

Palmitynian paliperidonu: skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i miejsce w leczeniu schizofrenii

Paliperidone palmitate: effectiveness, safety, and the use for treatment of schizophrenia

Marek Jarema¹, Przemysław Bieńkowski², Janusz Heitzman³,
Tadeusz Parnowski⁴, Janusz Rybakowski⁵

¹ III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie

² Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej IPiN w Warszawie

³ Klinika Psychiatrii Sądowej IPiN w Warszawie

⁴ II Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie

⁵ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Summary

The aim of the study was to summarize the efficacy and tolerability of paliperidone palmitate, an atypical long-acting antipsychotic drug. Paliperidone is a 9-hydroxy metabolite of risperidone with a slightly different receptor profile and significantly different pharmacokinetic profile. After the short review of its pharmacological properties, the efficacy of the drug in comparison to placebo or to an active comparator was described. The studies revealed the effectiveness of paliperidone palmitate in the treatment of psychotic symptoms, mainly schizophrenia. The drug proved to be efficacious in both acute psychotic symptoms treatment and long-term treatment. Its efficacy in patients with schizophrenia was similar and sometimes even better than the efficacy of other long-acting drugs, such as risperidone or olanzapine. In the pharmaco-economic studies, paliperidone proved to be cost-effective in comparison to risperidone or olanzapine. The review of the literature also underlined that paliperidone palmitate is well tolerated, compared with placebo. Frequency and severity of side-effects such as extrapyramidal symptoms, hyperprolactinemia and weight gain, was similar or less than those found in treatment with other atypical antipsychotics, including long-acting ones.

Słowa kluczowe: skuteczność leczenia, paliperidon, tolerancja

Key words: efficacy, paliperidone, tolerability

Wstęp

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu jest ważną opcją terapeutyczną w psychiatrii [1]. Wprowadzenie do leczenia psychoz palmitynianu paliperidonu (PLAI) stanowi cenne rozszerzenie oferty terapeutycznej dla chorych, głównie na schizofrenię, dlatego ważne jest poznanie cech charakteryzujących zarówno ten lek, jak i możliwości jego zastosowania w praktyce.

Farmakologia palmitynianu paliperidonu

Nawet niewielkie modyfikacje budowy chemicznej mogą zasadniczo zmienić profil receptorowy leku, losy leku w ustroju, w tym metabolizm wątrobowy, okres biologicznego półtrwania czy potencjał do wchodzenia w interakcje z innymi preparatami [2]. Przypadek risperidonu i jego aktywnego metabolitu – 9-hydroksy-risperidonu (paliperidonu) pokazuje, jak niewielkie różnice w budowie mogą prowadzić do istotnych klinicznie różnic w formulacji, częstotliwości podawania, farmakokinetyce i innych cechach farmakologicznych leku [3–6].

Już dla postaci doustnych risperidonu i paliperidonu różnice we właściwościach farmakologicznych – w tym zmienność stężenia leku we krwi, okres biologicznego półtrwania, ryzyko interakcji – są zauważalne i podkreślane przez wielu autorów jako istotne klinicznie [5, 7]. Różnice między risperidonem i paliperidonem ulegają dalszemu wyostreniu dla długo działających postaci iniekcyjnych (long-acting injections – LAI). Do niezależnych od drogi podania różnic między cząsteczkami leku dochodzą różnice wynikające z zasadniczo odmiennej formulacji preparatów paliperidonu i risperidonu LAI. W odróżnieniu od risperidonu LAI, PLAII podawany jest jako wodna zawiesina nanokryształów estru kwasu tłuszczowego, palmitynianu paliperidonu [8, 9].

Cząsteczki obu leków różniące jedna grupa hydroksylowa w pozycji 9, co oznacza, że paliperidon – chemicznie – jest 9-hydroksy-risperidonem [4, 10]. Risperidon nie posiada grupy hydroksylowej (–OH), która mogłaby posłużyć do syntezy estru kwasu tłuszczowego pod kątem postaci LAI. Dzięki budowie chemicznej i obecności grupy hydroksylowej PLAII może być podawany jako ester kwasu tłuszczowego – kwasu palmitynowego. PLAII jest wstrzykiwany jako zawiesina wodna nanokryształów estru. PLAII jest względnie szybko uwalniany z powierzchni nanokryształów do płynu śródkomórkowego. Aktywny paliperidon powstaje w wyniku działania tkankowych esteraz hydrolizujących wiązanie estrowe. Względnie szybkie tempo tego procesu sprawia, że leczenie PLAII nie wymaga wstępnej suplementacji postacią doustną. Po drugie, regulując wielkość i spistość nanokryształów, można w dość prosty sposób wydłużyć czas uwalniania estru i zmniejszyć częstotliwość iniekcji [6, 9].

Indywidualna reakcja w miejscu wstrzyknięcia, częstotliwość wykonywanych iniekcji, czas do uzyskania istotnych klinicznie stężeń leku to tylko kilka przykładów zasadniczych odmienności preparatów risperidonu i PLAII, które mogą rzutować na indywidualną tolerancję i skuteczność leku [11, 12].

Paliperidon – cechy farmakodynamiczne, porównanie z risperidonem

Niezależnie od drogi podania, risperidon i paliperidon cechuje podobny, ale nie identyczny profil receptorowy. Paliperidon jest względnie słabszym antagonistą receptorów 5-HT_{2A} niż risperidon, co przekłada się na niższy dla tego leku współczynnik powinowactwa 5-HT_{2A}/D₂. Znaczenie tej różnicy dla praktyki klinicznej nie zostało w pełni udokumentowane [13].

Na tle innych leków przeciwpsychotycznych II generacji risperidon i paliperidon są względnie silnymi antagonistami receptorów dopaminowych, co skutkuje relatywnie wysokim ryzykiem objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii. Paliperidon, podobnie do risperidonu, jest względnie silnym antagonistą receptorów α -adrenergicznych. Powinowactwo paliperidonu i risperidonu do cholinergicznym receptorów muskarynowych jest znikome [6, 13].

