

Инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия (Тревикта) – новое слово в длительной терапии больных шизофренией

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

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

РЕЗЮМЕ.

В статье представлены наиболее важные результаты клинических исследований новой пролонгированной формы палиперидона пальмитата, предназначенного для инъекционного применения один раз в три месяца, а также сформулированы основные практические рекомендации по его применению, призванные оптимизировать его использование в лечении пациентов с шизофренией с точки зрения как начала терапии, так и долгосрочного поддерживающего лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, комплаентность, длительная терапия, пролонгированные антипсихотики, инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия.

КОНТАКТ: k_oleneva@mail.ru

Проблема полной или частичной некомплаентности больных шизофренией является одной из актуальных проблем современной психиатрии.

Согласно результатам различных исследований, в случае применения пероральных антипсихотиков до 65 % пациентов в той или иной мере нарушают рекомендованный режим терапии в течение первого полугодия лечения [3, 14, 48]. При этом чаще всего речь идет не о полном, а о частичном несоблюдении медикаментозных предписаний [11, 18, 43], что дополнительно затрудняет своевременное выявление подобных случаев, поскольку субъективная врачебная оценка степени комплаентности пациента не всегда в полной мере отражает истинное положение дел. Так, в исследовании М. Вьерлу с соавторами [12] с помощью микроэлектронной мониторинговой системы (MEMS), вмонтированной в крышечку лекарственной упаковки, было показано, что только 38 % больных аккуратно соблюдали режим терапии, тогда как по оценкам врачей 95 % этих пациентов были комплаентными. Можно считать доказанным, что несоблюдение режима лечения больными шизофренией заведомо неблагоприятно влияет на исход лечения и качество оказания медицинской помощи [25, 19]. В частности, низкая приверженность больных шизофренией к медикаментозной терапии приводит к более частым госпитализациям вследствие преждевременных рецидивов и увеличивает общую стоимость лечения [44, 30, 36]. Даже небольшие пропуски доз (от 1 до 10 дней) могут удвоить число госпитализаций [44]. В то же время вероятность того, что пациент сможет вернуться к преморбидному уровню функционирования, прогрессивно снижается с каждым новым обострением [2]. Более того, при каждом последующем рецидиве шизофрении время восстановления увеличивается, а ответ на антипсихотические препараты ослабевает, что приводит к ухудшению долгосрочных прогнозов [5, 8, 35].

Существует множество общих факторов, потенциально связанных с некомплаентностью больных

в целом, однако в случае с больными психотическими расстройствами есть ряд проблем, присущих лишь этой группе пациентов [6]. Основной сложностью организации лечебного процесса у данного контингента является частое отсутствие у больных должной критики к своему состоянию и, соответственно, осознания необходимости регулярного приема терапии [30, 40], что обуславливает необходимость более тщательного, чем у подавляющего большинства прочих пациентов, контроля за соблюдением медикаментозного режима. И если в условиях стационара осуществление такого контроля, как правило, изначально отработано, то в амбулаторных условиях с этим нередко возникают серьезные проблемы. Даже в ситуации достаточного уровня самоотчета и критического отношения к собственному состоянию заведомая необходимость длительной терапии существенно повышает вероятность случайных погрешностей в осуществлении рекомендованного лечения, особенно при условии достаточно сложной схемы приема перорального препарата [30].

Таким образом, наиболее эффективным способом контроля приема терапии и снижения частоты рецидивов является назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия. Поскольку данные препараты вводятся медицинскими работниками, это обеспечивает максимальную прозрачность в вопросах соблюдения режима приема препарата, позволяя персоналу сразу же получить сведения о случаях несоблюдения режима, а также гарантирует получение пациентами с хроническими психозами активного действующего вещества на протяжении длительного периода времени. В случае несоблюдения режима терапии (при неявке пациента на очередную инъекцию) длительный период полувыведения инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия позволяет воспользоваться более широким и удобным с клинической точки зрения интервалом, по сравнению с пероральными антипсихотическими препаратами, что дает

возможность медицинским работникам предпринять необходимые действия при падении концентраций препарата в плазме ниже значений, требуемых для контроля симптоматики [35, 37].

До недавнего времени во всех пролонгированных формах использовались традиционные нейролептики. При этом обеспечивались более низкие равновесные терапевтические концентрации по сравнению со значительными колебаниями концентрации, наблюдающимися при приеме пероральных лекарственных форм [17, 31], что способствовало повышению эффективности и безопасности проводимой терапии. Однако эти препараты разделяли ряд существенных недостатков пероральных препаратов своего поколения, в частности, низкую эффективность по отношению к негативной симптоматике и высокий риск возникновения экстрапирамидных нарушений, что по мере появления и внедрения в практику антипсихотиков второго поколения постепенно сместило фокус применения данных форм в направлении наиболее тяжелых пациентов с отказом от лечения и сотрудничества, со временем создав у данных препаратов репутацию, существенно ограничивающую широту их использования [32, 39].

