

DUGODELUJUĆI ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE: PREDNOSTI I IZAZOVI TRETMANA DOSTUPNIH PREPARATA

Ana Munjiza Jovanović^{1,2}, Danica Milenković¹, Čedo Miljević^{1,2},

¹ Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Ana Munjiza Jovanović,
Dnevna bolnica za adolescente, Institut za Mentalno Zdravlje,
Milana Kašanina 3, 11000 Beograd

E-mail adresa: ani_0902@yahoo.com (Munjiza-Jovanovic A.)

DOI 10.5937/engrami47-57138

Primljeno / Received: 28. feb. 2025.

Prihvaćeno / Accepted: 11. maj. 2025.

Objavljeno na internetu / Online first: 13. avg. 2025.

Sva prava zadržana (c) 2025 Engrami



Ovaj rad je pod Creative Commons Autorstvo-Deli pod istim uslovima 4.0 međunarodnom licencom.
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

APSTRAKT

Dugodelujući antipsihotici su razvijeni u drugoj polovini dvadesetog veka kao važni element u procesu deinstitalizacije psihijatrijskih pacijenata. Danas je njihova uloga značajna i u poboljšanju komplijanse, postizanju stabilne koncentracije leka u plazmi ali i prevencije relapsa i unapređenju kognitivnog funkcionisanja kod hroničnih pacijenata. Iako je unazad dve decenije registrovana nekolicina dugodelujućih preparata druge i treće generacije antipsihotika, u našoj sredini su trenutno registrovana samo četiri preparata: dugodelujući risperidon mikrosvere baziran na in situ mikropartikulama (ISM); paliperidon palmitat formulacije na jedan i tri meseca. Ovaj pregledni rad ima za cilj da prikaže njihovu farmakokinetiku i farmakodinamiku, kliničku efikasnost, neželjene efekte i izazove pri titraciji i međusobnoj zameni ovih preparata.

Ključne reči: dugodelujući antipsihotici; risperidon mikrosvere, risperidon ISM, paliperidon-palmitat

LONG-ACTING SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTICS: ADVANTAGES AND CHALLENGES OF AVAILABLE TREATMENTS

Ana Munjiza Jovanović^{1,2}, Danica Milenković¹, Čedo Miljević^{1,2}

¹ Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

² University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Long-acting injectable antipsychotics were developed in the second half of the twentieth century as an important element in the deinstitutionalization process of psychiatric patients. Today, their role is significant in improving compliance, achieving stable drug concentrations in plasma, preventing relapses, and enhancing cognitive functioning in chronic patients. Although several long-acting second- and third-generation antipsychotic preparations have been registered over the past two decades, only four preparations are currently registered in our region: long-acting risperidone microspheres and in situ microparticle-based (ISM) formulations; paliperidone palmitate formulations for one and three months. This review aims to present their pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficacy, side effects, and challenges in titration and interchangeability of these preparations.

Keywords: long-acting antipsychotics; risperidone microspheres; risperidone ISM; paliperidone palmitate.

UVOD

Dugodelujući antipsihotici razvijeni su 1966. godine, na inicijativu G. R. Danielsa. Prvi dugodelujući antipsihotik bio je flufenazin enantat, a osamnaest meseci kasnije, usledio je flufenazin dekanat. Drugi dugodelujući depo preparati antipsihotika prve generacije uvedeni su brzo jedan za drugim tokom '60-ih i '70-ih godina dvadesetog veka ^[1].

Istorijski kontekst u kome su nastali dugodelujući antipsihotici od velikog je značaja za njihov razvoj. Uvođenjem hlorpromazina tokom '50-ih godina dvadesetog veka, psihijatri su prepoznali da nisu sve tegobe i rezultujući invaliditet kod obolelih od shizofrenije suštinski deo same bolesti, već je deo posledica produženih hospitalizacija u restriktivnim i sterilnim institucijama, što su potvrdila istraživanja poput Wing & Brown-ovih utvrdivši da kod žena koje se leče od shizofrenije socijalni uslovi u ustanovi u kojoj borave utiču na njihovo psihičko stanje ^[2]. Psihijatrijske ustanove su počele da se menjaju, usvajale su karakteristike terapijskih zajednica, sve veći broj pacijenata bio bi otpušten kući. Drugim rečima psihijatrijske bolnice su prestajale da budu azili. U toj atmosferi socijalne promene psihijatrijskog lečenja javili su se novi farmakološki preparati, i započinje i razvoj dugodelujućih antipsihotika. Uprkos tome što su objedinjavali rešenja za niz opisanih potreba neki od uticajnih psihijatara tog doba snažno su argumentovali protiv dugodelujućih antipsihotika bojeći se izraženih neželjenih efekata. Ipak, nekoliko okolnosti prevagnulo je i podstaklo prihvatanje i razvoj dugodelujućih antipsihotika. Pre svega akumulacija dokaza o tome da su svi pacijenti, ne samo psihijatrijski, koji duže treba da uzimaju lekove, skloni problemima sa komplijansom ^[3].