Paliperidon – cechy farmakokinetyczne, porównanie z risperidonem

Paliperidon i risperidon różnią się kilkoma istotnymi z klinicznego punktu widzenia parametrami farmakokinetycznymi [2, 14, 15]:

- risperidon jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; paliperidon wchłania się wolniej, a pokarm wyraźnie przyspiesza wchłanianie tego leku,
- biodostępność risperidonu po podaniu p.o. wynosi 100%, a paliperidonu < 30%,
- risperidon wiąże się w 90% z białkami osocza; paliperidon wiąże się z białkami w istotnie mniejszym stopniu (74%),
- risperidon jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez izoenzym 2D6 cytochromu P-450, m.in. poprzez hydroksylację w pozycji 7 i 9 oraz oksydacyjną N-dealkilację; paliperidon metabolizowany jest w dużo mniejszym stopniu – ponad 60% leku wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej,
- okres biologicznego półtrwania, T_{1/2}, risperidonu podawanego p.o. waha się od 3 h do 24 h, ze względu na istotną klinicznie, uwarunkowaną genetycznie zmienność aktywności CYP 2D6; dla paliperidonu podawanego p.o. zmienność T_{1/2} jest niewielka, a średnia wynosi ok. 24 h,
- metabolizm risperidonu można znacząco zmienić lekami hamującymi lub pobudzającymi aktywność cytochromu P-450, co przekłada się na – potwierdzoną w praktyce klinicznej – tendencję risperidonu do wchodzenia w interakcje, np. z karbamazepiną, SSRI; paliperidon jest lekiem o potwierdzonym, niskim (choć nie zerowym) ryzyku interakcji lekowych zależnych od cytochromu P-450 [16].

Warto nadmienić, że powstająca z risperidonu pochodna 9-hydroksy-, paliperidon, stanowi ok. 31% ogólnej puli metabolitów. Oznacza to, z jednej strony, że pacjent otrzymujący risperidon jest poddawany także działaniu paliperidonu. Z drugiej strony owe 31% ogólnej puli metabolitów jest wartością średnią. Część pacjentów, których cechuje tzw. powolny metabolizm, nie będzie wytwarzała znaczących ilości paliperidonu. Część pacjentów, tzw. szybki metabolizerzy, będzie wytwarzała znaczące ilości paliperidonu [2, 9].

Wspomniane wyżej różnice można przenieść bezpośrednio na paliperidon i risperidon w PLAI. Także wchłanianie z miejsca podania risperidonu i paliperidonu w postaci LAI jest zasadniczo odmienne, co wynika z różnic w formulacji postaci LAI.

Istotne stężenia paliperidonu we krwi pojawiają się już w pierwszym dniu po iniekcji. Uwalnianie leku z miejsca wstrzyknięcia trwa do 4 miesięcy, a stężenie maksymalne notuje się ok. 12 dnia od podania. Wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego pozwalają uzyskać stężenia leku większe o ok. 30% od stężeń mierzonych po podaniu do mięśnia pośladkowego. Różnica ta jest wykorzystywana w praktyce w celu szybszego osiągnięcia stężeń terapeutycznych paliperidonu i szybszego ustabilizowania stężenia leku we krwi. Pierwsze dwie iniekcje zawierające odpowiednio 150 mg i 100 mg paliperidonu służą do swego rodzaju szybkiego nasycenia organizmu lekiem i powinny być wykonywane właśnie do mięśnia naramiennego, w odstępie 7 dni. Kolejne iniekcje PLAI wykonywane są co miesiąc. Na niektórych rynkach dostępny jest palmitynian paliperidonu w iniekcjach co 3 miesiące (PP3M). Ta ostatnia postać, niedostępna w Polsce, jest stosowana dopiero po ustabilizowaniu pacjenta na comiesięcznych iniekcjach PLAI (PP1M) [6, 12]. Z punktu widzenia wchłaniania z miejsca iniekcji, tempa stabilizacji stężenia leku we krwi, potrzeby suplementacji postacią doustną oraz częstotliwości wstrzyknięć, risperidon LAI i PLAI mogą dla wielu pacjentów chorujących na schizofrenię stanowić różne opcje terapeutyczne.

Najważniejsze cechy farmakologiczne PLAI oraz różnice w porównaniu z risperidonem przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Najważniejsze różnice w profilu farmakologicznym preparatu risperidon LAI i PLAI

Risperidon LAI	PLAI
Budowa chemiczna leków i jej konsekwencje praktyczne dla farmakokinetyki postaci LAI	
Brak grupy hydroksylowej w pozycji 9 cząsteczki leku	Grupa hydroksylowa w pozycji 9 cząsteczki leku
Brak możliwości estryfikacji kwasem tłuszczowym pod kątem postaci LAI	Możliwa estryfikacja w pozycji 9; ester z kwasem palmitynowym wykorzystany w postaci LAI
Postać LAI oparta na niezmienionej molekułe leku zamkniętej w polimerze o odroczonej momencie rozpadu w miejscu podania	Postać LAI oparta na kryształach palmitynianu paliperidonu – ester cząsteczki leku z kwasem tłuszczowym
Odroczone o kilka tygodni i względnie krótkie uwalnianie w miejscu podania – rozpad polimeru uwalnia lek	Szybki początek uwalniania leku, a jednocześnie długotrwałe uwalnianie w miejscu podania z kryształów palmitynianu
Konieczna suplementacja postacią doustną risperidonu	Bez potrzeby suplementacji postacią doustną
Częste iniekcje, co 2 tyg.	Iniekcje co miesiąc
Inne cechy farmakokinetyczne leków, niezależne od postaci farmaceutycznej	
Risperidon	Paliperidon