Инъекционный рисперидон пролонгированного действия (рисполепт конста), появившийся в начале 2000-х годов, был первым препаратом, объединившим в себе преимущества дюрантной формы с эффективностью и безопасностью антипсихотиков второго поколения, и являлся антипсихотиком с уникальной технологией длительного высвобождения препарата с поверхности постепенно биodeградирующих полимерных микросфер [4, 7, 13]. В дальнейшем исследования по разработке новых пролонгированных форм на основе атипичных антипсихотиков продолжались, и в 2009 г. к применению в США и Европе был одобрен новый препарат для введения один раз в месяц — палиперидона пальмитат.

В настоящее время инъекционная пролонгированная форма палиперидона (палиперидона пальмитат для введения один раз в месяц, ПП1М, или Ксеплион) зарегистрирована во многих странах мира как для купирующего, так и для поддерживающего лечения шизофрении у взрослых пациентов. Кроме того, она зарегистрирована в США для лечения шизоаффективных расстройств. Стойкая эффективность и благоприятный профиль переносимости ПП1М к настоящему времени продемонстрированы в различных популяциях по результатам множества исследований с I по IV фазы [20–22, 26, 27, 29, 34, 38]; их результаты нашли отражение в недавнем экспертном обзоре, посвященном сравнению новых инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия второго поколения с инъекционными антипсихотическими препаратами длительного действия первого поколения [15].

В дальнейшем 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 характеристик, наиболее полно отвечающих целям, стоящим перед депонированными формами. Задача состояла

в получении стерильной суспензии палиперидона пальмитата, которая характеризовалась бы профилем замедленного высвобождения на протяжении трехмесячного периода, что позволило бы проводить внутримышечные инъекции в дельтовидные или ягодичные мышцы один раз в три месяца. Кроме того, одной из задач программы разработок являлась минимизация усилий, необходимых для выполнения инъекций, и объема одной инъекции, 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 [23].

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 ПП3М, 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 до четырех инъекций ПП3М за год, т. е. один раз в три месяца [23].

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. В частности, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности ПП3М [9], которое проходило в четыре этапа.

1. Фаза скрининга, продолжавшаяся три недели и предусматривающая отбор пациентов, отвечающих, в частности, основным критериям включения: возраст 18–70 лет, подтвержденный диагноз шизофрении (критерий DSM-IV-TR) в течение не менее одного года до отбора, а также общий балл по PANSS менее 120 в момент отбора.

2. 17-недельный период открытого исследования с гибкой дозой ПП1М (первая часть 29-недельного открытого исследования фазы стабилизации). Пациенты должны были в течение этого периода находиться в клинически стабильном состоянии до введения на 17-й неделе ПП3М. Клиническая стабильность оценивалась как общий показатель по шкале PANSS < 70 на 17-ю неделю.

3. 12-недельный период открытого поддерживающего лечения ($n = 379$) разовой дозой ПП3М

(вторая часть 29-недельного открытого исследования фазы стабилизации). Пациенты получали разовую дозу трехмесячного пролонга, которая была в 3,5 раза выше последней дозы одномесячной инъекции палиперидона пальмитата. Пациенты должны были оставаться клинически стабильными для перехода в следующую фазу исследования (двойную слепую). Клиническая стабильность оценивалась как общий показатель по шкале PANSS < 70 и показатели не менее 4 по семи специфическим параметрам PANSS.

4. Период двойного слепого исследования различной продолжительности с использованием ППЗМ. 305 пациентов в стабилизированном состоянии были рандомизированно распределены в группу продолжения терапии с использованием

ППЗМ (160 больных) или плацебо (145 больных) до наступления рецидива, досрочного выбывания или окончания исследования. Пациенты получали ту же дозу препарата, которую им вводили в открытой фазе исследования, т. е. 273, 410, 546 или 819 мг, или плацебо один раз в три месяца. В группе ППЗМ продолжительность наблюдения в фазе двойного слепого исследования составляла 175 дней, в группе плацебо – 150 дней.

Анализ полученных данных показал, что ППЗМ по сравнению с плацебо значительно увеличивает время до первого рецидива симптомов шизофрении у больных, ранее получавших ПП1М в течение по крайней мере четырех месяцев (рис. 1). Кроме того, обобщенные показатели эффективности ППЗМ в сравнении с плацебо (рис. 2, табл. 1) продемон-

