

Как перейти на
инъекционные
антипсихотики
пролонгированного
действия

Как перейти на
инъекционные
антипсихотики
продолжительного
действия



Meyer, J. (2017). Converting oral to long-acting injectable antipsychotics: A guide for the perplexed. *CNS Spectrums*, 22(S1), 14-28.



Клиника психиатрии «Доктор САН» (Санкт-Петербург)
Научный интернет-портал
«Психиатрия & Нейронауки»

doctorsan.ru

psyandneuro.ru

Основные принципы

1. При лечении антипсихотиками уровень вещества в крови важнее назначенной дозы, т. к. у разных людей разный обмен веществ и разная приверженность лечению.
2. При переходе с оральных антипсихотиков на инъекционные антипсихотики пролонгированного действия надо ориентироваться на концентрацию лекарства в крови.

Предварительные замечания

В последнее время горячо обсуждается вопрос: нужно ли переводить пациента, страдающего психозом, но находящегося в ремиссии, на антипсихотики пролонгированного действия. Вопрос вызывает споры потому что не во всех случаях у пациента с первым психотическим эпизодом есть шизофрения, причиной психоза может быть расстройство настроения или употребление психоактивных веществ. Но в тех случаях, когда у пациента действительно шизофрения, отказ от антипсихотиков приводит к плохим результатам. Важно то, что отсутствие приверженности лечению одинаково свойственно пережившим первый эпизод психоза и хронически больным. Данные мета-анализов говорят, что инъекционные антипсихотики пролонгированного действия (ИАПД) снижают вероятность рецидива по сравнению с пероральными формами препаратов.

Относительно редкое применение ИАПД объясняется двумя факторами:

- 1) неправильная оценка приверженности лечению пероральными формами препаратов;
- 2) ошибочное представление о том, что ИАПД не подходят для пациентов с первым психотическим эпизодом.

Исследования, посвященные ИАПД, в основном касаются вопросов рецидива и повторной госпитализации. Но врачам полезно помнить о таком преимуществе ИАПД: они освобождают пациента от необходимости ежедневно принимать таблетки и тем самым напоминать самому себе о болезни.

После того, как стал ясен ответ пациента на лечение антипсихотиками, можно начинать подготовку к переходу на ИАПД в будущем, когда появится такая возможность.

Использование анализа крови для облегчения перехода на ИАПД

Обычно есть две причины для перевода пациента с пероральных форм препарата на ИАПД: удобство пациента и плохая приверженность лечению антипсихотиками в пероральной форме. В любом случае при переходе на ИАПД важно понимать уровень вещества в организме пациента. Назначенная доза мало что говорит, потому что большинство больных шизофренией не принимают антипсихотики так, как назначено. Анализ крови поможет решить две задачи: определить связан ли неудовлетворительный ответ на лечение с недостаточным уровнем лекарства в крови, а также определить точку отсчета для дозировки ИАПД.

Чтобы понять из-за чего анализ крови показывает низкий уровень антипсихотика – из-за нарушения режима приема или по фармакокинетическим причинам – нужно повторить анализ. Разброс более чем в 30 % обычно говорит о слабой приверженности лечению.

Использование
анализа крови для
облегчения
перехода

Табл. 1 Отношение между дозой перорального антипсихотика и его концентрацией в крови

Арипипразол	Концентрация (нг/мл) = 12 × доза (мг/сутки) Соотношение арипипразол/дегидроарипипразол: 4,4 (в рамках 3,6–5,0) Арипипразол (Дегидроарипипразол) 10 мг/сутки - > 126 ± 78 нг/мл (35 ± 4 нг/мл) 20 мг/сутки - > 230 ± 193 нг/мл (46 ± 37 нг/мл) 30 мг/сутки - > 400 ± 236 нг/мл (83 ± 18 нг/мл)
Галоперидол	Концентрация (нг/мл) = 0,78 × доза (мг/сутки) 2 мг/сутки - > 1,57 ± 1,42 нг/мл 10 мг/сутки - > 7,79 ± 4,79 нг/мл
Флуфеназин	Концентрация (нг/мл) = 0,08 × доза (мг/сутки) (некурящие) Концентрация (нг/мл) = 0,04 × доза (мг/сутки) (курящие) 22,9 мг - > 1,83 ± 0,94 нг/мл (некурящие) 20,4 мг - > 0,89 ± 0,43 нг/мл (курящие)

Использование
анализа крови для
облегчения
перехода

Табл. 1 Отношение между дозой перорального антипсихотика и его концентрацией в крови (продолжение)

Оланзапин	Концентрация (нг/мл) = $2,00 \times$ доза (мг/сутки) (некурящие) Концентрация (нг/мл) = $1,43 \times$ доза (мг/сутки) (курящие) 10 мг - > 20 нг/мл (некурящие) 14 мг - > 20 нг/мл (курящие)
Палиперидон (9-ОН Рisperидон) Рisperидон + 9-ОН Рisperидон (активный компонент)	Концентрация (нг/мл) = $4,7 \pm 2,9 \times$ доза (мг/сутки) Концентрация активного компонента (нг/мл) = $7,00 \times$ доза (мг/сутки) Соотношение рisperидон/9-ОН рisperидон: 0,2 (в рамках 0,1–0,3) 2 мг/сутки - > C/D = 7,05 6 мг/сутки - > C/D = 7,15 10 мг/сутки - > C/D = 7,28 16 мг/сутки - > C/D = 6.95
C/D – концентрация/доза	

Давать сразу
высокую дозу или
нет?

