

Применение инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия в терапии шизофрении (обзор литературы)

Костерин Д.Н.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья представляет собой обзор данных современной литературы по применению инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия в терапии больных шизофренией. Прием поддерживающей терапии антипсихотическими препаратами – важный фактор профилактики рецидивов шизофрении. Назначение инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия способствует улучшению комплаенса, приводит к значительному снижению болезненности, смертности, улучшению качества жизни и сокращению как прямых, так и косвенных затрат на лечение. В обзоре выделены основные причины перевода пациентов на терапию пролонгированными формами антипсихотиков. Представлены отдельные данные о сравнении эффективности и безопасности применения пролонгированных инъекционных антипсихотиков старого и нового поколений. Вместе с тем в обзор включены мнения самих пациентов по отношению к терапии инъекционными антипсихотическими препаратами пролонгированного действия.

Проанализированные данные позволяют судить не только о терапевтической эффективности антипсихотических препаратов, но и об их фармакоэкономической выгоде. Проведенный литературный анализ дал возможность выделить группу пациентов, для которых назначение инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия является наиболее приоритетным. Разработка инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия второго поколения способна стать залогом успешной терапии пациентов, страдающих шизофренией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотические препараты длительного действия, шизофрения, рецидив, качество жизни, комплаенс.

КОНТАКТ: dmitrykosterin@bk.ru

Шизофрения – это тяжелое хроническое инвалидизирующее заболевание, которым страдает около 1% популяции. Согласно официальной статистике, в России зарегистрировано более 550 тысяч больных шизофренией, из которых около 300 тысяч человек являются инвалидами. Примерно у 10% больных наблюдаются суицидальные попытки. Экономические затраты на лечение больных шизофренией в России составляют 5 млрд рублей в год [2, 3].

Высокая частота обострений психических заболеваний остается актуальной проблемой психиатрической помощи. Улучшение только этого показателя может привести к значительному снижению болезненности, смертности, повышению качества жизни и сокращению как прямых, так и косвенных затрат на лечение [28]. Известно, что качество отдаленных исходов шизофрении зависит от ранних психофармакологических вмешательств и успешной профилактики рецидивов [13, 34]. Прием поддерживающей антипсихотической терапии – важный фактор предупреждения обострений шизофрении [1, 5, 14, 20, 27]. Выбор оптимального вида противорецидивного воздействия при шизофрении определяется множеством факторов. Эффективный антипсихотический препарат должен воздействовать на продуктивную и негативную симптоматику, препятствовать развитию обострения, а также иметь хорошую переносимость и удобство приема [1, 5, 6, 8].

Проведенные исследования обнаружили: две трети пациентов частично или полностью не соблюдают предписанный режим лечения [12, 25, 38], 67% пациентов на протяжении года имеют периоды пропусков терапии различной длительности [45]. Риск развития обострения симптомов шизофрении после прекращения лечения ежемесячно увеличивается на 10%: у 80% больных, прекративших прием поддерживающей терапии, обострение наступает в течение перво-

го года, у 100% пациентов – в течение последующих 3-х лет [17]. Кроме прямого ухудшения психического состояния больного, социальной, трудовой и семейной дезадаптации, очередной рецидив заболевания приводит к возрастанию суицидального риска и существенному увеличению стоимости терапии [16–18, 22, 30]. У пациентов, нерегулярно принимающих поддерживающую терапию, наблюдается циклическое течение болезни с улучшениями симптомов заболевания и психосоциального функционирования в ответ на антипсихотическую терапию и последующими периодами быстрого ухудшения симптомов и социальной дезадаптации при ее прекращении. Психосоциальное функционирование таких пациентов имеет тенденцию к снижению с каждым обострением, а подобное течение болезни становится предиктором развития терапевтической резистентности [9, 15, 31, 41, 44]. Результаты европейского исследования StoRMi и ранние данные австралийских клиник демонстрируют: причиной перевода на пролонгированную инъекционную форму рисперидона с пероральных атипичных антипсихотиков является, прежде всего, проблема несоблюдения режима лечения, приводящая к недостаточной эффективности и плохой переносимости терапии [32, 33, 37]. S. Heres, J. Hamann et al. (2008) выделили основные факторы, предопределяющие необходимость назначения инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия: 1 – риск агрессии по отношению к окружающим; 2 – некомплаентность в прошлом; 3 – суицидальный риск; 4 – рецидив в прошлом; 5 – первичный опыт применения депонированных нейрорептиков; 6 – информированность пациента о необходимости постоянного приема поддерживающей терапии; 7 – необходимость использования 2-х антипсихотических препаратов одновременно; 8 – высокий уровень образования пациента; 9 – вы-