Serijski duplo slepih prospektivnih studija potvrdila je značaj dugodelujućih antipsihotika u shizofreniji ^[4,5,6]. Poredeći oralni preparat i injekcije dugodelujućeg flufenazina, Hogarty sa saradnicima je pokazao da su stope relapsa značajno veće za pacijente na oralnoj formulaciji ^[4]

Propisivanje dugodelujućih antipsihotika kao terapija održavanja u ambulantnom tretmanu nastavila je da raste širom sveta, u nekim zemljama više nego u drugim ^[7]. Promene u sistemu psihijatrijskog lečenja sredinom dvadesetog veka su podstakle primenu depo preparata, ali je takođe, i primena depo preparata dodatno uticala na promenu sistema psihijatrijskog lečenja, doprinoseći razvoju tretmana u zajednici. Moglo bi se reći da su dugodelujući preparati omogućili da ti pacijenti funkcionišu u zajednici zbrinuti u vanbolničkom lečenju ^[1]. Međutim neželjeni efekti koji su ovi preparati imali ali i stigmatizacija koju je njihovo propisivanje imalo (“lekovi za neposlušne, nesaradljive pacijente te pacijente koji ne reaguju na oralne lekove”) snažno je uticala na spremnost pacijenata da private njihovu primenu.

Uvođenje antipsihotika druge generacije dovelo je pada interesovanja za klasične depo preparate. Interesovanje za dugodelujuće preparate je ponovo zaživelo nakon 2003. godine, kada su odobreni prvi dugodelujući preparati antipsihotika druge generacije. Dugodelujući oblici četiri različita leka su odobreni u deceniji između 2003. i 2013. godine – risperidon u četiri formulacije (risperidon mikrosfere, risperidon polimer, risperidon baziran na in situ mikropartikulama (ISM) i risperidon kopolimer); paliperidon palmitat (1-mesečni PP1M, 3-mesečni PP3M i 6-mesečna formulacija PP6M); olanzapin palmoat i aripiprazol u tri formulacije – aripiprazol monohidrat, aripiprazol lauroksil, i aripiprazol lauroksil u obliku nanokristalne disperzije. U našoj sredini su trenutno registrovani paliperidon palmitat i dugodelujući risperidon.

PREDNOST DUGODELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA NOVIJIH GENERACIJA

Jedna od glavnih razlika između depo preparata antipsihotika prve generacije i dugodelujućih antipsihotika druge odnosno treće generacije je to što aktivna supstanca nije esterifikovana sa masnom kiselinom, i nije u uljanom rastvoru. Dugodelujući risperidon je u biodegradabilnim mikrosferama, a ostala tri (paliperidon, olanzapin i aripiprazol) su soli ili

mikrokristalne čestice u vodenom rastvoru. Jedni od drugih se razlikuju po intervalu između injekcija, potrebi za oralnom suplementacijom na početku tretmana i koristi od prve doze na početku lečenja u cilju promptnijeg dostizanja stabilne koncentracije ⁽¹⁾.

Dugodelujući antipsihotici druge generacije imaju nekoliko prednosti u odnosu na prvu generaciju dugodeljućih antipsihotika ^[8]. Druga generacija dugodeljućih AP je obično povezana sa nižim rizikom od ekstrapiramidalnih simptoma, kao što su tremor, ukočenost i tardivna diskinezija ^[9, 10]. Takođe, dugodeljući AP novijih generacija mogu biti efikasniji u poboljšanju negativnih simptoma i poboljšaju kognitivnog funkcionisanja kod pacijenata, dok AP prve generacije mogu negativno uticati na kogniciju. Pacijenti bolje tolerišu nove generacije dugodeljućih preparata, što može doprineti boljoj adherenci. Osim toga, druga i treća generacija dugodeljućih antipsihotika ima širu paletu primene: osim kod psihoza i kod afektivnih poremećaja, kao i fokus koji se stavlja na ranije faze bolesti ^[11, 12]. Iako druga generacija AP može imati metaboličke nuspojave, kao što su povećanje telesne mase i rizik od insulinske rezistencije ^[13, 14], određeni dugodeljući AP novije generacije imaju povoljniji metabolički profil, mada je važno napomenuti da izbor između njih treba biti individualizovan, uzimajući u obzir specifične potrebe i reakcije pacijenta na lečenje.

Uvođenje dugodeljućih depo preparata druge generacije daje odgovor i na nove terapijske ciljeve – u pitanju nije samo prevencija relapsa usled nekomplijantnosti, već dostizanje konstatnih nivoa leka u plazmi što omogućava smanjenje neželjenih efekata nastalih kao posledica visokih koncentracija u plazmi, i gubitka efikasnosti usled nedovoljnih nivoa leka u plazmi ^[15]. Takođe, terapijski cilj nije ograničen na kontrolu akutnih simptoma, već i poboljšanje negativnih simptoma i kognitivnih deficita, koji su zapravo ključni prognostički faktori ^[1, 16]. Lekari bi trebalo da preferiraju dugodeljuće injekcione antipsihotike za pacijente sa rekurentnim psihotičnim poremećajima kako bi smanjili stopu ponovnog prijema u bolnicu, poboljšali kvalitet života i smanjili finansijsko opterećenje povezano sa zdravstvenom zaštitom

[17]. Preporuke vodiča Američkog udruženja psihijatara iz 2020. godine sugerišu korišćenje dugodelujućih injekcionih antipsihotika (DIA) za pacijente koji su u riziku ili smanjene komplijantnosti u pridržavanju terapije [18]. Uprkos svim dokumentovanim benefitima, njihov potencijal je i dalje nedovoljno iskorišćen u kliničkoj praksi. [19]

