

Популяционное фармакокинетическое моделирование как обоснование особенностей практического применения инъекций палиперидона пальмитата трехмесячного действия

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.

В статье рассмотрен ряд фармакокинетических аспектов практического применения инъекционного палиперидона пальмитата трехмесячного действия (ППЗМ), как непосредственно основанных на результатах клинических испытаний, так и сформулированных в результате последующего популяционного фармакокинетического моделирования. Рассматриваемая в работе итоговая популяционная модель фармакокинетики ППЗМ была разработана с использованием данных, полученных в двух клинических исследованиях с целью описания характеристик фармакокинетического профиля палиперидона после введения ППЗМ. Сформулированы рекомендации по возобновлению терапии в случаях пропусков инъекций разной степени продолжительности, разработаны схемы перехода с одной лекарственной формы палиперидона на другую, а также определена предпочтительная тактика дозирования в особых популяциях. Кроме того, приведены наиболее важные результаты клинических исследований, посвященных прицельному изучению фармакокинетики рассматриваемого препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия, популяционное фармакокинетическое моделирование

КОНТАКТ: k_oleneva@mail.ru

Одним из основополагающих принципов рациональной психофармакотерапии является принцип адекватного дозирования правильно подобранного препарата [1–3]. При этом его реализация напрямую зависит от особенностей фармакокинетики рассматриваемого препарата, что определяет огромное практическое значение данного раздела клинической фармакологии для организации эффективного терапевтического процесса в целом [4, 5].

Моделирование фармакокинетики исторически является первым математическим методом, использованным при разработке лекарственных средств. В частности, оно позволяет восстановить и визуализировать полный фармакокинетический (ФК) профиль изменения концентрации препарата в организме пациента в периоды между ее измерениями в ходе терапевтического лекарственного мониторинга, что предоставляет возможность выявить как уровни препарата, соответствующие появлению дозозависимых побочных эффектов, так и наоборот, относящиеся к периоду успешной терапии, т. е. оценить индивидуальную чувствительность пациента к проводимому лечению. С целью количественной оценки процессов распределения лекарственного средства в организме используют математическое описание фармакокинетики, которое позволяет представить организм в виде одной или нескольких изолированных проницаемой мембраной частей (камер), в которых лекарственное средство распределяется и переходит из одной камеры в другую. Понятие «камеры» условно, поскольку за ним не стоит какое-либо анатомически ограниченное пространство [6, 7]. Таким образом, фармакокинетическое моделирование позволяет предсказать концентрацию препарата в камерах модели, недоступных для непосредственных измерений, что особенно важно при анализе фармакокинетики психотропных препаратов, поскольку по-

казатели их эффекта в большей степени коррелируют с концентрациями именно в таких камерах. Кроме того, моделирование фармакокинетики позволяет оценить реальные колебания концентрации препарата при дозировании его неравными дозами через неравные промежутки времени, что важно, например, для предотвращения развития дозозависимых побочных эффектов [8].

К настоящему времени этот подход имеет в своем арсенале богатейшие возможности по анализу результатов доклинических и клинических исследований, при этом одним из наиболее важных и популярных направлений в моделировании фармакокинетики является «популяционный подход», который оперирует статистическими байесовскими характеристиками для более адекватного описания не только отдельных индивидуумов, но и популяции пациентов в целом.

Рассматриваемая в настоящей работе итоговая популяционная модель фармакокинетики палиперидона пальмитата для инъекционного ведения один раз в три месяца (ППЗМ, Тревикта) была разработана с использованием данных, полученных в двух клинических исследованиях с целью описания характеристик фармакокинетического профиля палиперидона после введения ППЗМ.

В исследовании [9] первой фазы (NCT01559272) были включены пациенты обоих полов (18–65 лет) с диагнозом шизофрении или шизоаффективного расстройства (DSM-IV). Пациенты распределялись в одну из четырех групп отдельно проводимых исследований (A–D), каждая из которых состояла из периода отбора (≤ 21 дней) и открытого периода с двумя периодами однократного применения препарата: период 1, 1 мг внутримышечно (в/м, дельтовидная мышца/ягодичная область) палиперидон замедленного высвобождения (ER, extended-release); период 2,

в/м доза ППЗМ распределялась следующим образом: группа А – 300 мг-экв (ягодичная область); группа В – 75, 150 или 450 мг-экв (ягодичная область) или 300 или 450 мг-экв (дельтовидная мышца); группа С – 150 мг-экв (ягодичная область); группа D – 175 мг-экв (дельтовидная мышца), 350 мг-экв (ягодичная область), 525 мг-экв (ягодичная область) или 525 мг-экв (дельтовидная мышца). Оба периода были разделены интервалом вымывания в 7–21 день. Параметры фармакокинетики (содержание вещества в плазме крови $[AUC_{\infty}]$, максимальная плазменная концентрация $[C_{\max}]$, время достижения C_{\max} $[t_{\max}]$, кажущийся период полувыведения $[t_{1/2}]$, а также относительная биодоступность) и безопасности оценивали в предварительно заданные интервалы для наблюдения а именно, 96 часов в период 1 и 364 или 544 дней в период 2.

Основные демографические данные и исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

Данные о плазменной концентрации палиперидона и полученных на ее основе фармакокинетических параметров, а также о безопасности обобщали с помощью описательной статистики.

Относительную биодоступность палиперидона пальмитата (нормализованную по дозе 1 мг-экв) в сравнении с 1 мг палиперидона замедленного высвобождения оценивали путем логарифмического преобразования AUC_{∞} за период 1 и период 2.

