

Особенности фармакокинетики палиперидона и его пролонгированной инъекционной формы палиперидона пальмитата

Ретюнский Константин Юрьевич

Кафедра психиатрии Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург).

РЕЗЮМЕ. Палиперидона пальмитат – инъекционная форма палиперидона длительного действия, предназначенная для лечения шизофрении. Добавление к молекуле палиперидона остатка пальмитиновой кислоты приводит к тому, что образующийся сложный эфир (пальмитат палиперидона) является плохо растворимым в воде. После инъекции в мышце образуется «депо», из которого палиперидон медленно проникает в системный кровоток. На основании проведенных клинических исследований была получена популяционная фармакокинетическая модель, позволяющая описывать параметры всасывания и распределения палиперидона в организме после внутримышечных инъекций палиперидона пальмитата. В данной статье рассмотрены особенности фармакокинетики палиперидона пальмитата, приведены рекомендации, касающиеся оптимальных режимов введения препарата в начале лечения и при поддерживающей терапии, а также описаны стратегии перехода на терапию палиперидона пальмитатом.

Введение

Особенности лечения и реабилитации больных шизофренией на современном этапе обусловлены изменением терапевтических приоритетов. Так, в качестве важнейшей терапевтической мишени рассматривается достижение ремиссии высокого качества, обеспечивающей социальное функционирование. Согласно руководству WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) [1], цель лечения заключается не только в снижении частоты, продолжительности и тяжести эпизодов шизофрении и сопутствующих соматических страданий, смертности, но и улучшении психосоциального функционирования, автономности и качества жизни больных. При этом прогресс личной независимости и социально-функционального больных приносит надежду на будущее не только самим пациентам, но и членам их семей [2, 3].

Очевидно, что достижение ремиссии высокого качества связано с ранней диагностикой и терапией у «истоков» болезни, эффективным предупреждением обострений, контролем над позитивными и негативными симптомами, минимизацией побочных явлений терапии, и, наконец, приверженностью (комплаентностью) пациента режиму лечения. Согласно данным многочисленных исследований, главным предиктором социального функционирования больных шизофренией является сохранность когнитивных функций. Структурно-функциональные изменения вследствие нейродегенеративных процессов при шизофрении обуславливают нейрокогнитивный и социально-когнитивный дефицит, в значительно большей степени определяющие нарушения социальной автономии, нежели продуктивная и даже негативная симптоматика [4–7].

Под адекватной долгосрочной терапией, способной улучшить когнитивные функции и сформировать ремиссию высокого качества, понимают комплексное использование атипичных антипсихотиков и методов психосоциального лечения [8–10].

Тем не менее, ряд объективных и субъективных факторов нередко являются непреодолимым барьером к приверженности назначениям врача. К наиболее существенным исследователи относят отсутствие у больного критического отношения к своему состоянию, снижение мотивации к лечению, социальное стигмирование (постоянное напоминание о болезни), обыденную забывчивость о необходимости регулярного приема лекарств, удобство дозирования препарата, побочные эффекты терапии, восприятие их приема как ухудшение качества жизни, недостаточное психообразование, неэффективные взаимоотношения врач-больной [11–14].

Несоблюдение режима терапии при шизофрении быстро развивается и усиливается с течением времени. Последствия непостоянного (частичного) соблюдения режима медикаментозного лечения начинаются с рецидива симптомов и появления первых признаков нарушенного социального и личного функционирования. Обострение и госпитализация отражают тяжелую степень указанных нарушений [15].

Преодоление проблемы несоблюдения режима терапии было связано с созданием пролонгированных (депонированных) традиционных антипсихотиков. Преимущества их использования были связаны с удобством применения, предпочтением пациентов, необходимостью их регулярного контакта с медицинским персоналом, быстрым выявлением несоблюдения режима терапии и возможностью последующей коррекции. Кроме того, при пропуске инъекции отсутствовал обрыв терапии. Безопасность терапии, отсутствие побочных эффектов и осложнений обеспечивалась более низкой терапевтической дозой препарата, при этом достигалась стабильность концентрации препарата в плазме. Наконец, главным достоянием пролонгов являлась уверенность врача в приеме препарата. К сожалению, широкое применение пролонгированных форм традиционных нейролептиков быстро убедило исследователей в наличии таких недостатков, подобных пероральным антипсихотикам, как недостаточная эффективность,

плохая переносимость, экстрапирамидные побочные явления.

Новая психофармакологическая эра была связана с появлением антипсихотиков второго поколения и их пролонгированных форм. Использование пролонгов в острой и поддерживающей фазе терапии выявило ряд преимуществ перед препаратами предшествующего поколения, продемонстрировав значительный прогресс при длительном лечении больных шизофренией, заключающийся в улучшении уровня функционирования пациентов, достижении контроля над симптомами при долгосрочной безопасности и лучшей переносимости антипсихотика [16–23].

Фармакокинетика инъекционных лекарственных форм

При внутримышечном введении лекарственное вещество сначала поступает в мышцу, а потом всасывается в кровь [24]. При этом в мышце препарат депонируется, а в плазме крови его концентрация в результате всасывания сначала нарастает, достигая максимальной концентрации $C_{\max}$, а затем убывает за счет процессов метаболизма и выведения (рис. 1).

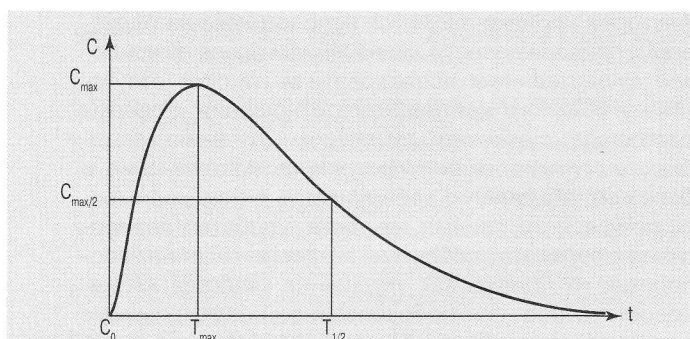


Рисунок 1. Схема изменения концентрации гипотетического лекарственного вещества в плазме крови при внутримышечном введении. Максимальная концентрация $C_{\max}$ вещества в плазме крови достигается через время $T_{\max}$ после введения. За время, равное $T_{1/2}$ (период полувыведения), из организма выводится 50% лекарственного вещества. Рисунок адаптирован из [24]

