

Прихильність пацієнтів із шизофренією до терапії ін'єкційними антипсихотиками тривалої дії для профілактики рецидивів

До вашої уваги представлено огляд статті «Impact of paliperidone palmitate one-month formulation on relapse prevention in patients with schizophrenia: A post-hoc analysis of a one-year, open-label study stratified by medication adherence» Т. Si et al., опублікованої в журналі J Psychopharmacol (2018; 32 (6): 691-701). Матеріал присвячено оцінюванню ефективності застосування ін'єкційних антипсихотичних препаратів тривалої дії для профілактики рецидивів шизофренії.

Симптоматичні рецидиви під час підтримувального лікування пацієнтів із шизофренією часто призводять до погіршення стану і підвищують ризик госпіталізації (Kane, 2013; Carbon, Correll, 2014). Довгострокові наслідки загострень включають збільшення ймовірності самоушкодження та тягаря як для особистості, так і для системи охорони здоров'я загалом, зниження психосоціальних і професійних можливостей, соціальну стигматизацію та прогредієнтне погіршення стану хворого (Almond et al., 2004; Kane, 2007; Thornicroft et al., 2009). Тож відстрочення рецидиву та досягнення оптимального контролю симптомів є основними цілями ведення пацієнтів із шизофренією, зазначеними в настановах із клінічної практики (Kane, Garcia-Ribera, 2009; Malla et al., 2013).

Погана прихильність (приймання <70-80% від призначених препаратів) або недотримання режиму терапії антипсихотиками визнані серйозними факторами ризику рецидивів при шизофренії (Agid et al., 2010; Kane et al., 2013). Припинення використання ліків суттєво підвищує ризик загострень протягом критичного періоду хвороби (перші 2-5 років), що зумовлює довгостроковий перебіг лікування (Chien et al., 2016). При проведенні аналізу тривалості часу до рецидиву завершення приймання антипсихотиків було найсильнішим предиктором загострень, яке підвищувало ризик їхнього розвитку в п'ять разів порівняно з пацієнтами, які продовжили терапію: відносний ризик (ВР) першого рецидиву = 4,89; 99% довірчий інтервал (ДІ) 2,49-9,60 (Robinson et al., 1999).

Аналогічні результати були отримані в іншому випробуванні за участю хворих із першим епізодом шизофренії. Так, недотримання призначеної терапії антипсихотиками виявилось єдиним предиктором рецидиву і підвищувало його ризик приблизно у п'ять разів (ВР=4,8; 95% ДІ 2,9-7,7) (Caseiro et al., 2012). Також в 1-річному дослідженні, проведеному в реальних умовах у КНР, це було найзначнішим фактором ризику, пов'язаним із загостреннями: відношення шансів (ВШ) = 4,6; 95% ДІ 3,4-6,2 (Xiao et al., 2015). Крім того, результати опитування 1854 психіатрів у КНР показали, що близько 56% пацієнтів із шизофренією були частково або повністю не прихильні до фармакотерапії (Olivares et al., 2013).

Показано, що використання ін'єкційних антипсихотиків тривалої дії (ІАПТД) на різних стадіях шизофренії підвищує комплаєнс та знижує частоту наступних рецидивів і госпіталізацій (Heres et al., 2014; Correll et al., 2016). Результати масштабних досліджень продемонстрували ефективність 1-місячної ін'єкційної форми паліперидону пальмітату (ПППМ), атипичного антипсихотика — антагоніста рецепторів дофаміну (D_2) й серотоніну (5-HT_{2A}), а також практичні переваги вмісту препарату в плазмі крові на терапевтичному рівні протягом тривалого часу, спрощених схем приймання ліків та ефективного моніторингу лікування (Alphs et al., 2013; Gonzalez-Rodriguez et al., 2015).

У масштабне проспективне відкрите дослідження Si et al. (2015) із гнучким дозуванням ПППМ увійшли хворі на гостру шизофренію, які недостатньо відповідали на попереднє лікування антипсихотиками. Автори виконали ретроспективний аналіз спостереження тривалістю один рік після короткочасної 13-тижневої терапії. Роль ПППМ у запобіганні рецидиву шизофренії оцінювали в реальних умовах у пацієнтів, які продовжували приймати ПППМ або були переведені на інші антипсихотичні засоби. Крім того, дослідники вивчали предиктори профілактики загострень, зокрема взаємозв'язок між часом до першого рецидиву (ЧПР) та ступенем прихильності до лікування.