Пропорциональность доз оценивали путем построения графика логарифмически преобразованных нормализованных по дозе (350 мг-экв) фармакокинетических параметров (C_{\max} или AUC_{∞}) относительно дозы для каждого места инъекции отдельно, а также в комбинации. Для каждого места инъекции соответствующие наклоны с 95 % доверительным интервалом оценивали с использованием модели линейной регрессии с логарифмически преобразованными ФК-параметрами против логарифмически преобразованной дозы.

Фармакокинетические результаты групп А и С были поставлены под сомнение (оцениваемая относитель-

ная биодоступность в группах А и С варьировалась в пределах 59–90 %) в связи с неполными инъекциями ППЗМ у некоторых пациентов в результате недостаточного встряхивания препарата перед инъекцией. В группах В и D это не явилось проблемой благодаря дополнительной подготовке, в которой был сделан акцент на необходимости энергичного встряхивания суспензии перед инъекцией, включая подтверждение наличия остатков в использованных шприцах. Таким образом, в окончательный анализ вошли только результаты групп В и D, при этом фармакокинетические параметры внутри данных групп дополнительно оценивали в зависимости от места введения препарата.

Основные результаты сравнительного анализа биодоступности ППЗМ и палиперидона ER приведены в табл. 2.

Таким образом, анализ биодоступности позволил сделать вывод, что значения $AUC_{\infty, DN}$ были сопоставимы между дозовыми группами, при этом относительная биодоступность ППЗМ по сравнению с палиперидоном ER составила примерно 100 % независимо от дозы, места инъекции, индекса массы тела или этнической принадлежности [9].

Основные результаты сопоставления ФК-параметров, полученных внутри группы ППЗМ в зависимости от места инъекции, представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Как видно на графике, после однократной в/м (в дельтовидную или ягодичную мышцу) инъекции в дозе 75–525 мг-экв ППЗМ медленно всасывался: t_{\max} (время достижения максимальной концентрации) составляло приблизительно от 23 до 34 дней и $t_{1/2}$ (период полувыведения) варьировался от 2 до 4 месяцев. Значение $t_{1/2}$ было немного больше в группах с ягодичным введением по сравнению с группами инъекций в дельтовидную мышцу.

В каждой панели медиана AUC_{∞} палиперидона увеличивалась в зависимости от дозы и варьировалась в пределах 46,480–131,651 нг.ч/мл (дельтовидная мышца, диапазон доз 175–525 мг-экв),

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики [9]

Характеристики	Группа А n = 72	Группа В n = 128	Группа С n = 25	Группа D n = 100
Возраст (годы), среднее (СО)	41,4 (8,8)	42,1 (9,4)	42,6 (9,0)	41,9 (10,5)
Пол				
Мужчины (n, %)	52 (72,2)	75 (58,6)	18 (72,0)	71 (71,0)
Женщины (n, %)	20 (27,8)	53 (41,4)	7 (28,0)	29 (29,0)
Раса (n, %)				
Европейская	32 (44,4)	81 (63,3)	8 (32,0)	63 (63,0)
Негроидная	33 (45,8)	17 (13,3)	1 (4,0)	10 (10,0)
Азиатская	7 (9,7)	29 (22,7)	15 (60,0)	17 (17,0)
Другое	–	1 (0,8)	1 (4,0)	10 (10,0)
Масса (кг), среднее (СО)	77,6 (16,0)	78,6 (14,0)	67,1 (12,2)	77,7 (15,4)
Рост (см), среднее (СО)	171,5 (9,2)	168,2 (8,6)	166,4 (7,0)	170,6 (9,1)
ИМТ (кг/м ²), среднее (СО)	26,3 (4,5)	27,7 (4,1)	24,2 (3,5)	26,6 (4,3)

Таблица 2. Относительная биодоступность палиперидона после введения в группах лечения ППЗМ по сравнению с 1 мг палиперидона ER (группы В и D; выборка исследования фармакокинетики) [9]

ФК-параметр	Место инъекции	Доза мг-экв	n	Среднее МНК		Среднее геометрическое соотношение МНК (90 % ДИ)
				1 мг палиперидона ER	ППЗМ	
AUC _{∞,DN} нг·ч/мл	Дельтовидная мышца	175	22	257	276	107,25 (100,65, 114,29)
		300	15	249	261	105,04 (96,84, 113,93)
		450	14	253	269	106,43 (96,90, 116,90)
		525	20	233	260	111,32 (104,56, 118,53)
	Ягодичная	75	13	254	285	112,26 (102,41, 123,07)
		150	10	257	256	99,64 (81,27, 122,16)
		350	16	236	274	116,44 (106,08, 127,82)
		450	11	243	262	107,84 (97,86, 118,84)
		525	18	251	263	104,81 (94,58, 116,14)

AUC_{∞,DN} – площадь под кривой «плазменная концентрация – время от момента времени 0 до бесконечности», доза, нормализованная до 1 мг; ДИ – доверительный интервал; МНК – метод наименьших квадратов; ППЗМ – лекарственная форма палиперидона пальмитата с приемом 1 раз в 3 месяца.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры палиперидона после введения (в дельтовидную или ягодичную мышцу) в группах ППЗМ (группы В и D, период 2; выборка исследования фармакокинетики) [9]

