

Рандомизированное двухлетнее со слепой оценкой исследование палиперидона пальмитата в сравнении с монотерапией выбранным исследователями пероральным антипсихотиком у больных шизофренией (PROSIPAL)*

(расширенный реферат)

А. Шрайнер¹, К. Адамсу², А.С. Альтамура³, М. Франко⁴, П. Горвуд⁵, Н.Г. Незнанов⁶, Дж. Шронен⁷, А. Юкок⁸, М. Зинк⁹, П. Шерубин¹⁰, М. Лахайе¹¹, Л. Харгартер¹

РЕЗЮМЕ:

Актуальность: Преимущества длительно действующей антипсихотической терапии (ДДАТ) перед пероральными антипсихотиками (АП) остаются не доказанными, так как имеется недостаток исследований с прямым сравнением ДДАТ и стандартной терапии пероральными АП.

Цель: Сравнительная оценка показателей эффективности по предотвращению рецидивов у больных шизофренией длительно действующего антипсихотика (ДДАП) палиперидона пальмитата (ПП) и пероральных антипсихотиков (АП).

Материал и методы исследования: В рандомизированное активно-контролируемое открытое многоцентровое проспективное международное 24-месячное исследование было включено 715 пациентов в возрасте 18–65 лет с диагнозом шизофрении (DSM-IV), длительностью заболевания 1–5 лет, наличием в анамнезе предшествующей терапии АП, не менее двух рецидивов, требовавших госпитализации, в течение предшествующих 24 месяцев, не менее одного острого эпизода с оценкой по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) 70–120 баллов. В первой двухнедельной фазе исследования препараты предшествующей терапии заменялись пероральным палиперидоном ER (медленного высвобождения) (группа ПП) или заново выбранным пероральным АП (группа пероральных АП). При соответствии критериям ответа на терапию по окончании начальной двухнедельной фазы лечения пациенты включались в основную фазу лечения.

Основные результаты: Время до развития рецидива было значимо большим в группе ПП в сравнении с группой перорального АП ($p = 0,0191$). При завершении исследования критериям рецидива соответствовали 52 пациента (14,8 %) в группе ПП и 76 (20,9 %) – в группе перорального АП ($p = 0,0323$, точный критерий Фишера). Снижение относительного риска рецидива в группе ПП составило 29,4 % в сравнении с группой перорального АП.

Выводы: ПП достоверно удлинял время до развития рецидива по сравнению с пероральными АП. Больные шизофренией, получающие терапию ПП, имеют более благоприятный прогноз вследствие сокращения продолжительности и числа рецидивов.

Введение

В недавних мета-анализах сообщается о противоречивых результатах оценки эффективности длительно действующей антипсихотической терапии (ДДАТ) по сравнению с пероральными антипсихотиками (АП) в профилактике рецидивов при шизофрении. В частности, в некоторых мета-анализах указывается на превосходство ДДАТ над пероральными АП в отношении профилактики рецидива [1], тогда как в других выявляется аналогичный риск рецидива [2]. Имеется недостаток исследований с прямым сравнением ДДАТ и стандартной терапии пероральными АП [3].

Исследование было предпринято с целью оценить время до развития рецидива, показатели частоты рецидивов и другие клинически значимые исходы у пациентов с недавно диагностированной (1–5 лет) шизофренией, которые в течение 24 месяцев получали лечение атипичным длительно действующим антипсихотиком (ДДАП) палиперидона пальмитатом (ПП) в сравнении с выбранным исследователем одним из шести наиболее часто назначаемых пероральных АП (арипипразолом, оланзапином, кветиапином, палиперидоном замедленного высвобождения (ER), рисперидоном или галоперидолом).

* Этот стендовый доклад был представлен на Конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (EPA) 1–4 марта 2015 г. в Мюнхене (Германия). Это исследование было поддержано компанией Janssen-Cilag International N.V.

