

ПАЛИПЕРИДОН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ У ПОДРОСТКОВ¹

Я.А. Сторожакова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Во введении авторы отмечают, что подростковая шизофрения отличается худшим преморбидным функционированием, большей длительностью нелеченной симптоматики, а также в ряде случаев худшим исходом по сравнению с шизофренией, начавшейся во взрослом возрасте. При этом указывается, что антипсихотики второго поколения рассматриваются как препараты выбора при лечении шизофрении, особенно для пациентов подросткового возраста, в связи с их лучшей переносимостью и безопасностью. В частности показано [26], что в этом возрасте риск возникновения побочных явлений нейролептической терапии в виде экстрапирамидной симптоматики, метаболических и эндокринных нарушений выше, чем у взрослых.

Авторы ссылаются на ряд контролируемых исследований [6, 9, 10, 19, 25], показавших краткосрочную эффективность антипсихотиков второго поколения в лечении шизофрении у подростков. Одним из новейших антипсихотиков второго поколения является препарат Paliperidone Extended-Release – палиперидон, таблетки пролонгированного действия (в РФ зарегистрирован под названием «Инвега»; далее в тексте – палиперидон). Обоснованием настоящего исследования послужило то, что эффективность палиперидона в лечении шизофрении у подростков ранее не изучалась, хотя этот пероральный антипсихотик второго поколения уже одобрен к применению у взрослых больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в США и ряде стран Евросоюза [12].

Рассматриваемое 6-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было нацелено на оценку эффективности, безопасности и переносимости трех фиксированных (с учетом веса пациентов) доз палиперидона при лечении шизофрении у подростков с острой симптоматикой.

В исследование включались подростки обоего пола в возрасте от 12 до 17 лет, с весом не менее

29 кг, имеющие диагноз шизофрении по критериям DSM-IV в течение не менее года до скрининга и суммарный балл по Шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS [14]) от 60 до 120 баллов включительно на скрининге и на базовом визите (что указывало на наличие острого эпизода шизофрении), а также прошедшие ранее хотя бы один адекватный курс антипсихотического лечения.

Критерии исключения составляли опасность пациента по психическому состоянию для себя или окружающих, наличие другой коморбидной психической патологии, болезней зависимости (по критериям DSM-IV) в течение 3 месяцев до скрининга, присутствие в анамнезе судорог, злокачественного нейролептического синдрома, энцефалопатии, поздней дискинезии, инсулинозависимого сахарного диабета и другого значимого или нестабилизированного системного заболевания, высокий риск возникновения синдрома мерцания-трепетания желудочков (внезапной смерти), прием клозапина менее чем за 2 месяца до скрининга, лечение депо нейролептиками в пределах двух терапевтических циклов или электросудорожная терапия за 3 месяца до базового визита.

Запрещенные сопутствующие препараты включали антидепрессанты, литий, антипсихотики, психостимуляторы, антиконвульсанты, седативные средства, бета-адреноблокаторы (за исключением пропранолола при акатизии), антипаркинсонические препараты (за исключением бензтропина и биперидена) и ингибиторы холинэстеразы.

Исследование проводилось в дизайне параллельных групп. Сроки выполнения составили с августа 2007 по март 2009 года. Исследование было многоцентровым и включало 35 центров в 5 странах, в том числе и в России. Дизайн исследования предполагал 21-дневный период скрининга с отмыванием от предыдущей терапии, 6-недельный период двойного слепого исследования и визит окончания участия в исследовании или раннего выбывания из исследования с 1-недельным периодом последующего наблюдения на предмет оценки безопасности.

¹Расширенный реферат статьи Singh J., Robb A., Vijapurkar U., Nuamah I., Houg D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 70. P. 1179–1187.

В период двойного слепого исследования пациенты были рандомизированы в 4 группы (1:1:1:1) для получения плацебо либо одной из основанных на весе пациента фиксированной дозы палиперидона на всем протяжении исследования с приемом 1 раз в сутки. При весе пациента от 29 кг до <51 кг на базовом визите дозы составляли 1,5 мг, 3 мг и 6 мг (низкая, средняя и высокая дозы, соответственно); при весе пациента ≥ 51 кг назначались дозы препарата 1,5 мг, 6 мг и 12 мг (низкая, средняя и высокая дозы, соответственно). Допускалась госпитализация на первые 3 недели участия в исследовании. Больные, которым требовалась более длительная госпитализация в связи с тяжестью состояния, могли быть исключены из исследования по усмотрению врача-исследователя. Пациенты, не обнаруживающие улучшения при проведении терапии или демонстрирующие ухудшение симптоматики (что определялось как увеличение суммарного балла по PANSS на 20% и более), исключались из исследования также по усмотрению врача-исследователя. Больные могли быть исключены из исследования и из соображений безопасности.