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Intensywnie metabolizowany w wątrobie, aktywne i nieaktywne metabolity	Metabolit risperidonu – ograniczony metabolizm wątrobowy; niewydolność wątroby nie jest wskazaniem do modyfikacji dawki leku*
Istotna genetyczna zmienność metabolizmu	Nie opisano genetycznej zmienności metabolizmu
Znaczące ryzyko interakcji lekowych	Niskie ryzyko interakcji lekowych
Duża zmienność stężeń leku, okresu biologicznego półtrwania i reakcji na lek	Niewielka zmienność stężeń
Profil receptorowy leków	
Risperidon	Paliperidon
Duże powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT _{2A}	Slabsze, w porównaniu z risperidonem, powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT _{2A}

* modyfikacja dawki paliperidonu LAI jest wskazana przy niewydolności nerek [5–7]

Skuteczność PLAI w porównaniu z placebo

Poprawne metodologicznie, podwójnie ślepe, randomizowane badania kliniczne trwające od 9 do 13 tygodni dowiodły skuteczności stosowania PLAI w dawkach od 25 do 100 mg w celu poprawy zaostrzenia schizofrenii, w porównaniu z podawaniem placebo. Podobnie skuteczny okazał się PLAI w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym w schizofrenii, powodując wyraźne wydłużenie okresu stabilnego choroby aż do chwili pogorszenia [17]. Analiza dwóch kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem PLAI lub paliperidonu podawanego doustnie dowiodła większej skuteczności PLAI niż formy doustnej lub placebo zarówno w sensie zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali PANSS, jak i poprawy funkcjonowania chorych. Ryzyko nawrotu po odstawieniu paliperidonu podawanego doustnie było wyższe niż ryzyko pogorszenia przy przejściu z PLAI na podawanie placebo [18]. W przeglądzie 19 badań klinicznych PLAI kontrolowanych placebo lub aktywnym komparatorem stwierdzono, że chorzy na schizofrenię leczeni PLAI wykazywali istotną poprawę objawów psychiatrycznych, jednocześnie tolerancję leczenia równą podawaniu placebo [19]. Także nowa formuła paliperidonu podawanego w iniekcjach raz na 3 miesiące (czyli 4 razy w roku) okazała się skuteczna w wydłużaniu czasu do wystąpienia pogorszenia u chorych na schizofrenię w porównaniu z podawaniem placebo [20].

Skuteczność PLAI vs aktywny komparator

W ocenie skuteczności PLAI wybór aktywnego komparatora w większości przeprowadzonych badań sprowadzał się do leków o dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej.

W przeglądzie 19 badań klinicznych skuteczność PLAI była porównywalna (tzw. non-inferiority) do efektów leczenia chorych na schizofrenię risperidonem LAI [19].

W badaniu PRIDE obejmującym 15-miesięczną obserwację 450 chorych na schizofrenię otrzymujących PLAI raz na miesiąc albo doustne leczenie przeciwpsychotyczne (randomizowane: aripiprazol, haloperidol, olanzapina, paliperidon – doustnie, perfenazyna, kwetiapina, risperidon) wykazano, że grupa chorych leczona PLAI cechowała się najdłuższym okresem leczenia do chwili pogorszenia, a także odsetek niepowodzeń terapeutycznych w grupie PLAI był mniejszy niż w grupie chorych leczonych lekami doustnymi (39,8% vs 53,7%) [21]. W innym obszernym badaniu (352 osób chorujących na schizofrenię od roku do 5 lat) skuteczność leczenia PLAI porównano z efektami leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Nawrót objawów był istotnie rzadszy (14,8%) w grupie PLAI niż w grupie leczonych doustnie (20,9%). Leczeni PLAI wykazywali istotnie lepszą poprawę (w skali PANSS) już w 8 dniu leczenia [22].

U 212 chorych cechujących się ostrymi objawami schizofrenii, którzy byli nieskutecznie leczeni doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi, po zmianie leczenia na PLAI w dawkach 50 do 150 mg, już od 8 dnia leczenia zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. Po 6 miesiącach leczenia PLAI 66,7% chorych wykazało co najmniej 30% poprawę w skali PANSS, a 43,5% – 50% poprawę. Poprawa po leczeniu PLAI dotyczyła ciężkości objawów schizofrenii, subiektywnych odczuć pacjentów i funkcjonowania chorych [23]. U ponad 300 chorych na schizofrenię z wysokim ryzykiem pogorszenia leczenie PLAI w dawce od 39 do 234 mg raz w miesiącu, w porównaniu z leczeniem haloperidolem o przedłużonym działaniu podawanym w dawkach od 25 do 200 mg, dało podobne rezultaty: niepowodzenie terapeutyczne odnotowano u 33,8% pacjentów, w porównaniu z 32,4% w grupie lezonej haloperidolem [24].

W badaniu Li i wsp. [25] porównano skuteczność PLAI z risperidonem LAI w grupie 452 dorosłych Chińczyków z rozpoznaniem ostrej schizofrenii. Otwarte, zaślepienie dla badaczy (tzw. rater-blinded), randomizowane badanie równoległych grup chorych oceniało działanie PLAI podawanego raz w miesiącu w formie iniekcji w mięsień naramienny w porównaniu z grupą chorych otrzymujących co dwa tygodnie iniekcję domięśniową w pośladek risperidonu LAI (RLAI). Badane grupy otrzymywały elastycznie dobierane dawki w iniekcjach: 50, 100 lub 150 mg PLAI i 25, 37,5 lub 50 mg RLAI. Wykazano podobną skuteczność leczenia PLAI i risperidonem LAI, także w odniesieniu do oceny funkcjonowania chorych.