сокий уровень понимания болезни; 10 – хороший терапевтический альянс между пациентом и лечащим врачом; 11 – первый психотический эпизод [26]. Кроме того, по мнению большинства исследователей, в случаях, когда у пациента подозревается (скрытый некомплаенс) или отчетливо прослеживается (открытый некомплаенс) несоблюдение режима терапии, показано назначение инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия [19, 43]. В настоящее время разработана и имеет место следующая концепция назначения инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия: после 2-х или более обострений симптомов шизофрении в течение 18 месяцев пациенту рекомендуется назначение пролонгированного атипичного антипсихотика [19, 21, 23].

Депонированные формы нейролептиков были разработаны в 60-е годы XX века с целью улучшения приверженности к режиму терапии пациентов, страдающих хроническими психическими заболеваниями (Simpson, 1984). Считается, что применение инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия первого и второго поколений имеет определенное преимущество над пероральными антипсихотическими препаратами. К ним относятся: длительный интервал между введениями необходимой дозы препарата, возможность отслеживать пропуски приема поддерживающей терапии (неявка на очередную инъекцию), улучшение переносимости вследствие отсутствия пиков и колебаний концентрации препарата в плазме крови. Особенности фармакокинетики инъекционных пролонгированных форм антипсихотических препаратов обеспечивают более постоянную и стабильную концентрацию препарата в крови, дают возможность титровать эффективную дозу препарата до минимальной. Glazer и Kane (1992), проведя сравнительный анализ частоты развития поздней дискинезии у лиц, принимающих пероральные и инъекционные пролонгированные формы препаратов, пришли к выводу о сопоставимости частоты развития неблагоприятных нежелательных явлений. Кроме того, было выявлено, что по сравнению с таблетированными формами, инъекционные антипсихотические препараты длительного действия обладают несколько большей клинической эффективностью из-за отсутствия у них «абсорбционного метаболизма», связанного с всасыванием активного вещества из желудочно-кишечного тракта при приеме per os [10, 12, 29, 35, 36, 38, 42]. Также заслуживает особого внимания невысокая частота самопроизвольного прекращения дюрантной терапии (порядка 14% лиц), в то время как при использовании пероральных антипсихотических препаратов уровень отказов составляет 40–60% (Thornley & Adams, 1998).

К настоящему времени уже разработаны и успешно применяются в психиатрической практике инъекционные антипсихотические препараты пролонгированного действия второго поколения. Следует отметить, что пока мы не владеем результатами ни одного рандомизированного контролируемого клинического исследования для сравнения эффективности, безопасности и переносимости применения инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия первого и второго по-

колений у больных шизофренией. В 2011 году исследователями была предпринята попытка сравнить эффективность и безопасность применения антипсихотических препаратов пролонгированного действия первого и второго поколений для лечения больных шизофренией по имеющимся литературным данным. Были проанализированы данные, полученные путем поиска в PubMed (результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия первого поколения – галоперидола деканата, бромперидола деканата и флуфеназина деканата и инъекционного антипсихотического препарата длительного действия второго поколения палиперидона пальмитата) [24]. Проведенный анализ подтвердил благоприятное соотношение пользы к риску для пациентов, получающих инъекционные пролонгированные формы антипсихотиков, а также эффективность назначения терапии пролонгированными инъекционными препаратами с целью предотвращения возникновения рецидивов по сравнению с плацебо. Выраженность экстрапирамидной симптоматики и других двигательных расстройств, таких как поздняя дискинезия, оказалась более значительной для антипсихотических препаратов пролонгированного действия первого поколения, тогда как применение палиперидона пальмитата было ассоциировано со снижением риска развития этих симптомов.

