

# Возможности палиперидона пальмитата в длительной противорецидивной терапии шизофрении

(обзор доказательных исследований)

Е.В. Оленева, П.В. Рывкин, М.Я. Ладыженский

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ.

Недостаточная приверженность терапии у больных шизофренией является одной из основных причин, приводящих к неблагоприятному исходу, тогда как использование пролонгированных форм антипсихотиков позволяет существенно повысить комплаентность пациентов и, соответственно, значимо повлиять на общую эффективность необходимой длительной противорецидивной терапии. Настоящий обзор посвящен анализу результатов рандомизированных клинических исследований двух инъекционных форм палиперидона пальмитата (месячного и трехмесячного действия). Научные материалы были получены в системе MEDLINE в результате проведения перекрестного анализа ссылок, обнаруженных по запросу «палиперидона пальмитат», с целью выявления максимально релевантных данных, и касались как плацебо-контролируемых клинических исследований инъекционных форм палиперидона пальмитата, так и испытаний с активным контролем. В них рассматриваемые препараты продемонстрировали значимо превосходящую плацебо и сопоставимую с другими современными антипсихотиками эффективность, близкий к рисперидону профиль безопасности, а также ряд преимуществ, связанных с возможностью варьирования кратности инъекций и отсутствием необходимости в сопутствующем назначении пероральных лекарственных форм.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, длительная противорецидивная терапия, комплаентность, палиперидона пальмитат для введения один раз в месяц, палиперидона пальмитат для введения один раз в три месяца

**КОНТАКТ:** k\_oleneva@mail.ru

Несмотря на относительно невысокую распространенность в популяции, шизофрения является одним из наиболее серьезных душевных заболеваний, негативно влияющих не только на собственно психическое состояние больного, но также затрагивающих широкий спектр различных социально-экономических аспектов, касающихся интересов как самого пациента и его ближайшего окружения, так и общества в целом [1, 2]. Течение шизофрении, как правило, характеризуется многочисленными рецидивами, при этом в периоды между приступами обычно не происходит полной редукции симптоматики, наблюдаются признаки когнитивного дефицита и социального снижения [3, 4]. Риск развития рецидива при применении плацебо составляет 10 % в месяц, а при применении нейролептиков – 1 % [5]. Таким образом, каждое новое обострение дополнительно ухудшает прогноз конечного исхода заболевания, тогда как одно лишь снижение частоты рецидивов приводит к существенному улучшению качества жизни больных, уменьшает процент их инвалидизации и смертности [6].

Несмотря на то что антипсихотические препараты обладают доказанной эффективностью как в отношении острой симптоматики, так и в отношении профилактики рецидивов [7], согласно результатам различных исследований, до 65 % пациентов в той или иной мере нарушают рекомендованный режим терапии в течение первого полугодия лечения [8, 9]. При этом по данным систематического обзора Zipursky R. с соавт. [10], риск рецидива у пациентов с первым эпизодом шизофрении, прекративших антипсихотическую терапию, в течение первого года составляет около 77 %, а ко второму году возрастает до 90 % по сравнению с 3 % риска рецидива у пациентов, постоянно получающих лечение. При повторных обострениях риск рецидива остается относительно высоким

в течение как минимум пяти лет устойчивой медикаментозной ремиссии [7].

Основной проблемой в обеспечении адекватной приверженности терапии у пациентов, страдающих шизофренией, является то обстоятельство, что по своей сути комплаенс представляет собой результат взаимодействия ряда факторов, конфигурация которых меняется в динамике заболевания и на отдаленных этапах может существенно отличаться от начальной [11, 12]. Всего таких факторов, в той или иной мере обуславливающих комплаенс, было выделено порядка 250 [13], что уже само по себе является одним из индикаторов сложности проблемы [14]. Основные группы факторов, определяющих уровень комплаенса, – факторы, связанные с медикацией, пациентом, его отношениями с врачом и внешним окружением.

В ряде работ [15–17], посвященных вопросам нарушения комплаентности у пациентов, страдающих шизофренией, были определены основные моменты, наиболее релевантно взаимосвязанные с уровнем комплаентности у данной популяции больных. Эти факторы легли в основу перечня предикторов соответствия, призванного помочь специалистам в выборе адекватной терапевтической стратегии медикаментозного ведения конкретных пациентов с учетом их индивидуальных особенностей [18]. В частности, согласно этому перечню, на уровень комплаенса достоверно влияют возраст манифестации заболевания, его тяжесть и длительность, наличие или отсутствие сопутствующего злоупотребления ПАВ, частота обострений и связанных с ними госпитализаций и т. д. В отечественной литературе к существенным факторам, значимо влияющим на уровень комплаенса, также были отнесены особенности клинического течения заболевания у отдельных пациентов, их со-

циально-психологические и демографические характеристики, переносимость ими получаемой терапии, а также изначальный уровень критики к своему состоянию («внутренняя картина болезни») [14].

С учетом значительного веса психологических и социальных факторов приверженность терапии и, следовательно, ее эффективность в числе всего прочего может быть повышена за счет психообразования и других методов психосоциального и психотерапевтического воздействия (прямая социальная поддержка, семейная терапия, реабилитационные, тренинговые программы и др.) [19, 20]. Однако наиболее эффективным методом контроля приема терапии и снижения частоты рецидивов является назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия [21–24].