Инъекции ППЗМ в ягодичную область											
Параметр	n	75 мг-экв (группа В)		150 мг-экв (группа В)		350 мг-экв (группа D)		450 мг-экв (группа В)		525 мг-экв (группа D)	
		Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)	
C _{max} ^t нг/мл	20	10,1 (1,4–23,3)	18	8,3 (3,9–57,4)	24	36,7 (1,4–187,0)	21	35,0 (7,3–80,7)	24	56,3 (11,1–143,0)	
AUC _{∞,t} нг·ч/мл	16	22 214 (10 671–34 683)	10	42 963 (26 283–49 399)	16	102 894 (47 481–157 706)	13	123 273 (35 579–159 235)	18	142 201 (77 446–285 761)	
t _{max} ^t дней	20	29,0 (17,0–114,0)	18	27,5 (8,1–41,0)	24	31,0 (5,0–84,1)	21	28,0 (13,0–55,0)	24	23,0 (2,0–41,0)	
t _{1/2} ^t дней	18	44,9 (26,9–341,5)	10	79,6 (27,7–198,9)	19	77,4 (22,8–274,1)	15	81,5 (21,2–349,5)	20	68,5 (29,0–254,4)	
Инъекции ППЗМ в дельтовидную мышцу											
Параметр	n	175 мг-экв (группа D)		300 мг-экв (группа В)		450 мг-экв (группа В)		525 мг-экв (группа D)			
		Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)	n	Медиана (диапазон)			
C _{max} ^t нг/мл	25	21,2 (9,9–67,3)	20	28,0 (11,7–69,4)	22	40,1 (6,5–113,0)	24	57,9 (27,6–416,0)			
AUC _{∞,t} нг·ч/мл	22	46 480 (26 773–100 550)	17	77 925 (50 607–112 132)	17	131 651 (64 417–216 177)	22	128 969 (85 887–25 7003)			
t _{max} ^t дней	25	24,0 (5,0–56,1)	20	34,0 (13,0–83,1)	22	24,0 (13,0–51,1)	24	24,5 (1,0–55,0)			
t _{1/2} ^t дней	22	51,7 (19,7–143,1)	17	73,5 (28,3–177,8)	18	71,8 (24,5–226,5)	22	56,9 (21,3–115,2)			

AUC_{∞,t} – площадь под кривой «концентрация в плазме – время от момента времени 0 до бесконечности»; C_{max}^t – максимальная концентрация в плазме; t_{max}^t – время до достижения C_{max}^t; t_{1/2}^t – период полувыведения.

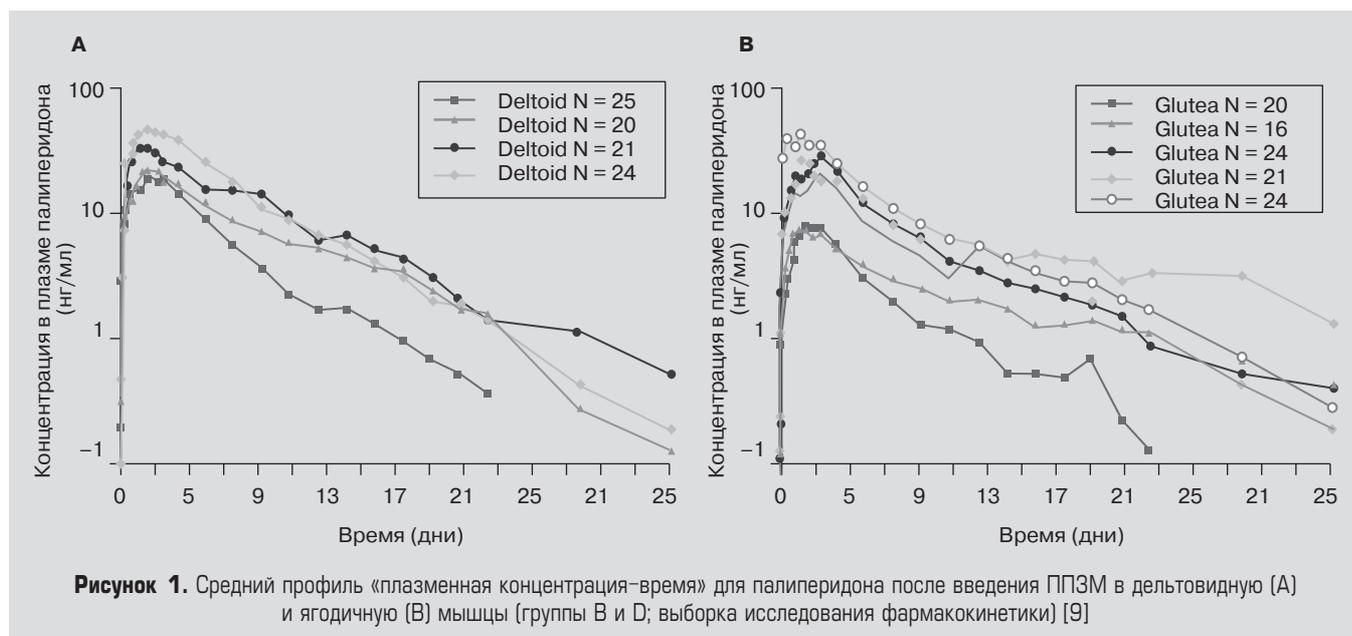


Рисунок 1. Средний профиль «плазменная концентрация–время» для палиперидона после введения ППЗМ в дельтовидную (А) и ягодичную (В) мышцы (группы В и D; выборка исследования фармакокинетики) [9]

и 22,214–142,201 нг·ч/мл (ягодичная область, диапазон доз 75–525 мг-экв). Аналогичным образом, медиана C_{max} также увеличивалась с дозой и варьировалась в пределах 21,2–57,9 нг/мл (дельтовидная мышца) и 8,3–56,3 нг/мл (ягодичная область).

