

Перспективы длительной терапии антипсихотиками: переносимость, приверженность, причины рецидивов

Онегина Е.Ю.
заведующая отделением ПКБ №1

Раскрытие информации

Лектор: Онегина Е.Ю.

Должность: заведующая отделением ПКБ №1

Данное научно-медицинское мероприятие поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора и внешнего научного комитета, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

В презентациях обсуждается широкий круг научно-медицинских вопросов, которые могут выходить за рамки зарегистрированных в России показаний к применению. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: ООО «Джонсон & Джонсон».

Эволюция целей в терапии шизофрении за последние 50 лет



Цели и результаты лечения шизофрении



Противорецидивная терапия шизофрении

Цели долгосрочной терапии шизофрении

- Удержание в ремиссии
- Ослабление негативных симптомов
- Терапия депрессивных нарушений – предупреждение суцидов
- Восстановление социальных функций больного
- Улучшение качества жизни

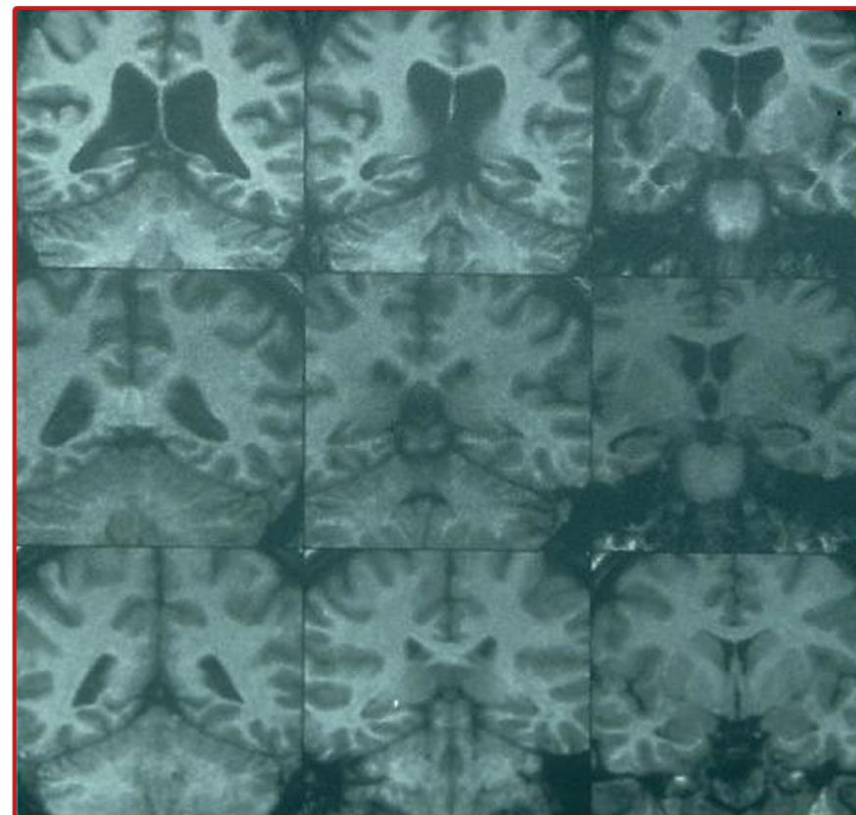
Прогрессирующая атрофия мозга при повторных обострениях шизофрении

Прогрессирующие изменения мозга на МРТ в течение трех рецидивов у мужчины с шизофренией

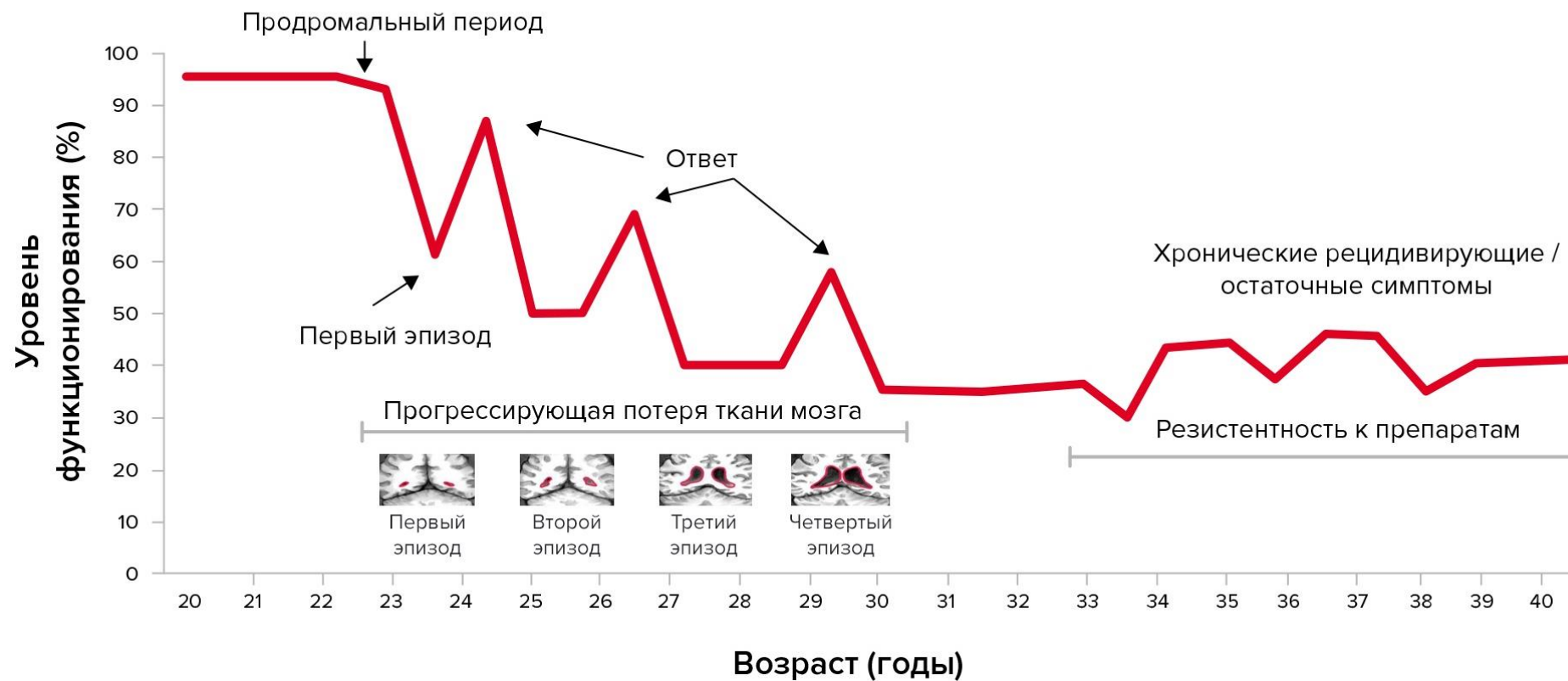
3-ий психотический эпизод →

2-ой психотический эпизод →

1-ый психотический эпизод →



Ухудшение состояния, потеря ткани мозга и лекарственная резистентность при повторных рецидивах после первого эпизода шизофрении