Первые антипсихотики пролонгированного действия были разработаны в 1960-х годах специально для решения проблемы недостаточной приверженности лечению у больных шизофренией и широко применялись для обеспечения поддерживающей терапии [25], в первую очередь у заведомо проблемного контингента длительно болеющих пациентов с частыми рецидивами и доказанными проблемами с комплаентностью, в то время как современный подход к организации лечебного процесса предполагает, что проблема приверженности терапии должна находиться в фокусе клинициста с самого начала, чтобы минимизировать вероятность дальнейшего развития и прогрессирования заболевания [26]. Кроме того, несмотря на все свои несомненные достоинства, к которым, в частности, можно отнести максимальную непрерывность терапевтического воздействия и более высокую эффективность при длительном применении, а также надежный контроль за приемом препарата, пролонгированные формы традиционных нейролептиков обладали всеми недостатками своего класса, включая низкую эффективность в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также плохую неврологическую переносимость, ограничивающую их применение [27]. С появлением пероральных антипсихотиков нового поколения были связаны определенные надежды на то, что более благоприятный профиль безопасности и меньшее количество побочных эффектов приведут к увеличению приверженности терапии, вследствие чего распространенность применения пролонгов несколько снизилась. Однако существенного изменения ситуации с комплаентностью и частотой рецидивов так и не произошло [25], в связи с чем в настоящее время снова отмечается рост интереса к депонированным формам антипсихотиков, в первую очередь – пролонгам антипсихотиков нового поколения. На сегодняшний день зарегистрированы пролонгированные формы таких атипичных нейролептиков, как рисперидон, оланзапин, арипипразол и палиперидон, а в РФ – только инъекционные формы рисперидона (Рисполепт Конста) и палиперидона пальмитата одномосячного (Ксеплион) и трехмесячного действия (Тревикта).

Настоящий обзор посвящен двум пролонгированным формам палиперидона пальмитата – палипаридона пальмитат для введения 1 раз в месяц (ПП1М)

и палиперидона пальмитат для введения раз в 3 месяца (ПП3М).

Палиперидон (9-гидроксирисперидон) является активным метаболитом рисперидона и обладает сходным с последним профилем рецепторной активности, однако существуют и некоторые различия. В частности, соотношение показателей аффинитета к 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>-рецепторам у рисперидона ниже, чем у палиперидона. Кроме того, благодаря большему сродству к Р-гликопротеину у палиперидона отмечается более выраженная биодоступность в отношении центральной нервной системы.

Палиперидона пальмитат представляет собой водную нанокристаллическую суспензию для парентерального введения; плохо растворимые в воде мелкие частицы нанокристаллов образуют конгломерат в месте введения и плавно, но непрерывно диффундируют в кровеносное русло, обеспечивая быстрое достижение терапевтической дозы и стабильной концентрации препарата [28]. В крови под влиянием ферментов эстераз палиперидона пальмитат распадается на палиперидон и пальмитиновую кислоту [29].

Достоинствами такой фармакокинетической системы можно назвать тот факт, что в плазме палиперидон обнаруживается уже в день инъекции, в связи с чем нет необходимости дополнительного назначения пероральных антипсихотиков. Кроме того, инъекции водной суспензии обычно переносятся пациентами намного легче, чем масляных растворов [28].

Оригинальная инъекционная форма палиперидона пальмитата для введения 1 раз в месяц (ПП1М) была одобрена в США в 2009 г.

Первоначально эффективность и профиль безопасности ПП1М были продемонстрированы в четырех краткосрочных исследованиях, посвященных анализу эффективности ПП1М по отношению к острой симптоматике шизофрении в сравнении с плацебо [29–32]. В каждом из них была выявлена достоверно более выраженная редукция психотической симптоматики по шкале PANSS в группах пациентов, получающих инъекции ПП1М, по сравнению с группами, в которых пациенты получали плацебо; при этом побочные эффекты также чаще регистрировались в группах ПП1М. Тем не менее процент выбывания из исследования по причинам нежелательных явлений был выше именно в группах плацебо [29].

В дальнейших долгосрочных исследованиях среди наиболее значимо различающихся между группами активной терапии и группами плацебо побочных явлений были выделены такие симптомы, как боль в месте инъекции (7,6 % против 3,7 %), головокружение (2,5 % против 1,2 %), седация (2,3 % против 0,6 %), боль в конечности (1,6 % против 0,0 %), и миалгия (1,0 % против 0,0 %).

Чаще всего в группах ПП1М регистрировались бессонница (7 %), обострение шизофрении, назофарингит, головная боль и увеличение веса (по 6 %). Также в одном из исследований [33] в 6 % случаев было отмечено возникновение экстрапирамидной симптоматики. Потенциально связанные с изменением уровня пролактина побочные явления были зафиксированы у 3 % пациентов [33], с повышением уровня глюкозы – менее чем у 4 % [34].

Кроме того, помимо достоверной и сравнительно значимой по отношению к группам плацебо редукции симптоматики по шкале PANSS в одном из исследований [34] было установлено достоверное увеличение времени до нового обострения ( $p < 0,0001$ ), причем как во время промежуточного ( $N = 312$ ), так и во время окончательного анализа ( $N = 408$ ) полученных результатов.

Целая серия дальнейших наблюдательных исследований [35–39] дополнительно продемонстрировала выраженную антипсихотическую эффективность ПП1М в острых случаях, а также его положительное влияние на качество жизни пациентов, их удовлетворенность лечением и, что самое главное, уровень их приверженности лечению, что, собственно, и являлось приоритетной задачей разработки препарата.

Учитывая доказанную эффективность ПП1М в качестве препарата, способного не только купировать острую симптоматику у больных шизофренией, но и влиять на качество и продолжительность достигнутой медикаментозной ремиссии, особый интерес представляли сравнительные исследования, позволяющие оценить эффективность ПП1М по сравнению с другими антипсихотическими препаратами, обладающими сходным профилем действия, в первую очередь – с пролонгированной формой рисперидона.