Применение инъекционных пролонгированных форм антипсихотических препаратов также продемонстрировало фармакоэкономическое преимущество проведения такой терапии. В качестве примера следует привести исследование, проведенное в США, с использованием базы данных MarketScan® (с 1 января 2004-го по 31 марта 2008 года), содержащей сведения о пациентах, страдающих шизофренией в возрасте до 65 лет [40]. Оценивалось влияние терапии инъекционными пролонгированными формами антипсихотических препаратов на такие параметры, как изменение сроков госпитализации, средней ее продолжительности и стоимости. В результате анализа имеющихся данных было обнаружено значительное снижение затрат при использовании терапии инъекционными пролонгированными формами антипсихотических препаратов: у этих пациентов ($n = 147$) число психиатрических госпитализаций на инициальном этапе сократилось с 49,7 до 22,4% ($P < 0,001$), а средняя продолжительность госпитализации сократилась с 7,3 до 4,7 дней ($p = 0,05$). Всего расходы на здравоохранение сократились с 11111 до 7884 долл. ($P < 0,05$), что обусловлено значительным снижением затрат на психиатрическую госпитализацию с 5384 до 2538 долл. ($P < 0,05$).

Особый интерес представляют данные, касающиеся мнения самих пациентов о терапии инъекционными пролонгированными формами антипсихотических препаратов. Во Франции был проведен опрос пациентов, получающих инъекционные антипсихотические препараты (как типичные, так и атипичные) пролонгированного действия на протяжении 3-х месяцев в качестве поддерживающей терапии [11]. Пациентов опрашивали профессиональные интервьюеры во время амбулаторных визитов в клинику. В общей сложности было интервьюировано 206 пациентов в 19 центрах.

Из 95% пациентов, ранее получавших терапию пероральными антипсихотическими препаратами несколько раз в день, 47% считало перевод на терапию пролонгированными инъекционными антипсихотическими препаратами для себя более благоприятным, 35% пациентов предпочло бы прием таблетированных препаратов per os, 7% – прием препаратов в виде растворов per os, 1% – прием таблетированных препаратов с медленным высвобождением per os и 10% не выразило никакого предпочтения. Более 2/3 опрошенных (67%) сообщило, что, по их мнению, лечение инъекционными препаратами пролонгированного действия оказалось лучше, чем они считали раньше, а 51% пациентов счел такую терапию более эффективной по сравнению с другими видами лечения. Кроме того, большая часть пациентов (70%) во время каждого визита в центр для проведения инъекции отмечала наличие поддержки со стороны медицинского персонала и врача, которая помогала им сохранять приверженность к проводимой терапии. 49% пациентов высказали мнение о том, что терапия инъекционными пролонгированными препаратами положительно скажется на их планах на будущее и дальнейшей трудовой деятельности.

Важная информация о сравнительных преимуществах и недостатках применения того или иного антипсихотического препарата пролонгированного действия поступает из опыта применения этих препаратов в рутинной клинической практике. Одним из последних зарегистрированных инъекционных анти-

психотических препаратов пролонгированного действия стал палиперидона пальмитат. На этот препарат возлагается много надежд, учитывая возможность его применения как для купирования острых психотических состояний, так и для использования в качестве поддерживающей терапии. Однако пока имеется ограниченное число публикаций, касающихся применения палиперидона пальмитата в рутинной клинической практике [4]. При этом уже сейчас обращают на себя внимание особенности механизма действия этого препарата и скорость наступления антипсихотического эффекта; особый интерес вызывают сообщения о возможности возникновения аффективных колебаний у пациентов, длительно получающих данное лекарство без собственно симптомов шизофрении. Сравнительно недавно появились данные об успешности применения палиперидона пальмитата у пациента, страдавшего шизофренией с частыми обострениями и быстро нарастающей негативной симптоматикой [4].

Учитывая большой потенциал указанного препарата, становится еще более интересным дальнейшее накопление данных о применении препарата в рутинной клинической практике.

Сочетание эффективности и благоприятного профиля переносимости атипичного антипсихотика с преимуществами пролонгированной инъекционной формы выпуска препарата – новая важная ступень в лечении шизофрении, способная стать залогом будущего успеха.

