

«СВЕРХДЛИТЕЛЬНЫЙ» ПАЛИПЕРИДОН ПАЛЬМИТАТ (ТРЕВИКТА®) ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: НАДЕЖДА И ОПЫТ

Е.Б. Любов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Пока есть болезнь,
будет не только страх, но и надежда.
Сэмюэл Батлер

Медицинские издержки шизофрении определены в основном ресурсоемкими госпитализациями [2, 12, 21]: каждый третий рубль связан с регоспитализациями, а пятый – с несоблюдением режима поддерживающего лечения, ведущего к рецидиву [4, 26]. Инъекционные пролонгированные формы (депо) антипсихотиков, призваны, улучшив комплаенс, сохранить и упрочить ремиссию как основу психосоциального восстановления [1, 3]. Современная терапия шизофрении представлена инъекционными пролонгированными препаратами рисперидона и палиперидона с доказанной клинико-экономической и социальной эффективностью, которые отвечают стратегической цели общественной психиатрии, всем требованиям и подходам к лечению больных, страдающих шизофренией [8, 9, 27].

Новым шагом эволюционного развития перспективного ряда инъекционных атипичных антипсихотиков длительного действия стала форма палиперидона пальмитата для внутримышечного введения 1 раз в 3 месяца (ПП-3м) (производитель Janssen Pharmaceuticals, Бельгия). ПП-3м одобрен в США в 2015 году (Invega Trinza®) как приоритетное лекарство с перспективой значительного улучшения результатов лечения шизофрении, затем в Европе (Trevicta®). Под названием Тревикта ПП-3м зарегистрирован в РФ осенью 2016 года (№ ЛП-003861, 2016-09-27 от Джонсон & Джонсон, Россия) [16].

Что такое ПП-3м?

Лекарственная форма ПП-3м содержит ту же активную субстанцию, что и ПП-1м (палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в месяц), и производится с использованием того же оборудования и технологии измельчения частиц палиперидона пальмитата в жидкой среде с образованием суспензии, что и ПП-1м. В связи с чрезвычайно низкой растворимостью палиперидона пальмитата агломерат переходит в водную фазу в мышечной ткани чрезвычайно медленно, что обеспе-

чивает высвобождение палиперидона на протяжении длительного периода после инъекции. Наблюдаемые значения периода вымывания палиперидона, высвобождаемого из лекарственной формы ПП-3м, находились в диапазоне от 84 до 95 дней после инъекции в дельтовидную мышцу, а после инъекции в ягодичную мышцу – от 118 до 139 дней. Это позволяет снизить частоту введений препарата ПП-3М до 4 инъекций за год или 1 раз в 3 месяца [25].

Показания ПП-3м основаны на данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) 1-й и 3-й фаз. 1. РКИ [32] фармакокинетики (ФК), безопасности и переносимости ПП-3м в неизменной дозе охватило 328 больных, диагноз ≥ 1 года шизофренией и шизоаффективным расстройством (DSM-IV-TR). 2. Международное (8 стран) РКИ [18] действенности и безопасности ПП-3м в гибких дозах включило 506 больных шизофренией (диагноз ≥ 1 года DSMIV-TR); 160 пациентов на стадии двойного слепого (ДС) исследования получали ПП-3м. 3. Международное (9 стран 4-х континентов, включая РФ) РКИ безопасности и действенности ПП-3м vs. ПП-1м [35]; на ДС фазе 504 пациента лечились ПП-3м и 512 – ПП-1м.

ПП-3м предназначен [16] для поддерживающей терапии взрослых (≥ 18 лет) больных шизофренией, ремиттированных после ≥ 4 поддерживающих инъекций (т.е. ≥ 4 -х мес.) палиперидона пальмитата для введения 1 раз в месяц (ПП-1м) (в РФ – Ксеплион). Априорно кандидаты на лечение ПП-3м – пациенты с хорошим долгосрочным опытом (симптоматический, антирецидивный эффекты, безопасность, переносимость) ПП-1м в оптимальной (минимальной терапевтической) дозе. Тщательный отбор группы получающих ПП-1м прогнозирует эффект поддерживающей терапии ПП-3м.