Краткий обзор основных исследований, посвященных данной тематике представлен в табл. 1. В целом ПП1М продемонстрировал по отношению к острой симптоматике эффективность не ниже, чем РПД (рисперидон пролонгированного действия), несколько превышал РПД по степени положительного

**Таблица 1.** Краткое описание сравнительных контролируемых исследований ПП1М vs РПД (рисперидон пролонгированного действия) [40]

| Источник (год)                  | Краткое описание исследования                                                               | Период наблюдения | Выборка | Терапия                                                                                                                                                                                                                         | Основные выводы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fleischacker et al. (2012) [41] | Сравнение общей эффективности ПП1М/РПД                                                      | 53 недели         | 747     | ПП1М: 50мг-экв в/м в 1 и 8 день, далее 25–100 мг-экв в/м 1 раз в месяц.<br>РПД: 25 мг-экв в 8 и 22 дни, с 36-го дня – 25–50 мг-экв в/м 1 раз в 2 нед, + рисперидон per os                                                       | Средняя редукция общего балла по PANSS составила 11,6 (21,22) в группе ПП1М и 14,4 (19,76) в группе РПД. (Среднее отклонение по методу наименьших квадратов – 2,6 (95 % CI: –5,84, 0,61)). Отсутствие сравнимой эффективности между ПП1М и РПД, по всей видимости, было связано с субоптимальной начальной дозировкой и, соответственно, низким уровнем активного вещества в плазме |
| Pandina et al. (2011) [42]      | Сравнение общей эффективности ПП1М/RLAI                                                     | 13 недель         | 1220    | ПП1М: 150 мг-экв в/м в 1 и 100 мг-экв в/м в 8 день, далее 50–100 мг-экв в/м в 36 и 64 дни<br>РПД: 25 мг в/м в 8 и 22 дни, 25 или 37,5 мг в/м в 36 и 50 день, 25, 37,5, или 50 мг в 64 и 78 дни; рисперидон per os с 1 по 28 дни | Средняя редукция общего балла по PANSS была сопоставима в обеих группах. Эффективность ПП1М была не ниже (noninferior), чем РПД. Значимая редукция симптоматики в обеих группах имела место, начиная с 4-го дня и до конечной точки                                                                                                                                                 |
| Fu et al. (2014) [43]           | Ретроспективное исследование в подгруппе среднетяжелых и тяжелых больных из выборки Pandina | –                 | 292     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Fu et al. (2014) [44]           | Ретроспективное сравнение побочных эффектов в выборке Pandina                               | –                 | 334     |                                                                                                                                                                                                                                 | Существенных различий между группами выявлено не было                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Li et al. (2011) [45]           | Сравнение общей эффективности ПП1М/РПД                                                      | 13 недель         | 452     | ПП1М: 150 мг-экв в/м в 1 и 100 мг-экв в/м в 8 день, далее 50, 100 или 150 мг-экв в/м в месяц.<br>РПД: 25, 37,5 или 50 мг 1 раз в две недели + рисперидон per os в случае изменения дозировок                                    | Средняя редукция общего балла по PANSS составила –23,6 (16,28) в группе ПП1М и –26,9 (15,43) в группе РПД, при этом эффективность ПП1М была не ниже, чем РПД [95% CI]: –2,3 [–5,20, 0,63]. Частота возникновения побочных явлений в обеих группах была сопоставима. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были акатизия, тремор и бессонница                          |
| Koshikawa et al. (2016) [46]    | Сравнительная оценка социального функционирования                                           | 6 месяцев         | 30      | Пациенты, ранее получавшие терапию РПД, либо продолжали ее, либо переводились на терапию ПП1М                                                                                                                                   | Уровень социального функционирования был выше в группе ПП1М                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Takekita et al. (2016) [47]     | Сравнительная оценка когнитивных функций в выборке Koshikawa                                | –                 | –       |                                                                                                                                                                                                                                 | Влияние ПП1М на внимание и скорость реагирования выражено больше                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Примечания:** ПП1М – палиперидона пальмитат для введения 1 раз в месяц; РПД – рисперидон пролонгированного действия; PANSS – шкала позитивных и негативных симптомов

воздействия на когнитивные функции и уровень социального функционирования, а также был сопоставим с РПД по частоте возникновения сходных с ним побочных явлений. В свете вышеперечисленного меньшая кратность приема ПП1М по сравнению с РПД (1 раз в месяц против 1 раза в 2 недели) представляется несомненным преимуществом, способным положительно повлиять на степень комплаентности потенциальных пациентов.

В том же 2014 г. было начато двухлетнее исследование [48], направленное на сравнение частоты обострений в группе пациентов, получающих ПП1М в дозе 100–150 мг-экв раз в месяц и галоперидол-деканоат в дозе 50 мг ежемесячно, с возможностью дополнительного назначения перорального галоперидола в первые два месяца исследования.

Согласно протоколу, основными критериями обострения считались такие обстоятельства, как госпитализация в психиатрический стационар, увеличение частоты амбулаторных посещений, невозможность отмены пероральных форм спустя 8 недель терапии пролонгом, а также заключение клинициста об отсутствии достаточного терапевтического эффекта на фоне соответствующего лечения. По результатам данной работы был сделан вывод, что частота обострений в обеих группах является сопоставимой (всего из исследования выбыли 49 пациентов в группе ПП1М и 47 пациентов в группе галоперидола), при этом в группе палиперидона пальмитата из побочных явлений преобладали связанные с повышением уровня пролактина в плазме, а в группе галоперидола – акатизия. Кроме того, у пациентов, получающих ПП1М, наблюдалась прибавка в весе, тогда как пациенты, получающие галоперидол, напротив, вес теряли.