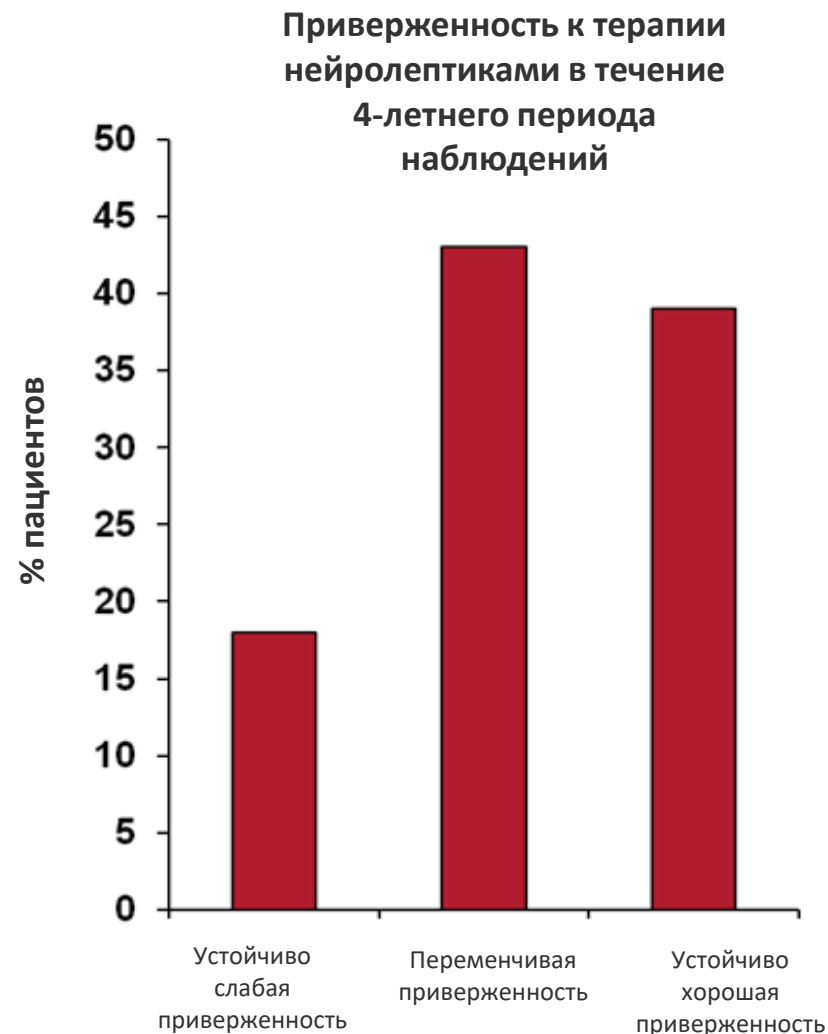
Несоблюдение графика приема лекарственных средств – частое явление при шизофрении

Приверженность к терапии нейролептиками оценивали в течение 4 лет:

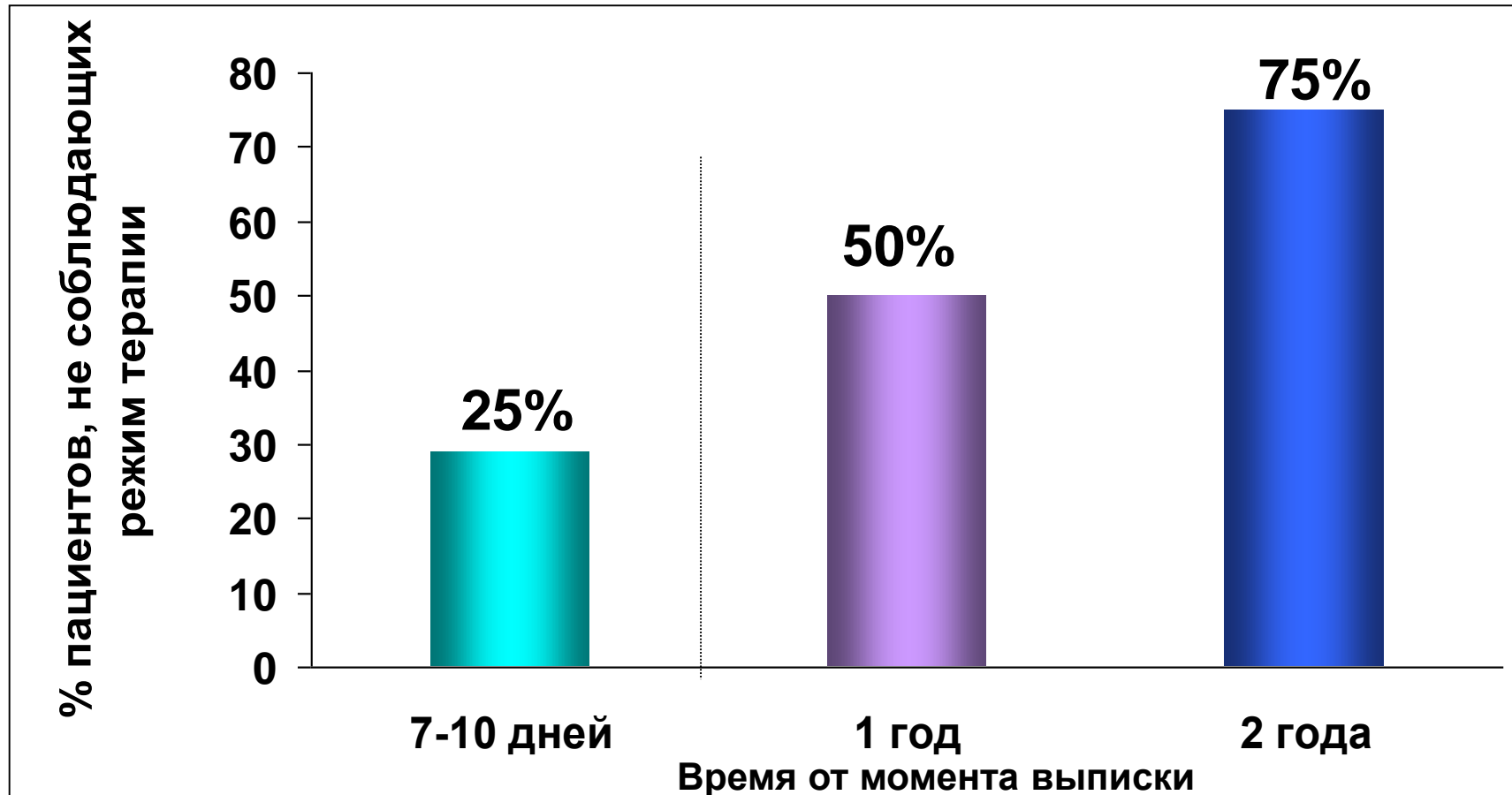
- ~34000 пациентов с шизофренией
- индивидуально определяли коэффициент владения препаратом для каждого года