После инъекции ПП-3м в терапевтической дозе уровень палиперидона в плазме постепенно растет с

первого дня [23], достигая пика концентрации на 30–33 день. Это означает, что ПП-3м не подходит острым (подострым) больным, как ПП-1м [6, 27], и требует «премедикации» последним. Механизм действия ПП-3м, как и ПП-1м, перорального (ПО) палиперидона (в РФ – Инвега) реализуется через сочетанный центральный антагонизм D2 и 5HT2A рецепторов. Палиперидон – антагонист $\alpha 1$, $\alpha 2$ и H1 рецепторов [23] без существенного влияния на холинергические (мускариновые) и $\beta 1$ и $\beta 2$ рецепторы, что определяет его профиль безопасности и переносимости (см. ниже). Метаболизм и выведение ПП-3м изучены на примере ПО палиперидона [25], на 60% выводимого неизменным через почки без активного участия печени. При назначении ПП-3м учитывают клинически важные межлекарственные взаимодействия ПО палиперидона [23]: с препаратами, вызывающими ортостатическую гипотензию (возможен суммационный эффект), агонистами допамина как L-допы (снижение уровня палиперидона в плазме и эффекта агонистов). Ингибиторы или индукторы CYP2D6 и CYP3A4 могут влиять на уровни ПП-3м в плазме [23]. Относительно невысокий риск межлекарственных взаимодействий важен при полифармации пациентов с медицинской и психиатрической коморбидностью.

Действенность ПП-3м оценивали в 2-х РКИ. Безопасность и не меньшую действенность ПП-3м в сравнении с ПП-1м в лечении шизофрении у взрослых оценили в в одном РКИ. Пациенты со стабильным клиническим состоянием на 14 и 17 неделе были включены в двойную слепую (ДС) фазу длительностью 48 недель (фазу, где их рандомизировали (1:1) в группу терапии в фиксированной дозе ПП-3м (175, 263, 350 или 525 мг-экв) или ПП-1м (50, 75, 100 или 150 мг-экв). Доля пациентов без рецидива к завершению 48-недельной ДС фазы – первичная точка действенности поддерживающего лечения в РКИ (определена отсрочкой рецидива). Вторичные показатели действенности ПП-3м vs ПП-1м [35]: изменения на этапе ДС баллов по психометрическим шкалам PANSS, CGI-S, PSP. Противорецидивная (симптоматическая) действенность ПП-3м и ПП-1м у одних и тех же больных сходна: большинство пациентов группах ПП-1м (91%) и ПП-3м (92%) стабилизированы на этапе ДС фазы [35]. Иными словами, результаты этого рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования продемонстрировали, что препарат ПП-3м не менее действенен, чем ПП-1м, о чем свидетельствовала доля пациентов без рецидива после 48 недель по данным анализа Каплана-Маейера. Вторичные конечные точки действенности подтвердили результаты первичной оценки, дополнительно продемонстрировав сопоставимость действенности ПП-3м и ПП-1м при их применении для длительной поддерживающей терапии шизофрении. Почти 60% леченных ПП-3м и ПП-1м достигли симптоматической ремиссии в первые полгода ДС фазы (ПП-3м

– 58%; ПП-1м – 59%). Почти 40% пациентов не госпитализированы в течение последних 2-х лет [18, 35], вчетверо более, чем при сравнении ПП-1м и РК [8]. Оценить безопасность и эффективность препарата ПП-3м в сравнении с плацебо с точки зрения продолжительности безрецидивного периода у пациентов с шизофренией, ранее получавших ПП-1м на протяжении не менее 4 месяцев, было целью второго РКИ. Пациенты в стабилизированном состоянии были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ПП-3м или плацебо. Дозы ПП-3м составляли 175, 263, 350 или 525 мг-экв. Первичный показатель действенности – это период времени от рандомизации до развития первого рецидива в ДС фазе. ПП-3м действеннее плацебо [18] вне связи с расой, полом, возрастом: 29% в группе плацебо и втрое меньше (9%) в группе ПП-3м претерпели рецидивы согласно заключительного анализа. Также определено, что медиана периода времени до рецидива составила 395 дней в группе плацебо, и не поддается оценке в группе ПП-3м, что свидетельствует о выраженном пролонгированном антипсихотическом эффекте ПП-3м. Оценка клинического ответа ($\geq 20\%$ снижение суммарных баллов PANSS) и доля ремиттированных пациентов [19] – как при изучении ПП-1м [6]. Большинство (92%) леченных ПП-3м ремиттировано к 36 неделе лечения (50% в начале ДС фазы) vs 58% (как и в начале ДС фазы) получивших плацебо. Доля хорошо функционировавших (суммарные баллы шкалы PSP > 70) в группе плацебо снижена с 42% в начале ДС фазы до 32% к концу РКИ, но в группе ПП-3м стабильна (46%).