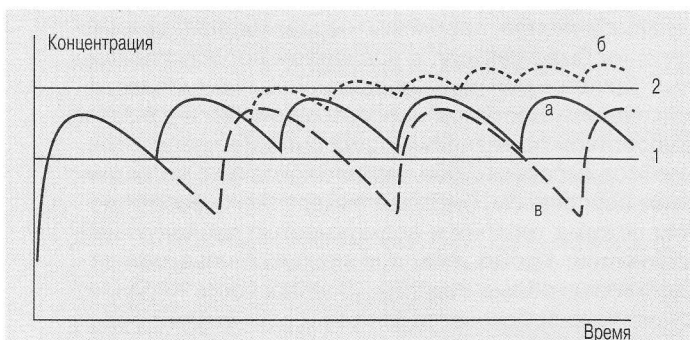


Рисунок 2. Различные варианты изменения концентрации лекарственного вещества в организме при курсовом назначении.

(а) оптимальное дозирование, (б) кумуляция, (в) недостаточное введение.
1 – минимальная терапевтическая концентрация;
2 – минимальная токсическая концентрация.
Рисунок адаптирован из [24]

Скорость поступления лекарственного вещества в кровь в первую очередь определяется степенью развитости капилляров в мышце: она максимальна в дельтовидной мышце и минимальна в ягодичной.

Концентрация лекарственного вещества в плазме крови и месте действия, а также развитие терапевтических и побочных эффектов определяется режимом его дозирования, формой выпуска и способом введения. Диапазон между минимальной токсической дозой и минимальной терапевтической дозой называется **терапевтическим диапазоном**. Чем шире терапевтический диапазон, тем меньше вероятность возникновения осложнений при применении данного лекарственного препарата. Режим дозирования должен быть подобран таким образом, чтобы в течение лечения концентрация действующего вещества в плазме крови находилась в пределах терапевтического диапазона [24].

На рисунке 2 приведены гипотетические фармакокинетические кривые, соответствующие различным режимам курсового применения лекарственных веществ. Режим (а) оптимален: после второго введения концентрация препарата в плазме крови находится в пределах терапевтического диапазона. Режим (б) характерен для слишком частого введения или большой дозы, назначенной на один прием. При таком режиме дозирования повышается вероятность развития токсических эффектов. Режим (в) указывает на недостаточную частоту введения лекарственного средства или введение недостаточных доз, при этом концентрация лекарственного вещества в плазме крови в интервале между введениями меньше минимальной терапевтической концентрации, т.е. эффективность подобного лечения сомнительна [24].

Фармакокинетика палиперидона

Палиперидон, атипичный антипсихотический препарат, предназначенный для лечения пациентов с шизофренией, является антагонистом дофаминовых рецепторов D_2 и серотониновых рецепторов типа $2A$ ($5-HT_{2A}$). Основным механизмом действия антипсихотических препаратов считается блокада D_2 -рецепторов. Согласно результатам, полученным с помощью позитрон-эмиссионной томографии (PET), существует связь между ответом на лечение антипсихотиками и нежелательными явлениями с одной стороны, и дозой антипсихотических препаратов и степенью занятости рецепторов различных областей мозга с другой стороны [25]. Например, длительная занятость $> 80\%$ дофаминовых рецепторов D_2 , как правило, связана с возникновением экстрапирамидных симптомов [26, 27]. В то же время, оптимальная антипсихотическая эффективность препарата наблюдается при связывании его с $\geq 65\%$ D_2 -рецепторов [25, 28, 29]. Таким образом, считается, что оптимальная степень занятости дофаминовых рецепторов D_2 составляет 65–80%.

Выпускаются две лекарственные формы палиперидона: палиперидон в капсулах с технологией осмотически контролируемого выхода вещества (палиперидон ER), предназначенный для лечения пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, и новая инъекционная форма (палиперидона пальмитат), предназначенная для лечения пациентов с шизофренией. Палиперидон в капсулах необходи-

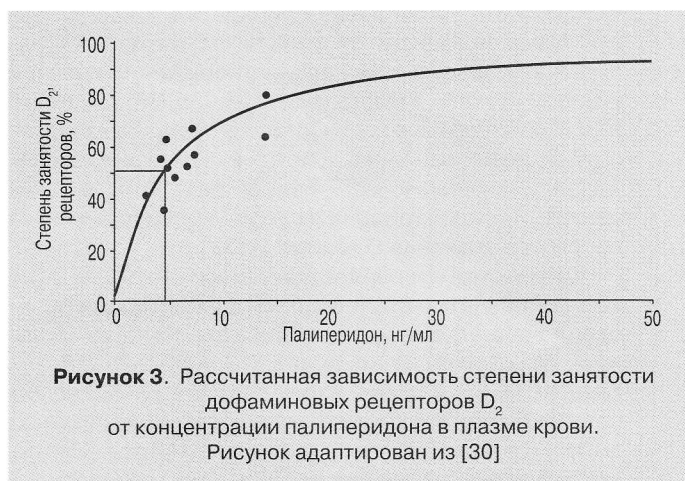
мо принимать один раз в сутки, при использовании инъекционной формы введение препарата производится один раз в месяц.

После однократного перорального приема 6 мг палиперидона ER его максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 24 часа (23–29 часов), и находится в диапазоне от 7.7 до 16.5 нг/мл, а медиана степени занятости D_2 -дофаминовых рецепторов в этот момент равна 64% (56–79%). Было также рассчитано, что степень занятости D_2 -дофаминовых рецепторов, равная 70–80%, должна достигаться при концентрации палиперидона в плазме крови 10–17 нг/мл (рис. 3) [30].

Добавление к палиперидону остатка пальмитиновой кислоты делает пальмитат палиперидона практически нерастворимым в водных растворах. После внутримышечной инъекции в мышце образуется «депо», состоящее из плохо растворимых молекул палиперидона пальмитата. Под действием эстераз происходит гидролиз палиперидона пальмитата (рис. 4), после чего высвобождающийся палиперидон медленно поступает в интерстициальную жидкость [31]. Вследствие этого, палиперидон попадает в системный кровоток в течение длительного времени (125–245 суток), что позволяет вводить такой препарат приблизительно один раз в месяц и не использовать дополнительно пероральные антипсихотики [31].