PREPREKE U KORIŠĆENJU DUGODELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA

Uprkos svim prednostima, barijere pri upotrebi dugodelujućih injekcionih antipsihotika su i dalje veoma prisutne. Neki pacijenti i lekari smatraju da je upotreba dugodelujućih antipsihotika prisilna i stigmatizujuća, a pored toga psihijatri često navode i averziju pacijenata prema iglama [20]. Visoke cene preparata dugodelujućih AP druge generacije takođe mogu predstavljati finansijsku prepreku za zdravstvene sisteme i privatnu praksu. Nedovoljna zastupljenost u kliničkim smernicama, uprkos dokazanoj efikasnosti i sigurnosti u kliničkim ispitivanjima, dodatno otežava njihovu primenu. Ostale prepreke uključuju potrebu za dodatnim resursima za primenu, smanjenu fleksibilnost koja otežava titraciju doze, te izazove u praćenju i upravljanju nuspojavama. Takođe, nedovoljno je istraženih oblasti, kao što su indikacije za specifične profile pacijenata, komorbiditeti, primena kod posebnih populacija (deca, adolescenti, stariji, trudnice), i smernice za prelazak s jednog dugodelujućeg preparata na drugi [21].

Usled nedostatka doslednih preporuka među različitim smernicama, izbor ovih preparata treba da bude rezultat zajedničke odluke lekara i pacijenta, u skladu sa njihovim preferencijama i kliničkim karakteristikama.

TRETMAN RISPERIDONOM PRODUŽENOG DEJSTVA

Kod nas su aktuelno registrovana dva preparata dugodelujućeg risperidona: risperidon mikrosfere- Rispolept Consta® i risperidon baziran na in situ mikropartikulama (ISM) - Okedi®.

Dugodelujući risperidon mikrosfere

Risperidon baziran na mikrosferama predstavlja dugodelujući antipsihotik u formi depo preparata za intramuskularnu primenu, dostupan kao prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem u dozama 25, 37,5 ili 50 mg. Aktivna supstanca risperidona u obliku praška je inkorporirana u mikrosfere laktid-glikoid polimera. Mikrosfere se sporo razlažu i ravnomerno otpuštaju aktivni lek što omogućava održavanje terapijskog efekta jedne doze tokom 2 nedelje [22]. Stabilna plazma koncentracija se postiže sporim oslobađanjem leka tokom 3 nedelje, sa najvećom koncentracijom u periodu od 4-6 nedelja (nakon 2 odnosno 3 aplikacije depo preparata), a potom u 7. nedelji koncentracija postepeno opada. Stoga je neophodna dodatna titracija per os risperidonom prve 3 nedelje tabletama ili oralnom solucijom [22, 23].

Prema preporukama Gefvert i saradnika nakon injekcija od 25, 50 i 75 mg na 44 dan ili 71 dan, okupiranost D2 receptora je iznosila od 25-48%, 59-83% i 62-72% redom, dok su nivoi aktivne supstance u plazmi bili u rasponu od 4,4-8,8, 15,0-31,1 i 22,5-26,3 ng/ml [24]. Stoga su preporuke da se pacijentima koji uzimaju 3 mg ili manje oralnog risperidona preporučuje doza od 25 mg Rispolept Consta, dok za pacijente na višim dozama oralnog risperidona treba razmotriti primenu većih doza Rispolept Consta, poput 37,5 mg.

Ovaj preprat dugodelujućeg risperidona je u kliničkim stuidama pokazao efikasnost kod pacijenta sa hroničnim psihotičnim poremećajem. Studija Lasser-a i saradnika je pokazala na 336 pacijenata koji se leče od shizofrenije da su tokom jedne godine administarcije Rispolept Conste® u dozi od 25-75mg i.m. pacijeti pokazali značajno poboljšanje na PANSS skali od

20% do 50%, kao i na CGI skali, uz redukciju ekstrapiramidalnih neželjenih efekata ^[25]. Takođe, pozitivni rezultati su pokazani i kod bipolarnog poremećaja, prvenstveno kod maničnih epozida ^[26].

Pregledni rad Keith-a iz 2009 navodi da je do 5% pacijenata prekinulo tretman usled neželjenih efekata ^[27]. Među najčešćim neželjenim dejstvima izdavaju se ekstrapiramidalni neželjeni efekti od 10% do 29%, dobijanje na težini od 0,5kg do 2kg tokom 12 nedelja, anksioznost oko 24%, insomnija preko 20% i depresija oko 14%.

Dugodelujući risperidon baziran na in situ mikropartikulama (ISM)

Risperidon ISM je dostupan kao prašak i rastvarač koji se mešaju kako bi se napravila suspenzija za injekciju s produženim oslobađanjem, u dozama od 75 mg i 100 mg. Koristi inovativnu ISM® (In Situ Matrix) tehnologiju koja omogućava da stabilni terapijski nivoi risperidona u plazmi budu postignuti već prvog dana, bez potrebe za dodatnim oralnim dozama ili početnim busterima. Ova tehnologija omogućava kombinaciju brzog i produženog oslobađanja leka, što rezultira nižom prosečnom dnevnom dozom u poređenju s oralnim tretmanima, osiguravajući dugotrajnu podnošljivost i visok stepen efikasnosti u lečenju šizofrenije u svim njenim fazama ^[28].