Дополнительно проведенное исследование качества жизни пациентов, а также фармакоэкономических факторов, связанных с получаемой ими терапией [49], выявило, что несмотря на более высокое качество жизни в группе больных, получающих ПП1М, в ней же отмечались более значимые затраты на лечение, чем в группе галоперидола деканоата ( $p < 0,001$ ).

В свою очередь, 28-недельное исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности ПП1М в дозировках от 50 до 150 мг в/м в месяц и пролонгом арипипразола (арипипразол одномесячного действия) в дозировке 400 мг в/м в месяц по Шкале оценки качества жизни (QLS), выявило, что улучшение в группе арипипразола было статистически более значимым, чем в группе ПП1М (4,67 [95 % CI: 0,32, 9,02],  $p = 0,04$ ). Аналогичная тенденция была выявлена и при оценке состояния пациентов по шкале Глобального клинического впечатления (CGI), тогда как побочные эффекты в группе ПП1М возникали чаще [50].

Отдельный интерес представляет сопоставление эффективности ПП1М и таблетированных форм антипсихотиков.

Прагматическое исследование случаев терапевтических неудач в группах ПП1М и пероральных антипсихотиков [51] позволило сделать вывод о том, что в группе пролонга подобные случаи наблюдались достоверно реже, кроме того, в той же группе была

зафиксирована значительно большая удовлетворенность пациентов получаемой терапией в целом [52].

Еще одно исследование, проведенное в аналогичных терапевтических группах [53], выявило, что количество рецидивов в целом в группе ПП1М было достоверно меньше, чем в группе пероральных антипсихотиков (14,8 % против 20,9 %;  $p = 0,03$ ), кроме того, в группе пролонгированной терапии значительно удлинялось время до нового обострения: 85 % безрецидивной выживаемости (анализ Каплана – Мейера) в течение 469 дней в группе ПП1М против 249 дней в группе пероральной терапии ( $p = 0,02$ ).

Дополнительные данные на этот счет были получены в более позднем исследовании [54], согласно которым пациенты, получающие ПП1М, были реже настроены прервать лечение (30,6 % против 39,5 %,  $p < 0,001$  %) или перейти на новую терапию (21,6 % против 27,7 %,  $p = 0,007$ ), чем пациенты, получающие атипичные пероральные антипсихотики; кроме того, они имели меньшее число госпитализаций (5,0 против 7,9,  $p < 0,001$ ), меньше дней проводили в больнице (15,0 против 27,7 дней,  $p < 0,001$  %), а также несли меньшие расходы на стационарное лечение (5,060 долл. США против 10,880 долл. США,  $p = 0,001$ ).

На основе полученных в ходе разработки ПП1М научных данных и клиническом опыте была проведена работа по созданию еще одной лекарственной формы палиперидона пальмитата, обладающей рядом принципиально новых фармакокинетических характеристик, наиболее полно отвечающих тем целям, которые стоят перед депонированными формами антипсихотических препаратов в целом [55].

Задача состояла в получении стерильной суспензии палиперидона пальмитата, которая характеризовалась бы профилем замедленного высвобождения на протяжении 3-месячного периода, что позволило бы проводить внутримышечные инъекции в дельтовидные или ягодичные мышцы один раз в 3 месяца. Кроме того, одной из задач программы разработок была минимизация усилий, необходимых для выполнения инъекций, и объема, требуемого для введения эквивалентных доз палиперидона, а также обеспечение эффективного ресуспензирования при встряхивании, что позволило бы предотвратить введение неполных доз и сделало бы выполнение инъекций более простым [56].

Полученная в результате этих разработок лекарственная форма палиперидона пальмитата обладала схожим с ПП1М механизмом высвобождения – при введении изотонический водный буфер проникает в мышцу, создавая внутримышечное депо (агломерат) палиперидона пальмитата. Эстеразы, присутствующие в мышечной ткани, расщепляют палиперидона пальмитат с высвобождением пальмитиновой кислоты и активного палиперидона, поступающего в кровоток. Однако в связи с крайне низкой растворимостью данной формы палиперидон переходит в водную фазу в мышечной ткани чрезвычайно медленно, что обеспечивает его постепенное высвобождение на протяжении длительного периода после инъекции. Наблюдаемые значения периода полувыведения палиперидона, высвобождаемого из лекарственной формы ППЗМ, находились в диапазоне от 84 до 95 дней после инъекции в дельтовидную мышцу, а после инъекции

**Таблица 2.** Краткое описание клинических исследований ППЗМ (палиперидона пальмитат для введения 1 раз в три месяца) [40]