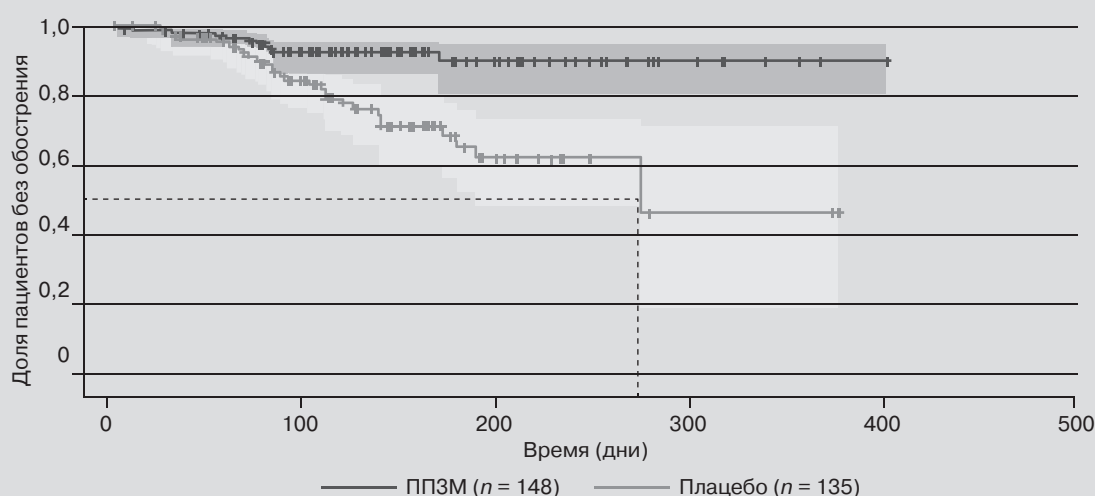


Рисунок 1. График Каплана-Мейера времени до рецидивов в течение промежуточного анализа двойного слепого этапа [9]
ППЗМ – палиперидон пальмитат 3-месячного действия

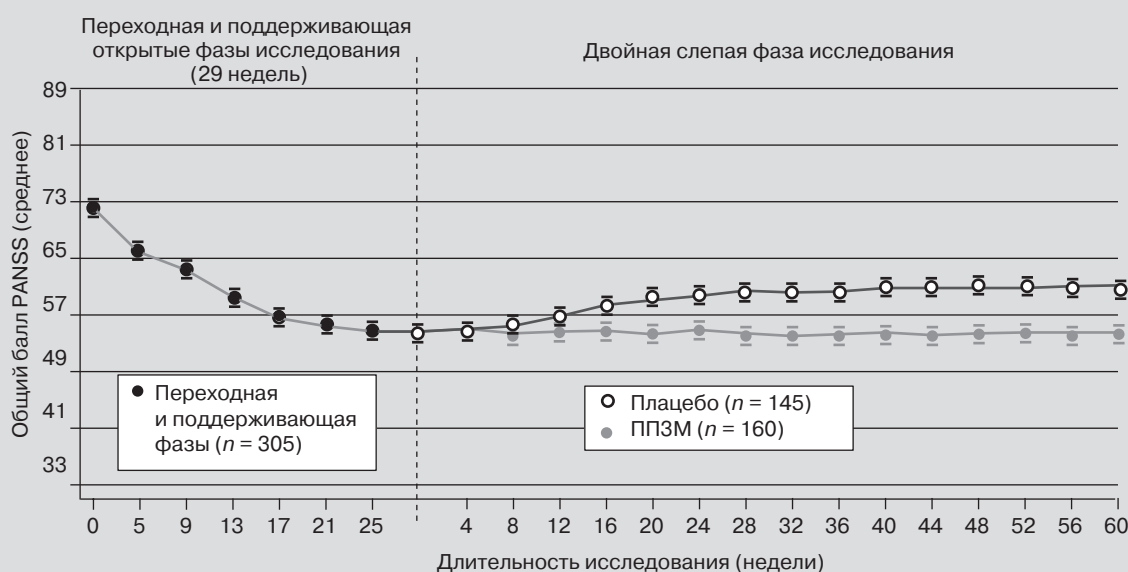


Рисунок 2. Изменение суммарного балла PANSS в течение всего исследования [9]
ППЗМ – палиперидон пальмитат 3-месячного действия

Таблица 1. Изменения вторичных показателей эффективности во время двойной слепой фазы (популяция анализа всех рандомизированных участников) [9]

Показатель	Плацебо (n = 145)	ППЗМ (n = 160)	Значение P
PANSS ^a среднее (± CO)			
Исходное значение	54,3 (9,20)	54,8 (9,96)	
Изменение от исходного значения ^b	6,7 (14,40)	-0,5 (8,36)	< 0,001
CGI-S ^b среднее (± CO)			
Исходное значение	2,8 (0,65)	2,7 (0,68)	
Изменение от исходного значения ^b	0,4 (0,87)	0,1 (0,60)	< 0,001
PSP ^b среднее (± CO)			
Исходное значение	68,5 (8,93)	68,9 (9,34)	
Изменение от исходного значения ^c	-4,2 (9,70)	-0,5 (6,63)	< 0,001

CGI-S – шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; PANSS – шкала оценки позитивных и негативных симптомов; PSP – оценка личной и социальной активности; ППЗМ – трехмесячная лекарственная форма палиперидона пальмитата.

^a Объяснение показателей: уменьшение показателей PANSS и CGI-S указывает на улучшение, уменьшение показателя PSP указывает на ухудшение; ^b n: плацебо = 142, 33ЗМ = 159; ^c n: плацебо = 142, ППЗМ = 157; CO – среднее отклонение.

