

Сравнительная эффективность и переносимость палиперидона пальмитата и инъекционного рисперидона длительного действия (расширенный реферат)

РЕЗЮМЕ. В 2011 году в России появился новый инъекционный антипсихотик длительного действия – палиперидона пальмитат (Ксеплион). Палиперидон (9-гидроксирисперидон) является метаболитом рисперидона, что вызывает ассоциацию между новым препаратом с другим хорошо известным пролонгированным инъекционным антипсихотиком – рисперидоном длительного действия (Рисполепт Конста). Между препаратами существуют технологические различия, которые делают возможным проведение инъекций палиперидона пальмитата 1 раз в 4 недели, в отличие от инъекций рисперидона – 1 раз в 2 недели. Для всесторонней обобщенной оценки клинических параметров нового препарата, включая сравнение с клиническими результатами инъекционного рисперидона длительного действия, был проведен анализ результатов клинических исследований палиперидона пальмитата.

Данный литературный обзор включает в себя публикации из кохрановской базы данных по исследованиям, в которых проводилась оценка или сравнение эффективности, безопасности и переносимости палиперидона пальмитата с действием других антипсихотических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения/палиперидона пальмитат/систематический обзор/мета-анализ

Comparative efficacy and tolerability of paliperidone palmitate and risperidone long-term injection

SUMMARY: A new long-term injection antipsychotic, paliperidone palmitate (Xeplion), has appeared in 2011 year in Russia. Paliperidone (9-hydroxyrisperidone) is a metabolite molecule of risperidone, which is an evident analogue to well-known long-term injection antipsychotic drug Rispolett Consta (long-term injection risperidone). There are technical differences between products, which makes it possible to use monthly injections in paliperidone palmitate instead of once in 2 weeks injections of long-term risperidone. To receive comprehensive clinical data on new product, the analysis of paliperidone palmitate clinical trials' results were arranged.

The following review includes publications from Cochrane register, dedicated to studies of paliperidone palmitate efficacy, safety and tolerability, including its comparison to other antipsychotic drugs.

KEY WORDS: schizophrenia/paliperidone palmitate/systematic review/meta-analysis Results of clinical studies of prophylactic efficacy of atypical antipsychotics and practical recommendations for prophylactic therapy in bipolar disorder will be presented in the following sections of this series of publications.

Для анализа результатов исследований палиперидона пальмитата проводился поиск публикаций по результатам клинических исследований препарата по регистру Cochrane Schizophrenia Groups's, который формируется на базе обновляемой информации из баз BIOSIS, CINAHL, Dissertation Abstracts, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYINDEX, PsycINFO, RUSSMED, Sociofile и изданий материалов конференций, по состоянию на ноябрь 2009 г. В полный кохрановский анализ включены все найденные в регистре контролируемые рандомизированные клинические исследования по палиперидона пальмитату. Где возможно и необходимо, были рассчитаны соотношения риска (RR) и доверительные интервалы 95% (CI), необходимые для анализа соотношения риск/выгода, а также взвешенные средние разности (MD) данных [1]. В данной статье приводятся выжимки по ключевым результатам анализа.

По данным проанализированных источников в пяти исследованиях с участием 2215 субъектов проводилось сравнение палиперидона пальмитата с плацебо. В группах пациентов, получавших терапию палиперидона пальмитатом ($n = 2183$, 5 RCT, RR 0,76 CI 0,70–0,84, NNTB 9 CI 7–14), число выбывших до окончания исследования было меньше, чем в группах плацебо, а вероятность достичь общего улучшения балла выше ($n = 1696$, 4 RCT, RR 0,79 CI 0,74–0,85, NNTB 7 CI 5–9). У пациентов, рандомизированных в группы получения палиперидона пальмитата, был значительно меньше риск рецидива психотического состояния ($n = 312$, 1 RCT, RR 0,28 CI 0,17–0,48, NNTB 5 CI 4–6). Пациенты, получавшие палиперидона пальмитат, меньше

нуждались в применении анксиолитических средств ($n = 2170$, 5 RCT, RR 0,89 CI 0,83–0,96, NNTB 16 CI 11–44). Также значительно реже развивались эпизоды психомоторного возбуждения или агрессии ($n = 2180$, 5 RCT, RR 0,65 CI 0,46–0,91, NNTB 39 CI 25–150). Клинически значимое повышение уровня пролактина в сыворотке крови могло наблюдаться как у мужчин, так и у женщин, принимавших палиперидона пальмитат, но ввиду высокой разнородности этих сведений объединить их в единую статистическую выборку не представилось возможным. У пациентов, получавших палиперидона пальмитат, наблюдался более высокий прирост массы тела ($n = 2052$, 5 RCT, WMD 1,34 CI 0,97 до 1,70) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В двух исследованиях с суммарной выборкой, включавшей 1969 пациентов проводилось сравнение гибких доз палиперидона пальмитата длительного действия с гибкими дозами рисперидона длительного действия. Средняя доза палиперидона пальмитата в двух исследованиях составила 73,3 и 104,6 мг, инъекции 1 раз в 4 недели, рисперидона – 35,3 и 31,7 мг каждые 2 недели, соответственно.