Tehnologija ISM® funkcioniše uz pomoć polimernog matriksa koji se formira na mestu primene, vezujući risperidon. Nakon što se lek pripremi, suspenzija omogućava brzo i kontrolisano oslobađanje tokom 28 dana. Zbog slobodne frakcije risperidona koja brzo ulazi u krvotok, terapijska koncentracija se postiže već dva sata nakon injekcije, dok se lek istovremeno kontinuirano oslobađa tokom celog meseca ^[29].

Risperidon ISM 75mg pokazao je farmakokinetičke parametre koji su uporedivi sa onima postignutim ponovljenom oralnom primenom risperidona u dozama od 3 mg dnevno ^[30]. Prema

nekim autorima doza od 4mg po danu ili veća risperidona per os odgovara mesečnoj dozi risperidona ISM 100mg.

Nekoliko studija je pokazalo efikasnost ovog preparata kod pacijenata sa akutnom egzacerbacijom shizofrenije odnosno: studije su pokazale značajno poboljšanje u poređenju sa placebom, ukupnim skorom na skali za pozitivne i negativne sindrome, kao i na podskalama [21,28,30].

Najčešće prijavljene neželjene reakcije za doze od 75 mg i 100 mg risperidona ISM bile su povišen nivo prolaktina u krvi (9,0% i 14,4%), glavobolja (6,3% i 3,4%), hiperprolaktinemija (5,6% i 8,9%) i povećanje telesne težine (3,5% i 4,1%). Generalno su pacijenti dobro podnosili lek, a učestalost neželjenih efekata odgovara onima opserviranim pri administraciji drugih formi risperidona [23,31].

TRETMAN PALIPERDON PALMITATOM PRODUŽENOG DEJSTVA

Kao aktivni metabolit risperidona, paliperidon je kod nas dostupan kao paliperidon palmitat 1-mesečni (PP1M) – Xeplion® i paliperidon palmitat 3-mesečni (PP3M) – Trevicta®.

Paliperidon palmitat 1-mesečno je suspenzija za injekcije za intramuskularnu primenu (PP1M) je u Evropi odobren od 2007. u lečenju shizofrenije, i 2009. za lečenje shizoafektivnog poremećaja u u opsegu doza od 25–150 mg mesečno [32]. Deltoidne injekcije prvog (150 mg) i osmog dana $\pm$ 4 (100 mg) su preporučuje se kao početni režim lečenja, kako bi se brzo postići odgovarajuću koncentraciju u plazmi. Treća doza leka treba da se primeni jedan mesec nakon druge početne doze. Preporučena mesečna doza za održavanje je 75 mg; neki pacijenti mogu imati koristi od manjih ili većih doza u preporučenom rasponu od 25 mg do 150 mg na osnovu individualnog podnošenja i/ili efikasnosti. Oralna suplementacija nije neophodna, iako bi neki pacijenti mogli imati korist [33, 34]. Prethodna doza od 3mg paliperidona per os odgovara dozi

25-50mg paliperidon-palmitata; doza od 6mg paliperidona per os odgovara dozi od 75mg PP1M, 9mg paliperidona u obliku tablete odgovara dozi od 100mg dugodelujućeg oblika i 12mg per os paliperidona odgovara dozi od 150mg jednom mesečno ^[35].

Tromesečna injekcija paliperidon palmitata (PP3M) je u Evropi registrovana 2014-e za tretman shizofrenije, kod pacijenata koji su prethodno stabilizovani najmanje 4 meseca na PP1M ^[33]. Preparat je dostupan kao suspenzija sa produženim oslobađanjem za injekcije u napunjenim špricima (175 mg, 263 mg, 350 mg i 525 mg). Doze tromesečnog dugodelujućeg paliperidona odgovaraju jednomesečnim doza (50mg, 75mg, 100mg i 150mg). Produženo oslobađanje podrazumeva oslobađanje tokom nekoliko meseci nakon ubrizgavanja ^[36]. Pik koncentracije u plazmi se postiže 23-34 dana nakon injekcije PP3M, a poluživot formulacije je 2-4 meseca ^[37].

Pregledni rad iz 2015-e koji je analizirao 18 studija PP1M kod pacijenata sa shizofrenijom, je istakao da je nekoliko studija pokazalo superiornost PP1M nad placebom i sličnu efikasnost i podnošljivost u poređenju sa dugodelujućim injekcionim risperidonom ili oralnim paliperidonom sa produženim oslobađanjem ^[38]. Šrajner i kolege su izvestile da je više od dve trećine neakutnih pacijenata koji su neuspešno lečeni oralnim antipsihoticima, po prevđenju na PP1M pokazalo poboljšanje psihotičnih simptoma i funkcionalnost nakon 6 meseci lečenja ^[39]. Podaci iz pragmatičnih randomizovanih kliničkih ispitivanja i opservacionih studija su pokazali da je PP1M superiorniji od oralnih antipsihotika u odlaganju recidiva ili u uspešnosti lečenja ^[40]. Pokazalo se da PP3M nije inferiorniji u odnosu na PP1M, sa sličnim stopama recidiva u obe grupe, kao i da su PP3M i PP1M postigli uporedive simptomatske i funkcionalne remisije tokom dvostruko slepih faza ^[41].