При этом в целом концентрация палиперидона в плазме (AUC_{∞} и C_{max}) представляется пропорциональной дозе по всему диапазону доз 75–525 мг-экв в обеих группах инъекций (в дельтовидную мышцу и ягодичную область), что позволяет прийти к заключению о сопоставимой биодоступности исследуемого препарата вне зависимости от места инъекции.

По результатам проведенного в рамках протокола исследования анализа ФК-данных был сделан главный вывод, что после введения ППЗМ палиперидон проявил пропорциональную дозе фармакокинетику в диапазоне доз 75–525 мг-экв, что подтверждает возможность введения препарата каждые 3 месяца.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование третьей фазы (NCT01529515), одной из задач которого также являлась оценка фармакокинетических параметров ППЗМ, проходило в четыре этапа [10]:

1. Фаза скрининга, продолжавшаяся 3 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 шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) < 120 в момент отбора.

2. 17-недельный период открытого исследования с гибкой дозой однократной инъекции палиперидона пальмитата (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 ППЗМ. 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 ППЗМ (вторая часть 29-недельного открытого исследования фазы стабилизации). Пациенты получали разовую дозу ППЗМ, которая была в 3,5 раза выше последней дозы ПП1М. 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 ≤ 4 по семи специфическим параметрам PANSS.

4. Период двойного слепого исследования различной продолжительности с использованием ППЗМ. 305 пациентов в стабилизированном состоянии были рандомизированы либо в группу продолжения терапии с использованием ППЗМ (160 больных) либо в группу 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 3 месяца. В группе ППЗМ продолжительность наблюдения в фазе двойного слепого исследования была 175 дней, в группе плацебо – 150 дней.

Помимо заключения относительно эффективности и безопасности ППЗМ в сравнении с плацебо [10] в результате данного исследования были получены данные о том, что плазменные концентрации палиперидона на этапе поддержания и двойном слепом этапе согласуются с концентрациями, которые наблюдались для соответствующих доз ПП1М. В дальнейшем это послужило основой для создания популяционной модели фармакокинетики ППЗМ, что позволило сформулировать многие важные рекомендации по практическому применению исследуемого препарата.

Популяционная фармакокинетическая модель была разработана с целью описания фармакокинетики палиперидона после введения ППЗМ. Она основана на допущении о схожести субмодели распределе-

ния палиперидона при использовании лекарственных форм ПП1М и ПП3М. В субкомпонент всасывания (т. е. в соответствующий компонент модели) для ПП1М были внесены необходимые уточнения для адекватного учета характеристик фармакокинетики палиперидона после введения ПП3М. На рис. 2 представлено схематическое изображение итоговых данных популяционного моделирования фармакокинетики ПП3М в рамках однокамерной модели с кинетикой выведения первого порядка и двумя насыщаемыми процессами всасывания (быстрым и медленным). Компонент данной модели, описывающий характеристики всасывания, предполагает переход фракции дозы (F_3) в компартмент 3, представляющий собой депо (что обозначается как процесс быстрого всасывания), в то время как оставшаяся фракция переходит в компартмент 1, также представляющий собой депо (что обозначается как процесс медленного всасывания) [11].

Результаты данного моделирования позволили дополнительно подтвердить ряд выводов, сделанных

ранее в практических исследованиях. В частности, на основе разработанной фармакокинетической модели было установлено, что пик концентрации (t_{max}) после однократной инъекции ПП3М (175–525 мг-экв) развивался через 30–33 дня, а период полувыведения составлял 84–95 дней после инъекции в дельтовидную мышцу и 118–139 дней после инъекции в ягодичную мышцу, что согласуется с результатами предыдущего исследования [9], в котором медиана t_{max} составляла приблизительно 23–34 дня, а период полувыведения был равен около 2–4 месяцев.

Кроме того, имитации, основанные на популяционной модели фармакокинетики, в дальнейшем использовались в поддержку рекомендаций по особенностям применения ПП3М. К примеру, период полувыведения, рассчитанный в исследовании 1 фазы и на популяционной фармакокинетической модели для ПП3М, указывает на верность выбора дозы ПП3М (в 3,5 раза больше дозы ПП1М) и интервала между инъекциями (3 месяца), а также по уточнению интер-