Разрешенная сопутствующая терапия включала лоразепам до 3 мг/сут или другие бензодиазепины в эквивалентной дозе в период скрининга / отмыывания и до дня 21 фазы двойного-слепого лечения. Пропранолол и антипаркинсонические препараты (только бензтропин 1-2 мг 2 раза/сут или бипериден 2 мг 3 раза/сут) были разрешены для купирования акатизии и экстрапирамидной симптоматики на всем протяжении фазы двойного-слепого лечения. При необходимости назначались сопутствующие симптоматические препараты для купирования соматических нарушений (головной боли, запора, дискомфорта в желудке и т.п.).

Оценка эффективности лечения включала ряд параметров. Первичным показателем эффективности было изменение суммарного балла PANSS со дня базового визита к моменту окончания исследования (день 43). Вторичные ключевые показатели эффективности включали Шкалу общего клинического впечатления – тяжесть состояния (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) и Детскую шкалу общей оценки (Children's Global Assessment Scale, CGAS). Другими показателями эффективности были доля респондеров (определяемая как процент пациентов с уменьшением суммарного показателя PANSS на 20% и более между базовым визитом и визитом завершения исследования) и соответствующее изменение значений по 5-факторной модели PANSS (позитивные симптомы, негативные симптомы, дезорганизация мышления, неконтролируемая враждебность/возбуждение и тревога/депрессия) [17].

Оценка безопасности основывалась на связанных с лечением нежелательных явлениях, а также на витальных знаках, лабораторных показателях, ЭКГ, изменениях роста и веса. В дополнение, оценива-

лись наличие и тяжесть экстрапирамидной симптоматики, для чего использовались Шкала аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS [8]), Шкала оценки акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS [3]) и Шкала Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale, SAS [24]).

Из 228 скринированных пациентов рандомизированы были 201, полностью завершили исследование 138 (69%) больных. Исследование проводилось с больными в России (41%), Индии (23%), на Украине (17%), в США (15%) и в Румынии (5%). Оценка полученных данных проводилась с использованием ИТТ-анализа (intent-to-treat analysis), что подразумевает анализ в зависимости от назначенного лечения, включающий всех пациентов, рандомизированных в исследование в любую из групп, вне зависимости от отклонений от протокола, приверженности лечению, последующего досрочного выбывания из исследования и т.п. При этом действует правило: если больной рандомизирован, то его данные проанализированы. Оценка безопасности лечения осуществлена у 201 больного. ИТТ-анализ эффективности лечения включил 200 больных (у одного больного исследование эффективности ни разу не было проведено на этапе после базового визита). Отклонения от протокола были отмечены у 42 (21%) больных, в основном в результате использования запрещенных сопутствующих препаратов ($n=14$, или 7%), ошибки исследователя ($n=13$, или 7%) и отклонения оценки безопасности ($n=13$, или 7%). Во время этапа двойного слепого исследования 15 больных использовали запрещенные препараты (зипразидон, лоразепам в превышающих разрешенные дозах, кветиапин, барбитураты, галоперидол, левомепромазин, сорбитрат, зуклопентиксол).

Базовые и демографические характеристики всех групп были сопоставимыми. Средний возраст при постановке диагноза составлял $13 (\pm 2,6)$ лет. Большинство больных (71%) имело диагноз параноидной шизофрении. На базовом визите средний суммарный балл по шкале PANSS составлял $91,1 (\pm 13,03)$. Атипичные нейролептики представляли наиболее частое (64%) психотропное лечение, использованное до начала исследования.

Комплаентность (соотношение принятых пациентом и назначенных к приему таблеток) составляла 99% в каждой группе. Средняя длительность лечения в днях (\pm стандартное отклонение) была выше в группе пациентов, принимавших палиперидон в средней ($39,2 \pm 8,78$) и высокой дозах ($37,3 \pm 11,19$), чем в группе плацебо ($33,0 \pm 10,88$) и принимавших низкие дозы препарата ($34,9 \pm 10,52$).