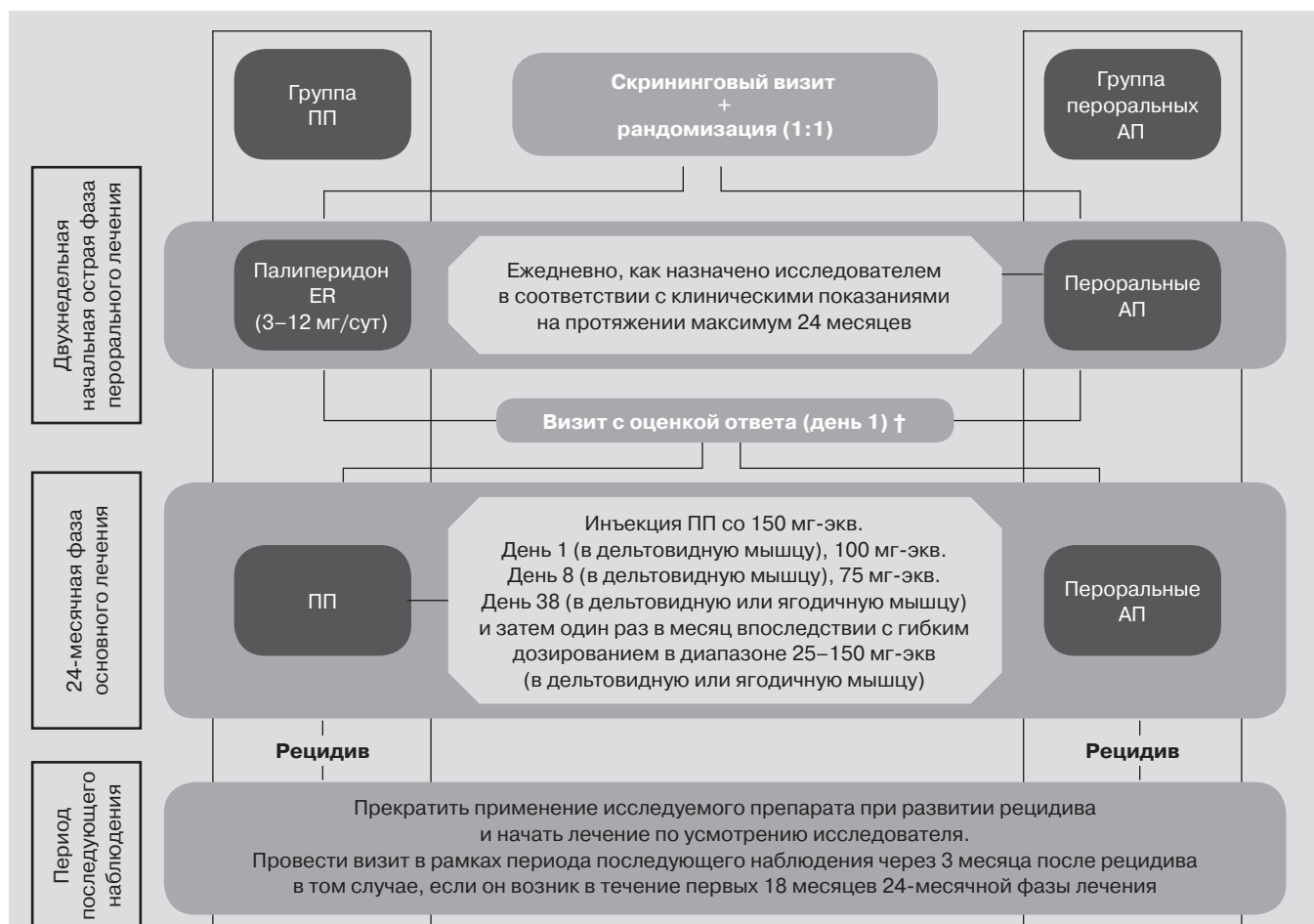
¹ Отдел по медицинским вопросам ЕМЕА, Янссен Силаг (Janssen Cilag), Нойс, Германия; ² Фонд Медицинского центра северной Эстонии, Таллинн, Эстония; ³ Отдел психиатрии, Университет Милана, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия; ⁴ Психиатрическое отделение, Госпиталь Самора (Zamora Hospital), Самора, Испания; ⁵ Госпиталь святой Анны, Париж, Франция; ⁶ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия; ⁷ Медицинский центр Welgemoed, Кейптаун, Южная Африка; ⁸ Стамбульский медицинский университет, Стамбул, Турция; ⁹ Центральный институт психического здоровья, отделение психиатрии и психотерапии, медицинский факультет Мангейма, Гейдельбергский университет, Мангейм, Германия; ¹⁰ Отдел по медицинским вопросам ЕМЕА, Янссен Силаг (Janssen Cilag), Issy-les-Moulineaux, Франция; ¹¹ Отдел биометрии и отчетности, Янссен Силаг Бенилюкс (Janssen Cilag Benelux), Тилбург, Нидерланды

