

Эффективность и переносимость трехмесячной инъекционной формы палиперидона пальмитата у пациентов с шизофренией: рандомизированное мультицентровое двойное слепое исследование не меньшей эффективности

Расширенный реферат*

Савитц А., Зу Х., Гопал Ш., Нуама И., Рафенштейн П., Янник А., Схотте Э., Хью Д., Флейшхакер В.

РЕЗЮМЕ

Цель: Данное мультицентровое двойное слепое исследование в параллельных группах 3-й фазы проведено для оценки не меньшей эффективности трехмесячной инъекционной формы палиперидона пальмитата (ППЗМ)** в сравнении с одномесячной инъекционной формой (ПП1М)*** у взрослых пациентов с шизофренией, чье состояние было предварительно стабилизировано на терапии ПП1М.

Методы. После периода скрининга (≤ 3 недель) и 17-недельного открытого периода с гибким дозированием (инъекции ПП1М в день 1-й [150 мг-экв в дельтовидную мышцу], день 8-й [100 мг-экв в дельтовидную мышцу], 5, 9 и 13 недели [50, 75, 100 или 150 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцы]) клинически стабильные пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы ППЗМ (фиксированные дозы – 175, 263, 350 или 525 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцы) и ПП1М (фиксированные дозы – 50, 75, 100 или 150 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцы) и продолжали лечение в ходе 48-недельного двойного слепого этапа.

Результаты. В двойной слепой этап вошли 1016 из 1429 пациентов, участвовавших в открытом этапе (ППЗМ: $n = 504$; ПП1М: $n = 512$). 842 пациента завершили исследование (в том числе пациенты с рецидивом заболевания). Показана не меньшая эффективность ППЗМ в сравнении с ПП1М – частота рецидивов была сопоставима в обеих группах (ППЗМ: $n = 37$, т. е. 8 %; ПП1М: $n = 45$, т. е. 9 %; различие в частоте безрецидивного течения составило 1,2 % [95 % ДИ: – 2,7 %; 5,1 %]). Оценка частоты рецидивов проводилась по методу Каплана – Майера. Частота рецидива рассматривалась как первичная конечная точка эффективности. Результаты по вторичным конечным точкам (изменение общего балла PANSS и баллов по подшкалам по отношению к соответствующим исходным показателям двойного слепого этапа; баллы по шкале общего клинического впечатления – тяжесть [CGI-S] и шкале личностного и социального функционирования [PSP]) были сопоставимы с результатами по первичной конечной точке.

Не обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике ППЗМ и ПП1М. В обеих группах наблюдались сопоставимые профили переносимости; увеличение веса было наиболее распространенным нежелательным явлением, возникшим после начала терапии (в двойном слепом периоде распространенность составила 21 % в обеих группах). Ни в одной группе не было выявлено значимых проблем с безопасностью лечения.

Заключение. Трехмесячная инъекционная форма палиперидона пальмитата представляет собой уникальный вариант противорецидивной антипсихотической фармакотерапии шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инъекционный пролонг, одномесячный палиперидона пальмитат, трехмесячный палиперидона пальмитат, безрецидивное течение, шизофрения.

Введение

Частичное или полное нарушение предписанного режима терапии пероральными антипсихотиками широко распространено среди больных шизофренией. Эта проблема неблагоприятно влияет на исход лечения и качество оказания медицинской помощи (Higashi и соавт., 2013; Fleischhacker и соавт., 2014). Инъекционные пролонгированные препараты устраняют необходимость ежедневного применения лекарств и, как правило, обеспечивают стабильную плазменную

концентрацию в течение нескольких недель, устраняя тем самым проблемы с комплаентностью (Rauch & Fleischhacker, 2013). Пролонгированные препараты нового поколения значительно расширили арсенал терапевтических средств для лечения шизофрении. Тем не менее они по-прежнему мало представлены в клинической практике. В частности, это связано с их недостаточной доступностью и устоявшимися предпочтениями врачей и пациентов (Heres и соавт., 2006).

Одномесячный пролонг палиперидона пальмитата (ПП1М) утвержден к применению при шизофрении

* Savitz Adam J., Xu Haiyan, Gopal Srihari, Nuamah Isaac, Ravenstijn Paulien, Janik Adam, Schotte Alain, Hough David, Fleischhacker Wolfgang W. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study International Journal of Neuropsychopharmacology, (2016), 19(7): 1–14.

** В России препарат зарегистрирован под торговым наименованием Тревикта.

*** В России препарат зарегистрирован под торговым наименованием Ксеплион.

во многих странах. В США и Канаде он также разрешен для лечения шизоаффективного расстройства. Новая лекарственная форма палиперидона пальмитата (ППЗМ), недавно утвержденная к применению в США, странах Европы и России для поддерживающей терапии шизофрении, имеет значительно больший интервал между инъекциями (один раз каждые 3 месяца) по сравнению со всеми имеющимися пролонгированными антипсихотиками второго поколения (АПВП). Промежуточные результаты долгосрочного исследования ППЗМ показали, что у 93 % пациентов, которые были стабилизированы на терапии ПП1М в течение, по крайней мере, четырех месяцев, а затем начали лечение ППЗМ (175, 263, 350 или 525 мг-экв), не было значимой эксацербации симптомов шизофрении (Verwaerts и соавт., 2015). Настоящее исследование было разработано, чтобы продемонстрировать, что ППЗМ по меньшей мере так же эффективен у стабилизированных на ПП1М пациентов, как и собственно ПП1М.