Badanie Fleischhacker i wsp. [26] przeprowadzono w USA na dużej grupie (747 dorosłych) chorych z ostrymi objawami schizofrenii (pozytywnymi i negatywnymi) ocenianymi w skali PANSS. Pacjenci byli przydzieleni losowo do dwóch grup otrzymujących iniekcje PLAI w mięsień pośladkowy w dawce 50 mg w pierwszym i w ósmym dniu leczenia, a następnie w dawkach od 25 do 100 mg PLAI co miesiąc. W równoważnej grupie RLAI pacjenci otrzymywali w iniekcjach od 25 do 50 mg co 2 tygodnie z doustną suplementacją leku na początku leczenia w zakresie zalecanych dopuszczalnych dawek risperidonu. Badanie to wskazało na optymalny schemat dawkowania iniekcji PLAI poniżej 150 mg na miesiąc. O ile badanie Li i wsp. [25] wykazało nie gorszą skuteczność PLAI względem RLAI, to w badaniu Fleischhacker i wsp. kryterium nie gorszej skuteczności (non inferiority) nie zostało spełnione [26]. Być może dlatego, że w badaniu tym początkowa dawka PLAI wynosząca 50 mg była zbyt niska, by osiągnąć docelowe stężenie leku. Niezależnie jednak od tego skuteczność PLAI i RLAI oceniana na

podstawie skali PANSS była porównywalna. Jedynie w podskali pozytywnych objawów schizofrenii stwierdzono mniejszą skuteczność PLAI niż RLAI w zmniejszaniu nasilenia tych objawów schizofrenii. Tolerancja leku w postaci iniekcji zarówno w grupie PLAI, jak i RLAI była podobna i nie wskazywała na zagrożenie bezpieczeństwa chorych. Podobną skuteczność PLAI i RLAI wykazali Pandina i wsp. [27]. Średni spadek punktacji w skali PANSS po leczeniu PLAI wynosił 18,6 pkt, a po leczeniu RLAI 17,9 pkt.

W innym badaniu porównano efekt zmiany leczenia z RLAI na PLAI lub inny lek przeciwpsychotyczny podawany doustnie. U chorych, u których zmieniono lek na PLAI, obserwowano mniej wydarzeń (wizyt u psychiatry lub hospitalizacji) niż u chorych otrzymujących leki doustnie. Średni czas do wystąpienia takiego wydarzenia był też dłuższy w grupie PLAI niż w grupie leczonej doustnie (70 dni vs 47 dni). Chorzy leczeni PLAI mieli też niższe ryzyko nawrotu choroby [28].

Kim i wsp. [29] udowodnili korzystny wpływ PLAI na funkcje poznawcze. Chorzy na schizofrenię leczeni byli przez 12 tygodni risperidonem, po czym część z nich kontynuowała to leczenie, a u części zmieniono lek na PLAI. Okazało się, że niektóre funkcje poznawcze (badane testem werbalnego uczenia się – verbal learning test) oraz ogólne funkcjonowanie chorych uległy poprawie w grupie leczonych PLAI.

Wyniki przytoczonych wyżej niektórych badań dowodzą większej skuteczności PLAI w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi; niektóre badania dowiodły podobnej skuteczności leczenia. Jest to o tyle istotne, że w bliskiej perspektywie jest możliwość stosowania paliperidonu w iniekcjach nie raz na miesiąc, ale raz na 3 miesiące. Leczenie takie jest rekomendowane u chorych, którzy byli przynajmniej przez 4 miesiące leczeni paliperidonem podawanym raz w miesiącu. Stosuje się dawki od 175 do 525 mg paliperidonu. Ważne jest, że przy reżimie dawkowania raz na 3 miesiące możliwe jest odstępstwo do kolejnego terminu iniekcji leku \pm 2 tygodnie. Daje to znaczną swobodę w planowaniu leczenia [6].

Ocena farmakoekonomiczna (cost-effectiveness) stosowania PLAI

Od kilku lat analizuje się farmakoekonomiczne aspekty stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu, odnosząc się również do palmitynianu paliperidonu. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji porównywano PLAI (75 mg/miesiąc), risperidon LAI (37,5 mg/2 tygodnie) oraz olanzapinę LAI (150 mg/2 tygodnie lub 300 mg/miesiąc). W ocenie 5-letniej wykazano większą efektywność paliperidonu w porównaniu z pozostałymi lekami: mniejszą liczbę nawrotów choroby oraz większą liczbę lat z odpowiednią jakością życia (quality-adjusted life years – QALY) [30]. Podobnego porównania w perspektywie 5-letniej dokonano w Niemczech: PLAI był lepszy od risperidonu i olanzapiny w zakresie nawrotów choroby i QALY, natomiast koszty jego stosowania nieco przewyższały koszty związane ze stosowaniem olanzapiny [31]. W Norwegii porównywano PLAI z embonianem olanzapiny w horyzoncie jednorocznym, wykazując jego niewielką przewagę w zakresie kosztów leczenia [32]. Badanie roczne wykonane w Czechach wykazało mniejszy koszt kuracji PLAI w porównaniu z risperidonem i olanzapiną LAI oraz mniejszą liczbę nawrotów i hospitalizacji, przy podobnym wskaźniku QALY [33]. W systematycznym przeglądzie

obejmującym 28 badań, jakiego dokonali Achilla i McCrone [34], gdzie porównano preparaty LAI risperidonu, olanzapiny i paliperidonu, najlepsze wskaźniki typu „cost-effectiveness” stwierdzono w odniesieniu do paliperidonu. Natomiast w ostatnim badaniu amerykańskim po raz pierwszy oceniono aspekty farmakoekonomiczne PLAI w porównaniu z niedawno wprowadzonymi iniekcjami długo działającego aripiprazolu. Badanie wykazało w ciągu roku większą redukcję nawrotów schizofrenii przez preparat aripiprazolu w porównaniu z paliperidonem (odpowiednie wskaźniki 0,181 i 0,277) oraz nieco mniejszy koszt leczenia tym pierwszym [35].

