



Antipsikotik İlaçlarla Tedavide Yeni Bir Teknoloji; Paliperidon

Nesrin Dilbaz¹, Aslı Enez Darçın²

ÖZET:
Antipsikotik ilaçlarla tedavide yeni bir teknoloji; paliperidon

Uzamış salınımlı (ER) paliperidonun geliştirilmesi, şizofreninin farmakolojik tedavisinde ilerleme kaydetmek adına yeni bir strateji oluşturabilir. İlaç ana bileşiği olan risperidonun atipik antipsikotik profilini sağlamakla birlikte oral bir antipsikotik kullanırken düzenli plazma ilaç düzeyi sağlama imkanı veren yeni bir dağılım sistemi (OROS teknolojisi) ile oluşturulmuştur. Çalışmalar paliperidonun tüm dozlarda şizofreni semptomlarını ve kişisel- sosyal işlevselliği iyileştirdiği ve iyi tolere edildiğine işaret etmektedir. Eğer böyle ise, paliperidon ER şizofreni hastalarının tedavisinde yeni ve değerli bir tedavi seçeneği oluşturabilir.

Anahtar sözcükler: Paliperidon, şizofreni, OROS teknolojisi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 2):S316-S325

ABSTRACT:
A novel technology in treatment with antipsychotic drugs; paliperidone

The development of paliperidone extended release (ER) may represent a new strategy to improve the pharmacological treatment of schizophrenia. The drug maintains the atypical antipsychotic profile of its parent compound risperidone, but it is associated with an innovative delivery system (OROS technology) that offers the possibility to obtain smooth drug plasma levels using an oral antipsychotic. Research point that all doses of paliperidone ER were effective in significantly improving the symptoms of schizophrenia and personal and social functioning and were generally well tolerated. As such, paliperidone ER may provide a valuable new treatment option for patients with schizophrenia.

Key words: Paliperidone, schizophrenia, OROS technology

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 2):S316-S325

¹Doçent Doktor, ²Asistan Doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Kliniği

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Nesrin Dilbaz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Sıhhiye, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-508-5612

Faks / Fax: +90-312-310-3731

Elektronik posta adresi / E-mail address:
dilbaz@superonline.com

Bağntı beyanı:

N.D.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktivite karşılığı honorarium kabul etmiştir. A.E.D.: yok.

Declaration of interest:

N.D.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies. A.E.D.: none.

GİRİŞ

Şizofreni, etyolojisi halen tam anlaşılammış ve yaşam boyu %1'lik morbiditesi ile görece sık görülen bir psikotik bozukluktur. Şizofreni tedavisinde klinisyenlerin dört ana hedefi olmalıdır ki bunlar; yanıt oluşturma, relapsı önleme, remisyonu sağlama ve işlevsellikte düzelmedir. Klinisyenler bu hedeflere ulaşabilmek için hedefi ve hedefe ulaşma yollarını belirlemeli, hastanın bu hedefe ulaşma konusunda ki ilerlemesini değerlendirip ölçebilmeli ve başarımın ne olduğunu, sonuçla ilgili belirteçleri ve sonuca ulaşmayı sağlayacak ideal tedavinin ne olacağını belirlemelidir (1). Deorganizasyon düşünce, kronik bilişsel, davranışsal ve duygusal problemlere yol açan algı bozukluğunun temel psikopatolojisini oluşturduğu bu bozukluğun tedavisinde, ilaç tedavisi ve psikososyal tedaviler ana tedavi modellerini oluşturmaktadır (2). Yapılan araştırmalar, tedavi sırasında gelişen yetersiz etkinlik ve yan etkiler nedeni ile antipsikotik tedavi değişiminin sıkça yapıldığını göstermektedir (3-5). Bu nedenle klinisyenlerin şizofreni tanısı almış olan hastaların tedavisinde uygulayacakla-

rı ilaçların seçimi konusunda hem etkinlik hem de tolerabilite açısından yeterli değerlendirmeyi yapmaları gerekmektedir.