Начало лечения

Было проведено исследование по выявлению оптимальной стратегии начала дозирования палиперидона пальмитата [32, 33], где сравнивали два режима дозирования. Первый режим 150/100 предполагал внутримышечное введение палиперидона пальмитата в количестве, эквивалентом 150 мг палиперидона (150 мг экв.), в день 1, и затем введение 100 мг экв. палиперидона пальмитата в день 8. Согласно второму режиму 100/100, в день 1 пациентам вводили 100 мг экв. палиперидона пальмитата, в день 8 – также 100 мг экв. палиперидона пальмитата. Критериями выбора оптимального режима «инициации» было следующее: (1) к концу первой недели концентрация палиперидона в плазме крови должна превысить пороговое значение 7.5 нг/мл, что обеспечит приблизительно 60%-ю занятость D_2 -дофаминовых рецепторов мозга [30] и, следовательно, необходимое антипсихотическое действие и (2) в день 8 и день 36 концентрация палиперидона в плазме должна оставаться в пределах 3.5–50.0 нг/мл, так как у 90% паци-

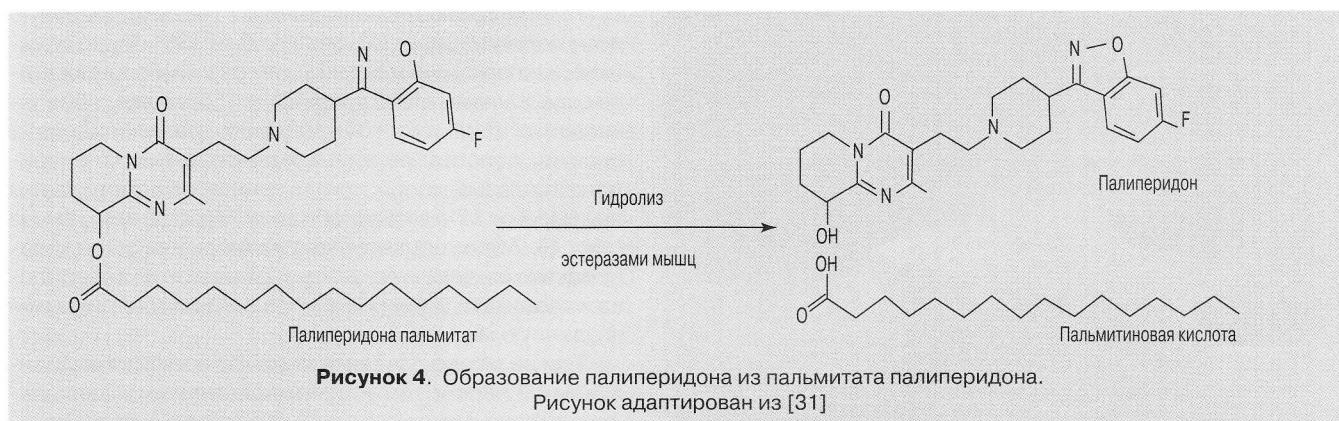


ентов, получавших рекомендованную дозу палиперидона ER 6 мг, концентрация палиперидона в плазме крови находилась именно в этих пределах.

Из приведенных в Таблице 1 данных видно, что доля пациентов, у которых концентрация палиперидона в плазме крови после первой инъекции превысила пороговое значение, была выше среди пациентов, получивших инъекцию в дозе 150 мг экв., чем в дозе 100 мг экв. (84% против 73%). Так как при инъекции палиперидона пальмитата в дельтовидную мышцу максимальная концентрация C_{max} палиперидона в плазме крови обычно несколько выше, чем при инъекции в ягодичную мышцу [34], первая инъекция в дельтовидную мышцу в сравнении с инъекцией в ягодичную мышцу позволяет достичь у большего количества пациентов требуемой концентрации палиперидона в плазме крови > 7.5 нг/мл (Таблица 1) [32]. Такая разница вызвана, по всей видимости, тем,

Таблица 1. Доля пациентов с концентрацией палиперидона в плазме крови > 7.5 нг/мл через 1 неделю после начала лечения палиперидона пальмитатом

Введенная доза в день 1 (мг экв.)	Инъекция в дельтовидную мышцу (%)	Инъекция в ягодичную мышцу (%)
25	20	8
50	49	26
100	73	52
150	84	66



что скорость поступления препарата в кровь в первую очередь зависит от степени развитости капилляров в мышце, а также от соотношения мышечной и жировой ткани в месте инъекции [25, 36]. В целом, инъекция меньшего количества препарата в качестве первой дозы, особенно в ягодичную мышцу, приводила к уменьшению доли пациентов, у которых концентрация палиперидона в плазме крови превышала пороговое значение (Таблица 1) [32].

Количество препарата для второй инъекции было выбрано с учетом стационарной концентрации палиперидона в плазме крови пациентов, ежедневно получающих 6 мг палиперидона ER (3.5–50.0 нг/мл), или концентрации, которая наблюдается в равновесном состоянии при введении рекомендованной месячной дозы 75 мг экв. палиперидона пальмитата. Видно, что после второй инъекции 100 мг экв. палиперидона пальмитата концентрация палиперидона в плазме крови большинства пациентов находится в пределах требуемого диапазона 3.5–50.0 нг/мл (рис. 5) [33]. Также необходимо отметить, что предлагаемый режим «инициации» дозирования позволяет поддерживать концентрацию палиперидона в плазме крови в заданном дозовом диапазоне (3.5–50.0 нг/мл) даже в дни, предшествующие второй и третьей инъекциям (день 8 и день 36, соответственно).

Таким образом, наиболее оптимальным был признан режим «инициации» дозирования 150/100 [31, 33]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании для оценки начала клинического действия палиперидона пальмитата у пациентов с обострением шизофрении улучшение по шкале PANSS наблюдали в ранние сроки с выявлением статистически значимых отличий от плацебо уже на 8-й день после первой инъекции [37]. Так как при назначении инъекционных препаратов длительного действия очень важно быстро достигнуть требуемой терапевтической концентрации, а более высокие концентрации палиперидона в плазме крови наблюдались после инъекции в дельтовидную мышцу, в сравнении

с инъекцией в ягодичную мышцу [34], первые инъекции палиперидона пальмитата рекомендуется проводить именно в дельтовидную мышцу. При длительном лечении разница фармакокинетических показателей при инъекциях в дельтовидную или ягодичную мышцу становится не такой заметной, поэтому после достижения стационарной концентрации палиперидона в плазме крови место инъекции палиперидона пальмитата можно выбирать по усмотрению врача [31, 33].