Статистически значимое улучшение общей оценки по PANSS при завершении исследования по сравнению с исходным уровнем было отмечено у пациентов, получавших палиперидон пролонгированного действия в средней дозе (vs плацебо). В этой

же группе было выявлено статистически значимое улучшение по всем вторичным критериям эффективности за исключением субшкалы тревога/депрессия PANSS, а также по числу респондеров. В то же время специальный статистический анализ показал значимое улучшение общих показателей PANSS у больных, получавших 3 мг, 6 мг или 12 мг (но не 1,5 мг) палиперидона пролонгированного действия по сравнению с группой плацебо.

Как было показано в предшествующем фармакокинетическом исследовании палиперидона пролонгированного действия, используемые дозы хорошо переносятся подростками в возрасте 10–17 лет [1]. При этом отмечается, что дозировка препарата на основе веса подростка минимизирует риск повышения его концентрации в плазме в случае низкого веса пациента.

Рекомендуемая для взрослых доза составляет 3–12 мг палиперидона пролонгированного действия в день [12], что и было взято за основу в данном исследовании. Более низкая доза 1,5 мг была включена в исследование для определения минимально эффективной дозировки для подростков, хотя в предшествующем исследовании с участием взрослых пациентов доза 1,5 мг была признана неэффективной для купирования острой симптоматики при шизофрении [2]. Полученные в данном исследовании изменения общих оценок по шкале PANSS от исходного уровня были аналогичны выявленным для взрослых в случае применения 3 мг, но ниже при назначении 6 и 12 мг палиперидона пролонгированного действия [21]. Доля респондеров (лиц со снижением конечного общего показателя по PANSS $\geq 20\%$ от исходного) по сравнению с плацебо (33,3%) была статистически значимо более высокой в группах средних (64,6%; $p=0,001$) и высоких (51,1%; $p=0,043$) доз палиперидона. Величина эффекта (анализ общего балла по PANSS) по сравнению с исходным уровнем при оценке пула данных трех исследований взрослых пациентов [5, 13, 18] составляла 0,59 для дозы

3 мг, 0,58 – для 6 мг, 0,62 – для 9 мг и 0,77 – для 12 мг. Для подростков выявлены аналогичные результаты (0,42–0,71). Палиперидон длительного действия в дозе 3–12 мг был эффективен у подростков обеих весовых категорий. При этом специальный анализ не подтвердил необходимости подбора дозировок на основе веса тела подростков.

Приверженность лечению в данном исследовании была выше, чем в предшествующих работах у взрослых, что может быть связано с контролем со стороны родителей и еженедельным мониторингом приема препарата.

Частота связанных с лечением побочных эффектов по сравнению со «взрослыми исследованиями» [1] была сходной для 6 мг (67% vs. 66%) и 12 мг (77% vs. 76%), но ниже для 3 мг (50% vs. 72%). Наиболее часто наблюдались сонливость, акатизия, тремор, бессонница, головная боль ($>5\%$). Возникновение сонливости, акатизии, тремора и головной боли было дозозависимым, как и увеличение веса. Количество пациентов, у которых величина прибавки веса составляла более 7%, было ниже, чем у взрослых [2, 18, 21]. Увеличение уровня пролактина (юноши: 16–18 ng/mL; девушки: 20–42 ng/mL) также было меньше, чем у взрослых (мужчины: 16–27 ng/mL; женщины: 62–107 ng/mL), при этом увеличение было сходным для обоих полов в отличие от взрослых пациентов [18, 21]. Хотя увеличение уровня пролактина плазмы по сравнению с плацебо отмечалось в группах, получавших средние и высокие дозы палиперидона, клиническая симптоматика в виде галактореи и аменореи ($\leq 6\%$ случаев) регистрировалась только при назначении средних доз препарата.

