

Применение инъекционного пролонгированного рisperидона и пероральных антипсихотиков у пациентов с шизофренией: результаты 12-месячного проспективного неинтервенционного исследования InORS (расширенный реферат)

Шрайнер А., Свенссон А., Уапенаар Р., Шерубин П., Принсет П., Серадзинова Л., Зинк М.*

РЕЗЮМЕ: Цель. Сравнение клинических исходов среди пациентов с шизофренией, получающих пролонгированный инъекционный рisperидон (RLAT) и пероральные антипсихотики (oAP).

Методы. Научная группа Международного наблюдательного реестра больных шизофренией (InORS, International Observational Registry on Schizophrenia) провела исследование с гибкими дозами впервые назначаемых oAP и RLAT у пациентов с шизофренией. В анализ вошли ретроспективные данные о госпитализации за 6 месяцев и проспективные данные за 12 месяцев, касающиеся использования медикаментов, клинических исходов и переносимости. В качестве конечных точек эффективности использовались характеристики госпитализации, балл по Шкале глобального клинического впечатления при шизофрении (CGI-SCH), балл по Шкале глобального функционирования (GAF). Кроме того, проанализированы схемы назначения лекарственных средств.

Результаты. Проанализированы данные 1083 пациентов (561 в группе RLAT, 522 в группе oAP). На исходном уровне пациенты в группе RLAT имели более высокую тяжесть симптомов, более выраженное функциональное снижение и более низкую комплаентность. Процент госпитализированных пациентов был сопоставим в обеих группах, средняя продолжительность госпитализации уменьшалась после начала лечения RLAT и oAP. Разница в продолжительности госпитализации между ретроспективным и проспективным периодами была значительно больше в группе RLAT ($p = 0,002$). Среднее изменение балла по шкале CGI-SCH по сравнению с исходным уровнем было более выраженным в группе RLAT по общему баллу, позитивной и негативной подшкалам ($p < 0,05$). Среднее функциональное улучшение по сравнению с исходным уровнем было значительно выше в группе RLAT ($p < 0,001$).

Выводы. В группе RLAT наблюдалась меньшая продолжительность госпитализации и более благоприятные симптоматические и функциональные клинические исходы (по сравнению с группой oAP). Частая смена лекарственной терапии была связана с менее благоприятными исходами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероральные антипсихотики, пролонгированный рisperидон, длительная терапия, обсервационное исследование, шизофрения.

Введение

В недавних мета-анализах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) больных шизофренией показаны противоречивые результаты. В частности, обнаружены противоречия в межгрупповых различиях по частоте рецидивов и выраженности психотических симптомов среди пациентов, получающих пероральные антипсихотики и пролонгированные инъекционные антипсихотики второго поколения [6, 15, 18]. Пролонгированный инъекционный рisperидон (RLAT), применяемый 1 раз в 2 недели, является одобренным средством для противорецидивной терапии шизофрении [5, 22]. В ряде РКИ показано преимущество RLAT над другими антипсихотиками второго поколения [7]. У пациентов с шизофренией, получавших RLAT в течение двух лет, показаны более длительный межрецидивный период и более низкая частота рецидивов по сравнению с пациентами, получавшими кветиапин [7]. У пациентов с двойным диагнозом шизофрении и злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) 6-месячное лечение RLAT привело к более выраженному симптоматическому улучшению и менее интенсивно-

му употреблению ПАВ по сравнению с группой депонированного зуклопектиксолола (антипсихотик первого поколения). При этом число госпитализаций было сопоставимым в обеих группах [24].

Неинтервенционные обсервационные исследования могут лучше, чем РКИ отражать повседневную клиническую практику. Во многих таких исследованиях показано преимущество RLAT при профилактической (противорецидивной) терапии. В крупном 12-месячном проспективном исследовании ($n = 1859$) в группе монотерапии RLAT показана меньшая частота госпитализаций по сравнению с группой терапии, отличной от RLAT (скорректированное отношение рисков 0,50) и группой других пролонгированных инъекционных антипсихотиков (скорректированное отношение рисков 0,49) [8]. У пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством в международном исследовании e-STAR после назначения RLAT наблюдалось значительное улучшение по показателям тяжести заболевания и глобального функционирования ($p < 0,001$) [16, 21]. Количество госпитализаций значительно уменьшилось после начала терапии RLAT в выборках e-STAR [1, 16, 21], а также в натуралистическом исследовании по данным историй болезни,

* Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R., Cherubin P., Princet P., Serazetdinova L., Zink M. The World Journal of Biological Psychiatry, 2014; 15:534–545

проведенном в Финляндии [2]. В крупном когортном исследовании ($n = 2588$) у пациентов с первым психотическим эпизодом назначение депонированных форм было связано с меньшей частотой повторной госпитализации и лучшей комплаентностью по сравнению с пероральными антипсихотиками [26].

Материалы и методы

На основании данных InORS проведено мультицентровое открытое неинтервенционное исследование гибких дозировок RLAT и оАР, впервые назначаемых пациентам с шизофренией. Исследование включало ретроспективный анализ частоты госпитализации за 6 месяцев до исходного уровня, а также 12-месячный проспективный период наблюдения, в ходе которого оценивались использование медикаментов, клинические исходы и переносимость терапии. Исследование проводилось с июня 2009 г. по март 2012 г. в 143 центрах в Европе, Африке и на Ближнем Востоке. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, которые соответствуют правилам надлежащей клинической практики.

Пациенты

В исследование отбирались взрослые пациенты (возраст не менее 18 лет) с диагнозом «шизофрения», для которых были доступны ретроспективные клинические данные за период более 6 месяцев. За 2 недели до включения в исследование участникам должна была быть назначена ранее не использованная терапия RLAT или оАР, включавшая как антипсихотики второго поколения (АВП), так и антипсихотики первого поколения (АПП). Пациенты исключались из исследования, если в анамнезе имелись сведения о злокачественном нейролептическом синдроме, а также если выполнялись критерии терапевтически резистентной шизофрении (недостаточное реагирование на два и более адекватных курса терапии АВП и/или клозапином).

Терапия проводилась в соответствии с обычными стандартами оказания помощи в стране-участнице. Выбор лечения осуществлялся лечащим врачом независимо от исследования в соответствии с рутинной клинической практикой. Дозировка RLAT или оАР определялась лечащим врачом индивидуально.

Методы оценки

Оценка пациентов проводилась, начиная с исходного уровня (день назначения нового оАР или RLAT). Данные по госпитализациям собирались в ходе ретроспективного анализа амбулаторных карт за последние 6 месяцев. Проспективные данные об эффективности и переносимости собирались в течение 12 месяцев после начала терапии RLAT или оАР. Проспективная оценка выполнялась на исходном уровне, а также в месяцы 1, 3, 6, 9 и 12.

