

Министерство здравоохранения Республики Казахстан

**Республиканский научно-практический Центр
медико-социальных проблем наркомании**

Н.Б. Ережепов, А.С. Каражанова

**ПРИМЕНЕНИЕ ПАЛИПЕРИДОНА
В ЛЕЧЕНИИ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Методические рекомендации

Павлодар
2011

Ережепов Н.Б., Каражанова А.С.
Применение палиперидона в лечении наркологических больных:
Методические рекомендации. – Павлодар, 2011. – 39 с.

Методические рекомендации составлены директором РГКП «РНПЦ МСПН», к.м.н. Ережеповым Н.Б., руководителем отдела клинической эпидемиологии, к.м.н. Каражановой А.С.

Предлагаемые методические рекомендации рассчитаны на врачей-наркологов, врачей-психиатров, организаторов здравоохранения и раскрывают вопросы применения палиперидона в лечении больных наркологического профиля.

В настоящих рекомендациях приводится информация как научно-клинического, так и организационного характера. Представлены результаты клинического испытания нейрорептиков (палиперидон, клозапин, галоперидол и рисперидон) в сравнительном аспекте при использовании в лечении больных с опийной наркоманией в остром абстинентном и постабстинентном периодах, а также больных алкоголизмом в период отставленных абстинентных проявлений.

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор Б.Б. Джарбусынова
Доктор медицинских наук, профессор Ю.А. Россинский

Методические рекомендации рассмотрены на заседании Учёного совета Республиканского научно-практического центра медико-социальных проблем наркомании (председатель учёного совета – Т.В. Пак, протокол № 242 от 29 апреля 2011 года).

Одобрено и рекомендовано Республиканским центром инновационных технологий медицинского образования и науки Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол от "1" ноября 2011 года № 10).

РГКП «Республиканский научно-практический центр медико-социальных проблем наркомании»,
Республика Казахстан, Павлодар, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | Актуальность проблемы | 5 |
| 2 | Характеристика препарата | 5 |
| 3 | Фармакокинетика | 6 |
| 4 | Способ применения и дозы | 7 |
| 5 | Характеристика терапевтического действия палиперидона | 7 |
| 5.1 | Скорость наступления терапевтической реакции | 7 |
| 5.2 | Лечение острых состояний | 8 |
| 5.3 | Поддерживающее лечение | 8 |
| 6 | Переносимость и безопасность | 8 |
| 7 | Побочное действие | 9 |
| 8 | Сравнительная эффективность палиперидона в наркологической практике | 11 |
| 8.1 | Обоснование исследований | 11 |
| 8.2 | Цель и задачи исследований | 12 |
| 8.3 | Подбор лечения и режима дозирования | 13 |
| 8.4 | Критерии исследований | 14 |
| 8.5 | Материал исследований | 14 |
| 8.6 | Критерии включения и исключения из исследования | 15 |
| 8.7 | Мониторинг и отчетность | 17 |
| 9 | Эффективность палиперидона при терапии острых абстинентных проявлений у пациентов с опиоидной зависимостью | 18 |
| 10 | Эффективность палиперидона при терапии ранних постабстинентных проявлений при опиоидной зависимости | 27 |
| 11 | Эффективность палиперидона при терапии постабстинентных проявлений при алкогольной зависимости | 33 |
| | Заключение | 36 |
| | Список использованной литературы | 38 |

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- ПВН – патологическое влечение к наркотическим веществам
- ОМК – отделение медикаментозной коррекции
- ОПиР – отделение психотерапии и реабилитации
- ПАВ – психоактивные вещества

1. Актуальность проблемы

Актуальность проблемы наркозависимости несомненна как в Республике Казахстан, так и во всем мире. Противодействие распространению данного явления является одной из приоритетных задач в Казахстане. При этом на систему здравоохранения было возложено совершенствование технологий профилактики наркопотребления, а так же лечения и реабилитации наркозависимых лиц.

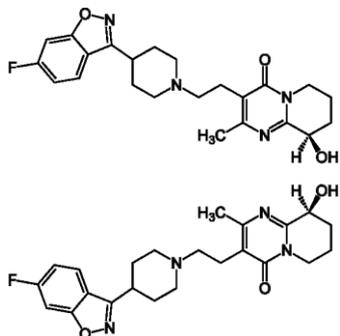
Характеризуя лечебно-реабилитационный процесс, необходимо отметить, что основное внимание уделяется отходу от исключительно медикаментозной и расширению использования комплексной реабилитационной практики [1, 2, 3, 4]. Несмотря на это, использование фармакотерапии остаётся одним из самых значимых блоков в лечении наркозависимых лиц на всех этапах лечебно-реабилитационного процесса: в периоды острых и отставленных абстинентных проявлений.

В течение последнего времени в Республике Казахстан были зарегистрированы и внесены в Лекарственный формуляр атипичные нейролептики. Одним из последних представленных препаратов является палиперидон (инвега). Отсутствие методических рекомендаций по дифференцированному использованию данного препарата в лечении различных составляющих синдрома зависимости, в том числе данных о влиянии препарата на патологическое влечение к наркотику, обуславливают актуальность представленной работы.

2. Характеристика препарата

Палиперидон (инвега, англ. - paliperidone, INVEGA) - атипичный антипсихотический препарат, разработанный компанией Janssen Pharmaceutica. По химической структуре инвега аналогичен первичному метаболиту препарата рисперидон, отличаясь от рисперидона лишь отсутствием одной гидроксильной группы. Вследствие этого предположительный механизм действия препарата аналогичен механизму действия рисперидона, хотя в точности он ещё не изучен [5].

Международное непатентованное название инвеги – палиперидон.



По своей химической структуре и свойствам инвега ((RS)-3-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-1-piperidyl]ethyl]-7-hydroxy-4-methyl-1,5-diazabicyclo [4.4.0]deca-3,5-dien-2-one) относится к классу атипичных нейролептиков.

Палиперидон – антагонист допаминовых D2-рецепторов центрального действия, обладает также высоким антагонизмом в отношении серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Кроме того, препарат является антагонистом α_1 - и α_2 -адренорецепторов и гистаминовых H₁-рецепторов.

Для действия лекарства важны два качества: аффинитет и внутренняя активность. Аффинитет – это сродство и прочность соединения между лекарством и объектом его действия (рецептором или ферментом). Внутренняя активность – это мера способности лекарства производить фармакологическое действие после связывания с рецептором. Палиперидон не обладает аффинитетом к холинорецепторам, мускариновым, а также β_1 - и β_2 - адренорецепторам. Фармакологическая активность (+) и (-) - энантиомеров палиперидона одинакова в качественном и количественном отношениях.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические антипсихотические средства (нейролептики).

Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и допамину может уменьшать склонность к экстрапирамидному побочному действию и расширять терапевтическое воздействие препарата, включающее негативные и продуктивные симптомы эндогенных расстройств.

Инвега оказывает влияние на структуру сна: уменьшает латентный период до засыпания, уменьшает число пробуждений после засыпания, увеличивает общую продолжительность сна, увеличивает время сна и повышает индекс качества сна. Оказывает противорвотное действие, может вызывать увеличение концентрации пролактина в плазме крови

3. Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики палиперидона после приёма внутрь пропорциональны принятой дозе в рекомендуемом терапевтическом диапазоне (3–12 мг 1 раз в сутки).

Всасывание. После приёма однократной дозы препарата концентрация палиперидона в плазме стабильно возрастает, и C_{max} достигалась спустя 24 часа. Особенности высвобождения лекарственной субстанции из палиперидона обеспечивают меньшие флуктуации максимальных и минимальных концентраций палиперидона, чем те, которые наблюдаются при применении обычных лекарственных форм.

После приёма таблеток палиперидона происходит взаимное превращение (+)- и (-) - энантиомеров, и соотношение AUC(+)/AUC(-) в стационарном состоянии составляет примерно 1,6. Абсолютная биодоступность палиперидона после перорального приёма составляет 28%.

Распределение. У большинства пациентов терапевтическая концентрация палиперидона достигалась после 4-5 дней приёма препарата 1 раз в сутки. Палиперидон быстро распределяется в тканях и жидкостях организ-

ма, связывание с белками плазмы составляет 74%. Палиперидон связывается преимущественно с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином и альбумином.

Метаболизм и выведение. Известны четыре пути метаболизма палиперидона *in vivo*, ни один из которых не охватывает более 6,5% дозы: деакилирование, гидроксилирование, дегидрирование и расщепление бензозоксазола. Исследования *in vitro* показали, что изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 могут играть определенную роль в метаболизме палиперидона, однако доказательств того, что они играют значимую роль в метаболизме палиперидона *in vivo*, получить не удалось. Несмотря на то, что в общей популяции скорость метаболизма субстратов CYP2D6 существенно варьирует, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса палиперидона после приема препарата между быстрыми и медленными метаболиторами субстратов CYP2D6. Исследования *in vitro* с использованием микросомальных препаратов гетерологичных систем показали, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5 не участвуют в метаболизме палиперидона.

Через 1 неделю после приёма одной стандартной таблетки, содержащей 1 мг палиперидона, 59% дозы выделилось с мочой в неизменном виде; это свидетельствует о том, что палиперидон не подвергается интенсивному метаболизму в печени. Около 80% активного вещества было обнаружено в моче и примерно 11% - в кале. Конечный период полувыведения палиперидона составляет около 23 часов.

4. Способ применения и дозы

Препарат предназначен для приёма внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать.

Рекомендуемая доза составляет 6 мг 1 раз в сутки, утром, независимо от приёма пищи. Не рекомендуется изменять дозу палиперидона в зависимости от пола, возраста и от пристрастия к курению.

Применение при нарушении функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени не требуется снижения дозы.

Применение при нарушении функции почек. Для пациентов с лёгким нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 50 мл/мин, но < 80 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 6 мг 1 раз в сутки. Для пациентов с умеренным или тяжёлым нарушением функции почек (КК < 50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг 1 раз в сутки. Изменять дозу при наличии показаний следует после повторной оценки состояния пациента.

5. Характеристика терапевтического действия палиперидона

5.1 Скорость наступления терапевтической реакции

Равновесная концентрация инвеги® в плазме крови достигается через

4–5 дней после начала терапии [6].

5.2 Лечение острых состояний

Не следует использовать палиперидон для купирования состояний острого психомоторного возбуждения с выраженным аффективным напряжением, тревогой. В этих случаях лучше использовать клозапин или классические нейролептики, а по мере купирования острого состояния как можно быстрее, уже на этапе стабилизации состояния, переводить больных на приём палиперидона [7].

5.3 Поддерживающее лечение

При правильно организованном лечении антипродуктивный эффект любого антипсихотического препарата полностью формируется к 4 - 6-й неделе терапии. Что же касается антидефицитарного действия атипичных антипсихотиков, то оно складывается очень медленно и завершается лишь через 8 - 12 месяцев непрерывного лечения. Успешность лечения во многом определяется организацией реабилитационного процесса и социальной поддержки пациентов, качеством диспансерного патронажа, внедрением психообразовательных программ в работу с больными и их родственниками, неукоснительным соблюдением режима приема лекарств. Сказанное в полной мере относится и к лечению Инвегой. Поэтому торопиться с выводами о недостаточной терапевтической эффективности препарата не стоит. Ставить вопрос о его смене (при отсутствии серьезных нежелательных явлений) нужно не ранее чем через 3 - 4 недели после начала лечения [7, стр. 10].