| Источник (год)               | Краткое описание исследования                                                                                                     | Период наблюдения                                                                                                                                                     | Выборка | Терапия                                                                                                                                                                                            | Основные выводы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berwaerts et al. (2015) [58] | Сравнение общей эффективности ППЗМ/плацебо                                                                                        | Фаза I (скрининг, 3 недели)<br>Фаза II (гибкие дозы, 17 недель).<br>Фаза III (открытое, поддерживающая терапия, 12 недель).<br>Фаза IV (двойная слепая, 150–175 дней) | 506     | –<br>ПП1М 150 мг-экв в 1 день, 100 мг-экв в 8, далее 50, 75, 100, или 150 мг-экв.<br>ППЗМ однократно, доза в 3,5 раза больше дозы ПП1М.<br>ППЗМ в дозе 175, 263, 350, или 525 мг-экв, либо плацебо | Время до рецидива достоверно больше в группе ППЗМ ( $p = 0,001$ ). Степень редукции симптоматики по PANSS значимо больше в группе ППЗМ ( $p = 0,01$ ). В фазе III наиболее частыми побочными явлениями в группе ППЗМ по сравнению с группой плацебо были: головная боль (9 % против 4 %), увеличение веса (9 % против 3 %), назофарингит (6 % против 1 %) и акатизия (4 % против 1 %) |
| Savitz et al. (2016) [59]    | Сравнение общей эффективности ППЗМ/ПП1М                                                                                           | Фаза I (скрининг, 17 недель).<br>Фаза II (двойная слепая, 48 недель)                                                                                                  | 1016    | Стабилизированные в ходе скрининга пациенты рандомизированно распределялись в группы ПП1М (50, 75, 100, или 150 мг-экв) и ППЗМ (175, 263, 350 или 525 мг-экв) и переходили в Фазу II               | ППЗМ показал себя не хуже, чем ПП1М, частота рецидивов была аналогична в обеих группах (8 % против 9 %), как и редукция общего балла по PANSS, а также динамика по шкале PSP. Клинически значимые различия в фармакокинетике отсутствовали. Самым частым НЯ в обеих группах была прибавка в весе                                                                                      |
| Savitz et al. (2017) [60]    | Ретроспективное исследование характеристик симптоматической и функциональной ремиссии в группах ППЗМ/ПП1М в выборке Savitz (2016) |                                                                                                                                                                       |         |                                                                                                                                                                                                    | В группе ППЗМ 50,3 % пациентов достигли симптоматической ремиссии против 50,8 % в группе ПП1М. Функциональная ремиссия была достигнута у 42,5 % в группе ППЗМ и 43,9 % в группе ПП1М                                                                                                                                                                                                  |
| Savitz et al. (2017) [61]    | Ретроспективное исследование выборки Savitz (2016)                                                                                | –                                                                                                                                                                     | 510     | –                                                                                                                                                                                                  | Как степень редукции психопатологической симптоматики, так и процент обострившихся в дальнейшем пациентов между группами были сопоставимы                                                                                                                                                                                                                                             |
| Weiden et al. (2017) [6]     | Ретроспективный анализ времени до рецидива симптоматики после прекращения терапии пероральным палиперидоном, ПП1М и ППЗМ          | –                                                                                                                                                                     | 449     | –                                                                                                                                                                                                  | Среднее количество дней до обострения: 58 после отмены перорального палиперидона, 172 после отмены ПП1М и 395 после отмены ППЗМ                                                                                                                                                                                                                                                       |

*Примечания:* ПП1М – палиперидона пальмитат для введения 1 раз в месяц; ППЗМ – палиперидона пальмитат для введения 1 раз в три месяца; PANSS – шкала позитивных и негативных симптомов; PSP – шкала оценки социального и персонального функционирования; НЯ – нежелательные явления.

в ягодичную мышцу – от 118 до 139 дней. Это позволило снизить частоту введений препарата до 4 инъекций ППЗМ за год, т. е. один раз в 3 месяца [56, 57].

Исследования нового препарата проводились в течение нескольких лет и не только подтвердили первоначальные теоретические предпосылки особенностей его фармакокинетики, но и продемонстрировали профиль его безопасности и эффективности. Результаты основных из них представлены в табл. 2. Из них следует, что ППЗМ показал достоверно превосходящую плацебо эффективность по отношению к острой симптоматике у пациентов, предварительно стабилизированных на фоне приема ПП1М в течение 4 месяцев, а также значимое удлинение времени до следующего обострения по сравнению с терапией

плацебо. При этом по основным параметрам (степени редукции симптоматики, скорости и качеству достижения ремиссии, частоте рецидивов, профилю безопасности, фармакокинетическим характеристикам) ППЗМ был полностью сопоставим со своей одномесечной формой, что позволяет предположить его ничуть не меньшую терапевтическую ценность в качестве антипсихотика пролонгированного действия по сравнению с другими депонированными препаратами, а с учетом длительности межинъекционного интервала ППЗМ имеет перед ними определенные преимущества в плане повышения приверженности лечения у пациентов. Из потенциальных минусов следует упомянуть сопоставимый с рисперидоном профиль безопасности, что чревато сопряженными

с повышением уровня пролактина нежелательными явлениями, которые могут негативно сказаться на приверженности терапии у ряда пациентов, а также высокую стоимость данного препарата, что заведомо ограничивает его применение у недостаточно обеспеченных групп населения.

## Заключение

Таким образом, пролонгированные формы палиперидона пальмитата демонстрируют убедительную эффективность не только по отношению к острой симптоматике у больных шизофренией, но и в плане повышения их приверженности лечению, что обеспечивает более качественные и продолжительные ремиссии у данной категории пациентов и, соответственно, крайне положительно влияет на дальнейший прогноз течения и исхода заболевания. Кроме того, пролонгированные формы палиперидона пальмитата существенно расширяют диапазон терапевтических возможностей практикующих специалистов, позволяя варьировать не только дозировки, но и кратность введения препарата, что может быть особенно значимо для пациентов, стремящихся к максимальной автономии от медицинских учреждений. Наличие большого количества клинических исследований как палиперидона, так и близкого ему по химической структуре рисперидона позволяет говорить о том, что эффективность, безопасность и профиль переносимости данных лекарственных средств на сегодняш-

