# Палиперидона пальмитат — возможности терапии обострений у больных шизофренией пролонгированным атипичным антипсихотиком

М.А. МОРОЗОВА

## Possibilities of the treatment of exacerbations of schizophrenia with the long acting atypical antipsychotic paliperidone palmitate

M.A. MOROZOVA

Лаборатория психофармакологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

***Ключевые слова:*** *атипичные нейролептики, пролонгированные формы, палиперидона пальмитат, лечение обострений шизофрении.*

***Key words:*** *atypical neuroleptics, long-acting forms, paliperidone palmitate, treatment of exacerbations of schizophrenia.*

Пролонгированные инъекционные формы нейролептиков появились в 1960 г. Основной смысл их внедрения в клиническую практику заключался в попытке улучшить качество длительного лечения больных шизофренией через улучшение их комплаентности, так как у многих пациентов с этим заболеванием имелись проблемы с соблюдением терапевтического режима, что приводило к более частым обострениям болезни и снижению уровня функционирования [5, 6, 16, 17].

Однако, несмотря на видимые преимущества перед пероральными лекарственными формами, популярность препаратов пролонгированного действия среди врачей все еще остается низкой. В исследовании G. Pandina и соавт. [14] при анализе предшествующей терапии больных было обнаружено, что только 3% из них лечились пролонгированными антипсихотиками. Специально проведенное исследование распространенности использования пролонгированных лекарственных средств в разных странах показало, что врачи прописывают эту лекарственную форму антипсихотиков даже в качестве поддерживающей терапии менее чем $^1/_3$ больных [2, 15]. Опыт же применения таких форм в период обострения до последнего времени отсутствовал. Более того, среди практикующих врачей бытует мнение, что они совсем непригодны для терапии острых психотических состояний, так как при обострении в силу нестабильности состояния может потребоваться быстрая смена терапевтической стратегии. В период, когда доступен был только один пролонгированный атипичный нейролептик — рисполепт конста, J. Kane и соавт. [6] также полагали, что лечение пролонгированными инъекционными формами атипичных антипсихотиков следует начинать только тогда, когда состояние пациента стабилизировано.

Факты, полученные в последние годы при исследовании новых пролонгированных антипсихотических средств, показали, что это мнение обосновано лишь отчасти. Наличие определенных свойств, о которых речь пойдет ниже, позволяет начинать терапию при обострении сразу атипичным антипсихотиком с пролонгированной формой высвобождения. Примером такого препарата может быть палиперидона пальмитат.

Палиперидон (9-гидроксирисперидон) является основным метаболитом рисперидона. Фармакодинамические показатели палиперидона и рисперидона в основном сходны. Палиперидон блокирует D2-дофаминовые и 5HT2a-серотониновые рецепторы. Как и у всех атипичных антипсихотиков блокада серотониновых структур превосходит блокаду дофаминовых рецепторов. Кроме того, палиперидон является антагонистом альфа-адрено- и гистаминергических рецепторов, но практически не связывается с холинергическими структурами.

Инъекционная пролонгированная форма палиперидона представляет собой водную суспензию плохо растворимого в воде эфира палиперидона пальмитата, молекулы которого сгруппированы и структурированы в частицы сверхмелкого размера (нанокристаллы). Суммарная площадь поверхности нанокристаллов очень велика, что обеспечивает равномерное расщепление конгломерата наночастиц и плавное поступление действующего вещества (палиперидона) в кровь. После того, как препарат введен в мышцу, от конгломерата нерастворенных частиц в месте введения начинают отделяться молекулы палиперидона пальмитата, которые метаболизируются под влиянием мышечных эстераз, разделяясь на пальмитиновую кислоту и действующее вещество (палиперидон), последнее поступает в кровеносное русло. Таким образом, из мышцы

© М.А. Морозова, 2012

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:85*

e-mail: margmorozova@gmail.com
Тел.: +7 (499) 616-5183

препарат постепенно, но без задержки высвобождается, что обеспечивает быстрое достижение терапевтической дозы и его стабильную концентрацию в последующем.