Şizofreni tedavisinde başarıyı etkileyen anahtar etmenler; kullanılan ilacın seçimi, dozun ve sürenin yeterliliğidir. On yılı aşkın süredir devam eden klinik üstünlükleri ile atipik antipsikotikler bugün şizofreni tedavisi için ilk seçenek haline gelmiştir. Atipik antipsikotiklerin pozitif semptomların kontrol altına alınmasında (6-11), negatif ve bilişsel semptomların iyileşmesinde (12,13) klasik antipsikotiklere üstünlükleri vardır. Ayrıca yapılan çalışmalar relaps oranlarını düşürme açısından belirli atipik antipsikotiklerin tipik olanlara anlamlı ölçüde klinik üstünlükleri olduğunu göstermektedir (14,15). Tipik ve atipik antipsikotik ilaçların etkinliğini değerlendiren çalışmaların bu üstünlüğün her atipik antipsikotik için gösterilemediğini de vurgulamış olması ilginç bir saptamadır. Randomize kontrollü çalışmaları değerlendiren yeni bir meta-analiz, yalnızca bazı atipik antipsikotiklerin (risperidon, olanzapin, amisülpirid ve klozapin) klasik tedavilerden tedavi etkinliği açısından üstün olduğunu göstermiştir

(16).

Bazı çalışmalar atipik antipsikotik ilaçların konvansiyonel ilaçlarla kıyaslandığında; bilişsel işlevler açısından üstün olduğuna işaret etmektedir. Ancak hangi atipik antipsikotiğin seçildiğine bağlı olarak özel bilişsel fonksiyonlar üzerine (dikkat, sözel akıcılık, görsel öğrenme ve işleyen bellek) farklı etkiler görülmektedir (17).

Güvenilirlik açısından bakıldığında ise atipik antipsikotik ajanların tardiv diskineziyi de içeren geri dönüşümlü/geri dönüşümsüz hareket bozukluklarına yol açma olasılıkları vardır (18-20). Yine de yeni kuşak antipsikotiklerin tolerabilite ve güvenilirlikleri aynı değildir ve hareket bozukluğuna yol açma konusunda güvenli olan antipsikotikler genel olarak sedasyonda artma ve kilo artışı, glukoz ve lipid metabolizmasını bozma risklerinde de artışa neden olmaktadır (21-23).

CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) çalışmasında, psikozun kişiselleştirilmiş farmakoterapisinin klinikte kullanılan antipsikotiğin yararları ve risklerinin akılcı olarak dengelenmesine imkan vereceği vurgulanmaktadır (4,24).

Her ne kadar klinisyenler ilaçları ait oldukları tedavi sınıflarına göre kullanıyor olsa da bir ilacın hedef reseptörler üzerine olan etkisi (farmakodinamik) ve metabolize olma (farmakokinetik) özelliklerine önem veren yaklaşımlar günümüzde geçerlilik kazanmaktadır. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler ilacın birey üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinden sorumludur.

PALİPERİDON YENİ TEKNOLOJİ

Paliperidon, risperidonun aktif metabolitini içeren bir atipik antipsikotiktir (25). Uzamış-salınımlı (ER) tablet formulasyonu (Invega®) OROS® ozmotik ilaç salınım teknolojisini kullanarak 24 saatlik süreçte uzamış bir salınım sağlar ve böylece plazma konsantrasyonunda ve pikindeki dalgalanmalar görülmez (26). Diğer bir avantajı da başlangıç dozu titrasyonuna gerek duymaksızın günde tek doz uygulanması ve plazma ilaç konsantrasyonundaki dalgalanmalar nedeni ile oluşan yan etkilerin az olmasıdır (26,27).

Bu yazıda yeni bir ilaç teknolojisi ile oluşturulmuş olan paliperidonun, ana bileşiği olan risperidondan farklılıkları ile birlikte, farmakolojik yapısı ve klinik kullanımında şizofreni tedavisine getirdiği yenilikler, avantajları

ve dezavantajları tartışılacaktır.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Risperidonun ana metaboliti olan 9-hidroksirisperidon, paliperidon ER içerisindeki aktif bileşiktir (28). Paliperidon in vivo olarak iki eş potentsiyel enantiomer halinde bulunur. İn vitro ortamda her iki enantiomer farmakolojik aktivite olarak benzerdir (29). Paliperidon, ana bileşiği olan risperidona çok benzer bir farmakolojik profile sahip olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü anatomik, terapötik ve kimyasal sınıflamada paliperidonu özellikleri bakımından tek olarak göstermiştir (30). Paliperidon, risperidondan 9. pozisyonundaki hidroksil grubu ile kimyasal farklılık gösterir. Hidroksil grubunun varlığı santral sinir sisteminde yapısal ve farmakolojik olarak anlamlı etkilerle ilişkilidir. Dopamine beta pozisyonunda hidroksil grubunun eklenmesi, reseptör profili, geri alım mekanizmaları, nöronal yollar ve fizyopatoloji bağlamında tamamen farklı bir bileşik olan noradrenaline dönüşümüne neden olur. Bu nedenle risperidon ve paliperidonun bazı kimyasal ve klinik özellikler açısından farklı olması anlaşılabilir bir durumdur (31).