Ежегодно низкая приверженность к терапии отмечалась у 36–37% пациентов

Большинство (61%) пациентов испытывали проблемы с соблюдением графика терапии на каком-нибудь этапе 4-летнего периода



Несоблюдение режима терапии при шизофрении быстро развивается и усиливается с течением времени

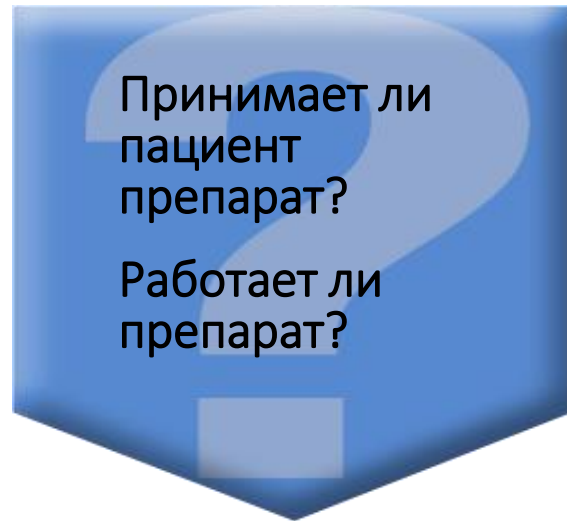


Последствия несоблюдения режима терапии

- Учащение рецидивов
- Повторные госпитализации
- Суицидальный риск
- Риск антисоциального поведения
- Риск развития резистентности
- Снижение уровня функционирования
- Финансовое бремя общества и семьи

Проблема принятия клинического решения

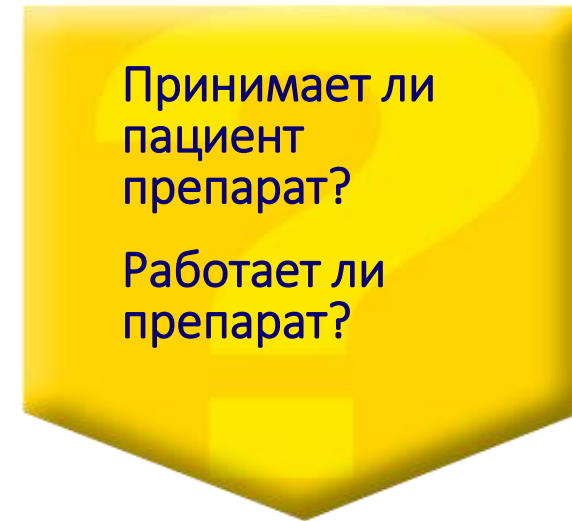
Пероральный
антипсихотик



Неуверенность в клиническом
решении

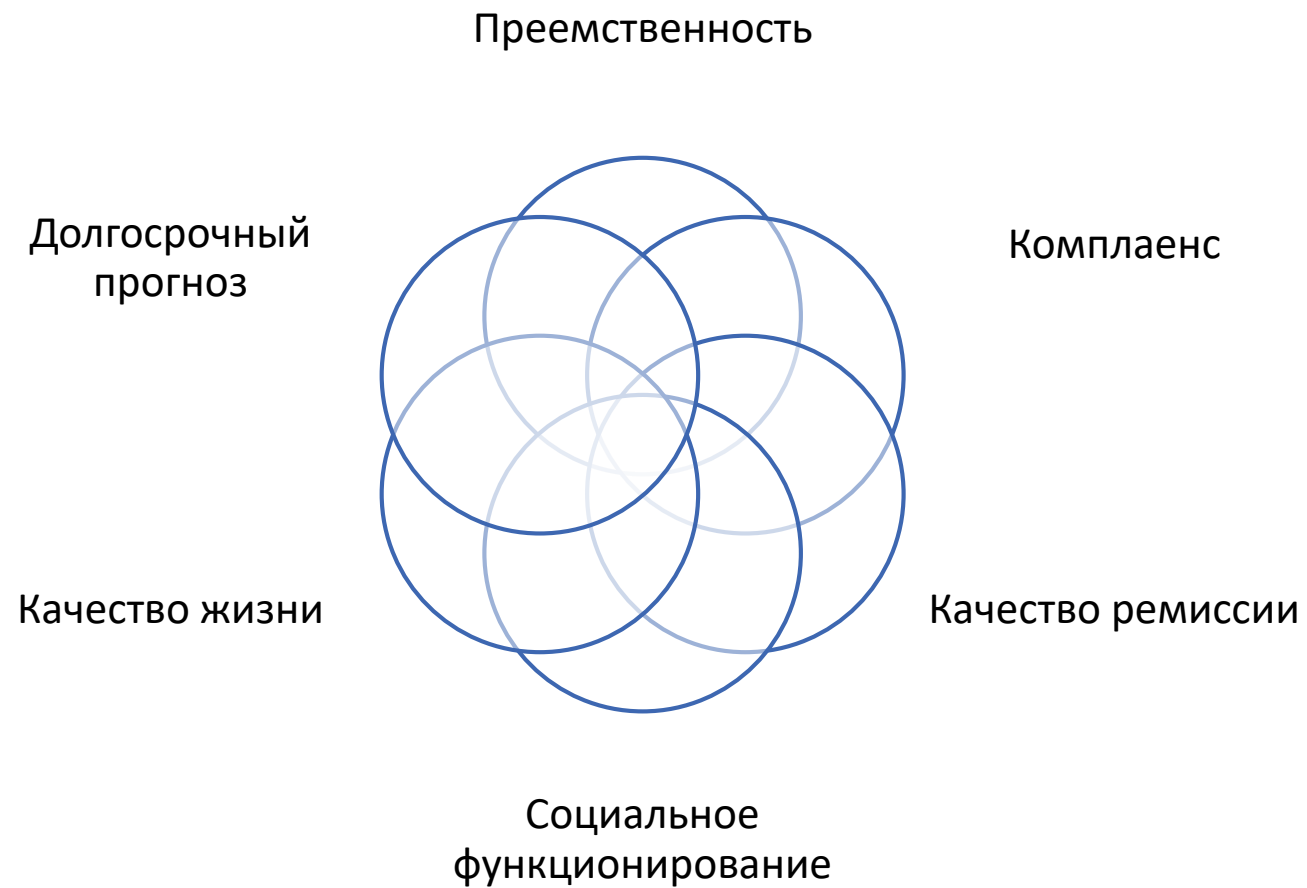
- Заменить препарат?
- Повысить дозу?
- Добавить дополнительный препарат?