Безопасность и переносимость. Серьезные нежелательные явления (НЯ) в РКИ, как правило, преходящи, лёгкие [18, 32, 35] и редко ведут к обрыву терапии у 5–8% пациентов [18, 35]; а из-за психических симптомов $\leq 2\%$ – как показатель приемлемости и действенности длительного лечения ПП-3м (в РКИ). Переносимость препарата ПП-3м в целом была удовлетворительной, профиль безопасности соответствовал таковому в ранее проведенных клинических исследованиях препарата ПП-1м, не было выявлено новых непредвиденных НЯ. По сравнению с плацебо [18] при ПП-3м чаще регистрировались следующие НЯ: увеличение массы тела (10 vs 1%, в среднем на 2,4 vs 0,55 кг), головные боли (9 vs 4%), назофарингит (6 vs 1%), экстрапирамидные расстройства (ЭПР) (8 vs 3%), включая акатизию (4 vs 1%). При ПП-3м гиперпролактинемия регистрировалась лишь в 1%, симптомы аменореи – в 2% [18]. Безопасность и переносимость длительного лечения ПП-3м и ПП-1м сопоставимы [35] и соответствуют данным о ПП-1м [6]. Не выявлено новых НЯ при годичном лечении ПП-3м. Большинство пациентов (83% рандомизированных, включая перенесших рецидив) завершило исследование [35]. Наиболее частыми НЯ в период ДС фазы (возникшими у $\geq 5\%$ пациентов в любой из групп) были: увеличение массы тела (21% в обеих

группах), назофарингит (ПП-3м – 7%, ПП-1м – 6%), тревога (5% в обеих группах) и головная боль (ПП-3м – 4%; ПП-1м – 5%). ПП-3м привлекает внимание пациентов и их близких, врачей-исследователей [28], как «дружественное» лечение с улучшенным соотношением риск/польза. Согласно опроса, пациенты предпочли ПП-3м таблетированным формам антипсихотиков, независимо от приверженности к лечению, а врачи выбирают ПП-3м, а не ПП-1м [20, 24]. Удлинение интервала между введением препарата, возможно, улучшит качество жизни пациентов, страдающих недугом шизофрении [31]. Скромная 0,05 разница полезности между вариантами лечения с наибольшей у ПП-3м пригодится будущему фармакоэкономическому анализу.

Дозы, назначение и перевод с ПП-1м на ПП-3м. Практическое руководство по применению и переводу с ПП-1м на ПП-3м [25] и инструкция по медицинскому применению ПП-3м [16] обоснованы фармакокинетическими (тактика сохранения равновесного уровня палиперидона) и клиническими (действенность, безопасность) данными о таблетированном палиперидоне, инъекционном ПП-1м, и вышеуказанными РКИ фаз 1 и 3. Стратегия «пропуска» фазы 2 исследований ПП-3м сократила время разработки ПП-3м на 3–5 лет [34]. Так, удлинение $t_{1/2}$ ~2–4 месяца ПП-3м vs ПП-1м [32] обосновывает большее в 3,5 раза дозирование и интервал введения для достижения равной действенности. Дозозависимая наибольшая концентрация C_{max} ПП-3м $\geq 10\%$ при введении в плечо [32], что, однако, клинически не важно: ПП-3м вводят *только* после ≥ 4 -х поддерживающих инъекций ПП-1м по достижении равновесной концентрации в плазме. Первая инъекция ПП-3м выполняется вместо очередной плановой инъекции ПП-1м ± 1 неделя. Доза ПП-3м в 3,5 раза выше [18] последней поддерживающей (обеспечивает клиническую стабилизацию пациента) дозы ПП-1м. Дозы ПП-3м приведены в мг-экв (принято в большинстве стран) или мг палиперидона (как в США) (табл. 1)[25].

Таблица 1

Соотношение доз ПП-1м и ПП-3м [16, 25]

Последняя доза ПП-1м (мг-экв. / мг)	Начальная доза ПП-3м (мг-экв./ мг)
50/78	175/273
75/117	263/410
100/156	350/546
150/234	525/819

Следующие инъекции ПП-3м выполняются каждые 3 месяца ± 2 недели (4 инъекции в год) в дельтовидную или ягодичную мышцу. Подбор доз ПП-3м возможен каждые 3 месяца в указанном ранжире, в межинъекционном периоде повышение дозы возможно присоединением ПО палиперидона. Итак, выбор минимальной терапевтической дозы

ПП-3м определен стабилизирующей дозой ПП-1м: 100–150 мг для большинства (80%) больных согласно РКИ и повседневной практики [6, 10]. Большинство пациентов завершило годовое РКИ на дозах ПП-3м 350 и 525 мг-экв [25].

