ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ін'єкційної терапії антипсихотиком тривалої дії у пацієнтів на ранніх стадіях шизофренії

Результати застосування антипсихотиків у формі ін'єкцій тривалої дії порівняно з пероральними препаратами при лікуванні шизофренії є дещо суперечливими. До вашої уваги представлено огляд ретроспективного аналізу B. Brown et al., опублікованого у статті «Evaluation of paliperidone palmitate long-acting injectable antipsychotic therapy as an early treatment option in patients with schizophrenia» видання *Early Intervention in Psychiatry* (2019; 14: 428–438), мета якого — оцінити ефективність ін'єкцій тривалої дії у пацієнтів із різною тривалістю захворювання.

У пацієнтів із шизофренією значне посилення симптомів відбувається протягом перших п'яти років після встановлення діагнозу. Згідно з результатами досліджень, ефект лікування знижується з кожним епізодом психозу (Lieberman et al., 2001; McGlashan and Johannessen, 1996). Ранній початок лікування та його безперервність мають запобігти погіршенню симптоматики та функціонування таких пацієнтів.

До того ж особи, у яких нещодавно діагностували шизофренію, та ті, хто переживає перший епізод психозу, наражаються на найбільшу небезпеку отримання неадекватного лікування через недостатній комплаєнс (Perkins et al., 2008). Така вразливість пояснюється молодим віком, некоректним сприйняттям переваг лікування та поганим розумінням природи захворювання (Coldham et al., 2002; Perkins et al., 2006).

Як підтверджують дані досліджень, раннє втручання поліпшує клінічні та загальні результати для пацієнтів (Alonso et al., 2009; Alphs et al., 2015; Canuso et al., 2010; Mihalopoulos et al., 2009; Subotnik et al., 2015). Дані щодо користі ін'єкцій тривалої дії (LAI) порівняно з пероральними антипсихотиками є дещо суперечливими (Fusar-Poli, 2013; Kishimoto et al., 2014).

Однак застосування антипсихотиків у формі LAI допомагає розв'язати проблему прихильності до лікування, зробити комплаєнс прозорим і підвищити інформованість лікаря щодо недотримання призначень, а також знизити частоту рецидивів, відстрочити погіршення функціонування та поліпшити загальні результати для пацієнтів і доглядальників (Bosanac and Castle, 2016; Brissos et al., 2014).

Попри ці потенційні переваги, використання LAI рекомендоване лише після повторних рецидивів, пов'язаних із частковим або повним недотриманням призначень, або в разі, коли пацієнти віддають перевагу використанню саме цієї лікарської форми (Lehman, 2004). Власне, у настановах, опублікованих 2017 р. у канадському журналі психіатрії *Canadian Journal of Psychiatry*, визнано, що кількість доказових даних на користь більш раннього застосування LAI в процесі лікування зростає (Remington et al., 2017).

Хоча в декількох дослідженнях було представлено потенційні переваги LAI для пацієнтів із ранніми стадіями шизофренії, ефективність застосування ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці* на ранніх стадіях захворювання не вивчали (Bartzokis et al., 2012; Nuechterlein et al., 2014; Schreiner et al., 2015; Subotnik et al., 2015).

Мета представленого ретроспективного аналізу даних рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження — оцінити вплив застосування ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці на тяжкість симптомів і функціонування у пацієнтів із різною тривалістю захворювання на шизофренію.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження

Проведено ретроспективний аналіз даних, отриманих у 199 центрах 26 країн із квітня 2012 р. до березня 2015 р. Дослідження охоплювало три фази:

1) скринінгу/періоду «вимивання»/оцінки переносимості (≤ 3 тижнів);

2) відкритої фази стабілізації (17 тижнів, гнучке дозування);

3) подвійного сліпого дизайну (48 тижнів, фіксовані дози).

Зокрема, під час фази з відкритим режимом пацієнти отримували ін'єкції паліперидону пальмітату раз на місяць протягом 17 тижнів за таким графіком дозування: 1-й

* Примітка. Препарат паліперидону для внутрішньом'язових ін'єкцій один раз на три місяці в Україні не зареєстрований.

день — 234 мг (у дельтоподібний м'яз); 8-й день — 156 мг (у дельтоподібний м'яз); 5-й і 9-й тижні — гнучкі дозування (78, 117, 156 або 234 мг у дельтоподібний або сідничний м'яз); 13-й тиждень — така сама доза ін'єкції паліперидону пальмітату раз на місяць, як на 9-му тижні.