ний день хорошо изучены. При этом существующие пролонгированные формы палиперидона пальмитата в отличие от РПД не требуют дополнительной подготовки препарата перед использованием, равно как и применения специальных игл непосредственно для инъекции, что значительно облегчает технику проведения данной процедуры. Кроме того, инъекции данных препаратов проводятся не только в ягодичную, но и в дельтовидную мышцы, что может быть важно для части пациентов. Лечение ППЗМ начинают у пациентов с адекватным ответом и переносимостью ПП1М по крайней мере в течение четырех месяцев, т. е. с достигнутым равновесным состоянием концентрации палиперидона в плазме крови. При этом начало терапии с одномесячной формы препарата обеспечивает быстрое наступление эффекта и может быть применено в том числе и для купирования острой симптоматики, что при условии дальнейшего перевода на ППЗМ как нельзя лучше обеспечивает преемственность и непрерывность терапевтического курса как на купирующем, так и на поддерживающем этапах терапии. Лечение ППЗМ можно начинать с дозы, эквивалентной оптимизированной дозе ПП1М, без необходимости одновременного приема перорального палиперидона, инъекций ПП1М или любых других пероральных или инъекционных препаратов, чтобы обеспечить достижение адекватных терапевтических концентраций антипсихотического средства в плазме, что является дополнительным преимуществом данной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Chong H., Teoh S., Wu D., Kotirum S., Chiou C., Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2016. – Vol. 12. – P. 357 – 373.
- Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008.
- Andreasen N., Carpenter W. Jr., Kane J., Lasser R., Marder S., Weinberger D. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162, № 3. – P. 441–449.
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Kane J., Aguglia E., Altamura A. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology.* – 1998. – Vol. 8. – P. 55–66.
- Leucht S., Tardy M., Komossa K. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9831. – P. 2063–2071.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
- Carman J., Wyatt E., Fleck R. et al. Neuroleptic compliance in schizophrenia outpatients // *Psychiatric Hospital.* – 1984. – Vol. 15. – P. 173–178.
- Zipursky R.B., Menezes N.M., Streiner D.L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152, № 2–3. – P. 408–414.
- Donohoe G. et al. Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis // *Eur Psychiatry.* – 2001. Vol. 5. – P. 293–298.
- Mutsatsa S. et al. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003. – Vol. 6. – P. 439–446.
- Phillips E. Patient compliance. – Bern: H. Huber, 1988.
- Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 159–162.
- Ahn J., McCombs J., Jung C., Croudace T., McDonnell D., Ascher-Svanum H., Edgell E., Shi L. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program // *Value Health.* – 2008. – Vol. 11. – P. 48–56.
- Chong H., Teoh S., Wu D., Kotirum S., Chiou C., Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2016. – Vol. 12. – P. 357 – 373.
- Dzhons P.B., Bakli P.F. Shizofreniya. Klinicheskoe rukovodstvo / per. s angl. pod obshch. red. S.N. Mosolova. – M., 2008.
- Andreasen N., Carpenter W. Jr., Kane J., Lasser R., Marder S., Weinberger D. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162, № 3. – P. 441–449.
- Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – M.: Novyi tsvet, 2001.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Kane J., Aguglia E., Altamura A. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology.* – 1998. – Vol. 8. – P. 55–66.
- Leucht S., Tardy M., Komossa K. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9831. – P. 2063–2071.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 11–61.
- Carman J., Wyatt E., Fleck R. et al. Neuroleptic compliance in schizophrenia outpatients // *Psychiatric Hospital.* – 1984. – Vol. 15. – P. 173–178.
- Zipursky R.B., Menezes N.M., Streiner D.L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152, № 2–3. – P. 408–414.
- Donohoe G. et al. Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis // *Eur Psychiatry.* – 2001. Vol. 5. – P. 293–298.
- Mutsatsa S. et al. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003. – Vol. 6. – P. 439–446.
- Phillips E. Patient compliance. – Bern: H. Huber, 1988.
- Neznanov N.G., Vid V.D. Problema komplensa v klinicheskoi psikhiiatrii // Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2004. – T. 6, № 4. – S. 159–162.
- Ahn J., McCombs J., Jung C., Croudace T., McDonnell D., Ascher-Svanum H., Edgell E., Shi L. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program // *Value Health.* – 2008. – Vol. 11. – P. 48–56.