Конечные точки эффективности включали частоту госпитализаций, тяжесть симптомов (по Шкале глобального клинического впечатления при шизофрении, CGI-SCH) [9], а также уровень функционирования (по шкале Глобальной оценки функционирования, GAF). Шкала CGI-SCH включает пять осей симптомов: позитивные симптомы (галлюцинации, бред,

причудливое поведение и др.), негативные симптомы (аффективное уплощение, абулия, ангедония и др.), депрессивные симптомы (подавленность, грусть, безнадежность и др.), когнитивные симптомы (нарушение концентрации внимания, памяти и др.), а также общую тяжесть состояния. По каждой оси устанавливается оценка по семибалльной шкале Ликерта (чем выше балл, тем выше тяжесть симптомов). Шкала GAF, валидизированная на пациентах с шизофренией [25], используется для оценки функционирования (от 1 до 100). Показатель « ≤ 50 » отражает серьезное функциональное снижение, «51–60» – умеренное нарушение, « > 60 » – легкое нарушение или отсутствие такового. На исходном уровне также регистрировались занятость и жилищно-бытовые условия пациентов.

При оценке использования медикаментов оценивалось изменение схемы лечения и комплаентность по Шкале приверженности лечению (Compliance Rating Scale, CRS) от 1 до 7 баллов [13]. Для оценки удовлетворенностью терапией использовался 7-балльный Опросник удовлетворенностью лечением (Medication Satisfaction Questionnaire, MSQ). Опросник MSQ был валидизирован на пациентах с шизофренией, получающих антипсихотики [27].

В ходе оценки безопасности и переносимости регистрировались возникающие после начала лечения нежелательные явления (НЯ), изменение массы тела, а также болезненность в месте инъекции (у пациентов в группе RLAT). Интенсивность болезненных ощущений оценивалась по шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (наиболее тяжелая боль).

Статистический анализ

Все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу RLAT или оАР, были включены в популяцию ITT (intent-to-treat, популяция пациентов, начавших получать лечение). Внутри популяции RLAT пациенты сравнивались по месту инъекции (большая ягодичная мышца, дельтовидная мышца). Пациентов, у которых после исходного уровня менялась терапия, разбивали на соответствующие категории. При анализе схем лечения использовали два периода: R (терапия RLAT) или O (терапия, отличная от RLAT). Регистрировали следующие схемы замены терапии: R, O, R–O, O–R, R–O–R, O–R–O и т. д. Любой пациент, прекративший лечение до окончания проспективного периода, подвергался анализу с использованием соответствующей схемы замены терапии до момента прекращения лечения.

Процент пациентов, у которых наблюдалось ухудшение состояния или произошла госпитализация в проспективном периоде, определяли по методу выживаемости Каплана – Мейера. Клиническое ухудшение также оценивали по проценту пациентов, которым потребовалось усиленное наблюдение, а также по проценту пациентов, у которых общий балл по шкале CGI-SCH увеличился на 2 и более (увеличение общего балла CGI-SCH на 2 и более ранее было определено как показатель рецидива [11]). Различия между исходным уровнем и уровнем после окончания 12-месячного периода лечения оценивали с использованием знакового рангового критерия Уилкоксона. Межгрупповые различия (RLAT в сравнении с оАР) оценивали с помощью двухстороннего критерия Уилкоксона, при этом использовали порог статистической достоверности $p < 0,05$.

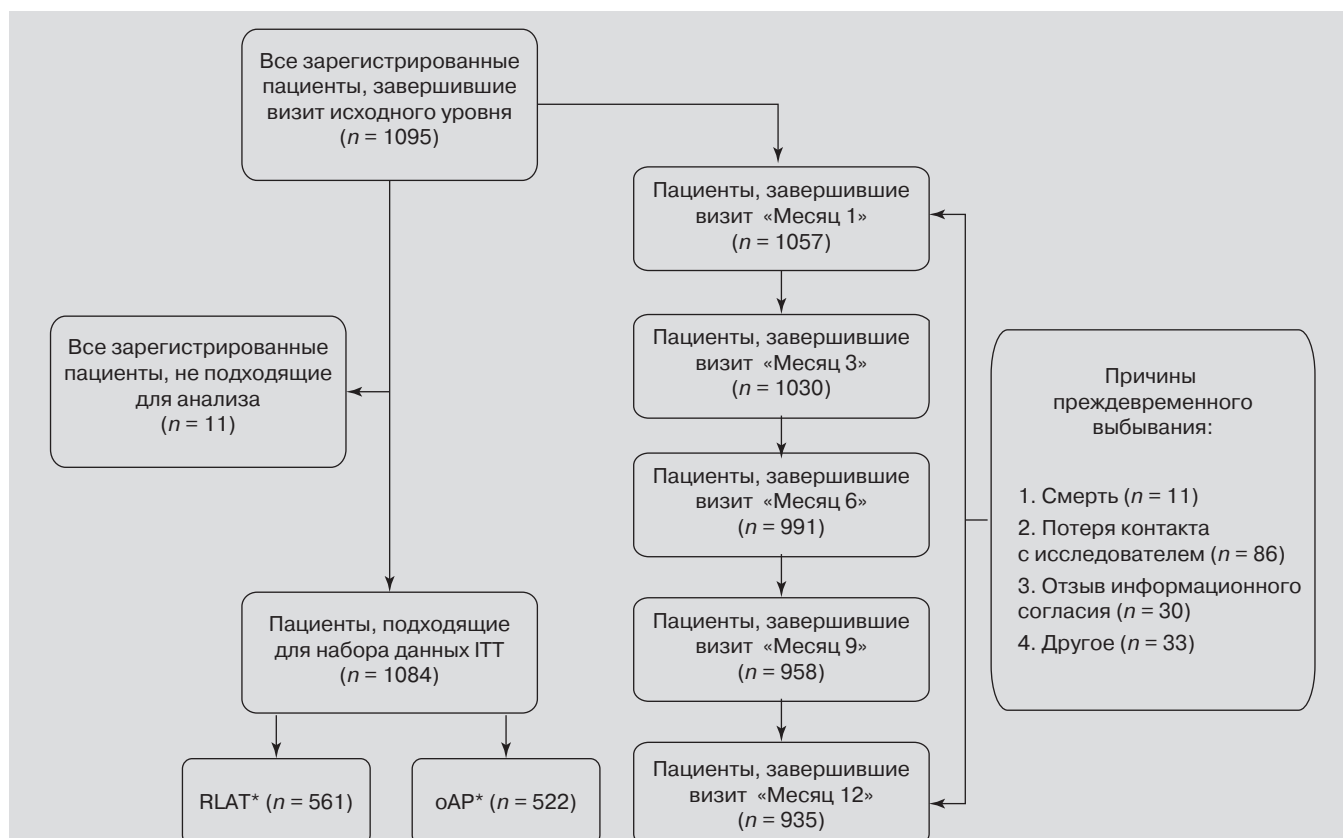


Рисунок 1. Распределение пациентов и информация о завершении исследования или выбывания из исследования

*Один пациент мужского пола получал флуфеназина деканоат на исходном уровне, а также в течение 14 дней после него. Он не использовал ни RLAT, ни oAP. Этот пациент был удален из анализа исходного уровня и анализа терапии на исходном уровне. Данные этого пациента использованы в анализе замены терапии. oAP = пероральный антипсихотик; RLAT = пролонгированный инъекционный рisperидон.