Для больных с весом ≥ 90 кг – инъекции в дельтовидную мышцу выполняются 1,5-дюймовой диаметром 22G иглой; при массе тела < 90 кг – 1-дюймовой – что предпочтительнее или в ягодичцу, 1,5-дюймовой 22G иглой при любом весе. Длина иглы нивелирует влияние жировой ткани на замедление абсорбции ПП-3м. Для однородности суспензии и во избежание засора иглы готовый заполненный шприц (не требует охлаждения при хранении) наконечником вверх встряхивают энергично 15 секунд за < 5 минут до инъекции. Дозу вводят *полностью непременно внутримышечно* (важно для некоторых отечественных психиатров, предпочитающих внутривенное введение психотропных средств по любому поводу) в дельтовидную или ягодичную мышцу. Иногда полезно чередование места введения препарата. РКИ свидетельствуют о хорошей переносимости инъекций в ягодичную или дельтовидную мышцу [32], но при лечении ПП-3м отмечены местные реакции (4%, среди которых в $1/2$ боль) [18], в группах ПП-3м и ПП-1м – легкие уплотнения, покраснение, припухлость у $\leq 5\%$ пациентов в течение года лечения [35]. Привлекательны меньшие болезненность ПП-1м и ПП-3м, незначительный риск инфильтратов и абсцессов, альтернатива места инъекции, чем при использовании масляных форм традиционных депо [6, 8, 9, 24].

Важно не пропускать инъекционные визиты, но люфт ± 2 недели от плановой даты не влечет клинически значимых изменений уровня палиперидона в крови. Однако постоянное увеличение до 3,5 месяцев (сокращение до 2,5 мес.) рекомендованного межинъекционного интервала недопустимо. Если пропуск лечения 3,5–4 месяца (возможно снижение уровня палиперидона на $< 1/5$), с инъекцией ПП-3м в последней поддерживающей дозе следует поторопиться, «догнав» график лечения. При переводе больного с ПП-3м на ПП-1м дозу последнего, в 3,5 раза меньшая от таковой ПП-3м, вводят в день плановой инъекции ПП-3м, затем – ежемесячно. Лечение ПО палиперидоном (Инвегой) 3–12 мг/сутки начинают спустя 3 месяца от момента последней инъекции ПП-3м (табл. 2).

Таблица 2

Схемы перевода с ПП-3м на таблетированный палиперидон [16, 25]

Последняя доза ПП-3м (мг-экв.)	Время после последней инъекции ПП-3м (мес.)		
	≥ 3 – $\leq 4,5$	$> 4,5$ – ≤ 6	> 6
Доза ПО палиперидона (мг)			
175	3	3	3
263	3	3	6
350	3	6	9
525	6	9	12

После единичной инъекции ПП-3м палиперидон присутствует в плазме спустя 18 месяцев [32]. ПП-3м снижает риск рецидива и после обрыва лечения [29] при сохранении уровня палиперидона $\geq 7,5$ нг/мл, блокирующего необходимые 60–80% D2 рецепторов (теоретически ≥ 3 мес.). «Последствие» ПП-3м после обрыва терапии, вполне зримого при пропуске планового визита оставляет время для реализации кризисного плана купирования возможного рецидива (он должен быть предварительно разработан совместно с пациентом и его близкими).

«Особые пациенты» [16, 25]. Не требуется коррекция дозы ПП-3м в связи с полом, расой, избыточной массой тела, курением, возрастом (у пожилых с нормальной функцией почек – мониторинг почечной функции показан). При легкой почечной недостаточности (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) – следует снизить на $\frac{1}{4}$ дозу ПП-1м с последующим переводом на эквивалентную дозу ПП-3м (табл. 1), но ≤ 350 мг-экв. ПП-3м не рекомендован при умеренной-тяжелой почечной недостаточности. У пожилых с легким снижением функции почек подбор дозы. ПП-3м сходен; при средней-тяжелой степенях поражения почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) в любом возрасте ПП-1м и ПП-3м не показаны. Сердечный профиль ПП-3м сходен с плацебо [18]: увеличение интервала QT > 30 –60 мсек. у 3–7% при лечении ПП-3м и 3–5,5% при приеме плацебо в зависимости от формулы подсчета. Нет данных о лечении ПП-3м беременных, кормящих матерей, детей. Терапевтический эффект ПП-1м у крыс не отмечен, как у ПО палиперидона [23], но возможны преждевременные роды, затруднение дыхания, ЭПР и реакция отмены у младенцев при лечении антипсихотиками беременных [22].