Инъекционный
пролонг



Упрощение принятия
решения

Терапевтические мишени современных пролонгов

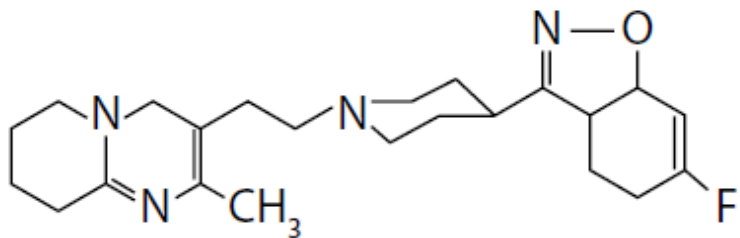


**Атипичные
антипсихотики в
виде инъекций
длительного
действия обладают
свойствами,
позволяющими
достичь целей**

- **Обеспечение хорошего и устойчивого функционального статуса пациентов**

КСЕПЛИОН представляет собой атипичный антипсихотик пролонгированного действия, предназначенный для профилактики обострений и терапии шизофрении

Действующее вещество: **рисперидон***

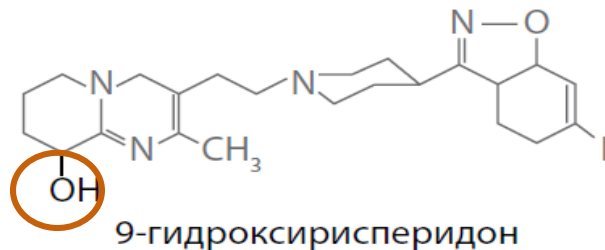


Палиперидон является активным метаболитом рисперидона

Палиперидон высокоэффективен в отношении не только позитивных симптомов (бред, галлюцинации), но и в отношении негативных (эмоциональная отгороженность, притупление аффекта) и аффективных (тревога, депрессия) симптомов шизофрении

Действующее вещество: **палиперидон**

Активный метаболит рисперидона

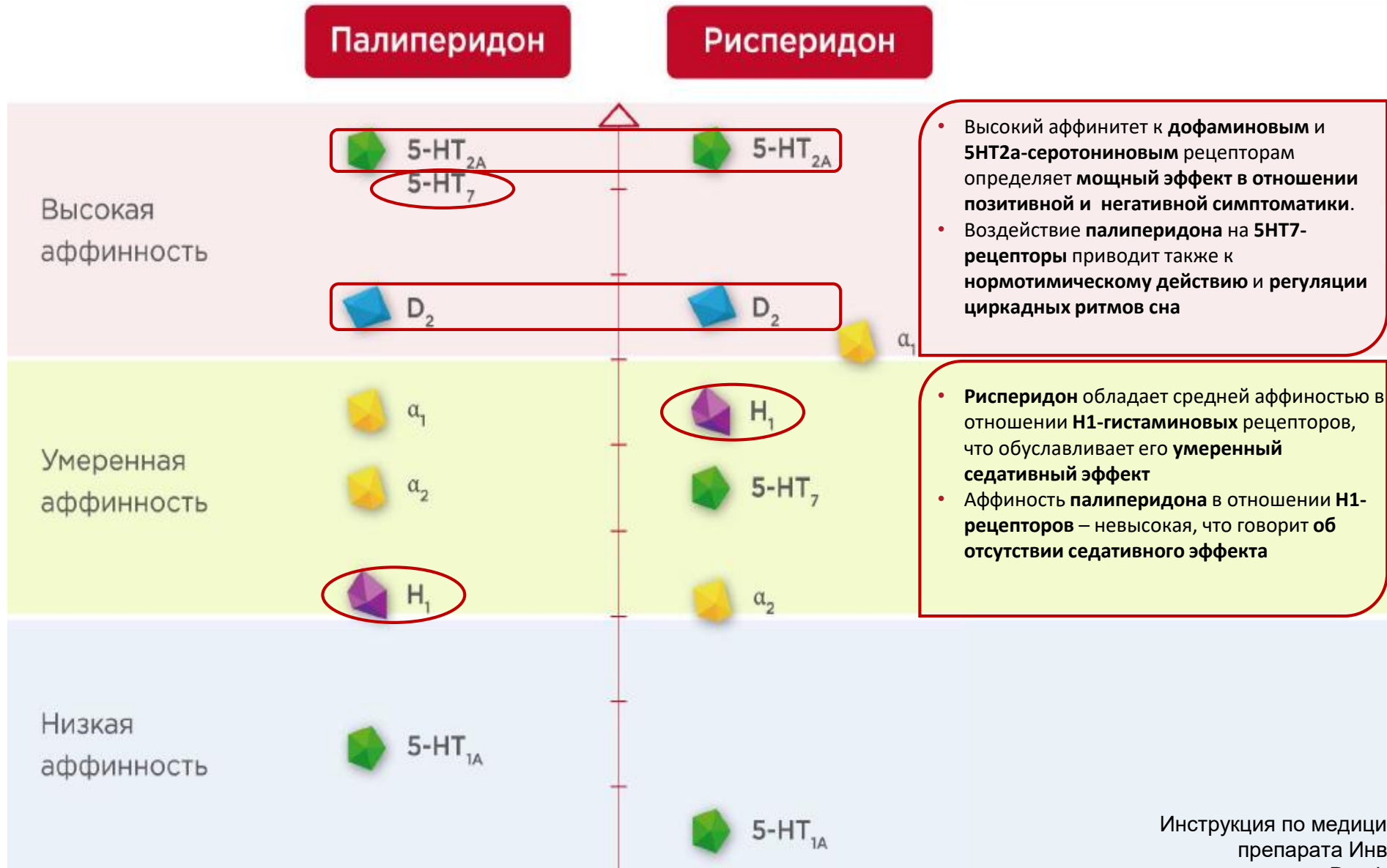


Наличие гидроксильной группы в 9й позиции оказывает влияние на структуру и фармакологическое действие активных соединений

Например, это приводит к образованию норадреналина, обуславливающего отличия в отношении сродства к рецепторам, механизмов захвата, а также патофизиологии