Dugodelujući paliperidon je klinički dobro tolerisan od strane pacijenata, uz najčešće neželjene efekte povezane sa ekstrapiramidnim simptomima kod oko 6% pacijenata tokom

dvostruko slepe faze, i niskom incidencom neželjenih događaja povezanih sa ekstrapiramidnim simptomima paliperidon palmitata. Incidenca potencijalno neželjenih događaja povezanih sa prolaktinom bila je 3% tokom otvorenog perioda pre randomizacije. Dugotrajno izlaganje paliperidon palmitatu nije bilo povezano sa daljim povećanjem koncentracije prolaktina. Procenat pacijenata koji su dobili najmanje 7% svoje osnovne težine je bio oko 6%, dok je dugotrajno izlaganje paliperidon palmitatu bilo povezano sa relativno malim povećanjem telesne težine. Neželjeni događaji u vezi sa mestom injekcije javljali su se retko tokom studije i uglavnom su bili blagi po intenzitetu ^[42]. Sveukupno, bezbednost i podnošljivost PP3M su slični onima za 1-mesečnu formulaciju ^[37,43].

PRAKTIČNI IZAZOVI TITRACIJE DUGODELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA DRUGE GENERACIJE

Dugodelujući risperidon mikrosfere

Pre svega ukoliko pacijent nikada nije primao oralni risperidon, potrebna je primena istog u cilju isključivanja postojeće alergije na risperidon. Kod pacijenata koji imaju istoriju lečenja risperidonom prva injekcija dugodelujućeg risperidona mikrosfere se može dati u terminu naredne zakazane injekcije dugodelujućeg antipsihotika prve generacije, u adekvatnoj ekvivalent dozi. Za pacijente koji su prethodno bili na depo preparatima klasičnih antipsihotika nije potrebna dodatna oralna suplementacija risperidonom osim u slučaju proboja/relapsa simptoma ^[44]. Ukoliko pacijent propusti dozu leka u periodu od oko 4 nedelje, treba mu što pre ordinirati novu dozu, no ako prodje više od 6 nedelja doziranje treba početi kao za prvu injekciju sa suplementacijom per os risperidona prve 3 nedelje ^[27]. Za pacijente koji su na polifarmaciji antipsihotika, prilikom uvođenja dugodelujućeg risperidona, postepeno treba isključivati druge antipsihotike dok se ne postigne željeni cilj da je pacijent samo na monoterapiji dugodelujućeg antipsihotika, ukoliko klinička slika to dozvoljava. Neki kliničari

savetuju postepeno isključivanje drugih preparata pre uvođenja dugodelujućeg risperidona, dok drugi to čine kasnije. Moguća je i kombinacija sa per os terapijom za pacijente koji ne postižu stabilnu remisiju samo na depo preparatu.

Dugodelujući risperidon IMS

Pacijenti sa istorijom prethodnog odgovora na risperidon koji su trenutno stabilizovani oralnim antipsihoticima (blagi do umereni psihotični simptomi) mogu se prebaciti na dugodelujući risperidon ISM bez prethodne titracije. Kod pacijenata koji su kandidati za primenu ovog leka i nisu prethodno lečeni risperidonom, podnošljivost i odgovor na risperidon moraju biti potvrđeni primenom risperidona oralnim putem pre početka terapije dugodelujućim preparatom risperidona ISM. Preporučuje se da dužina perioda titracije bude najmanje 14 dana. Preporučene doze oralno primenjenog risperidona i doze depo preparata potrebne da se održi slična izloženost aktivnoj supstanci u stanju dinamičke ravnoteže su navedene u prethodnom pasusu: 3 mg dnevno risperidona odgovara 75mg ISM preparata i 4mg pro die ili veća doza odgovara dozi od 100mg ISM risperidona ^[30].

Prevođenje pacijenata koji su prethodno bili na dugodelujućem preparatu risperidona mikrosfere je takođe jednostavno. Dvonedeljna injekcija risperidona mikrosfere u dozi 25mg i 37,5mg odgovara dozi od 75mg risperidona ISM na 4 nedelje, dok doza od 50mg risperidona mikrosfere na 2 nedelje odgovara dozi od 100mg risperidona ISM na 4 nedelje.

Prevođenje pacijenata sa dugodelujućeg paliperidon palmitata na dugodelujući risperidon (ili mikrosfere ili ISM) se radi bez prethodne pripreme kako je paliperidon aktivni metabolit risperidona. Dnevne doze leka se individualno prilagođavaju prema kliničkom stanju pacijenta, sa gornjom granicom od 50 mg na svake 2 nedelje, odnosno 100mg risperidona ISM na 4 nedelje. Početna doza risperidona je je ekvivalentna mesečnoj dozi paliperidona: 50mg dugodelujućeg jednomesečnog paliperidona odgovara dozi od 25mg risperidona mikrosfere na

2 nedelje, odnosno 75 mg risperidona ISM na 4. nedelje. Kod pacijenta koji primaju 75mg PP1M, ukoliko se ukaže potreba prema kliničkoj slici i individualnim karakteristikama pacijenta, ekvivalentne doze prevođenja su 37,5mg risperidona mikrosfere na 2 nedelje, odnosno 75mg risperidona ISM na 4 nedelje. Analogne doze PP1M od 100mg na IV nedelje odgovaraju dozama od 50mg dugodelujućeg risperidona mikrosfere 50mg na 2 nedelje i 100mg depo preparata risperidona ISM na 4 nedelje ^[45,46]. Za dozu PP1M od 150 mg na IV nedelje, aktuelno nema jasnih smernica za prevođenje na dugodelujuće preparate risperidon. Prednost dugodelujućeg preparata risperidona ISM je što ne zahteva oralnu titraciju risperidonom pri uvođenju kao preparat mikrosfere, i što prva injekcija postiže stabilnu dozu i ne zahteva četvornedeljni protokol, kao kod preparata dugodelujućeg paliperidona.