Ограничения РКИ. Действенность служит ориентиром клинической эффективности ПП-3м и в повседневной практике. Обычно в РКИ включены пациенты среднего возраста при ранжире 18–70 лет. «Дискриминация» пожилых затрудняет оценку безопасности и эффективности лечения в этой возрастной группе, привлечены добровольно лечась больные без медицинской и психической коморбидности (злоупотребление ПАВ), агрессивного и аутоагрессивного поведения, с настроением на лечение (выздоровление), имеющие жилье. Жесткие клинико-функциональные критерии симптоматической ремиссии по Andreasen требуют коррекции [14]. Так, лишь 20% пациентов в повседневной практике ремиттированы по международным критериям за год терапии Рисполептом Конста (РК) [14]. Пациенты РКИ получают обычно монотерапию ПП-3м в течение относительно недолгого по сравнению с длительностью расстройства и предполагаемым периодом поддерживающего лечения [13] времени. К НЯ отнесены проявившиеся симптомы основного заболевания (тревога) и любые иные во время РКИ без ясной причинно-следственной связи с лечением,

как назофарингит (6–11%) [18, 35], боли в спине. В реальной практике с высоким уровнем рациональной и нерациональной полифармации порой сложно будет выделить НЯ ПП-3м, а мало осведомленные пациенты и, порой, их врачи затрудняются отделить НЯ от остаточных симптомов болезни или реакции отмены. Клинико-социальный и ресурсосберегающий эффект ПП-1м выразителен при несоблюдении режима лечения на фоне фармакозависимых ремиссий, плохой переносимости типового лечения [10]. Большинство включенных в РКИ отлично от такого профиля. Так, медиана до рецидива в группе плацебо составляет 395 дней [35] при возможном «последствии» ПП-3м.

Затраты. Отпускная цена ПП-3м зависит от дозы и равна трем эквивалентным дозам ПП-1м. Так, если пациент ранее получал ПП-1м 78 мг за \$843, ПП-3м 273 мг обойдется (страховой компании) в \$2 530. Усредненная цена ПП-3м 410, 546, 819 мг \$3 794, \$5 059, \$7 589 соответственно [33]. Сходно ценообразование ПП-3м и в РФ. Бремя несоблюдения режима лечения и рецидивов прогнозирует экономические выгоды при выборе ПП-3м, возможно, больший, чем иных депо [21], включая ПП-1м. По данным РКИ [18], медицинские затраты при лечении ПП-3м ниже, чем при назначении плацебо в связи с предупреждением рецидивов и госпитализаций [17]. Исходя из РКИ [35], предположен ресурсосберегающий потенциал ПП-3м и ПП-1м сходным [30], но непрерывность лечения лучше у ПП-3м vs ПП-1м и РК [39], что усилит ресурсосберегающий потенциал первого [15, 40]. Первый отечественный фармакоэкономический модельный прогноз показал доминирование ПП-3м над ПП-1м при выгоде > 2 –5 тысяч рублей/пациент/год. Возможно снижение не прямых медицинских потерь: на дорогу (хотя пациент и/или его близкие приезжают не только за инъекцией), расходные материалы для инъекций + время медперсонала, лечение местных постинъекционных НЯ (прямые медицинские затраты).

Обсуждение и заключение

Инъекционный препарат с режимом дозирования 4 инъекции в год ПП-3м – первый и пока единственный в мире атипичный антипсихотик «сверхдлительного» действия, обеспечивающий оптимизированный баланс польза/риск (бремя побочных действий) упрощенной поддерживающей терапии. ПП-3м сохраняет и приумножает успех лечения ПП-1м [35]; антирецидивная действенность ПП-3м подтверждена: 91% пациентов продолжают успешное лечение ≥ 1 года [18]. Выбор ПП-3м не ограничен утилитарной целью решения проблемы несоблюдения режима лечения. ПП-3м углубляет ремиссию, достигнутую предыдущим лечением ПП-1м. Большинство леченных ПП-3м завершило почти 1,5-летнее РКИ в симптоматической ремиссии ≥ 6 месяцев [35]. Клиническое улучшение пациентов на терапии ПП-3м сопрово-

ждается восстановлением социального функционирования [18], что подчеркивает взаимосвязь осей оценки.