Дизайн исследования и популяция пациентов

Это было рандомизированное активно-контролируемое открытое многоцентровое проспективное международное исследование с сокрытием сведений о лечении от оценивающего специалиста (NCT01081769), которое проводилось в 141 центре в 26 странах. Для участия в исследовании были отобраны взрослые (18–65 лет) пациенты с недавно диагностированной (1–5 лет до скрининга) шизофренией в соответствии с критериями DSM-IV. Другими критериями включения были: предшествующая терапия АП и наличие в анамнезе не менее двух рецидивов (включая текущий острый эпизод), требовавших госпитализации, в течение предшествующих 24 месяцев и наличие перенесенного острого эпизода с общей оценкой по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) 70–120 баллов включительно. Пациенты, получавшие клозапин в течение последних трех месяцев перед началом исследования или получавшие лечение ДДАП в течение трех инъекционных циклов до скрининга, не включались в исследование.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Сразу после рандомизации (1:1) для получения ПП или перорального АП в день скрининга (визит 1) пациенты вступали в двухнедельную начальную фазу перорального лечения. Прием предшествующих препаратов постепенно прекращался путем снижения дозы в течение максимум семи дней, и они были заменены пероральным палиперидоном ER (замедленного высвобождения) (3–12 мг один раз в сутки) (группа ПП) или заново выбранным пероральным АП (в дозе, определенной исследователем в пределах локально одобренного диапазона дозы) (группа пероральных АП). На момент окончания начальной двухнедельной фазы лечения (визит 2) и при соответствии всем критериям ответа на терапию пациенты начинали участие в 24-месячной фазе основного лечения.

Пациентов обследовали ежемесячно (каждые 30 дней $\pm$ 2 дня) после 8-го дня на протяжении первых четырех месяцев, затем через шесть месяцев и впоследствии – ежеквартально до 728 дня. После развития рецидива лечение исследуемым препаратом прекращалось.



Оценка на каждом визите с сокрытием сведений о лечении от оценивающего специалиста; † Критерии ответа: балльная оценка ≤ 4 баллов для как минимум четырех из следующих пунктов PANSS: P1 (бредовые идеи), P2 (концептуальная дезорганизация), P3 (галлюцинаторное проведение), P6 (подозрительность/преследование), P7 (враждебность), G8 (неконтактность) и балльная оценка по шкале CGI-S ≤ 4 , а также отсутствие значимых непереносимых побочных эффектов исследуемого препарата; АП – антипсихотик; ER – замедленное высвобождение; ПП – палиперидона пальмитат.

Рисунок 1. Распределение пациентов

Критерии оценки эффективности терапии

Первичным критерием эффективности являлось время до развития рецидива; при этом рецидив констатировали в соответствии с критериями Csernansky [4]. Вторичные оценки включали:

- количество пациентов с рецидивом на момент достижения конечной точки;
- среднюю балльную оценку и ее изменение от исходной (ИС, день 1) до конечной точки переноса вперед данных последнего наблюдения (ПВДПН) (24 месяца или раннее прекращение лечения) при общей балльной оценке по шкале PANSS;
- процент пациентов, ответивших на лечение, определенный как снижение общей балльной оценки по шкале PANSS не менее чем на 30 % исходного значения до конечной точки ПВДПН;
- среднюю балльную оценку и ее изменение от исходной:
 - по шкалам глобальной тяжести заболевания (CGI-S, CGI-D);
 - общей балльной оценке по Шкале личностного и социального функционирования (PSP);
 - оценке субъективного благополучия на фоне применения нейролептиков – короткая форма (SWN-S);
 - оценке удовлетворенности пациента лечением (TSQM);
 - степени удовлетворенности препаратом лечащего врача (шкала удовлетворенности лечением со стороны врача).

Основная популяция всех включенных и рандомизированных участников (основная ИТТ-популяция) включала всех пациентов, ответивших на лечение в острой фазе, которые получили исследуемый препарат как минимум один раз и имели как минимум одну оценку эффективности или безопасности после исходной во время основной фазы лечения. Оценки переносимости и безопасности включали все нежелательные явления (НЯ) во время активной фазы лечения и изменения массы тела (среднее изменение от ИС до конечной точки ПВДПН массы тела (в килограммах) и прибавка массы тела ≥ 7 %).