На фармакокинетику палиперидона, кроме места инъекции, влияют также следующие факторы: объем препарата, функция почек и индекс массы тела (ИМТ) [38]. Объем препарата прямо пропорционально влияет на время полувыведения палиперидона, нарушение функции почек приводит к снижению клиренса. У пациентов с высоким ИМТ (≥ 25 кг/м²) медиана концентрации палиперидона в плазме крови была ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²). Эта разница наблюдалась в начале лечения до третьей инъекции (день 36). После достижения стационарного состояния (после дня 36 и третьей инъекции) не наблюдалось никакой зависимости между ИМТ и концентрацией палиперидона в плазме крови [38]. Таким образом, высокий ИМТ влияет на скорость поступления препарата из места введения и, следовательно, на абсорбцию палиперидона. Кроме того, ИМТ тесно связан с объемом распределения: пациенты с высоким ИМТ имеют больший объем распределения, поэтому у таких пациентов будут наблюдаться меньшие уровни палиперидона в плазме крови [32, 38].

Суммируя вышесказанное, рекомендуется начинать лечение палиперидона пальмитатом пациентов с массой тела < 90 кг с инъекций в дельтовидную мышцу с использованием иглы длиной 25 мм, а для инъекций препарата пациентам с массой тела ≥ 90 кг использовать иглу длиной 38 мм. При инъекциях в ягодичную мышцу при поддерживающем лечении предлагается использовать иглу длиной 38 мм независимо от массы тела пациента [32]. Оптимальным режимом «инициации» дозирования палиперидона пальмитата является режим 150/100: первая инъекция (день 1) 150 мг экв. и вторая инъекция 100 мг экв. в день 8 в дельтовидную мышцу иглой, длина которой зависит от массы тела пациента [32, 33].

Поддерживающее лечение

Определение оптимального количества палиперидона пальмитата при поддерживающем лечении также проводили с учетом стационарных концентраций палиперидона в плазме пациентов, один раз в сутки принимающих перорально рекомендованную дозу палиперидона ER, равную 6 мг [33]. Было показано, что режим инъекций один раз в месяц палиперидона пальмитата в дозах 75 и 150 мг экв. обеспечивает стабильную концентрацию палиперидона в плазме, сопоставимую с концентрацией палиперидона в плазме крови при ежедневном пероральном приеме 6 и 12 мг палиперидона ER, соответственно (рис. 6). Таким образом, для поддерживающей терапии рекомендованы инъекции 75 мг экв. палиперидона пальмитата один раз в месяц в дельтовидную или ягодичную мышцу.

Тем не менее, в зависимости от профиля индивидуальной переносимости и эффективности, доза палиперидона пальмитата при поддерживающем лече-

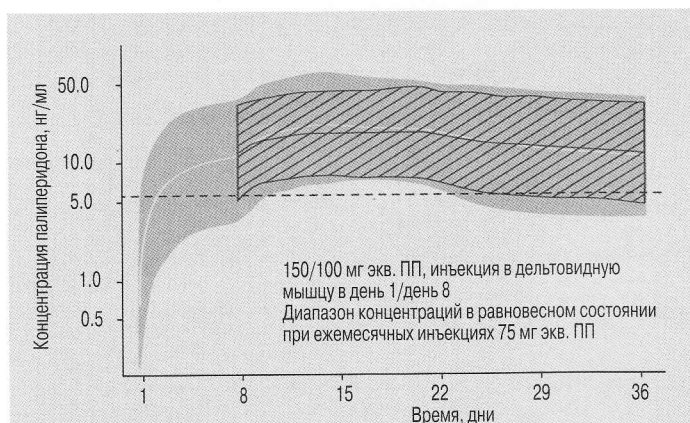


Рисунок 5. Моделирование концентраций палиперидона в плазме крови после инъекций палиперидона пальмитата (ПП) в дельтовидную мышцу.

При выбранном режиме дозирования 150/100 у пациентов быстро достигается уровень палиперидона в плазме, близкий к уровню палиперидона в равновесном состоянии при ежемесячных инъекциях рекомендованной дозы 75 мг экв. палиперидона пальмитата. На рисунке обозначены медианы (линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (штрихованная/серая область).

Рисунок адаптирован из [24].



Рисунок 6. Моделирование концентраций палиперидона в плазме крови в стационарном состоянии при курсовом назначении различных доз палиперидона пальмитата (ПП) или палиперидона ER. На рисунках обозначены медианы (линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (штрихованные/серые области). Рисунок адаптирован из [24]

нии может быть изменена в пределах от 25 до 150 мг экв. [31]. Переносимость палиперидона в указанном дозовом диапазоне была подтверждена в нескольких клинических исследованиях [39, 40].

Необходимо отметить, что в простом режиме инъекций 75 мг экв. палиперидона пальмитата один раз в месяц, без проведения режима «инициации» дозирования, может потребоваться до трех месяцев, прежде чем в плазме крови пациента будет достигнута концентрация палиперидона, попадающая в терапевтический диапазон концентраций при регулярном приеме 6 мг палиперидона ER (рис. 7) [31, 41].

Правила выполнения инъекций палиперидона пальмитата

Требуемую дозу палиперидона пальмитата следует вводить в виде одной инъекции, причем препарат необходимо вводить полностью, так как шприц, в котором поставляется палиперидона пальмитат, не калиброван. Не рекомендуется также вводить требуемую дозу препарата в виде двух одновременных инъекций.

Не было получено систематизированных данных о введении палиперидона пальмитата в виде двух инъекций, вместо одной, а именно, использование вместо одной инъекции 150 мг экв. двух инъекций 100 мг экв и 50 мг экв. или 75 мг экв. и 75 мг экв. Тем не менее, было проведено моделирование концентраций палиперидона в плазме крови после двойных инъекций препарата [данные не опубликованы]. Предполагается, что введение (100+50) мг экв. палиперидона пальмитата в виде двух одновременных инъекций приведет к увеличению максимальной концентрации $C_{\max}$ палиперидона в плазме крови пациента приблизительно на 15% и к приблизительно 9%-му увеличению минимальной концентраций вещества в момент времени перед следующей инъекцией (рис. 8). При аналогичных второй и третьей инъекциях $C_{\max}$ палиперидона будет увеличена на 11% и 11%, соответственно, а минимальная концентрация перед следующей инъекцией – на 8% и 6%, соответственно (рис. 8).