Методы

В исследование включались взрослые пациенты (мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет) с диагнозом шизофрении (в соответствии с критериями DSM-IV) и обострением симптоматики, которые имели общий балл по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) от 70 до 120 на этапе скрининга и на исходном уровне. Пациенты, прекратившие прием других антипсихотиков из-за недостаточной эффективности или проблем с переносимостью и безопасностью, считались пригодными к участию. Кроме того, в исследование включались пациенты, предпочитающие пролонгированные инъекционные формы антипсихотиков. Женщины, включенные в исследование, находились в постменопаузе, прошли хирургическое вмешательство, приведшее к бесплодию, либо использовали адекватный метод контрацепции. Мужчины, вошедшие в исследование, также использовали адекватный метод контрацепции. Основными критериями исключения были: текущий диагноз по DSM-IV, отличный от шизофрении; значительный риск суицидального поведения; зависимость от психоактивных веществ в течение шести месяцев до скрининга; недобровольная госпитализация в психиатрическую больницу во время скрининга; злокачественный нейролептический синдром в анамнезе; поздняя дискинезия; любое нестабильное и тяжелое соматическое или неврологическое заболевание; ожирение ($ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$) или другое системное заболевание; умственная отсталость; наличие факторов риска удлинения интервала QT, пируэтной желудочковой тахикардии или внезапной смерти. Пациенты, имевшие в анамнезе переносимость, повышенную чувствительность или отсутствие реагирования на рисперидон или палиперидон, также исключались из исследования. Кроме того, из исследования исключались пациенты, получавшие любые другие пролонгированные инъекционные антипсихотики в течение четырех недель до скрининга.

На этапе скрининга осуществлялись снижение дозы и отмена нормотимиков, ингибиторов моно-

аминоксидазы, препаратов растительного происхождения и антидепрессантов, назначенных в течение четырех недель скрининга. Кроме того, на этапе скрининга выполнялась постепенная отмена пероральных антипсихотиков, включая суточный пролонг палиперидона. Если пациент получал стабильную дозу антидепрессанта за 30 дней до включения в исследование, то антидепрессант не отменялся в течение всего периода его проведения. В ходе исследования допускалось симптоматическое применение перорального лоразепама или другого бензодиазепина короткого действия для коррекции возбуждения или тревоги. В ходе исследования также допускалось использование противопаркинсонических средств, бета-адреноблокаторов, золпидема, залеплона, зопиклона и любых видов психосоциальной помощи и психообразования.

Дизайн исследования

Это рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности было проведено в период с апреля 2012 г. по март 2015 г. в 199 центрах в 26 странах (Австралия, Австрия, Аргентина, Бельгия, Болгария, Бразилия, Венгрия, Германия, Греция, Испания, Канада, Китай, Мексика, Польша, Португалия, Россия, Румыния, Словакия, США, Тайвань, Украина, Франция, Чехия, Швеция, Южная Корея, Япония). Географическое распределение пациентов было следующим: Европа (46 %), Китай (21 %), США (12 %) и Япония (12 %). Исследование состояло из четырех этапов: скрининг (до трех недель), открытый этап стабилизации, (17 недель, гибкие дозы), двойной слепой этап (48 недель, фиксированные дозы), а также этап последующего наблюдения.

Во время скрининга выполнялась отмена неразрешенных психотропных средств, а также тест на переносимость палиперидона — тем пациентам, которые в прошлом не получали пероральный палиперидон или рисперидон, назначался суточный пероральный пролонг палиперидона в дозе 6 мг/сут на период от 4 до 6 дней. Пациенты, которые не получали других психотропных средств и не требовали проверки переносимости палиперидона, сразу включались в открытый этап стабилизации (после получения результатов лабораторного скрининга и ЭКГ). На открытом этапе все пациенты получали ПП1М в течение 17 недель (день 1-й: 150 мг-экв, дельтовидная мышца; день 8-й: 100 мг-экв, дельтовидная мышца; 5-я и 9-я недели: гибкое дозирование [50, 75, 100 или 150 мг-экв], дельтовидная или ягодичная мышцы; 13-я неделя: та же доза ПП1М, что и на 9-й неделе). Клинически стабильными признавались пациенты, имеющие общий балл по шкале PANSS < 70 , баллы по отдельным пунктам шкалы PANSS (P1, P2, P3, P6, P7, G8 и G14) ≤ 4 , а также показавшие снижение балла по шкале CGI-S ≥ 1 по сравнению с исходным уровнем. На 14-й и 17-й неделях клинически стабильные пациенты переходили в двойной слепой этап терапии и рандомизировались в соотношении 1:1 в группы фиксированной дозы ППЗМ (175, 263, 350 или 525 мг-экв) и ПП1М (50, 75, 100 или 150 мг-экв).

Рандомизация проводилась с использованием интерактивной веб-системы. Применялся алгоритм блочной рандомизации в двух группах с последующей стратификацией по центрам исследования. Пациенты в группе ППЗМ получали фиксированную дозу (доза, в 3,5 раза превышающая дозу ПП1М на 9-й неделе) на 17-й, 29-й, 41-й и 53-й неделях. Активный препарат вводился каждые три месяца. Для поддержания ослепления в месяцы, когда не вводился активный препарат, использовалось плацебо (20 % интралипидная эмульсия). Все инъекции (ППЗМ, ПП1М и плацебо) выполнялись сотрудником центра, который не участвовал в оценке безопасности или эффективности на двойном слепом этапе.

Вторичные конечные точки эффективности включали изменение следующих показателей (от исходного уровня двойного слепого этапа до окончания исследования): общий балл по шкале PANSS, баллы по подшкалам PANSS (позитивная и негативная подшкалы, подшкала общей психопатологии), Шкала факторов Мардера (позитивные симптомы, негативные симптомы, дезорганизация мышления, неконтролируемая враждебность/возбуждение, тревога/депрессия), балл по шкале CGI-S, балл по Шкале личностного и социального функционирования (PSP), редукция общего балла по шкале PANSS ≥ 20 %, а также симптоматическая ремиссия в соответствии с критериями Andreasen ("легкие нарушения" или их отсутствие по следующим восьми пунктам шкалы PANSS: P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 и G9) в течение шести месяцев до окончания двойного слепого этапа).