В отношении поддерживающей противорецидивной терапии наркозависимых лиц информация практически отсутствует.

6. Переносимость и безопасность

Палиперидон сочетает высокую эффективность с хорошей переносимостью.

Частота наиболее распространенных побочных эффектов антипсихотиков (экстрапирамидные расстройства и увеличение массы тела) при лечении палиперидоном (6 мг) была сравнима с таковой при приёме плацебо. Кроме того, отмечено отсутствие клинически значимых изменений в липидном профиле или в уровне глюкозы натощак в сравнении с плацебо как в 6-недельных, так и в более длительных исследованиях.

В связи со своей молекулярной формулой палиперидон в незначительной степени трансформируется изоферментами печени. Основная часть вещества выделяется с мочой в неизменном виде. В результате риск нежелательных лекарственных взаимодействий при использовании палиперидона в комбинациях с метаболизирующимися в печени препаратами сведен к минимуму. Кроме того, палиперидон можно назначать больным с нарушениями функции печени. Отсутствие печеночного метаболизма способствует более быстрому развитию терапевтического эффекта и значительно снижает необходимость титрования доз.

Благодаря технологии OROS стабильность высвобождения молекул палиперидона (Инвега®) из оболочки с минимизацией колебаний концентрации их в плазме крови в течение суток похожа на фармакокинетику rispидона консты. Разница состоит лишь в скорости высвобождения препарата и в продолжительности действия однократной дозы. Отсутствие негативно отражающихся на эффективности лечения спадов концентрации активного вещества позволяет уменьшить рассчитанную на биодоступность суточную дозу, следовательно – метаболическую нагрузку на организм. Результат – стабильность терапевтического эффекта, минимизация побочных явлений [7, стр. 4].

Таким образом, *высокая переносимость* препарата обуславливает возможность использования его у больных с соматической коморбидной патологией, что крайне важно в лечении наркозависимых лиц.

По данным исследований у пациентов, принимавших палиперидон, летальные исходы не возникали. Выход из исследования вследствие побочных эффектов происходил у 5% субъектов группы плацебо и 2-7% – группы палиперидона.

7. Побочное действие (по данным литературы)

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы до $\geq 10\%$ случаев возможны головная боль, акатизия, головокружение, дистония, экстрапирамидные симптомы, паркинсонизм, седативный эффект, сонливость, тремор. С частотой от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев – постуральное головокружение, дискинезия, большой эпилептический припадок, обморок, кошмарные сновидения.

Экстрапирамидные побочные эффекты Инвеги являются дозозависимыми [8, 9, 10]. Частота их возникновения при использовании Инвеги по 6 мг/сутки не отличается от таковой при использовании плацебо (около 10–13%); в дозах 9–12 мг/сутки сопоставима с rispидом (около 25–26%). Как правило, экстрапирамидная симптоматика выражена незначительно. Вероятность ее возникновения выше у пациентов с резидуальной органической мозговой недостаточностью, а также у больных, в прошлом длительно принимавших классические нейролептики. В последнем случае это бывает связано с ранее сформированной гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов нигростриатной области. Являясь клинически значимыми в первые дни терапии, со временем экстрапирамидные расстройства постепенно редуцируются и через 1–3 мес. обычно полностью исчезают. Поэтому для коррекции экстрапирамидной симптоматики предпочтительно применять не антихолинергические препараты, а более мягкие средства (например, при акатизии – феназепам, при мышечной скованности – мидокалм, при дискинезиях – пантогам). Циклодол лучше всего использовать в случаях безуспешного применения перечисленных средств, по возможности в минимальных дозах, с еженедельными попытками очередного их снижения, вплоть до полной отмены. Назначение циклодола с профилак-

ческой целью является врачебной ошибкой, так как антихолинергические корректоры не только ослабляют антипсихотическое действие основного препарата, но и обладают собственным пропсихотическим эффектом. К этому следует добавить их холинолитические побочные эффекты, в том числе ухудшение когнитивных функций и цереброваскулярной недостаточности, усиление риска развития метаболических осложнений в виде нарушений углеводного обмена [11].

Со стороны органа зрения с частотой от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев возможны произвольные вращения глазного яблока.

Со стороны сердечно-сосудистой системы до $\geq 10\%$ случаев наблюдались артериальная гипертензия, синусовая тахикардия, АВ-блокада I степени, блокада ножек пучка Гиса, ортостатическая артериальная гипотензия; иногда – брадикардия, сердцебиение, синусовая аритмия, гипотензия, ишемия, изменения на ЭКГ [7, стр.6].

Со стороны пищеварительной системы до $\geq 10\%$ случаев наблюдались: боль в верхнем отделе живота, сухость во рту, гиперсаливация, рвота.

Со стороны костно-мышечной системы с частотой от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев наблюдалась мышечная ригидность.

Со стороны репродуктивной системы с частотой от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев наблюдались аменорея, галакторея, выделения из сосков, эректильная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла.

Со стороны лабораторных показателей с частотой от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев наблюдалось повышение уровня сывороточного пролактина.

Аллергические реакции в виде анафилактической реакции наблюдались от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев.

До $\geq 10\%$ случаев наблюдались астенические расстройства; с частотой от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$ случаев наблюдались повышенный аппетит, периферические отеки, увеличение массы тела [6, стр. 11].

Передозировка

Объективные и субъективные симптомы передозировки палиперидона представляют собой усиленные фармакологические эффекты этого лекарственного средства, т.е. сонливость, седацию, тахикардию, артериальную гипотензию, удлинение интервала QT, экстрапирамидные симптомы.

Специфического антидота палиперидона не существует. Необходимо осуществлять общепринятые поддерживающие меры. Следует обеспечить и поддерживать хорошую проходимость дыхательных путей, а также адекватную оксигенацию и вентиляцию. Необходим мониторинг сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ-мониторинг с целью выявления возможных аритмий). Артериальную гипотензию и коллаптоидные состояния купируют внутривенным введением жидкости и/или симпатомиметиков. В определенных ситуациях показано промывание желудка (после интубации, если пациент находится в бессознательном состоянии), введение активированного угля и слабительных средств. При возникновении тяжелых экстрапи-

рамидных симптомов необходимо вводить антихолинергические препараты. Наблюдение за состоянием пациента и мониторинг основных физиологических функций необходимо продолжать до полного устранения последствий передозировки.

Сигналом к снижению дозы должно также служить появление и устойчивое (более 7 дней) сохранение побочных эффектов, перечисленных выше, периода адаптации организма к препарату. В случаях непереносимости или возникновения осложнений препарат отменяют сразу [6 стр. 17; 7, стр. 9].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении палиперидона с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Палиперидон не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450, что свидетельствует о низкой вероятности его взаимодействия с ингибиторами и индукторами этих ферментов. Палиперидон не вызывает существенного угнетения биопревращения препаратов, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450.

Учитывая, что палиперидон действует преимущественно в ЦНС, его необходимо с осторожностью использовать в комбинациях с другими препаратами центрального действия и алкоголем. Исследования *in vitro* показали, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина. При совместном применении палиперидона с карбамазепином, который является индуктором почечного P-гликопротеина, может потребоваться увеличение дозы палиперидона [6, стр. 18].

8. Сравнительная эффективность палиперидона в наркологической практике

В настоящем исследовании нами были изучены сравнительная эффективность и переносимость палиперидона в лечении как опийных наркозависимых, так и пациентов с зависимостью от алкоголя.

8.1 Обоснование исследований

Наиболее эффективными средствами выбора при актуализации неодолимого влечения к наркотику являются нейрорептики. Назначение нейрорептиков больным со сформированной химической зависимостью преследует следующие терапевтические цели: подавление патологического влечения к ПАВ, коррекция поведения, а также потенцирование действия снотворных и седативных препаратов, назначаемых для купирования синдрома отмены опиоидов.

С появлением атипичных антипсихотических средств проводилось множество клинических исследований, подтверждающих их преимущества перед традиционными лекарственными средствами [12, 13, 14, 15, 16]. Атипичные антипсихотические средства были признаны более безопас-

ными в отношении частоты возникновения обратимых и необратимых двигательных расстройств, включая позднюю дискинезию. Данные исследователи также отмечают большую безопасность и переносимость в седативных и когнитивных эффектах, что крайне важно при реализации этапов медико-социальной реабилитации наркозависимых лиц, с целью улучшения их персонального и социального функционирования в период острых проявлений, а также при длительном противорецидивном лечении.

Молекула палиперидона (Инвега®) отличается от молекулы рисперидона всего лишь наличием одной гидроксильной группы. Но именно поэтому перед изоферментами печени «не стоит задача» по биотрансформации палиперидона (Инвега®), взаимодействие с ними оказывается очень незначительным; основная часть вещества выделяется с мочой в неизменном виде. В результате риск нежелательных лекарственных взаимодействий при использовании палиперидона (Инвега®) в комбинациях с метаболизирующимися в печени препаратами сведен к минимуму. Отсутствие печеночного метаболизма способствует более быстрому развитию терапевтического эффекта и значительно снижает необходимость титрования доз [7, стр. 3].

Кроме того, благодаря технологии OROS, изменения концентрации препарата в плазме в течение суток незначительны. «Плавное повышение» активного вещества, позволяющее начинать лечение с терапевтически эффективной дозы, без первоначального подбора, упрощает стадию начала лечения.

В связи со всем выше сказанным, потребность в новых терапевтических препаратах, обладающих не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью пациентами всегда присуща.

8.2 Цель и задачи исследований

Исследование 1.

Цель: Исследование терапевтической эффективности палиперидона в лечении больных опишной наркоманией.

Задачи исследования:

1) Оценка эффективности препарата палиперидон (инвега) в период острых абстинентных проявлений у больных, зависимых от опиоидов в отношении:

- а) психопатологических проявлений (диссомния, аффективные расстройства, поведенческие нарушения и пр.);
- б) проявлений патологического влечения (ПВ) к наркотическим веществам;
- в) общей переносимости и профиля безопасности препарата палиперидон;

2) Оценка эффективности препарата палиперидон в период отставленных постабстинентных проявлений у больных, зависимых от опиоидов, в отношении:

- а) психопатологических проявлений (диссомния, аффективные расстройства, поведенческие нарушения и пр.);
- б) проявлений патологического влечения (ПВ) к наркотическим веществам;
- в) общей переносимости и профиля безопасности препарата палиперидон.

Дизайн исследования: работа представляет собой рандомизированное слепое клиническое исследование в период острых абстинентных и постабстинентных проявлений опийной наркомании.

Исследование 2.

Цель: Исследование терапевтической эффективности палиперидона в лечении лиц, больных алкоголизмом, на этапе отставленных постабстинентных проявлений.

