стабильную концентрацию в крови больного, чтобы не возникло утраты достигнутого на этапе купирования психоза клинического эффекта. В этом отношении благоприятные данные были получены при исследовании препарата палиперидона пальмитат (торговое наименование ксеплион) [1]. Он имеет особые физико-химические свойства. Плохо растворимые в воде очень мелкие частицы нанокристаллов палиперидона пальмитата образуют конгломерат в месте введения и плавно, но непрерывно диффундируют в кровеносное русло, обеспечивая быстрое достижение терапевтической дозы и его стабильную концентрацию в

последующем. В крови под влиянием ферментов эстераз палиперидона пальмитат распадается на палиперидон и пальмитиновую кислоту [6]. Достоинствами такой фармакокинетической системы можно назвать тот факт, что в плазме палиперидон обнаруживается уже в день инъекции. В связи с этим нет необходимости продолжать назначения пероральных антипсихотиков. Кроме того, инъекции водной суспензии обычно переносятся пациентами намного легче, чем масляных растворов.

Двойное слепое плацебо контролируемое исследование G.L.Pandina и соавт. [8] показало, что при использовании палиперидона пальмитата у больных шизофренией в состоянии обострения клинический эффект достигался достоверно быстрее, чем при использовании плацебо. Эффект был дозозависим – увеличивался с увеличением дозы препарата и проявлял себя не только в отношении клинических признаков, но и в отношении уровня социального функционирования. Первые признаки клинического эффекта регистрировались уже на восьмой день после инъекции. Убедительное отличие в эффективности между плацебо и препаратом было получено к 22 дню. В последующем эффект нарастал с увеличением длительности терапии. В другом исследовании [2, 3] уже на четвертый день после первой инъекции палиперидона пальмитата отмечалось улучшение состояния больных с острым и подострым психотическим эпизодом.

Широкое использование палиперидона в обычной клинической практике представило возможность дополнить данные, полученные в исследованиях, сведениями об особенностях препарата при его применении в обычной жизни. В наблюдательном исследовании A.Attard и соавт. [4] было продемонстрировано, что не только в эксперименте (на отобранном контингенте физически здоровых больных в условиях монотерапии), но и в ситуации обычной практики палиперидона пальмитат оказался эффективным и хорошо

переносимым лекарственным средством. Наиболее убедительным доказательством этого служит тот факт, что восемьдесят процентов больных сохранили приверженность терапии препаратом в течение года.

Палиперидона пальмитат проходил клинические испытания во многих странах мира, включая Россию. В двойных слепых рандомизированных исследованиях, позволяющих получать данные большей доказательной силы, препарат изучался как у больных в период обострения [8], так и как средство для улучшения качества и увеличения длительности ремиссии у больных шизофренией [5]. Были получены данные о сходной эффективности и переносимости палиперидона пальмитата с пролонгированной формой рисперидона [7]. В общей сложности в России в рамках международных клинических исследований в изучении палиперидона пальмитата участвовали 1000 пациентов.

Несмотря на большое количество доказательств эффективности и безопасности палиперидона пальмитата, полученных в рамках доказательной медицины – в результате клинических исследований, для внедрения препарата в широкую клиническую практику оказалось важным получить сведения об особенностях его применения в том случае, если препарат назначается по показаниям, но без существенных ограничений в отборе больных (например, по возрасту, интеркуррентным заболеваниям, сопутствующей лекарственной терапии). Для этой цели была организована данная наблюдательная программа.