Оценка безопасности

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), оценку по шкалам экстрапирамидных симптомов (Guy, 1976) (Шкала для оценки патологических произвольных движений, Шкала Барнса для оценки акатизии, Оценочная шкала Симпсона – Ангус), оценку суицидальных мыслей и поведения с использованием Колумбийской шкалы для оценки тяжести риска суицида (CSSRS), лабораторные анализы (включая измерение уровня пролактина и глюкозы), измерение витальных показателей и массы тела, ЭКГ, а также оценку состояния места инъекции.

Статистические методы

Анализ эффективности и безопасности на открытом этапе проведен на популяции пациентов, начавших получать лечение (ITT, intent-to-treat). В ITT-популяцию вошли все пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата на открытом этапе. Первичный анализ эффективности был проведен на популяции "по протоколу". В эту популяцию вошли все рандомизированные пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата на двойном слепом этапе и не имели серьезных нарушений протокола, способных повлиять на эффективность (например, несоответст-

вие критериям включения/исключения, ошибки в лечении или использование запрещенных лекарственных средств). Вторичный анализ эффективности на двойном слепом этапе был проведен на модифицированной ITT-популяции. В эту популяцию вошли все пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата на двойном слепом этапе и у которых не было ошибок введения препарата (нарушений правил его приготовления).

Нулевая гипотеза была проверена с помощью одностороннего уровня значимости $P = 0,025$. Кумулятивная оценка выживаемости на 48-й неделе (процент пациентов без рецидива) проведена по методу Каплана – Майера. Не меньшая эффективность ППЗМ в сравнении с ПП1М регистрировалась в том случае, если нижний предел двустороннего 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) межгруппового различия по частоте рецидива (сравнение групп ППЗМ и ПП1М) превышал 15 %. При межгрупповом сравнении других показателей эффективности (общий балл и баллы по подшкалам PANSS, баллы CGI-S и PSP) применялась модель ANCOVA, в которой в качестве факторов использовались проводимое лечение и страна, а показатели исходного уровня применялись как ковариаты. Доля пациентов, достигших симптоматической ремиссии (Andreasen и соавт., 2005), анализировалась с помощью критерия Кохрана – Мантеля – Гензеля (с поправкой на страну). Для каждой группы лечения в каждой временной точке двойного слепого этапа регистрировались число и процент респондеров.

Результаты

В открытый этап вошло 1429 пациентов. Из них 1016 (71 %) были рандомизированы (ППЗМ: $n = 504$; ПП1М: $n = 512$) и перешли в двойной слепой этап. Наиболее распространенные причины выбывания из открытого этапа включали отзыв информированного согласия ($n = 118$, т. е. 8 %) и отсутствие эффекта лечения ($n = 117$, т. е. 8 %). Из 1016 рандомизированных пациентов 948 пациентов были включены в популяцию анализа "по протоколу" (ППЗМ: $n = 458$; ПП1М: $n = 490$). При этом 995 пациентов были включены в модифицированную популяцию ITT двойного слепого этапа (ППЗМ: $n = 483$; ПП1М: $n = 512$). В общей сложности 842 (83 %) рандомизированных пациентов завершили исследование (включая пациентов с рецидивом). Отзыв информированного согласия стал наиболее распространенной причиной выбывания из исследования на двойном слепом этапе.

Демографические и исходные характеристики

782 (55 %) из 1429 пациентов, включенных в открытый этап исследования, были мужчинами; большинство пациентов относились к европеоидной расе (55 %); средний возраст ($\pm CO^*$) составил 38,4 ($\pm 11,86$). Средний общий балл по шкале PANSS ($\pm CO$) составил 85,7 ($\pm 10,73$). Приблизительно 61 % па-

* CO — среднеквадратичное отклонение.

циентов были госпитализированы по крайней мере один раз в связи с психотическим состоянием в течение 24 месяцев до включения в исследование; медианная продолжительность госпитализации составила 48 дней (минимум 1, максимум 5145 дней). На двойном слепом этапе психиатрические характеристики пациентов в группах ППЗМ и ПП1М в целом были сопоставимыми.

Предшествующее и сопутствующее лечение

Большинство пациентов ($n = 1291$, т. е. 90 %) получали один и более психотропный препарат до начала исследования. Наиболее часто используемые психотропные препараты включали АПВП ($n = 1084$, т. е. 76 %; пероральный рисперидон: $n = 492$, т. е. 34 %). В общей сложности 325 пациентов (23 %) получали антипсихотики первого поколения (АППП) (галоперидол: $n = 160$, т. е. 11 %). 312 пациентов (22 %) получали антихолинергические корректоры, 25 пациентов (2 %) получали антигистаминные препараты, 44 пациента (3 %) получали бета-адреноблокаторы до включения в исследование. Процент пациентов, которые получали психотропные препараты до начала исследования, был одинаковым в группах ППЗМ и ПП1М.

На открытом этапе 457 (32 %) из 1429 пациентов получали бензодиазепины, 59 % пациентов получали иные препараты. На двойном слепом этапе 238 (24 %) из 995 пациентов модифицированной ИТТ-популяции получали бензодиазепины, а 631 пациент (63 %) — иные сопутствующие препараты. Сопутствующая терапия другими антипсихотиками была запрещена на обоих этапах исследования. На двойном слепом этапе наблюдалось небольшое межгрупповое различие в частоте использования сопутствующей терапии — 66 % в группе ПП1М и 61 % в группе ППЗМ. На открытом этапе в целом 154 (11 %) пациента получа-

ли терапию антидепрессантами. На двойном слепом этапе антидепрессанты получали 53 (11 %) пациента в группе ППЗМ и 61 (12 %) пациент в группе ПП1М. На открытом этапе 211 пациентов (15 %) получали препараты для лечения экстрапирамидных симптомов, а на двойном слепом этапе чуть больше пациентов получали эту терапию в группе ППЗМ (16 % против 13 % в группе ПП1М).