Результаты

Демографические характеристики и распределение пациентов

Демографические характеристики всех включенных в исследование пациентов и их распределение по группам представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Статистически значимых различий в демографических характеристиках между терапевтическими группами в исходной популяции больных не отмечалось (см. табл. 1). В группе ПП 322/352 (91,5 %) пациента получали ПП в соответствии с оговоренным протоколом режимом начала лечения (см. рис. 1). Средняя (СО) поддерживающая доза ПП от четвертой инъекции и далее составляла 101,7 (29,3) мг-экв. Распределение дозирования ПП для четвертой и последней доз представлено в табл. 2.

Результаты оценки эффективности

Время до развития рецидива было значимо большим в группе ПП в сравнении с группой перорального АП ($p = 0,0191$, логранговый критерий; отношение риска [95 % ДИ] 1,5 [1,1; 2,2]) (рис. 3). 85-й перцентиль для показателя времени до развития рецидива составлял 469 дней в группе ПП в сравнении с 249 днями в группе перорального АП. На момент завершения 24-месячной фазы лечения 52 пациента (14,8 %) соответствовали критериям рецидива в группе ПП в сравнении с 76 пациентами (20,9 %) в группе перорального АП ($p = 0,0323$, точный критерий Фишера), отражая снижение относительного риска на 29,4 % в группе ПП в сравнении с группой перорального АП. Статистически значимое улучшение оценки по шкале PANSS от исходного состояния к каждому последующему визиту наблюдалось в обеих группах лечения ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона). Отмечалось статистически значимое улучшение по шкале PANSS на 8-й день в пользу ПП (среднее изменение $-4,8$ [ПП] в сравнении с $-3,7$ [пероральные АП]; $p = 0,0213$) и тенденция в пользу ПП на момент конечной точки ПВДПН (среднее изменение $-16,6$ [ПП] в сравнении с $-14,1$, [пероральные АП], $p = 0,0745$).

После начального режима дозирования у 73,9 % пациентов доза ПП была изменена: у 66,5 % в сторону повышения дозы и у 7,4 % в сторону ее снижения. Средняя модальная доза индивидуальных пероральных АП, включая последнюю дозу на момент конечной точки ПВДПН, приведена в табл. 3.

На момент достижения конечной точки ПВДПН у 75,6 % пациентов в группе ПП отмечалось улучшение общей оценки по шкале PANSS не менее, чем на 30 % в сравнении с 69,4 % пациентов в группе перорального АП ($p = 0,0786$, точный критерий Фишера). Статистически значимое ослабление тяжести заболевания от исходного состояния к каждому последующему визиту наблюдалось для обеих групп на основании оценки по шкале CGI-S. На момент достижения конечной точки ПВДПН 65,4 % пациентов в группе ПП и 65 % пациентов в группе перорального АП были оценены как имеющие «легкое течение заболевания» или меньшую степень тяжести заболевания в сравнении с 14 и 16,1 % соответственно исходно. По шкале CGI-D 57,7 % пациентов в группе ПП и 50,0 % пациентов в группе перорального АП были оценены как имеющие «выраженное или очень выраженное улучшение».

Вторичные исходы

Показатели оценки по шкале PSP статистически значимо улучшались от исходного состояния к каждому последующему визиту в обеих группах ($p < 0,0001$, критерий Уилкоксона); среднее изменение (СО) к конечной точке ПВДПН составляло 9,8 (15,4) в группе ПП и 8,7 (14,9) в группе перорального АП. На момент достижения конечной точки ПВДПН средняя (СО) балльная оценка по шкале PSP составляла 65,0 (15,0) в группе ПП и 64,0 (14,7) в группе перорального АП. Не наблюдалось значимых различий между группами лечения в любой момент времени.

Таблица 1. Распределение пациентов по терапевтическим группам и исходные демографические характеристики (основная ИТТ-популяция [$n = 715$])