Результаты

Пациенты

В исследование включены сведения о 1095 пациентах¹. 12 из них впоследствии были признаны непригодными для включения в анализ (рис. 1). Исходные характеристики когорты ИТТ приведены в табл. 1. На исходном уровне тяжесть симптомов и степень функционального снижения были выше в группе RLAT (значительно более высокий общий балл CGI-SCH и более низкий балл GAF). Схожим образом злоупотребление ПАВ было более частым в группе RLAT. Применение сопутствующих медикаментов было схожим в группах RLAT и oAP, включая бензодиазепины/гипнотики (30,8 и 32,8 %), антихолинергические корректоры (23,9 и 20,3%), антидепрессанты (19,1 и 24,7 %), соматотропные средства (14,6 и 15,7 %) и нормотимики (8,6 и 10,0 %).

Визит на месяце 12 завершили 935 пациентов (85,4 %). Выявлены следующие причины преждевременного выбывания: потеря контакта с врачом-исследователем ($n = 86$, 7,9 %), отзыв согласия ($n = 30$, 2,7 %), смерть ($n = 11$, 1,0 %), другое ($n = 33$, 3,0 %). Частота и причины преждевременного выбывания были сопоставимы в обеих группах.

¹ Примечание ред.: Из них 153 пациента были включены в РФ.

Использование медикаментов

Среди 522 пациентов в группе oAP ABП использовались у 494 пациентов (94,6 %): пероральный рisperидон (24,1 %), суточный пероральный пролонг палиперидона (18,0 %), арипипразол (16,1 %), кветиапин (11,3 %), оланзапин (10,3 %), zipразидон (5,9 %). АПП использовались у 28 пациентов (5,4 %): галоперидол (1,3 %), перфеназин (0,8 %), зуклопентиксол (0,8 %), трифлуоперазин (0,6 %). Среди пациентов в группе RLAT у 219 (39,0 %) препарат вводился в дельтовидную мышцу, у 332 пациентов (59,2 %) – ягодичную мышцу, у 10 пациентов (1,8 %) – попеременно в ягодичную и дельтовидные мышцы. Несмотря на рекомендации во вкладыше-инструкции к препарату, только у 133 пациентов (23,7 %) после начала терапии RLAT в проспективном периоде не проводилась дополнительная терапия oAP.

Отмена или замена исходно назначенной терапии выполнена у 194 пациентов в группе RLAT (34,6 %) и 198 пациентов в группе oAP (37,9 %). Средняя продолжительность терапии препаратом, использованным на исходном уровне, составила $261,0 \pm 139,8$ дней в группе RLAT и $261,4 \pm 137,7$ дней в группе oAP. Среди пациентов RLAT средняя продолжительность исходной терапии RLAT составила $272,0 \pm 141,2$ дней с инъекциями в дельтовидную мышцу и $251,4 \pm 139,8$ дней с инъекциями в ягодичную мышцу (статистически незначимое различие). Средняя доза была сопо-

Таблица 1. Исходные характеристики когорты ITT

	RLAT (n = 561)	oAP (n = 522)
Пол		
Мужской	346 (61,7 %)	215 (38,3 %)
Женский	262 (50,2 %)	260 (49,8 %)
Возраст (годы)	42,5±12,9	41,9±13,3
95 % ДИ	41,4; 43,5	40,7; 43,0
Диагноз параноидной шизофрении	432 (77,0 %)	389 (74,5 %)
Время с момента первой установки диагноза (годы)	11,5±10,2	11,0±10,4
95 % ДИ	10,6; 12,3	10,1; 11,9
Занятость		
Трудоустроен	78 (13,9 %)	104 (19,9 %)
Нетрудоустроен	209 (37,3 %)	179 (34,3 %)
Трудоустройство под опекой	20 (3,6 %)	15 (2,9 %)
На пенсии	123 (21,9 %)	87 (16,7 %)
Учащийся	14 (2,5 %)	27 (5,2 %)
Домохозяйка/муж-иждивенец	24 (4,3 %)	28 (5,4 %)
На длительном больничном	87 (15,5 %)	69 (13,2 %)
Другое	5 (0,9 %)	13 (2,5 %)
Недостающие данные	1 (0,2 %)	0
Жилищно-бытовые условия		
Собственное жилье, в одиночестве	153 (27,3 %)	123 (23,6 %)
Собственное жилье, совместно	352 (62,7 %)	341 (65,3 %)
Бездомный	3 (0,5 %)	0
Проживает в психиатрическом учреждении	34 (6,1 %)	38 (7,3 %)
Проживание под опекой	15 (2,7 %)	17 (3,3 %)
Тюрьма	0	0
Другое	3 (0,5 %)	3 (0,6 %)
Недостающие данные	1 (0,2 %)	0
Злоупотребление ПАВ		
Любые ПАВ	288 (51,3 %)	222 (42,5 %)
Табак	270 (48,1 %)	210 (40,2 %)
Алкоголь	58 (10,3 %)	37 (7,1 %)
Каннабиноиды	27 (4,8 %)	14 (2,7 %)
Другие ПАВ	9 (1,6 %)	2 (0,4 %)
Тяжесть симптомов		
Общий балл CGI-SCH	4,2±1,1	4,0±1,2
95% ДИ	4,1; 4,2	3,9; 4,1
Балл GAF	50,3±13,9	53,4±15,7
95% ДИ	49,2; 51,5	52,1; 54,8

Данные представлены в следующем формате: n (%) или среднее ± СО; СО – среднеквадратическое отклонение; ДИ – доверительный интервал; ПАВ – психоактивные вещества.

ставима среди пациентов RLAT безотносительно места введения. Среднее число изменений дозы было ниже в подгруппе инъекций в дельтовидную мышцу ($0,2 \pm 0,5$ по сравнению с $0,3 \pm 0,7$; $p = 0,021$).

Схемы замены терапии в 12-месячном проспективном периоде показаны в табл. 2. Большинство пациентов в обеих группах терапии сохранили исходную категорию. Большинство пациентов получали схему R, O или R-O. Монотерапия RLAT без замены на другой препарат или добавление других средств (полифармакотерапия) наблюдалась у 280 из 561 пациента (49,9 %). Монотерапия препаратом, от-

личным от RLAT, без замены на RLAT или добавление других средств наблюдалась у 321 из 523 пациентов (61,4 %).

На исходном уровне комплаентность была выше у пациентов в группе oAP. Средний балл CRS составил $4,3 \pm 1,8$ в группе RLAT и $5,1 \pm 1,6$ в группе oAP ($p < 0,001$). Среднее улучшение комплаентности по сравнению с исходным уровнем в конце терапии исходно назначенным препаратом было значительно более высоким в группе RLAT (среднее изменение балла CRS $1,3 \pm 2,0$ в группе RLAT и $0,5 \pm 1,6$ в группе oAP; $p < 0,001$). Среднее изменение балла CRS по

сравнению с исходным уровнем составило 1,37 у пациентов, получающих инъекции в дельтовидную мышцу ($p < 0,001$), 1,21 у пациентов, получающих инъекции в ягодичную мышцу ($p < 0,001$), и 0,86 у пациентов с попеременными инъекциями в ягодичную и дельтовидную мышцы (статистически незначимые различия). На комплаентность также оказывала влияние схема замены терапии. В конце исследования средние баллы CRS были сопоставимы для категорий замены на R и замены на O ($5,7 \pm 1,4$ и $5,8 \pm 1,3$, соответственно). Наиболее значимое улучшение комплаентности наблюдалась у пациентов в R-категории. На момент окончания исследования получены следующие показатели изменения среднего балла CRS: $1,5 \pm 2,0$ в категории R; $0,6 \pm 1,6$ в категории O; $0,1 \pm 2,0$ в категории R-O; $1,0 \pm 1,8$ в других категориях.