Фармакокинетика

Профили плазменной концентрации палиперидона для соответствующих доз ПП1М и ППЗМ (50 и 175 мг-экв, 75 и 263 мг-экв, 100 и 350 мг-экв, 150 и 525 мг-экв) полностью перекрывались со 120-го и до 456-го дня исследования. Нормализованные по дозе показатели $C_{\max}$ (максимальная концентрация) и AUC_t (площадь под кривой концентрации) были сопоставимыми и дозозависимыми в обеих группах (см. рис. 1). Средние колебания между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии не зависели от дозы. Эти колебания были несколько выше после введения ППЗМ (диапазон 1,86–2,54) по сравнению с ПП1М (диапазон 1,30–1,63).

Эффективность

На двойном слепом этапе в популяции “по протоколу” рецидив был зарегистрирован у сопоставимого числа пациентов в обеих группах (ППЗМ: $n = 37$, т. е. 8 %; ПП1М: $n = 45$, т. е. 9 %). На основании оценки критерия выживаемости Каплана – Майера показано, что нижняя граница 95 % ДИ (–2,7 %, 5,1 %) между группами лечения (ППЗМ–ПП1М) в процентах пациентов, не имевших рецидива, была выше, чем заранее определенный порог не меньшей эффективности (–15 %). Результаты анализа модифицированной

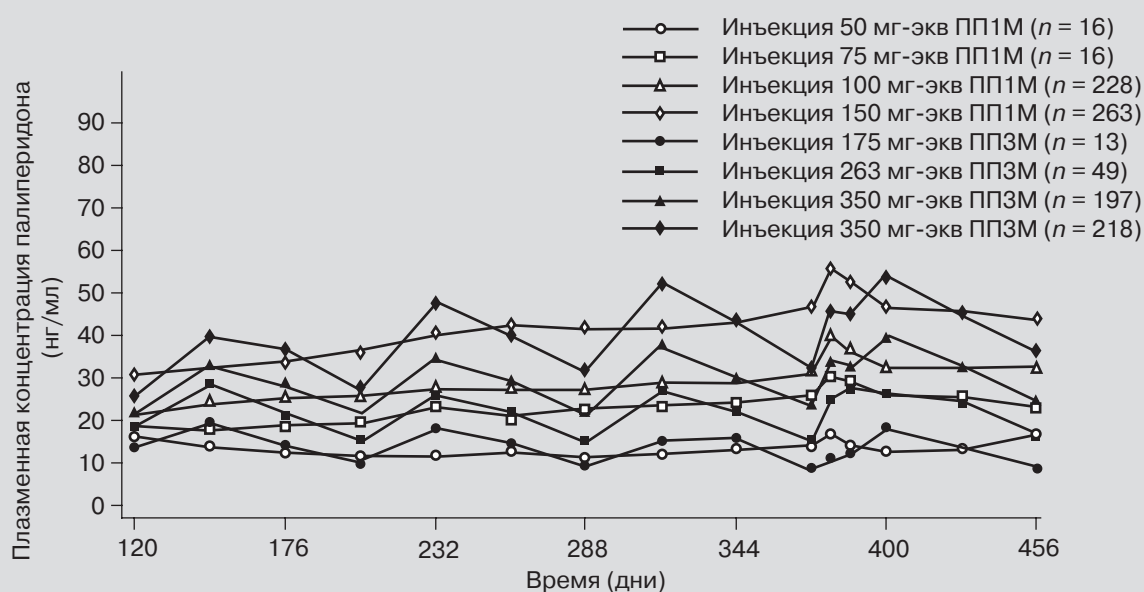
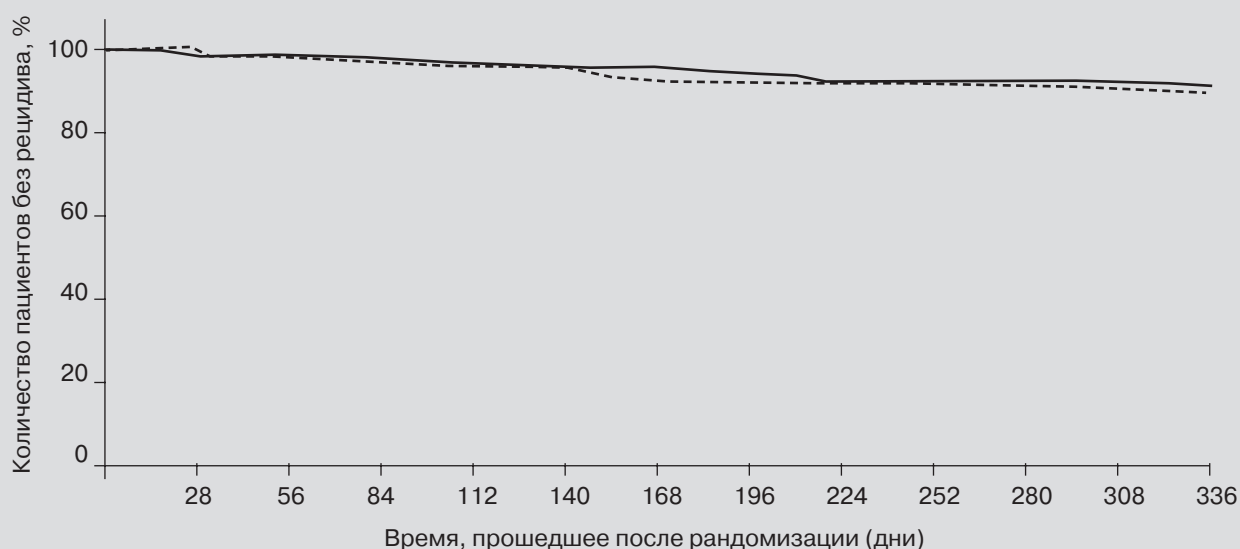


Рисунок 1. Линейный медианный профиль плазменной концентрации палиперидона в группах ПП1М и ППЗМ