Задачи исследования:

1) Оценка эффективности препарата палиперидон в период отставленных постабстинентных проявлений у больных, зависимых от алкоголя в отношении:

- а) психопатологических проявлений (диссомния, аффективные расстройства, поведенческие нарушения и пр.);
- б) проявлений патологического влечения (ПВ) к алкоголю;
- в) общей переносимости и профиля безопасности препарата палиперидон.

Дизайн исследования: работа представляет собой рандомизированное слепое клиническое исследование в период острых абстинентных проявлений алкогольной зависимости.

8.3 Подбор лечения и режима дозировки

Исследование 1.

Общая группа (n=280) была сформирована методом случайной выборки и разделена на 3 подгруппы.

В первой исследуемой подгруппе (n=120) на фоне базисной терапии острого абстинентного синдрома и отставленных постабстинентных проявлений назначали палиперидон (инвегу), максимальная суточная доза составляла до 12 мг в сутки.

Во второй подгруппе (n=62) назначали клозапин (азалептин) в максимальной суточной дозе до 200 мг в сутки.

В третьей подгруппе (n=98) назначали галоперидол (сенорм) до 10 мг в сутки.

Сроки назначения препарата для каждого пациента были индивидуальны и зависели от динамики редукции абстинентных и постабстинентных проявлений.

Лечение абстинентного синдрома в группах было комплексным и сопоставимым и, кроме указанных выше нейролептиков, включало базисную

терапию. В неё входило назначение антиконвульсантов (карбамазепин 400-600 мг/сутки), агонистов α -2-адренорецепторов (клофеллин 0,045-0,06 мг/сутки), анальгетиков (трамал 400-600 мг/сутки), транквилизаторов (диазепам до 40 мг/сутки). Применяли также общеукрепляющую и гепатотропную терапию.

Лечение постабстинентных проявлений проводилось одним психотропным препаратом на фоне общеукрепляющей и гепатотропной терапии.

Исследование 2.

Общая группа (n=82) была сформирована методом случайной выборки и разделена на 2 подгруппы.

В первой исследуемой подгруппе (n=33) назначался палиперидон на фоне общеукрепляющей и гепатотропной терапии отставленных постабстинентных, максимальная суточная доза составляла до 12 мг в сутки.

Во второй подгруппе (n=49) назначали рисперидон в максимальной суточной дозе до 6 мг в сутки.

Сроки назначения препарата для каждого пациента были индивидуальны и зависели от динамики редукции постабстинентных проявлений.

8.4 Критерии исследований

В обоих исследованиях редукция проявлений патологического влечения к психоактивным веществам была выбрана в качестве первичного критерия исследования.

К вторичным критериям исследования были отнесены:

- динамика психопатологических проявлений (диссомния, аффективные расстройства, поведенческие нарушения и пр.);
- общая переносимость и профиль безопасности препарата палиперидон.

8.5 Материал исследований

8.5.1. Материал исследования при лечении пациентов с опиоидной зависимостью

В первую подгруппу (n=120) были включены пациенты, проходившие курс лечения в Республиканском научно-практическом центре медико-социальных проблем наркоманий (далее – РНПЦ МСПН) в период с января 2009 года по июнь 2010 года, с опиоидной зависимостью.

Во вторую (n=62) и третью (n=98) исследуемые подгруппы вошли пациенты с опиоидной зависимостью, проходившие лечение в РНПЦ МСПН в период с 2003 по 2008 годы.

Таблица 1 – Общие характеристики групп (n=280)

| Подгруппа, получавшая | Пол | | Возраст | | |
|-----------------------|---------|---------|-----------|-----------|-------------|
| | мужской | женский | до 20 лет | 20-35 лет | 35 и старше |
| | | | | | |

| | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % |
|-------------|----------------------------|------|----------------------------|------|----------------------------|-----|----------------------------|------|----------------------------|------|
| палиперидон | 104 | 86 | 16 | 14 | 1 | 0,8 | 94 | 77,7 | 26 | 21,5 |
| клозапин | 53 | 85,5 | 9 | 14,5 | 2 | 3,2 | 51 | 82,3 | 9 | 14,5 |
| галоперидол | 90 | 91,8 | 8 | 8,2 | 4 | 4,1 | 89 | 90,8 | 5 | 5,1 |

Представленные группы были сопоставимы по полу, возрасту (таблица 1).

8.5.2. Материал исследования при лечении пациентов с алкогольной зависимостью.

В первую подгруппу (n=33) были включены пациенты с алкогольной зависимостью, проходившие курс лечения в РНПЦ МСПН в период с января 2009 года по июнь 2010 года.

Во вторую (n=49) исследуемую подгруппу вошли пациенты с алкогольной зависимостью, проходившие лечение в РНПЦ МСПН в период 2003-2008 годов. Данные группы также были сопоставимы по полу, возрасту (таблица 2).

Таблица 2 – Общие характеристики групп (n=82)

| Подгруппа, получавшая | Пол | | | | Возраст | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|------|----------------------------|-----|----------------------------|---|----------------------------|------|----------------------------|------|
| | мужской | | женский | | до 20 лет | | 20-35 лет | | 35 и старше | |
| | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % | Абсолютное число (чел.) | % |
| палиперидон | 31 | 93,9 | 2 | 6,1 | 0 | 0 | 14 | 42,4 | 19 | 57,6 |
| рисперидон | 45 | 91,8 | 4 | 8,1 | 0 | 0 | 21 | 42,8 | 28 | 57,1 |

8.6 Критерии включения и исключения из исследований

8.6.1 Критерии включения и исключения (исследование 1)

Критерии включения в исследование

Наличие на момент поступления установленного диагноза:

– Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов. Состояние отмены F 11.30.

– Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов. Синдром зависимости. Активное употребление F 11.24.

– Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов. Синдром зависимости. Воздержание в условиях, исключающих употребление F 11.21

Отсутствие медицинских противопоказаний к применению исследуемого препарата.

Отсутствие у пациента тяжёлого сопутствующего соматического или

психического заболевания, отсутствие группы инвалидности по данным заболеваниям.

Критерии исключения из исследования

Наличие у пациента сопутствующей психической патологии (шизофрения, выраженное органическое поражение ЦНС, эпилепсия и т.д.).

Наличие у пациента декомпенсированных форм сопутствующей соматической патологии.

Выраженное снижение экскреторных функций организма.

Наличие у пациента выраженных побочных эффектов от приёма препарата (тошнота, рвота, головокружение, экстрапирамидные расстройства), требующих немедленной отмены препарата.

Индивидуальная непереносимость препарата.

Терапевтическая резистентность (отсутствие динамики клинико-психопатологических синдромов в течение 1 недели при увеличении дозировки препарата до максимальной суточной).

Выраженный терапевтический эффект в течение не менее недели (редукция патологического влечения к наркотику, редукция динамики клинико-психопатологических проявлений).

Возраст пациента менее 18 или более 65 лет на момент начала исследования.

Отказ от участия в исследовании.

8.6.2 Критерии включения и исключения (исследование 2)

Критерии включения в исследование

Наличие на момент поступления установленного диагноза: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости. Воздержание в условиях, исключающих употребление F 10.21

Отсутствие медицинских противопоказаний к применению исследуемого препарата.

Отсутствие у пациента тяжёлого сопутствующего соматического или психического заболевания, отсутствие группы инвалидности по данным заболеваниям.

Критерии исключения из исследования

Наличие у пациента сопутствующей психической патологии (шизофрения, выраженное органическое поражение ЦНС, эпилепсия и т.д.).

Наличие у пациента декомпенсированных форм сопутствующей соматической патологии.

Выраженное снижение экскреторных функций организма.

Наличие у пациента выраженных побочных эффектов от приёма препарата (тошнота, рвота, головокружение, экстрапирамидные расстройства), требующих немедленной отмены препарата.

Индивидуальная непереносимость препарата.

Терапевтическая резистентность (отсутствие динамики клинико-

психопатологических синдромов в течение 1 недели при увеличении дозировки препарата до максимальной суточной).

Выраженный терапевтический эффект в течение не менее недели (редукция патологического влечения к алкоголю, редукция динамики клинико-психопатологических проявлений).

Возраст пациента менее 18 или более 65 лет на момент начала исследования.

Отказ от участия в исследовании.

8.7 Мониторинг и отчётность в обоих исследованиях были практически идентичны за исключением шкалы объективной оценки степени выраженности синдрома отмены опиоидов.

К инструментам исследования относятся:

- индивидуальная карта (ИК);
- адаптированная шкала позитивных и негативных синдромов PANSS;
- объективная оценка степени выраженности синдрома отмены Венга (только для исследования 1);
- шкала определения тяжести ПВН;
- шкала оценки побочного действия (UKU);
- шкала ESRS (оценки экстрапирамидных симптомов).

Отчётность

Исследователи ежедневно предоставляли руководителю исследования информацию о вновь поступивших пациентах, соответствующих критериям включения в исследование, а так же о пациентах, прошедших скрининг и не соответствующих критериям исключения из исследования.

ИК сдавалась исследователем не позднее 3 дней после выписки пациента из стационара.

Сроки регистрации параметров

1. Индивидуальная карта (ИК) – регистрировались только результаты мониторинга состояния пациента с обязательной отметкой даты проведения осмотра. Данные вносились ежедневно в течение первых 10-ти суток, далее 1 раз в 10 дней, дополнительно по мере необходимости.

2. Шкала позитивных и негативных синдромов PANSS (Kay S.R. et al., 1986) – заполнялась один раз в 1-й, 5-й, и далее каждые 10 дней за весь период участие в исследовательской программе, а также дополнительно при обострении ПВ к наркотику.

3. Шкала Венга (Wang J.F., et al., 1987) – заполнялась в 1, 3, 6, 9, 20 дни в отделении медикаментозной коррекции (ОМК) для пациентов, с опийной зависимостью.

4. Шкала оценки тяжести патологического влечения к психоактивному веществу – ежедневно в течение первых 10 суток, далее 1 раз в 10

дней, а также дополнительно при обострении ПВ.

5. Шкала оценки побочного действия (УКУ) заполнялась в 1-й, 5-й, и далее каждые 10 дней за весь период участие в исследовательской программе.

6. Шкала ESRS (оценки экстрапирамидных симптомов) заполнялась только при наличии у пациента нейролептических симптомов с обязательным указанием даты осмотра.

9. Эффективность палиперидона при терапии острых абстинентных проявлений у пациентов с опиоидной зависимостью

Скорость купирования проявлений заболевания является одной из характеристик исследуемого препарата. Статистический анализ длительности психопатологических проявлений острого периода зависимости от наркотика (абстинентного синдрома) в днях нами не были получены достоверно значимые различия между группами (рисунок 1).