Повышение клинической, социально-экономической эффективности ПП-3м – в русле биопсихосоциального бригадного подхода. ПП-3м представляет новый уровень независимости пациента и доверия к лечебному процессу со смещением медицинского (патерналистического) подхода к решению индивидуального реабилитационного плана (лучший препарат вряд ли способен чему-то научить). Необходимо выделение групп-мишеней пациентов, уточнение их социо-демографического и клинического профиля (портрета) с целью оптимизации клинико-социальных и экономических результатов лечения. Расширение интервала гарантированного лечения особо значимо в фармакозависимых ремиссиях при проблематичном комплаенсе (объяснимом не только не критичностью, но и плохой переносимостью обычного лечения), малой доступности помощи (селянам). Кандидатами на лечение становятся и предпочитают ПП-3м (стойко ремиттированные, работающие и учащиеся), поскольку такая форма лечения может являться оптимальным выбором для пациентов, которые хотят «забыть о болезни», продолжая принимать лекарства. Целевое назначение ПП-3м, по примеру РК [5, 7] и ПП-1м [10, 11, 38] выявит ресурсосберегающий потенциал лечения в наибольшей мере. ПП-3м резервированный не только и не столько для «хроников» с выученной беспомощностью инвалида и/или в качестве «последнего выбора», но прежде всего для пациентов на ранних стадиях шизофрении (≤ 5 лет наблюдения), сопряженных с риском несоблюдения режима, непереносимости, усугубления негативных симптомов, высоким потенциалом приступообразования (частых госпитализаций), психосоциальной несостоятельностью (40% пациентов инвалидизированы в первые 5 лет психиатрического наблюдения [2]). Обучение психиатров позволит избежать типовых ошибок [2, 10], расточающих «всегда ограниченные» (тезис ВОЗ) медицинские ресурсы и снижающие постмаркетинговый потенциал психотропных препаратов. Важно, чтобы стереотипы применения типичных нейролептиков врач механически не перенес на ПП-3м.

По Гиппократу, время сулит удобный случай. Дополнительные дни без болезни следует насытить социальным содержанием, открывая шлюзы для психосоциальной работы с пациентами и их близкими [1, 2] с привлечением модулей управления болезнью и выздоровления, укрепления долговременного комплаенса (приверженности к ПП-3м и сопутствующей терапии, психосоциальным мероприятиям на отдаленных этапах лечения), раннего выявления симптомов рецидива (пациенту надлежит активно стремиться к помощи до очередной инъекции), поддерживаемого трудоустройства (учебы), клубной

работы (обучение полезным досугам). Для рано заболевших речь идет о первичной реабилитации. Ценно объединение пациентов и их семей в психиатрическом ЛПУ (опыт клиник – депо) и формирование доверительных отношений с лечащим врачом для успеха реабилитационных мероприятий. Важны мониторинг нежелательных действий терапии, межлекарственных взаимодействий с вниманием к субъективной переносимости лечения, динамике суицидального (агрессивного) поведения, лечение козависимости ПАВ (курения), поощрение здорового образа жизни. В связи с облегчением симптоматики рецидива на фоне ПП-3м (показано в РКИ) увеличится востребованность в более дешевых и гуманных стационарзамещающих формах (дневные стационары), будет облегчено амбулаторное купирование рецидивов. Возможно снижение риска недобровольных госпитализаций, «выгорания» персонала в связи с клинической иллюзией «безнадежности» больных.

Необходимо уточнение реальной клинико-социальной и экономической эффективности ПП-3м в сравнении с «типовой» терапией и иными депо (ПП-1м) с выделением возрастных (подростки, пожилые) и клинических (с физической и психической коморбидностью, не переносящих типовую терапию, недобровольно и принудительно леченые) групп-мишеней пациентов. Снижение риска рецидивов (регоспитализации) при выборе депо (как ПП-3м), показательнее в повседневной практике, а не в рамках РКИ [2, 8, 9]. Многостороннюю оценку дополняют параметры социального функционирования (как в РКИ) и качества жизни, удовлетворенности лечением, предпочтений, бремени семьи. При формировании регистра леченных ПП-3м возможно дополнительное изучение безопасности (учет нежелательных действий). Фармакоэпидемиологический аудит укажет гармонизацию сочетанной психофармакотерапии (снижение потребности в корректорах ЭПР, бензодиазепинах) на фоне ПП-3м, как при выборе РК и ПП-1м [7, 10]. Нужно показать эффект психосоциальной работы, не возбраняемой и РКИ [35], на многотрудном, с временными отступлениями и новыми успехами, пути личностно-социального восстановления, порой длиною в жизнь, устойчиво ремиттированного пациента [3]. Качественный анализ (самоописания) – ценный вклад в «библиотеку выздоровления» реабилитационного отделения.