В группе пациентов, получавших палиперидона пальмитат, статистическая вероятность рецидива психотических симптомов была не выше, чем в группе пациентов, получавших инъекционный рисперидон длительного действия ($n = 1961$, 2 RCT, RR 1,23 CI 0,98–1,53). Пациенты, рандомизированные в группы терапии палиперидона пальмитатом, значительно реже нуждались в сопутствующей антихолинэргической терапии ($n = 1967$, 2 RCT, RR 3,62 CI 0,60–21,89).

Таблица 1. Сводка полученных результатов

Применение палиперидона пальмитата для лечения шизофрении по сравнению с инъекцией длительного действия рисперидона

Пациент или популяция: больные шизофренией

Условия: в основном амбулаторные пациенты

Вмешательство: палиперидона пальмитат

Препарат сравнения: инъекция длительного действия рисперидона

Последствия	Типичные сравнительные риски * (95% CI)					Комментарий
	Допустимый риск	Соответствующий риск	Относительный эффект (95% CI)	Число участников (исследований)	Степень выраженности (GRADE)	
	Рisperидон инъекция длительного действия	Палиперидона пальмитат				
Раннее оставление исследования – любая причина	Исследуемая популяция ¹ 333 на 1000	373 на 1000	RR 1,12 (1–1,25)	1969 (2 исследования)	⊕⊕⊕⊕ высокое	
Отмечено автором исследования		(333–416)				
Отслеживание: 13–53 недели	Умеренный ¹ 366 на 1000	410 на 1000 (366–457)				
Раннее оставление исследования – отсутствие эффективности	Исследуемая популяция ¹ 101 на 1000	136 на 1000	RR 1,35 (1,06–1,71)	1969 (2 исследования)	⊕⊕⊕⊖ умеренное ²	
Отмечено автором исследования		(107–172)				
Отслеживание: 13–53 недели	Умеренный ¹ 111 на 1000	150 на 1000 (118–190)				
Смерть	Исследуемая популяция ¹		RR 3,62 (0,6–21,89)	1967 (2 исследования)	⊕⊕⊕⊖ низкое ³	
Отмечено автором исследования	1 на 1000	4 на 1000 (1–22)				
Отслеживание: 13–53 недели	Умеренный ¹ 1 на 1000	4 на 1000 (1–22)				
Нет клинически важных изменений	Исследуемая популяция ¹ 492 на 1000	507 на 1000 (457–561)	RR 1,03 (0,93–1,14)	1587 (2 исследования)	⊕⊕⊕⊖ низкое ^{2,4}	
Число лиц, у которых счет PANSS либо увеличился либо не снизился больше чем на 30% от начала до конца исследования	Умеренный ¹					
	487 на 1000	502 на 1000 (453–555)				
Отслеживание: 13–53 недели						
Рецидив: повторное проявление психотических симптомов	Исследуемая популяция ¹ 118 на 1000	145 на 1000 (115–180)	RR 1,23 (0,98–1,53)	1961 (2 исследования)	⊕⊕⊕⊖ умеренное ⁵	
Отмечено автором исследования как нежелательное явление	Умеренный ¹					
Отслеживание: 13–53 недели	135 на 1000	166 на 1000 (132–207)				
Стоимость	См, комментарий	См, комментарий	Не может быть оценена	–	Не сообщалась	
Качество жизни, связанное со здоровьем	См, комментарий	См, комментарий	Не может быть оценена	–	Не сообщалось	

Замечание: CI: доверительный интервал; RR: соотношение рисков.

Степень выраженности:

Высокая: вероятность того, что дальнейшие исследования изменят данную оценку, незначительна; умеренная: вероятно, дальнейшие исследования окажут важное влияние на данную оценку и могут ее изменить; низкая: очень вероятно, что дальнейшие исследования изменят эту оценку; очень низкая: отсутствие уверенности в данной оценке.

¹ Это медианное значение риска по данным исследований, включенных в обзор² Асимметричные данные.³ Статистически незначимо, но требуется дополнительная оценка для верификации результата.⁴ Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) в основном используется в научных исследованиях, а не в клинической практике, поэтому это косвенная мера отсутствия клинически значимых изменений.⁵ В обоих исследованиях рецидивы учитывались в качестве нежелательного явления.

* Основа принятого риска (например, медианный риск контрольной группы для исследований) приводится в виде ссылки. Соответствующий риск (и его доверительный интервал 95%) основан на принятом риске по сравнению с группой сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% CI).