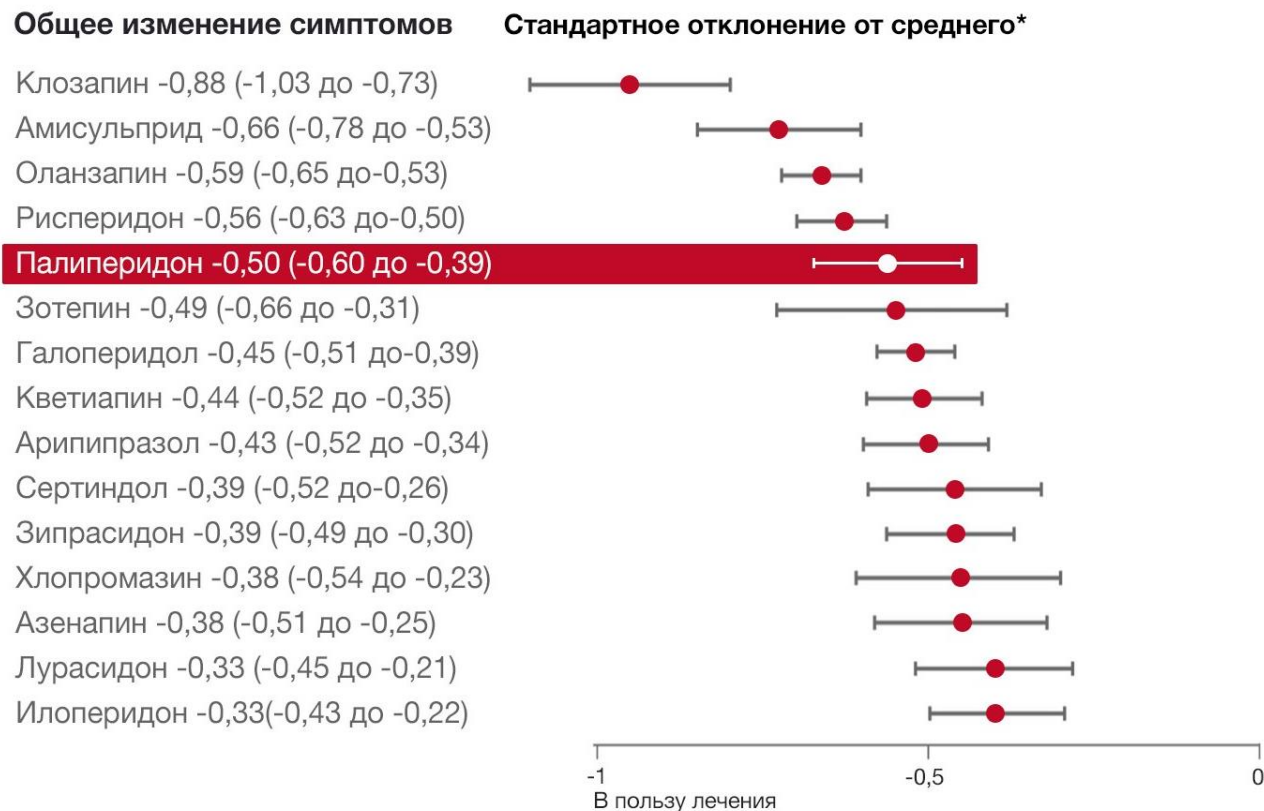
Различия двух молекул по химическим и клиническим характеристикам

Рецепторный профиль



Ксеплион – мощный антипсихотический эффект в сравнении с другими антипсихотиками

Масштабный мета-анализ (Leucht, 2013) доказывает превосходство атипичных антипсихотиков над типичными антипсихотиками в достижении антипсихотического эффекта



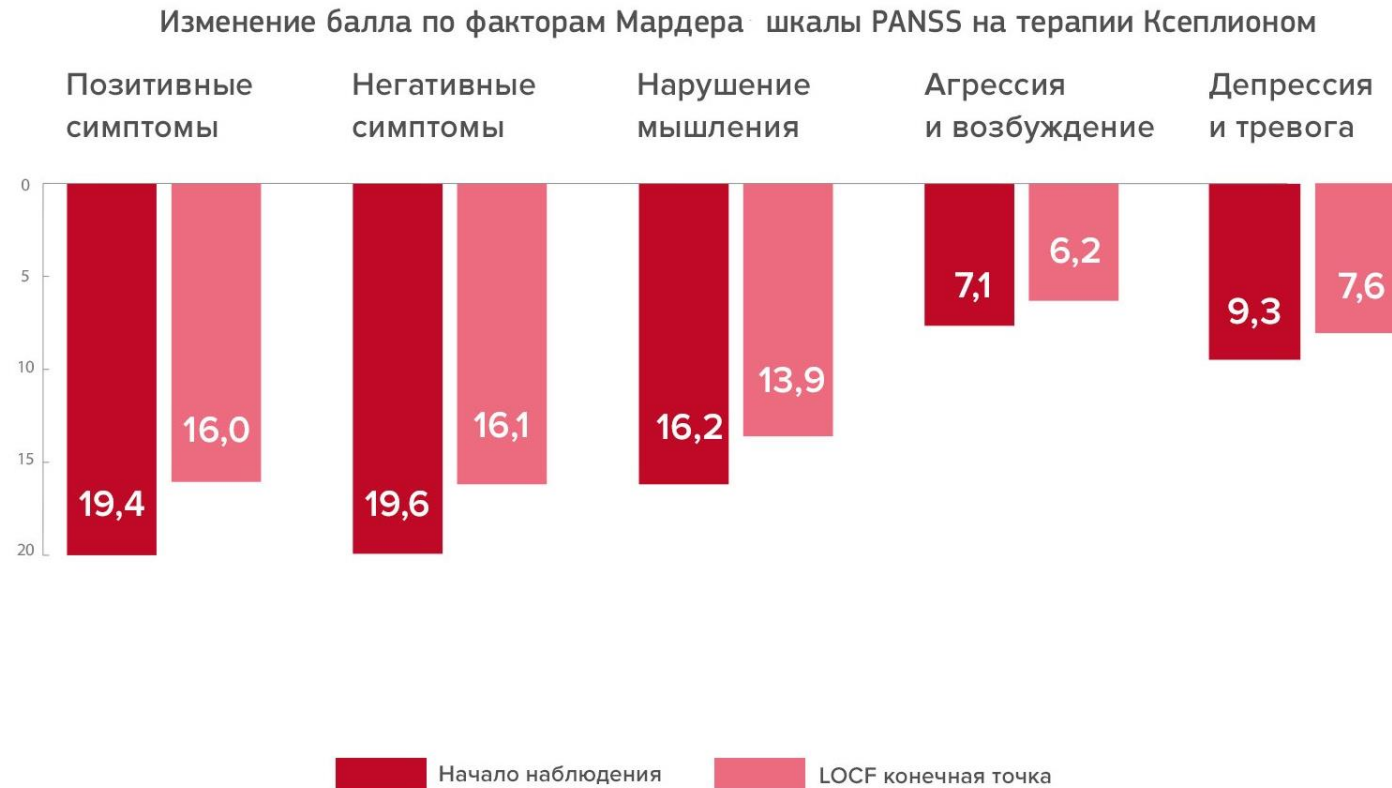
212 исследований

более 43 000 пациентов

15 антипсихотиков

Ксеплион – выраженное купирование всего спектра симптомов шизофрении

Терапия Ксеплионом позволила значительно улучшить состояние пациентов по всему спектру симптомов: позитивных, негативных и аффективных



КСЕПЛИОН – оптимальное соотношение эффективности и безопасности

Оптимальная занятость D₂- рецепторов выше 65% для достижения эффекта, но ниже 80% для предупреждения развития побочных явлений¹



КСЕПЛИОН – минимальный риск повреждения печени и межлекарственных взаимодействий

Из всех антипсихотических препаратов только палиперидон не имеет клинически значимого печеночного метаболизма