Аналогичным образом было проведено моделирование концентрации палиперидона в плазме крови после двух одновременных инъекций палиперидона паль-

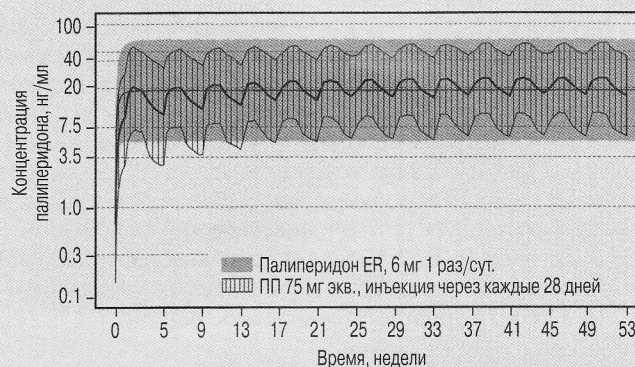


Рисунок 7. Моделирование концентраций палиперидона в плазме крови при инъекциях 75 мг экв. палиперидона пальмитата (ПП) один раз в месяц или пероральном приеме 6 мг палиперидона ER один раз в сутки. На рисунке обозначены медианы (центральные линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (штрихованные/серые области). Рисунок адаптирован из [41]

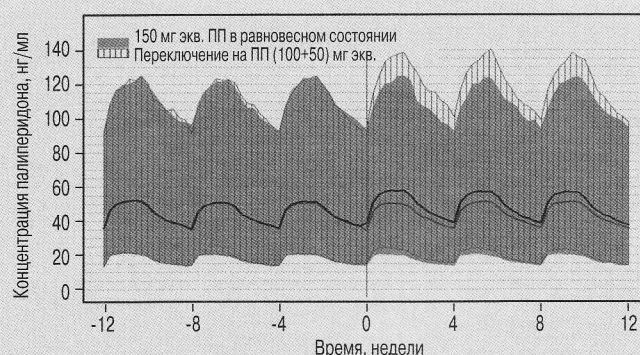


Рисунок 8. Моделирование концентраций палиперидона в плазме крови при изменении режима инъекций с 150 мг экв. на (100+50) мг экв. палиперидона пальмитата. До недели 0 палиперидона пальмитат (ПП) вводили в виде одной инъекции 150 мг экв., с недели 0 – в двух одновременных инъекциях 100 и 50 мг экв. На рисунке обозначены медианы (центральные линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (штрихованные/серые области). Рисунок предоставлен Samtani M.N., подразделение Johnson & Johnson.

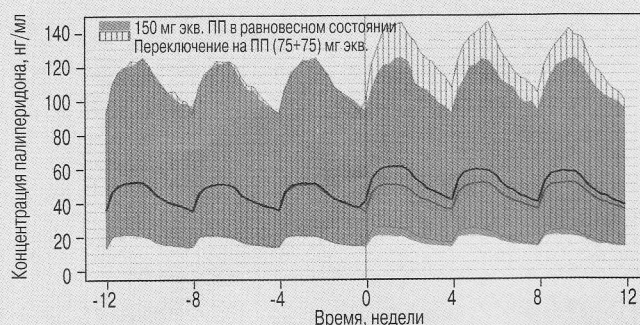


Рисунок 9. Моделирование концентраций палиперидона в плазме крови при изменении режима инъекций с 150 мг экв. на (75+75) мг экв. палиперидона пальмитата.

До недели 0 палиперидона пальмитат (ПП) вводили в виде одной инъекции 150 мг экв., с недели 0 – в двух одновременных инъекциях 75 и 75 мг экв. На рисунке обозначены медианы (центральные линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (штрихованные/серые области).

Рисунок предоставлен Samtani M.N., подразделение Johnson & Johnson

митата в дозе 75 мг экв. вместо одной инъекции 150 мг экв. Введение (75+75) мг экв. палиперидона пальмитата приводит к увеличению максимальной концентрации C_{max} палиперидона в плазме крови пациента приблизительно на 21% и к приблизительно 16%-му увеличению минимальной концентрации вещества в момент времени перед следующей инъекцией (рис. 9). При аналогичных второй и третьей инъекциях C_{max} палиперидона будет увеличена на 15% и 14%, соответственно, а минимальная концентрация перед следующей инъекцией – на 11% и 7%, соответственно (рис. 9).

Переход пациентов с терапии другими антипсихотиками на терапию палиперидона пальмитатом

Если пациент получает пероральный палиперидон ER один раз в сутки, то терапия палиперидона пальмитатом может начинаться на следующий день после прекращения приема палиперидона ER. Лечение

палиперидона пальмитатом рекомендуется начинать в режиме «инициации» терапии, описанном ранее: инъекции в дельтовидную мышцу 150 мг экв. палиперидона пальмитата в день 1 и 100 мг экв. палиперидона пальмитата в день 8 [31, 33]. После начала лечения палиперидона пальмитатом не требуется дополнительного приема пероральной формы палиперидона. С помощью фармакокинетического моделирования были получены графики временной зависимости концентрации палиперидона в плазме крови пациентов при использовании режима «инициации» терапии после отмены палиперидона ER (рис. 10). Видно, что после отмены палиперидона ER и перевода пациента на палиперидона пальмитат в режиме «инициации» 150/100, концентрация палиперидона в плазме крови находится в тех же пределах, что и при регулярном дозировании 6 мг палиперидона ER (рис. 10а). Однако если в день 8 инъекция была пропущена, то через 2 недели после первой инъекции концентрация палиперидона в плазме начнет снижаться и может упасть ниже минимальной терапевтической концентрации (рис. 10б). После проведения «инициации» терапии, для пациентов, принимавших различные дозы палиперидона ER, при поддерживающем лечении могут быть подобраны соответствующие дозировки палиперидона пальмитата, чтобы обеспечить сходную экспозицию: 25–50, 75 и 150 мг экв. палиперидона пальмитата при переходе с 3, 6 и 12 мг палиперидона ER, соответственно [31].