Число оставшихся пациентов

Время	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336
ППЗМ	458	454	441	425	419	406	394	386	372	368	264	353	244
ПП1М	490	483	470	454	442	432	416	405	397	384	376	367	223

Рисунок 2. Кривая выживаемости Каплана – Мейера – время до рецидива на двойном слепом этапе (популяция пациентов “по протоколу”)

ИТТ-популяции двойного слепого этапа согласовались с результатами анализа популяции “по протоколу”. Таким образом, можно сделать вывод, что ППЗМ имеет не меньшую эффективность в сравнении с ПП1М. Медианное время до возникновения рецидива не удалось оценить ни для одной группы в связи с небольшим числом рецидивов (см. рис. 2). Наиболее распространенными причинами рецидива были: увеличение общего балла по шкале PANSS на 25 % и более (ППЗМ: $n = 23$, т. е. 5 %; ПП1М: $n = 24$, т. е. 5 %), а также факт госпитализации в психиатрический стационар (ППЗМ: $n = 16$, т. е. 3 %; ПП1М: $n = 22$, т. е. 4 %). Соотношение мгновенного риска рецидива у пациентов, переходящих от ПП1М к ППЗМ, и пациентов, продолжавших получать ПП1М на двойном слепом этапе, составило 0,87 (95 % ДИ: 0,56, 1,34)*.

По вторичным конечным точкам эффективности (общий балл и баллы по подшкалам PANSS, шкала факторов Мардера, CGI-S, PSP) наблюдались сопоставимые результаты (см. рис. 3 и 4). У сопоставимого процента пациентов в обеих группах лечения наблюдалось улучшение по общему баллу PANSS (≥ 20 %, ≥ 30 % и ≥ 40 %) при сравнении данных исходного уровня и окончании двойного слепого этапа. У более чем 50 % пациентов в обеих группах была зарегистрирована симптоматическая ремиссия в течение последних шести месяцев двойного слепого этапа (ППЗМ: 58 %; ПП1М: 59 %).

* Под медианным промежутком “выживаемости” понималось время, в течение которого кумулятивная функция выживаемости была равна 0,5 (50 %).

Безопасность

Во время открытого этапа НЯВЛ выявлены у 59 % пациентов (при этом у 7 % пациентов обнаружено ≥ 1 серьезного НЯВЛ, а у 4 % пациентов развились НЯВЛ, которые привели к отмене исследуемого препарата на открытом этапе). На двойном слепом этапе в обеих группах наблюдалась сопоставимая частота НЯВЛ (68 % в группе ППЗМ и 66 % в группе ПП1М). У 5 % пациентов в группе ППЗМ и у 7 % пациентов в группе ПП1М возникли серьезные НЯВЛ (большинство серьезных НЯВЛ было “психиатрическими” – как правило, наблюдалось ухудшение течения основного заболевания). У 3 % пациентов в каждой группе наблюдались НЯВЛ, которые потребовали отмены исследуемого препарата. Зарегистрировано 6 смертельных исходов ($n = 2$ на открытом этапе в связи с атеросклерозом и внезапной сердечной смертью; $n = 4$ на двойном слепом этапе – ППЗМ: $n = 1$, гепатоцеллюлярная карцинома; ПП1М: $n = 3$, завершённый суицид, токсичность других медикаментов, бактериальный менингит). Наиболее распространенными НЯВЛ (≥ 5 % пациентов) в каждой группе на двойном слепом этапе были увеличение веса (21 % в обеих группах), назофарингит (ППЗМ: 7 %; ПП1М: 6 %), тревога (5 % в обеих группах), головная боль (ППЗМ: 4 %; ПП1М: 5 %).

Не обнаружено межгрупповых различий по распространенности следующих НЯВЛ: экстрапиримидные симптомы, суицидальные тенденции, возбуждение и агрессия, сонливость и седация, тахикардия, ортостатическая гипотензия, удлинение