Показатели эффективности

В проспективном периоде процент госпитализированных пациентов, рассчитанный по методу Каплана – Мейера, был сопоставим в группах RLAT и oAP (14,6 и 16,7 % соответственно). На частоту госпитализации влияла схема замены терапии (см. рис. 2, а). Показатели выживаемости Каплана – Мейера для процента госпитализированных пациентов составили 12,1 % в группе R, 18,5 % в группе O, 30,9 % в группе R-O и 47,3 % для других схем замены терапии (см. рис. 2, б). Процентные различия между группами R и O ($p = 0,010$), а также между группами R и R-O были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Сравнение частоты госпитализации до и после начала терапии впервые назначенным RLAT или oAP, показано в табл. 3. В сравнении с ретроспективным 6-месячным исходным периодом среднее число дней госпитализации уменьшилось в 12-месячном проспективном периоде как в группе RLAT ($p < 0,001$), так и в группе oAP ($p = 0,047$). При этом степень уменьшения этого показателя (среднее число дней госпитализации) была значительно выше в группе RLAT по сравнению с группой oAP ($p = 0,002$). Среднее время до госпитализации было сопоставимым в обеих группах ($102,6 \pm 93,6$ дней при изначальном назначении RLAT и $91,3 \pm 88,1$ при изначальном назначении oAP). Среднее число дней госпитализации до и после исходного уровня было сопоставимым в обеих группах. Среди пациентов RLAT и oAP обнаружен более высокий процент лиц без госпитализации в течение 12-месячного проспективного периода (RLAT – 68,1 и 92,0 %; oAP – 79,7 и 90,6 %).

Среднее изменение по шкале CGI-SCH было более выраженным в группе RLAT по общему баллу, позитивной и негативной подшкалам (рис. 3). Улучшение по этой шкале зависело от категории замены терапии. Среднее изменение общего балла в конце исследования составило $-1,27 \pm 1,23$ для категории R, $-0,97 \pm 1,14$ для категории O, $-0,82 \pm 1,07$ для категории R-O, $-0,57 \pm 1,52$ для всех остальных категорий. Процент пациентов с клиническим ухудшением по шкале CGI-SCH, рассчитанный по методу Каплана – Мейера (95%-ный доверительный интервал), был сопоставимым в обеих группах (при учете исходно назначенной терапии): 8,4 % ($5,7-11,1$) в группе RLAT и 7,4 % ($4,8-10,0$) в группе oAP (см. рис. 4, а). Показатели клинического ухудшения по шкале CGI-SCH были значимо выше среди паци-

Таблица 2. Схемы замены антипсихотика в 12-месячном проспективном периоде

Всего	(n = 1084)
O	490 (45,2 %)
R	426 (39,3 %)
R-O	105 (9,7 %)
R-O-R	14 (1,3 %)
R-O-R-O	13 (1,2 %)
R-O-R-O-R	2 (0,2 %)
R-O-R-O-R-O	1 (0,1 %)
O-R	23 (2,1 %)
O-R-O	10 (0,9 %)

Данные представлены в следующем формате: n (%). R – пролонгированный инъекционный рисперидон; O – антипсихотик, отличный от R.

ентов, перешедших на другую терапию (отличную от исходной терапии): 8,2 % (95 % ДИ 5,5–10,9) в категории R; 11,0 % (95 % ДИ 8,1–13,8) в категории O; 24,6% (95 % ДИ 16,2–33,0) в категории R-O; 35,2 % (95 % ДИ 23,1–47,3) в других категориях (рис. 4, б). Необходимость в усилении режима наблюдения и увеличение общего балла CGI-SCH на 2 балла и более зарегистрировано у 3,3 % пациентов в категории R, у 6,3 % пациентов в категории O, у 8,6% пациентов в категории R-O, а также у 14,3 % пациентов в других категориях замены терапии.

Среднее улучшение по шкале GAF (от исходного уровня до конца исходного периода терапии) было значительно выше в группе RLAT ($13,5 \pm 14,7$ в группе RLAT и $8,8 \pm 13,0$ в группе oAP; $P < 0,001$). Среднее улучшение балла по шкале GAF (от исходного уровня до окончания исследования) было меньше среди пациентов с более сложными категориями замены терапии: $15,6 \pm 14,8$ в категории R; $10,6 \pm 12,7$ в категории O; $6,7 \pm 12,5$ в категории R-O; $9,7 \pm 16,5$ в других категориях. Функциональное улучшение в категории R было значительно более высоким по сравнению с категориями O и R-O.

Удовлетворенность лекарственной терапией

Исходная удовлетворенность терапией была значительно ниже в группе RLAT по сравнению с группой oAP (средние баллы MSQ: $3,6 \pm 1,1$ и $3,8 \pm 1,2$; $P = 0,0140$). В обеих группах наблюдалось повышение удовлетворенности лечением в проспективном периоде. Среднее улучшение удовлетворенности терапией по сравнению с исходным уровнем в конце периода исходно назначенной терапии было значительно более высоким в группе RLAT ($1,4 \pm 1,6$ в группе RLAT и $1,1 \pm 1,6$ в группе oAP; 95%-ное ДИ: 1,24 – 1,56 и 0,90–1,25 соответственно; $P = 0,0132$). На повышение удовлетворенности терапией также оказывала влияние категория замены препарата. Чем сложнее была схема замены терапии, тем ниже была удовлетворенность. Выявлено следующее среднее изменение балла MSQ (при сравнении исходного уровня и окончания исследования): $1,6 \pm 1,5$ в категории R; $1,2 \pm 1,5$ в категории O; $1,1 \pm 1,6$ в категории R-O; $0,9 \pm 1,8$ в других категориях.