16. Sellwood W., Tarrier N. Demographic factors associated with extreme non-compliance in schizophrenia // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 172–177.
17. Fenton W., Blyler C., Heinssen R. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings // *Schizophr Bull.* – 1997. – Vol. 23. – P. 637–651.
18. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 1121–1128.
19. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство. – М.: Медпрактика, 2007.
20. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M.S. Schizophrenia. "Just the facts": 5. Treatment and prevention, Past, present and future // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 122. – P. 1–23.
21. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 27–36.
22. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 622.
23. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
24. Leucht C., Heres S., Kane J.M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127, № 1–3. – P. 83–92.
25. Keith S., Pani L., Nick B. et al. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia // *Psychiatr Serv.* – 2004. – Vol. 55, № 9. – P. 997–1005.
26. Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Mashile M., Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review // *Early Interv Psychiatry.* – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 247–254.
27. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Рывкин П.В. Стратегии перевода больных на длительную амбулаторную терапию антипсихотическими препаратами пролонгированного действия (на примере инъекционного рisperидона в микроферах) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 11–18.
28. Морозова М.А. Палиперидона Пальмитат (Ксеплион) в повседневной клинической практике в условиях психиатрического стационара (результаты российской многоцентровой наблюдательной программы) // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 37–40.
29. 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, № 5. – P. 635–647.
30. Nasrallah H., Gopal S., Gassmann-Mayer C. et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35, № 10. – P. 2072–2082.
31. Gopal S., Hough D., 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. – Vol. 25, № 5. – P. 247–256.
32. Pandina G., Lindenmayer J., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 235–244.
33. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M., Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 685–697.
34. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 116, № 2–3. – P. 107–117.
35. Attard A., Olofinjana O., Cornelius V., Curtis V., Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130, № 1. – P. 46–51.
36. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 58. – P. 1–7.
37. Baser O., Xie L., Pesa J., Durkin M. Healthcare utilization and costs of veterans health administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics // *J Med Econ.* – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 357–365.
38. Bressington D., Stock J., Hulbert S., MacInnes D. A retrospective observational study of the effectiveness of paliperidone palmitate on acute inpatient hospitalization rates // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 230–236.
39. Doshi J., Pettit A., Stoddard J., Zummo J., Marcus S. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics post-hospital discharge // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 442–446.
40. Emsley R., Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2018. – Vol. 14. – P. 205–223.
41. Fleischhacker W.W., Gopal S., Lane R. et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 107–118.
42. Pandina G., Lane R., Gopal S. et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 218–226.
43. Fu D.J., Bossie C.A., Kern S.J., Ma Y.W., Alphas L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects: onset of efficacy with recommended initiation regimens // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 101–109, 109A.
44. Sellwood W., Tarrier N. Demographic factors associated with extreme non-compliance in schizophrenia // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 172–177.
45. Fenton W., Blyler C., Heinssen R. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings // *Schizophr Bull.* – 1997. – Vol. 23. – P. 637–651.
46. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 1121–1128.
47. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство. – М.: Медпрактика, 2007.
48. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M.S. Schizophrenia. "Just the facts": 5. Treatment and prevention, Past, present and future // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 122. – P. 1–23.
49. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2014. – № 1. – С. 27–36.
50. Mosolov S.N. Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii. – M., 2002. – S. 622.
51. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, neirobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
52. Leucht C., Heres S., Kane J.M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127, № 1–3. – P. 83–92.
53. Keith S., Pani L., Nick B. et al. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia // *Psychiatr Serv.* – 2004. – Vol. 55, № 9. – P. 997–1005.
54. Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Mashile M., Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review // *Early Interv Psychiatry.* – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 247–254.
55. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ryvkin P.V. Strategii perevoda bol'nykh na dlitel'nuyu ambulatornuyu terapiyu antipsikhoticheskimi preparatami prolongirovannogo deistviya (na primere in'ektsionnogo risperidona v mikroferakh) // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2014. – № 1. – S. 11–18.
56. Morozova M.A. Paliperidona Pal'mitat (Kseplion) v povsednevnoi klinicheskoi praktike v usloviyakh psikiatricheskogo statsionara (rezul'taty rossiiskoi mnogotsentrovnoi nablyudatel'noi programmy) // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2014. – T. 24, № 4. – С. 37–40.
57. 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, № 5. – P. 635–647.
58. Nasrallah H., Gopal S., Gassmann-Mayer C. et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35, № 10. – P. 2072–2082.
59. Gopal S., Hough D., 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. – Vol. 25, № 5. – P. 247–256.
60. Pandina G., Lindenmayer J., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 235–244.
61. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M., Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 685–697.
62. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 116, № 2–3. – P. 107–117.
63. Attard A., Olofinjana O., Cornelius V., Curtis V., Taylor D. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130, № 1. – P. 46–51.
64. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 58. – P. 1–7.
65. Baser O., Xie L., Pesa J., Durkin M. Healthcare utilization and costs of veterans health administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics // *J Med Econ.* – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 357–365.
66. Bressington D., Stock J., Hulbert S., MacInnes D. A retrospective observational study of the effectiveness of paliperidone palmitate on acute inpatient hospitalization rates // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 230–236.
67. Doshi J., Pettit A., Stoddard J., Zummo J., Marcus S. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics post-hospital discharge // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 442–446.
68. Emsley R., Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2018. – Vol. 14. – P. 205–223.
69. Fleischhacker W.W., Gopal S., Lane R. et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 107–118.
70. Pandina G., Lane R., Gopal S. et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 218–226.
71. Fu D.J., Bossie C.A., Kern S.J., Ma Y.W., Alphas L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects: onset of efficacy with recommended initiation regimens // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 101–109, 109A.