Таблица 2. Наиболее распространенные нежелательные явления (НЯ), зафиксированные во время двойного слепого этапа [9]

Характеристика НЯ	Количество (%)	
	Плацебо (n = 145)	ППЗМ (n = 160)
Число пациентов с НЯ	84 (57,9)	99 (61,9)
НЯ, возможно, обусловленные препаратом	27 (18,6)	54 (33,8)
НЯ, приведшие к отмене препарата	1 (0,7)	0
Число пациентов с более чем одним серьезным НЯ	15 (10,3)	4 (2,5)
НЯ, о которых сообщалось у не менее трех пациентов в каждой из групп		
Головная боль	6 (4,1)	14 (8,8)
Тревожность	16 (11,0)	13 (8,1)
Бессонница	17 (11,7)	11 (6,9)
Назофарингит	2 (1,4)	9 (5,6)
Инфекция верхних дыхательных путей	3 (2,1)	6 (3,8)
Кашель	3 (2,1)	5 (3,1)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,4)	5 (3,1)
Шизофрения	15 (10,3)	2 (1,3)
Снижение веса	11 (7,6)	2 (1,3)
Увеличение веса	5 (3,4)	14 (8,8)
Экстрапирамидные симптомы	5 (3,4)	13 (8,1)
Акатизия	1 (0,7)	7 (4,4)
НЯ, связанные с сахарным диабетом и гипергликемией	8 (5,5)	4 (2,5)
НЯ в месте инъекций	0	6 (3,8)

стрировали, что по эффективности исследуемый препарат статистически значимо превосходит плацебо по всем оценочным шкалам, используемым в исследовании.

Также было выявлено, что ППЗМ в целом имеет достаточно хорошую переносимость и профиль безопасности (табл. 2), согласующиеся с таковыми у других лекарственных форм палиперидона, которые оценивались в исследованиях с аналогичным дизайном.

Вывод относительно безопасности применения ППЗМ был дополнительно подтвержден результатами другого исследования, проводившегося параллельно и направленного на оценку фармакокинетики, безопасности и переносимости исследуемой трехмесячной инъекционной лекарственной формы палиперидона пальмитата после однократного введения (300 мг-экв в ягодичную область), и однократных доз в нарастающей концентрации (75–525 мг-экв при введении в дельтовидную мышцу / ягодичную область), а также оценку относительной биодоступности ППЗМ по сравнению с 1 мг палиперидона немедленного высвобождения и дозопропорциональность [41]. Кроме того, было проведено мультицентровое двойное слепое исследование в параллельных группах для оценки не меньшей эффективности ППЗМ в сравнении с ПП1М у взрослых пациентов с шизофренией, чье состояние было предварительно стабилизировано на терапии ПП1М [42].

На двойном слепом этапе рецидив был зарегистрирован у сопоставимого числа пациентов в обеих группах (ППЗМ: n = 37, т. е. 8 %; ПП1М: n = 45, т. е. 9 %). На основании оценки выживаемости анализа Каплана – Мейера показано, что нижняя граница 95 % ДИ (-2,7 %, 5,1 %) между группами лечения (ППЗМ – ПП1М) в процентах пациентов, не имевших рецидива, была выше, чем заранее определенный порог не

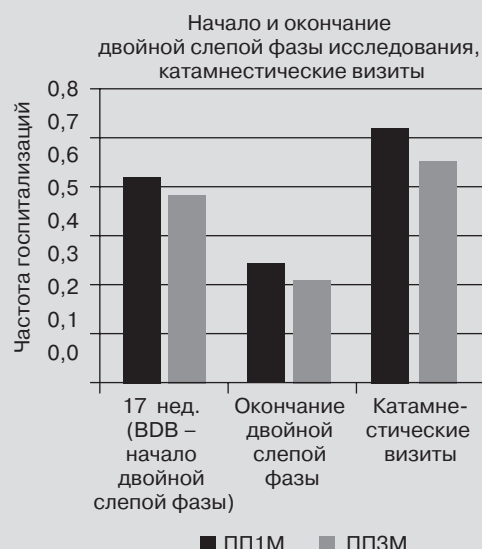
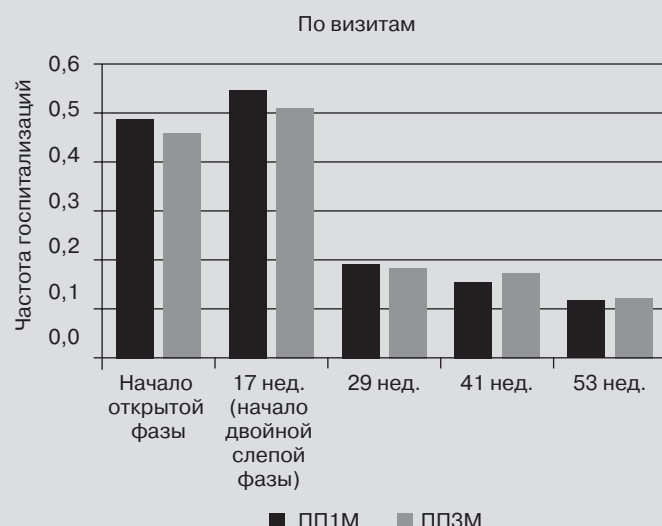
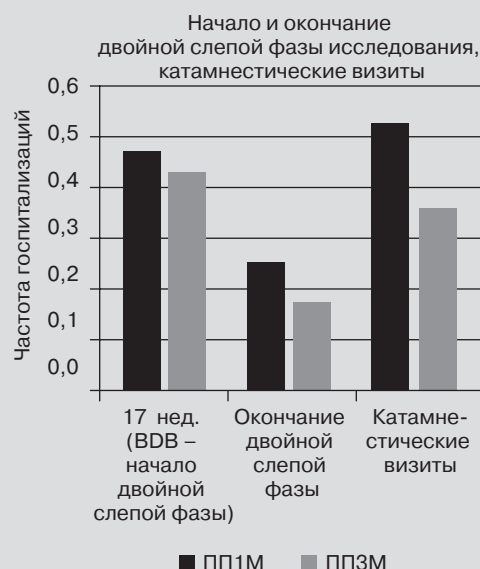
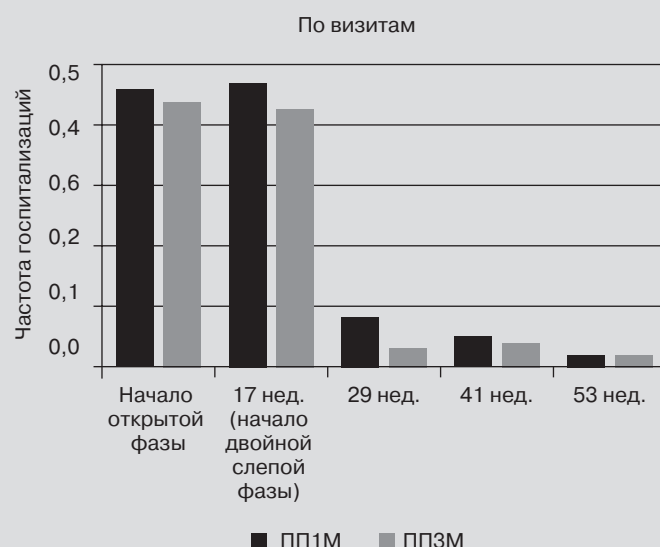
А. По социальным и психиатрическим причинам**В. Только по психиатрическим причинам**