Загалом основною метою аналізу було оцінити вплив ПППМ порівняно з іншими антипсихотиками на запобігання рецидиву шизофренії у пацієнтів

із різними рівнями прихильності до лікування та визначити фактори, що впливають на ЧПР.

Матеріали й методи Дизайн дослідження

Проаналізовано дані відкритого простого багатоцентрового дослідження 4-ї фази тривалістю близько двох років, що проводилося у 22 центрах КНР і складалося із трьох етапів: фази скринінгу (до 7 днів), 13-тижневого періоду короткотривалого лікування та спостереження протягом року.

У дослідження увійшли пацієнти віком 18-65 років із діагнозом «гостра шизофренія» на основі критеріїв Керівництва з діагностики та статистики психічних розладів 4-го перегляду (DSM-IV), які не отримали задовільного ефекту від попереднього лікування пероральними антипсихотиками. Хворі мали загальний показник 70-120 балів за шкалою оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS) на початку спостереження. Основними критеріями виключення були: активний діагноз розладу (не шизофренії) за DSM-IV (вісь I); спроба самогубства протягом 12 місяців до скринінгу або неминучий ризик суїцидальної/насиленої поведінки; фактори ризику пірветної тахікардії, раптової смерті, подовження інтервалу QT; лікування клозапіном або інгібіторами моноаміноксидази протягом місяця до скринінгу; використання ІАПТД, зокрема ПППМ (за період, що дорівнює шести інтервалам між ін'єкціями, до обстеження); застосування електроконвульсивної терапії за місяць до скринінгу. Для ретроспективного аналізу використовували дані пацієнтів зі стабільними симптомами (загальний бал за PANSS <70) на 13-му тижні, які продовжували брати участь у фазі спостереження та отримували ПППМ або будь-який антипсихотик у 1-й місяць підтримувальної терапії після основного лікування.

Лікування

Упродовж 13 тижнів пацієнти отримували ін'єкції ПППМ (Invega Sustenna, Janssen) у дельтоподібний м'яз у дозі 150 мг-екв. паліперидону (що дорівнює 234 мг паліперидону) в 1-й день та 100 мг-екв. (156 мг паліперидону) на 8-й день, а надалі — щомісяця ін'єкції в дельтоподібний або сідничний м'яз у гнучкому дозуванні 75-150 мг-екв. (117-234 мг паліперидону). Пероральні антипсихотики, які хворі приймали до початку дослідження, відмінили, поступово зменшуючи дозу впродовж перших двох тижнів після початку терапії ПППМ. Протягом періоду спостереження пацієнти продовжували отримувати ін'єкції ПППМ або переходили на інші пероральні препарати / ІАПТД, або припиняли фармакотерапію відповідно до уподобань хворого та суджень лікаря.

Оцінка стану пацієнтів

Первинною кінцевою точкою була оцінка ЧПР за аналізований період (через 30 днів після фази 13-тижневого лікування до дати першого рецидиву або завершення випробування). Стан пацієнтів, у яких протягом періоду спостереження не було загострень, оцінювали в кінці дослідження. Рецидив визначали як (Hough et al., 2010):

- госпіталізацію через симптоми шизофренії;
- збільшення загального балу за PANSS на 25% при двох послідовних аналізах у пацієнтів із загальним показником >40 або на 10 балів у хворих із загальною оцінкою ≤40 на вихідному рівні;
- навмисне самопошкодження або агресію, спроби самогубства чи вбивства або клінічно значущу агресивну поведінку;
- збільшення балів за пунктами PANSS (P1, P2, P3, P6, P7 та G8) від ≤3 на вихідному рівні до ≥5 при двох послідовних оцінках (або від 4 до ≥6).

Прихильність до антипсихотиків (будь-яких ІАПТД та/або пероральних) розраховували як відношення

сукупної тривалості лікування до ЧПР або часу до завершення участі в дослідженні (для пацієнтів без рецидиву). Тривалість дії ІАПТД визначали як 30-денний період після останньої ін'єкції. Вплив антипсихотика розглядали і як безперервну (частка часу із прихильністю), і як категорійну змінну (за дотримання <80% усіх призначень прихильність вважали поганою, а ≥80% — хорошою).