Щоб увійти до фази подвійного сліпого дизайну, пацієнти мали наприкінці відкритої фази відповідати критеріям стабілізації, визначеним як загальний бал за шкалою оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS) < 70; ≤ 4 за пунктами PANSS P1 (маячення), P2 (концептуальна дезорганізація), P3 (галюцинаторна поведінка), P6 (підозрілість/переслідування), P7 (ворожість), G8 (неконтактність) та G14 (недостатній контроль імпульсів); зменшення оцінки за шкалою загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S) на ≥ 1.

Під час подвійної сліпої фази пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1 : 1 для отримання ін'єкцій фіксованих дозувань ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць (78, 117, 156 і 234 мг) або раз на три місяці (274, 410, 546 і 819 мг), які відповідали дозам, вибраним наприкінці відкритої фази.

Критерії включення

До дослідження залучили осіб віком 18–70 років, у яких:

- діагностували шизофренію згідно з Діагностичним і статистичним керівництвом із психічних розладів 4-го перегляду (DSM-IV);
- тривалість захворювання становила ≥ 1 року до скринінгу;
- загальний показник за PANSS — 70–120 балів під час скринінгу та на вихідному рівні;
- спостерігали посилення проявів симптомів.

Оцінювання та кінцеві точки

Ступінь тяжкості симптомів шизофренії оцінювали за 30-пунктовою PANSS, а функціонування пацієнта — за шкалою особистісного та соціального функціонування (PSP).

За PANSS оцінювали під час скринінгу; на вихідному рівні; на 1, 5, 9, 13 і 14-му тижнях відкритої фази і що чотири тижні протягом подвійної сліпої фази, починаючи з 17-го тижня. А за PSP — на вихідному рівні; на 9-му тижні відкритої фази і що 12 тижнів під час подвійної сліпої фази, починаючи з 17-го тижня.

Ін'єкції паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці (як один препарат із різними системами доставки) демонстрували під час дослідження однакову ефективність, тому для ретроспектиного аналізу результати їхньої дії об'єднали.

Дані вивчали в групах тривалості захворювання, класифікованих як ≤ 5 років, 6–10 років та > 10 років із моменту встановлення діагнозу шизофренії. Кінцеві точки охоплювали бал за PSP та загальний бал за PANSS протягом подвійної сліпої фази (її вихідний рівень і кінцева точка) та частку пацієнтів, що відповідали в будь-який час протягом відкритої та подвійної сліпої фаз критеріям симптоматичної та функціональної ремісії, яка зберігалася впродовж ≥ 3, ≥ 6, ≥ 9 або ≥ 12 місяців.

Ремісію, згідно з оцінками за PANSS, встановлювали на підставі критеріїв, які визначала робоча група з питань ремісії при шизофренії як зменшення на ≤ 3 бала за пунктами PANSS: P1 (маячення), P2 (концептуальна дезорганізація), P3 (галюцинаторна поведінка), N1 (емоційна сплощеність), N4 (соціальне відчуження), N6 (порушення спонтанності та плавності мови), G5 (манерність/застигання в певних позах) і G9 (незвичний зміст думок) (Andreasen et al., 2005).

Мінімальну клінічно важливу різницю для PANSS оцінювали як 15 балів (Hermes et al., 2012). Функціональну ремісію за PSP визначали як загальний бал ≥ 70. Середню зміну оцінки за PSP на ≥ 7 балів вважали клінічно значущою (Nasrallah et al., 2008).

Оцінювання безпеки та переносимості охоплювало аналіз побічних явищ і клінічних лабораторних показників під час відкритої та подвійної сліпої фаз.

Статистичний аналіз

Вибірку для аналізу пацієнтів, що мали намір лікуватися (ITT-аналіз) визначали як усіх рандомізованих пацієнтів, які отримували ≥ 1 дозу досліджуваного препарату впродовж подвійної сліпої фази.

Відмінності субпопуляцій оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для неперервних змінних або тестів хі-квадрат для категоріальних змінних.

Дані за PANSS і PSP та показники ремісії узагальнювали з використанням описової статистики; групи порівнювали за допомогою ANOVA для безперервних змінних або тестів хі-квадрит для категоріальних змінних.

Коригування щодо множинності не здійснювали. Вибірка для аналізу безпеки налічувала всіх пацієнтів, яких рандомізували для участі в подвійній сліпій фазі.