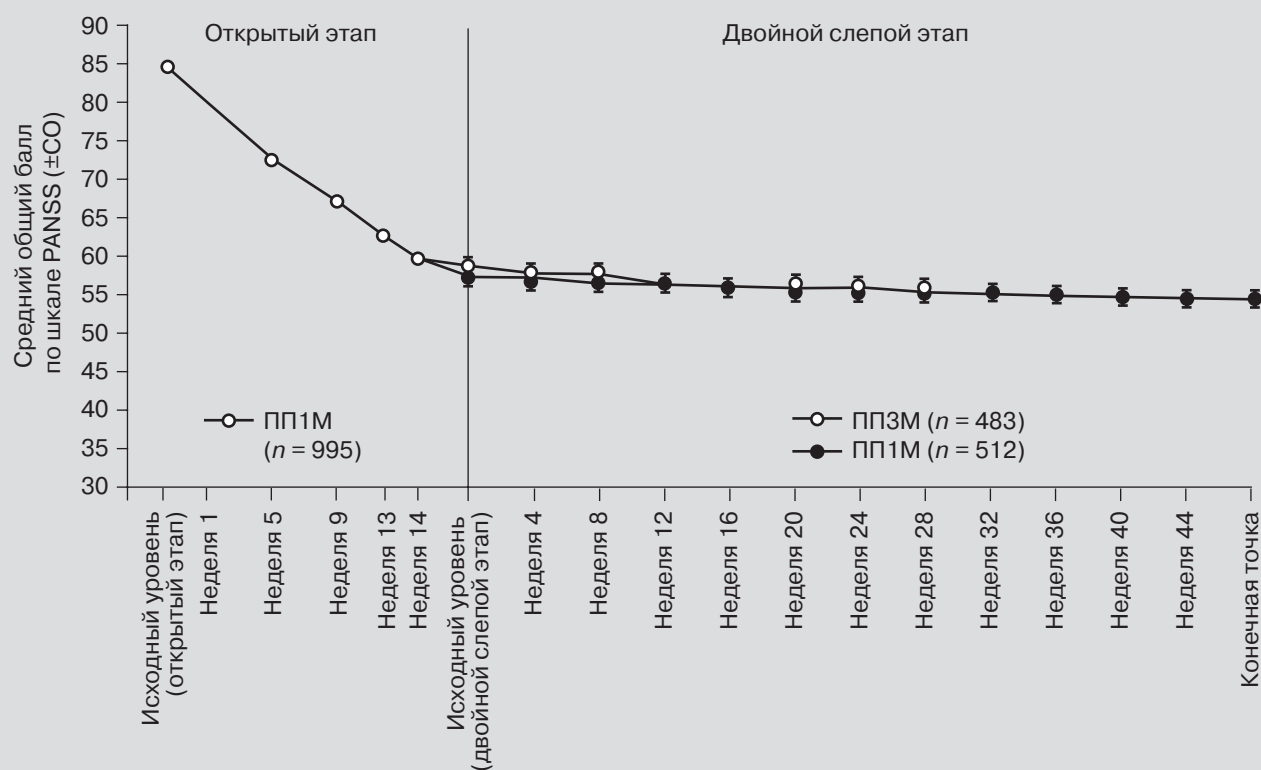


Рисунок 3. Средний общий балл по шкале PANSS ($\pm$ CO) (с использованием метода переноса вперед последнего наблюдения) в течение времени. Модифицированная ИТТ-популяция двойного слепого этапа

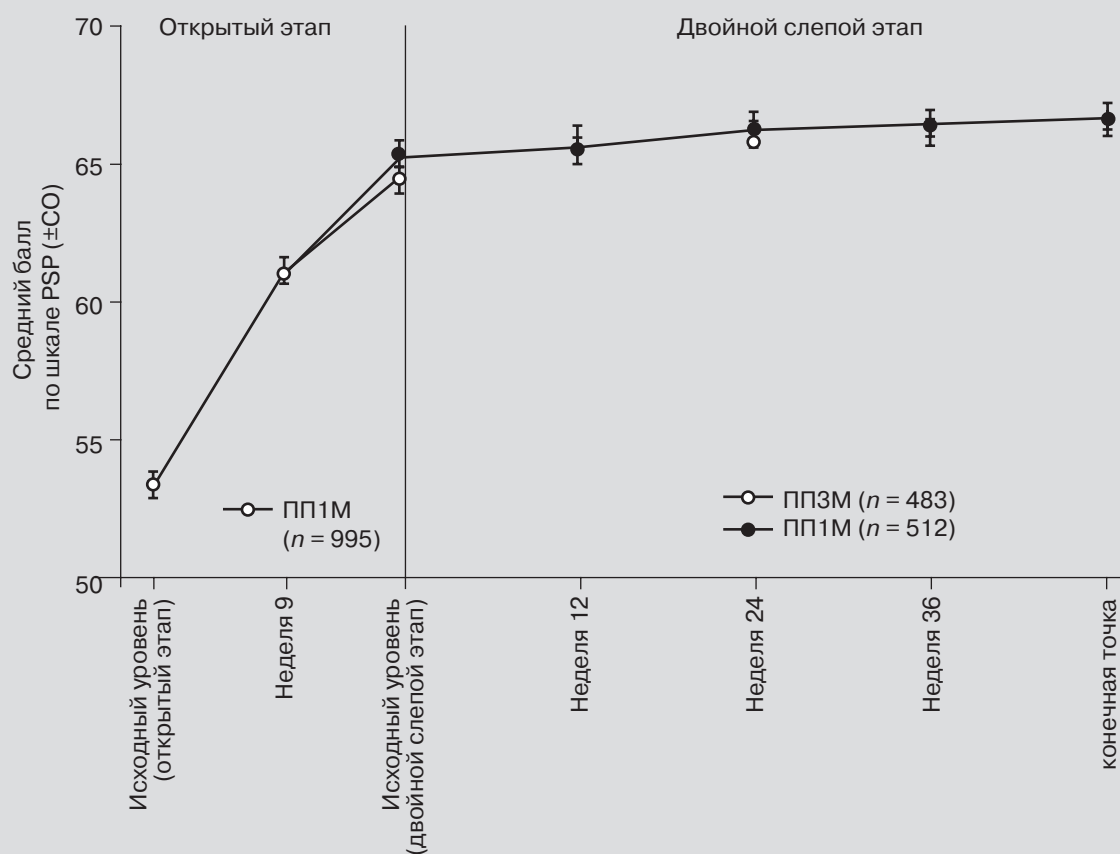


Рисунок 4. Средний балл по шкале PSP ($\pm$ CO) (с использованием метода переноса вперед последнего наблюдения) в течение времени. Модифицированная ИТТ-популяция двойного слепого этапа

интервала QT, увеличение веса. Сахарный диабет и гипергликемия реже наблюдались в группе ППЗМ (2,6 % в сравнении с 4,9 % в группе ПП1М). В ходе исследования поздняя дискинезия была отмечена как НЯВЛ у трех пациентов: у двух пациентов на открытом этапе и у двух пациентов на двойном слепом этапе ($n = 1$ в группе ППЗМ; $n = 1$ в группе ПП1М, при этом у этого же пациента поздняя дискинезия наблюдалась еще на открытом этапе). В группе ПП1М наблюдалось чуть меньше НЯВЛ, относящихся к месту инъекции, – 6 % в сравнении с 8 % в группе ППЗМ. Локальная переносимость в месте инъекции был хорошей в обеих группах. Нежелательные явления в месте инъекции (уплотнение, покраснение и отек) наблюдались у ≤ 5 % пациентов в обеих группах и, как правило, были легкими.