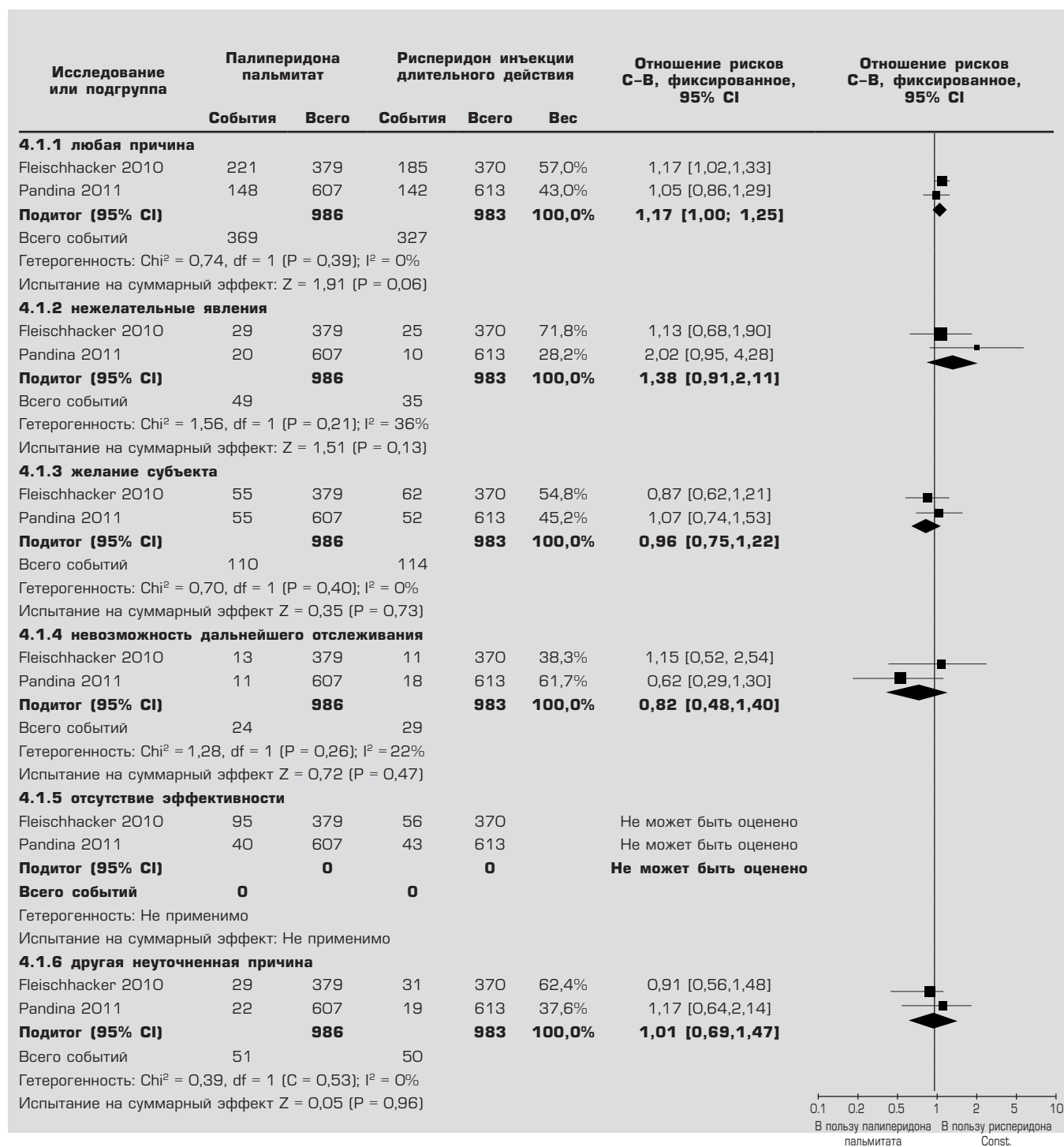


Рисунок 1. Выход из исследования по любой причине.

Заключение

Новый инъекционный атипичный антипсихотик длительного действия палиперидона пальмитат (Ксеплион) продемонстрировал высокую эффективность относительно плацебо в международных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях; спектр нежелательных явлений был сопоставим с та-

ковым у рisperидона и перорального палиперидона, включая низкую частоту экстрапирамидных расстройств, но более значительное повышение массы тела и случаи тахикардии и повышения пролактина по сравнению с плацебо. Инъекции палиперидона пальмитата 1 раз в 4 недели в диапазоне рассчитанных средних доз 70–110 мг были сопоставимы по эффективности и переносимости с двухнедельными инъекциями рisperидона (в рассчитанной средней дозе 35 мг).

Литература

Nussbaum A.M., Stroup T.S. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012s. Art. No.: CD008296. doi:10.1002/14651858.CD008296.pub2.