Cechy wyróżniające paliperidon od innych atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w iniekcjach o przedłużonym działaniu

W świetle dotychczasowych doświadczeń pozycja PLAI wśród innych atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w iniekcjach o przedłużonym działaniu wydaje się korzystna. Badania kliniczne cytowane powyżej wykazały wysoką skuteczność stosowania leku w leczeniu schizofrenii. Przy niesatysfakcjonującej poprawie klinicznej dotychczas stosowanego leku przeciwpsychotycznego zmiana na PLAI powodowała poprawę stanu klinicznego i subiektywnego samopoczucia pacjentów [36, 37]. PLAI jest dobrze tolerowany, a procent objawów ubocznych o charakterze objawów pozapiramidowych lub przyrostu masy ciała jest niski. Lek cechuje się dogodnym sposobem stosowania (raz w miesiącu), a w przeciwieństwie do risperidonu LAI nie jest wymagana substytucja za pomocą leków doustnych przez pierwszy okres stosowania. Lek może być podawany do mięśnia pośladkowego lub mięśnia naramiennego i w przeciwieństwie do olanzapiny nie jest wymagana obserwacja w pierwszych godzinach po iniekcji. W porównaniu z iniekcjami o przedłużonym działaniu risperidonu i olanzapiny PLAI cechuje się korzystniejszymi wskaźnikami farmakoekonomicznymi.

Paliperidon we wczesnych postaciach schizofrenii

W ostatnich latach atypowe leki przeciwpsychotyczne w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu są coraz częściej rekomendowane do długotrwałego stosowania we wczesnych postaciach schizofrenii [38, 39]. U około 80% chorych z pierwszym epizodem schizofrenii dochodzi do remisji objawowej przy stosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, natomiast u większości z nich występuje nawrót w ciągu następnych dwóch lat. Coraz więcej jest dowodów na celowość podawania u tych pacjentów leków LAI, choć wciąż wielu psychiatrów wyraża sceptycyzm co do takiej procedury. Ostatnio na łamach „JAMA Psychiatry” ukazały się wyniki randomizowanego badania porównującego roczne leczenie risperidonem LAI z doustną postacią tego leku u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Współczynnik nawrotów był istotnie niższy w grupie pierwszej (5% vs 33%). W grupie risperidonu LAI średnie nasilenie objawów psychotycznych było istotnie mniejsze, jak również istotnie mniejszy był odsetek osób, które wypadły z badania z powodu braku efektu terapeutycznego [40]. Natomiast Ŭćok i wsp. [41] opublikowali wyniki rocznego stosowania PLAI u 80 pacjentów, u których od pierwszej hospitalizacji upłynęły najwyżej 3 lata, które wskazują

na dużą skuteczność takiego postępowania w zakresie redukcji objawów chorobowych, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych oraz poprawy funkcjonowania.

Bezpieczeństwo stosowania palmitynianu paliperidonu

Do analizy bezpieczeństwa stosowania PLAI wybrano badania, w których profil bezpieczeństwa był szczegółowo analizowany: 4 badania otwarte, 4 badania randomizowane z metodą podwójnie ślepej próby z placebo oraz 3 randomizowane badania, zaślepione, w których komparatorem był risperidon LAI. W analizie uwzględniono także wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa terapii w kontekście występowania rzadkich objawów niepożądanych, np. zespołu poinfekcyjnego, późnych dyskinez i porównujących PLAI z LPPIG (3 badania). Łącznie w analizie uwzględniono wyniki oraz wnioski z 20 opublikowanych prac (15 badań, 5 prac poglądowych i metaanaliz), co przedstawia tabela 2.

Oceny bezpieczeństwa terapii przeprowadzane były w zależności od długości badania, ale najczęściej w ciągu pierwszego dnia po podaniu PLAI, w ósmym dniu, a następnie co miesiąc z możliwością oceniania w zakresie ± 7 dni od kolejnego terminu oceny.

Tabela 2. Badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa PLAI

Liczebność grupy (PLAI)	Dawka PLAI (mg eq)	Komparator	Rodzaj badania	Czas oceny	Uwagi	Autor
N = 212 (104)	Zmienne 50–150	-	Prospektywne otwarte	12 mies.		Coppola i wsp. [42]
N = 231 (231)	50–150	-	Prospektywne otwarte	6 mies.	Wcześniej RLAI lub postać depot	Schreiner i wsp. [43]
N = 521 (474)	150–100	-	Otwarte	18 mies.	Nieefektywne LPP doustne	Zhang i wsp. [44]
N = 212 (212)	150–100	-	Otwarte	6 mies.	Nieefektywne LPP doustne	Hargarter i wsp. [23]
N = 652 (163)	Zmienne 150–25	PL	RCT DB	13 tyg.		Pandina i wsp. [27]
N = 652 (652)	150–100	PL	RCT DB	13 tyg.		Bossie i wsp. [45]
N = 645 (645)	50–150	PL	RCT DB	52 tyg.		Sliwa i wsp. [46]
N = 324 (162)	150–100	PL	RCT DB	13 tyg.		Takahashi i wsp. [47]
N = 1214 (456)	Zmienne 150–25	RLAI	RCT DB	13 tyg.		Pandina i wsp. [27]
N = 749 (379)	Zmienne 25–100	RLAI	RCT DB	53 tyg.		Fleischhacker i wsp. [26]
N = 292 (181)	150–100	RLAI/PL	RCT DB	13 tyg.		Fu i wsp. [48]
N = 506 (160)	175–525	PL	RCT otwarte, zaślepione	29 tyg.	PLAI co 3 mies.	Berwaerts i wsp. [20]

PL – placebo; RLAI – risperidon LAI; RCT DB – badanie randomizowane, podwójnie ślepe

Profile objawów niepożądanych

We wszystkich analizowanych badaniach podkreśla się skuteczność PLAI w zmniejszaniu nasilenia objawów psychotycznych oraz podobny profil objawów niepożądanych. Rodzaj i nasilenie objawów niepożądanych zależne były od doboru badanych grup pacjentów (pacjenci z I epizodem schizofrenii, pacjenci chorujący krócej niż 5 lat, przewlekle chorzy pacjenci, rodzaj stosowanego komparatora: placebo lub leków przeciwpsychotycznych I i II generacji oraz długości czasu katamnezy (od 13 do 72 tygodni).