Основные фармакокинетические параметры ИАПД указаны в Табл 2. Не все ИАПД подходят для того, чтобы назначать сразу повышенную дозу, поэтому в начальный период перехода на ИАПД нужно продолжать применять препараты перорально.

Препараты, которые можно сразу давать в ударной дозе: галоперидол деканоат, флуфеназин деканоат, палиперидона пальмитат (Sustenna), оланзапина памоат (Replrevv). Если не удастся начать с ударной дозы, то тогда придется продолжить принимать пероральные антипсихотики иначе при отмене пероральных антипсихотиков концентрация вещества в организме будет неадекватной. После окончательного перехода на ИАПД весьма полезно первый год лечения проверять уровень вещества в крови для того, чтобы корректировать дозу. Кровь для анализа следует забирать за 1-4 дня до следующей инъекции.

Давать сразу
высокую дозу или
нет?

Табл. 2 Фармакокинетические параметры инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия

Препарат	Тип раствора	Доза	T _{max} (дни)	T _{1/2} (дни)	Возможность сразу давать большую дозу
Флуфеназин деканоат	Масляный	12,5-100 мг/2 недели	0,3-1,5	14	Есть
Галоперидол деканоат	Масляный	25-400 мг/4 недели	3-9	21	Есть
Рisperидон в микросферах	Водный	12,5-50 мг/2 недели	21	3-6	Нет (продолжать прием перорально 21-28 дней)
Палиперидона пальмитат (Sustenna)	Водный	39-234 мг/4 недели	13	25-49	Есть
Палиперидона пальмитат (3 месяца) (Trinza)	Водный	273-819 мг/4 недели	84-95 (в плечо) 118-139 (в бедро)	30-33	Нет

Давать сразу
высокую дозу или
нет?

Табл. 2 Фармакокинетические параметры инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия (продолжение)

Препарат	Тип раствора	Доза	T _{max} (дни)	T _{1/2} (дни)	Возможность сразу давать большую дозу
Оланзапина памоат	Водный	150-300 мг/2 недели 300-405 мг/4 недели	7	30	Есть
Арипипразола моногидрат (Abilify Maintena)	Водный	300-400 мг/4 недели	6,5-7,1	29,9-46,5	Нет (продолжать прием перорально 14 дней)
Арипипразол лауроцил (Aristada)	Водный	441, 662, 882 мг/4 недели 882 мг/6 недели 1064 мг/8 недели	24,4-35,2	53,9-57,2	Нет (продолжать прием перорально 21 день)

Галоперидол деcanoат

Галоперидол деcanoат стал наиболее широко используемым типичным антипсихотиком пролонгированного действия, благодаря 4-недельному режиму инъекций и легкости перехода с перорального приема. Дозы выше 300 мг плохо переносятся из-за вязкости масляного раствора, поэтому пациентам, которым требуется высокая доза, нужно вводить месячную дозу каждые две недели. Галоперидол деcanoат может вызывать местные реакции из-за свойств масляного раствора.

Для перехода с перорального приема галоперидола на галоперидол деcanoат, нужно использовать данные о концентрации вещества в крови. Поддерживающая месячная доза галоперидола деcanoата должна равняться 20 ежедневным дозам галоперидола, принимаемого перорально. Рассчитывается это следующим образом: биодоступность перорального галоперидола 65 %; допустим, суточная доза – 10 мг, тогда за месяц пациент получает $10 \text{ мг/день} \times 30 \text{ дней} \times 65 \% = 195 \text{ мг/месяц}$. Возможны два сценария перехода:

a. остановить прием галоперидола перорально

Пациент стабилизировался на 10 мг/день, пероральный прием одномоментно прекращен, сделана первая инъекция 100 мг. Затем 4 недели еженедельно инъекции по 100 мг, на 6-й и 8-й неделе инъекции по 100 мг, ежемесячные инъекции по 100 мг с 12 по 52 неделю лечения. Поддерживающая доза в данном случае – 200 мг/4 нед, желательно переходить на этот режим дозировки с 6-й недели.

b. не останавливать прием галоперидола перорально

Если инъекции первый месяц делаются каждые 2 недели, то первые 2-4 недели можно продолжать пероральный прием.

Галоперидол деcanoат

Вне зависимости от стратегии перехода, доза для поддержания необходимой концентрации вещества в крови может быть ниже, чем та, что использовалась в начале. Для коррекции дозы в течение первого года применения галоперидола деkаноата следует выполнять анализ крови.