Также была разработана стратегия перевода пациентов с инъекционных пролонгированных препаратов (кроме рисперидона пролонгированного действия), для которого существуют отдельные рекомендации) на палиперидона пальмитат [33]. В данном случае инъекцию палиперидона пальмитата рекомендуется проводить вместо следующей планируемой инъекции предыдущего инъекционного препарата, без «инициации» терапии. Все последующие инъекции палиперидона пальмитата при поддерживающем лечении осуществляются с интервалом в один месяц.

Согласно российской инструкции по применению палиперидона пальмитата, переход с инъекционного рисперидона пролонгированного действия на па-

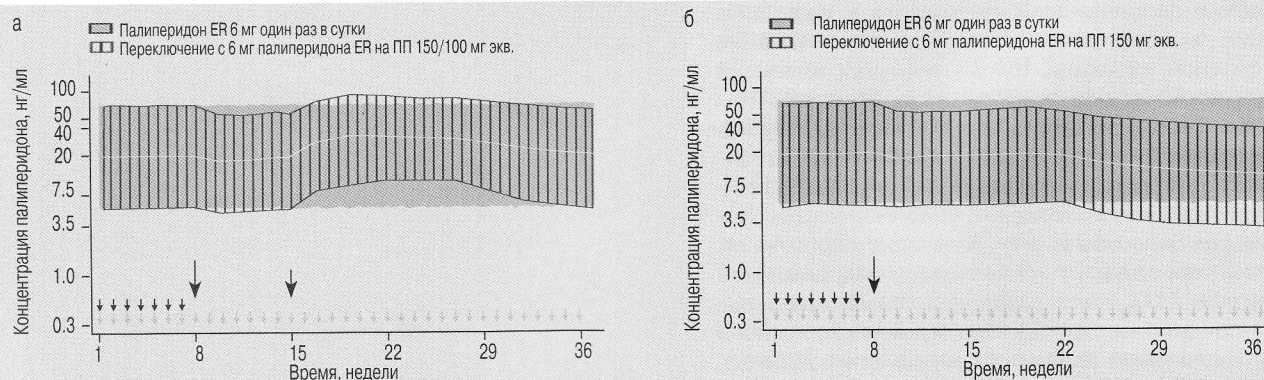


Рисунок 10. Моделирование концентраций палиперидона в плазме крови при переключении с палиперидона ER на палиперидона пальмитат (ПП).

(а) Пациенты, получавшие 6 мг палиперидона ER перорально один раз в сутки, были переведены на терапию палиперидона пальмитатом в режиме «инициации» 150/100 мг экв. в день 1/день 8. (б) Пациенты, получавшие 6 мг палиперидона ER перорально один раз в сутки, были переведены на палиперидона пальмитат в дозе 150 мг экв. в день 1.

На рисунке обозначены медианы (центральные линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (штрихованные/серые области). Черными стрелками указаны инъекции палиперидона пальмитата в дельтовидную мышцу, серыми стрелками обозначен прием перорального палиперидона ER.

Рисунок адаптирован из [24]

липеридона пальмитат выполняется по следующей схеме: первая инъекция палиперидона пальмитата в терапевтической дозе проводится в дельтовидную мышцу через один месяц после последнего введения рисперидона пролонгированного действия, вторая инъекция – через 8 дней после первой инъекции также в дельтовидную мышцу, а третья и все следующие инъекции проводятся в дельтовидную или ягодичную мышцы с интервалом в один месяц [42]. При переходе с рисперидона пролонгированного действия на палиперидона пальмитат, используемая доза последнего удваивается, то есть 25, 37.5 и 50 мг рисперидона пролонгированного действия (инъекции через каждые 2 недели) будут соответствовать 50, 75 и 100 мг экв. палиперидона пальмитата (инъекции один раз в месяц) [33]. При смене одного инъекционного препарата на другой не требуется дополнительного приема пероральных форм антипсихотиков. Результаты моделирования концентраций действующего вещества в плазме крови пациентов после переключения с рисперидона пролонгированного действия в дозе 25 или 50 мг на палиперидона пальмитат в дозе 50 мг экв. или 100 мг экв., соответственно, показаны на рисунке 11. Видно, что предлагаемый режим перехода позволяет сохранить концентрацию действующего вещества на постоянном уровне (рис. 11).

Существует также альтернативный режим перевода пациентов с инъекционного рисперидона пролонгированного действия на палиперидона пальмитат, который совпадает с описанной выше схемой перехода с других инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия. На рисунке 12 представлены результаты моделирования концентраций действующего вещества в плазме крови пациентов после перехода с рисперидона пролонгированного действия на палиперидона пальмитат в случае использования низких (рис. 12а) и высоких доз (рис. 12б) препаратов. Видно, что в обоих случаях концентрация лекарственного вещества в плазме остается в пределах допустимого диапазона вблизи стационарной концентрации, и при этом не требуется использование дополнительных пероральных антипсихотиков, а также нет необходимости проводить инъекцию палиперидона пальмитата через 8 дней после первой инъекции.

Описанные режимы перехода с инъекционного пролонгированного рисперидона на палиперидона пальмитат обеспечивают сходный уровень воздействия препарата и практически не отличаются по своим фармакокинетическим параметрам, поэтому в клинической практике необходимо придерживаться схемы перехода, рекомендованной текущей инструкцией по применению препарата.