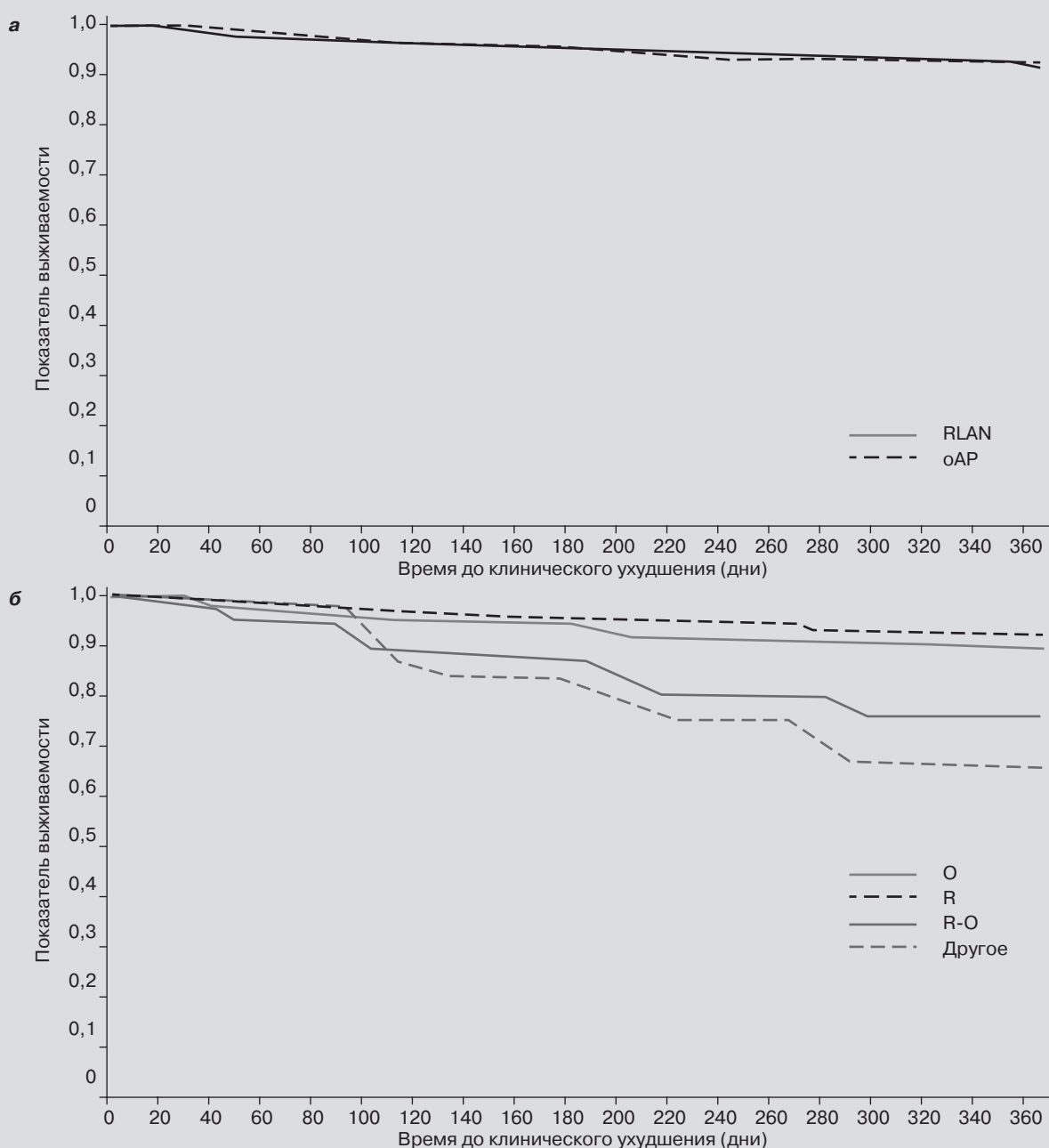


Рисунок 2. Кривые Каплана – Мейера для времени до госпитализации в группах RLAT и oAP (а) и с распределением по схеме замены терапии (б)

oAP – пероральный антипсихотик; RLAT – пролонгированный инъекционный рисперидон; O – терапия, отличающаяся от RLAT; R – RLAT; R-O – замена RLAT на другой вид терапии.

Безопасность и переносимость

Данные о возникших после начала лечения НЯ для групп RLAT и oAP приведены в табл. 4. В целом для терапии антипсихотиками была характерна хорошая переносимость. Большинство НЯ имели легкую или умеренную степень тяжести в обеих группах. Прекращение терапии в связи с НЯ имело место в 8,9 % случаев в группе RLAT и в 10,9 % случаев в группе oAP. Болезненность в месте инъекции RLAT была нечастым феноменом и наблюдалось только у одного пациента при введении в ягодичную мышцу и у одного пациента при попеременном использовании обоих вариан-

тов введения. Показатели болезненности для обоих мест введения были низкими. Средний показатель был выше в группе введения в дельтовидную мышцу по сравнению с группой введения в ягодичную мышцу ($1,8 \pm 1,8$ и $1,1 \pm 1,3$ соответственно; $p < 0,001$). НЯ были более частыми среди пациентов, у которых исходная терапия заменялась на другую (табл. 5).

В проспективном периоде зарегистрировано 11 смертей (3 смерти в категории O, 7 в категории R, 1 в категории R-O). Среди всех летальных случаев 6 пациентов на момент смерти получали RLAT (2 получали комбинацию RLAT и oAP), 4 пациента получали oAP и 1 пациент прекратил терапию антипсихотика-

Таблица 3. Данные о госпитализации до и после начала исследования

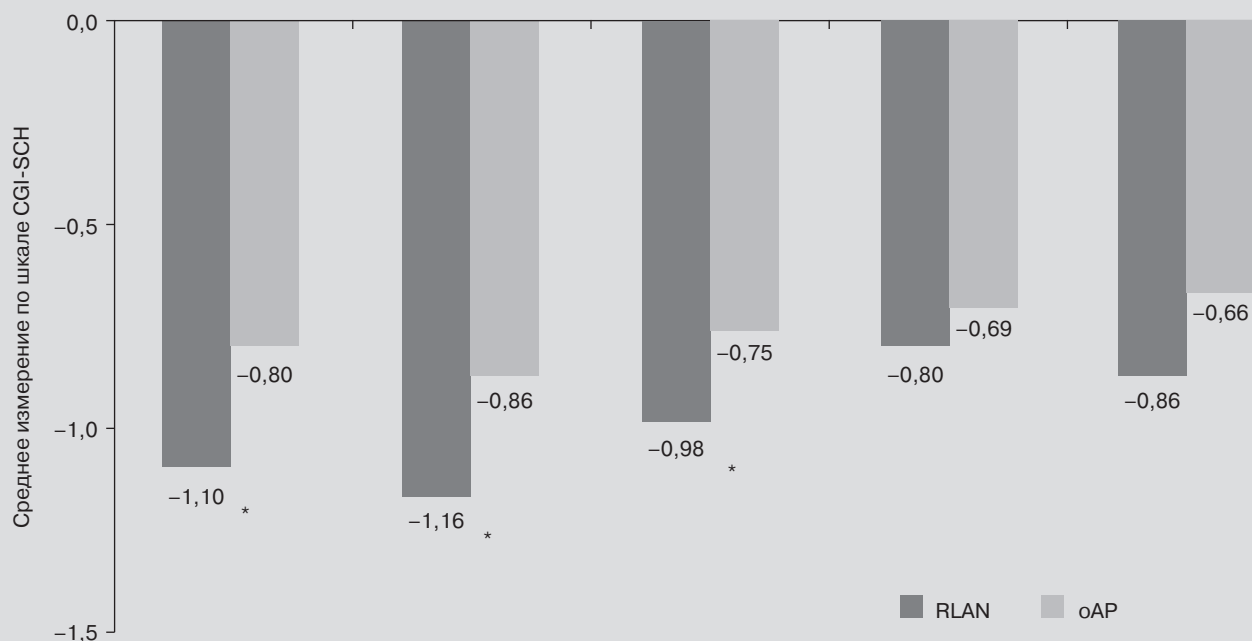
	RLAT (<i>n</i> = 561)		oAP (<i>n</i> = 522)	
	Ретроспективные за 6 месяцев	Проспективные за 12 месяцев	Ретроспективные за 6 месяцев	Проспективные за 12 месяцев
Среднее число госпитализаций за 6 месяцев ($\pm$ CO) ^{a,c}				
Среднее $\pm$ CO	0,4 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 7,8	0,2 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 2,1
Диапазон	0–3	0–183	0–3	0–46
Продолжительность госпитализации ^{b,c} , дни				
	<i>(n</i> = 214)		<i>(n</i> = 155)	
Среднее $\pm$ CO	23,7 $\pm$ 26,4	8,2 $\pm$ 21,6*.*.*	17,7 $\pm$ 24,5	16,2 $\pm$ 38,6**
Диапазон	0–118	0–132	0–156	0–314