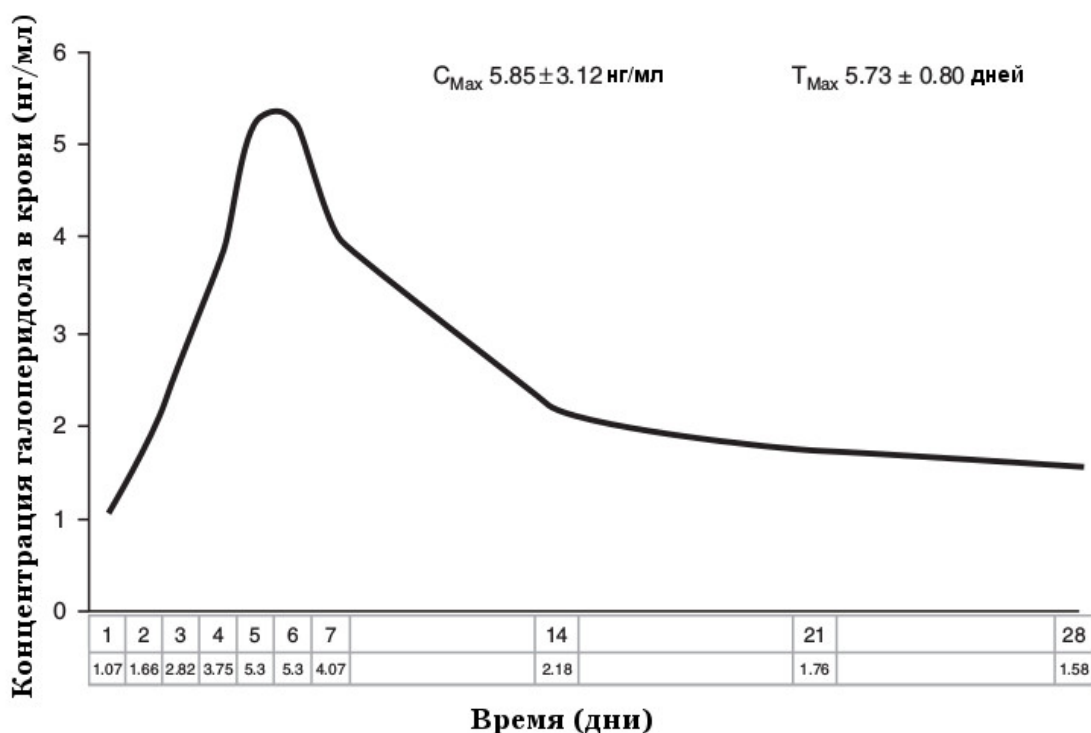


Рис. 1 Кинетический профиль одной дозы галоперидола деkаноата 100 мг.