Особые группы пациентов

Следует соблюдать осторожность при назначении палиперидона пальмитата пациентам с нарушениями работы почек. Как уже упоминалось выше, при нарушении функции почек наблюдается уменьшение клиренса палиперидона. Для пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] ≥ 50 мл/мин, но < 80 мл/мин) рекомендуется использовать следующий режим «инициации» дозирования: 100 мг экв. палиперидона пальмитата в 1 день и 75 мг экв. в день 8, обе инъекции в дельтовидную мышцу [31, 33]. При поддерживающем лечении пали-

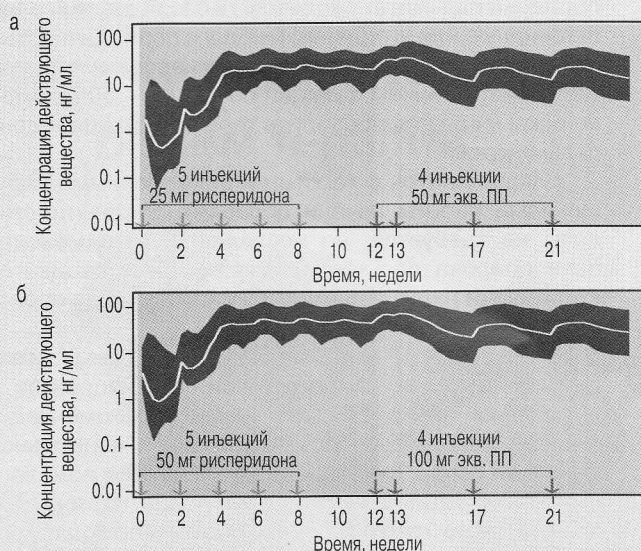


Рисунок 11. Моделирование концентраций лекарственного вещества в плазме крови пациентов при переключении с инъекционного рисперидона пролонгированного действия на палиперидона пальмитат (ПП).

Пациенты, получавшие инъекции рисперидона пролонгированного действия два раза в неделю в дозе 25 мг (а) или 50 мг (б), через 1 месяц после последней инъекции были переведены на соответствующие дозы палиперидона после первой инъекции, третья и все следующие – с интервалом в один месяц. На рисунке обозначены медианы (центральные линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (черные области). Стрелками указаны инъекции препаратов.

Рисунок адаптирован из [42]

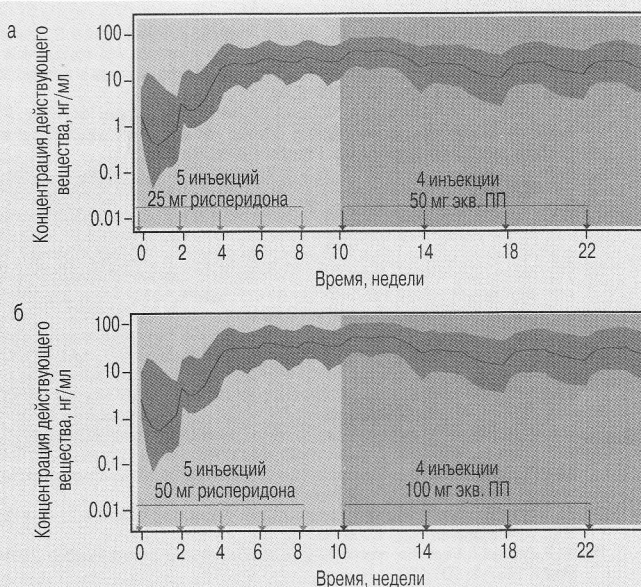


Рисунок 12. Моделирование концентраций лекарственного вещества в плазме крови пациентов при переключении с инъекционного рисперидона пролонгированного действия на палиперидона пальмитат (ПП) в альтернативном режиме.

Пациенты, получавшие инъекции рисперидона пролонгированного действия два раза в неделю в дозе 25 мг (а) или 50 мг (б), через 2 недели после последней инъекции были переведены на соответствующие дозы палиперидона пальмитата (инъекции один раз в месяц). На рисунке обозначены медианы (центральные линии) и интервалы, в которые попадают 90% значений концентраций (серые области). Стрелками указаны инъекции препаратов.

Рисунок адаптирован из [24]

перидона пальмитат вводится в дозе 50 мг экв. в дельтовидную или ягодичную мышцу с периодичностью один раз в месяц. Пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек ($КК < 50$ мл/мин) не рекомендуется проводить терапию палиперидона пальмитатом.

Для пациентов с легкими или умеренными нарушениями работы печени проводить корректировку дозы не требуется, но исследований применения палиперидона пальмитата для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводилось [31, 33].

В целом, рекомендации об используемых дозах палиперидона пальмитата у пожилых пациентов с нормальной функцией почек сходны с рекомендациями для молодых взрослых пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, у пациентов пожилого возраста функция почек часто нарушена, поэтому при лечении таких пациентов необходимо соблюдать осторожность при выборе дозы препарата и, по возможности, следует контролировать работу почек в связи с возрастными изменениями клиренса [31, 33].

Не требуется корректировки дозы с учетом расы, пола или курения [31].