Клинико-демографические характеристики	ПП ($n = 352$)	Пероральные АП ($n = 363$)
Средний возраст, лет (СО)	32,6 (10,)	32,6 (10,1)
Мужчины, n , %	213 (60,5)	201 (55,4)
Средняя масса тела, кг (СО)	74,8 (15,4)	75,7 (14,8)
Диагноз параноидной шизофрении, n , %	308 (87,5)	308 (84,8)
Годы с момента установления диагноза шизофрении, среднее значение (СО)*	3,0 (1,7)	2,9 (1,5)
Общая балльная оценка по шкале PANSS	82,5 (12,0)	81,5 (11,7)
CGI-S, среднее значение (СО)	3,9 (0,4)	3,8 (0,4)
Общая балльная оценка по шкале PSP, среднее значение (СО)	55,3 (11,3)	55,3 (11,1)
Пациенты с наличием не менее одного сопутствующего заболевания, n , %	168 (47,7)	173 (47,7)
Лица, завершившие исследование, n , %	272 (77,3)	266 (73,3)
Причины прекращения лечения, n , %		
Отзыв согласия	52 (14,8)	60 (16,5)
НЯ	14 (4,0)	11 (3,0)
Другое	6 (1,7)	9 (2,5)
Потерян контакт для последующего наблюдения	4 (1,1)	5 (1,4)
Отсутствие эффективности	2 (0,6)	6 (1,7)
Смерть	1 (0,3)	1 (0,3)
Беременность	1 (0,3)	0 (0,0)
Отсутствие приверженности лечению исследуемым препаратом	0 (0,0)	5 (1,4)

*До момента начала лечения.

НЯ – нежелательное явление; АП – антипсихотик; CGI-S – Шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; ИТТ – всех включенных и рандомизированных участников; ПП – палиперидона пальмитат; PSP – личностное и социальное функционирование; PANSS – Шкала оценки позитивных и негативных симптомов; СО – стандартное отклонение.



АП – антипсихотик; ИТТ – популяция всех включенных и рандомизированных участников; ПП – палиперидона пальмитат

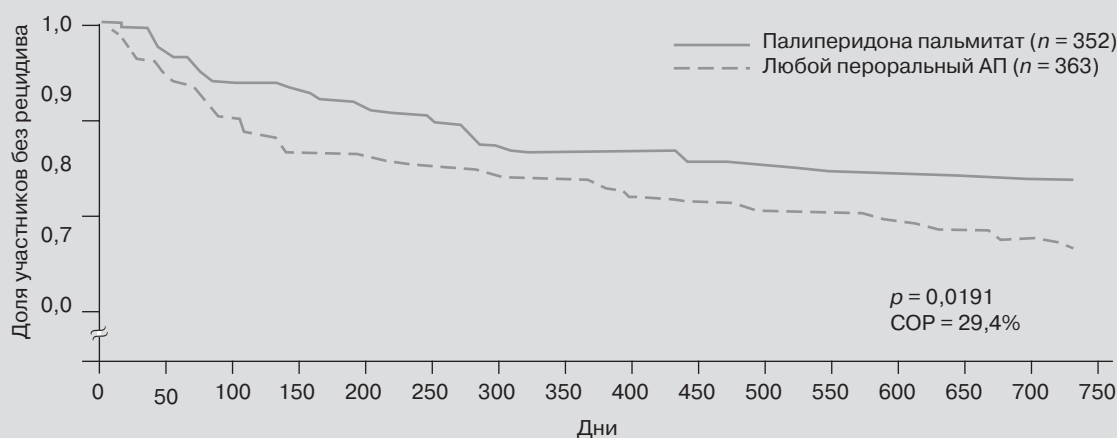
Рисунок 2. Распределение пациентов

Таблица 2. Информация о дозировании ПП (основная ИТТ-популяция [$n = 715$])

Доза, мг-экв.	Четвертая доза n , % ($n = 315$)	Последняя доза n , % ($n = 315$)
25	0 (0,0)	7 (2,2)
50	12 (3,8)	11 (3,5)
75	152 (48,3)	89 (28,3)
100	151 (47,9)	115 (36,5)
150	0 (0,0)	93 (29,5)

Таблица 3. Информация о дозировании перорального АП (основная ИТТ-популяция [$N = 715$])

Варианты дозирования препарата	Арипипразол ($n = 81$)	Галоперидол ($n = 34$)	Оланзапин ($n = 49$)	Палиперидон ER ($n = 77$)	Кветиапин ($n = 65$)	Рisperидон ($n = 57$)
Средняя первая доза, мг (СО; диапазон)	14,4 (5,8; 5, 30)	7,1 (5,2; 1, 20)	9,5 (4,2; 5, 20)	6,6 (2,4; 3, 12)	284,6 (174,3; 100, 800)	3,7 (1,6; 2, 8)
Средняя модальная доза, мг (СО; диапазон)	19,1 (7,7; 10, 30)	8,2 (4,6; 2, 15)	12,9 (5,2; 5, 25)	7,5 (2,7; 3, 12)	489,2 (188,0; 100, 800)	4,3 (1,6; 2, 8)
Средняя последняя доза, мг (СО; диапазон)	19,6 (7,7; 10, 30)	7,4 (4,3; 2, 15)	13,3 (5,3; 5, 25)	7,8 (3,1; 3, 15)	501,5 (204,3; 100, 900)	4,3 (1,5; 2, 8)
Пациенты с неоднократным повышением дозы после исходного, n (%)	25 (30,9)	11 (32,4)	11 (22,4)	22 (28,6)	25 (38,5)	8 (14,0)
Пациенты с неоднократным снижением дозы после исходного, n , %	13 (16,0)	10 (29,4)	4 (8,2)	14 (18,2)	8 (12,3)	12 (21,1)