Галоперидол
деcanoат

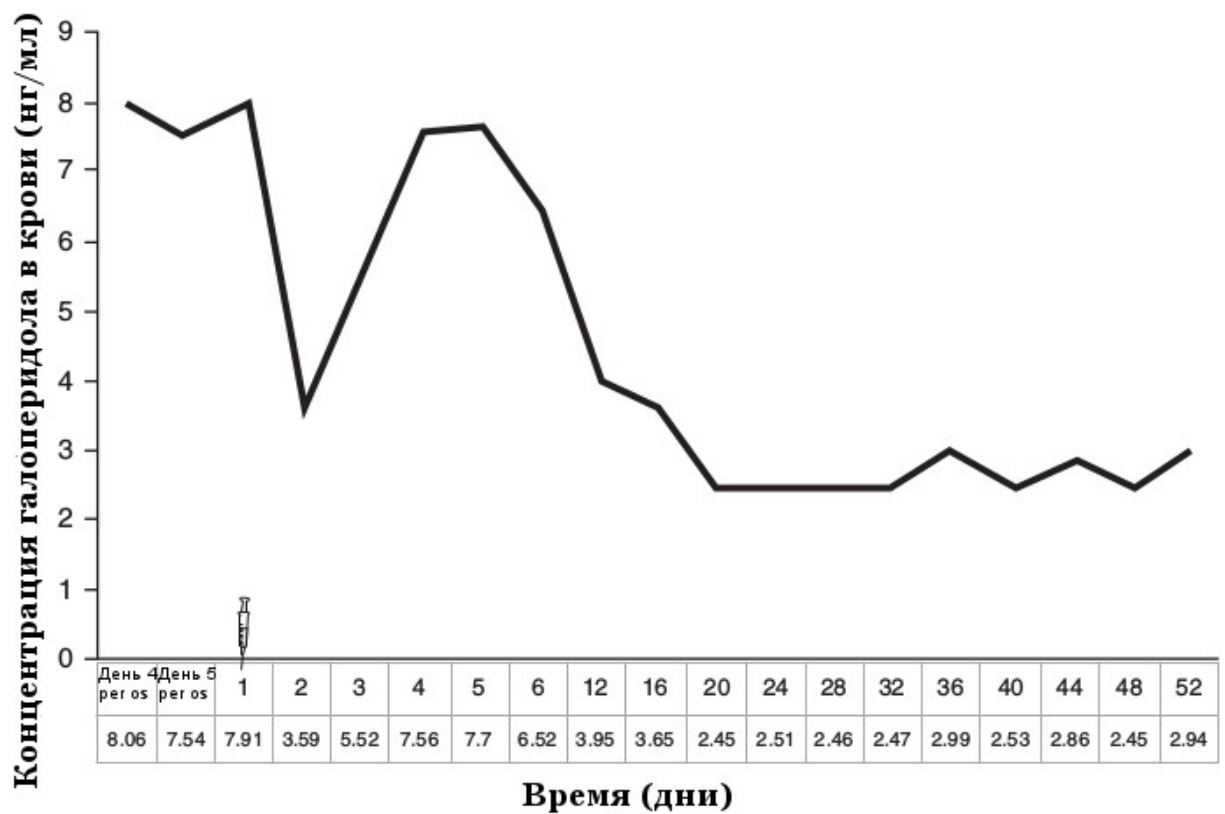


Рис. 2 Концентрация галоперидола в крови при начальной дозе 100 мг без одновременного приема перорально.

Флуфеназин деcanoат

Многим людям, страдающим хроническими психозами, требуется более мощная блокада дофаминовых рецепторов, чем та, которую обеспечивают атипичные ИАПД. У галоперидола бывают побочные эффекты, часто связанные с применением высоких доз, вызывающих акатизию и дистонические реакции. Альтернативой для таких пациентов является флуфеназин деcanoат. Несмотря на его широкое использование в течение последних 60 лет, сохраняется дефицит информации о корреляции между дозой, принимаемой перорально, и концентрацией вещества в крови, а также между уровнем вещества в крови и степенью блокады D₂-рецепторов.

К сожалению, так же мало данных о том, как переходить с перорального приема на ИАПД. В первую очередь нужно выполнить анализ крови. Затем подбирать дозу ИАПД, ориентируясь на уровень, достигнутый при пероральном приеме.

Флуфеназин
деcanoат

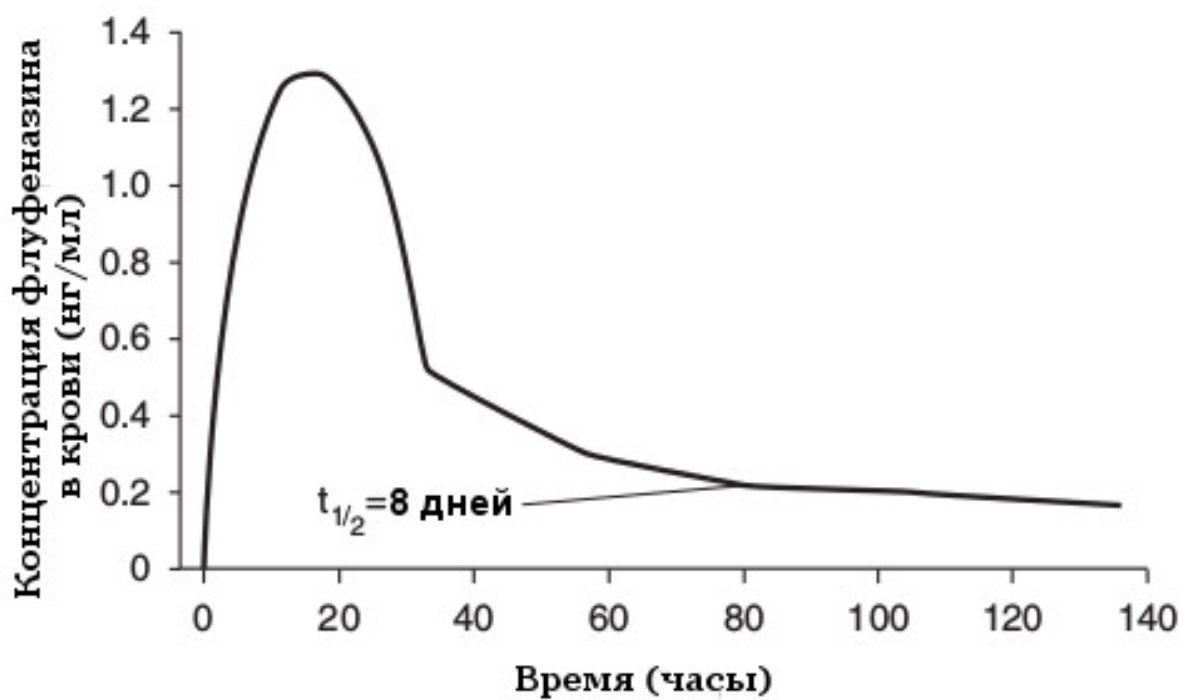


Рис. 3 Кинетический профиль одной дозы флуфеназина деkаноата.