Результати дослідження

Вихідні характеристики

Загалом до 17-тижневої відкритої фази залучили 1 тис. 427 пацієнтів; зокрема у 532 хвороба тривала ≤ 5 років, у 337 – 6–10 років і у 558 — > 10 років. Із них 994 пацієнти потрапили до 48-тижневої подвійної сліпої фази (≤ 5 років, n = 379 [71 %]; 6–10 років, n = 235 [70 %]; > 10 років, n = 380 [60 %]) і рандомізували для отримання ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць (≤ 5 років, n = 202; 6–10 років, n = 125; > 10 років, n = 184) або раз на три місяці (≤ 5 років, n = 177; 6–10 років, n = 110; > 10 років, n = 196).

Серед груп різної тривалості захворювання не виявлено значущих відмінностей між частками пацієнтів, які відповідали критеріям стабілізації під час відкритої фази та увійшли до подвійної сліпої фази (усі порівняння; p > 0,05).

Не встановлено також суттєвих відмінностей між пацієнтами, які завершили подвійну сліпу фазу, в групах різної тривалості захворювання (усі порівняння; p > 0,05).

Пацієнти в групі тривалості ≤ 5 років були значно молодшими, ніж у групах 6–10 років та > 10 років (p > 0,001 для всіх порівнянь). Здебільшого учасники дослідження мешкали за межами Європи та США; найпоширеніші країни походження — Китай, Російська Федерація (РФ) та Японія.

У групі тривалості хвороби ≤ 5 років частка пацієнтів із Китаю та РФ була більшою, ніж у групах 6–10 років та > 10 років. Загалом пацієнти належали до європеоїдної раси, причому їх кількість значуще більша у групі тривалості захворювання > 10 років, ніж ≤ 5 років.

Пацієнтів групи ≤ 5 років частіше госпіталізували через психози протягом попередніх двох років, аніж групи > 10 років. Істотних відмінностей за частотою рецидивів або припинення лікування з усіх причин між групами ≤ 5 років, 6–10 років та > 10 років не виявлено.

Оцінювання за PANSS і PSP

Подібні середні показники за PANSS отримали для груп різної тривалості захворювання на вихідному рівні відкритої фази (діапазон 84,7–85,6), наприкінці якої (вихідний рівень подвійної сліпої фази) бали за PANSS значно зменшились у всіх когортах; середні зміни від базового рівня відкритої фази становили від -25,8 до -29,1 (для всіх учасників $p < 0,001$). Зокрема, поліпшення загальних балів за PANSS тривало протягом подвійної сліпої фази; середні зміни від її вихідного рівня до кінцевої точки становили від -2,5 до -5,2 (для всіх груп $p < 0,001$).

У кінцевій точці подвійної сліпої фази середні показники за PANSS були значуще нижчими у групах тривалості захворювання ≤ 5 років та 6–10 років порівняно з групою > 10 років (для обох порівнянь $p < 0,001$), що свідчить про суттєві симптоматичні поліпшення в цих когортах.

Схожу тенденцію спостерігали для загальних балів за шкалою PSP. Істотних відмінностей між оцінками на вихідному рівні відкритої фази не встановлено (діапазон 52,9–54,2). Наприкінці цієї фази (базовий рівень подвійної сліпої фази) показники за PSP значуще зросли у всіх групах тривалості захворювання; середні зміни від вихідного рівня становили від 10,1 до 12,6 (для всіх груп $p < 0,001$).

Поліпшення загальних балів за PSP тривало протягом подвійної сліпої фази, середні зміни до її кінцевої точки дорівнювали 0,8–3,1; до того ж суттєві відмінності спостерігали у ≤ 5-річній та 6–10-річній групах ($p = 0,002$ та $p < 0,001$ відповідно).

Крім того, у кінцевій точці подвійної сліпої фази середні показники за PSP були значуще вищими у ≤ 5-річній і 6–10-річній групах порівняно з > 10-річною (для обох порівнянь $p < 0,001$), що може свідчити про більші функціональні позитивні зрушення в цих пацієнтів.

Ремісія симптомів, оцінена за PANSS і PSP

Значуща частка осіб у всіх групах тривалості захворювання відповідала критеріям ремісії за PANSS у будь-який момент обох фаз (максимальна тривалість ~ 16 місяців). Власне, у 68–73 % ремісія тривала три місяці, а у 33–49 % — 12 місяців.

Однак у групах із меншою тривалістю захворювання (≤ 5 і 6–10 років) виявляли вищу частку пацієнтів, які відповідали критеріям ремісії за PANSS протягом ≥ 3, ≥ 6, ≥ 9 та ≥ 12 місяців проти групи з тривалістю захворювання > 10 років.

Порівняно з останньою групою ці відмінності були статистично значущими для групи тривалості хвороби 6–10 років упродовж ≥ 9 місяців, а для груп ≤ 5 і 6–10 років — протягом ≥ 12 місяців (для всіх порівнянь $p < 0,05$).