Biyolojik kaynaklı lipid membran modeli oluşturulduğunda antipsikotikler içinde risperidon ve paliperidonun en güçlü kimyasal benzerliği göstermelerine karşın, lipid membranda moleküler interkalasyon biçimleri arasında çarpıcı farklar olduğu izlenmiştir (32). Bu durum bu ilaçların lipid membran organizasyonu, lipid dinamiklerinin ayarlanması ve hücre membran proteinleri ile etkileşimleri açısından diğer muhtemel düzenlenmeler konusunda farklı davrandıklarını göstermektedir.

Risperidon ve paliperidon in vitro koşullarda D₂, 5HT_{2A}, alfa₁ ve alfa₂-adrenerjik reseptörlere benzer şekilde yüksek afinite göstermesine rağmen, bu iki ilacın ex vivo analizlerinde reseptör işgallerinde orta dereceli farklılıklar izlenebilmektedir (33-35). Son veriler, risperidon ve paliperidonun seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) uygulanmasını takiben serotonerjik ve noradrenerjik nöronları ateşlemede farklı davrandıklarını, bunun sonucunda da risperidonun sahip olmadığı şekilde paliperidonun SSGI-dirençli depresyon gibi klinik durumlarda etki sahibi olabileceğini düşündürmüştür. (36).

Bazı yeni beyin görüntüleme çalışmalarında işaret edildiği üzere risperidonu da içeren bir grup atipik antip-

sikotiğin bazal ganglialarda %65'ten yüksek oranlarda D₂ reseptör işgali sağladığı bilinmektedir (37). Striatum D₂ reseptör işgali %80-85'i aştığında ise ekstra piramidal semptom insidansında artma izlenmektedir ki (37) bu da optimal terapötik etkinin sağlanması için dar bir "D₂-reseptör işgali penceresinde" (%65-85) hareket edilmesi gerekliliğini göstermektedir. D₂ reseptör işgalinin ilaç plazma konsantrasyonları ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, ilaç alımı sonrasında plazma konsantrasyonlarındaki hızlı artışın, D₂ işgali seviyelerini ekstrapiramidal semptomlar için eşik olan %80-85'i aşarak bu yan etkilere yol açtığı düşünülebilir. Tersine, hızlı salımlı ilaçların kullanımı sırasında plazma konsantrasyonlarında ilacın tedavi edici eşiğin altına düşmesi ile yetersiz D₂ reseptör işgali ortaya çıkabilir. Bu durumlar göz önüne alınarak plazma antipsikotik düzeyi fluktuasyonlarının hem ekstrapiramidal semptom sıklığında artma hem de semptomların kontrolü için etkinliğin devam etmemesi gibi durumlarla ilişkili olabileceği varsayılabılır (38).

Paliperidonun kademeli ve devamlı salınımı, 24 saatlik süreçte uygun antipsikotik etkinlik için yeterli D₂ reseptör işgalinin sağlanması ve sürdürülmesine olanak verir. Beyin görüntüleme çalışmaları paliperidon ER (6-9 mg) ile striatumda %70 ile %80 arasında değişen D₂ reseptör işgali olduğunu göstermektedir (39). Ayrıca paliperidon ER uygulanması hızlı salınan (IR) formulasyonuna göre 6 kat daha az fluktuasyona neden olmaktadır (27).

Tek doz 6 mg paliperidon ER, sağlıklı gönüllülerde 22. saatte ortalama %64, 46. saatte ise %53 D₂ reseptörü işgaline neden olur. Paliperidon ER için tahmini etkin doz (>%60 D₂ reseptörü işgali) 3 miligramın üzerindedir (27).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Emilim ve Dağılım

Tek doz 12 mg paliperidon ER'nin yiyeceklerle uygulanması, açlıkta uygulanmasına göre paliperidonun C_{max} değerinde %60, ortalama plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altı alanda %54 artmaya yol açar (29). Bununla birlikte paliperidon yiyeceklerle birlikte ya da yiyecekler olmadan uygulanabilir ki; klinik çalışmalarda yiyeceklerle ilişkisiz olarak kullanılmıştır.