Для дослідження впливу ПППМ порівняно з іншими антипсихотиками було оцінено частку використання ПППМ як фактора, що впливає на ЧПР. Крім того, у межах аналізу чутливості вивчали ефект усіх ІАПТД на ЧПР, а також розраховували співвідношення тривалості кумулятивного впливу ПППМ / усіх ІАПТД та будь-яких антипсихотиків. Відношення тривалості використання ПППМ / усіх ІАПТД оцінювали і як безперервну, і як категорійну змінну. Як категорійна змінна, цей параметр був поділений на три типи:

- частка пацієнтів, які не застосовували ІАПТД до рецидиву або завершення участі в дослідженні (відношення ПППМ / будь-які ІАПТД = 0);
- хворі, які перервали приймання ПППМ / будь-яких ІАПТД (відношення ПППМ / будь-які ІАПТД >0, але <100%), тобто отримали принаймні одну ін'єкцію ПППМ / будь-якого ІАПТД до рецидиву або завершення спостереження;
- пацієнти, які тривалий час використовували ПППМ / будь-які ІАПТД (відношення ПППМ / будь-які ІАПТД = 100%) до розвитку загострень або закінчення випробування.

Ефективність лікування оцінювали під час візитів кожні три місяці за такими показниками:

- загальний бал за PANSS — 30-210: вищий вказує на значну психопатологічну симптоматику (Marder et al., 1997);
- оцінка за шкалою загального клінічного враження про тяжкість захворювання (CGI-S): кількість балів варіювала від 1 (норма) до 7 (екстремально тяжкий стан) (Busner, Targum, 2007);
- бальна оцінка за шкалою особистої та соціальної діяльності (PSP): 71-100 — легкий ступінь дисфункції; 31-70 — помірний ступінь дисфункції; ≤30 — порушення функціонування, за якого пацієнт потребує інтенсивного нагляду (Morosini et al., 2000);
- бальна оцінка за опитувальником щодо ступеня задоволеності лікарським засобом (MSQ): від 1 — вкрай незадоволений до 7 — надзвичайно задоволений (Gharabawi et al., 2006; Vernon et al., 2010).

Оцінка безпеки включала реєстрацію побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, показників життєдіяльності, лабораторних параметрів та електрокардіограми.

Статистичний аналіз

Первинну кінцеву точку (ЧПР) оцінювали за допомогою методу Каплана — Мейєра. Регресійна модель Кокса була використана для аналізу асоціації конкретних змінних із ЧПР, ВР та 95% ДІ. Уніваріантну асоціацію окремих змінних із ЧПР розраховували окремо для пацієнтів, які застосовували ПППМ або будь-які антипсихотики. В однофакторному аналізі враховували: вік, стать, місячний рівень доходу, кількість госпіталізацій за попередній рік, тривалість захворювання, дотримання схеми приймання всіх призначених антипсихотиків (0%; від >0 до <80%; >80%); використання ПППМ, бали за MSQ, PSP, CGI-S та загальний показник за PANSS на початку та у кінцевій точці впродовж короткотривалого лікування. Незалежні змінні з рівнем значущості $p \leq 0,15$ в уніваріантному аналізі та їхню потенційну взаємодію дослідили за допомогою покрокового скринінгу для побудови багатоваріантної регресійної моделі Кокса. Рівень значущості $p = 0,05$ застосовували для визначення того, додавати чи вилучати змінні з багатоваріантної моделі, за допомогою якої також вивчали асоціації у двох підгрупах окремо (порівняння поганої та хорошої прихильності до терапії антипсихотиками).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Результати та обговорення

Профілактика рецидивів під час підтримувального лікування шизофренії є важливим клінічним наслідком, що зумовлює коротко- та довгострокові переваги. В поточному дослідженні у значної частини пацієнтів, що отримували антипсихотики після 13-тижневої терапії ППІМ, загострень протягом року спостереження не траплялося, що узгоджується з низькими показниками рецидивів у масштабному випробуванні впливу ППІМ (Hough et al., 2010). Отримані результати свідчать про мінливість ефекту ППІМ щодо подовження ЧПР. Ефективність профілактики рецидивів значною мірою залежала від безперервності їхнього використання, що було клінічно більш значущим в осіб із субоптимальною прихильністю до терапії антипсихотиками.