Аналіз показників за PSP засвідчив тенденцію, подібну до такої для PANSS, або навіть дещо вираженішу. Вагома частка пацієнтів у всіх групах тривалості хвороби відповідала критеріям ремісії за шкалою PSP у будь-який момент обох фаз, причому в 36–46 % ремісія тривала протягом трьох місяців, а в 16–27 % — упродовж 12 місяців.

Проте в групах із меншою тривалістю захворювання виявили більшу частку пацієнтів, які відповідали критеріям ремісії за PSP, що тривала ≥ 3, ≥ 6, ≥ 9 та ≥ 12 місяців, ніж у групі з тривалістю захворювання > 10 років.

Статистично значущими порівняно із цією групою були відмінності в усі моменти часу для решти груп (для всіх порівнянь $p < 0,05$).

Дозування препарату протягом захворювання

Близько 86–90 % пацієнтів у всіх групах отримували на 13-му тижні підтримувальні дози ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць 156–234 мг; для них еквівалентні дози стали фіксованими протягом решти випробувань. Дещо більше осіб у групі тривалості захворювання ≤ 5 років отримували менші дози ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць (78–117 мг), ніж пацієнти груп тривалості 6–10 та > 10 років (14,5 % проти 11,9 і 11,3 % відповідно), але таку різницю не вважали значущою.

Безпека

Про несприятливі явища, пов'язані з лікуванням, учасники повідомляли із зіставною частотою для всіх груп упродовж обох фаз. Вона становила 50,0–54,9 % під час відкритої фази та 64,2–70,2 % у подвійній сліпій фазі.

Найчастіші несприятливі явища: біль у місці ін'єкції та збільшення ваги протягом відкритої та подвійної сліпої фаз відповідно.

Упродовж подвійної сліпої фази частота двох несприятливих явищ різнилася між групами лікування на > 5 %: збільшення ваги частіше спостерігали в групі тривалості захворювання ≤ 5 років (28,8 %), аніж у 6–10- та > 10-річних групах (19,2 і 14,7 % відповідно), та назофарингіту, який частіше траплявся у групі тривалості захворювання > 10 років (9,5 %), ніж у ≤ 5- та 6–10-річних групах (4,0 і 7,2 % відповідно).

Частіше фіксували побічні ефекти, пов'язані з пролактином, у групах пацієнтів із меншою тривалістю хвороби.

Обговорення

На думку авторів, цей аналіз ефективності ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці щодо тяжкості симптомів та функціональної ремісії у пацієнтів із шизофренією з різною тривалістю захворювання підтвердив доцільність використання LAI на всіх фазах хвороби, зокрема і на ранніх її стадіях.

Зменшення тяжкості симптомів та поліпшення функціональних результатів фіксували у всіх групах із різною тривалістю хвороби, проте пацієнти з меншою (≤ 5- і 6–10-річною) протяжністю захворювання краще реагували на терапію.

До того ж стабілізації симптомів і як симптоматичної, так і функціональної ремісія досягли більшість пацієнтів із меншою тривалістю захворювання, що зберігалася протягом довшого періоду часу.

Причини, що лежать в основі таких відмінностей, невідомі, але можуть бути пов'язані з гіршою реакцією на лікування у пацієнтів і більшою протяжністю захворювання через розвиток резистентності до терапевтичних заходів.

Ці висновки, як вважають науковці, підтверджують припущення, що LAI ефективні у пацієнтів із шизофренією незалежно від тривалості захворювання; однак рівень відповіді виявився ще вищим у пацієнтів із тривалістю захворювання ≤ 5 і 6–10 років.

Початково LAI рекомендували пацієнтам, які неодноразово не дотримувалися призначень щодо фармакотерапії, тому психіатри часто уникали їхнього призначення в разі першого епізоду шизофренії (Altamura et al., 2012; Jeong and Lee, 2013).

Хоча дані щодо використання LAI при лікуванні шизофренії на ранніх стадіях є недостатніми, як зазначають дослідники, фахівці дотримуються консенсусу, згідно з яким лікування антипсихотиками слід розпочинати якомога швидше після встановлення діагнозу для досягнення оптимальних результатів втручань.

Як наголошують автори, це підтверджується отриманими в представленому аналізі результатами щодо функціональної ремісії (Altamura et al., 2012; Heres et al., 2014; Remington et al., 2017).