Risperidon gibi paliperidonun da hızlı salımlı formulasyonunun ilaç plazma seviyelerinde belirgin fluktu-

asyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yeni dağılım sistemlerinin keşfi ile ilacın farmakokinetik profilinde anlamlı değişiklikler oluşmuştur. İlaç dağılımının kontrolü ile ilgili yeni mekanizmalardan biri, ALZA şirketi (CA,USA) tarafından Ozmotik-kontrollü salınım Oral-dağılım Sistemi (OROS) ile sağlanmaktadır. OROS tableti, ilacı ozmotik bir pompa gibi hareket ederek dağıtır. İlacın lazerle oluşturulmuş bir açıklıktan salınımını sağlayacak şekilde yarı geçirgen bir membrana sahiptir. Gastrointestinal yolda, ozmotik basınç gradienti tabletin içine yarı geçirgen membrandan sıvı geçişini sağlayarak, oluşturulan açıklıktan sabit ilaç salınımını başlatır (40). OROS teknolojisi daha önce hipertansiyon tedavisinde kullanılan bazı kalsiyum kanal blokerleri ve diabet tedavisinde kullanılan bazı oral antidiyabetik ilaçlarda yer almıştır (41,42). OROS teknolojisi son olarak metilfenidat, paliperidon ve hidromorfon gibi santral sinir sistemi aktif bileşiklerinin etkinliğini geliştirmek amacı ile kullanılmıştır (40). Paliperidon ER, OROS teknolojisi ile ilişkili olarak kullanılan ilk oral atipik antipsikotiktir. Uzamış salınım sistemi üç katmanlı silindirik salınım tableti şeklinde oluşturulmuş ve aktif bileşiğin salınımı sırasında oluşan fluktuasyonların minimize edilmesi amaçlanmıştır. Paliperidonun sabit salınımı maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılan kadar plazmada ilaç konsantrasyonunda artışa izin verir (C_{max} 24 sa) ve IR formulasyonlarının özelliği olan ilaç plazma konsantrasyonlarında ani düşüş ve yükselişlerden korunma sağlar (27).

Paliperidonun hidroksil grubu, bu ilacın beyin bariyerini geçme yeteneğinde değişikliğe neden olabilir. P-glikoprotein (P-gp) bir transmembran dışarı akım taşıyıcısıdır. Paliperidondan daha güçlü bir P-gp inhibitörü olan risperidon, diğer p-gp-bağımlı ilaçlarla birlikte uygulandığında daha sık etkileşime neden olabilir. P-gp aracılı taşıma üzerine iki bileşiği karşılaştıran bir in vitro çalışmada paliperidon risperidona göre eş zamanlı uygulanan ilaçların farmakokinetiğine daha az potansiyel etkili bulunmuştur (43).

Paliperidon ER %28'lik bir mutlak biyoyararlanıma sahiptir (44). 3-12 mg'lık tek doz paliperidon ER doz bağımlı farmakokinetik özellikler gösterir (30). Sağlıklı gönüllülerde 6 mg paliperidon ER'nin 11.7 ng/mL'lik ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ortalama 25.1 saatte (t_{max}) elde edilmiştir; 0-48 saatlik ortalama plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altı alan 302 ng.saat/mL'dir (27). Kararlı durum için geçmesi gereken süre 4-

5 gündür. 9 mg'lık paliperidon ER uygulamasını takiben ortalama kararlı durum pik-dip oranı 1.7'dir (1.2-3.1 arası) (29).

Risperidonun farklı formulasyonları benzer biyoeşdeğerliliği paylaşmakta olup hızlı ve tam emilimle karakterizedir (46). 23 bayan hastanın katıldığı bir çalışmada günde iki kez 2 mg olarak uygulanan risperidon ile risperidon konsantrasyonu hızla pik noktasına ulaşmış (Tmax 1.6 sa) ve plazma yarı ömrü çok kısa olmuştur (3.2 sa). Paliperidon ise hızla ana bileşiğinden metabolize olarak 2.5 saatte pik konsantrasyonuna ulaşmış ve yarılanma ömrü risperidondan daha uzun sürede olmuştur (46).

Paliperidon alan ve emziren annelerin sütlerinde paliperidon saptanmış olmasına rağmen bebeklerinin plazmasında paliperidon tespit edilmemiştir (47).

Metabolizma ve Atılım

İn vitro şartlarda paliperidonun metabolizmasında sitokrom p450 enzimlerinden 2D6 ve 3A4 rol alırken, in vivo çalışmalarda paliperidonun bu sitokrom izoenzimlerle metabolizması minimaldir (29).