Zarówno w badaniach otwartych, jak i badaniach randomizowanych zaślepionych z zastosowaniem placebo stwierdzono, że do najczęstszych objawów niepożądanych w czasie stosowania PLAI należały: zapalenie nosogardzieli (17,5%), bezsenność (10,8%–15,2%), ból w miejscu iniekcji (13,7%–18,6%), bóle głowy (6,1%–13%) i tachykardia (13%) [23, 42, 44], rzadziej – zawroty głowy (PLAI/PL: 2,5%/1,2%; 2,5%/1,3%), sedacja (PLAI/PL: 2,3% vs 0,6%), bóle kończyn (PLAI/PL: 1,6% vs 0,0%) i mięśni (PLAI/PL: 1,0% vs 0,0%) [27, 45–47].

U pacjentów, którzy otrzymywali iniekcje tylko w mięsień naramienny, bóle w miejscu iniekcji występowały rzadziej niż u chorych, którzy otrzymywali PLAI w mięsień pośladkowy.

Wśród rzadziej występujących objawów niepożądanych (poniżej 10% badanych) stwierdzono zaostrzenie objawów psychotycznych (3%–7% badanych) oraz niewielkie zwiększenie masy ciała > 7% u około 22% chorych. Zgodnie z oczekiwaniami podwyższenie wartości prolaktyny występowało u obu płci, ze znacznie większym zwiększeniem wartości u kobiet: 32,8% K, 14,3% M – średnio u 19% leczonych [42]; u 3% [43]; 25,6% K; 4,7% M; u 11,9% leczonych [44]. W badaniu Hargartera i wsp. [23] objawy niepożądane spowodowane hiperprolaktynemią występowały u 5,7% leczonych pacjentów. Jednak tylko u mniej niż 2% badanych występowały: brak cyklu miesięcznego, mlekotok, ginekomastia oraz dysfunkcja seksualna. Generalnie, objawy niepożądane związane z hiperprolaktynemią występowały rzadko, częściej u chorych z krótkim przebiegiem choroby (7,9%) niż u chorych przewlekle (3,5%); u 3,2% chorych stwierdzono brak miesiączkowania [45].

Objawy pozapiramidowe występowały w czasie podawania kolejnych iniekcji u 24–31% pacjentów. Wśród najczęściej występujących stwierdzono akatyzię (13,4%) i parkinsonizm (16%). Pozostałe objawy (dyskinezy, drżenie, niepokój, sztywność mięśni, dystonie) występowały u mniej niż 7% pacjentów [42, 44]. Objawy pozapiramidowe rzadziej występowały u pacjentów przewlekle chorych (PLAI/PL: 2,3%/4,6%), natomiast częściej występowała akatyziya (PLAI/PL: 3,3%/1,9%). Przy zastosowanym leczeniu przeciwparkinsonowskim objawy pozapiramidowe miały tendencję do zmniejszania się w czasie kolejnych iniekcji PLAI. Nie odnotowano istotnych zmian stężenia glukozy w surowicy krwi ani zmian masy ciała [42, 47].

Częścią analizy były także badania podwójnie zaślepione, randomizowane z zastosowaniem RLAI jako komparatora. Profil objawów niepożądanych i ich nasilenie w obu grupach były podobne. Zbliżony był także odsetek chorych, u których leczenie przerwano (PLAI/RLAI: 6,8%/4,8%; 7%/6%). Objawy pozapiramidowe odnotowano

w obu grupach, występowały u około 7% chorych. Najczęstszymi objawami była akatyzja i hiperkinezy (PLAI/RLAI: 6%/10%) [26, 27].

Chociaż w obu grupach pogorszenie stanu psychicznego było rzadkie, należało do najczęściej występujących objawów i występowało w zakresie od (PLAI/RLAI) 2,5%/2,1% do 14%/12% chorych. W badaniach nie stwierdzono różnic we wpływie obu leków na układ sercowo-naczyniowy ani na stężenia glukozy. Wysokie stężenia prolaktyny występowały częściej w czasie stosowania risperidonu (PLAI/RLAI: mężczyźni 31%/53%; kobiety 42%/51%) [26].

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że w długookresowym stosowaniu PLAI najistotniejsze mogą okazać się objawy metaboliczne i pozapiramidowe. Wyniki metaanalizy trwających do 3 miesięcy badań nad występowaniem objawów zespołu metabolicznego wykazały, że zwiększenie masy ciała po zastosowaniu PLAI jest znacznie mniejsze niż po stosowaniu innych LPPIIG, np. asenapiny czy iloperidonu [49]. Zmiany masy ciała nie były jednak istotne statystycznie. Zmiany w stężeniu cholesterolu były po wszystkich badanych lekach podobne. Statystycznie, lecz nie klinicznie, istotne zmiany stężenia glukozy były po PLAI większe niż po stosowaniu asenapiny.