^a Для проспективного 12-месячного периода рассчитано шестимесячное среднее значение.

^b Число дней госпитализации в 12-месячном проспективном периоде были пересчитаны так, чтобы отражать 6-месячный период.

^c В анализ включались пациенты с числом госпитализаций ≥ 1 в любом из периодов.

* $p < 0,001$ при сравнении с ретроспективным 6-месячным периодом в группе RLAT; ** $p = 0,047$ при сравнении с ретроспективным 6-месячным периодом в группе oAP. *** Межгрупповая разница в количестве дней $p = 0,002$.

**Рисунок 3.** Среднее изменение по шкале CGI-SCH

Улучшение в конце периода исходно назначенной терапии в сравнении с исходным уровнем было более выраженным в группе RLAT:

* $p < 0,05$. CGI-SCH – Шкала глобального клинического впечатления при шизофрении;

oAP – пероральный антипсихотик;

RLAT – пролонгированный инъекционный рисперидон.

ми за несколько месяцев до смерти. Среди 11 смертельных исходов 6 были связаны с суицидом. Только в одном случае предполагалась связь с терапией антипсихотиками (одновременное лечение RLAT, пероральными флупентиксолом и зипрасидоном).

Среднее изменение веса в конце периода исходной терапии было одинаково низким в обеих группах: $0,7 \pm 4,7$ кг в группе RLAT, $0,5 \pm 6,0$ кг в группе oAP. Среди пациентов, получавших один и тот же препарат в ходе всего исследования ($n = 288$ RLAT, $n = 233$ oAP), среднее изменение массы тела составило $0,9 \pm 5,2$ и $0,6 \pm 6,7$ кг соответственно.

Обсуждение

Для рассмотрения результатов настоящего исследования в контексте недавних мета-анализов и методических публикаций важно понимать, что РКИ (как правило, используемые в качестве субъектов мета-анализа) представляют собой контролируемые ситуации, в которых пациенты соответствуют строгим критериям включения и исключения. В РКИ пациенты регулярно наблюдаются, получают дополнительную помощь на протяжении всего исследования. Им неоднократно напоминают о необходимости придержи-

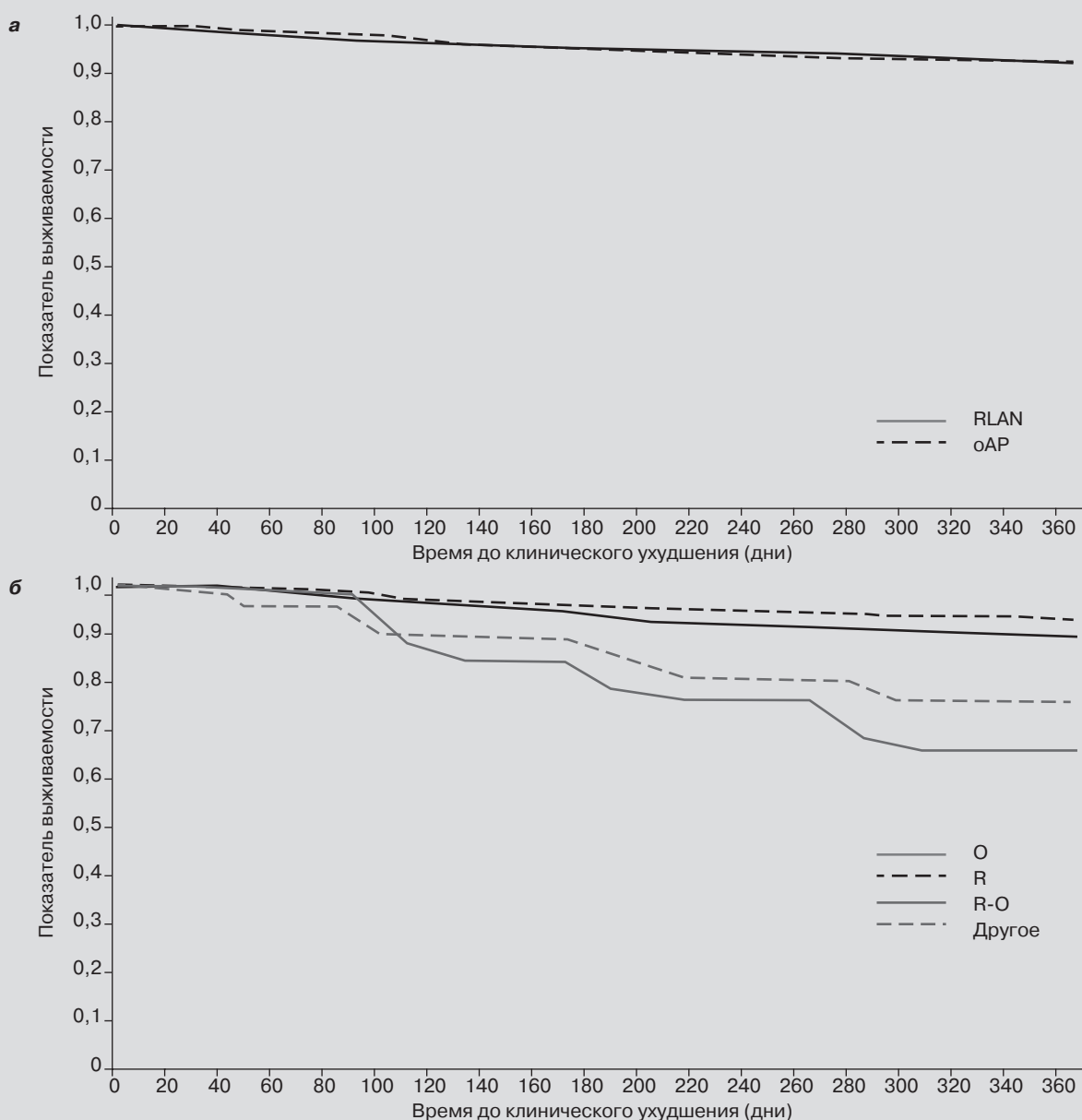


Рисунок 4. Кривые Каплана – Мейера для первого клинического ухудшения в группах RLAT и oAP (а) и с распределением по схеме замены терапии (б)

oAP – пероральный антипсихотик; RLAT – пролонгированный инъекционный рisperидон; O – терапия, отличающаяся от RLAT; R – RLAT; R-O – замена RLAT на другой вид терапии.