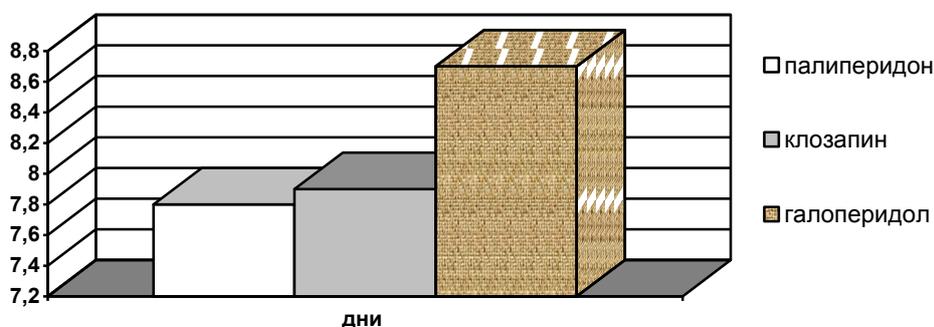


Рисунок 1. Продолжительность абстинентного синдрома в группах лиц, получавших различные препараты

С целью изучения психопатологических проявлений основные параметры (диссомния, аффективные расстройства, поведенческие нарушения и прочие) были ранжированы по частоте встречаемости на начало и конец лечения острого периода абстинентных проявлений в соответствии с критериями диагностики и оценки выраженности клинико-психопатологических параметров на основе использованных стандартизированных шкал (адаптированная шкала позитивных и негативных синдромов PANSS).

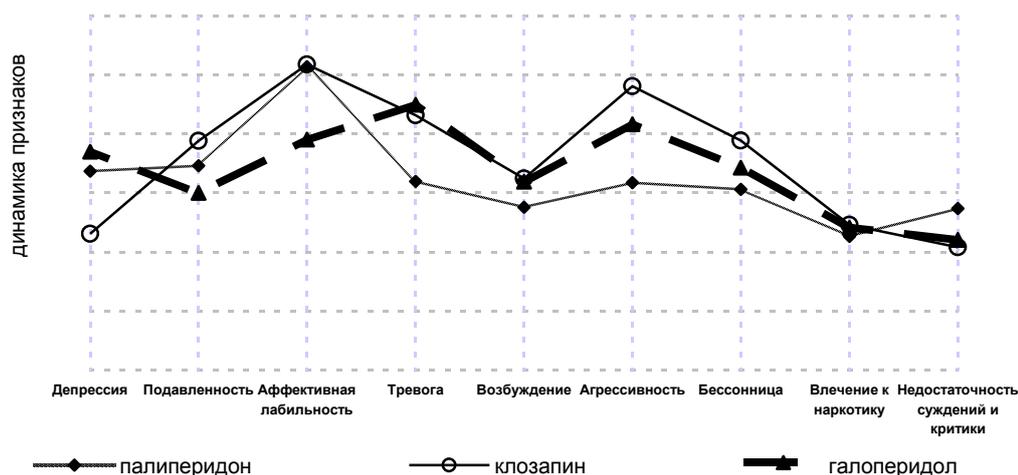


Рисунок 2. Динамика ранжированных психопатологических симптомов по частоте встречаемости при лечении острого периода зависимости от опиоидов (от начала и на конец исследования)

По результатам исследования на начало лечения абстинентного синдрома наиболее выраженными психопатологическими симптомами в трех подгруппах, получавших палиперидон, клозапин и галоперидол явились «недостаточность суждений и критики» ($82\% \pm 10,2$; 100% , $91,6 < 100\%$; 100% , $93,8 < 100\%$ – соответственно), «влечение к наркотику» ($72\% \pm 10,2$; 100% , $91,7 < 100\%$; 100% , $93,8 < 100\%$ – соответственно), «аффективная лабильность» ($77,3\% \pm 9,5$; $98,8\%$, $89,3 < 99,3\%$; $90,8\% \pm 5,7\%$ – соответственно) и «бессонница» ($73,3\% \pm 10$; 100% , $91,7 < 100\%$; 98% , $91,2 < 98,8\%$ – соответственно).

При использовании в терапии палиперидона наименьшей динамике подверглись такие признаки, как «тревога», «возбуждение», «агрессивность», «бессонница» и «влечение к наркотику» (рисунок 2). В связи с чем, наркозависимым пациентам при психомоторном возбуждении, агрессивном поведении, затрудненном засыпании дополнительно назначались классические нейролептики – аминазин, тизерцин в стандартных терапевтических дозировках.

Недостаточная эффективность инвеги при купировании состояний острого психомоторного возбуждения с выраженным аффективным напряжением, тревогой подтверждаются данными представленными на рисунке 3. На рисунке 3 представлена динамика ранжированных соматовегетативных симптомов по частоте встречаемости при лечении острого периода зависимости от опиоидов (от начала и на конец исследования). При этом наименьший эффект палиперидон оказывал на частоту появления мышечно-суставных болей, сниженного аппетита, тошноты, рвоты и тремора.

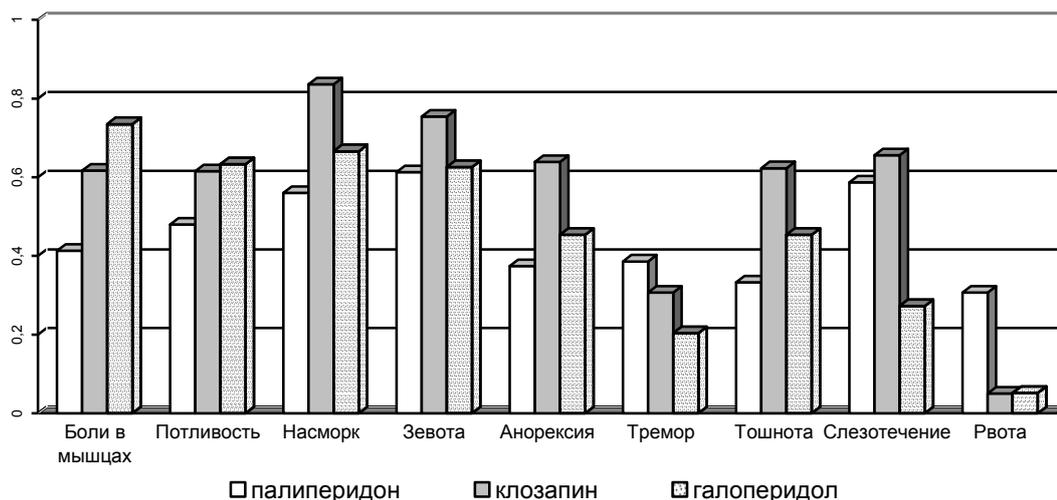


Рисунок 3. Динамика ранжированных соматовегетативных симптомов по частоте встречаемости при лечении острого периода зависимости от опиоидов (в начале и в конце исследования)

Изучение степени выраженности психопатологических и соматовегетативных проявлений синдрома отмены по 4 балльной шкале еще раз подтверждает вывод о том, что для купирования состояний острого психомоторного возбуждения с выраженным аффективным напряжением, тревогой палиперидон не рекомендуется (таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Динамика объективной оценки степени выраженности психопатологических симптомов синдрома отмены по 4-балльной шкале

| Параметры | Группа, получавшая | | | | | | P |
|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------|
| | палиперидон | | клозапин | | галоперидол | | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
| Тревога | 0,5 | ±0,1 | 1,3 | ±0,2 | 1,2 | ±0,2 | 0,01 |
| Возбуждение | 0,3 | ±0,2 | 0,1 | ±0,2 | 0,4 | ±0,2 | |
| Агрессивность | 0,2 | ±0,1 | 0,6 | ±0,2 | 0,2 | ±0,2 | 0,05 |
| Бессонница | 1,1 | ±0,1 | 1,7 | ±0,2 | 1,6 | ±0,1 | 0,01 |
| Влечение к наркотику | 0,8 | ±0,2 | 1,1 | ±0,1 | 1,1 | ±0,2 | |
| Аффективная лабильность | 1,6 | ±0,3 | 1,7 | ±0,2 | 1,5 | ±0,2 | |
| Недостаточность суждений и критики | 0,8 | ±0,1 | 0,9 | ±0,1 | 0,9 | ±0,1 | |
| Подавленность | 0,8 | ±0,1 | 0,5 | ±0,2 | 0,4 | ±0,1 | |
| Депрессия | 0,8 | ±0,1 | 0,1 | ±0,1 | 0 | ±0,1 | |

Таблица 4 – Динамика объективной оценки степени выраженности соматовегетативных симптомов синдрома отмены по 4 балльной шкале

| Параметры | Группа, получавшая | | | P |
|-----------|--------------------|-------------|-------------|---|
| | палиперидон | палиперидон | палиперидон | |
| | | | | |

| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
|--------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------|
| Боли в мышцах | 1,4 | ±0,1 | 0,7 | ±0,3 | 0,6 | ±0,2 | 0,01 |
| Слезотечение | 1,1 | ±0,1 | 1,9 | ±0,2 | 1,7 | ±0,2 | 0,01 |
| Анорексия | 0,9 | ±0,1 | 0,8 | ±0,3 | 0,7 | ±0,2 | |
| Тошнота | 0,6 | ±0,1 | 0,7 | ±0,3 | 0,5 | ±0,2 | |
| Холодные и горячие волны | 1 | ±0,1 | 0,8 | ±0,3 | 0,6 | ±0,2 | |
| Насморк | 1,3 | ±0,1 | 1,6 | ±0,2 | 1,2 | ±0,2 | |
| Тремор | 0,8 | ±0,1 | 0,6 | ±0,2 | 0,4 | ±0,2 | |
| Потливость | 1,1 | ±0,1 | 1,5 | ±0,3 | 1,2 | ±0,2 | |
| Зевота | 1,2 | ±0,1 | 1,5 | ±0,3 | 1,1 | ±0,2 | |
| Гусиная кожа | 1 | ±0,1 | 1 | ±0,3 | 0,6 | ±0,2 | |

В отношении таких психопатологических критериев как «Тревога», «Агрессивность» и «Бессонница» была определена достоверно значимая наименьшая эффективность исследуемого препарата (палиперидон). По параметрам «Возбуждение», «Влечение к наркотику» и «Аффективная лабильность» различия в терапевтическом эффекте препаратов были не значительны. В целом для палиперидона максимальная динамика была определена по параметрам «Бессонница» (динамика до 1,1 балла) и «Аффективная лабильность» (до 1,6 балла).

Характеризуя динамику объективной оценки степени выраженности соматовегетативных симптомов необходимо отметить достоверно значимые различия по критериям «Мышечно-суставные боли» (соотношение 2:1:0,9 соответственно палиперидон : клозапин : галоперидол) и «Слезотечение» (соотношение 1:2:1,5 соответственно).

Анализ данных, позволивший оценить динамику степени выраженности ПВ к наркотикам при лечении палиперидоном в период острых абстинентных проявлений, выявил следующие закономерности, представленные на рисунке 4.

Так, по параметрам «Мысли о желании употребить наркотик», «Аффективные нарушения» и «Нарушения сна» была обнаружена незначительная положительная динамика, когда данные признаки закономерно проявлялись реже и в менее выраженной форме на конец лечения.

В отношении параметров «сновидения» и «поведенческие (психопатоподобные) расстройства» не полной мере купировались палиперидоном и возникала необходимость дополнительного назначения других психотропных препаратов с выраженным седативным эффектом.