Рисунок 3. Частота госпитализаций у пациентов, получавших ПП1М и ПП3М в рамках протокола клинического исследования по оценке не меньшей эффективности ПП3М в сравнении ПП1М [46]

меньшей эффективности (–15 %). Результаты анализа модифицированной ИТТ-популяции двойного слепого этапа согласовались с результатами анализа популяции «по протоколу». Таким образом, можно сделать вывод, что ПП3М имеет не меньшую эффективность в сравнении с ПП1М. Медианное время (т. е. время, в течение которого кумулятивная функция выживаемости была равна 0,5) до возникновения рецидива не удалось оценить ни для одной группы в связи с небольшим числом рецидивов (рис. 3). Наиболее распространенными причинами рецидива были: увеличение общего балла по шкале PANSS на 25 % и более (ПП3М: $n = 23$, т. е. 5 %; ПП1М: $n = 24$, т. е. 5 %), а также факт госпитализации в психиатрический стационар (ПП3М: $n = 16$, т. е. 3 %; ПП1М: $n = 22$, т. е. 4 %). Соотношение мгновенного риска рецидива у пациентов, переходящих от ПП1М к ПП3М, и па-

циентов, продолжавших получать ПП1М на двойном слепом этапе, составило 0,87 (95 % ДИ: 0,56, 1,34) в соответствии с моделью пропорциональных рисков Кокса. Таким образом, можно сделать вывод, что ПП3М имеет не меньшую эффективность в сравнении с ПП1М. В целом большинство пациентов в обеих группах завершили 65-недельное исследование без рецидива. Результаты по вторичным конечным точкам эффективности подкрепляют эти данные и свидетельствуют о сопоставимой профилактической эффективности ПП3М и ПП1М. Большинство пациентов в обеих группах достигли симптоматической ремиссии в течение последних шести месяцев двойного слепого этапа лечения. Эти результаты согласуются с данными по эффективности ПП1М в поддержании симптоматической ремиссии в схожих исследованиях [22, 26, 29, 38], а также с результатами более

Таблица 3. Схема перевода с препарата Ксеплион (ПП1М) на препарат Тревикта (ППЗМ) с использованием коэффициента 3,5

Доза последней инъекции препарата Ксеплион, мг-экв	Начальная доза препарата Тревикта, мг-экв
50	175
75	263
100	350
150	525

ранних плацебо-контролируемых исследований долгосрочной эффективности ППЗМ [9]. Таким образом, можно сделать вывод, что ППЗМ имеет не меньшую противорецидивную эффективность в сравнении с ПП1М. Профили безопасности и переносимости ППЗМ и ПП1М были сопоставимы в ходе 48 недель двойного слепого этапа.

По итогам всех проведенных клинических испытаний и на основании полученных результатов Американская служба контроля над лекарственными препаратами и продуктами питания FDA 18 мая 2015 г. одобрила трехмесячный инъекционный пролонг палиперидона пальмитата (ППЗМ, Тревикта) для поддерживающего лечения пациентов с шизофренией, состояние которых в течение минимум трех месяцев было стабильным при использовании одномесечного инъекционного пролонга палиперидона.