В плазме палиперидон обнаруживается уже в день инъекции. В начальный период терапии, после первой инъекции, концентрация палиперидона в крови зависит от места введения препарата. При введении в дельтовидную мышцу концентрация в крови возрастает на 28% против введения его в ягодичную мышцу [3]. Эти различия полностью нивелируются после четвертой инъекции. Поэтому для более быстрого наращивания эффекта рекомендуется первые 2 инъекции, в 1-й и 8-й дни, делать в дельтовидную мышцу, а затем предоставлять больному право выбора места инъекций. Концентрация в плазме 7,5 нг/мл соответствует приблизительно 60% блокады D2-рецепторов — по данным R. Karlsson и соавт. [8], и 65—80% — по данным J. Kern-Sliwa и соавт. [9], что является достаточным для получения антипсихотического эффекта [7—9]. Такая концентрация при осуществлении первой инъекции (150 мг палиперидона пальмитата) в дельтовидную мышцу достигается к 4-му дню. Максимальная концентрация в крови достигается в среднем на 13-й день после первой инъекции. Период полувыведения палиперидона пальмитата колеблется от 25 до 49 дней.

До 60% препарата выводится почками в неизменном виде. Метаболизм в печени, как и влияние на печеночные ферменты, незначительно. Возраст, раса, пол и пристрастие к табаку практически не влияют на профиль фармакокинетики препарата. Не требуется изменения дозы препарата у пожилых пациентов, за исключением случаев связанного с возрастом снижения клиренса креатинина [13].

Есть некоторая особенность в определении дозы препарата. Доза палиперидона пальмитата может быть выражена в миллиграмм-эквивалентах (мг-экв) фармакологически активной фракции вещества или в миллиграммах препарата палиперидона пальмитат. В первом случае дозы будут представлены как 25, 50, 100, 150 мг-экв; во втором — как 39, 78, 156, 234 мг. Чаще всего используется первый вариант определения доз. По объему эти дозировки соответствуют 0,25, 0,5, 1,0 и 1,5 мл в ампуле, где содержится, помимо вещества, еще 20% интралипида для формирования суспензии.

Быстрое достижение терапевтически активной концентрации препарата в крови послужило основой для гипотезы, что его можно использовать не только для поддерживающей терапии, но и для ведения больных в период обострения шизофрении.

Было проведено несколько двойных слепых плацебо-контролируемых исследований палиперидона пальмитата при терапии больных шизофренией с острым психотическим состоянием, длительностью от 9 до 13 нед [4, 10, 12, 14]. В этих исследованиях пациенты получали инъекции на 1, 8, 36-й и 64-й дни в течение 13-недельного исследования.

Наиболее масштабное исследование [14] по числу включенных пациентов, длительностью 13 нед, было направлено на изучение эффективности различных доз палиперидона пальмитата у больных с обострением шизофрении. Использовали 25, 100, 150 мг-экв палиперидона пальмитата и плацебо. Больные случайным образом распределялись в 4 терапевтические группы в соотношении 1:1:1:1. Первую инъекцию делали в дельтовидную мышцу, если вводился препарат, то доза составляла 150 мг для больных всех групп. На 8-й день больные получали препарат в дозе, соответствующей группе, в которую они были распределены, и могли выбрать место инъекции. При заборе крови на 8-й день после первой инъекции у всех больных, получавших препарат, определялась терапевтическая доза. Из всех рандомизированных больных в группе, получавшей палиперидона пальмитат, закончили исследование 54% пациентов, в группе плацебо — 43%. Такой выраженный плацебо-эффект распространен в клинических исследованиях больных шизофренией. Во многих случаях, как и здесь, отчасти это можно объяснить разрешенной сопутствующей терапией, без которой выполнить клиническое исследование было бы невозможно. В этом исследовании $^{2}/_{3}$ больных получали бензодиазепиновые транквилизаторы. Наиболее часто причиной преждевременного выхода из исследования была недостаточная эффективность. Полностью завершили исследование, т.е. получили все 4 инъекции, 56% больных в группе с дозировкой 25 мг-экв, 61% в группе 100 мг-экв и 59% в группе 150 мг-экв. В группе плацебо все 4 инъекции были сделаны 48% больным.

К концу исследования клинический эффект у пациентов, получавших препарат, был достоверно более выражен, чем у пациентов, получавших плацебо, при всех трех дозировках палиперидона пальмитата. Выраженность эффекта была дозозависима и возрастала с увеличением дозы. Особенно сильные различия отмечались между дозой в 25 и 100 мг-экв (effect size 0,28 против 0,49). Меньше различий обнаруживалось при сравнении выраженности эффекта между дозами в 100 и 150 мг-экв (effect size 0,49 против 0,55). Достоверное улучшение по шкале CGI-S и по всем пяти факторам Marder [11] — позитивному, негативному, импульсивности/озлобленности, дезорганизации и тревожно-депрессивному, а также по визуальной аналоговой шкале было отмечено только при дозировках 100 и 150 мг-экв.