Среднее изменение ($\pm$ CO) плазменной концентрации пролактина от исходного уровня до конечной точки открытого этапа составило 7,65 ($\pm 16,717$) мкг/л у мужчин и 18,56 ($\pm 55,208$) мкг/л у женщин. Среднее изменение ($\pm$ CO) плазменной концентрации пролактина от исходного уровня до конечной точки двойного слепого этапа составило –1,28 ($\pm 10,351$) мкг/л у мужчин и –3,37 ($\pm 33,307$) мкг/л у женщин в группе ППЗМ; 0,45 ($\pm 8,943$) мкг/л у мужчин и 0,69 ($\pm 27,983$) мкг/л у женщин в группе ПП1М. На двойном слепом этапе у большего числа мужчин в группе ПП1М зарегистрировано значимое повышение плазменной концентрации пролактина в сравнении с исходным уровнем открытого этапа (45 % в группе ПП1М и 39 % в группе ППЗМ); в отношении женщин такого различия не обнаружено (32 % в группе ПП1М и 33 % в группе ППЗМ).

На двойном слепом этапе лишь у одного пациента в группе ПП1М (и ни у одного в группе ППЗМ) наблюдалось превышение скорректированного интервала QT более ≥ 500 мс*. При использовании метода корректировки QTcLD у 10 % в группе ППЗМ и у 6 % пациентов в группе ПП1М наблюдалось удлинение > 30 мс среднего QT_c (лишь у одного пациента в обеих группах наблюдалось увеличение > 60 мс). Изменение витальных показателей, включая ортостатическую гипотензию, было минимальным и сопоставимым в обеих группах.

Среднее увеличение веса ($\pm$ CO) в период от исходного уровня открытого этапа до окончания двойного слепого этапа (неделя 65) составило 2,19 ($\pm 6,966$) кг в группе ППЗМ и 3,07 ($\pm 6,713$) кг в группе ПП1М. В общей сложности у 136 (27 %) пациентов в группе ППЗМ и у 150 (30 %) в группе ПП1М наблюдалось увеличение веса ≥ 7 % от исходного.

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что ППЗМ обладает не меньшей чем ПП1М эффективностью в отношении процента пациентов с безрецидивным течением в течение 48 недель (на основании анализа выживаемости Каплана — Майера). В целом большинство пациентов в обеих группах завершили

65-недельное исследование без рецидива. Результаты по вторичным конечным точкам эффективности подкрепляют эти данные и свидетельствуют о сопоставимой профилактической эффективности ППЗМ и ПП1М. Большинство пациентов в обеих группах достигли симптоматической ремиссии в течение последних 6 месяцев двойного слепого этапа лечения. Эти результаты согласуются с данными по эффективности ПП1М в поддержании симптоматической ремиссии в схожих исследованиях (Hough и соавт., 2009; Gopal и соавт., 2010; Kramer и соавт., 2010; Nasrallah и соавт., 2010; Pandina и соавт., 2010; Gopal и соавт., 2011; Corrolla и соавт., 2012), а также с результатами более ранних плацебо-контролируемых исследований долгосрочной эффективности ППЗМ (Berwaerts и соавт., 2015).

Инъекционный пролонгированный антипсихотик, требующий менее частого введения, дает очевидные преимущества пациентам, их родственникам, врачам и медперсоналу. В случае ППЗМ основным преимуществом является то, что его требуется вводить всего 4 раза в год (а не каждые две недели или ежемесячно, как в случае с препаратами, представленными на рынке ранее). В частности, это очень удобно для пациентов, которые по разным причинам не могут чаще приезжать на инъекцию. Кроме того, менее частые инъекции позволяют врачам и пациентам сосредоточиться на других важных аспектах жизни и лечения, например, на психосоциальной поддержке, отказе от курения, прекращении злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, вопросах соматического здоровья, профессиональной реабилитации и т. д.

Ограничением данного исследования является то, что, в отличие от реальной клинической практики, у пациентов было всего две возможности скорректировать дозу. Кроме того, важно отметить, что в двойной слепой этап исследования вошли пациенты, которые уже имели удовлетворительную переносимость палиперидона и в прошлом реагировали на него положительно. Это может объяснить основные отличия исследуемой популяции от условной реальной клинической практики — высокий процент завершения участия в исследовании и небольшой процент рецидивов. Различия, связанные с частотой проведения инъекций, не изучались, так как все пациенты на двойном слепом этапе получали инъекцию четко один раз в месяц.

Профили безопасности и переносимости ППЗМ и ПП1М были сопоставимы в ходе 48-недельного двойного слепого этапа и согласуются с данными других исследований (Hough и соавт., 2009; Gopal и соавт., 2010, 2011; Kramer и соавт., 2010; Nasrallah и соавт., 2010; Pandina и соавт., 2010; Corrolla и соавт., 2012). Выбывание в связи с НЯВЛ было редким. Частота выбывания была сопоставима в обеих группах, что согласуется с недавним исследованием ППЗМ 3-й фазы (Berwaerts и соавт., 2015). Серьезные НЯВЛ, как правило, имели «психиатрический» характер и их частота была сопоставима в обеих группах. Распространенность удлинения интервала QT в связи с применением палиперидона было редким и сопоставимым в обеих группах и не имело

* Оценка проведена с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

клинических последствий. Ни один пациент не был исключен из исследования в связи с удлинением интервала QT. Данные по набору веса в целом согласуются с предыдущими исследованиями палиперидона (увеличение веса было несколько меньшим в группе ППЗМ). Увеличение плазменной концентрации пролактина на открытом этапе было ожидаемым и согласуется с известными данными по фармакологии ПП1М.

Вывод: Данное исследование не меньшей эффективности продемонстрировало способность ППЗМ сохранять все терапевтические преимущества, достигнутые в ходе предварительного лечения ПП1М. Эти результаты согласуются с промежуточными результатами предыдущего исследования с аналогичным дизайном, в котором была показана

долгосрочная эффективность ППЗМ у 93 % пациентов, предварительно стабилизированных на ПП1М в течение четырех месяцев (Verwaerts и соавт., 2015). Профили безопасности и переносимости ППЗМ и ПП1М были благополучны и сопоставимы в ходе 48 недель двойного слепого этапа, что также согласуется с результатами ранних исследований. Таким образом, ППЗМ является новым достижением в практике проведения длительной противорецидивной терапии больных шизофренией, поскольку при сопоставимой с другими пролонгированными формами АПВП эффективности и переносимости позволяет существенно упростить контроль за compliance больных и фактически ограничить введение адекватной дозы препарата четырьмя инъекциями в год.