Із 477 пацієнтів, які закінчили фазу короткотривалої терапії, 367 осіб з оцінкою за PANSS <70 на 13-му тижні були включені в аналіз ЧПР. Частка хворих, що застосовували ППІМ протягом року спостереження, коливалася від 18,10 до 29,01%. Кількість пацієнтів, які приймали інші ІАПТД, була незначною і становила від 2,45 до 3,59%. Загалом 362 учасники продовжили дослідження впродовж ≥30 днів після останнього введення ППІМ. Середній вік пацієнтів становив 31,4 року, чоловіків було дещо більше, ніж жінок (54,14%). Протягом періоду спостереження більшість хворих (79,59%) мали хорошу прихильність (дотримувалися ≥80% усіх призначень), 10,77% – слабку (дотримувалися <80% усіх призначень), а 35 (9,67%) відмовилися від лікування. Таким чином, до регресійного аналізу Кокса було включено 327 пацієнтів із прихильністю >0% до всіх застосовуваних антипсихотиків.

У 45 із 362 пацієнтів (12,4%) протягом року спостереження трапився рецидив (частка без загострень – 84,6%; 95% ДІ 79,2–88,7; оцінка за методом Каплана – Мейера).

В уніваріантному аналізі поганий комплаєнс щодо терапії антипсихотиками (ВР=2,97; 95% ДІ 1,48–5,98; $p=0,002$) та кількість госпіталізацій за попередній рік (ВР=1,29; 95% ДІ 1,02–1,62, $p=0,03$) були пов'язані зі значно меншими показниками ЧПР як при використанні ППІМ, так і всіх ІАПТД. Прихильність до лікування будь-якими антипсихотиками, застосування ППІМ (як перерване, так безперервне), бали за MSQ та загальна оцінка за PANSS на початку короткотривалої терапії являли собою потенційно важливі фактори для ЧПР ($p \leq 0,15$) і також були включені у багатфакторний регресійний аналіз Кокса. Результати показали, що частка пацієнтів на ППІМ та прихильних до лікування будь-якими антипсихотиками, а також взаємодія комплаєнсу із кількістю тих, що приймали ППІМ ($p=0,03$) та будь-які ІАПТД ($p=0,04$), значущо асоціювалися із ЧПР. Було проаналізовано, як прихильність до ІАПТД (хороша та погана) впливала на ЧПР. Інші змінні, які чинили суттєву дію на ЧПР, включали число госпіталізацій за попередній рік та загальний бал за PANSS на вихідному рівні. Взаємодія між часом застосування ІАПТД та комплаєнсом щодо лікування будь-якими антипсихотиками також впливала на ЧПР (ППІМ: $p=0,04$; усі ІАПТД: $p=0,06$).

Стратифікований аналіз показав, що в підгрупі лікування будь-якими ІАПТД схема використання препаратів суттєво не впливала на ЧПР в осіб із хорошим комплаєнсом. Однак у пацієнтів із поганою прихильністю переваги безперервного застосування ІАПТД були продемонстровані за допомогою методу Каплана – Мейера (рис. 1). Ті, хто постійно приймав

будь-які ІАПТД (логарифмічний ранговий критерій [ЛРК]: $p=0,028$) або приймав із перервами (ЛРК: $p=0,014$), навіть за поганого комплаєнсу мали значущо довший період без рецидивів.

Подібні результати були отримані для підгрупи ППІМ (постійно чи з перервами; 91% пацієнтів, які приймали ІАПТД). В осіб із хорошою прихильністю схема використання ППІМ суттєво не впливала на ЧПР. Однак режим терапії ППІМ чинив дію на ризик рецидиву (серед тих, хто приймав безперервно та не приймав узагалі: ВР=1,18; 95% ДІ 0,47–2,97, $p=0,7308$; серед тих, хто приймав безперервно та з перервами: ВР=1,59; 95% ДІ 0,45–5,65, $p=0,4709$). З-поміж пацієнтів із хорошим комплаєнсом, що постійно використовували ППІМ, проти тих, хто не отримував узагалі (ЛРК: $p=0,75$) та із перервами (ЛРК: $p=0,451$), не було продемонстровано суттєвої користі щодо профілактики рецидивів. Однак серед хворих із поганою прихильністю, що не застосовували ППІМ (ВР=13,13; 95% ДІ 1,33–129,96, $p=0,0277$) та із перервами (ВР=11,04; 95% ДІ 1,03–118,60, $p=0,0474$) ризик загострень був значно вищий порівняно з тими, хто приймав ППІМ безперервно. За методом Каплана – Мейера спостерігалися переваги постійного застосування ППІМ у пацієнтів із поганим комплаєнсом. Ті, хто постійно отримував ППІМ (ЛРК: $p=0,035$) або із перервами (ЛРК: $p=0,016$), навіть за поганою прихильністю до лікування мали значущо довший період без рецидивів (рис. 2). Це свідчить на користь підтримувальної терапії ППІМ при шизофренії.