- Большая безопасность применения Ксеплиона у пациентов, принимающих несколько лекарственных средств
- Возможность применения Ксеплиона у пациентов, нуждающихся в дополнительной печеночной безопасности

	Цитохромы, задействованные в биотрансформации *
Клозапин	CYP1A2, CYP2C19 (CYP3A4, CYP2D6)
Рisperидон	CYP2D6, CYP3A4
Палиперидон	Не применимо
Оланзапин	CYP1A2, CYP2D6
Кветиапин	CYP3A4
Зипрасидон	CYP3A4
Арипипразол	CYP3A4, CYP2D6

Комбинированная терапия палиперидона пальмитатом

1. Стабилизаторы настроения (нормотимики): вальпроаты, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, лития карбонат
2. Бензодиазепины
3. Антидепрессанты

Не рекомендуется комбинировать палиперидона пальмитат с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, тиоридазином)

Допускается комбинация палиперидона пальмитата (полипрагмазия) с 1 атипичным или типичным антипсихотиком в пероральной форме, в случае лекарственной резистентности или при наличии импульсивного поведения, ауто- и гетероагрессии

СТАРТ ТЕРАПИИ КСЕПЛИОНОМ. КСЕПЛИОН ТРЕБУЕТ ОСОБОГО РЕЖИМА ИНИЦИАЦИИ ТЕРАПИИ!



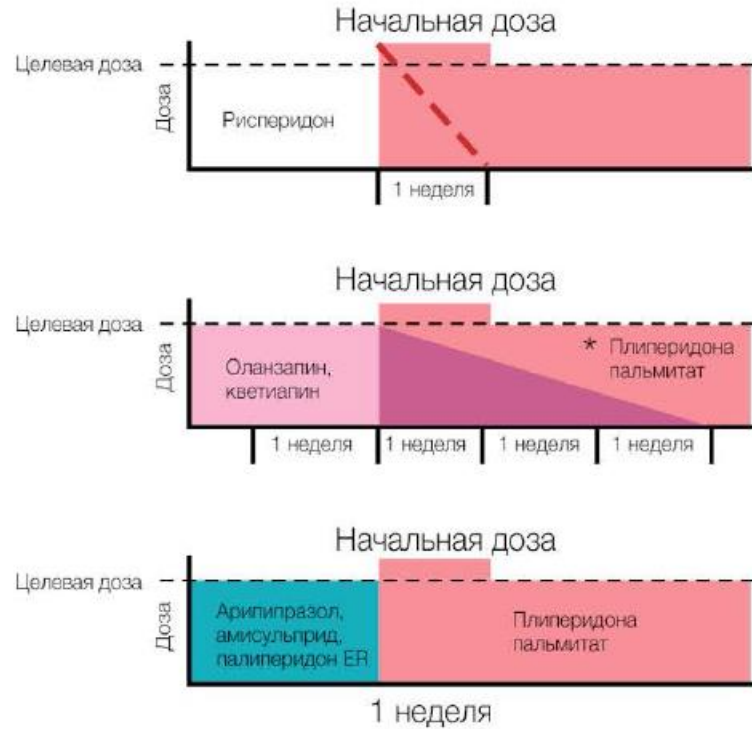
Схема дозирования Ксеплиона



- Не требуется коррекции дозы для пожилых пациентов или людей с легкой или средней степенью печеночной недостаточности

- Может потребоваться коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью

Перевод с других антипсихотических препаратов на **КСЕПЛИОН**



- Дозы рисперидона могут постепенно снижаться в течение 1 недели в связи с риском появления симптомов отмены, таких как бессонница
- Клинический опыт показал, что дозы оланзапина и кветиапина следует постепенно снижать в течение 3-4 недель, что обусловлено риском появления симптомов отмены, сопровождающихся блокированием холинергических, гистаминергических и альфа-1-адренергических рецепторов.

*Бензодиазепины или антихолинергические препараты, применяемые во время снижения дозы оланзапина и кветиапина могут снизить интенсивность побочных эффектов

Типичные антипсихотики депо (галоперидола деканоат, флуфеназина деканоат, зуклопентиксола деканоат и флупентиксола деканоат): при переводе с депонированных форм антипсихотиков Ксеплион следует применять в дату запланированной инъекции депо в поддерживающей дозировке без этапа инициации терапии.¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксеплион®

2. Stahl SM Stahl's Essential Psychopharmacology 3rd ed 2008. Cambridge University Press. New York. pgs. 408-422.431-436

Преимущества препарата **КСЕПЛИОН**



НЕ ТРЕБУЕТСЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
«ПРИКРЫТИЯ» ТАБЛЕТИРОВАННЫМИ
АНТИПСИХОТИКАМИ



ВОДНАЯ СУСПЕНЗИЯ, ПО СВОЙСТВАМ
БЛИЗКАЯ К РАСТВОРУ, В ОТЛИЧИЕ ОТ
ДРУГИХ МАСЛЯНЫХ РАСТВОРОВ
АНТИПСИХОТИКОВ



НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ В
ХОЛОДИЛЬНИКЕ. УСЛОВИЯ
ХРАНЕНИЯ: ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ НЕ
ВЫШЕ 30 °С



ГИБКИЙ ВЫБОР ДОЗ ПРЕПАРАТА



ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВОДИТЬ
ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ
ИНЪЕКЦИИ В ДЕЛЬТОВИДНУЮ
ИЛИ ЯГОДИЧНУЮ МЫШЦУ



ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ
ИНЪЕКЦИИ НА 7 ДНЕЙ РАНЬШЕ
ИЛИ ПОЗЖЕ

Каким пациентам КСЕПЛИОН может принести наибольшую пользу?

Пациенты с легкими и умеренно выраженными процессуальными изменениями личности:

- Когда не требуется достижения седативного эффекта
- Когда побочная экстрапирамидная симптоматика делает невозможным продолжение терапии
- Когда для пациента актуальна интимная жизнь
- Когда пациент имеет хронические соматические заболевания
- Когда пациент склонен к злоупотреблению алкоголем или ПАВ

Пациенты, длительно болеющие шизофренией, родственники которых нацелены на социализацию больного, улучшения самообслуживания (поддержание независимого положения) и модели общения в семье

Пациенты, нуждающиеся в особом профиле безопасности проводимой терапии (благодаря отсутствию активного метаболизма препарата КСЕПЛИОН в печени)