По параметрам «критика к болезни» и «установка на лечение» была выявлена положительная динамика, когда пациент соглашался с необходимостью прохождения курса лечения и продолжал его на следующем этапе медико-социальной реабилитации.

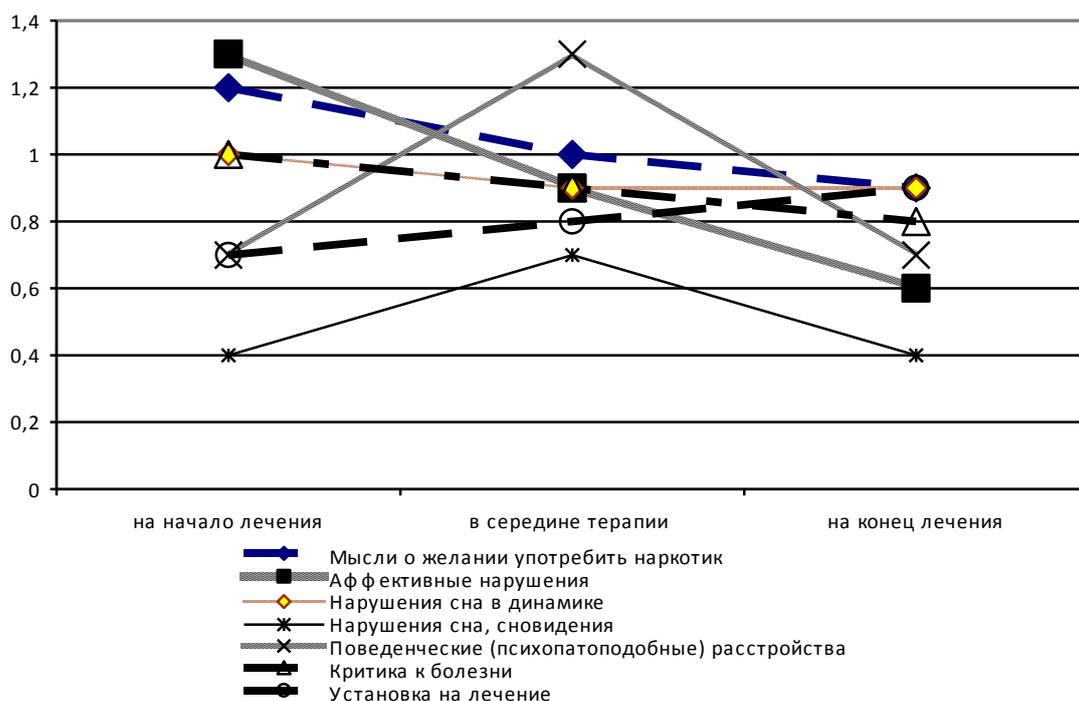


Рисунок 4. Степень выраженности патологического влечения к наркотику при лечении палиперидоном в период острых абстинентных проявлений у опийных наркозависимых лиц (шкала определения тяжести ПВ к наркотику)

В ходе исследования особый интерес представляла общая переносимость палиперидона. Исследуемые критерии были ранжированы по степени выраженности. На рисунке 5 представлены наиболее часто встречаемые психические побочные эффекты при использовании различных медикаментозных комплексов.

Так, наиболее часто встречаемым признаком явилась астения, вялость, повышенная утомляемость. При этом палиперидон продемонстрировал наименьшее количество побочных эффектов. Соотношение частоты встречаемости данного признака в подгруппах лиц, получающих палиперидон : клозапин : галоперидол) составило 1 : 2,3 : 3,4 соответственно. Аналогичная тенденция прослеживается в отношении депрессивных расстройств (соотношение 1 : 1 : 5,6); нарушения концентрации внимания (соотношение 1 : 2,1 : 3,5); сонливости, седации (соотношение 1 : 5,2 : 3,8); увеличения продолжительности сна (соотношение 1 : 9 : 3,6).

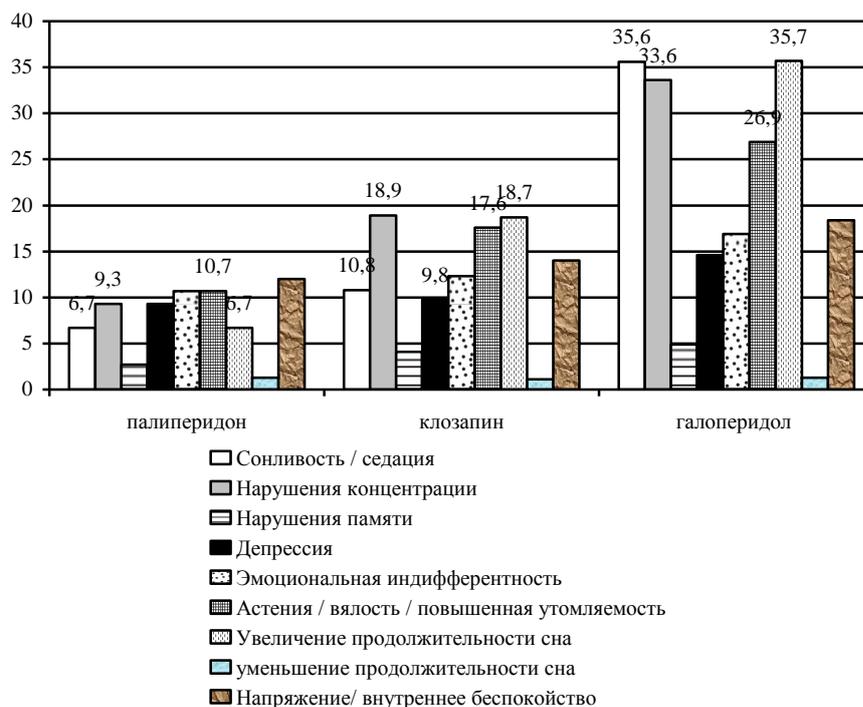


Рисунок 5. Частота проявлений психических побочных эффектов у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Неврологические побочные эффекты наиболее часто встречались в период острых абстинентных проявлений (рисунок 6) при использовании галоперидола, подтверждая необходимость осторожного назначения типичных нейролептиков пациентам с органически неблагополучным фоном.

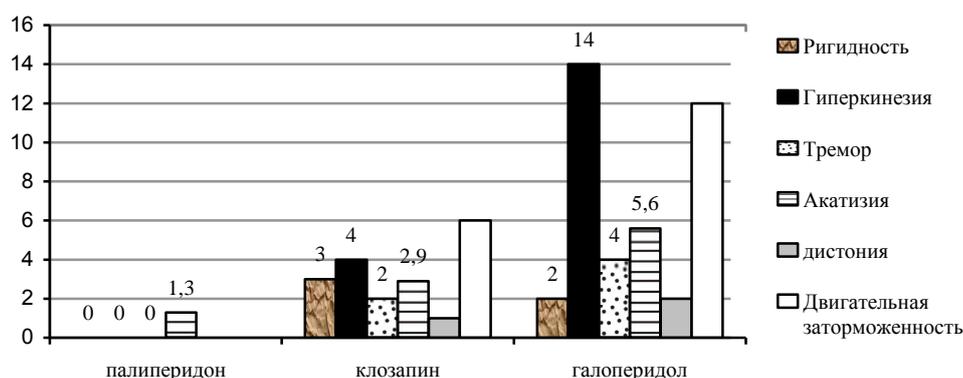


Рисунок 6. Неврологические побочные эффекты у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Наиболее часто встречаемыми проявлениями при назначении препаратов палиперидон и клозапин были субъективное ощущение и объективные признаки мышечного беспокойства, особенно в нижних конечностях (акатизия) и тонические мышечные контрактуры, локализованные в одной или нескольких мышечных группах, в частности в области рта, языка и /

или шеи (дистония). При этом необходимо отметить, что данные проявления расценивались как очень лёгкие или кратковременные.

Негативные проявления вегетативной нервной системы минимально проявлялись при использовании палиперидона и учащались при использовании клозапина и галоперидола. Так, ощущение слабости, «потемнение» в глазах, звон в ушах, склонность к обморокам или дурноте при изменении положения тела из положения сидя или лежа в положение стоя (ортостатизм) в сравнении подгрупп, получавших палиперидон, клозапин и галоперидол представляет соотношение 1 : 15 : 9. Сравнение следующего признака – «не стимулированное усиленное слюноотделение (гиперсаливация)» представлен соотношением 1 : 2 : 2,5 (рисунок 7).

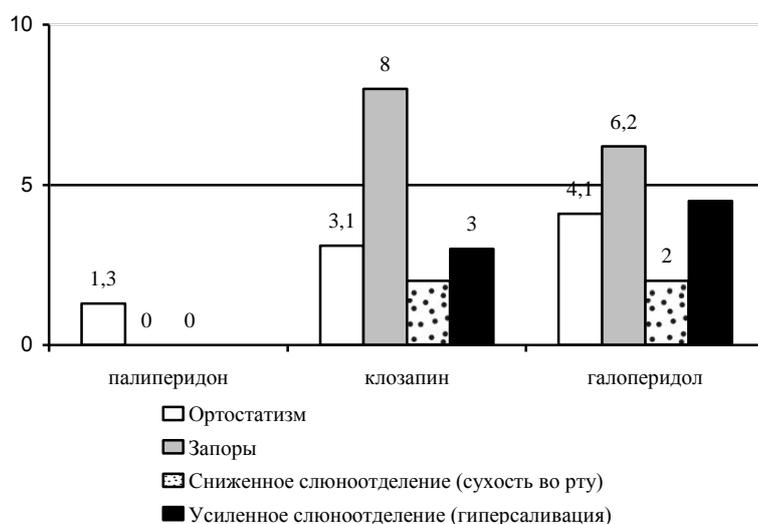


Рисунок 7. Вегетативные побочные эффекты у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Исследование других побочных эффектов также подтверждают хорошую переносимость палиперидона (рисунок 8). Среди данной группы побочных проявлений, наиболее часто встречаемыми для исследуемого препарата, являлась головная боль, которая расценивалась как незначительная.



Рисунок 8. Другие побочные эффекты у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Вместе с тем, необходимо отметить не просто меньшую частоту встречаемости побочных эффектов палиперидона, но незначительно выраженную степень проявлений (таблица 5). Степень выраженности побочных проявлений отмечалась по 4-балльной шкале.