Безпеку терапії оцінювали у 362 пацієнтів, чия участь у дослідженні тривала не менше за 30 днів від дати останньої ін'єкції ППІМ у фазу короткотривалого лікування. Загалом несприятливі явища, про які протягом року спостереження в реальних умовах повідомили 13,8% хворих, відповідали профілю безпеки та переносимості ППІМ (Gopal et al., 2011; Pandina et al., 2011). Найчастішими (≥1% випадків) були симптоми шизофренії (2,8%), екстрапірамідні розлади (1,9%), збільшення маси тіла (1,7%), назофарингіт (1,4%), порушення функції печінки (1,4%) та інфекція верхніх дихальних шляхів (1,1%). Лише в одного пацієнта прояви шизофренії призвели до припинення терапії, а про серйозні побічні ефекти повідомили 12 (3,3%) хворих.

Хоча результати лікування в реальних умовах більшою мірою узгоджуються з повсякденною клінічною практикою, ніж такі рандомізованих контрольованих та порівняльних випробувань, слід брати до уваги певні обмеження. По-перше, відкритий дизайн, імовірно, зумовлює упередженість, що впливає на наслідки, а дизайн непорівняльного дослідження може обмежити інтерпретацію цих даних. По-друге, у випробуванні оцінювали профілактику рецидивів у пацієнтів зі стійкою шизофренією (після лікування ППІМ у гострій фазі). Така стратегія відбору хворих мінімізує вплив факторів, що спотворюють результати, проте вона потенційно обмежує можливість їхнього узагальнення. Оцінка прихильності базувалася на моніторингу застосування препаратів протягом року спостереження, однак не враховувала ймовірних розбіжностей між призначеннями та фактичним використанням. Нарешті, дослідники не оцінювали можливий ефект супутньої фармакотерапії або немедикаментозних втручань.

Висновки

Підсумовуючи, автори зазначають, що >30% осіб із шизофренією продовжували терапію ІАПТД (із них >90% – ППІМ) упродовж 1-річного періоду в реальних умовах після короткотривалої стабілізаційної терапії ППІМ. Було показано прийнятну переносимість ППІМ при тривалому ліванні. Ефективність безперервного використання ППІМ та будь-яких ІАПТД щодо подовження ЧПР була виразнішою у пацієнтів із факторами ризику рецидиву, які включали недостатню або погану прихильність до терапії антипсихотиками за період дослідження, госпіталізації протягом попереднього року та більший ступінь тяжкості хвороби перед початком короткотривалого лікування. Сукупність цих даних може допомогти клініцистам у відборі пацієнтів, які отримають максимальну користь від підтримувальної терапії ін'єкційними антипсихотиками тривалої дії.