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. / Лечение психически больных – 1988. – М.: Медицина.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Козырев В.Н. и др. Стоимостной анализ бремени шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – Т. 12. – № 3. – С. 46–55.
3. Гурович И.Я., Голланд В.Б., Сон И.М. и др. / Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006 гг.). – М. – 2007. – С. 252–322.
4. Костерин Д.Н. Применение палиперидона пальмитата в терапии параноидной шизофрении с частыми обострениями (клинический случай) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013 – Т. 15. – № 2. – С. 36–39.
5. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // РМЖ. – 2002. – Т. 10. – № 12–13.
6. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В. Конста (рисперидон-микросферы) – первый атипичный антипсихотик пролонгированного действия (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 5.
7. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4.
8. Степанчук Ю.Б., Костерин Д.Н., Иванов М.В. Применение пролонгированных инъекционных антипсихотиков для поддерживающей терапии больных шизофренией: показания, эффективность (обзор литературных данных) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2011. – N 3. – С. 8–11.
9. Adams C.E. and Eisenbruch M. Depot fluphenazine for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2000. – Vol. 2. – CD000307.
10. Barnes T.R., Curson D.A. Long-term depot antipsychotics: a risk-benefit assessment // Drug Saf. – 1994. – Vol. 10 – P. 464–479.
11. Caroli F., Raymond P., Izard I. et al. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication // Patient Prefer Adherence. – 2011. – Vol. 5. – P. 165–171.
12. Cramer J.A., Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders // Psychiatric Services. – 1998. Vol. 49. – P. 196–201.
13. Crow T.J., McMillan J.F., Johnson A.L. et al. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia: II. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // Br. J. Psychiatry. – 1986. – Vol. 148. – P. 120–127.
14. Csernansky J.G., Newcomer J.W. Maintenance Drug Treatment for Schizophrenia // In Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds.), Raven Press, New York). – 1995. – Chapter 107. – P. 1267–1276.
15. Curson D.A., Barnes T.R., Bamber R.W. et al. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. II. The incidence of compliance problems, side-effects, neurotic symptoms and depression // Brit. J. Psychiatry. – 1985. – Vol. 146. – P. 469–474.
16. Davis J.M. Maintenance therapy and the natural course of schizophrenia // J. Clin. Psych. – 1985. – Vol. 46. – P. 18–21.
17. Davis J.M., Kane J.M., Marder S.R. et al. Dose response of prophylactic antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. – 1993. – Vol. 54 (Suppl.). – P. 24–30.
18. Davies L.M., Drummond M.F. Economics and schizophrenia: the real cost // Br. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 25. – P. 18–21.
19. Davis J.M., Matalon L., Watanabe M.D. et al. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy // Drugs. – 1994. – Vol. 47. – P. 741–773.
20. Doering S., Muller E., Kopcke W. et al. Predictors of relapse and rehospitalisation in schizophrenia and schizoaffective disorder // Schizophrenia Bulletin. – 1998. – Vol. 4. – P. 87–98.
21. Edwards N.C., Rupnow M.F., Pashos C.L. et al. Costeffectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US // Pharmacoeconomics. – 2005. – Vol. 23. – P. 299–314.
22. Gitlin M., Nuechterlein K., Subotnik K. et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 1835–1842.
23. Glazer W.M., Ereshefsky L. A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in 'revolving door' schizophrenic patients // J. Clin. Psychiatry. – 1996. – Vol. 57. – P. 337–345.
24. Gopal S., Berwaerts J. et al. Number needed to treat and number needed to harm with paliperidone palmitate relative to long-acting haloperidol, bromperidol, and fluphenazine decanoate for treatment of patients with schizophrenia // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2011. – Vol. 7. – P. 93–101.
25. Hegarty D.J., Baldessarini R.J., Tohen M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 1409–1416.
26. Heres St., Hamann J., Mendel R. et al. Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy. A cluster analysis // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2008. – Vol. 32. – P. 1987–1993.
27. Kane J. & Lieberman J.A. Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia // In: Psychopharmacology: The Third Generation of Progress: The Emergence of Molecular Biology and Biological Psychiatry (ed. H.Y. Meltzer). – 1987. – P. 1103–1109.
28. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia // European Neuropsychopharmacology. – 1998. – Vol. 8. – P. 55–66.
29. Kane J.M., Davis J.M., Schooler N. et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 554–560.
30. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64 (Suppl.). – P. 5–19.