Флуфеназин
деcanoат

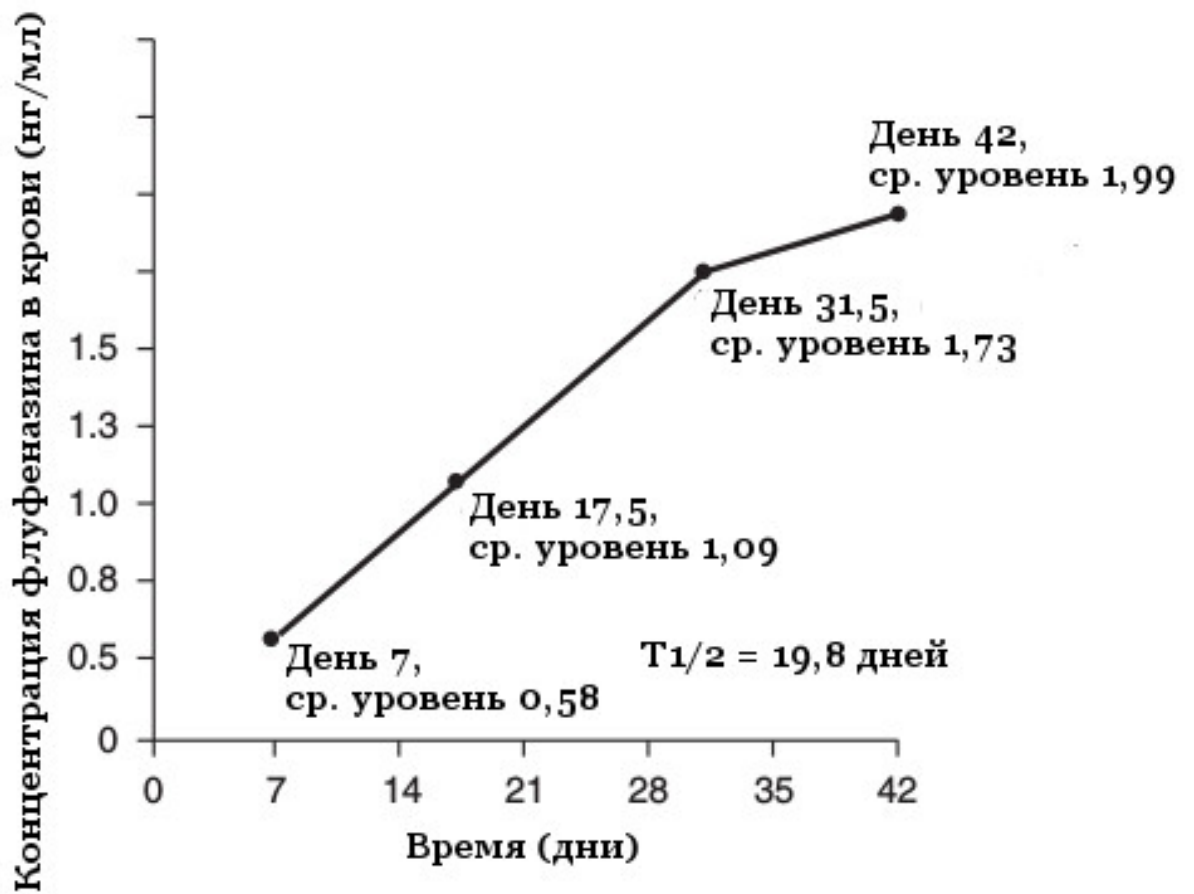


Рис. 4 Концентрация флуфеназина в крови при еженедельных инъекциях 50 мг.

Рisperидон в микросферах

Рisperидон пролонгированного действия высвобождается в организме с поверхности по степенно биodeградирующих полимерных микросфер.

Начальную дозу можно рассчитать исходя из уровня вещества в крови или ориентируясь на соответствие известной пероральной дозы уровню вещества в крови. Концентрация активного компонента (нг/мл) = 7,00 × доза (мг/день).

Табл. 3. Доза рisperидона пролонгированного действия и уровень активного вещества в крови, (± стандартное отклонение)

Доза	12 недель	52 недели	26 недель	Эквивалентная доза перорального рisperидона
25 мг	18,7 ± 9,23 нг/мл	18,1 ± 16,1 нг/мл		2,63 мг
50 мг	35,5 ± 18,7 нг/мл	32,2 ± 18,0 нг/мл	29,6 ± 15,8 нг/мл	4,63 мг
75 мг	44,7 ± 20,6 нг/мл	47,4 ± 27,6 нг/мл		6,58 мг
100 мг			62,4 ± 38,0 нг/мл	8,91 мг