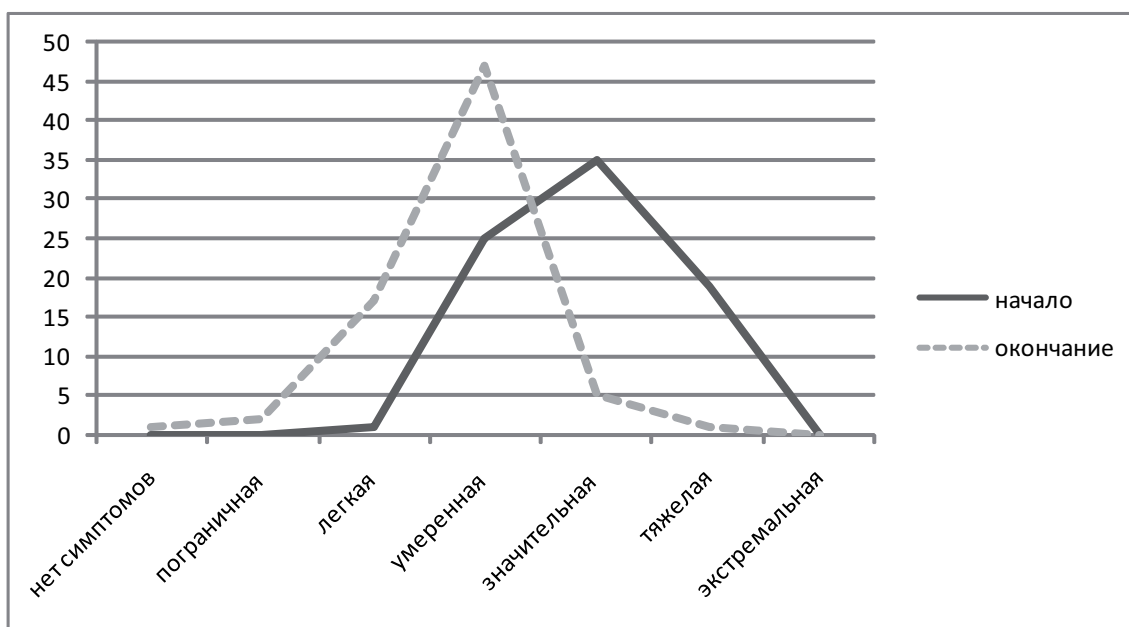
Главной целью программы было подтвердить полученные в исследованиях факты о быстрой скорости наступления антипсихотического эффекта и хорошей переносимости препарата у больных шизофренией, госпитализированных в психиатрическую больницу в связи с состоянием обострения в рамках отечественной рутинной практики. Особенностью данной программы было то, что контингент больных составили пациенты, которые, по мнению лечащего врача, могли получить существенную пользу от смены терапии – переводе с нейролептиков, назначенных им при поступлении на терапию палиперидоном. В программе приняли участие 12 российских центров, как Москвы и Санкт-Петербурга, так и других регионов. Длительность программы составила 13 недель. Пациенты должны были получить четыре инъекции (начальную инъекцию, повторную инициальную – на восьмой день, на 36 день и на 64 день). Так как в повседневной клинической практике клинические эффекты врачами описываются по-разному, в связи с чем возникают значительные трудности в сопоставлении материала, полученного из разных центров, исследователям было предложено также использовать психометрические инструменты. Для того, чтобы не нарушать принцип наблюдательных программ, было предложено использовать наиболее известные для них шкалы, которые многие врачи использовали в своей работе хотя бы изредка – CGI-S и PANSS. В качестве

дополнительной цели было выбрано изучение влияния препарата на социальное функционирование включенных в программу больных, для чего было предложено использовать шкалу PSP.

Результаты

В наблюдательную программу было включено 80 пациентов, 40 мужчин и 40 женщин. Полностью закончили участие в программе 73 пациента, что составило 91,3% от начального числа участников. Семь пациентов получили менее 4 инъекций в связи с различными причинами, причем побочные эффекты явились причиной прекращения приема палиперидона только в трех случаях (3,8%). Семьдесят девять из 80 больных получили 3 инъекции и 74 больных – четыре инъекции. Средний возраст больных составил $40,1 \pm 12,5$ лет, средняя длительность заболевания – $11,6 \pm 9,5$ лет, количество приступов в анамнезе – $4,1 \pm 3,8$, длительность госпитализации до момента начала программы составила $3,6 \pm 5,5$ недель. К моменту начала лечения палиперидоном 72 пациента (90%) получали терапию антипсихотиками. Атипичные антипсихотики получали 37 пациентов, из них: палиперидон – 46,3% пациентов, рисперидон – 25,0%, сертиндол – 1,3% и арипипразол – 1,3% пациентов. Остальные больные были переведены на терапию палиперидоном с типичных нейролептиков: галоперидолом (33 пациента, 41,3%), хлорпромазином (23 пациента, 28,8%), трифлуоперазином (21 пациент, 26,3%), перфеназином (1 пациент, 1,3%), хлорпротиксеном (7 пациентов, 8,8%), зуклопентиксолом (6 пациентов, 7,5%). В качестве основной причины перевода на терапию палиперидоном пальмитатом была названа «низкая эффективность текущей терапии» (20 больных). В других случаях перевод осуществлялся в связи с плохой переносимостью (14 пациентов), плохой комплаентностью (22 пациента) и по другим причинам (36 пациентов). У двух пациентов причина перевода осталась неизвестной. Палиперидона пальмитат назначался согласно официальной инструкции по медицинскому применению: первая инъекция 150 мг в дельтовидную мышцу, вторая инъекция на 8 день после первой инъекции – 100 мг в дельтовидную мышцу, затем 2 инъекции с интервалом в 28 дней в дельтовидную или ягодичную мышцу.