Підготувала **Наталія Купко**

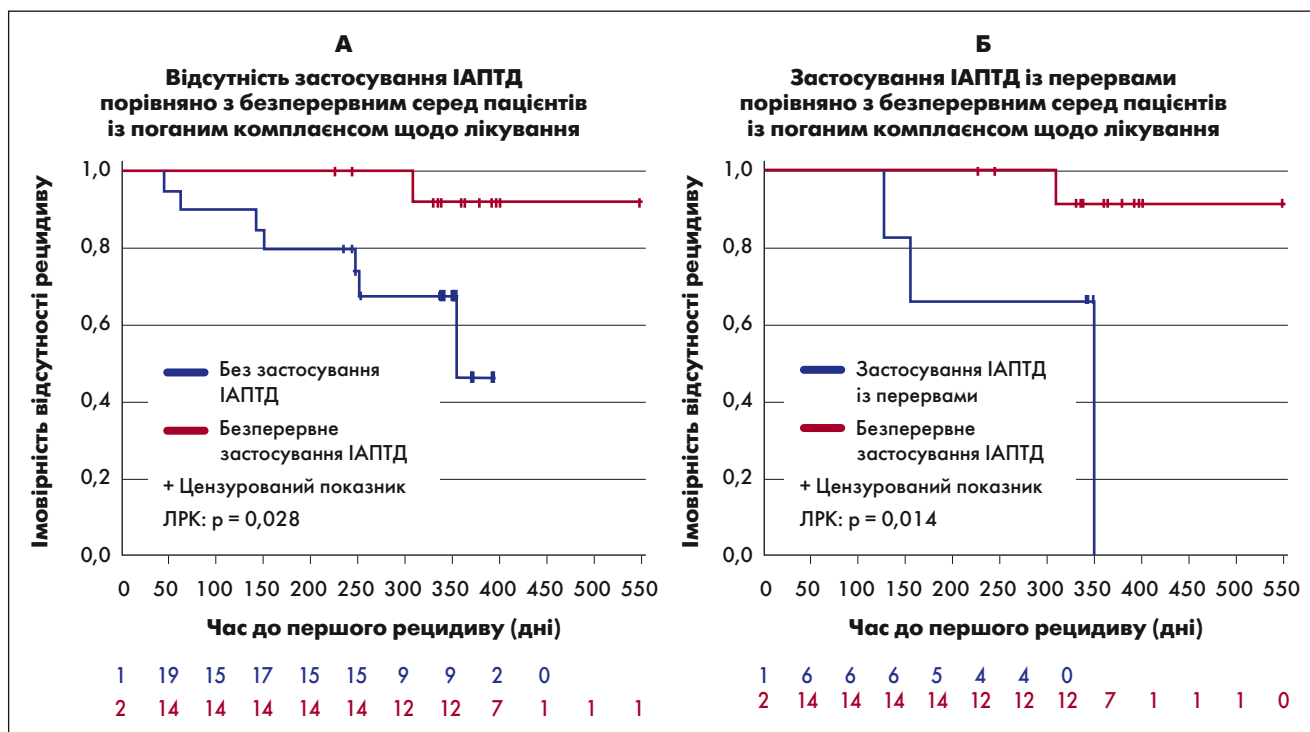


Рис. 1. Діаграми Каплана – Мейера для часу до першого рецидиву: ймовірність відсутності загострень у пацієнтів із поганою прихильністю до лікування ІАПТД