Список литературы

- Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia (Pt 1): acute treatment of schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6, Suppl. 3. – P. 132–191.
- Lehman A.F. Editorial: Treatment guidelines of schizophrenia. // *Journal of Mental Health* Vol. 15 (2), Apr., 2006, 129–133.
- Lehman A.F., Kreyenbuhl J., Buchanan R.W., Dickerson F.B., Dixon L.B., Goldberg R., et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003; *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 30 (2), 2004, 193–217.
- Mueser K. Pharmacological and Psychosocial Treatments in Schizophrenia. – Informa Healthcare, 2008. – 260 p
- Kurtz M.M., Moberg P.J., Ragland J.D., Gur R.C., Gur R.E. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1- and 4-year prospective study. // *Schizophr. Bull.*, 2005, 31: 167–174.
- Lipkovich I.A., Deberdt W., Csernansky J.G., Sabbe B., Keefe R.S.E., Kollack-Walker S. Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and following 24 weeks of antipsychotic drug therapy. // *BMC Psychiatry* 2009, 9: 44.
- Bowie C.R., Leung W.W., Reichenberg A., McClure M.M., Patterson T.L., Heaton R.K., Harvey P.D. Predicting schizophrenia patients' realworld behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. // *Biol. Psychiatry*, 2008, 63: 505–511.
- Leucht S., Barnes T.R.E., Kissling W., Engel R.R., Correll C., Kane J.M. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. // *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 1209–22.
- Bell M.D., Choi J., Lysaker P. Psychological interventions to improve work outcomes for people with psychiatric disabilities. // *Tidsskrift for Norsk Psykiologforening*, 2007, 44, 606–617.
- Bell M.D., Fiszdon J.M., Greig T., Wexler B.W., Bryson G. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy in schizophrenia: a six month follow-up of neuropsychological performance. // *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2007, 44, 761–770.
- Kelly G.R., Scott J.E., Mamon J. Medication compliance and health education among outpatients with chronic mental disorders. *Med Care* 1990 Dec; 28 (12): 1181–97.
- Hogarty G.E., Anderson C.M., Reiss D.J., et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group. *Arch Gen Psychiatry* 1991 Apr; 48 (4): 340–7.
- Weiden P.J., Dixon L., Frances A., et al. Neuroleptic noncompliance in schizophrenia. // In: Tamming CA, Schulz SC, editors. *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology: schizophrenia research*. Vol. 1, New York: Raven Press, 1991: 285–96.
- Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W.W. Compliance with antipsychotic treatment. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl. 2000; 102: 83–6.
- Weiden P., Zygmunt A. Medication noncompliance in schizophrenia. // *J. Pract. Psychiatry, Behav. Health*, 1997; 3: 106–110.
- Weiden P.J., Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21 (3): 419–29.
- Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. // *Schizophr. Res.*, 1999; 35: 51–68.
- Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*, 2003; 361: 1581–9.
- Fleishhacker W.W., Eerdeckens M., Karcher K., et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. // *J. Clin. Psychiatry*, 2003, Oct; 64 (10): 1250–7.
- McCue R.E., Waheed R., Urcuyo L., Orendain G., Joseph M.D., Richard Charles, Hasan S.M. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. // *The British Journal of Psychiatry* 2006; 189: 433–440.
- Keefe R.S., Young C.A., Rock S.L., Purdon S.E., Gold J.M., Breier A. HGGN Study Group. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. // *Schizophr. Res.*, 2006, 81: 1–15.
- Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 553–64.
- Edwards N., Rupnow M., Pashos C., et al. Cost-effectiveness evaluation of long-acting risperidone. // *Pharmacoeconomics*, 2005; 23 (3): 299–314.
- Белоусов Ю.Б. и Гуревич К.Г., Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. 2005, Москва: Издательство «Литтерра». 288.
- Pani L., Pira L., and Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry*, 2007; 22(5): 267–275.
- Nordstrom A.L., Farde L., Wiesel F.A., Forslund K., Pauli S., Halldin C. et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1993; 33(4): 227–235.
- Nyberg S., Eriksson B., Oxenstierna G., Halldin C., and Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1999; 156(6): 869–875.
- Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., and Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000; 157(4): 514–520.
- Sedvall G., Farde L., Nyback H., Pauli S., Persson A., Savic I. et al. Recent advances in psychiatric brain imaging. *Acta Radiol Suppl*, 1990; 374: 113–115.
- Karlsson P., Dencker E., Nyberg S., Marnae E., Boom S., Talluri K. et al. Pharmacokinetics and dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects: Two open-label, single-dose studies [abstract no. P11-57]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 79(2): P74–P74.
- Gopal S., Gassmann-Mayer C., Palumbo J., Samtani M.N., Shiwach R., and Alphas L. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26(2): 377–387.
- Samtani M.N., Haskins J.T., Alphas L., Stuyckens K., Herben V., and Vermeulen A. Initiation Dosing of Deltoid Intramuscular Paliperidone Palmitate in Schizophrenia: Pharmacokinetic Rationale Based on Modeling and Simulation, in 162nd annual meeting of the American Psychiatric Association (APA). 2009; San Francisco, California, USA.
- Samtani M.N., Gopal S., Gassmann-Mayer C., Alphas L., and Palumbo J.M. Dosing and switching strategies for paliperidone palmitate: based on population pharmacokinetic modelling and clinical trial data. *CNS Drugs*, 2011; 25(10): 829–845.
- Cleton A., Rossenu S., Hough D., Crauwels H., Berwaerts J., Gopal S. et al. Assessment of the dose proportionality of paliperidone palmitate 25, 50, 100 and 150 mg eq., a new long-acting injectable antipsychotic following administration in the deltoid or gluteal muscles. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2008; 83(S1): S31.
- Cockshott W.P., Thompson G.T., Howlett L.J., and Seeley E.T. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med*, 1982; 307(6): 356–358.
- Haramati N., Lorans R., Lutwin M., and Kaleya R.N. Injection granulomas. *Intramuscle or intrafat?* *Arch Fam Med*, 1994; 3(2): 146–148.
- Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J., Lim P., Gopal S., Herben V. 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; 30(3): 235–244.
- Samtani M.N., Vermeulen A., and Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*, 2009; 48(9): 585–600.
- Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S., Melkote R., Lim P., Herben V. et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009; 33(6): 1022–1031.
- Coppola D., Liu Y., Gopal S., Remmerie B., Samtani M.N., Hough D.W. et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2012; 12(1): 26.
- Samtani M.N., Haskins J.T., Alphas L., Siwa J.K., Stuyckens K., Herben V. et al., Maintenance Dosing of Once-Monthly (4-weekly) Paliperidone Palmitate in Schizophrenia: Pharmacokinetic Rationale Based on Population Simulations, in Annual Meeting of the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists. 2009; Jacksonville, FL, USA.
- Samtani M.N., Gopal S., Siwa J.K., Haskins J.T., Alphas L., Stuyckens K. et al. Switching to paliperidone palmitate from other antipsychotics: guidance based on pharmacokinetic modeling and simulations, in New Clinical Drug Evaluation Unit Annual Meeting. 2009; Hollywood, FL, USA.
- Samtani M.N., Gopal S., Kern Siwa J., Haskins J.T., Alphas L., Stuyckens K. et al., Management of missed paliperidone palmitate doses based on pharmacokinetic modeling and simulation, in New Clinical Drug Evaluation Unit. 2009; Hollywood, FL, USA.

Пропущенные дозы и отмена препарата

С помощью фармакокинетического моделирования также были оценены допустимые временные интервалы при инъекционном внутримышечном введении препарата [33]. Для поддержания концентраций палиперидона в требуемом дозовом диапазоне рекомендуется проводить вторую инъекцию палиперидона пальмитата в день 8 ± 2 дня, а третью (день 36) и все последующие инъекции с отклонением ± 7 дней.

Для палиперидона пальмитата характерен длительный период полувыведения – от 25 до 49 дней в зависимости от дозы (от 25 до 150 мг экв.) [33]. Моделированием было показано, что через 6 месяцев после прекращения терапии палиперидона пальмитатом даже в самой высокой дозе (150 мг экв.), концентрация палиперидона в плазме крови у большинства пациентов будет меньше 7 нг/мл [43]. Таким образом, при отмене палиперидона пальмитата требуется индивидуальный подход, учитывающий фармакокинетические параметры и используемые дозировки палиперидона пальмитата и нового препарата.