ЛИТЕРАТУРА

- Alphs L., Bossie C.A., Sliwa J.K., Fu D.-J., Ma Y.-W., Hulihan J. (2013). Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9: 341–350.
- Andreasen N.C., Carpenter W.T. Jr., Kane J.M., Lasser R.A., Marder S.R., Weinberger D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162: 441–449.
- Berwaerts J., Liu Y., Gopal S., Nuamah I., Xu H., Savitz A., Coppola D., Schotte A., Remmerie B., Maruta N., Hough D.W. (2015). Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 72: 830–839.
- Coppola D., Liu Y., Gopal S., Remmerie B., Samtani M.N., Hough D.W., Nuamah I., Sulaiman A., Pandina G. (2012). A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 12: 26.
- Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R.; Risperidone-USA-79 Study Group (2002). A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 346: 16–22.
- Emsley R., Oosthuizen P., Koen L., Niehaus D.J., Medori R., Rabinowitz J. (2008). Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 30:2378–2386.
- Fleischacker W.W., Arango C., Arteel P., Barnes T.R.E., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern L., Knapp M., Marder S.R., Moller M., Sartorius N., Woodruff P. (2014). Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophr Bull* 40: 165–194.
- Gopal S., Hough D.W., Xu H., Lull J.M., Gassmann-Mayer C., Remmerie B.M., Eerdekens M.H., Brown D.W. (2010). Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 25: 247–256.
- Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M., Hough D.W. (2011). A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 25: 685–697.
- Guy W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology: revised (DHEW publication number ADM 76–338). Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, pp. 534–537.
- Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E., Kissling W., Leucht S. (2006). Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 163: 185–194.
- Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., Diez T., Granstrom O., De Hert M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3: 200–218.
- Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdekens M. (2010). Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 116: 107–117.
- Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S., Melkote R., Lim P., Herben V., Yuen E., Eerdekens M. (2009). Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1022–1031.
- Invega Sustenna Prescribing Information (2015). URL: <https://www.janssencns.com/shared/product/invegasustenna/prescribing-information.pdf>. Last updated in June 2015.
- Invega Trinza Prescribing Information (2015). URL: <http://www.janssencns.com/shared/product/invegatrinza/prescribing-information.pdf>. last updated in May 2015.
- Kramer M., Litman R., Hough D., Lane R., Lim P., Liu Y., Eerdekens M. (2010). Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 635–647.
- Leucht S., Barnes T.R., Kissling W., Engel R.R., Correll C., Kane J.M. (2003). Recurrence prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 160: 1209–1222.
- McEvoy J.P. (2006). Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 67: 15–18.
- Nasrallah H.A., Gopal S., Gassmann-Mayer C., Quiroz J.A., Lim P., Eerdekens M., Yuen E., Hough D. (2010). A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35: 2072–2082.
- Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J., Lim P., Gopal S., Herben V., Kusumakar V., Yuen E., Palumbo J. (2010). A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 30: 235–244.
- Rauch A.S., Fleischacker W.W. (2013). Long-acting injectable formulations of new generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs* 27: 637–652.

Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study

Adam J. Savitz¹, MD, PhD; Haiyan Xu¹, PhD; Srihari Gopal¹, MD, MHS; Isaac Nuamah¹, PhD; Paulien Ravenstijn¹, PhD; Adam Janik¹, MD; Alain Schotte¹, MD; David Hough¹, MD; Wolfgang W. Fleischhacker², MD

¹ Janssen Research & Development, LLC, Raritan, New Jersey

² Medical University, Innsbruck, Austria

SUMMARY

Background: This double-blind, parallel-group, multicenter, phase-3 study was designed to test the noninferiority of paliperidone palmitate 3-month formulation (PP3M) to the currently marketed 1-month formulation (PP1M) in patients (age 18–70 years) with schizophrenia, previously stabilized on PP1M.

Methods: After screening (≤ 3 weeks) and a 17-week, exible-dosed, open-label phase (PP1M: day 1 [150 mg eq. deltoid], day 8 [100 mg eq. deltoid], weeks 5, 9, and 13 [50, 75, 100, or 150 mg eq., deltoid/gluteal]), clinically stable patients were randomized (1:1) to PP3M (xed-dose, 175, 263, 350, or 525 mg eq. deltoid/gluteal) or PP1M (xed-dose, 50, 75, 100, or 150 mg eq. deltoid/ gluteal) for a 48-week double-blind phase.

Results: Overall, 1016/1429 open-label patients entered the double-blind phase (PP3M: $n = 504$; PP1M: $n = 512$) and 842 completed it (including patients with relapse). PP3M was noninferior to PP1M: relapse rates were similar in both groups (PP3M: $n = 37$, 8 %; PP1M: $n = 45$, 9%; difference in relapse-free rate: 1.2 % [95 % CI: -2.7 %; 5.1 %]) based on Kaplan-Meier estimates (primary efficacy). Secondary endpoint results (changes from double-blind baseline in positive and negative symptom score total and subscale scores, Clinical Global Impression-Severity, and Personal and Social Performance scores) were consistent with primary endpoint results. No clinically relevant differences were observed in pharmacokinetic exposures between PP3M and PP1M. Both groups had similar tolerability profiles; increased weight was the most common treatment-emergent adverse event (double-blind phase; 21 % each). No new safety signals were detected.

Conclusion: Taken together, PP3M with its 3-month dosing interval is a unique option for relapse prevention in schizophrenia.

KEY WORDS: long-acting injectable, paliperidone palmitate 1-month, paliperidone palmitate 3-month, relapse-free, schizophrenia