Таблица 5 – Соотношение частоты встречаемости и степени выраженности побочных эффектов при применении палиперидона

| Наименование | Группа, получавшая палиперидон | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| | Частота встречаемости | | Степень выраженности | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего |
| 1. Психические побочные эффекты | | | | |
| Нарушения концентрации | 9,3% | ±6,6% | 0,4 | ±0,3 |
| Астения/ вялость / повышенная утомляемость | 10,7% | ±7% | 0,5 | ±0,4 |
| Сонливость / седация | 6,7% | 2,7<>15,2% | 0,3 | ±0,2 |
| Нарушения памяти | 2,7% | 1,1<>9,4% | 0,1 | ±0,1 |
| Депрессия | 9,3% | ±6,6% | 0,4 | ±0,3 |
| Напряжение/ внутреннее беспокойство | 12% | ±7,4% | 0,7 | ±0,4 |
| Увеличение продолжительности сна | 6,7% | 2,7<>15,2% | 0,2 | ±0,2 |
| Уменьшение продолжительности сна | 1,3% | 0,5<>7,4% | 0,04 | ±0,1 |
| Увеличение интенсивности сновидений | 4% | 1,6<>11,3% | 0,2 | ±0,2 |
| Эмоциональная индифферентность | 10,7% | ±7% | 0,6 | ±0,4 |

| 2. Неврологические побочные эффекты | | | | |
|-------------------------------------|------|------------|-----|------|
| Акатизия | 1,3% | 0,5<>7,4% | 0,1 | ±0,2 |
| 3. Вегетативные побочные эффекты | | | | |
| Ортостатизм | 1,3% | 0,5<>7,4% | 0,1 | ±0,2 |
| 4. Другие побочные эффекты | | | | |
| Головные боли | 5,3% | 2,1<>13,2% | 0,2 | ±0,2 |

Таким образом, по данным, представленным выше, можно сказать, что палиперидон реже, в сравнении с типичными нейролептиками, и в незначительной степени вызывает побочные эффекты, что, несомненно, является достоинством этого препарата.

10. Эффективность палиперидона при терапии ранних постабстинентных проявлений при опиоидной зависимости

Эффективность применения палиперидона на этапе противорецидивной поддерживающей терапии была ещё одной задачей, поставленной перед исследователями. При статистическом анализе результатов основных параметров периода постабстинентных проявлений была получена положительная динамика объективной оценки степени выраженности клинико-психопатологических симптомов по 4-балльной шкале (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика объективной оценки степени выраженности клинико-психопатологических симптомов постабстинентного периода по 4-балльной шкале

| Наименование параметров | Группы, получавшие | | | | | | P |
|----------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------|
| | палиперидон | | клозапин | | галоперидол | | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
| Дисфория | 0,8 | ±0,2 | 0,7 | ±0,2 | 0,5 | ±0,1 | |
| Пониженное настроение | 0,7 | ±0,1 | 0,4 | ±0,1 | 0,1 | ±0,1 | 0,05 |
| Тревога | 0,6 | ±0,2 | 0,2 | ±0,1 | 0,1 | ±0,1 | 0,01 |
| Нарушения сна | 1,4 | ±0,1 | 0,9 | ±0,3 | 0,4 | ±0,2 | 0,01 |
| Поведенческие расстройства | 0,9 | ±0,1 | 0,5 | ±0,2 | 0,2 | ±0,2 | 0,05 |
| Апатия, безразличие | 0,3 | ±0,1 | 0,4 | ±0,2 | 0,3 | ±0,1 | |

Максимальная положительная динамика была получена по признакам «пониженное настроение» (соотношение 1 : 1,1 : 1,6), «Тревога» (соотношение 1 : 0,3 : 0,16), «Нарушения сна» (соотношение 1 : 0,6 : 0,3), «Поведенческие расстройства» (соотношение 1 : 0,55 : 0,22).

Достоверно значимая эффективность палиперидона в период постабстинентных проявлений была получена при изучении динамики патологического влечения к наркотику (соотношение на начало лечения 1 : 1,1 : 1,1 и окончание лечения 1 : 2 : 3,5 соответственно) (рисунок 9).

Периодически появляющиеся в постабстинентном периоде аффективные, диссомнические, поведенческие расстройства, негативизм к получаемой терапии интерпретировались нами как случаи проявлений у пациентов синдрома патологического влечения к наркотику на 30 стационарных дней. По результатам анализа частота зарегистрированных случаев проявлений синдрома патологического влечения к наркотику на 30 стационарных дней достоверно ниже в подгруппе, получавшей палиперидон ($2,2 \pm 0,1$) в сравнении с подгруппами, получавшими клозапин ($2,7 \pm 0,2$) и галоперидол ($2,8 \pm 0,2$).

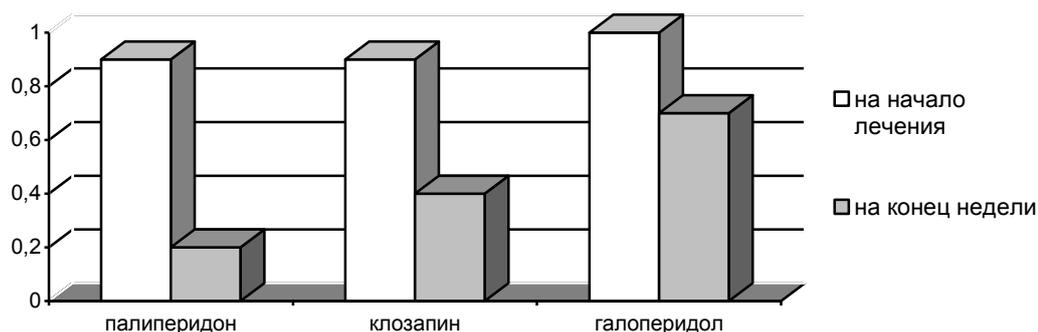


Рисунок 9. Динамика степени выраженности синдрома патологического влечения к наркотику по 4-балльной шкале (на начало и на конец исследования)

Анализ данных, позволивший оценить динамику степени выраженности ПВ к наркотикам при лечении палиперидоном в период отставленных постабстинентных проявлений, выявил следующие тенденции (рисунок 10). Так, по параметрам «Мысли о желании употребить наркотик», «Аффективные нарушения», «Поведенческие (психопатоподобные) расстройства», «Нарушения сна», «Сновидения» была обнаружена положительная динамика: частота и степень выраженности параметров значительно снизилась, по сравнению с теми же признаками на начало и середину лечения.

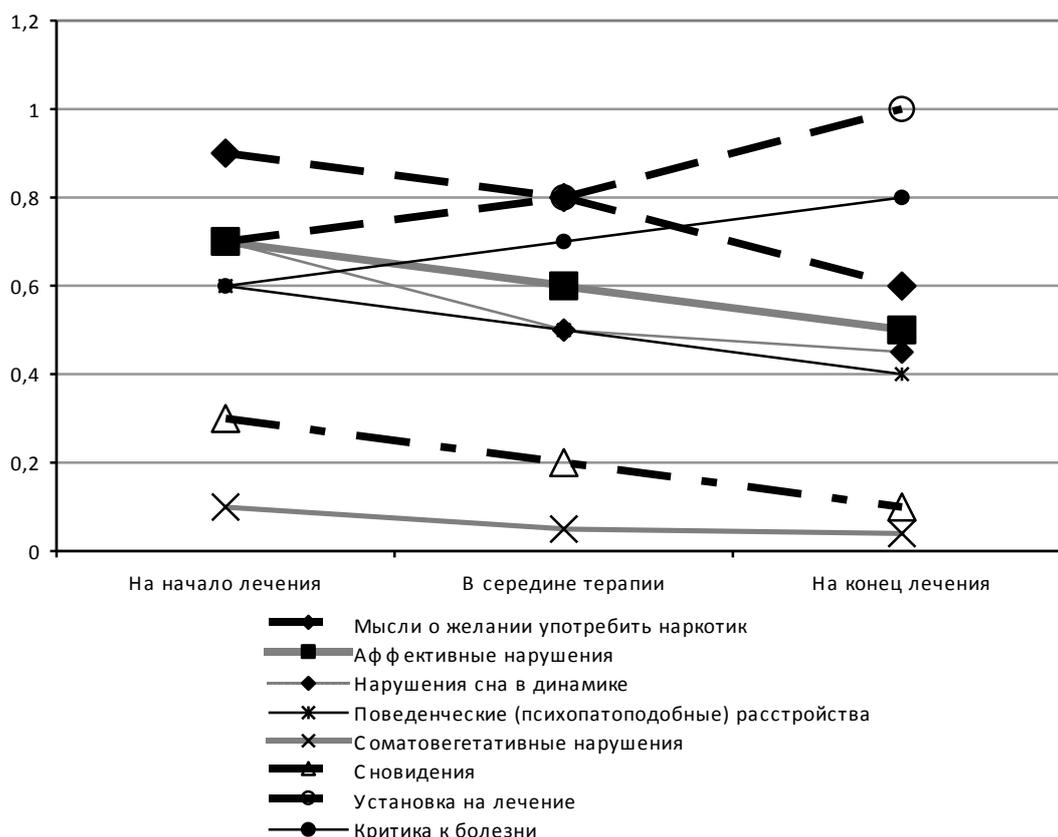


Рисунок 10. Степень выраженности патологического влечения к ПАВ при лечении инвегой в период острых абстинентных проявлений (шкала определения тяжести патологического влечения к наркотику)

В отношении таких критериев, как «Критика к болезни» и «Установка на лечение», тоже отмечалась положительная динамика:

- у пациентов чаще отмечалось более критичное отношение к сложившейся ситуации и болезни в целом;
- снизилось число досрочных выписок из стационара.

Изучая частоту возникновения побочных эффектов в соответствии со шкалой общей переносимости препаратов (УКУ), мы подразделили их на психические, неврологические, вегетативные и другие побочные эффекты.

Среди наиболее часто встречаемых психических побочных эффектов, возникающих при лечении палиперидоном, на этапе отставленных постабстинентных проявлений явились: сонливость (седация), астения (вялость, повышенная утомляемость), нарушения концентрации, депрессия, напряжение (внутреннее беспокойство). Данные, представленные на рисунке 11, демонстрируют большую безопасность и эффективность палиперидона, в сравнении с другими нейролептиками при лечении пациентов наркологического профиля на этапе противорецидивной поддерживающей терапии. Практически отсутствие седативного эффекта и астенических проявлений, способность длительно сохранять концентрацию своего внимания, особенно важны в реабилитационном процессе наркозависимых, когда интенсивно проводятся психотерапевтические групповые занятия.

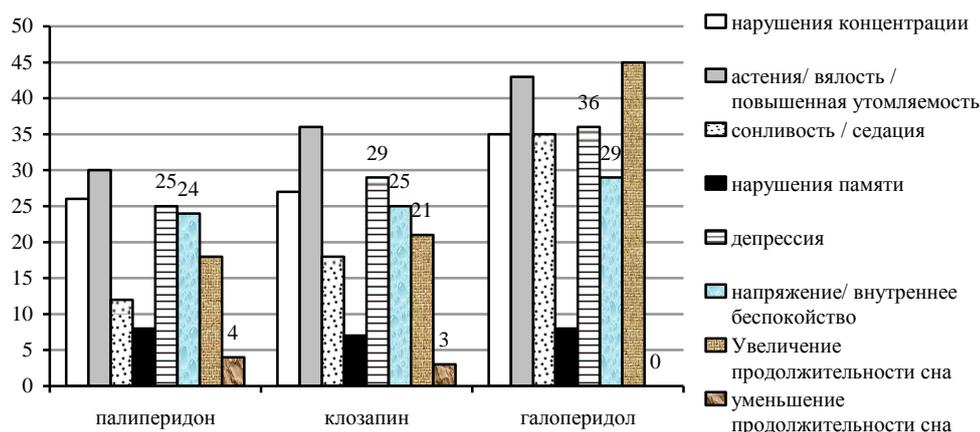


Рисунок 11. Частота психических побочных эффектов у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Неврологические побочные эффекты традиционно чаще наблюдались в группе пациентов, получавших галоперидол (рисунок 12).