живаться пероральной антипсихотической терапии. Подобные условия не в полной мере отражают повседневную клиническую действительность и, вероятно, не могут являться идеальной экспериментальной моделью для сравнения депонированных и пероральных антипсихотиков [15]. В недавнем систематическом обзоре [14] показано, что сравнительная эффективность различных лекарственных форм антипсихотиков во многом зависит от дизайна исследования. В наблюдательных исследованиях, отражающих повседневную клиническую практику, неоднократно показано преимущество депонированных форм над пероральными, в то время как в классических РКИ значимых различий не обнаружено [8, 16, 21].

Нерандомизированный дизайн, отражающий тенденции назначения антипсихотиков в реальной клинической практике, привел к тому, что пациенты, ко-

торым на исходном уровне назначался RLAT, имели большую продолжительность госпитализации в предыдущие 6 месяцев, более высокую тяжесть симптомов, более низкий уровень функционирования, больше злоупотребляли ПАВ и были менее привержены терапии, чем пациенты, которым на исходном уровне был назначен oAP. Эти находки соответствуют ранее опубликованным наблюдениям [17, 20]. Последующая терапия RLAT была связана с меньшей продолжительностью госпитализации в сравнении с oAP. Эта находка поддерживает уже опубликованные данные РКИ и наблюдательных исследований, свидетельствующих о преимуществе RLAT [1, 2, 7, 8, 16, 21]. Отметим, что результаты одного исследования противоречат результатам упомянутых выше шести других исследований, что объяснимо дизайном исследования [23]. Пациенты, получающие RLAT, имели более благопри-

ятный клинический исход по общему баллу, а также позитивной и негативной подшкалам CGI-SCH, по уровню функционирования, а также степени удовлетворенности терапией (по сравнению с оАП). И для RLAT, и для оАПs в целом была характерна хорошая переносимость. В обеих группах показано сопоставимое число выбываний в связи с НЯ. Болезненность в месте инъекции была менее характерна для введения в ягодичную мышцу по сравнению с введением в дельтовидную мышцу, что соответствует предшествующим наблюдениям [12]. В настоящем исследовании не обнаружено неожиданных проблем, связанных с безопасностью антипсихотиков.

В 12-месячном проспективном периоде большинство пациентов получали RLAT, оАП либо переводились с RLAT на оАП. Пациенты, которые получали оАП на исходном уровне, с большей вероятностью в дальнейшем переводились на отличную от RLAT терапию, чем на RLAT. Удивительно малое число пациентов (3 %), начавших лечение препаратом, отличным от RLAT, перешли на RLAT. В настоящем исследовании не изучалось количество пациентов в категории О, которые могли быть переведены на другие виды инъекционной пролонгированной терапии, отличной от RLAT. Столь небольшое число пациентов, переведенных с оАП на RLAT, является неожиданным и может свидетельствовать о том, что пролонгированные инъекционные антипсихотики не часто рассматриваются клиницистами как подходящий вариант терапии. Кроме того, нельзя исключить влияние других клинических и неклинических факторов (в том числе стоимость лечения). В современных клинических рекомендациях подчеркивается, что перевод на инъекционные антипсихотики способствует улучшению комплаентности [3, 4, 10]. В недавнем отчете Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) сообщается, что частота назначения инъекционных антипсихотиков варьируется в разных географических регионах. Показано, что инъекционные пролонги чаще используют в Великобритании и Австралии и реже – в США и Франции [10]. У многих пациентов перевод на инъекционные пролонги может принести дополнительные преимущества, в частности, у тех из них, которые недостаточно реагируют на пероральную терапию.

Сложные схемы замены терапии, наблюдаемые в настоящем исследовании, отражают непростой процесс поиска подходящей терапии в реальной клинической практике. В целом, чем более сложной была схема замены терапии, тем менее благоприятным был клинический исход. Предполагается, что пациенты, которым требуется частая смена терапии, относятся к неблагоприятной категории больных с изначально

Таблица 4. Возникшие после начала лечения нежелательные явления (НЯ)

Нежелательные явления	RLAT (n = 561)	оАП (n = 522)
Любые	180 (32,1 %)	197 (37,7 %)
Серьезные	60 (10,7 %)	52 (10,0 %)
<i>НЯ, развившиеся у более 2 % пациентов</i>		
Прибавка массы тела	28 (5,0 %)	29 (5,6 %)
Психотическое расстройство	15 (2,7 %)	21 (4,0 %)
Обострение шизофрении	14 (2,5 %)	16 (3,1 %)
Тревога	13 (2,3 %)	14 (2,7 %)
Бессонница	5 (0,9 %)	16 (3,1 %)
Сонливость	2 (0,4 %)	13 (2,5 %)

Данные представлены в следующем формате: n (%). Наиболее частыми НЯ у пациентов в группах RLAT и оАП являлись обострение шизофрении (2,3 и 2,7 % соответственно) и психотическое расстройство (2,1 % в обеих группах).

более низкой комплаентностью и худшим реагированием на лечение. В настоящем исследовании у пациентов с частой заменой терапии показаны худшие результаты по эффективности и переносимости. Это может указывать на то, что неоднократная замена различных оАП не является оптимальной тактикой. Сравнение монотерапии и полифармакотерапии было ограничено в связи с неоднозначным определением полифармакотерапии. В некоторых случаях факт полифармакотерапии был связан с коротким периодом «перекрестного титрования» различных препаратов. Нельзя также исключить того, что врачи не соблюдают надлежащие рекомендации по замене терапии, дозировкам и промежуткам между назначением препаратов. Этот феномен можно объяснить различием в уровне знаний прикладной фармакологии, а также недостатком понимания и мотивации к лечению среди пациентов в этой «неблагоприятной» когорте.

Ограничения исследования

Интерпретация данных настоящего исследования была ограничена некоторыми факторами. Настоящее исследование было нерандомизированным, что могло повлечь за собой систематическую ошибку при распределении по группам лечения. Регистрация данных проводилась в фиксированные моменты времени, ограниченные 3-месячными интервалами. Это ограничивало документирование и интерпретацию данных о замене терапии в промежуточные периоды. Безусловно, неинтервенционный дизайн приближает

Таблица 5. Возникшие после начала лечения нежелательные явления (НЯ), распределенные в соответствии со схемой замены антипсихотиков

	R (n = 426)	O (n = 490)	R-O (n = 105)	Другое (n = 63)
Не менее 1 НЯ	132 (31,0 %)	214 (43,7 %)	67 (63,8 %)	44 (69,8 %)
Не менее 1 тяжелого НЯ	20 (4,7 %)	34 (6,9 %)	18 (17,1 %)	13 (20,6 %)
Не менее 1 серьезного НЯ	43 (10,1 %)	66 (13,5 %)	32 (30,5 %)	27 (42,9 %)
Отмена терапии в связи с НЯ	21 (4,9 %)	67 (13,7 %)	42 (40,0 %)	17 (27,0 %)

Данные представлены в следующем формате: n (%). НЯ – нежелательные явления; R – пролонгированный инъекционный рisperидон; O – другой медикамент (отличный от R).