В начале наблюдения тяжесть состояния основной массы пациентов (54 чел., 67,5%) по шкале CGI-S оценивалась как значительно тяжелая (35 чел., 43,3%) и очень тяжелая (19 чел., 23,8%). Состояние только одного пациента было оценено как легкой степени тяжести. На восьмой день наблюдения таких пациентов было четверо. Несколько уменьшилось число больных с очень тяжелой степенью состояния (14 чел., 17,5%). К моменту третьей инъекции (36 день наблюдения) картина изменилась еще более значительно: число очень тяжелых больных уменьшилось до 8 (10%), значительно тяжелых – сократил-



Распределение больных по тяжести симптомов в начале и конце исследования по шкале CGI-S

лось почти вдвое (23 чел., 28,8%). К концу наблюдения (после 4 инъекций) один пациент оценивался как бессимптомный, у двух пациентов (2,5%) тяжесть состояния оценивалась как пограничная, а расстройства легкой степени регистрировались у 17 пациентов (21,3%). При этом очень тяжелым остался только 1 пациент (1,3%), а число больных со значительной тяжестью расстройств сократилось до 5 (6,3%). Средний по группе больных показатель CGI-S за время наблюдения изменился статистически значимо (разница составила – 1,1, $p < 0,001$). Изменение в распределении числа больных по тяжести симптоматики, оцененной по шкале CGI-S, представлено на рисунке.

Данные, полученные при использовании шкалы PANSS, показали, что положительная динамика обнаруживалась как по позитивной (–7,7 баллов), так и по негативной (–4,1 баллов) подшкалам (для показателей той и другой подшкал достоверность изменений была высокой – $p < 0,001$). Общий балл также достоверно редуцировался за время наблюдения с $94,4 \pm 11,5$ до $69,9 \pm 13,8$, что составило разницу в 24,5 баллов (26%, $p < 0,001$). К концу наблюдения улучшение на 20% и более по показателю общего балла шкалы PANSS (такое изменение общего балла по этой шкале коррелирует с клинически значимым улучшением состояния больных) отмечалось у 61 пациента (76,3%). Из них у 16 пациентов было зарегистрировано улучшение на 50% и более, а у 9 – на 60% и более.

При оценке социального функционирования пациентов по шкале PSP оказалось, что в начале наблюдения в группе не было ни одного пациента с отсутствием нарушений социальной активности и взаимодействия с другими людьми (личные и социальные контакты), у половины больных эти социальные функции были нарушены значительно (45 пациентов – 56,3% и 44 пациента – 55% соответственно).

К концу наблюдения количество значительно нарушенных по этим показателям больных сократилось до 26 (32,5%) и 9 (11,3%). За время наблюдения значительно увеличилось число больных без признаков нарушений в самообслуживании – с 16 пациентов (20%) до 27 пациентов (33,8%). К концу наблюдения ни у одного из пациентов не отмечалось тяжелых или значительных проявлений деструктивного или агрессивного поведения, в то время как в начале они регистрировались у 6 больных (7,6%). Средний по группе больных показатель PSP за время наблюдения изменился статистически значимо (разница составила $17 \pm 13,4$ пунктов, $p < 0,001$).

В ходе наблюдения не было выявлено никаких неожиданных побочных явлений. Побочные явления, имеющие разной степени вероятную связь с препаратом, отмечались у 12,5% больных. Наиболее часто встречались неусидчивость (2 пациента), изменение симптомов шизофрении (2 пациента), тремор (2 пациента), экстрапирамидные нарушения (2 пациента). Больные хорошо переносили инъекцию – только в одном случае (1,3%) была зафиксирована жалоба на боль в месте инъекции. Было репортировано два серьезных нежелательных явления – перелом бедра, что врач не связал с действием препарата, и усиление бреда, что, по мнению врача, было связано с недостаточной активностью препарата.

Заключение

Наблюдательная программа не выявила каких-либо ограничений применения палиперидона пальмитата в повседневной практике у больных шизофренией, госпитализированных в связи с психотическим обострением. Палиперидона пальмитат (ксеплион) подтвердил свою высокую эффективность, ранее доказанную в ходе международных рандомизированных

контролируемых исследований, также как и не выявил новых неожиданных побочных эффектов. Несомненный интерес представляло бы продолжение наблюдения за больными, получающими препарат. Несмотря на большое количество уже сделанных клинических исследований и наблюдательных программ (выполнено 12 проектов, в которых приняли участие в общей сложности более 7 000 пациентов), все же остаются некоторые еще не полностью изученные вопросы. В основном, они касаются не собственно клинических эффектов препарата (они уже достаточно известны), а значения, которое имеет появление такого лекарственного средства в арсенале практического врача.