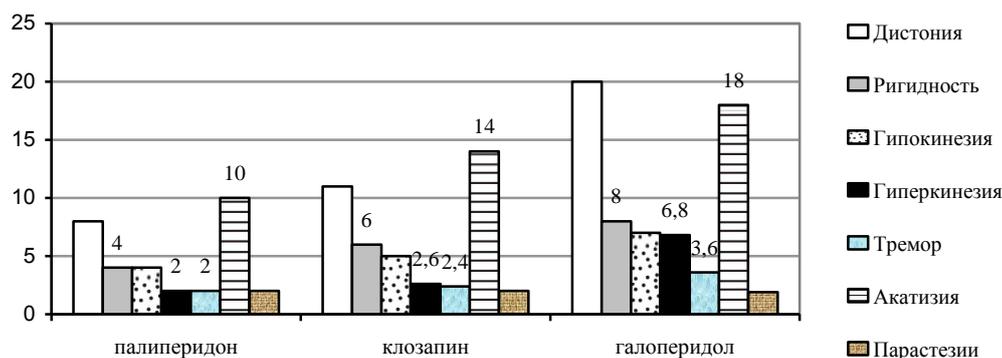


Рисунок 12. Неврологические побочные эффекты у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

При назначении препаратов палиперидон и клозапин были зарегистрированы следующие побочные явления: акатизия (субъективное ощущение и объективные признаки мышечного беспокойства, особенно в нижних конечностях, что может приводить к неусидчивости); дистония (тонические мышечные контрактуры, локализованные в одной или нескольких мышечных группах, в частности в области рта, языка или шеи); ригидность (повышение мышечного тонуса, единообразное и общее по характеру); гиперкинезия (непроизвольные движения, чаще всего в области рта). Все перечисленные признаки расценивались как очень легкие или кратковременные.

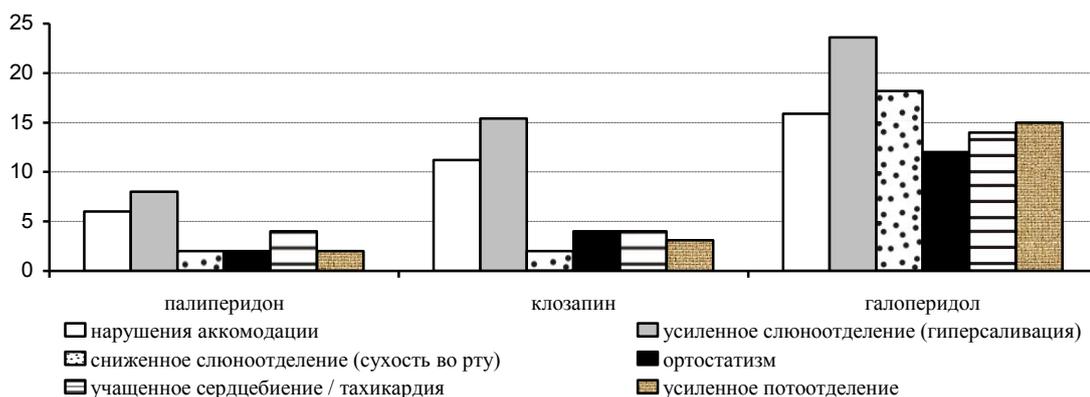


Рисунок 13. Вегетативные побочные эффекты у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Анализ вегетативных и других побочных эффектов выявил более редкое их появление (рисунки 13 и 14) и незначительность по степени выраженности при измерении их по 4-балльной шкале (таблица 7) при использовании палиперидона, в сравнении с клозапином и галоперидолом. Представленные данные ещё раз доказывают хорошую переносимость палиперидона, что, несомненно, важно на этапе поддерживающей противорецидивной терапии.

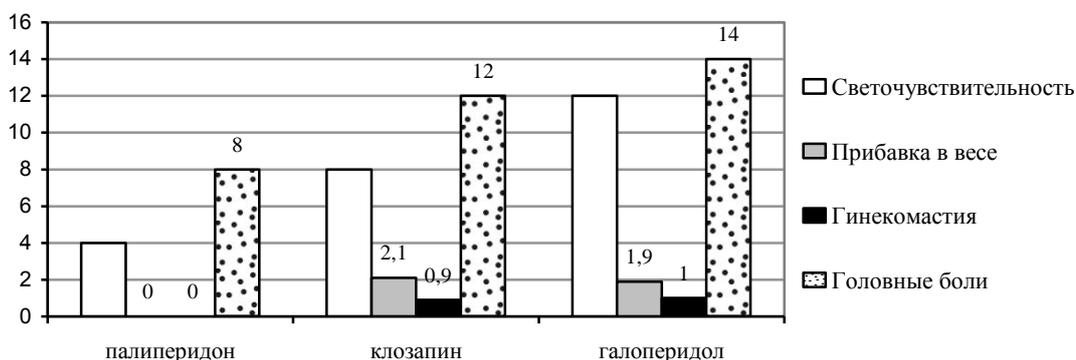


Рисунок 14. Другие побочные эффекты у пациентов в период острых абстинентных проявлений (шкала UKU)

Таблица 7 – Соотношение частоты встречаемости и степени выраженности побочных эффектов при применении палиперидона

| Наименование | Группа, получавшая палиперидон | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| | Частота встречаемости | | Степень выраженности | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего |
| 1. Психические побочные эффекты | | | | |
| Нарушения концентрации | 26% | ±12,2% | 0,4 | ±0,2 |
| Астения/ вялость / повышенная утомляемость | 30% | ±12,7% | 0,5 | ±0,2 |

| | | | | |
|---|-----|----------|------|-------|
| Сонливость / седация | 12% | ±9% | 0,2 | ±0,2 |
| Нарушения памяти | 8% | 2,4<>19% | 0,1 | ±0,1 |
| Депрессия | 28% | ±12,4% | 0,3 | ±0,2 |
| Напряжение/ внутреннее беспокойство | 24% | ±11,8% | 0,4 | ±0,2 |
| Увеличение продолжительности сна | 18% | ±10,6% | 0,3 | ±0,2 |
| Уменьшение продолжительности сна | 4% | 1,2<>13% | 0,1 | ±0,1 |
| 2. Неврологические побочные эффекты | | | | |
| Дистония | 8% | 2,4<>19% | 0,1 | ±0,1 |
| Ригидность | 4% | 1,2<>13% | 0,05 | ±0,1 |
| Гипокинезия / акинезия | 4% | 1,2<>13% | 0,05 | ±0,1 |
| Гиперкинезия | 2% | 0,6<>10% | 0,02 | ±0,05 |
| Тремор | 2% | 0,6<>10% | 0,02 | ±0,05 |
| Акатизия | 10% | 3<>22% | 0,2 | ±0,2 |
| Парестезии | 2% | 0,6<>10% | 0,02 | ±0,05 |
| 3. Вегетативные побочные эффекты | | | | |
| Нарушения аккомодации | 6% | 1,8<>16% | 0,1 | ±0,1 |
| Усиленное слюноотделение (гиперсаливация) | 8% | 2,4<>19% | 0,2 | ±0,2 |
| Сниженное слюноотделение (сухость во рту) | 2% | 0,6<>10% | 0,05 | ±0,1 |
| Ортостатизм | 2% | 0,6<>10% | 0,05 | ±0,1 |
| Учащенное сердцебиение / тахикардия | 4% | 1,2<>13% | 0,1 | ±0,1 |
| Усиленное потоотделение | 2% | 0,6<>10% | 0,02 | ±0,05 |
| 4. Другие побочные эффекты | | | | |
| Светочувствительность | 4% | 1,2<>13% | 0,1 | ±0,1 |
| Головные боли | 8% | 2,4<>19% | 0,3 | ±0,3 |

11. Эффективность палиперидона при терапии постабстинентных проявлений при алкогольной зависимости

Исследование эффективности палиперидона на этапе отставленных постабстинентных проявлений при алкогольной зависимости продемонстрировало неплохие результаты. Анализ основных изучаемых параметров выявил положительную динамику объективной оценки степени выраженности клинико-психопатологических симптомов по 4-балльной шкале (таблица 8). Достоверно значимая динамика была выявлена при купировании эмоциональных (соотношение при сравнении с группой, получавшей rispеперидон, составила соответственно по признаку «Пониженное настроение» 1: 1,4, и «Тревога» 1: 1,4, «Апатия, безразличие» 1 : 1,3) и диссомнических проявлений (соотношение по признаку «Нарушения сна» 1 : 1,37). В отношении дисфорических проявлений и поведенческих расстройств раз-

ница была незначительной. Таким образом, еще раз подтверждая необходимость назначения дополнительных препаратов в период выраженных проявлений патологического влечения к спиртному.

Таблица 8 – Динамика объективной оценки степени выраженности клинико-психопатологических симптомов постабстинентного периода по 4-балльной шкале

| Наименование | Группы | | | | P |
|----------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|------|
| | Получавшие палиперидон | | Получавшие рисперидон | | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
| Нарушения сна | 2,2 | ±0,4 | 1,6 | ±0,1 | 0,01 |
| Пониженное настроение | 2,3 | ±0,3 | 1,8 | ±0,1 | 0,05 |
| Тревога | 2,6 | ±0,5 | 1,8 | ±0,2 | 0,01 |
| Дисфория | 2,4 | ±0,7 | 2,1 | ±0,4 | |
| Поведенческие расстройства | 2,2 | ±0,6 | 2,2 | ±0,4 | |
| Апатия, безразличие | 2,2 | ±0,3 | 1,7 | ±0,1 | 0,01 |

В отношении степени выраженности патологического влечения к алкоголю была выявлена достоверно значимая разница при использовании различных медикаментозных схем поддерживающей противорецидивной терапии (таблица 9). Так, при лечении палиперидоном степень выраженности проявлений синдрома патологического влечения к алкоголю на конец лечения была достоверно ниже, чем при лечении рисперидоном и представлено соотношением 1 : 1.8.

Таблица 9 – Динамика степени выраженности психопатологических проявлений синдрома патологического влечения к алкоголю по 4 балльной шкале

| Наименование | Группы | | | | P |
|---|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|------|
| | Получавшие палиперидон | | Получавшие рисперидон | | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
| Степень выраженности проявлений синдрома патологического влечения к алкоголю на начало исследования | 1,9 | ±0,1 | 2,1 | ±0,2 | |
| Степень выраженности проявлений синдрома патологического влечения к алкоголю на конец исследования | 0,45 | ±0,2 | 0,8 | ±0,1 | 0,05 |

При этом большей редукции в рамках патологического влечения к спиртному подверглись следующие симптомы: мысли о желании употребить наркотик, нарушения сна в динамике, аффективные нарушения (рисунок 15). В отношении таких симптомов, как поведенческие (психопатоподобные) расстройства, соматовегетативные нарушения, сновидения наркотической тематики, их интенсивность также отмечается положительная динамика.