31. Keith S.J., Kane J.M., Turner M. et al. Academic highlights: guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – P. 120–131.
32. Lambert T.J., Emmerson B., Hustig H. et al. On behalf of the e-STAR Study Group. Evaluation of Australian patients from the e-STAR survey considered for initiation on a long acting novel antipsychotic (LANA) – a retrospective analysis // Poster presented at WPA section of Epidemiology and Public Health. – Brisbane Australia. – 5–7 July. – 2005.
33. Lambert T. Selecting patients for long-acting novel antipsychotic therapy // Australas Psychiatry. – 2006. – Vol. 14(1). – P. 38–42.
34. Loebel A., Lieberman J., Alvir J. et al. Time to treatment response in successive episodes of early onset schizophrenia // Schizophr. Res. – 1995. – Vol. 15. – P. 158.
35. Marder S.R., Midha K.K., Van Putten T. et al. Plasma levels of fluphenazine in patients receiving fluphenazine decanoate: relationship to clinical response // Br. J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 158. – P. 658–665.
36. Midha K.K., Hubbard J.W., Marder S.R. et al. Impact of clinical pharmacokinetics on neuroleptic therapy in patients with schizophrenia // J. Psychiatry Neurosci. – 1994. – Vol. 19. – P. 254–264.
37. Moller H.J., Llorca P.M., Sacchetti E. et al. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies // International Clin. Psychopharmacology. – 2005. – Vol. 20. – P. 121–130.
38. Nayak R.K., Doose D.R., Nair N.P. The bioavailability and pharmacokinetics of oral and depot intramuscular haloperidol in schizophrenic patients // J. Clin. Pharmacol. – 1987. – Vol. 27. – P. 144–150.
39. Oehl M., Hummer M., Fleischacker W. Compliance with antipsychotic treatment // Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum. – 2000. – Vol. 102. – P. 83–86.
40. Peng X., Ascher-Svanum H., Faries D. et al. Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Clinicoecon Outcomes Res. – 2011. – Vol. 3. – P. 9–14.
41. Sheitman B.B., Lieberman J.A. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia // J. Psychiatric Research. – 1998. – Vol. 32. – P. 143–150.
42. Guraishi S., Adams C., Fenton M. et al. A systematic review of all maintaining depots in the treatment of people with schizophrenia // Cochrane Library: Abstract presented in 10th Biennial Congress on Schizophrenia (Feb 2000, Switzerland, Davos). – 2001.
43. Waddell L. and Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review // The British Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 195. – P. 43–50.
44. Weiden P.J., Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1995. – Vol. 21 (suppl. 3). – P. 419–429.
45. Williams C.L., Johnstone B.M., Kesterson J.G. et al. Evaluation of antipsychotic and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia // Medical Care. – 1999. – Vol. 37. – P. AS81–6.

The use of injectable long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia (review of literature data)

Kosterin D.N.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

SUMMARY. This article represents the summary of literature data devoted to administration and usage of injectable antipsychotic drugs with prolonged action during schizophrenic patients' treatment. Method of maintained therapy with antipsychotic drugs is an important way to prevent schizophrenia relapses. Administration of the injectable antipsychotic drugs with prolonged action favours the compliance enhancement, leads to the significant decrease of sickness, mortality rate, improvement of life quality, decay of the direct and indirect treatment costs. This summary shows the main reasons of the patients' transfer to therapy with the antipsychotic drugs with prolonged action. The data below allows to predetermine not only about the therapeutic effectiveness of the antipsychotic drugs, but also about their pharmacoeconomic benefit. There is also particular data on comparison of the effectiveness and safety of usage of the antipsychotic drugs with prolonged action of both of the old and new generations. However, the review includes the perceptions of the patients to therapy injectable antipsychotic drugs.

The literature analysis shown allows to determine a patients' group for which administration of the injectable antipsychotic drugs with prolonged action is number one priority. Design and development of the injectable antipsychotic drugs with prolonged action of the 2nd generation can become a guarantee of the successful therapy of schizophrenic patients.

KEY-WORDS: long acting injectable antipsychotic, schizophrenia, relapse, quality of life, compliance.

CONTACT: dmitrykosterin@bk.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город		улица			
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