Таким образом, форма ППЗМ может быть рекомендована для лечения взрослых пациентов с шизофренией с целью снижения числа инъекций клинически эффективного антипсихотического средства до четырех в год, т. е. через каждые три месяца. Лечение ППЗМ может быть начато только 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. В таком случае лечение ППЗМ может быть начато в дозе, эквивалентной оптимизированной дозе ПП1М, без необходимости одновременного приема перорального палиперидона, инъекций ПП1М или любых других пероральных или инъекционных препаратов для обеспечения достижения адекватных терапевтических концентраций антипсихотического средства в плазме. По причине того что терапия ППЗМ имеет профиль замедленного высвобождения, она не предназначена для пациентов с острым состоянием или пациентов, переводимых с других антипсихотических средств в инъекционной форме длительного действия или пероральных. Если пациент, получающий палиперидон в таблетках, желает перейти на ППЗМ, то следует начать терапию адекватной дозой ПП1М и проводить ее в течение не менее четырех месяцев, прежде чем перевести пациента на ППЗМ. Рекомендуется, чтобы последняя и предпоследняя дозы перед переходом на ППЗМ были одинаковыми, а состояние пациента на момент перехода на ППЗМ являлось клинически стабильным.

Дозы ППЗМ можно указывать как в миллиграммах эквивалента палиперидона, так и в миллиграммах палиперидона пальмитата. Существуют следующие дозировки ППЗМ — 175, 263, 350 и 525 мг-экв палиперидона, что равно 273, 410, 546 и 819 мг палиперидона пальмитата соответственно. Инъекции ППЗМ следует начинать с дозы, в 3,5 раза превышающей непосредственно предшествующую дозу ПП1М (табл. 3); инъекцию выполняют в дельтовидную или ягодичную мышцу в день следующей плановой дозы ПП1М, для этой инъекции ППЗМ допускается интервал ± 1 неделя.

Несоблюдение рекомендованной схемы начала и стабилизации терапии ПП1М до перехода на ППЗМ может спровоцировать нежелательные последствия [23]:

1) пациент может получить слишком низкую дозу, что потенциально приводит к рецидиву, или слишком высокую дозу, что повышает риск нежелательных явлений;

2) с учетом относительно долгого времени полувыведения ППЗМ, срок достижения терапевтических концентраций палиперидона в плазме и оптимального ответа может достигать одного года;

3) такие факторы, как высокий индекс массы тела (ИМТ), женский пол, выполнение первых инъекций в ягодичную мышцу могут дополнительно пролонгировать достижение оптимальных терапевтических концентраций, поскольку эти факторы замедляют всасывание палиперидона из его пролонгированной формы; это всасывание представляет собой кинетический процесс с ограниченной скоростью, который определяет достижение концентраций равновесного состояния в плазме;

4) попытки стабилизировать состояние пациента с помощью ППЗМ не будут эффективными, поскольку его действие имеет длительный. Коррекция дозы может выполняться лишь один раз в три месяца, а ответ на скорректированную дозу не будет очевиден в течение еще нескольких месяцев из-за длительного времени полувыведения.

После первой дозы ППЗМ последующие инъекции ППЗМ следует выполнять через каждые три месяца. Если необходима коррекция доз, ее можно проводить один раз в три месяца в диапазоне от 175 до 525 мг-экв в зависимости от индивидуальных показателей переносимости и/или эффективности. Как уже было сказано выше, ответ пациента на скорректированную дозу не будет замечен немедленно. Результаты моделирования на основании популяционных моделей фармакокинетики позволяют предположить, что в ходе поддерживающей терапии ППЗМ изменения концентрации в плазме допускают использование гибкого допустимого интервала для запланированных регулярных инъекций один раз в три месяца, составляющего ± 2 недели, поскольку это приводит к относительно небольшим изменениям концентрации палиперидона в плазме. Однако отметим, что использование двухнедельного интервала для запланированных инъекций один раз в три месяца представляет собой допустимые действия в определенных обстоятельствах, при этом не предполагается возможности постоянного продления интервала

между дозами с трех до трех с половиной месяцев или сокращения до двух с половиной месяцев [24].

Возвращаясь к вопросу о комплаентности и возможности нарушения медикаментозного режима по не зависящим от больного обстоятельствам, следует рассмотреть возможные варианты пропуска доз поддерживающей терапии ППЗМ, не связанные с обострением или отказом пациента от продолжения текущей терапии.

Если с последней инъекции ППЗМ прошло более трех с половиной, но менее четырех месяцев, следует как можно скорее возобновить терапию с использованием последней поддерживающей дозы ППЗМ, после чего продолжать режим терапии с инъекциями один раз в три месяца. Сознательное удлинение времени до четырех месяцев от последней инъекции ППЗМ крайне нежелательно, хотя в данной ситуации никакой коррекции дозы не рекомендуется.

Если с момента последней инъекции ППЗМ прошло не менее четырех месяцев, но не более девяти месяцев, не следует вводить очередную дозу ППЗМ. Вместо этого необходимо возобновить терапию с использованием двух инъекций ПП1М в дельтовидную мышцу в надлежащей дозе в дни 1 и 8. Через четыре недели необходимо возобновить терапию ППЗМ в той же дозе, которая непосредственно предшествовала пропущенной инъекции ППЗМ, после чего продолжают лечение ППЗМ циклами по три месяца. Выбор режима для возобновления терапии после пропуска поддерживающей дозы, если от последней инъекции прошло более четырех месяцев, но менее девяти месяцев, основан на предшествующей дозе ППЗМ в рамках поддерживающей терапии.

Если от последней инъекции ППЗМ прошло более девяти месяцев, необходимо возобновить лечение с использованием стандартного режима начальной терапии ПП1М, при этом терапию ППЗМ можно возобновить после адекватного лечения ПП1М в течение по крайней мере четырех месяцев. Данный подход помогает достичь концентраций палиперидона в плазме, схожих с теми, которые достигаются при исходном начале терапии.