Рisperидон в микросферах

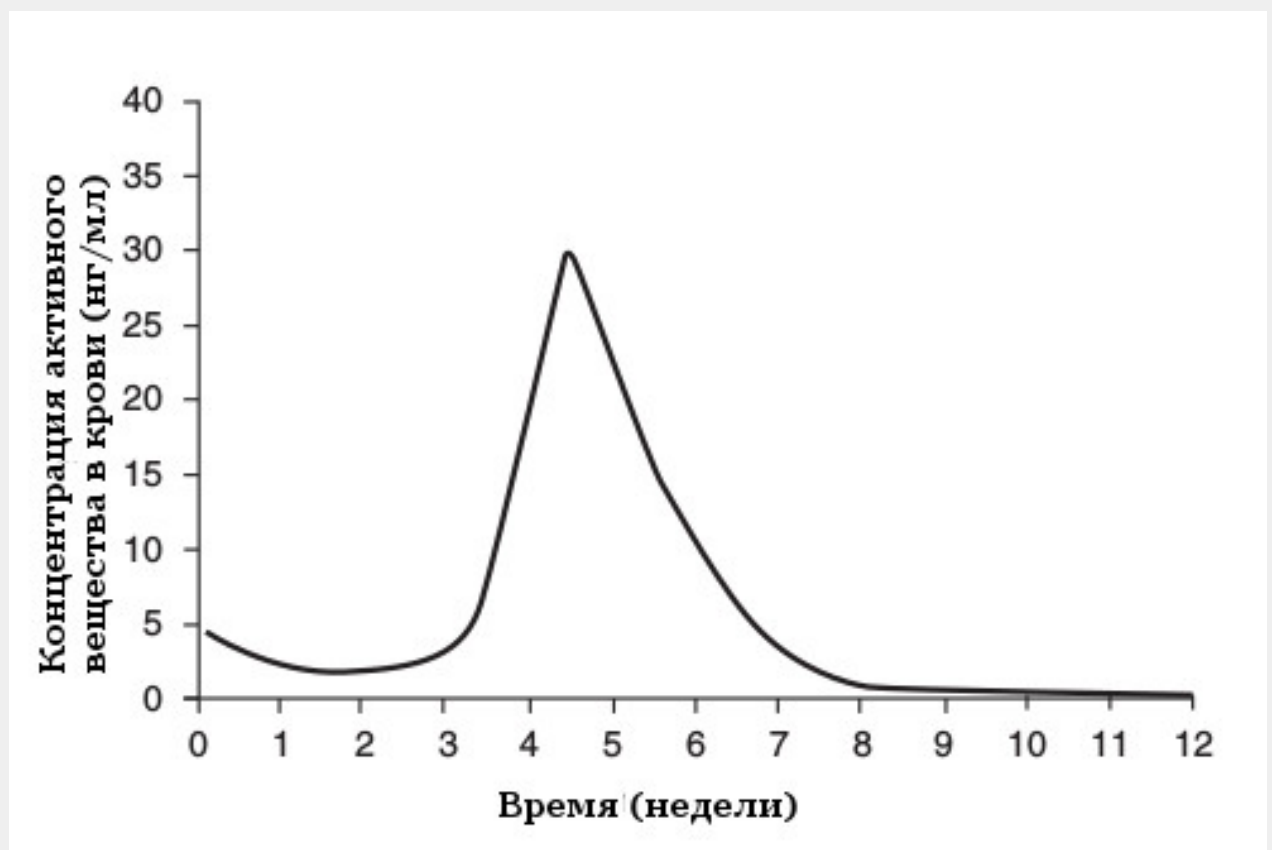


Рис. 5 Кинетический профиль одной дозы пролонгированного рisperидона (25 мг).

Палиперидона пальмитат

Палиперидон – активный метаболит рисперидона (9-ОН рисперидон) – обладает некоторыми преимуществами по сравнению с рисперидоном пролонгированного действия. В их числе 4-недельный режим приема, возможность сразу использовать высокую дозу и 3-месячная форма для тех, кто принимает 4-недельную дозу как минимум 4 месяца. Кроме того, в отличие от флуфеназина, галоперидола и рисперидона, у палиперидона меньшая вероятность клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Чтобы максимизировать уровень вещества в начале лечения первые две инъекции 234 мг и 156 мг делаются с промежутком в 1 неделю в плечо, т. к. абсорбция в бедре ниже приблизительно на 28 %. Поддерживающую дозу вводят через 4 недели после второй инъекции.

Табл. 4 Доза палиперидона пальмитата и уровень 9-ОН рисперидона в крови (13-недельное исследование)

Доза	Дни	N	Средний уровень в крови ± стандартное отклонение	Медианный уровень в крови	25-й процентиль	75-й процентиль
39 мг	92	78	10,2 ± 8,5 нг/мл	8,9 нг/мл	5,7 нг/мл	11,1 нг/мл
156 мг	92	84	21,0 ± 13,0 нг/мл	18,6 нг/мл	10,8 нг/мл	25,5 нг/мл
234 мг	92	88	28,4 ± 14,9 нг/мл	27,0 нг/мл	16,1 нг/мл	35,1 нг/мл

Оланзапина памоат

Ожидаемый уровень вещества в крови при дозе 300 мг/4 нед равен приблизительно 30 нг/мл, для дозы 205 мг/2 нед или 410 мг/4 нед – 45 нг/мл. У 2 % пациентов в ходе клинических исследований в течение 30-300 минут после инъекции развивалось состояние сильной седации, часто требующее госпитализации. Пациенты, лечащиеся в стационаре длительное время, могут хорошо переносить уровень вещества до 200 нг/мл, достигаемый в течение недель осторожного наращивания дозы. Анализ случаев делирия/седации, развившихся после инъекции, показал, что концентрация оланзапина может подниматься до 200 нг/мл в течение нескольких часов после инъекции, а в особенно редких случаях – до 600 нг/мл. Поэтому необходимо наблюдать за состоянием пациента в течение 3 часов после инъекции.