Участники в фазе лечения																
ПП	352	326	306	292	278	272	260	256	252	244	237	233	230	225	221	0
Пероральный АП	363	323	297	280	265	258	246	242	230	227	216	212	207	201	198	0

АП – антипсихотик, ИС – исходно, CGI-D – Шкала общего клинического впечатления – динамика; ПП – палиперидона пальмитат; PANSS – Шкала оценки позитивных и негативных синдромов; COP – снижение относительного риска

Рисунок 3. График Каплана – Мейера, демонстрирующий время до развития рецидива согласно критериям Csernansky*

* Рецидив определялся по наличию любого из следующих критериев: госпитализация в психиатрическую клинику; повышение уровня терапевтического вмешательства (например, значимое кризисное вмешательство, необходимое для предотвращения госпитализации, клиническое значимое увеличение частоты или интенсивности контакта с пациентом, требуемое для поддержания амбулаторного статуса) и увеличение на 25 % общей оценки от исходного значения по шкале PANSS (или увеличение на 10 пунктов, если исходная оценка составляла не более 40 баллов); преднамеренное самоповреждение; мысли о самоубийстве или об убийстве, которые были клинически значимыми по мнению исследователя; агрессивное поведение, результатом которого становится нанесение клинически значимого повреждения другому лицу или повреждение собственности; существенное клиническое ухудшение, определенное как изменение оценки по шкале CGI-D, равное 6 («значительное ухудшение») или 7 («очень большое ухудшение»); необходимая доза АП превышает максимально одобренную дозу.

Таблица 4. НЯ, развивавшиеся у не менее 5 % пациентов в любой группе (основная ИТТ-популяция, $n = 715$), n (%)

Характеристика	ПП ($n = 352$)	Пероральные АП ($n = 363$)
Увеличение массы тела	56 (15,9)	63 (17,4)
Головная боль	39 (11,1)	31 (8,5)
Бессонница	34 (9,7)	29 (8,0)
Обострение шизофрении	29 (8,2)	35 (9,6)
Назофарингит	25 (7,1)	18 (5,0)
Боль в месте инъекции	24 (6,8)	0 (0,0)
Тревожность	20 (5,7)	16 (4,4)
Тремор	18 (5,1)	8 (2,2)
Суицидальные намерения	16 (4,5)	20 (5,5)

Статистически значимое улучшение общей оценки по шкале SWN-S наблюдалось на каждом визите ($p < 0.0001$, критерий Уилкоксона) в обеих группах лечения; среднее изменение (СО) от ИС к конечной точке ПВДПН составляло 9,7 (19,2) в группе ПП и 8,3 (17,6) в группе перорального АП.