Przeprowadzono także metaanalizę dotyczącą występowania późnych dyskinez (PD) po stosowaniu PLAI i paliperidonu podawanego doustnie [50]. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami stwierdzono, że częstość występowania PD po PLAI jest nieznacznie większa niż bezpośrednio po stosowaniu paliperidonu doustnie (0,18% vs 0,10%) i zmniejsza się w czasie długotrwałej terapii (-0,12% vs -0,05%). Częstość występowania późnych dyskinez w czasie stosowania PLAI była znacznie niższa niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych: roczne występowanie PD w czasie stosowania LPPIIG – 3,9%, LPPIG – 5,5%. Ogólnie ilość niepożądanych objawów pozapiramidowych w ocenie długoterminowej (powyżej 3 miesięcy) była większa w czasie doustnego podawania paliperidonu niż w przypadku podawania PLAI. W efekcie rzadziej stosowane były leki przeciwparkinsonowskie (12% vs 17%) [51]. W czasie stosowania PLAI nie stwierdzono także występowania zespołu poinfekcyjnego [52, 53].

Bezpieczeństwo leczenia PLAI zostało także potwierdzone w badaniu Berwaerts [20] trwającym 29 tygodni z fazą otwartą, w grupie 605 chorych na schizofrenię. W czasie długotrwałego leczenia PLAI podawanego co 3 miesiące wykazano stabilizację lub zmniejszenie objawów niepożądanych. W okresie zaślepienia objawy niepożądane występowały u 63% chorych leczonych PLAI i u 58% chorych otrzymujących placebo. Wśród objawów występujących częściej po PLAI stwierdzono: bóle głowy (PALI/PL: 9%/4%), zwiększenie masy ciała (9%/3%), zapalenie nosogardzieli (6%/1%) i akatyzję (4%/1%) [54]. W ostatnio opublikowanej metaanalizie stwierdzono, że z powodu dobrej tolerancji leku jest on bardziej akceptowany przez pacjentów niż inne leki przeciwpsychotyczne [19].

Wnioski

Paliperidon jest aktywnym metabolitem risperidonu, leku przeciwpsychotycznego od wielu lat z powodzeniem stosowanego w leczeniu psychoz. Palmitynian paliperidonu to postać leku o przedłużonym działaniu, wykazującego pewne istotne z punktu widzenia farmakologicznego i klinicznego różnice w działaniu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, także o przedłużonym działaniu. Skuteczność stosowania palmitynianu paliperidonu w zalecanych dawkach, mierzona zarówno zmniejszeniem nasilenia objawów, jak i wydłużeniem okresu poprawy, została udowodniona w wielu poprawnych metodologicznie badaniach klinicznych. Palmitynian paliperidonu ma szerokie zastosowanie w leczeniu schizofrenii, bywa także zalecany do leczenia wczesnych postaci choroby. Porównując bezpieczeństwo stosowania palmitynianu paliperidonu, częstość i nasilenie objawów niepożądanych nie różni się istotnie od placebo czy aktywnych komparatorów. Z powodu dobrej tolerancji leku palmitynian paliperidonu bywa chętniej akceptowany przez pacjentów niż inne leki przeciwpsychotyczne.

Piśmiennictwo

1. Jarema M, Wichniak A, Dudek A, Samochowiec J, Bieńkowski P, Rybakowski J. *Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 225–242.
2. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of psychopharmacology*. 4th edition. Washington, DC: The American Psychiatric Publishing; 2009.
3. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. *Pharmacology of risperidone (R64 766), a new antipsychotic with serotonin 5₂ and dopamine D₂ antagonist properties*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988; 244: 685–693.
4. Borison RL. *Risperidone pharmacokinetics*. J. Clin. Psychiatry 1994; 12: 46–48.
5. Chwieduk CM, Keating GM. *Paliperidone extended release: a review of its use in the management of schizophrenia*. Drugs 2010; 70: 1295–1317.
6. Gopal S, Vermeulen A, Nandy P, Ravenstijn P, Nuamah I, Buron Vidal JA. i wsp. *Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia*. Curr. Med. Res. Opin. 2015; 2: 1–12.
7. Dolder C, Nelson M, Deyo Z. *Paliperidone for schizophrenia*. Am. J. Health Syst. Pharm. 2008; 65(5): 403–413.
8. Gilday E, Nasrallah HA. *Clinical pharmacology of paliperidone palmitate a parenteral long-acting formulation for the treatment of schizophrenia*. Rev. Rec. Clin. Trials 2012; 7(1): 2–9.
9. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H. i wsp. *Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. Arch. Pharm. Res. 2013; 36(6): 651–659.
10. Burns MJ. *The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents*. Clin. Toxicol. 2001; 39(1): 1–14.
11. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. *Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic*. Am. J. Psychiatry 2003; 160(6): 1125–1132.

12. Nussbaum AM, Stroup TS. *Paliperidone palmitate for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2012; 38: 1124–1127.
13. Corena-McLeod M. *Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone*. Drugs R. D. 2015; 15(2): 163–174.
14. Mannens G, Huang ML, Meuldermans W. *Absorption, metabolism and excretion of risperidone in humans*. Drug. Metab. Dispos. 1993; 21(6): 1134–1141.
15. Heykants J, Huang ML, Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Van Beijsterveldt L. i wsp. *The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary*. J. Clin. Psychiatry 1994; 55(supl.): 13–17.
16. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G. i wsp. *Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction*. J. Clin. Psychopharmacol. 2002; 22(4): 419–423.
17. Owen RT. *Paliperidone palmitate injection: its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia*. Drugs Today (Barc.) 2010; 46(7): 463–471.
18. Markowitz M, Fu DJ, Levitan B, Gopal S, Turkoz I, Alphas L. *Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies*. Ann. Gen. Psychiatry 2013; 12(1): 22.
19. Gonzalez-Rodrigues A, Catalan R, Penades R, Garcia-Rizo C, Bioque M, Parellada E. i wsp. *Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy, and patient acceptability – a review*. Patient Prefer. Adherence 2015; 9: 695–706.
20. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A. i wsp. *Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial*. JAMA Psychiatry 2015; 72(8): 830–839.
21. Alphas L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmyer JP, Mao L, Rodriguez SC. i wsp. *Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76(5): 554–561.
22. Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG. i wsp. *Paliperidone palmitate vs oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia*. Schizophr. Res. 2015; 169(1–3): 393–399.
23. Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rencans E, Bez Y. i wsp. *Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2015; 58: 1–7.
24. Mc Evoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA. i wsp. *Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial*. JAMA 2014; 311(19): 1978–1987.
25. Li Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. *A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35(4): 1002–1008.
26. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D. i wsp. *A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012; 15(1): 107–118.
27. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B. i wsp. *A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adult with schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35(1): 218–226.