результаты к реальной клинической практике. Тем не менее для такого дизайна характерна неоднородность данных, связанная с частой заменой терапии. Это приводит к дополнительным сложностям при анализе и интерпретации результатов. Другим важным ограничением является то, что в настоящее исследование не вошли пациенты, получающие терапию клозапином.

Выводы

В исследовании InORS показано преимущество RLAT над пероральными антипсихотиками (преимущественно АВП), что подкрепляет результаты уже опубликованных РКИ и наблюдательных исследова-

ний. Кроме того, в настоящем исследовании показано, что частая смена антипсихотиков связана с менее благоприятным клиническим исходом. Полученные результаты могут быть полезны при разработке клинических рекомендаций по выбору антипсихотической терапии среди пациентов с шизофренией. Недостаточная критичность и низкая мотивация к лечению являются неотъемлемыми характеристиками этого заболевания. Поэтому целесообразным представляется разработка новых стратегий, которые смогли бы поддержать преимущества пролонгированных инъекционных антипсихотиков, в частности их способность повышать удовлетворенность терапией и комплаентность.

Список литературы

1. Apiquian R, Córdoba R, Lauzá M. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: six-month follow-up from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry in Latin America // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2010. – Vol. 7. – P. 19–26.
2. Asseburg C., Willis M., Löthgren M., Seppälä N., Hakala M., Persson U. Hospitalization utilization and costs in schizophrenia patients in Finland before and after initiation of risperidone long-acting injection // *Schizophr Res Treatment.* – 2012. – 791468.
3. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 567–620.
4. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // *Schizophr Bull.* – 2010. – Vol. 36. – P. 71–93.
5. Cañas F., Möller H.J. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review // *Expert Opin Drug Saf.* – 2010. – Vol. 9. – P. 683–697.
6. Fusar-Poli P., Kempton M.J., Rosenheck R.A. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 57–66.
7. Gaebel W., Schreiner A., Bergmans P., de Arce R., Rouillon F., Cordes J. et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label randomized clinical trial // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 2367–2377.
8. Grimaldi-Bensouda L., Rouillon F., Astruc B., Rossignol M., Benichou J., Falissard B. et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS) // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 187–194.
9. Haro J.M., Kamath S.A., Ochoa S., Novick D., Rele K., Fargas A. et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 2003. – Vol. 416. – P. 16–23.
10. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Genthof B., Gattaz W.F. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic induced side effects // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14. – P. 2–44.
11. Hong J., Novick D., Brugnoti R., Karagianis J., Dossenbach M., Haro J.M. Clinical consequences of switching from olanzapine to risperidone and vice versa in outpatients with schizophrenia: 36-month results from the Worldwide Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (W-SOHO) study // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – P. 218.
12. 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. – Vol. 33. – P. 1022–1031.
13. Kemp R., Kirov G., Everitt B., Hayward P., David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up // *Br J Psychiatry.* – 1993. – Vol. 172. – P. 413–419.
14. Kirson N.Y., Weiden P.J., Yermakov S., Huang W., Samuelson T., Offord S.J. et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74. – P. 568–575.
15. Kishimoto T., Robenzadeh A., Leucht C., Leucht S., Watanabe K., Mimura M. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 192–213.
16. Lambert T., Emmerson B., Hustig H., Ressler S., Jacobs A., Butcher B. et al. Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from the e-STAR database // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – P. 25.
17. Lang K., Meyers J.L., Korn J.R., Lee S., Sikirica M., Crivera C. et al. Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics // *Psychiatr Serv.* – 2010. – Vol. 61. – P. 1239–1247.
18. Leucht C., Heres S., Kane J.M., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 83–92.
19. Macfadden W., DeSouza C., Crivera C., Kozma C.M., Dirani R.D., Mao L. et al. Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone long-acting therapy: the SOURCE study results // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11. – P. 167.
20. Olivares J.M., Rodriguez-Morales A., Diels J., Povey M., Jacobs A., Zhao Z. et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) // *Eur Psychiatry.* – 2009. – Vol. 24. – P. 287–296.
21. Peuskens J., Olivares J.M., Pecenas J., Tuma I., Bij de Weg H., Eriksson L. et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 501–509.
22. Risperdal® Consta® prescribing information, 2012. Available from: <http://www.janssens.com/risperdal/risperdal-prescribinginformation>.
23. Rosenheck R.A., Krystal J.H., Lew R., Barnett P.G., Fiore L., Valley D. et al. and the CSP555 Research Group. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia // *New Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 842–851.
24. Rubio G., Martínez I., Ponce G., Jiménez-Arriero M.A., López-Muñoz F., Álamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 51. – P. 531–539.
25. Schwartz R.C. Concurrent validity of the Global Assessment of Functioning Scale for clients with schizophrenia // *Psychol Rep.* – 2007. – Vol. 100. – P. 571–574.
26. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M., Haddad P.M., Patel M.X., Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168. – P. 603–609.
27. Vernon M.K., Revicki D.A., Awad A.G., Dirani R., Panish J., Canuso C.M. et al. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSG) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 118. – P. 271–278.

Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS)

Andreas Schreiner, Anders Svensson, Robert Wapenaar, Pierre Cherubin, Patricia Princet, Larisa Serazetdinova, Mathias Zink

SUMMARY: Objective. To explore differences in outcomes for patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting treatment (RLAT) or oral antipsychotics (oAP). **Methods.** The International Observational Registry on Schizophrenia (InORS) explored flexible doses of newly initiated RLAT and oAPs for adults with schizophrenia, exploring 6-month retrospective hospitalization data and 12-month prospective medication use, outcomes, and tolerability. Efficacy outcomes included hospitalizations, the Clinical Global Impression of Schizophrenia (CGI-SCH), and the Global Assessment of Functioning (GAF). Medication switch patterns were also analyzed. **Results.** Data were analyzed from 1083 patients (561 RLAT, 522 oAP). At baseline, RLAT patients had higher symptom severity, greater functional impairment, and poorer compliance. Percentages of patients hospitalized were similar between groups, and median duration per hospitalization decreased after RLAT initiation and with oAP. The difference in duration of hospitalization between the retrospective and prospective period was significantly better with RLAT ($p = 0.002$). Mean CGI-SCH change from baseline was significantly better for RLAT vs. oAP patients for overall, positive, and negative symptom scores ($p < 0.05$). Mean functional improvement from baseline was significantly higher with RLAT vs. oAP ($p < 0.001$). **Conclusions.** Hospitalizations and symptomatic and functional outcomes were better with RLAT vs. oAP; frequent medication switches were associated with less favourable outcomes. **KEY WORDS:** oral antipsychotics, long-acting risperidone, long-term treatment, observational, schizophrenia.