Dugodelujući paliperidon pamitat produženog dejstva (PP1M i PP3M)

Za prevođenje sa dugodelujućih preparata risperidona na depo preparate paliperidona su smernice za doze navedene u prethodnom odeljku, uz napomenu da su u Tabeli 1. date i ekvivalente doze za PP3M. Pacijenti koji se prevode na dugodelujući paliperidon na dan kad su trebali da prime preparat risperidona započinju tretman PP1M-om putem intramuskularne injekcije u deltoidni ili glutealni mišić. Nakon toga PP1M treba nastaviti sa primenom jednom mesečno. Nije potreban jednonedeljni početni režim doziranja intramuskularnim injekcijama (1. odnosno 8. dana). Doza PP1M treba da bude u ekvivalentnim dozama prethodnog aplikovanog dugodelujućeg risperidona. Nakon toga nastaviti mesečno ordiniranje PP1M. Na injekcije paliperidon palmitata koje se primenjuju jednom na svaka 3 meseca mogu biti prevedeni pacijenti koji su odgovarajuće lečeni paliperidon palmitatom u obliku 1-mesečne injekcije (najmanje četiri meseca) ^[47, 48]. Terapiju PP3M treba započeti u vreme sledeće zakazane doze paliperidon palmitata u obliku 1-mesečne injekcije ($\pm$ 7 dana). Doza PP3M treba da se zasniva na prethodnoj dozi paliperidon palmitata u obliku 1-mesečne injekcije, primenom 3,5 puta veće doze. Direktno prevođenje sa dugodelujućih oblika risperidona na PP3M se ne

preporučuje! Pri prevođenju sa dugodelujućih antipsihotika prve generacije na paliperidon palmitat u obliku 1 mesečne injekcije važe smernice koje su napisane kod dugodelujućeg risperidona. Direktno prevođenje sa klasičnih depo antipsihotika na PP3M se, takođe, ne preporučuje!

(Mesto za tabelu 1)

BUDUĆNOST ADMINISTRACIJE DUGODELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA

Napravićemo osvrt ka dugodelujućim preparatima koji su registrovani od strane evropske agencije za lekove, i očekujemo da u skorijoj budućnosti postanu deo naše kliničke prakse. Indikacija za primenu ovih preparata jeste lečenje shizofrenije.

Olanzapin: Dugodelujući preparat olanzapina se proizvodi samo jedinoj formulaciji – kao olanzapin pamoat. Olanzapin pamoat nailazi na ređu primenu u odnosu na druge dugodelujuće preparate zbog retkog ali opasnog neželjenog dejstva u vidu pojave post-injekcionog delirijuma/sedacije, zbog koga se olanzapin-pamoat prima u bolničkim uslovima uz zahtev vremnski određenog praćenja pacijenta ^[49].

Dugodelujući preparati aripriprazola: Ovaj antipsihotik treće generacije se koristi u lečenju psihotičnih poremećaja, ali i kao terapija održavanja bipolarnog poremećaja tipa I. Postoje tri formulacije: aripriprazol monohidrat, aripriprazol lauroksil I aripriprazol lauroksil disperzija nanočestica. Kontraindikacija za primenu dugodelujućeg aripriprazola je psihotična simptomatologija koja je povezana sa demencijom zbog povećanog rizika od cerebrovaskularnog insulta kod ovih pacijenata ^[50].

Paliperidon palmitat formulacija za aplikaciju na šest meseci (PP6M): Formulacija paliperidon palmitata koja se primenjuje na 6 meseci (PP6M) je indikovana u lečenju pacijenata koji su primili minimum 4 doza PP1M ili 1 dozu PP3M. Studije pokazuju da PP6M nije pokazao

superiornost u odnosu na PP3M po pitanju efikasnosti, ali je značajno da su spektar i učestalost neželjenih dejstava slični kao i kod PP3M i PP1M ^[51].

ZAKLJUČAK

Dugodelujući antipsihotici druge generacije su unapredili farmakoterapijske mogućnosti i uveli brojne brojne prednosti u odnosu na oralne antipsihotike odnosno klasične dugodelujuće antipsihotike: prevencija relapsa usled nekomplijantnosti, postizanje stabilnih koncentracija leka u plazmi, poboljšanje negativnih simptoma i kognitivnih deficita, širi spektar delovanja i veću udobnost ordiniranja depo preparata. Naše su preporuke da kliničari trebaju razumeti jedinstvene farmakokinetičke karakteristike ovih preparata, te da optimizuju njihovo ordiniranje pacijentima zavisno od individualnih i kliničkih karakteristika. Nedovoljna preskripcija dugodelujućih preparata uz dobro poznavanje njihovih karakteristika nam otvara nove mogućnosti postizanja funkcionalnog oporavka kod pacijenata koji su do sada ostali bez adekvatnog odgovora na per os terapije.