28. Voss EA, Ryan PB, Stang PE, Hough D, Alphas L. *Switching from risperidone long-acting injectable to paliperidone long-acting injectable or oral antipsychotics: analysis of a Medicaid claims database*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2015; 30: 151–157.
29. Kim SW, Chung YC, Lee JH, Kim SY, Bae KY, Kim JM. i wsp. *Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 27(5): 267–274.
30. Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. *Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden*. *J. Med. Econ.* 2012; 15(5): 844–861.
31. Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. *Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany*. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2013; 11(5): 509–521.
32. Einarson TR, Vicente C, Zilbershtein R, Piwko C, Bø CN, Pudas H. i wsp. *Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate versus olanzapine pamoate for chronic schizophrenia in Norway*. *Acta Neuropsychiatr.* 2013; 25(2): 85–94.
33. Einarson TR, Zilbershtein R, Skoupá J, Veselá S, Garg M, Hemels ME. *Economic and clinical comparison of atypical depot antipsychotic drugs for treatment of chronic schizophrenia in the Czech Republic*. *J. Med. Econ.* 2013; 16(9): 1089–1095.
34. Achilla E, McCrone P. *The cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review of economic evaluations*. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2013; 11(2): 95–106.
35. Citrome L, Kamat SA, Sapin C, Baker RA, Eramo A, Ortendahl J. i wsp. *Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States*. *J. Med. Econ.* 2014; 17(8): 567–576.
36. Na KS, Kim CE, Kim YS, Lee JI, Han WS, Kang UG. i wsp. *Effectiveness of paliperidone extended-release for patients with schizophrenia: focus on subjective improvement*. *Hum. Psychopharmacol.* 2013; 28(2): 107–116.
37. Mauri M, Mauri MC, Adami M, Reggiardo G, Giulio C. *Efficacy and tolerability of paliperidone ER in patients with unsatisfactorily controlled schizophrenia by other antipsychotics: a flexible-dose approach*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2015; 30(6): 329–337.
38. Jeong HG, Lee MS. *Long-acting injectable antipsychotics in first-episode schizophrenia*. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2013; 11(1): 1–6.
39. Heres S, Lambert M, Vauth R. *Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics*. *Eur. Psychiatry* 2014; 29(supl. 2): 1409–1413.
40. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D. i wsp. *Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia: A randomized clinical trial*. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(8): 822–829.
41. Üçok A, Saka MC, Bilici M. *Effects of paliperidone extended release on functioning level and symptoms of patients with recent onset schizophrenia: An open-label, single-arm, flexible-dose, 12-months follow-up study*. *Nord. J. Psychiatry* 2015; 69(6): 426–432.
42. Coppola D, Liu Y, Gopal S, Remmerie B, Samtani MN, Hough DW. i wsp. *A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia*. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 26.
43. Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Llorca PM, Cosar B. i wsp. *Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics*. *J. Psychopharmacol.* 2015; 29(8): 910–922.

44. Zhang F, Si T, Chiou CF, Harris AWF, Kim CY, Jahagirdar P. i wsp. *Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11: 657–668.
45. Bossie CA, Fu DJ, Sliwa JK, Ma YW, Alphas L. *Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial*. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2011; 1(4): 111–124.
46. Sliwa JK, Bossie CA, Fu DJ, Turkoz I, Alphas L. *Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012; 8: 375–385.
47. Takahashi N, Takahashi M, Saito T, Iizumi M, Saito Y, Shimizu H. i wsp. *Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; 9: 1889–1898.
48. Fu DJ, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Alphas L. *Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison*. *Int. Clin. Psychopharmacology* 2014; 29(1): 45–55.
49. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. *Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis*. *CNS Drugs* 2012; 26(9): 733–759.
50. Gopal S, Xu H, Bossie C, Burón JA, Fu DJ, Savitz A. i wsp. *Incidence of tardive dyskinesia: a comparison of long-acting injectable and oral paliperidone clinical trial databases*. *Intern. J. Clin. Pract.* 2014; 68(12): 1514–1522.
51. Gopal S, Liu Y, Alphas L, Savitz A, Nuamah L, Hough D. *Incidence and time course of extrapyramidal symptoms with oral and long-acting injectable paliperidone: a posthoc pooled analysis of seven randomized controlled studies*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; 9: 1381–1392.
52. Alphas L, Gopal S, Karcher K, Kent J, Sliwa JK, Kushner S. i wsp. *Are the long-acting intramuscular formulations of risperidone or paliperidone palmitate associated with post-injection delirium/sedation syndrome? An assessment of safety databases*. *Curr. Drug Saf.* 2011; 6(1): 43–45.
53. Novakovic V, Adel T, Peselow E, Lindenmayer JP. *Long-acting injectable antipsychotics and the development of postinjection delirium/sedation syndrome (PDSS)*. *Clin. Neuropharmacol.* 2013; 36(2): 59–62.
54. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V. i wsp. *A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(3): 235–244.

Adres: Marek Jarema
 III Klinika Psychiatryczna
 Instytut Psychiatrii i Neurologii
 02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 26.11.2015
 Zrecenzowano: 13.01.2016
 Otrzymano po poprawie: 11.04.2016
 Przyjęto do druku: 9.08.2016