За канадськими настановами щодо лікування шизофренії рекомендовано раніше застосовувати LAI, не обмежуючись випадками недостатнього комплаєнсу і надаючи пацієнтам можливість вибору між пероральними або депо-формами антипсихотиків (Remington et al., 2017).

Вчені зауважують, що їхні висновки щодо зменшення тяжкості симптомів та поліпшення функціонування завдяки лікуванню LAI підтверджують й результати інших публікацій. Так, аналіз даних пацієнтів із нещодавно діагностованою шизофренією (тривалість ≤ 3 років), які отримували лікування рисперидоном LAI, продемонстрував значуще поліпшення загальних балів за PANSS упродовж шести місяців (Parellada et al., 2005).

Дані дослідження в реальних умовах підтвердили, що у пацієнтів із нещодавно діагностованою шизофренією, які отримували терапію LAI, значуще поліпшилися показники за PANSS протягом 12 місяців (Kim et al., 2008).

Поліпшення загальної оцінки за PANSS на ≥ 20 % завдяки використанню LAI спостерігали у 71,4 % осіб із нещодавно діагностованою шизофренією та у 59,2 % хронічних пацієнтів (Hargarter et al., 2016).

Як акцентують автори, їхній аналіз не виявив жодних нових суттєвих проблем безпеки під час застосування паліперидону пальмітату. Зокрема, профіль безпеки та переносимості відповідав такому в оригінальних результатах дослідження (Savitz et al., 2016).

Частка несприятливих явищ була приблизно однаковою у пацієнтів різних груп протягом усіх фаз, а профілі глюкози та ліпідів, як правило, перебували у межах норми. Найбільшу різницю встановлено щодо показників збільшення ваги: 29, 19 та 15 % у групах тривалості захворювання ≤ 5, 6–10 та > 10 років відповідно під час подвійної сліпої фази.

Такий висновок не є несподіваним, оскільки збільшення маси тіла — загальновизнане несприятливе явище, пов'язане з використанням більшості антипсихотиків, причому цей ризик є найвищим протягом першого року лікування (Dayabandara et al., 2017).

Частка пов'язаних із пролактином несприятливих явищ була вищою у групах тривалості захворювання ≤ 5 і 6–10 років. Зокрема, рівень пролактину в сироватці крові зменшується з віком (Vekemans and Robyn, 1975).

Різниця щодо частоти несприятливих явищ може бути зумовлена підвищенням рівня гормону внаслідок впливу антагоніста D2 в осіб молодого віку.

У представленому аналізі вихідні показники індексу маси тіла суттєво різнилися (25,3; 26,9 і 27,5 кг/м^2 у групах тривалості захворювання ≤ 5, 6–10 та > 10 років відповідно; $p < 0{,}001$), тобто пацієнти, які хворіли довше, ймовірно, вже зазнали збільшення ваги, пов'язаного з терапією антипсихотиками.

Науковці додають, що під час інтерпретації отриманих результатів слід брати до уваги низку таких обмежень:

1. В оригінальному дослідженні вчені перевіряли гіпотезу щодо не меншої ефективності ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці, його дизайн прицільно не розроблювали для оцінювання чи порівняння ефекту вказаних препаратів на тяжкість симптомів та функціонування у пацієнтів із шизофренією за різної тривалості хвороби.
2. Пацієнтів із ранньою стадією захворювання значно частіше госпіталізували через психоз протягом двох років до залучення в дослідження ($p < 0{,}0001$), ніж осіб із більшою протяжністю шизофренії. Це може свідчити, що пацієнти в групі тривалості захворювання ≤ 5 років мали тяжчий ступінь хвороби.
3. Вплив ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці на ступінь тяжкості симптомів та функціонування може залежати від тривалості захворювання, оскільки пацієнти із затяжною тривалістю, як правило, гірше реагують на лікування, ніж із меншою.

Висновки

На думку авторів, дані ретроспективного аналізу підтвердили, що при лікуванні ін'єкціями паліперидону пальмітату раз на місяць або раз на три місяці у пацієнтів із різною тривалістю шизофренії фіксували симптоматичне поліпшення та уповільнення погіршення функціональних можливостей.

Отримані результати терапії були вищими у пацієнтів із ранніми стадіями шизофренії, ніж у тих, хто страждав на хронічну форму захворювання.

Такі висновки свідчать про користь застосування ін'єкцій паліперидону пальмітату раз на місяць і раз на три місяці на ранніх стадіях шизофренії та спонукають до подальших досліджень для отримання відповідей на питання щодо ефективності, безпеки та економічної доцільності використання LAI у пацієнтів із ранньою фазою шизофренії.

Підготувала ***Наталія Купко***