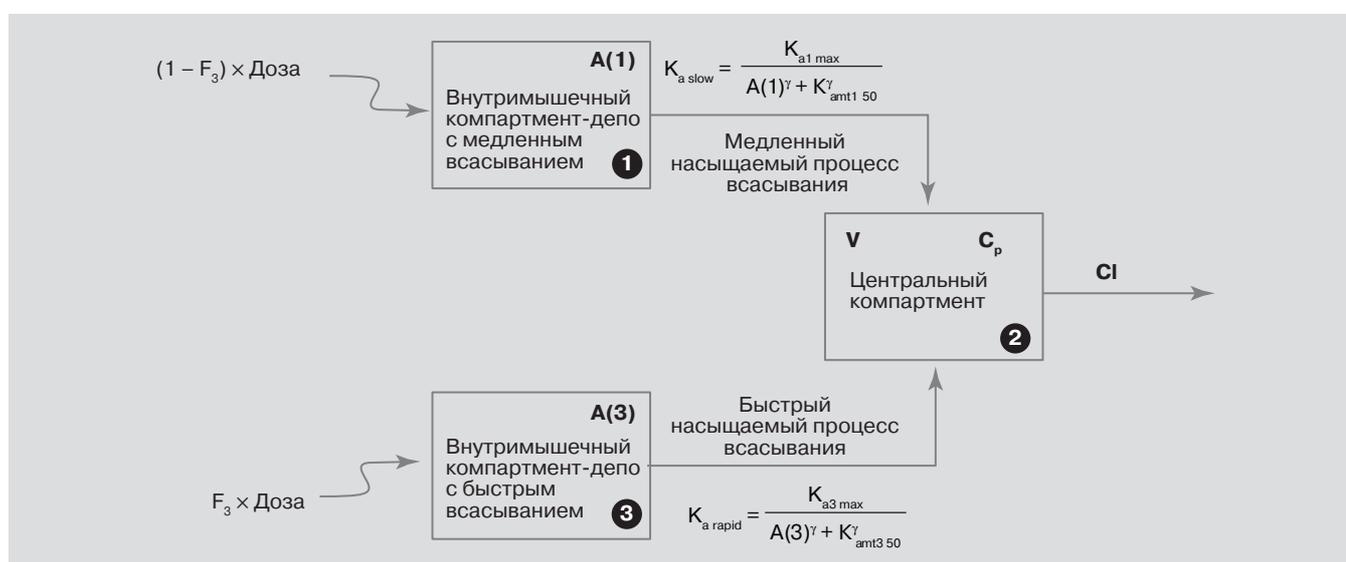


Рисунок 2. Итоговая популяционная модель фармакокинетики палиперидона пальмитата после введения ПП3М [11]

$A(1)$ – количество препарата в компартменте, соответствующем медленному всасыванию;

$A(3)$ – количество препарата в компартменте, соответствующем быстрому всасыванию;

Cl – наблюдаемый клиренс;

F_3 – фракция дозы, поступающая в системный кровоток в результате механизма быстрого и насыщаемого всасывания;

γ – hill factor;

$K_{a\ slow}$ – скорость процесса медленного всасывания;

$K_{a1\ max}$ – максимальная скорость процесса медленного всасывания;

$K_{amt1\ 50}$ – количество палиперидона в области всасывания после достижения 50 % максимальной скорости процесса медленного всасывания;

$K_{a\ rapid}$ – скорость процесса быстрого всасывания;

$K_{a3\ max}$ – максимальная скорость процесса быстрого всасывания;

$K_{amt3\ 50}$ – количество палиперидона в области всасывания после достижения 50 % максимальной скорости процесса быстрого всасывания;

C_p – концентрация палиперидона в плазме;

V – наблюдаемый объем распределения.

$$^1 TVCL_j = 3,84 \times (CRCL/115)^{0,316};$$

$$^2 TV_j = 1960 \times (BMI/26,15)^{1,18};$$

$$^3 TV_{K_{a\ rapid\ j}} = 164 \times 10^{-3} \times (IVOL/1,75)^{0,808} \times A(3)/[A(3) + 21,4 \times (IVOL/1,75)^{0,808}];$$

$$^4 TV_{K_{a\ slow\ j}} = INJS_{K_{a\ slow}} \times SEX_{K_{a\ slow}} \times 90,4 \times 10^{-3} \times (IVOL/1,75)^{0,808} \times A(1)^{1,44}/[A(1)^{1,44} + 120^{1,44} \times (IVOL/1,75)^{0,808}],$$

где $INJS_{K_{a\ slow}}$ – фактор сдвига, составляющий 1 для инъекций в дельтовидную мышцу и 0,746 для инъекций в ягодичную мышцу;

$SEX_{K_{a\ slow}}$ – фактор сдвига, составляющий 1 для мужчин и 0,794 для женщин; BMI – индекс массы тела; CRCL – клиренс креатинина;

INJS – локализация инъекций; IVOL – объем инъекций. Значимых ковариат по параметру F_3 не выявлено.

$SEX_{индекс\ не\ видно}$ – фактор сдвига, составляющий 1 для мужчин и 0,794 для женщин;

валов вокруг запланированных дней инъекций, по действиям в случае пропуска доз и, наконец, по отмене терапии ППЗМ, а также рекомендаций по особенностям применения препарата в особых популяциях.

В частности, результаты моделирования позволили предположить, что в ходе поддерживающей терапии ППЗМ изменения концентрации в плазме допускают использование гибкого допустимого интервала для запланированных регулярных инъекций один раз в 3 месяца, составляющего ± 2 недели, поскольку это приводит к относительно небольшим изменениям концентрации палиперидона в плазме. 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 3 до 3,5 месяцев или его сокращения до 2,5 месяцев [11].

На основе смоделированных соотношений между концентрациями палиперидона в плазме для ПП1М и ППЗМ (рис. 3), а также ПП1М, ППЗМ и ER (рис. 4)

были сформулированы рекомендации по переходам с одного ведущего препарата на другой с учетом поддержания сопоставимой концентрации действующего вещества.