44. Fu D.J., Bossie C.A., Sliwa J.K., Ma Y.W., Alphs L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 45–55.
45. Li H., Rui Q., Ning X., Xu H., Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 1002–1008.
46. Koshikawa Y., Takekita Y., Kato M. et al. The comparative effects of risperidone long-acting injection and paliperidone palmitate on social functioning in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized controlled pilot trial. // *Neuropsychobiology.* – 2016. – Vol. 73, № 1. – P. 35–42.
47. Takekita Y., Koshikawa Y., Fabbri C. et al. Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16. – P. 172.
48. McEvoy J., Byerly M., Hamer R. et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 19. – P. 1978–1987.
49. Rosenheck R., Leslie D., Sint K. et al. Cost-effectiveness of longacting injectable paliperidone palmitate versus haloperidol decanoate in maintenance treatment of schizophrenia // *Psychiatr Serv.* – 2016. – Vol. 67, № 10. – P. 1124–1130.
50. Naber D., Hansen K., Forray C. et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168, № 1–2. – P. 498–504.
51. Alphs L., Mao L., Lynn S.H., Benson C. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 170, № 2–3. – P. 259–264.
52. Kwon J.S., Kim S.N., Han J. et al. Satisfaction of immediate or delayed switch to paliperidone palmitate in patients unsatisfied with current oral atypical antipsychotics // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 320–328.
53. Schreiner A., Adamsoo K., Altamura A.C. et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 169, № 1–3. – P. 393–399.
54. Pesa J.A., Doshi D., Wang L., Yuce H., Baser O. Health care resource utilization and costs of California Medicaid patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate once monthly or atypical oral antipsychotic treatment // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 723–731.
55. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Популяционное фармакокинетическое моделирование как обоснование особенностей практического применения инъекций палиперидона пальмитата трехмесячного действия // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 2. – С. 15–23.
56. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P., Ravenstijn P. et al. Рекомендации по применению ППЗМ у взрослых пациентов, страдающих шизофренией (пер. с англ.) // *Current Medical Research & Opinion.* – 2013. – P. 1–9.
57. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия (тревикта) – новое слово в длительной терапии больных шизофренией // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 1. – С. 35–43.
58. 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, № 8. – P. 830–839.
59. 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. – Vol. 19, № 7. – P. 1018.
60. Savitz A.J., Xu H., Gopal S., Nuamah I., Hough D., Mathews M. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 329–336.
61. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate three-monthly formulation in East Asian patients with schizophrenia: subgroup analysis of a global, randomized, double-blind, Phase III, noninferiority study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2193–2207.
62. Weiden P.J., Kim E., Bermak J., Turkoz I., Gopal S., Berwaerts J. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78, № 7. – P. e813–e820.
44. Fu D.J., Bossie C.A., Sliwa J.K., Ma Y.W., Alphs L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 45–55.
45. Li H., Rui Q., Ning X., Xu H., Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 1002–1008.
46. Koshikawa Y., Takekita Y., Kato M. et al. The comparative effects of risperidone long-acting injection and paliperidone palmitate on social functioning in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized controlled pilot trial. // *Neuropsychobiology.* – 2016. – Vol. 73, № 1. – P. 35–42.
47. Takekita Y., Koshikawa Y., Fabbri C. et al. Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16. – P. 172.
48. McEvoy J., Byerly M., Hamer R. et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 19. – P. 1978–1987.
49. Rosenheck R., Leslie D., Sint K. et al. Cost-effectiveness of longacting injectable paliperidone palmitate versus haloperidol decanoate in maintenance treatment of schizophrenia // *Psychiatr Serv.* – 2016. – Vol. 67, № 10. – P. 1124–1130.
50. Naber D., Hansen K., Forray C. et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168, № 1–2. – P. 498–504.
51. Alphs L., Mao L., Lynn S.H., Benson C. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 170, № 2–3. – P. 259–264.
52. Kwon J.S., Kim S.N., Han J. et al. Satisfaction of immediate or delayed switch to paliperidone palmitate in patients unsatisfied with current oral atypical antipsychotics // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 320–328.
53. Schreiner A., Adamsoo K., Altamura A.C. et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 169, № 1–3. – P. 393–399.
54. Pesa J.A., Doshi D., Wang L., Yuce H., Baser O. Health care resource utilization and costs of California Medicaid patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate once monthly or atypical oral antipsychotic treatment // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 723–731.
55. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.Ya. Populyatsionnoe farmakokineticheskoe modelirovanie kak obosnovanie osobennostei prakticheskogo primeneniya in'ektsii paliperidona pal'mitata trekhmesyachnogo deistviya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2017. – № 2. – S. 15–23.
56. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P., Ravenstijn P. et al. Rekomendatsii po primeneniiu PP3M u vzroslykh patsientov, stradayushchikh shizofreniei (per. s angl.) // *Current Medical Research & Opinion.* – 2013. – P. 1–9.
57. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.Ya. In'ektsionnyi paliperidona pal'mitat trekhmesyachnogo deistviya (trevikta) – novoe slovo v dlitel'noi terapii bol'nykh shizofreniei // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2017. – № 1. – S. 35–43.
58. 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, № 8. – P. 830–839.
59. 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. – Vol. 19, № 7. – P. 1018.
60. Savitz A.J., Xu H., Gopal S., Nuamah I., Hough D., Mathews M. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 329–336.
61. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate three-monthly formulation in East Asian patients with schizophrenia: subgroup analysis of a global, randomized, double-blind, Phase III, noninferiority study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2193–2207.
62. Weiden P.J., Kim E., Bermak J., Turkoz I., Gopal S., Berwaerts J. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78, № 7. – P. e813–e820.

## Potential of paliperidone palmitate in long-term preventing therapy of relapses in schizophrenia (review of evidence-based studies)

Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhensky M.Ya.

Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology by the name of V.P. Serbsky Minzdrava RF, Moscow, Russia

### SUMMARY:

Nonadherence to medication in patients with schizophrenia is one of the main causes leading to an adverse outcome, while the use of prolonged forms of antipsychotics can significantly increase patients' compliance and, accordingly, significantly affect the overall effectiveness of long-term anti-relapse therapy. This review is devoted to the analysis of the results of randomized clinical studies of two injection forms of paliperidone palmitate (monthly and three-month action). The scientific materials were obtained in the MEDLINE system as a result of a cross-check of references found at the request of paliperidone palmitate in order to obtain the most relevant data, and concerned both placebo-controlled studies and studies with active control, as well as retrospective observations. The considered compounds have been shown significantly superior to placebo and comparable with other modern antipsychotics efficiency, close to risperidone safety profile, as well as a number of advantages related to the possibility of varying the frequency of injections and the lack of need for collateral assignment oral dosage forms.

**KEY WORDS:** schizophrenia, long-term anti-relapse treatment, compliance, paliperidone palmitate 1-month formulation, paliperidone palmitate 3-month formulation

**CONTACT:** k\_oleneva@mail.ru