Производитель препарата рекомендует такой 8-недельный режим перехода с пероральной формы на пролонгированную: если пациент принимает 10 мг/день, делать инъекции 210 мг каждые 2 недели или 405 мг каждые 4 недели; если пациент принимает 15-20 мг/день, делать инъекции 300 мг каждые 2 недели.

Проблема в том, что прописанная доза не говорит о реальной концентрации вещества в крови. К тому же на клиренс оланзапина влияет курение. Решение о дозе пролонгированного оланзапина надо принимать по результатам анализа крови. Самая низкая частота рецидивов у тех, кто переходит с 10 мг/день (концентрация в крови 20,0 нг/мл у некурящих) на инъекции 300 мг каждые 2 недели в течение 8 недель (концентрация в крови после 8 недель 37,0 нг/мл); по сравнению с такими пациентами рецидив наблюдается в 12 раз чаще у тех, кто переходит с 20 мг/день (концентрация в крови 40,0 нг/мл у некурящих) на инъекции 150 мг каждые 2 недели (концентрация в крови после 8 недель 20,0 нг/мл).

Оланзапина памоат

После 8 недель дозу следует корректировать, исходя из той концентрации вещества в крови, при которой состояние пациента стабилизировалось. Максимальная рекомендуемая доза – 300 мг каждые 2 недели.

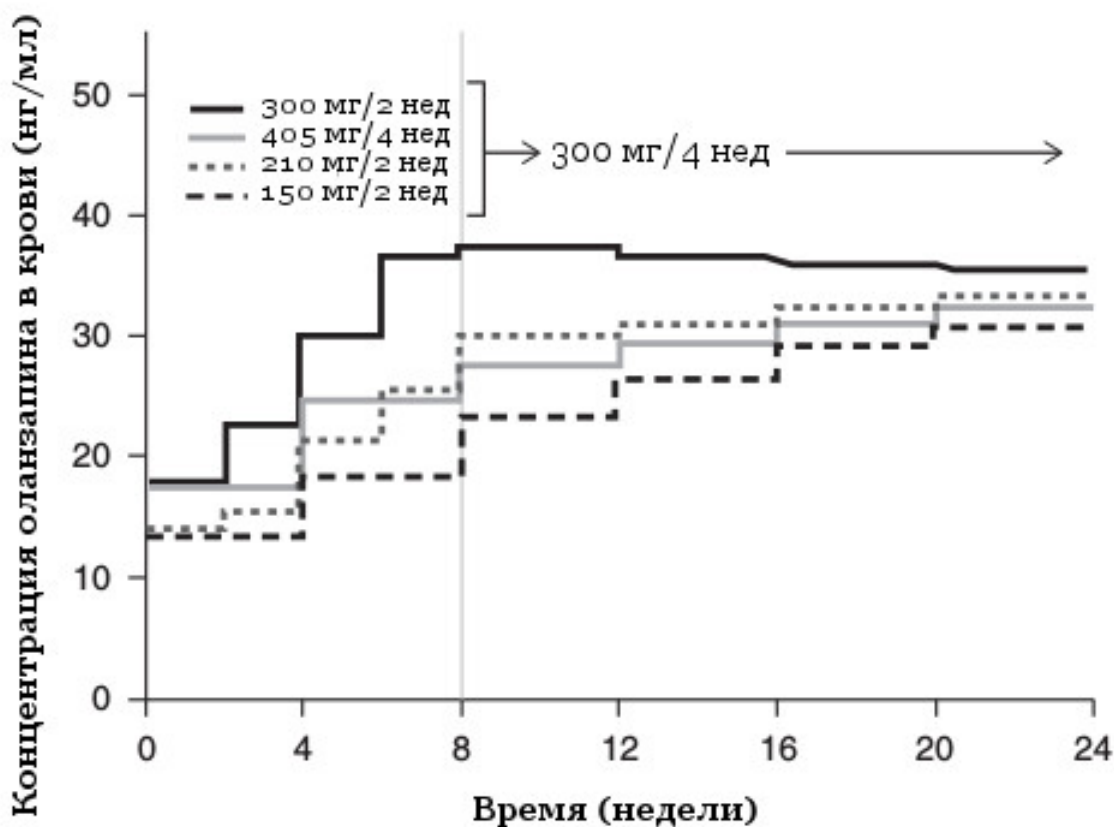
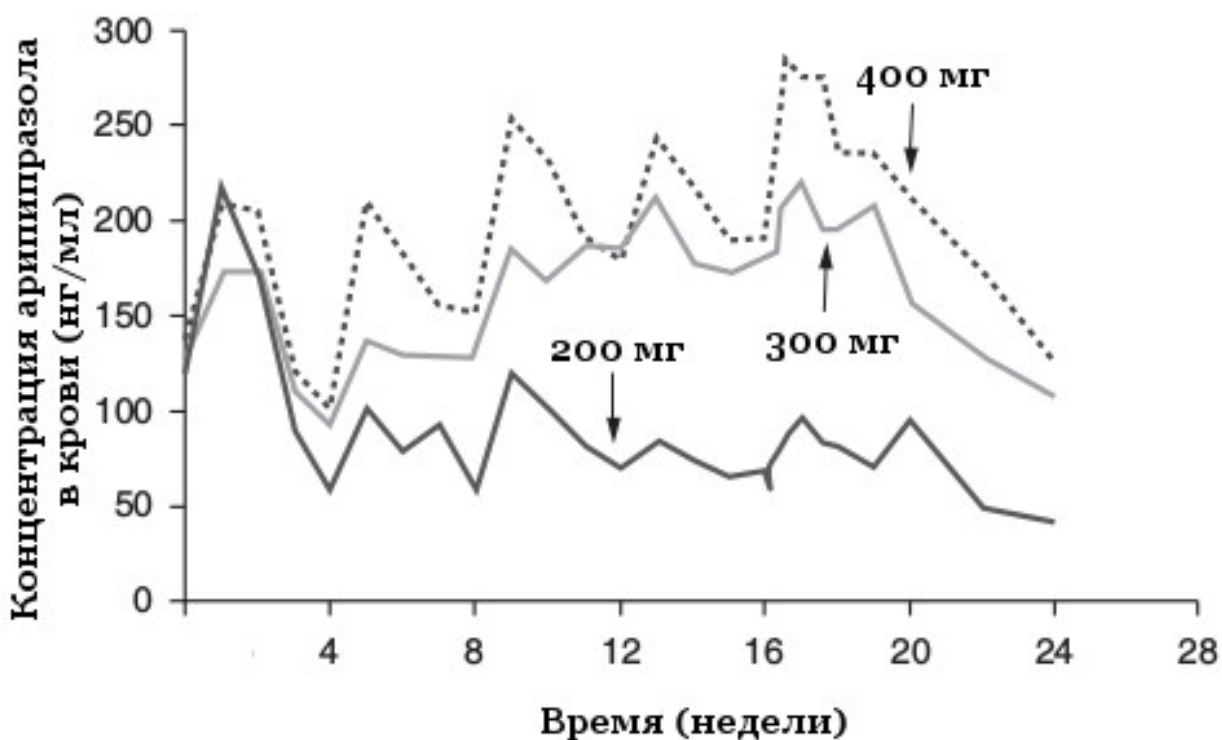