В случае необходимости обратного перевода с ППЗМ на ПП1М инъекцию ПП1М в дозе, в 3,5 раза меньшей последней дозы ППЗМ, следует выполнить в дату следующей запланированной инъекции ППЗМ, при этом начальный режим терапии, описанный в инструкции по применению ПП1М, не требуется.

Если перевод осуществляется на пероральный палиперидон замедленного высвобождения (ЕР), ежедневный прием пероральной формы следует начинать через три месяца после последней инъекции ППЗМ, при этом дозу палиперидона ЕР необходимо постепенно корректировать согласно описанию в табл. 4.

Препарат ППЗМ для инъекций упакован в наборы, содержащие предварительно наполненные шприцы из циклического сополимера для разового применения и две безопасные тонкостенные иглы для внутримышечных инъекций (игла длиной 1,5 дюйма диаметром 22 гейдж и игла длиной 1 дюйм диаметром 22 гейдж). Данная лекарственная форма не требует разведения и охлаждения (допускаются колебания

Таблица 4. Дозы ППЗМ и режим перехода на палиперидон в таблетках замедленного высвобождения с приемом 1 раз в сутки, необходимые для достижения схожих уровней палиперидона в плазме крови [23]

Последняя доза ППЗМ, мг	Недели с последней инъекции ППЗМ		
	≥ 3 месяцев ≤ 18 недель	≥ 18 недель ≤ 24 недель	> 24 недель
	Доза палиперидона в таблетках замедленного высвобождения, мг		
175	3	3	3
263	3	3	6
350	3	6	9
525	6	9	12

в диапазоне 15–30 °С). ППЗМ предназначен только для внутримышечного введения, его должны вводить исключительно медицинские работники. Не допускается выполнять инъекции ППЗМ подкожно или в кровеносный сосуд [10]. Препарат необходимо вводить медленно за одну инъекцию в глубокие слои дельтовидной или ягодичной мышцы. Не допускается введение одной дозы ППЗМ за несколько инъекций.

Шприц требуется встряхнуть, держа его колпачком вверх. Одним важным различием между процедурой приготовления ПП1М и ППЗМ является сила встряхивания, которая необходима для ресуспендирования содержимого шприца. Шприцы ППЗМ перед инъекцией лекарственной формы для обеспечения гомогенной суспензии необходимо энергично встряхивать в течение 15 с, удерживая их в свободной кисти. Шприц следует встряхивать, удерживая его колпачком иглы вверх. Это требуется сделать не позднее чем за 5 мин до инъекции. Неправильное встряхивание приведет к образованию «комков», в результате этого не удастся ввести все содержимое цилиндра шприца. В случае неполной инъекции рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом на предмет рецидива симптоматики до следующей инъекции. Если у пациента после неполной инъекции возникнет клиническая симптоматика, разумным является дополнительный прием перорального палиперидона замедленного высвобождения либо следует подобрать другую тактику ведения пациента в соответствии с клинической ситуацией до следующей запланированной инъекции. Инъекции в дельтовидную мышцу следует вводить в центр дельтовидной мышцы с использованием рекомендуемых игл. В случае инъекций в ягодичную мышцу необходимо их выполнять в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы с использованием рекомендуемых игл (независимо от массы тела пациента). Для удобства пациента рекомендуется чередовать левую и правую дельтовидную или ягодичную мышцу при следующих циклах лечения [24].

Таким образом, палиперидона пальмитат для инъекционного введения один раз в три месяца (Тревикта) представляется удачным дополнением

арсенала профилактической терапии у пациентов с шизофренией, являясь сопоставимым по эффективности и безопасности со своей одомесечной формой (Ксеплион), и вместе с тем существенно превосходя ее в плане удобства применения, что способствует повышению качества жизни пациента и формированию его длительной приверженности терапии. Тот факт, что препарат поставляется в готовых заполненных шприцах, которые не требуют ни разведения, ни охлаждения, позволяет минимизировать сложность его применения и обеспечить