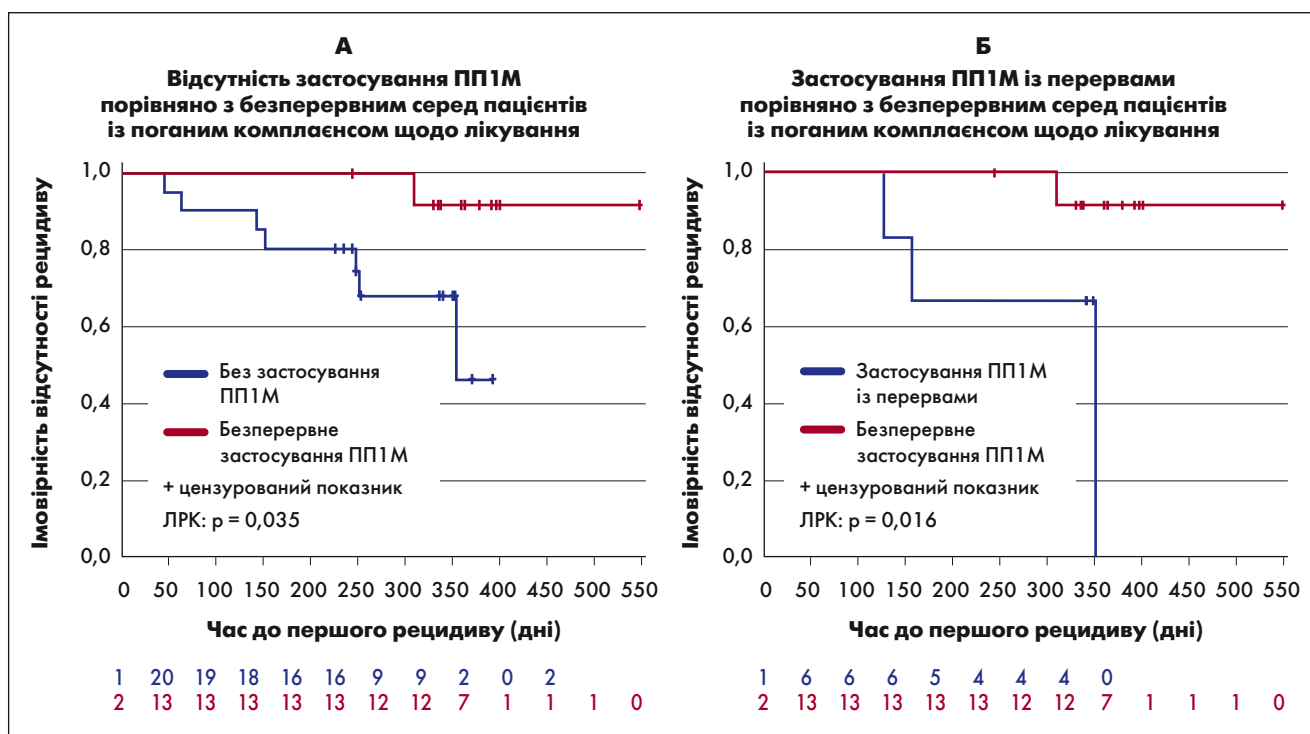


Рис. 2. Діаграми Каплана – Мейера для часу до першого рецидиву: ймовірність відсутності рецидиву в пацієнтів із поганою прихильністю до лікування ППІМ

1 РАЗ НА МІСЯЦЬ суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії

КСЕПЛІОН®

паліперидону пальмітат

Від досягнень науки до здоров'я пацієнтів



CP-111245

Коротка інструкція для медичного застосування препарату КСЕПЛІОН® (XEPLION®)

Склад: діюча речовина: paliperidone palmitate; 1 мл суспензії містить паліперидону пальмітату у кількості, що відповідає 100 мг паліперидону. **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X13. **Показання.** Підтримуюча терапія симптомів шизофренії у дорослих, стан яких стабілізовано паліперидоном або рисперидоном. У окремих випадках дорослим пацієнтам з шизофренією, які раніше ефективно лікувалися паліперидоном або рисперидоном, Ксепліон® можна застосовувати без попередньої стабілізації пероральними препаратами даної групи, якщо психотичні симптоми хворого варіюють від легкого до помірного ступеня і якщо показано лікування ін'єкційними лікарськими формами пролонгованої дії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, або до рисперидону. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза Ксепліону® становить 150 мг у перший день лікування та 100 мг через 1 тиждень (восьмий день лікування). З метою швидкого досягнення терапевтичної концентрації обидві ін'єкції слід вводити в дельтоподібний м'яз. Третю дозу слід вводити через місяць після другої початкової дози. Рекомендована щомісячна підтримуюча доза — 75 мг; залежно від індивідуальної переносимості та/або ефективності дозу можна збільшити або зменшити в діапазоні 25–150 мг. Пацієнтам, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння, може бути потрібне підвищення дози. Після другої початкової дози наступні підтримуючі ін'єкції можна вводити в дельтоподібний м'яз. Підтримуючу дозу можна коригувати щомісячно. Ксепліон® призначений тільки для внутрішньом'язового застосування. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Діти.** Безпека та ефективність застосування Ксепліону® дітям не встановлені. Немає доступних даних. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями під час клінічних досліджень були безсоння, головний біль, тривожність, інфекції верхніх дихальних шляхів, реакції у місці ін'єкції, паркінсонізм, збільшення маси тіла, акатизія, ажитація, седація/сонливість, нудота, запор, запаморочення, м'язово-скелетний біль, тахікардія, тремор, біль у животі, блювання, діарея, слабкість та дистонія. З них акатизія та седація/сонливість виявилися дозозалежними побічними реакціями. Стосовно повного профілю безпеки препарату — див. інструкцію для медичного застосування. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13547/01/01 26.04.2019 року з безстроковим терміном дії.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України від 26.04.2019 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30. Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, затвердженої і діє на території відповідної країни. Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна». Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я, для поширення на медичних, наукових та освітніх заходах.