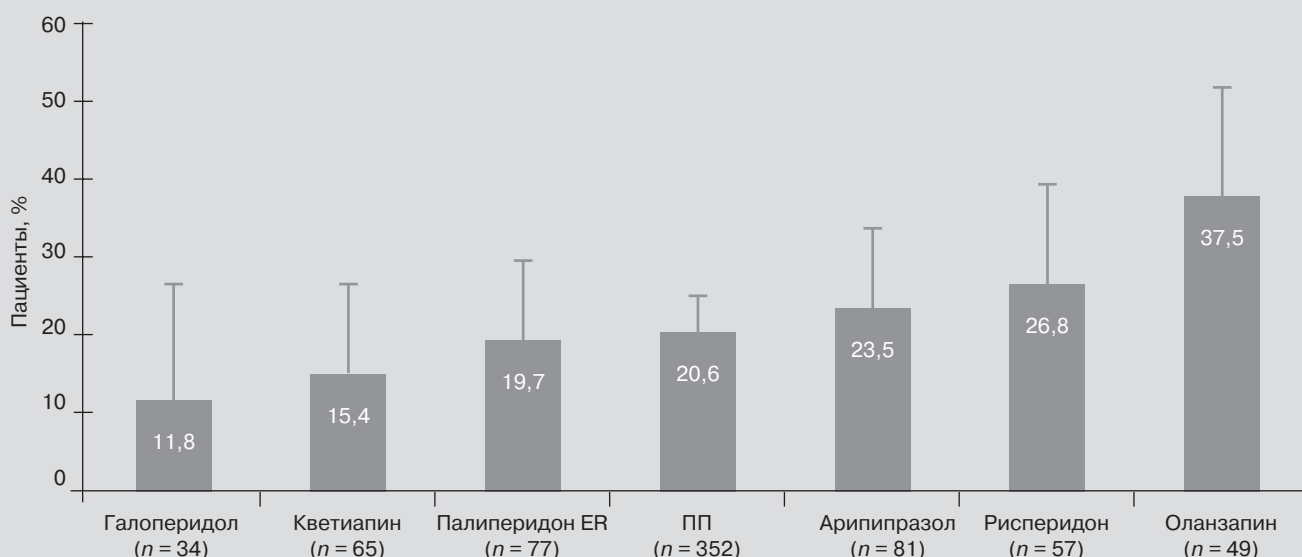
Оценка по шкале Общей удовлетворенности лечением (TSQM) статистически значимо улучшилась на момент ПВДПН в группе ПП ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона). Статистически значимо более выраженное улучшение наблюдалось в группе ПП в сравнении с группой перорального АП по субшкале TSQM «удобство» (24-й месяц [$p < 0,05$], 12-й месяц и конечная точка ПВДПН [$p < 0,001$]) (критерий Уилкоксона). Показатели оценки, характеризующей

удовлетворенность врача, по разделам «эффективность», «безопасность», «способ применения» и «общая удовлетворенность» статистически значимо улучшились в группе ПП на момент выполнения всех оценок, включая конечную точку ПВДПН. Статистически значимо более выраженные изменения от ИС по разделам «способ применения» ($p < 0,001$) и «общая удовлетворенность» ($p < 0,05$) наблюдались в группе ПП в сравнении с группой перорального АП во всех временных точках (критерий Уилкоксона).

Переносимость и безопасность

Во время основной фазы лечения у 71,3 % пациентов в группе ПП и у 62 % пациентов в группе перорального АП отмечалось возникновение одного НЯ. В целом 33 (2,1 %) НЯ привели к ранней отмене исследуемого препарата (22 [2,5 %] в группе ПП и 11 [1,6 %] в группе перорального АП. Большинство НЯ были оценены исследователем как легкие или умеренные по своей интенсивности (96,1 % [ПП], 95,7 % [пероральные АП]); при этом 4 % были оценены как тяжелые в обеих группах. Большинство НЯ (75 % [ПП], 73 % [пероральные АП]) не привели к изменению дозы. НЯ, развивавшиеся у ≥ 5 % пациентов в любой группе, обобщены в табл. 4.

Масса тела увеличилась в обеих группах лечения на момент каждого визита в ходе исследования с 1-го месяца и далее, при этом прибавка варьировала от 0,1 до 2,8 кг в группе ПП и от 0,2 до 2,9 кг в группе перорального АП. Среднее изменение массы тела (СО) составляло 2,3 (5,9) кг в группе ПП и 1,9 (6,2) кг в группе перорального АП. Отмечались некоторые различия в клинически значимой прибавке массы тела между группой ПП и отдельными пероральными АП (рис. 4).



Плankи погрешностей отражают 95 %-ные доверительные интервалы.

Проценты рассчитаны по отношению к значениям n из каждой группы лечения.

ИС – исходно; ER – замедленное высвобождение; ПВДПН – перенос вперед данных последнего наблюдения; ПП – палиперидона пальмитат

Рисунок 4. Доля пациентов с увеличением массы тела не менее чем на 7 % (от ИС до конечной точки ПВДПН) в зависимости от антипсихотического препарата

Выводы

- ПП статистически значимо удлинял время до развития рецидива по сравнению с выбранным исследователем пероральным АП у пациентов с недавно диагностированной (1–5 лет) шизофренией. У пациентов, получавших лечение ПП, рецидив отмечался статистически значимо реже во время 24-месячной фазы основного лечения по сравнению с теми, кто получал лечение пероральными АП, отражая клинически значимое снижение относительного риска (29,4 %), которое согласуется с данными других исследований и мета-анализов [1, 2, 5].
- Отмечалось статистически значимое улучшение в пользу ПП в сравнении с выбранным исследовате-

лем пероральным АП в отношении контроля симптоматики (средняя оценка по шкале PANSS) на 8-й день (и тенденция в пользу ПП на момент конечной точки ПВДПН).