SUKOB INTERESA: Ni jedan od autora nema konflikt interesa.

LITERATURA / LITERATURE

1. Crocq MA. Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie [A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia]. *Encephale*. 2015; 41(1):84-92. French. Doi: 10.1016/j.encep.2014.12.002.
2. Wing, JK, Brown, GW. Social treatment of chronic schizophrenia: a comparative study of three mental hospitals. *J Ment Sci* 1961; 107:847–61.
3. Ley P, Spelman MS. Communicating with the Patient. Staples Press.1667; 37–78.
4. Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry*. 1979; 36:1283–94. Doi:10.1001/archpsyc.1979.01780120013001.
5. Hogarty GE, Ulrich R, Goldberg SC. Sociotherapy and the prevention of relapse among schizophrenic patients. In *Evaluation of Psychological Therapies* (eds Spitzer, RL, Klein, DF): Johns Hopkins University Press; 1976; 285–93. PMID: 177968.
6. Pietzcker A, Gaebel W, Kopcke W, Linden M, Muller P. A German multicenter study on the neuroleptic long-term therapy of schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19:161–6 Doi: 10.1016/0022-3956(93)90059-B.
7. Kissling W (ed). Neuroleptic relapse prevention. In *Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia* Springer; 1991; 50–2. Doi: 10.1007/978-3-642-86922-8_12.
8. Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev Res*. 2016 Nov; 77(7):357-367. Doi: 10.1002/ddr.21337.
9. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia. A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013; 382:951–962. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

10. Nikolić-Kokić A, Tatalović N, Miljević Č et al. Antipsychotic Drug-Mediated Adverse Effects on Rat Testicles May Be Caused by Altered Redox and Hormonal Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 8; 23(22):13698. Doi: 10.3390/ijms232213698.
11. Ostuzzi G, Mazzi MA, Terlizzi S et al. STAR Network Investigators. Factors associated with first- versus second-generation long-acting antipsychotics prescribed under ordinary clinical practice in Italy. *PLoS One*. 2018 Aug 2; 13(8):e0201371. Doi: 10.1371/journal.pone.0201371.
12. Miljević ČD, Vuković PG, Munjiza-Jovanović A. Clinical challenges in the dosing and titration of cariprazine. *Front Psychiatry*. 2024; 15:1427482. Doi: 10.3389/fpsyt.2024.1427482.
13. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9657):31–41 Doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
14. Miljević C, Nikolić-Kokić A, Saicić ZS et al. Correlation analysis confirms differences in antioxidant defence in the blood of types I and II schizophrenic male patients treated with anti-psychotic medication. *Psychiatry Res*. 2010; 178(1):68-72. Doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.038.
15. Miljević ČD, Nikolić-Kokić A, Blagojević D et al. Association between neurological soft signs and antioxidant enzyme activity in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2018; 269:746-752. Doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.009.
16. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(10):957–965. Doi: 10.4088/JCP.13r08440.
17. Patel RS, Tankersley WE. Real-world Effectiveness of Long-Acting Injectable (LAI) Antipsychotics to Reduce 90-day and Annual Readmission in Psychotic Disorders: Insights

from a State Psychiatric Hospital. *CNS Spectrums*. 2021; 1–19. Doi10.1017/s109285292100050x.

18. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(9):868–872. Doi10.1176/appi.ajp.2020.177901.

19. Correll CU, Citrome L, Haddad PM et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(Suppl 3):1–24. Doi: 10.4088/JCP.15032su1.

20. Citrome L, Belcher E, Stacy S, Suett M, Mychaskiw M, Salinas GD. Management of schizophrenia with long-acting injectable antipsychotic medications: an assessment of the educational needs of clinicians. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022; 18:111–23 Doi: 10.2147/NDT.S326299.

21. Álamo C. Risperidone ISM as a New Option in the Clinical Management of Schizophrenia: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2022; 39(11):4875–4891. Doi: 10.1007/s12325-022-02299-8. Epub 2022 Sep 1.

22. Jašović-Gašić M, Ivković M, Damjanović A, Paunović V. Nove mogućnosti u dugotrajnoj terapiji shozofrenih pacijenata: dugodelujući risperidone (rispolept consta). *Engrami* 2004; 26(12): 107–110.

23. Knox ED, Stimmel GL. Clinical review of a long-acting, injectable formulation of risperidone. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26(12):1994–2002. Doi: 10.1016/j.clinthera.2004.12.009.

24. Gefvert O, Eriksson B, Persson P et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8(1):27–36. Doi: 10.1017/S1461145704004924.

25. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Baldessarini RJ. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005; 8(3):427-38. Doi: 10.1017/S1461145705005225.
26. Malempati RN, Bond DJ, Yatham LN. Depot risperidone in the outpatient management of bipolar disorder: a 2-year study of 10 patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008; 23(2):88-94. Doi: 10.1097/YIC.0b013e3282f2b4c5.
27. Keith S. Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders: focus on efficacy, safety and cost-effectiveness. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(1):9-31. Doi: 10.1586/14737175.9.1.9.
28. Correll CU, Litman RE, Filts Y et al. Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM in schizophrenic patients with an acute exacerbation. *NPJ Schizophr.* 2020; 6(1):37 Doi: 10.1038/s41537-020-00127-y.
29. Clark I, Taylor D. Newer formulations of risperidone: role in the management of psychotic disorders. *CNS Drugs.* 2020; 34(8):841–52 Doi: 10.1007/s40263-020-00735-3.
30. Anta L, Llaudo J, Ayani I, Martínez J, Litman RE, Gutierrez I. A phase II study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of Risperidone ISM multiple intramuscular injections once every 4 weeks in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018; 33(2):79–87 Doi: 10.1097/YIC.0000000000000203.
31. Llaudó J, Anta L, Ayani I, Martínez J et al. Phase I, open-label, randomized, parallel study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of one intramuscular injection of risperidone ISM at different dose strengths in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (PRISMA-1). *Int Clin Psychopharmacol.* 2016; 31(6):323-31. Doi: 10.1097/YIC.0000000000000139.

32. Bioque M, Bernardo M. The current data on the 3-month paliperidone palmitate formulation for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19(14):1623-1629. Doi: 10.1080/14656566.2018.1515915.
33. Parellada E, Bioque M, Serrano M et al. An open-treatment sixweek study of the clinical effectiveness of paliperidone palmitate in schizophrenia: data from acute units in Spain (SHADOW study). *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018; 22(3):191–199 Doi: 10.1080/13651501.2017.1404112.
34. Janssen-Cilag International NV. Sažetak karakteristika leka – Xeplion® (paliperidonpalmitat) [Internet]. Beograd: Janssen; 2024 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Serbia/SMPC/RS-PL-0047.pdf>
35. Chue P, & Chue J. . A review of paliperidone palmitate. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2012;12(12):1383–1397. Doi: 10.1586/ern.12.137.
36. European Medicines Agency. European public assessment report [Internet]. 2018 [cited 2025 May 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004066/human_med_001829.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
37. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: a phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(3):330–339 Doi: 10.1002/jcph.597.
38. Gonzalez-Rodriguez A, Catalan R, Penades R et al. 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 Doi: 10.1136/bcr-2015-212149.

39. Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P et al. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther*. 2014; 36(10):1372–1388 Doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.014.
40. Emsley R, Parellada E, Bioque M, Herrera B, Hernando T, García-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018; 33(1):15-33. Doi: 10.1097/YIC.000000000000195.
41. Savitz AJ, Xu H, Gopal S et al. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017; 32(6):329–336 Doi: 10.1097/YIC.000000000000190.
42. Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(2):216-39. Doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02240.x.
43. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et al. 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 Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241.
44. Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23 Suppl 1:49-61. Doi: 10.2165/00019053-200523001-00005.
45. Koshikawa Y, Takekita Y, Kato M, et al. The Comparative Effects of Risperidone Long-Acting Injection and Paliperidone Palmitate on Social Functioning in Schizophrenia: A 6-Month, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Trial. *Neuropsychobiology*. 2016; 73(1):35-42. Doi: 10.1159/000442209.

46. Drug Information for Paliperidone Palmitate: Interview Form of Xeplion® – Aqueous Suspension for IM Injection, ed 5. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179409G1025_1_07/. 2014.
47. Tost M, González-Rodríguez A, Aguayo R et al. Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: Changes in social functioning and cognitive performance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023; 120:110619. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110619.
48. Janssen-Cilag International NV. Sažetak karakteristika leka – Trevicta® (paliperidonpalmitat) [Internet]. Beograd: Janssen; 2024 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Serbia/SMPC/RS-PL-0041.pdf>
49. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021; 35(1):39-59. Doi: 10.1007/s40263-020-00779-5.
50. Maini K, Gould H, Hicks J et al. Aripiprazole Lauroxil, a Novel Injectable Long-Acting Antipsychotic Treatment for Adults with Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):279-296. Doi: 10.3390/neurolint13030029.
51. Peters L, Dyer M, Schroeder E, D'Souza MS. Invega Hafyera (Paliperidone Palmitate): Extended-Release Injectable Suspension for Patients With Schizophrenia. *J Pharm Technol*. 2023; 39(2):88-94. Doi: 10.1177/87551225231153541.

Tabela 1: Ekvivalentne doze orlanog i dugodelujućeg risperidona i paliperidona / Equivalent doses of oral and long-acting injecting risperidone and paliperidone

Risperidon oralno (mg/dan) (bioraspoloživost = 70%) / Risperidon admitted per os (mg/day) (bioavailability = 70%)	Paliperidon oralno (mg/dan) (bioraspoloživost = 28%) / Risperidon admitted per os (mg/day) (bioavailability = 28%)	Risperidon Mikrosvere (Consta®) (mg/2 nedelje) / Risperidon microspheres (Consta®) (mg/2 weeks)	Paliperidon palmitat (Xeplion®) (mg/mesečno) / Paliperidone palmitate (Xeplion®) (mg/monthly)	Paliperidon palmitat (Trevicta®) (mg/3 meseca) / Paliperidone palmitate (Trevicta®) (mg/3 months)
2	3	25	50	175
3	6	37,5	75	263
4	9	50	100	350
6	12	-	150	525