По своему дизайну настоящая программа не включала такую важную для клинической практики характеристику как удовлетворенность новым лечением пациентов, их родственников и лечащих врачей. Длительное катамнестическое наблюдение, которое могло бы показать противорецидивное действие препарата в условиях реальной жизни, а также особенности динамики состояния больных в случае, если они переходят по каким-то причинам с палиперидона пальмитата на другую антипсихотическую терапию, могло бы дополнить наше представление о том, какое место должен занимать пролонгированный атипичный антипсихотик в лечении больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия 2011. Т. 21, № 2.
2. Alphs L., Bossie C.A., Silwa J.K. et al. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 10. P. 12.
3. Alphs L., Bossie C.A., Fu D.J. et al. Onset and persistence of efficacy by symptom domain with long-acting injectable paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 1029–1042. doi: 10.1517/14656566.2014.909409.
4. Attard A., Olofinjana O., Cornelius V. et al. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // *Acta Psychiatr. Scand.* 2014. Vol. 130, N 1. P. 46–51. doi:10.1111/acps.12201. Epub 2013 Oct 1. PubMed PMID: 24117209.
5. 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. Epub ahead of print.
6. 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.
7. Li H., Rui Q., Ning X. et al. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35, N 4. P. 1002–1008. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.02.001. Epub 2011 Feb 18. PubMed PMID: 21315787.
8. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of three doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30, N 6. P. 235–244.

ПАЛИПЕРИДОНА ПАЛЬМИТАТ (КСЕПЛИОН) В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА (РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ)

М.А. Морозова

В статье представлены результаты российской наблюдательной программы, в которой приняли участие 12 центров. Контингент больных составили 80 госпитализированных пациентов, страдающих шизофренией. Госпитализация была связана с психотическим обострением. Длительность программы составила 13 недель.

Материалы и методы: в программу включались пациенты, состояние которых, по мнению лечащего врача, могло улучшиться при переводе их с предшествующей терапии на терапию палиперидоном. Пациенты должны были получить четыре инъекции палиперидона пальмитата: начальную инъекцию 150 мг эквивалент в дельтовидную мышцу, на восьмой день, тридцать шестой и шестьдесят четвертый день – 100 мг эквивалент в дельтовидную мышцу, затем 100 мг эквивалент в дельтовидную или ягодичную мышцу. Для регистрации клинических эффектов использовались шкалы CGI-S и PANSS. Для оценки уровня социального функционирования использовалась шкала PSP.

PALIPERIDONE PALMITATE (XEPLION) IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE OF AN IN-PATIENT WARD (RESULTS OF THE RUSSIAN MULTICENTER OBSERVATION PROGRAM)

М.А. Morozova

The paper presents the results of the Russian observational program. Twelve sites and 80 inpatients participated in this 13 weeks program. The patients were hospitalized due to psychotic exacerbation of schizophrenia.

Materials and methods: the patients who by opinion of the doctor would gain from changes from previous therapy to paliperidone were included into the program. Each patient was to receive four injections of paliperidone palmitate: initial injection 150 mg eq deltoid, at day 8–100 mg eq deltoid and at days 36 and 64–100 mg eq deltoid or gluteal. In order to register clinical effects CGI-S and PANSS were used. PSP was used to assess the level of social functioning.

Results: 73 patients (91.3%) completed the program. Positive changes

Results: полностью закончили программу 73 пациента, что составило 91,3%. Достоверная положительная динамика в состоянии больных была зарегистрирована по всем шкалам: значительное улучшение отмечалось не только в отношении психотических проявлений, но и в отношении негативных расстройств. Улучшилось социальное функционирование больных. В ходе наблюдения не было выявлено никаких неожиданных побочных явлений.

Заключение: наблюдательная программа не выявила каких-либо ограничений применения палиперидона пальмитата у больных шизофренией, госпитализированных в связи с психотическим обострением. Препарат подтвердил свою эффективность и не обнаружил новых неожиданных побочных эффектов.

Ключевые слова: палиперидона пальмитат, шизофрения, психотическое обострение, стационар, многоцентровая наблюдательная программа.

were registered by all scales – significant improvement was observed not only in psychotic symptoms but in negative symptoms as well. Improvement in social functioning of patients was also significant. No unexpected new side effects were detected.

Conclusion: the observational program did not show any limitations in administration of paliperidone palmitate in inpatients with schizophrenia who were admitted to the hospital due to psychotic exacerbation. The drug proved its effectiveness and did not cause any unexpected side effects.

Key words: paliperidone palmitate, schizophrenia, psychotic exacerbation, hospital, multicentre observational program.