- Статистически значимое улучшение нескольких аспектов удовлетворенности пациента препаратом (на основании субшкал TSQM) и удовлетворенности врача лечением наблюдалось в группе ПП по сравнению с группой перорального АП.

- Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что больные шизофренией имеют более благоприятный прогноз вследствие сокращения продолжительности и числа рецидивов [6–9], а следовательно, ПП может представлять собой ценный вариант лечения.

Список литературы

1. Leucht C et al. Oral vs de pot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 127 (1–3). – P. 83–92.
2. Kishimoto T et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies // *J Clin Psychiatry.* – 2013 Oct. – Vol. 74 (10). – P. 957–965.
3. Markowitz M. et al. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies // *Ann Gen Psychiatry.* – 2013. – P. 12–22.
4. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 16–22.
5. Grimaldi Bensouda L., Rouillon F., Astruc B. et al. Does long acting injectable risperidone make a difference to the real life treatment of schizophrenia? // *Schizophr Res/* – 2012. – Vol. 134. – P. 187–194.
6. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 32 (10). – P. 2057–2066.
7. Wiersma D., Nienhuis F.J., Slooff C.J. et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort // *Schizophr Bull.* – 1998. – Vol. 24. – P. 75–85.
8. Emsley R., Oosthuizen P.P., Koen L., Niehaus D.J., Martinez L. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 80–83.
9. Andreasen N.C. et al. Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – P. 609–615.

A randomized active-controlled rater-blinded 2-year study of paliperidone palmitate versus investigators' choice of oral antipsychotic monotherapy in patients with schizophrenia (PROSIPAL)

A. Schreiner¹, K. Aadamsoo², A.C. Altamura³, M. Franco⁴, P. Gorwood⁵, N.G. Neznanov⁶, J. Schronen⁷, A. Üçok⁸, M. Zink⁹, P. Cherubin¹⁰, M. Lahaye¹¹, L. Hargarter¹

¹ EMEA Medical Affairs, Janssen Cilag, Neuss, Germany; ² North Estonia Medical Centre Foundation, Tallinn, Estonia; ³ Department of Psychiatry, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁴ Psychiatric Department, Zamora Hospital, Zamora, Spain; ⁵ Hôpital Sainte-Anne, Paris, France; ⁶ St Petersburg VM Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St Petersburg, Russia; ⁷ Welgemoed Medical Centre, Cape Town, South Africa; ⁸ Istanbul Medical Facility, Istanbul, Turkey; ⁹ Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ¹⁰ EMEA Medical Affairs, Janssen Cilag, Issy-les-Moulineaux, France; ¹¹ Biometrics and Reporting, Janssen Cilag Benelux, Tilburg, The Netherlands

SUMMARY. Background: the advantages of a long-acting antipsychotic therapy (LAT) to oral antipsychotics (APs) remains unproven, as there is a lack of studies directly comparing LAT and standard therapy with oral AP. **Objective:** comparative evaluation of performance indicators for the prevention of relapse in patients with schizophrenia treated with long-acting antipsychotic (LAT) of paliperidone palmitate (PP) and oral APs. **Material and methods:** 715 patients experiencing an acute episode of schizophrenia with a PANSS total score of 70–120 at screening were enrolled in this study if aged 18–65 years, with a diagnosis of schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth edition) criteria, with 1–5 years of disease duration and a history of ≥2 relapses required hospitalization in the preceding 24 months; with at least one acute episode (PANSS 70–120). In the first two-week phase of the study drugs prior therapy were replaced by oral paliperidone ER (extended release) (PP group), or re-select oral AP (group oral AP). When eligibility response to therapy at the end of the initial two-week treatment phase, patients were included in the main phase of treatment. **Results:** Time to relapse was significantly greater in the group of PP in comparison with oral AP group ($p = 0.0191$). Upon completion of the study 52 patients matched relapse criteria (14.8 %) in the PP and 76 (20.9 %) – AP in the oral group ($p = 0.0323$, Fisher's exact test). The relative risk reduction of recurrence in the PP group was 29.4 % compared with the oral group AP. **Conclusions:** PP significantly increased time to relapse compared with oral AP. Patients with schizophrenia receiving PP, have more favorable prognosis due to the reduction of the duration and the number of relapses.