Научно доказанные и прогнозируемые достоинства позволяют полагать инъекционный «сверхдлительный» ПП-3м препаратом первого выбора для улучшения долгосрочных клинико-социальных и экономических результатов терапии шизофрении, начиная с ранних ее этапов. Хаотичное (наобум), на очередной волне терапевтического оптимизма, назначение (наиболее тяжелым, как жест терапевтического отчаяния, «благодарным» пациентам-неофилам и и т.д.) ухудшит постмаркетинговые

позиции ПП-3м при расточении ограниченных медицинских ресурсов и разочаровании пациентов, их близких и профессионалов. Напротив, применение инновационного препарата в русле биопсихосоци-

ального подхода в ресурсоемких группах-мишенях пациентов с сочетанными клинико-социальными проблемами позволит выявить и подтвердить ресурсосберегающий потенциал ПП-3м в полной мере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я. Сберегающе-превентивная психосоциальная реабилитация // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17. Вып. 1. С. 5–9.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии Медпрактика-М., 2003. 264 с.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении: Концепция «гесовегу» // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т.18. Вып.2. С. 7–14.
4. Любов Е.Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т.11. Вып.1. С. 89-101.
5. Любов Е.Б. Рациональный выбор пролонгированной формы rispолепта конста: клиническое и фармакоэкономическое обоснование // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т.10. № 2. С. 43–49.
6. Любов Е.Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т.21. Вып.2. С. 43–50.
7. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении rispолептом конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т.11. Вып. 3. С. 66–73.
8. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия (депо) в первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива // Российский психиатрический журнал. 2013. № 6. С. 59–69.
9. Любов Е.Б. Фармакоэкономический анализ депо-инъекционных форм атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. Вып. 1. С. 101–105.
10. Любов Е.Б., Потешкин Н.М., Чапурин С.А, Чурилин Ю.Ю. Клиническая и социальная эффективность лечения шизофрении палиперидоном пальмитатом (ксеплионTM) // Социальная клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. Вып. 1. С. 59–66.
11. Любов Е.Б., Фролов М.Ю., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения палиперидоном пальмитатом больных с первым эпизодом шизофрении // Социальная клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. Вып. 3. С. 57–66.
12. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С. и соавт. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т.12. Вып.3. С. 36–42.
13. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 27–36.
14. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А. и соавт. Разработка и валидизация стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2011. № 3. С.2-6.
15. Резолюция Совета Экспертов по теме: «Перспективы в лечении больных шизофренией» //Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2016. № 2. С. 83–84.
16. Тревикта (Trevicta). Инструкция по применению, противопоказания и состав. // Регистр лекарственных средств в России, 2016. www.rlsnet.ru.
17. Benson C., Chirila C., Graham J. et al. Health resource use and cost analysis of schizophrenia patients participating in a randomized, multicenter, double-blind, relapse prevention study of paliperidone palmitate 3-month formulation. / Presented at the ISPOR 20th Ann. Intern. Meeting; May 16–20, 2015; Philadelphia, PA, USA, 2015.
18. Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. et al. Efficacy and safety of the 3-month Formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial // JAMA Psychiatry. 2015. Vol. 72. P. 830–839.
19. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R., Risperidone-USA-79 Study Group A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 16–22.
20. De Moor R., Malfait B., Tedouri F. et al. Three-monthly long-acting formulation of paliperidone palmitate is a dominant treatment option, cost saving while adding QALYs, compared to the one-monthly formulation in the treatment of schizophrenia in Belgium: a cost-utility study // Value Health. 2016. Vol. 19. P. A 526.
21. Einarson T.R., Vicente C., Zilbershtein R. et al. Pharmacoeconomics of depot anti-psychotics for treating chronic schizophrenia in Sweden // Nord. J. Psychiatry. 2014. 68. 416–427.
22. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy: a systematic review // Schizophr Bull. 2010. Vol. 36. P. 518–544.
23. Gilday E., Nasrallah H.A. Clinical pharmacology of paliperidone palmitate, a parental long-acting formulation for the treatment of schizophrenia // Rev. Recent Clin. Trials. 2012. Vol. 7. 2–9.
24. Gonzales-Rodriguez A., Catalan R., Penades R. et al. Profile of paliperidone palmitate once-monthly long acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy and patient acceptability – a review // Patient Prefer. Adherence. 2015. Vol. 9. P. 695–706.
25. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P. et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. P. 2043–2054.
26. Haddad P.M., Brain C., Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies // Patient Relat. Outcome Meas. 2014. Vol. 5. 43–62.
27. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015. Vol. 8. P. 1–7.
28. Katz E.G., Hauber B., Gopal S. et al. Physician and patient benefit–risk preferences from two randomized long-acting injectable antipsychotic trials // Patient Prefer. Adherence. 2016. Vol. 10. P. 2127–2139.
29. Kim E., Berwaerts J., Turkoz I, Gopal S. Time to Schizophrenia Relapse in Relapse-prevention Studies of Antipsychotics Developed for Administration Daily, Once Monthly, and Once Every 3 Months // Poster presented at the 15th Int. Congress Schizophrenia Res., Colorado Springs, USA, 2015.
30. Muser E., Benson C., Chirila C. et al. Resource use and cost in a randomized, non-inferiority trial of paliperidone palmitate 3 versus 1-month formulations in patients with schizophrenia. / Poster presented at the 2016 APA Annual Meeting; Atlanta, GA, May 14, 2016.
31. Osborne R.H., Dalton A., Hertel J. et al. Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study // Health Qual. Life Outcom. 2012. Vol. 10. P. 35.
32. Ravenstijn P., Remmerie B., Savitz A. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study // J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 56. P. 330–339.
33. Red Book Online. Ann Arbor, Michigan: Truven Health Analytics; Accessed February 22, 2016.
34. Samtani M.N., Nandy P., Ravenstijn P. et al. Prospective dose selection and acceleration of paliperidone palmitate 3-month formulation development using a pharmacometric bridging strategy // Br. J. Clin. Pharmacology. 2016. Vol. 82. 1364–1370.
35. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: A randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016. 19. pyw018.
36. Stahl S.M. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be the first? // CNS Spectr. 2014. 19. 3–5.
37. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P. et al. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in non-acute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents // Clin. Ther. 2014. 36. 1372–1388.
38. Taylor D., Olofinjana O. Long-action paliperidone palmitate – interim results of an observational study of its effects on hospitalization // Int. Clin. Psychopharmacol. 2014.29. 229–234.
39. Tedouri F., Deneer T.R., Malfait B., Van Impe K. Three-monthly long-acting antipsychotic therapy results in a better treatment continuity compare of a one-monthly or bi-weekly treatment in schizophrenia // Value Health. 2016. Vol. 19. P.A528–A529.
40. Woodruff K., Chirila C., Zheng Q. et al. Healthcare resource use of paliperidone palmitate 3-month injection vs. paliperidone palmitate 1-month injection: An analysis of phase III clinical trial hospital data // Eur. Psychiatry. 2016. Vol.33. Suppl. P. S316.