Так, в случае пропуска очередной инъекции ППЗМ, если с момента последней инъекции ППЗМ прошло не менее 4 месяцев, но не более 9 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 4 недели необходимо возобновить терапию ППЗМ в той же дозе, которая непосредственно предшествовала пропущенной инъекции ППЗМ, после чего продолжают лечение ППЗМ циклами по 3 месяца. Выбор режима для возобновления терапии после пропуска поддерживающей дозы, если от последней инъекции прошло не менее 4 месяцев, но не более 9 месяцев, основан на предшествующей дозе ППЗМ в рамках поддерживающей терапии.

Если от последней инъекции ППЗМ прошло более 9 месяцев, необходимо возобновить лечение с использованием стандартного режима начальной

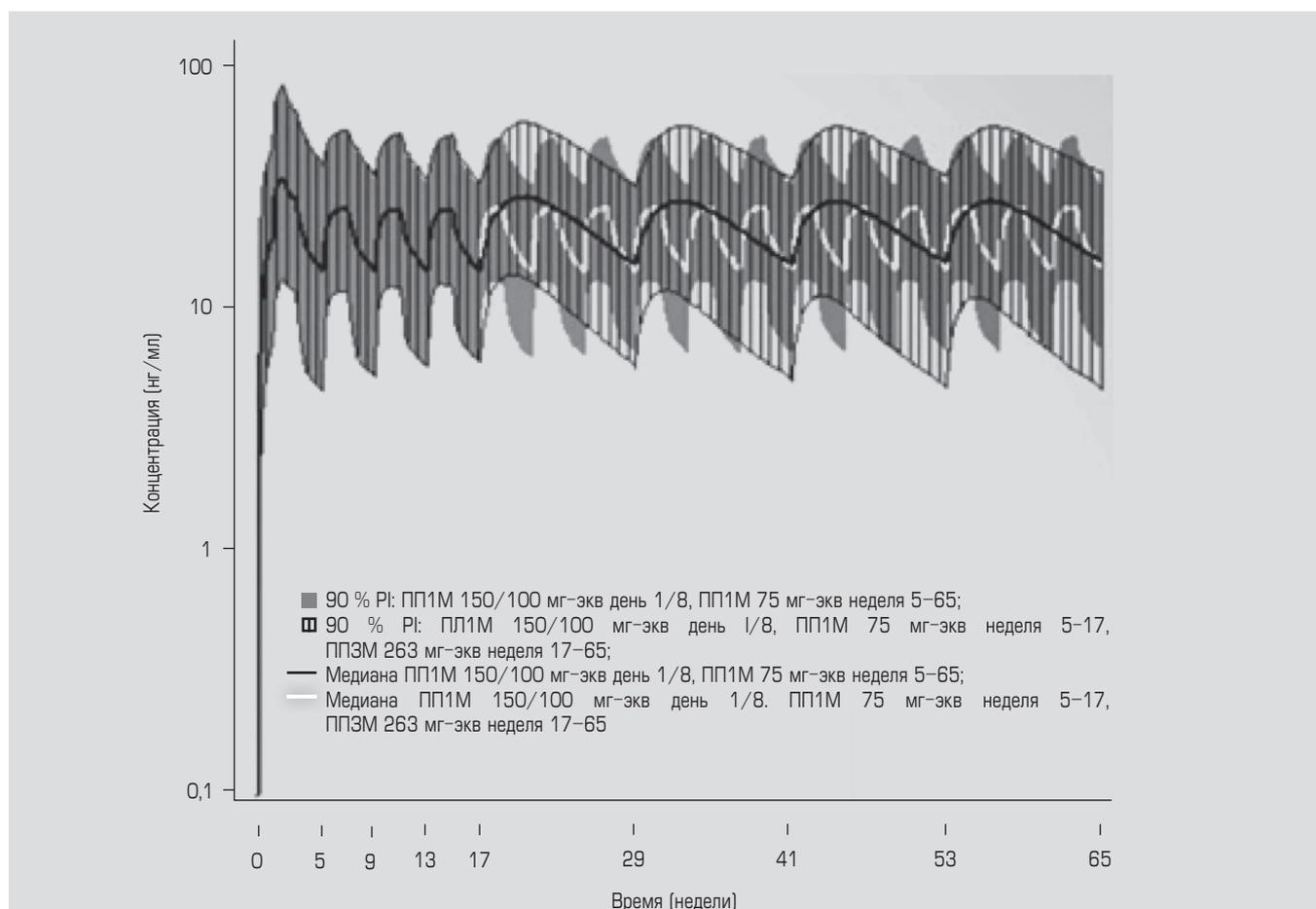


Рисунок 3. Моделирование концентраций палиперидона в плазме для двух лекарственных форм палиперидона пальмитата, ПП1М и ППЗМ [11]

ПП1М — лекарственная форма палиперидона пальмитата для введения 1 раз в месяц;

ППЗМ — лекарственная форма палиперидона пальмитата для введения 1 раз в 3 месяца;

PI — прогнозируемый интервал (prediction interval), в данных симуляциях после начала терапии в день 1/8 ПП1М вводился 1 раз в 4 недели, а ППЗМ — 1 раз в 12 недель, начиная с недели 17