Та же тенденция наблюдалась и для показателей социального функционирования по шкале PSP — улучшение выявлялось только у пациентов, получавших дозировки 100 и 150 мг-экв. Начало формирования клинического эффекта определялось по признаку статистически значимого различия по общему баллу шкалы PANSS между группами больных, получавших препарат и плацебо. Оказалось, что при использовании низкой и высокой дозы первые признаки клинического эффекта регистрировались уже на 8-й день после инъекции. Убедительное отличие в эффективности между плацебо и всеми дозами препарата было получено к 22-му дню, к этому времени эффекты от дозировок 25 и 100 мг-экв сравнялись между собой, а доза 150 мг-экв показала большую эффективность. В последующем обнаружилось нарастание эффекта в двух группах с бóльшими дозировками и отсутствие динамики в группе с меньшей дозировкой.

Приведенные данные показывают, что палиперидона пальмитат оказался достаточно эффективным при остром психотическом эпизоде, развившемся при шизофрении.

В исследовании L. Alphs и соавт. [1] было установлено, что у наблюдавшихся ими больных уже на 4-й день после первой инъекции палиперидона пальмитата отмечалось улучшение состояния больных с острым и подострым психотическим эпизодом. При этом, как и в приведенном выше исследовании, выраженность антипсихотического

эффекта была дозозависимой и нарастала при применении более высокой дозы.

В четырех исследованиях [4, 10, 12, 14] при обследовании больных с обострением шизофрении по шкале PANSS было отмечено, что разница между общим баллом на момент начала и в конце исследования колебалась между −5,2 и −16,1, в то время как в группе плацебо эти колебания составляли от −2,9 до +6,2. В двух из этих исследований различия в клиническом эффекте между группами, получавшими различные дозы препарата и плацебо, достигали статистической значимости к 8-му дню, а в двух других — к 36-му дню. Во всех четырех исследованиях спектр клинических эффектов оценивался по влиянию препарата на факторы, выделенные Marder. При всех дозах палиперидона пальмитата, начиная с 25 мг и заканчивая 150 мг, удавалось получить достоверный положительный ответ по показателям выраженности психоза (позитивный фактор по Marder) и негативных расстройств (негативный фактор по Marder). Другие составляющие психопатологического состояния больных редуцировались в отдельных исследованиях по-разному, обнаруживая зависимость от дозы. Так, в исследовании G. Pandina и соавт. [14] все 5 факторов редуцировались при дозах 100 и 150 мг. В меньшем по объему исследовании S. Gopal и соавт. [4], где использовались две дозы 50 и 100 мг-экв, только доза 100 мг-экв была стабильно эффективной в отношении всех психопатологических проявлений. В исследовании M. Kramer и соавт. [10] изменения, вызываемые дозой 50 мг-экв, не достигали уровня статистической достоверности по фактору Marder «озлобленность/импульсивность». В исследовании H. Nasrallah и соавт. [12] также были получены различия в профиле терапевтических эффектов при использовании разных доз: при дозе 100 мг-экв не удалось достичь достаточного эффекта по показателю «дезорганизации», при дозе 50 мг-экв не было обнаружено терапевтического эффекта в отношении тревожно-депрессивных расстройств и дезорганизации, а при дозе 25 мг-экв — в отношении дезорганизации и озлобленности.

По данным, полученным в ходе упоминавшихся выше исследований, палиперидона пальмитат в целом хорошо переносится больными. К относительно частым побочным эффектам относятся случаи прибавки массы тела и пролактинемии, которые чаще встречаются у женщин. В обзорной публикации R. Qwen [13] были приведены данные четырех работ. Их анализ показал, что от 4 до 13% пациентов за время лечения прибавили в массе тела 7% и более, в то время как в группе плацебо такая прибавка массы тела была зарегистрирована у 2—5% больных. Гиперпролактинемия наблюдалась менее чем у 2% больных. Этот побочный эффект был дозозависимым. Связанные с пролактинемией клинические проявления были отмечены у 2% и менее в группе пациентов, получавших препарат, и у 1% и менее у больных группы плацебо. Изменений в интервале Q—T на ЭКГ не отмечалось. В двух из четырех исследований было обнаружено и изменение уровня глюкозы в крови. В исследовании S. Gopal и соавт. [4] было обнаружено повышение уровня глюкозы у 2% больных в группе палиперидона, но у стольких же и в группе плацебо. В исследовании M. Kramer и соавт. [10] повышение уровня глюкозы было выявлено у 1% больных, получавших 50 мг палиперидона, в то время как в группе, получавшей плацебо, изменений в содержании глюкозы в крови не было.