Рис. 6 Кинетический профиль разных 8-недельных стратегий приема пролонгированного оланзапина.

Арипипразола моногидрат

Кристаллы моногидрата арипипразола медленно растворяются, поэтому лекарство долго абсорбируется. Арипипразол перорально в дозе 20 мг/день соответствует концентрации в крови приблизительно 230 нг/мл, такой же концентрации можно добиться дозой арипипразола моногидрата 400 мг/мес. Первые 14 дней перехода на пролонгированную форму нужно продолжать принимать препарат перорально. Если вторая или третья инъекция делаются с опозданием на 1 неделю, нужно возобновить прием препарата перорально на период 14 дней. Так же надо поступить если четвертая и последующие инъекции делаются с опозданием на 2 недели.

Рекомендуемая начальная доза – 400 мг, которая может быть снижена до 300 мг в случаях плохой переносимости.



Арипипразол лауроксил

Максимальная доза (881 мг/4 нед) эквивалентна 20 мг/день перорально (или немного больше этого), дозы 662 мг/4 нед, 882 мг/6 нед, 1064 мг/8 нед эквивалентны 15 мг/день перорально, доза 441 мг/4 нед эквивалентна 10 мг/день перорально. Прием препарата перорально надо продолжать 21 день. Длительный период полураспада позволяет делать большие перерывы между инъекциями, а также влияет на режим лечения в случае пропущенных инъекций.

- Если пациент, получающий инъекции в дозе 662 мг/4 нед или 882 мг/4 нед или 882 мг/6 нед на 1 месяц опоздал со следующей инъекцией, нет необходимости добавлять препарат перорально. Если опоздание превышает месяц (т. е. прошло больше 8 недель с последней инъекции), надо добавить препарат перорально, но только на срок 7 дней.
- Если пациент, получает инъекции в дозе 1064 мг/8 нед и на 6 недель опоздал со следующей инъекцией, нет необходимости добавлять препарат перорально. Если опоздание превышает 6 недель (т. е. прошло больше 10 недель с последней инъекции), надо добавить препарат перорально, но только на срок 7 дней.
- Если пациент, получает инъекции в дозе 441 мг/4 нед и на 2 недели опоздал со следующей инъекцией, нет необходимости добавлять препарат перорально. Если опоздание превышает 2 недели, надо добавить препарат перорально, но только на срок 7 дней.
- При любой дозировке (кроме 441 мг/4 нед) если опоздание превысило 2 месяца, надо добавить препарат перорально на срок 21 день.

Арипипразол лауроксил

Рекомендуемая доза инъекции зависит от той дозы препарата, принимавшегося перорально, на которой состояние пациента стабилизировалось:

20 мг/день (или больше) – 882 мг/4 нед;

15 мг/день – 662 мг/4 нед, 882 мг/6 нед или 1064 мг/8 нед;

10 мг/день – 441 мг/4 нед.