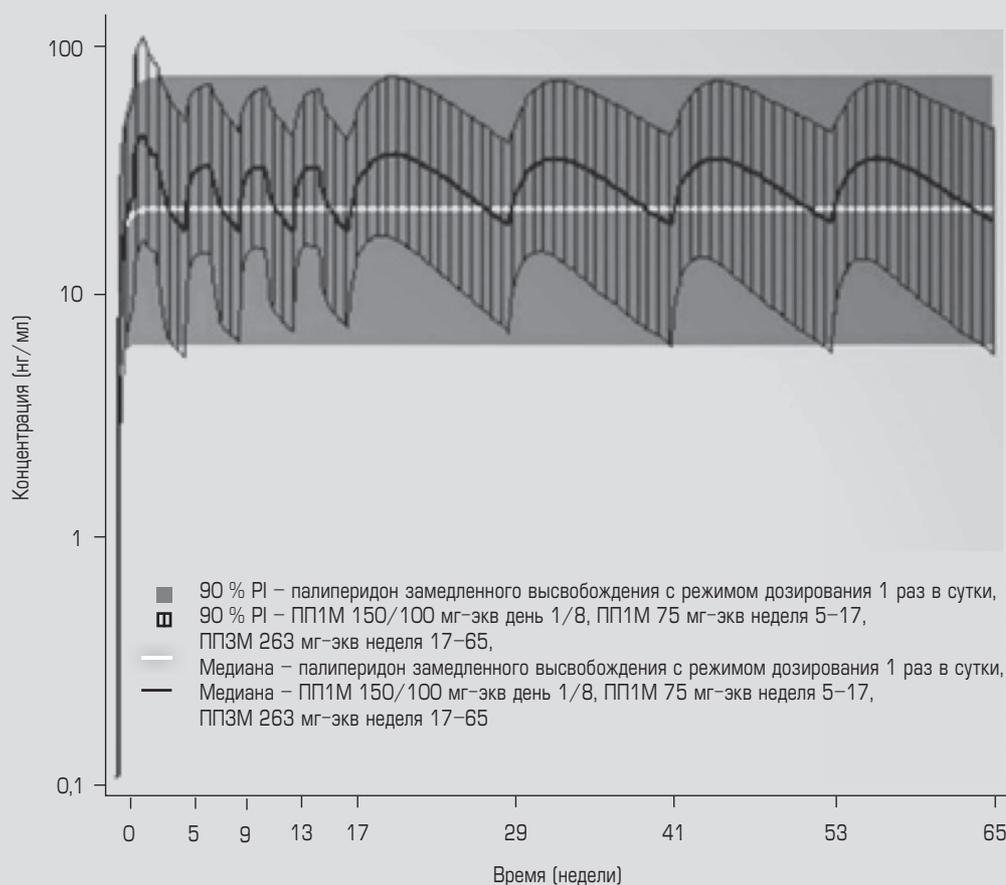


Рисунок 4. Прогнозируемые концентрации палиперидона в плазме после введения палиперидона пальмитата (ПП1М и ПП3М) по сравнению с палиперидоном замедленного высвобождения (ER) [11]

ER – палиперидон в лекарственной форме замедленного высвобождения; ПП1М – лекарственная форма палиперидона пальмитата для введения 1 раз в месяц; ПП3М – лекарственная форма палиперидона пальмитата для введения 1 раз в 3 месяца; PI – прогнозируемый интервал, в данных симуляциях после начала терапии в день 1/8 ПП1М вводился раз в 4 недели на протяжении еще трех доз, а ПП3М вводился раз в 12 недель, начиная с недели 17. Данная симуляция популяционной фармакокинетики для начала терапии (150/100 мг-экв ПП1М в дни 1 и 8 соответственно), поддерживающей терапии (75 мг-экв ПП1М) и перехода к одной лекарственной форме на другую (263 мг-экв ПП3М) продемонстрировала существенное совпадение системных уровней с прогнозируемыми значениями для палиперидона замедленного высвобождения (ER), принимаемого ежедневно внутрь в дозе 6 мг

терапии ПП1М, при этом терапию ПП3М можно возобновить после адекватного лечения ПП1М в течение по крайней мере 4 месяцев. Данный подход помогает достичь концентраций палиперидона в плазме схожих с теми, которые были достигнуты при вводимом периоде применения ПП1М.

В случае необходимости обратного перевода с ПП3М на ПП1М, инъекцию ПП1М в дозе в 3,5 раза меньшей последней дозы ПП3М, следует выполнить в дату следующей запланированной инъекции ПП3М, при этом начальный режим терапии, описанный в инструкции по применению ПП1М, не требуется.

Если перевод осуществляется на пероральный палиперидон замедленного высвобождения (ER), ежедневный прием пероральной формы следует начинать через 3 месяца после последней инъекции ПП3М, при этом дозу палиперидона ER необходимо постепенно корректировать согласно описанию в табл. 4.

Кроме того, исследования с целью моделирования концентраций палиперидона в плазме после отмены ПП3М позволили сделать вывод, что кон-

центрации не менее 7,5 нг/мл сохраняются в течение 10–14 месяцев после отмены препарата для доз 350 и 525 мг-экв ПП3М соответственно (две наиболее часто используемые в клинических исследованиях дозы ПП3М и эквивалент наиболее часто используемых в клинической практике доз ПП1М) [12]. Эти результаты моделирования свидетельствуют в поддержку возобновления терапии с применением ПП1М в течение не менее 4 месяцев до перехода на ПП3М, если с момента введения поддерживающей дозы ПП3М прошло более 9 месяцев.