Результаты приведенных в настоящем обзоре исследований подтверждают возможность использования палиперидона пальмитата для лечения больных шизофренией в состоянии обострения. Это представляет большой интерес, так как меняет наши представления о месте пролонгированных форм антипсихотиков в терапии шизофрении. Использование пролонгированного антипсихотика позволяет избежать целого ряда проблем, связанных с терапией острого этапа болезни. Становится возможным избежать многократных инъекций больным в психозе и связанных с ними осложнений как медицинского (абсцессы), так и психологического (сложности формирования терапевтического союза с больным) характера, что облегчает ведение таких пациентов на всех этапах течения заболевания, обеспечивая преемственность терапии.

К техническим особенностям использования палиперидона пальмитата в качестве стартовой терапии при обострении шизофрении относится особенное значение места и дозы первой инъекции. Нельзя игнорировать важность локализации первой инъекции и делать ее именно в дельтовидную мышцу, хотя это и непривычно для нашей медицинской культуры, в дозе 150 мг для более быстрого достижения требуемой стабильной концентрации препарата в крови, а следовательно, терапевтического эффекта.

Незначительное влияние препарата на ферменты печени говорит о вероятном благоприятном профиле взаимодействия палиперидона пальмитата с другими лекарственными средствами. Поэтому наличие в крови пациента в состоянии обострения постоянной концентрации этого препарата не ограничивает выбор врача в формировании для каждого клинического случая адекватной терапевтической схемы с учетом индивидуальных особенностей пациента. Так, в случае выраженного психомоторного возбуждения или выраженных нарушений сна на первом этапе терапии клинически оправдана более акцентрированная седация, чем та, которую может вызвать палиперидона пальмитат. Здесь рационально использовать средние дозы транквилизаторов и снотворных препаратов. В случаях недостаточной эффективности препарата в отношении тревожно-депрессивных расстройств возможна комбинация с антидепрессантами без коррекции доз как одного, так и другого препарата. В проведенных исследованиях был отмечен вполне благоприятный профиль безопасности и переносимости палиперидона пальмитата.

К сожалению, в настоящее время мы пока не располагаем данными об эффективности палиперидона пальмитата в сравнении с другими антипсихотиками, которые традиционно используются в остром периоде течения шизофрении. В этом направлении должны быть проведены дополнительные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Alphs L., Bossie C.A., Silwa J.K., Ma Y.W., Turner N.* 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. Annals of General Psychiatry 2011, 10: 12.

2. *Barnes T.R., Shingleton-Smith A., Paton C.* Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. Br J Psychiatry Suppl 2009; 52: 37—42.

3. *Bishara D.* Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2010; 6: 561—572.

4. *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, placebocontrolled, dose-response study. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25: 5: 247—256.

5. *Johnson D.A.W., Pasterski G., Ludlow J.M.* The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: Drug and social consequences. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67: 5: 339—352.

6. *Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.-P. et al.* Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2003; 160: 1125—1132.

7. *Kapur S., Zipursky R.B., Remington G.* Clinical and theoreticalimplications of 5HT2 and D2 receptor occupancy ofclozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry 1999; 156: 2: 268—293.

8. *Karlsson R., Dencker E., Nyberg S. et al.* Pharmacokinetics and dopamine D 2 and serotonin 5-HT2A receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects. Schizophrenia Research 2006; 81: Suppl: 85—86.

9. *Kern-Sliwa J., Samtani M.N., Haskins J.J. et al.* Initiation dosing of deltoid intramuscular paliperidone palmitate in schizophrenia: Pharmacokinetic rationale based on modelling and simulation. Ann Meet Coll Psychiatric Neurologic Pharmacists Jacksonsille 2009; NRI-046, FL 19—22 april.

10. *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; 13: 5: 635—647.

11. *Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G.* The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry 1997; 538—546.

12. *Nasrallah H., Gopal S., Kern-Sliwa J. et al.* Efficacy and safety of three doses of paliperidone palmiate, an investigational long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia. 161st Annu Meet Am Psychiatr Assoc Washington DC (May 3—8) 2008, Abst NR4-036.

13. *Owen R.T.* Paliperidone palmitate injection: its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. Drugs of Today 2010; 46: 7: 463—471.

14. *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; 30: 6: 235—344.

15. *Patel M.X., Taylor M., David A.S.* Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. Br J Psychiatry Suppl 2009; 52: 1—4.

16. *Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al.* Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1999; 156: 4: 544—549.

17. *Wyatt R.J.* Early intervention with neuroleptics may decrease the l long-term morbidity of schizophrenia. Schizophrenia Research 1991; 5: 3: 201—202.