«СВЕРХДЛИТЕЛЬНЫЙ» ПАЛИПЕРИДОН ПАЛЬМИТАТ (ТРЕВИКТА®) ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: НАДЕЖДА И ОПЫТ

Е.Б. Любов

Палиперидон пальмитат для введения раз в 3 месяца (ПП-3м) – новая инъекционная форма атипичного антипсихотика длительного действия для поддерживающего лечения взрослых больных шизофренией. В ряде РКИ показана антирецидивная и симптоматическая действенность ПП-3м, сопоставимая с ПП для введения раз в месяц (ПП-1м). Обсуждены клинико-социальные и экономические возможные преимущества ПП-3м по сравнению с иными депо, включая ПП-1м в связи с расширением втрое интервала лечения при втрое

больших дозах и резервы повышения ресурсосберегающего потенциала ПП-3м при биопсихосоциальном подходе и выделении групп пациентов с сочетанными клинико-социальными проблемами (как часто госпитализированные в первом эпизоде шизофрении).

Ключевые слова: инъекционные депонированные формы нейролептиков, палиперидон пальмитат с введением раз в три месяца (тревикта), действенность, безопасность, ресурсосберегающий потенциал, шизофрения.

PALIPERIDONE PALMITATE 3-MONTH INJECTION IN SCHIZOPHRENIA: HOPE AND EXPERIENCE

E.B. Lyubov

This narrative review discusses the clinical use of 3-monthly paliperidone palmitate (PP-3m) in the maintenance treatment of schizophrenia in adult patients with schizophrenia and summarizes its pharmacological properties. The efficacy, tolerability, and safety of the PP-3m as a maintenance treatment for schizophrenia has been demonstrated in well designed, phase III trials. PP-3m is a useful treatment option for adult patients who are adequately treated with the 1-monthly formulation, particularly for those who would prefer, or may benefit from, longer dosing intervals. In the coming years an increase in the prescription rates of PP-3m is expected PP-3m emerges

as a potential candidate for use as a first-line long-acting agent in the maintenance treatment of schizophrenia, even in early psychoses. PP-3M could offer advantages by enhancing to treatment options and clinical, social, and economic outcomes for patients with schizophrenia, especially when using a psychosocial approach in target groups of patients

Keywords: long-acting injectable antipsychotics, 3-monthly paliperidone palmitate (Trevicta), efficacy, safety, resource-saving potential, schizophrenia.

Любов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом суицидологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: lyubov.evgrny@mail.ru