Результаты математического анализа особенностей фармакокинетики палиперидона учитывались также при разработке оптимальной схемы терапии в так называемых особых популяциях. Согласно данным, изложенным в «Рекомендациях по применению ПП3М у взрослых пациентов, страдающих шизофренией» [11], у пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) следует начинать терапию ПП1М в меньших дозах (снижение дозы на 25 %), после чего пациента переводят на ПП3М в дозе в 3,5 раза выше поддер-

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 [11]

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

живающей дозы ПП1М. Таким образом, коррекция дозы ППЗМ не требуется (она выполняется при стабилизации состояния пациентов на фоне терапии ПП1М, после чего осуществляют обычный переход с ППЗМ на ПП1М). Тем не менее при применении ППЗМ в дозе 525 мг-экв концентрации палиперидона в плазме были выше у пациентов с легким нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, таким образом, рекомендуемая доза ППЗМ в этой субпопуляции составляет 350 мг-экв. Введение ППЗМ не рекомендуется пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), что схоже с рекомендациями для ПП1М. На основании исследования с пероральной лекарственной формой палиперидона никакой коррекции дозы пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется. Терапия ПП1М или ППЗМ не изучалась у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Коррекция дозы ППЗМ у пожилых пациентов не требуется, тем не менее, при применении ППЗМ в этой популяции следует учитывать возможность коррекции дозы в зависимости от функции почек. Никакой коррекции дозы на основании пола или индекса массы тела не требуется; у женщин и у пациентов с более высоким индексом массы тела

(с избыточным весом или ожирением) наблюдалось замедление абсорбции. Никакой коррекции дозы с учетом расы или этнической принадлежности для ППЗМ не рекомендуется.

Таким образом, рекомендации по практическому применению новой лекарственной формы палиперидона пальмитата являются не только закономерным производным от данных, полученных непосредственно в процессе клинических исследований, но и результатом серьезной теоретической работы по математическому моделированию ситуаций, оценить которые в процессе практического использования не представлялось возможным. Так, на основе популяционного фармакокинетического моделирования были сформулированы рекомендации по возобновлению терапии в случаях пропусков инъекций разной степени продолжительности, разработаны схемы перехода с одной лекарственной формы палиперидона на другую, а также определена предпочтительная тактика дозирования в особых популяциях. Кроме того, благодаря применению метода фармакокинетического моделирования дополнительное подтверждение получил основной постулат данной научной разработки о возможности проведения инъекций исследуемого препарата не чаще, чем один раз в три месяца.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
2. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
3. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
4. Психофармакологические и противозепитические препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2004. – 301 с.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – 13-е изд. – М.: Экхо, 2012.
6. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 432 с.
7. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2004. – 944 с.
8. Шаева Т.В., Бельчинский В.В., Плетнев А.В. Изучение математической модели фармакокинетики: методич. указания. – Воронеж: ВГМА, 2013. – С. 9.
9. 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.
1. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
2. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2002. – T. 4, № 4. – S. 132–136.
3. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
4. Psikhofarmakologicheskie i protivoepilepticheskie preparaty, razreshennye k primeneniyu v Rossii / pod red. S.N. Mosolova. – 2-e izd. – M.: BINOM, 2004. – 301 s.
5. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – 13-e izd. – M.: Ekho, 2012.
6. Klinicheskaya farmakokinetika: teoreticheskie, prikladnye i analiticheskie aspekty: rukovodstvo / pod red. V.G. Kukesa. – M.: Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media», 2009. – 432 s.
7. Klinicheskaya farmakologiya / pod red. V.G. Kukesa. – M.: Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media», 2004. – 944 s.
8. Shaeva T.V., Bel'chinskii V.V., Pletnev A.V. Izuchenie matematicheskoi modeli farmakokinetiki: metodich. ukazaniya. – Voronezh: VGMА, 2013. – S. 9.
9. 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.

10. 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 [Epub ahead of print]. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241.
11. 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.
12. Karlsson P., Dencker E., Nyberg S, et al. Pharmacokinetics, dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor occupancy and safety profile of paliperidone ER in healthy subjects // Schizophrenia Res. – 2006. – Vol. 81 (Suppl. 1). – P. 85–86.
13. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладзыженский М.Я. Инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия (Тревикта) – новое слово в длительной терапии больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 35–43.
14. 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 (7). – P. 1–14.
10. 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 [Epub ahead of print]. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241.
11. 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.
12. Karlsson P., Dencker E., Nyberg S, et al. Pharmacokinetics, dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor occupancy and safety profile of paliperidone ER in healthy subjects // Schizophrenia Res. – 2006. – Vol. 81 (Suppl. 1). – P. 85–86.
13. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладзыженский М.Я. Инъекционный палиперидона пальмитат трехмесячного действия (Тревикта) – новое слово в длительной терапии больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 35–43.
14. 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 (7). – P. 1–14.

Population pharmacokinetic modeling as a justification of practical application mode of paliperidone palmitate injectable in three-month formulation

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, Russia, Moscow

SUMMARY: In article a series the pharmacokinetic aspects of practical use of a paliperidone palmitate injectable in three-month formulation (PPI3M) both based on results of clinical tests, and formulated as a result of the subsequent pharmacokinetic modeling are surveyed. The final population pharmacokinetic model of PPI3M was developed with data obtained from two clinical trials for the purpose of the description of a pharmacokinetic profile of a paliperidone after PPI3M injection. References on renewal of therapy in cases of admissions of injections of different duration are formulated, different schemes of transition from one dosage form of a paliperidone on another are discussed, and preferable dosage in special populations is defined. The most important results of the clinical trials of PPI3M with pharmacokinetic studying have been reviewed.

KEY WORDS: schizophrenia, paliperidone palmitate injectable in three-month formulation, population pharmacokinetic modeling

CONTACT: k_oleneva@mail.ru