Пациенты с шизоаффективным расстройством и проблемой приверженности терапии

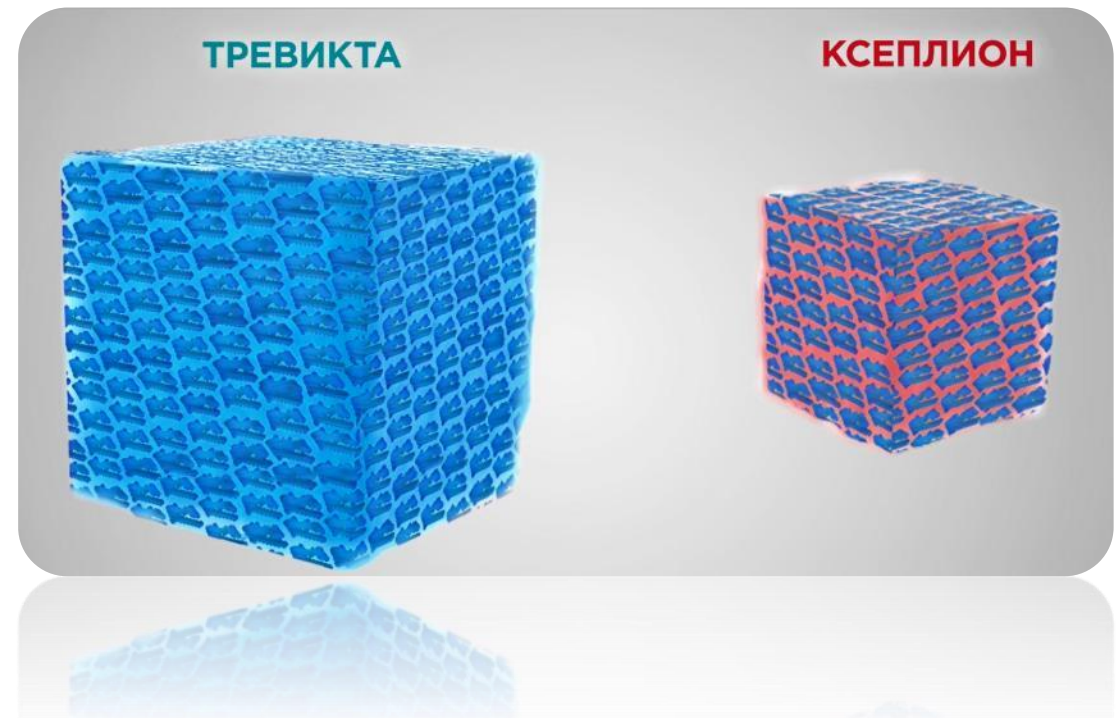
ТРЕВИКТА – палиперидона пальмитат с режимом дозирования 1 раз в 3 месяца!

ТРЕВИКТА имеет **такое же активное вещество** и изготовлена с помощью **аналогичной технологии**, что и препарат **КСЕПЛИОН**, но **отличается концентрацией и размером частиц**, что позволяет вводить его один раз в три месяца.

Одинаковое активное вещество

=

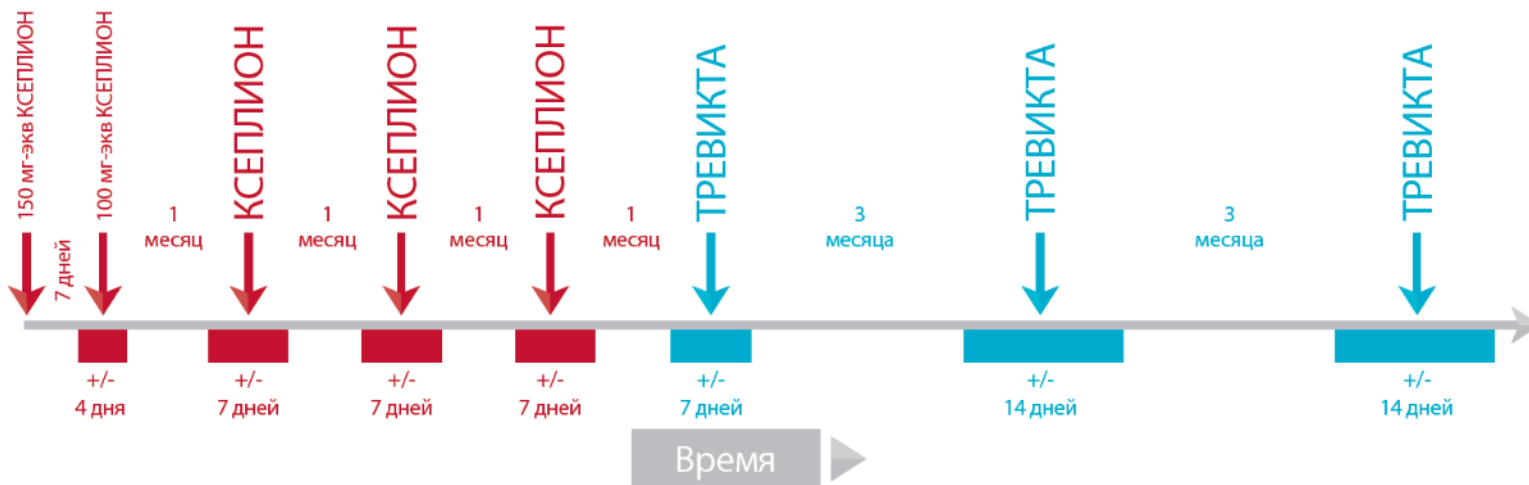
Сопоставимая эффективность и переносимость **ТРЕВИКТЫ** и **КСЕПЛИОНА**



Инициация терапии препаратом ТРЕВИКТА

- Первая инъекция Тревикты делается вместо очередной запланированной инъекции Ксеплиона (+/- 7 дней)
- Далее препарат вводится 1 раз в 3 месяца (+/- 14 дней)

СТАРТ ТЕРАПИИ



В случае если вы «не готовы» отпустить пациента на 3 месяца:

- Приглашайте его на осмотр ежемесячно с целью контроля его психического состояния
- Поддерживайте с ним контакт по телефону
- Установите доверительные коммуникации с родственниками пациента

Перевод пациентов на препарат ТРЕВИКТА

ПОКАЗАНИЯ:

Лечение шизофрении у взрослых пациентов, ранее получавших поддерживающую терапию препаратом КСЕПЛИОН на протяжении **не менее 4 месяцев**

Дозу препарата **ТРЕВИКТА** следует рассчитывать на основании предыдущей дозы **КСЕПЛИОНА**, увеличив ее в 3,5 раза

ЕСЛИ ПОСЛЕДНЯЯ ДОЗА КСЕПЛИОНА СОСТАВЛЯЛА:	НАЧИНАЙТЕ ТЕРАПИЮ ТРЕВИКТОЙ В СЛЕДУЮЩЕЙ ДОЗЕ:
50 мг-экв	175 мг-экв
75 мг-экв	263 мг-экв
100 мг-экв	350 мг-экв
150 мг-экв	525 мг-экв

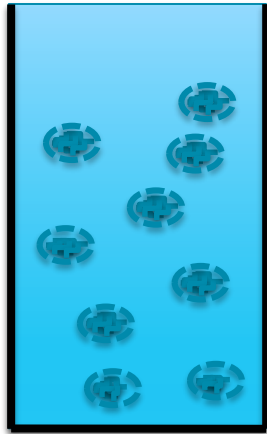


Лекарственная форма ТРЕВИКТЫ – суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия

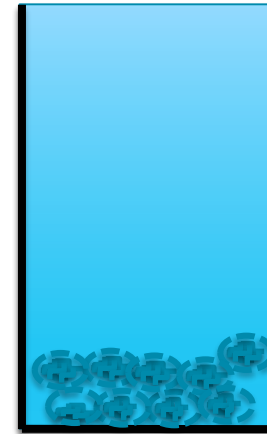
Суспензия представляет собой неоднородную смесь, содержащую твердые частицы палиперидона пальмитата (ПП), которые свободно плавают в растворителе

Частицы ПП достаточно крупные, поэтому через некоторое время они оседают

✓ Гомогенная суспензия

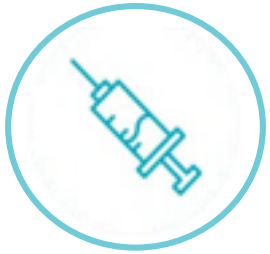


✗ Осажденные частицы



Поэтому шприц с раствором необходимо интенсивно встряхивать в течение **не менее 15 секунд** до получения гомогенной суспензии (т.е. концентрация частиц должна быть одинаковой во всем шприце, в этом случае содержимое становится однородным, «**похожим на молоко**»)

Преимущества препарата ТРЕВИКТА



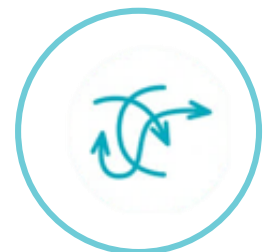
Препарат **ТРЕВИКТА**, как и **КСЕПЛИОН**, поставляется в предварительно заполненном шприце и не требует хранения в холодильнике при низкой температуре



Боль и аллергические реакции в месте инъекции, как правило, незначительные и быстро проходящие



Инъекцию **ТРЕВИКТЫ** можно проводить как в дельтовидную, так и в ягодичную мышцы



Режим дозирования **ТРЕВИКТЫ** освобождает пациентов от необходимости ежедневного приема лекарственных препаратов, способствуя улучшению приверженности терапии

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тревикта
2. Savitz A et al. Int J Neuropsychopharmacol 2016; doi: 10.1093/ijnp/ryw018
3. Дьяков И.Н., Зырянов К.С. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных форм палиперидона при лечении пациентов с шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии, 2, 2017. doi: 10.17116/jnevro201711721185-92

Различия пролонгированных форм рисперидона и палиперидона 1 раз в месяц

Рисполепт Конста®	Ксеплион
Действующее вещество – рисперидон	Действующее вещество – палиперидон
Технология микросфер	Технология микрочастиц
1 раз в 2 недели	1 раз в 4 недели
Для поддерживающей терапии шизофрении	Для поддерживающей терапии шизофрении и подострых состояний средней степени тяжести
Начальная доза соответствует терапевтической	Особый режим начала терапии
Требуется «прикрытие» в начале терапии (желательно, пероральным рисперидоном)	Нет нужды в «прикрытии» таблетированными формами
Необходим низкотемпературный режим хранения (холодильник) и разведение перед инъекцией	Готовая суспензия с режимом хранения при комнатной температуре

Случаи ошибок введения

- «Не туда» – перепутана дельтовидная мышца (правая и левая), вместо дельтовидной мышцы – инъекция в бицепс
- «Не дотрясли»
- Введен не весь препарат
- «Не та игла»
- Неправильно рассчитан срок следующей инъекции
- Слишком быстро снизили дозировку очередной инъекции
-

Клинический случай

- Пациентка Е., 1975 г.р.
- Впервые обратилась к психиатрам в 2015 году.
- Родилась в Новосибирске, младшей из 2 детей. Наследственность не отягощена, раннее развитие без особенностей. Закончила школу с золотой медалью, в возрасте 17 лет поступила в МГУ, переехала в Москву, жила в общежитии.
- На втором курсе познакомилась с будущим мужем, начали встречаться. Во время учебы на 4 курсе вышла замуж. После окончания университета посвятила себя семье. Никогда не работала.
- Муж мусульманин, этнический татарин, из патриархальной семьи. Родители мужа и его младший брат живут в Казани.
- После рождения старшей дочери отмечался период (пациентке было 25 лет) отмечался период сниженного настроения, появились некоторые странности в поведении, переживала, что родители мужа выкрадут дочь, «сделают обрезание». Супруг успокаивал, на некоторое время попросил родных не приезжать.
- Когда ребенку исполнилось 3 года, возобновили отношения с семьей мужа, однако пациентка всегда держалась настороженно, не отпускала дочь гостить к бабушке с дедушкой.
- В 2013 году родила сына, после родов резко изменилась по характеру: стала нелюдимой, перестала общаться с семьей мужа.

-
- Во время их приезда в Москву внезапно сказала свекрови, что та всю жизнь хотела ее убить, подозревала, что родственники мужа подсыпают что-то в еду, что брат хочет изнасиловать ее и старшую дочь, «слышала», как он об этом говорил матери.
 - После грандиозного скандала родные мужа уехали и разорвали отношения.
 - На протяжении 2 лет не выходила из дома, перестала следить за собой, «превратилась в старуху». (Пациентке 40 лет).
 - Причина обращения – визит подруги, которая заподозрила психическое расстройство.

-
- На приеме: погружена в болезненные переживания, неряшлива, выглядит старше своих лет, грязные волосы, «бабушкин наряд». Напряжена, подозрительна, злобна. Говорит, что пришла только потому что «муж заставил». После того, как муж вышел за дверь, рассказала, что уверена, что он тоже хочет ее убить, постоянно слышит «голос» свекрови в голове, которая ругает, угрожает, рассказывает «как будут убивать ее и детей». Не настроена на прием лекарств.
 - Назначен рисперидон раствор в дозе до 6 мг\сут с последующим назначением корректора.
 - Антипсихотический эффект через 2 недели. На приеме молодая ухоженная женщина. Значительно редуцировались бредовые идеи, полностью обманы восприятия. Сохраняется некоторая эмоциональная однообразность.
 - На 3 месяц терапии рисперидоном в дозе 4 мг – галакторея, аменорея, прибавка веса 6 кг.
 - Замена рисперидона на арипипразол в дозе 15 мг – выраженная тревога, возбуждение, раздражительность, гневливость.
 - Перевод на клозапин 100 мг – выраженная сонливость, апатия.
 - Зипрасидон – сонливость, потеря аппетита, восстановление цикла.
 - Палиперидон 6 мг – нежелательных явлений не зарегистрировано, пролактин повышен в 3 раза без клинических проявлений.
 - Попытка помириться с родителями мужа. Пока сложно.
 - 6 месяцев назад переведена на палиперидона пальмитат 75 мг. Состояние стабильное.

СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!