Авторы отмечают, что палиперидон в дозах 1,5–12 мг переносился хорошо, и новых данных о побочных эффектах в данной работе получено не было. Вместе с тем, для дальнейшего изучения действия палиперидона пролонгированного действия у подростков необходимы дополнительные исследования с большей продолжительностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. A safety and pharmacokinetic study of ER OROS paliperidone in pediatric patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorder. NCT00796081 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00796081?term=NCT+00796081&rank=1>. Updated March 2010. Accessed June 2, 2010.
2. A study of the efficacy and safety of one dosage of paliperidone extended release (ER) in treating patients with schizophrenia. NCT00524043 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00524043?term=SCH+4012&rank=1§=X6015>. Updated February 2010. Accessed November 4, 2010.
3. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 154. P. 672–676.
4. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, 1988.
5. Davidson M., Emsley R., Kramer M., Ford L., Pan G., Lim P. et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo controlled study // Schizophr. Res. 2007. Vol. 93. P. 117–130.
6. Findling R.L., Robb A., Nyilas M., Forbes R.A., Jin N., Ivanova S. et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2008. Vol. 165. P. 1432–1441.
7. Gail M., Simon R. Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets // Biometrics. 1985. Vol. 41. P. 361–372.
8. Guy W. AIMS. Abnormal Involuntary Movement Scale. ECDEU Assessment for Psychopharmacology. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976.
9. Haas M., Eerdeken M., Kushner S., Singer J., Augustyns I., Quiroz J. et al. Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: Double-blind study // Br. J. Psychiatry. 2009. Vol. 194. P. 158–164.
10. Haas M., Unis A., Copehaver M., Quiroz J., Kushner S., Kusumakar V. Efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, San Diego, CA, 2007.
11. Hodges M., Salerno Q., Erlien D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better // J. Am. Coll. Cardiol. 1983. Vol. 1. P. 694.
12. INVEGA prescribing information, January 2010. Available at: <http://www.invega.com/invega/shared/pi/invega.pdf>. Accessed June 22, 2009.
13. Kane J., Canas F., Kramer M., Ford L., Gassmann-Mayer C., Lim P. et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial // Schizophr. Res. 2007. Vol. 90. P. 147–161.

14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–276.
15. Kryzhanovskaya L., Schulz C., McDougle C., Frazier J., Dittmann R., Robertson-Plouch C. et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2009. Vol. 41. P. 60–70.
16. K-SADS-PL version 1.0 K, Birmaher, Brent, Rao and Ryan. Diagnostic Interview. Kiddie SADS – Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), Version 1.0, October 1996.
17. Marder S.R., Davis J.M. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials // *J. Clin. Psychiatry.* 1997. Vol. 58. P. 538–546.
18. Marder S.R., Kramer M., Ford L., Eerdeken E., Lim P., Eerdeken M. et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry.* 2007. Vol. 62. P. 1363–1370.
19. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* 1985. Vol. 28. P. 412–419.
20. McClellan J., Werry J. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1994. Vol. 33. P. 616–635.
21. Meltzer H.Y., Bobo W.V., Nuamah I.F., Lane R., Hough D., Kramer M. et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: Pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69. P. 817–829.
22. Posner K., Oquendo M.A., Gould M., Stanley B., Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants // *Am. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 164. P. 1035–1043.
23. Remschmidt H.E., Schulz E., Martin M., Warnke A., Trott G.E. Childhood-onset schizophrenia: History of the concept and recent studies // *Schizophr. Bull.* 1994. Vol. 20. P. 727–745.
24. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* 1970. Suppl. 212. P. 11–19.
25. Sporn A.L., Vermani A., Greenstein D.K., Bobb A.J., Spencer E.P., Clasen L.S. et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: Evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007. Vol. 46. P. 1349–1356.
26. Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B., Zuddas A., Parellada M., Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 19. P. 629–635.

ПАЛИПЕРИДОН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ У ПОДРОСТКОВ

Я.А. Сторожакова

Представлен расширенный реферат статьи, посвященной рандомизированному двойному-слепому исследованию палиперидона пролонгированного действия при лечении обострения шизофрении у подростков. Показана эффективность и хорошая переносимость препарата у

данного контингента при использовании доз 1,5–12 мг. Не выявлена необходимость подбора дозировок на основе веса тела подростков.

Ключевые слова: подростки, атипичные антипсихотики, палиперидон пролонгированного действия, шизофрения.

PALIPERIDONE IN TREATMENT OF ACUTE SCHIZOPHRENIA IN ADOLESCENTS

Ya.A. Storozhakova

The article is an extended summary of the paper presenting the results of a randomized double-blind study of Paliperidone extended-release (ER) in the treatment of acute schizophrenia in adolescents. The efficacy and good tolerability of Paliperidone ER (1.5–12 mg once daily) is proven. Weight-

based dosing of Paliperidone ER in adolescents with schizophrenia does not appear to be necessary.

Key words: adolescents, atypical antipsychotics, paliperidone extended-release, schizophrenia.

Сторожакова Янина Абрамовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: yanina.storozhakova@gmail.com