Вместе с тем необходимо отметить постепенное плавное снижение интенсивности данных проявлений. В ходе лечения палипериδοном менялась установка на лечение, что давало возможность более длительного удержания пациента в реабилитационной программе (таблица 10), его активного участия в психотерапевтических лентах, соблюдения режима и распорядка отделения.

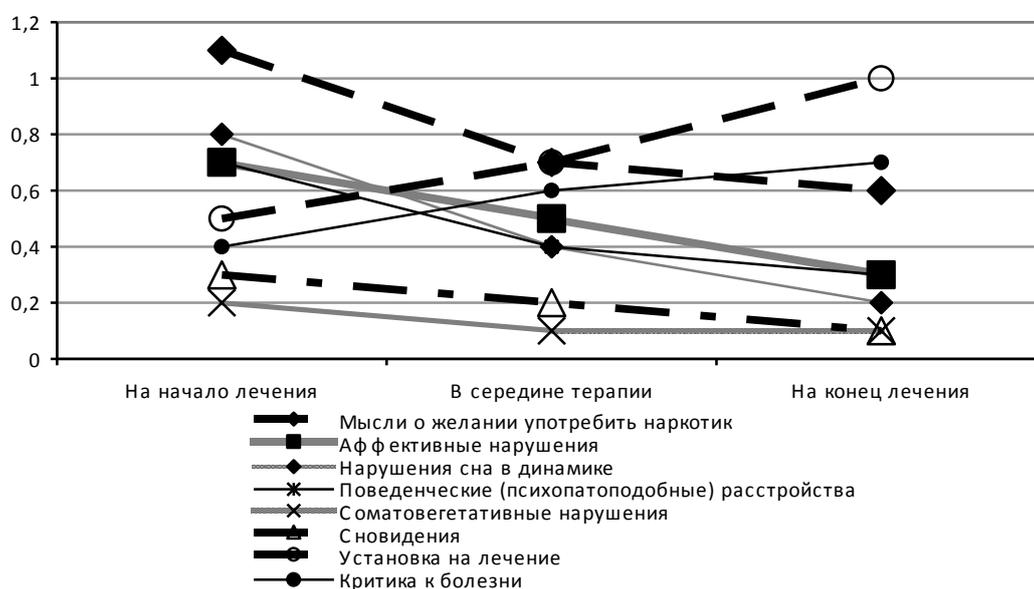


Рисунок 15. Степень выраженности патологического влечения к ПАВ при лечении палипериδοном в период отставленных постабстинентных проявлений (шкала определения тяжести патологического влечения к наркотику)

Таблица 10 – Средняя продолжительность пребывания в стационаре

| Наименование | Группы | | | | P |
|---|--------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------|
| | Получавшие палипериδοном | | Получавшие риспериδοном | | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
| Количество койко-дней, проведенных в стационаре | 56,2 | ±6,1 | 48,8 | ±1,2 | 0,05 |

Изучение побочных эффектов при использовании палипериδοна в лечении алкогольной зависимости также выявило лучшую переносимость

препарата пациентами (таблица 11). Степень выраженности побочных эффектов, как отмечалось ранее, измерялась по 4-балльной шкале.

Достоверно значимые различия были выявлены по частоте проявлений и степени выраженности следующих признаков со стороны психической сферы: астения/ вялость / повышенная утомляемость (соотношение признака в сравнении с группой получавшей рисперидон составляет по частоте встречаемости 1 : 1,1, по степени выраженности 1 : 3); сонливость / седация (соотношение по частоте 1 : 1,5, по степени 1 : 5); напряжение/ внутреннее беспокойство (соотношение по частоте 1 : 1,4, по степени 1 : 3); увеличение продолжительности сна (соотношение по частоте 1 : 1,9, по степени 1 : 14).

Вегетативные побочные эффекты в группе получавшей палиперидон были отмечены в виде сниженного слюноотделения (сухости во рту) (соотношение признака в сравнении с группой получавшей рисперидон составляет по частоте встречаемости 1 : 5,4, по степени выраженности 1 : 16,6).

Таблица 11 – Соотношение частоты встречаемости и степени выраженности побочных эффектов при применении палиперидона и рисперидона

| Наименование | Группа, получавшая палиперидон | | | | Группа, получавшая рисперидон | | | | P |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|------|
| | Частота встречаемости | | Степень выраженности | | Частота встречаемости | | Степень выраженности | | |
| | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | Среднее значение | Доверительный интервал среднего | |
| 1. Психические побочные эффекты | | | | | | | | | |
| Нарушения концентрации | 3% | 0,7<>14,9% | 0,1 | ±0,1 | 4,1% | ±0,1 | 0,2 | ±0,1 | |
| Астения/ вялость / повышенная утомляемость | 9,1% | 2<>2,4% | 0,1 | ±0,1 | 10,1% | ±0,1 | 0,3 | ±0,1 | 0,01 |
| Сонливость / седация | 6,1% | ±0,1 | 0,1 | ±0,1 | 8,9% | ±0,16 | 0,5 | ±0,1 | 0,01 |
| Нарушения памяти | 3% | 0,7<>14,9% | 0,03 | ±0,1 | 5% | 1,3<>11,2% | 0,1 | ±0,1 | |
| Депрессия | 6,1% | 1,3<>19,5% | 0,1 | ±0,2 | 7,6% | 1,9<>13,5% | 0,6 | ±0,2 | |
| Напряжение/ внутреннее беспокойство | 9,1% | 2<>2,4% | 0,1 | ±0,1 | 12,6% | ±0,2 | 0,3 | ±0,1 | 0,05 |
| Увеличение продолжительности сна | 6,1% | 1,3<>19,5% | 0,1 | ±0,1 | 11,6% | ±0,1 | 1,4 | ±0,6 | 0,05 |
| Увеличение интенсивности сновидений | 3% | 0,7<>14,9% | 0,03 | ±0,1 | 2,7% | 0,6<>12,7% | 0,4 | ±0,1 | |
| Эмоциональная индифферентность | 6,1% | 1,3<>19,5% | 0,1 | ±0,1 | 5,9% | ±0,1 | 0,9 | ±0,1 | |
| 2. Вегетативные побочные эффекты | | | | | | | | | |
| Сниженное слюноотделение (сухость во рту) | 3% | 0,7<>14,9% | 0,03 | ±0,1 | 16,3% | ±0,3 | 0,5 | ±0,1 | 0,01 |

Заключение

Палиперидон ER с системой оральной доставки Oros® не нуждается в необходимости титрации, и терапевтически эффективная доза может применяться с первого дня.

Для купирования состояний острого психомоторного возбуждения с выраженным аффективным напряжением, тревогой на этапе острых абстинентных проявлений препарат палиперидон не рекомендуется. В этих ситуациях необходимо назначение типичных нейролептиков, снотворных (седативных) препаратов.

Палиперидон рекомендуется к использованию на этапе противорецидивной поддерживающей терапии, как препарат, способный купировать патологическое влечение к психоактивным веществам, а так же не вызывающий выраженных побочных эффектов, что позволяет пациенту активно участвовать в реабилитационном процессе.

Способность палиперидона практически не подвергаться печеночному метаболизму особенно актуальна при лечении пациентов с зависимостью от ПАВ, имеющих различную коморбидную патологию.

Данные подтверждаются степенью выраженности и частотой побочных эффектов палиперидона – данные проявления реже и значительно менее выражены в сравнении с другими препаратами.

Список использованной литературы:

1. Ревенко, В.И. Концептуальные подходы к организации лечебно-реабилитационной работы, реализуемые национальным бюро по наркотикам РФ. / В.И. Ревенко, В.Г. Москвичев, В.Н. Карлов. Вопросы наркологии. - № 1, 1999. - с. 22-24;
2. Михайлова, Л.А. Реабилитационный центр для больных наркоманиями «Воскресенье»: 3 года работы. / Л.А. Михайлова. Вопросы наркологии. - № 3, 2000. - С. 21-26;
3. Булыгина, И.Е. Опыт организации системы реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ в Республике Чувашия. / И.Е. Булыгина, М.Г. Цетлин, А.З. Павлова, В.Н. Захаров. Вопросы наркологии. – № 6, 2001. - с. 51-53;
4. Букреева, Н.Д. Организационные и экономические аспекты реабилитации больных наркоманией. / Н.Д. Букреева. Профилактика и реабилитация в наркологии. - № 1, 2002. - С. 15-18;
5. Снедков, Е.В. В помощь практикующему врачу. / Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. - № 4, 2008
6. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics – Invega 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg prolonged release tablets (paliperidone). June 2007 (last accessed 05.02.2008).
7. Снедков, Е.В. Инвега® (палиперидон): методические рекомендации для врачей по использованию препарата при лечении больных шизофренией. – Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. - № 6 <http://www.consilium-edicum.com/magazines/special/psychiatry/article/19204>
8. Dolder, C., Nelson, M., Deyo, Z. Paliperidone for schizophrenia. Am J Health-System Pharmacy 2008; 65 (5): 403–13.
9. Owen, R.T. Палиперидон с длительным высвобождением: эффек-

тивность, безопасность и профиль переносимости нового атипичного антипсихотического препарата /Нейро news, Психоневрология и нейропсихиатрия, <http://neuro.health-ua.com/article/101.html>

10. Schooler, N., Gharabawi, G., Bossie, C. et al. A «virtual» comparison of paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia. Poster presented at the 45th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 3–7, 2006, Hollywood, FL, USA.

11. Бадри, К. Результаты антипсихотической терапии больных шизофренией во взаимосвязи с сопряженными факторами: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.

12. Коцегулова, Р. М., Грузман, А. В. Применение рисполепта в лечении больных опишной (героиновой) наркоманией: Методические рекомендации. - Павлодар, 2005. - 31 с.

13. Сиволап, Ю.П. Оценка роли разных классов лекарственных средств в терапии опиоидной зависимости // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2004. – № 1. – С. 31-36.

14. Ерышев, О.Ф., Ерошин, С.П., Тульская, Т.Ю. Фармакотерапия атипичным нейролептиком больных малопрогредиентной шизофренией, сочетающейся с алкогольной зависимостью // Российский психиатрический журнал. – 2002. - № 4. – С. 38-41

15. Иванец, Н.Н., Стрелец, Н.В., Уткин, С.И., Григорьева, Е.Ю. Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании // Вопросы наркологии. – 2001. - № 1. – С. 29-33.

16. Иванец, Н.Н., Винникова, М.А. Применение препарата рисполепт (рисперидон) при лечении больных героиновой наркоманией // Вопросы наркологии. – 2001. - № 6. – С. 11-18.

17. Mannens, G., Huang, M. - L., Meuldermans, W. et al. Drug Metab Dispos 1993; 21: 1134.