дополнительное удобство использования не только для пациента, но и для непосредственно осуществляющих инъекции медицинских работников. Интервалы дозирования препарата Тревикта существенно превышают интервалы между дозами всех прочих пероральных и инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия, представленных на рынке в настоящий момент, что позволяет говорить об уникальности данного лекарственного средства в линейке современных антипсихотических препаратов длительного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кейн Дж., Кишимото Т., Коррелл К. Несоблюдение режима лечения пациентами с психотическими расстройствами: эпидемиология, предрасполагающие факторы и тактика / пер. с англ. // *Всемирная психиатрия*. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 216–226.
2. Кейт С., Пани Л., Ник Б. Практическое применение пролонгированного рisperидона для лечения пациентов с шизофренией / пер. с англ. // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 44.
3. 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.
4. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В. Конста (рисперидон – микросферы) – первый атипичный антипсихотик пролонгированного действия (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 228–232.
5. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010 – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
6. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 159–162.
7. Оленева Е.В., Капилетти С.Г., Рывкин П.В., Ладженский М.Я. Рисполепт Конста – 10 лет применения в России: некоторые итоги // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015 – № 1. – С. 10–24.
8. Agid O., Foussias G., Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2301–17.
9. 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*. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241
10. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S., et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 855–59.
11. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia // *Psychol Medicine*. – 1992. – Vol. 22. – P. 787–797.
12. Byerly M., Fisher R., Rush A.J. et al. Comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia (poster) // Presented at the 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – Dec. 10, – 2002. – San Juan, Puerto Rico.
13. Cañas F., Möller H.J. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review // *Expert Opin Drug Saf*. – 2010. – Vol. 9. – P. 683–697.
14. Carman J., Wyatt E., Fleck R. et al. Neuroleptic compliance in schizophrenia outpatients // *Psychiatric Hospital*. – 1984. – Vol. 15. – P. 173–178.
15. Citrome L. New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurotherapeut* 2013; 13: 767–83.
16. Davis J., Metalon L., Watanabe M. et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy // *Drugs*. – 1994. – Vol. 47. – P. 741–773.
17. Ereshefsky L., Saklad S.R., Tran-Johnson T. et al. Kinetics and clinical evaluation of haloperidol decanoate loading dose regimen // *Psychopharmacol Bull*. – 1990. – Vol. 26. – P. 108–114.
18. Fleischhacker W., Arango C., Arteel P., Barnes T., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern L., Knapp M., Marder S., Moller M., Sartorius N., Woodruff P. Schizophrenia – time to commit to policy change // *Schizophr Bull*. – 2014. – No. 40 (Suppl. 3). – P. 165–194.
19. Fleischhacker W., Meise U., Guenther V. et al. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects // *Acta Psychiatr Scand*. – 1994. – Vol. 89. – P. 11–15.
20. Fleischhacker W., Gopal S., Lane R., et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 107–18.
21. 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; 25: 247–56.
22. Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 685–97.
23. 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.
24. Gopal S., Gassmann-Mayer C., Palumbo J., et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 377–87.
25. Higashi K., Medic G., Littlewood K., Diez T., Granstrom O., De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of non-adherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3: 200–218.
26. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Res* 2010; 116: 107–17.
27. Hough D., Lindenmayer JP, Gopal S., et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Progr Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1022–31
28. Keith S., Kane J. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 1308–1315.
29. Kramer M., Litman R., Hough D., et al. Paliperidone palmitate, a potential longacting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 635–47.
30. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of the recent literature // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, No. 10. – P. 892–909.
31. Lam Y.W., Alfaro C.L., Ereshefsky L. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of oral midazolam with ketoconazole, fluoxetine, fluvoxamine, and nefazodone // *J Clin Pharmacology*. – 2003. – Vol. 43. – P. 1274–1282.
32. Lambert T. Perception of depot antipsychotics by mental health professionals // *J Psychiatric Practice*. – 2003. – Vol. 9. – P. 252–260.
33. Larsen T., Haahr U., Joa I. et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review // *Acta Psychiatr Scand*. – 2001. – Vol. 103. – P. 323–334.
34. Li H, Rui Q, Ning X, et al. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Progr Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1002–8.
35. Lloyd K., Latif M., Simpson S., Shrestha K. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 243–52.
36. Marder S. Overview of partial compliance // *J Clin Psychiatr*. – 2003. – Vol. 64 (Suppl. 16). – P. 3–9.
37. Markowitz M., Fu D.J., Levitan B., et al. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12:22.
38. Nasrallah H., Gopal S., Gassmann-Mayer C., et al. A controlled, evidencebased trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2072–82.
39. NICE. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Available at www.nice.org.uk.

40. Perkins D., Gu H., Weiden P. et al. Comparison of atypicals in first episode study group. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 106–113.
41. 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* 2015. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jcph.597.
42. Savitz A., Xu H., Gopal S., Nuamah I., Ravenstijn P., Janik A., Schotte A., Hough D., Fleischacker W. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, No. 7. – P. 1–14.
43. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21, No. 3 – P. 419–429.
44. Weiden P.G., Kozma C., Grogg A. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization in among California Medicaid patients with schizophrenia // *Psychiat Serv.* – 2004. – Vol. 55. – P. 886–891.
45. Weiden P., Aquila R., Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – P. 53–60.
46. Woodru K., Chirila C., Van Impe K., Nuamah I. Health Care Resource Use Of Paliperidone Palmitate 3 Month Injection vs. Paliperidone Palmitate 1-Month Injection: An Analysis of Fase 3 Clinical Trial Hospital Data (poster) // Presented at the 24th EPA. – 12–15 March 2016. – Madrid, Spain.
47. Young J.L., Zonana H.V., Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update // *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*. – 1986. – Vol. 14. – P. 105–122, 173–178.

Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation (Trevicta) – a new word for the longterm therapy of patients with schizophrenia

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

SUMMARY:

The article presents the most important results of clinical trials of a new paliperidone palmitate 3-month formulation in intramuscular injections (Trevicta), and formulates the basic practical recommendations for its application, designed to optimize its use for the treatment of patients with schizophrenia in terms of initiation of therapy and long-term maintenance treatment.

KEY WORDS: schizophrenia, compliance, long-term maintenance treatment, long-acting antipsychotics, paliperidone palmitate 3-month formulation.

CONTACT: k_oleneva@mail.ru