Prelinik ve klinik çalışmalar paliperidonun başlıca (%59) değişmeden böbreklerden atıldığını göstermektedir (48). Karaciğerden metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanımında paliperidonun klinik olarak belirgin ilaç etkileşimine neden olması beklenmez. Buna karşın risperidon ana olarak, kendisini hidroksilasyon yolu ile paliperidona da katalize eden CYP2D6 karaciğer enzimi ile metabolize edilmektedir (49).

CYP2D6'nın aktivitesi genetik faktörlere ve karaciğer fonksiyonlarına bağlı olup, antipsikotik tedavi boyunca eş zamanlı reçetelenen antidepressanlar, anti epileptikler, duygudurum düzenleyicileri ve antiaritmik ilaçlarla belirgin olarak aktive ya da inhibe edilebilir (50-52).

İlaç etkileşimlerinin araştırıldığı bir çalışmada antidepressan ve CYP2D6 substratı olan fluoksetin ve paroksetinin risperidonun plazma konsantrasyonunu anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir (53,54). Ancak fluoksetin paliperidon plazma konsantrasyonunu etkilemezken paroksetin paliperidonun düzeyinde anlamlı olmayacak şekilde hafifçe düşmeye yol açmıştır ki (53,54) bu da paliperidon plazma konsantrasyonlarının eş zamanlı kullanılan ilaçlardan daha az etkilendiğini göstermektedir.

Paliperidon CYP2D6 enzimi ile zayıf olarak metabolize edilmekte olup hızlı ve zayıf metabolize edicilerde ben-

zer plazma düzeyleri saptanmaktadır (31).

Sağlıklı gönüllülerde tek doz 1 mg'lık ¹⁴C-paliperidon IR uygulanması ile %91'lik bir radyoaktivite saptanmış ve bunun %79.6'sının idrar, % 11.4'ünün ise feçes olarak atıldığı bulunmuştur (55). Bu ilacın uygulanmasını takiben plazma konsantrasyonunda gün boyunca tepe ve dip noktaları izlenmiştir (48). İdrarda atılan dozun büyük kısmı (ortalama %59.4) değişmeden atılmıştır; geri kalan kısmın ise %4.6'sı dealkilasyon, %3.8'i hidroksilasyon, %2.7'si dehidrojenasyon ve %4.1'i benzizoksazolün kesilmesi yolu ile oluşan metabolitlerdir.

Paliperidonun eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2} β) yaklaşık 23 saattir (29). Tek bir 1 mg'lık paliperidon dozunun klirensi + enantiomer için 1.41 L/sa, - enantiomer için ise 8.15 L/sa'tir (44).

Özel hasta populasyonları

Böbrek bozuklukları paliperidonun eliminasyonunu değiştirir ve doz ayarlanmasını gerektirir. Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde (kreatinin klirensi [CL_{CR}] ≥80 mL/dk) t_{1/2}β 23 saatken hafif böbrek bozukluklarında (CL_{CR} 50 ile <80 mL/dk) 24, orta derecede böbrek bozukluklarında (CL_{CR} 30 ile <50 mL/dk) 40 ve ağır böbrek bozukluklarında (CL_{CR} 10 ile <30 mL/dk) 51 saattir (29). Yaş, ırk, cinsiyet, sigara kullanımı ya da hafif-orta düzeyde olan karaciğer bozuklukları paliperidonun farmakokinetiğini etkilemez.

Terapötik etkinlik

Paliperidon ER'nin akut şizofreni semptomlarının önlenmesi (56) ve tedavisinde (57-60) klinik etkinliği gösterilmiştir. Tüm çalışmalar randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu ve çok merkezlidir. Başarılı tedavi edilememiş 81 şizofreni hastasının diğer atipik antipsikotiklerden paliperidona geçişinin incelendiği 3 aylık bir çalışmada toplam PANSS skorlarında başlangıca göre ortalama değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.0001). Hastaların %44.4'ünün toplam PANSS skorlarında çalışma sonunda başlangıca göre en az %30'luk düşme olmuştur. Bireysel ve sosyal performans ölçęği toplam puanlarında ise anlamlı yükselme gözlenmiştir (61).

Schreiner ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 6 haftalık çalışmada, akut alevlenmesi olan şizofreni hastaları 3-12 mg/gün dozda paliperidon ER ile tedavi edilmişlerdir.

Devam etmekte olan çalışmanın ilk sonuçlarına göre PANSS toplam puanlarında en az %30 düzelme olan hastaların oranı %68'dir. Tedavinin 2. gününde dahi total PANSS puanlarında anlamlı düşme olmuştur ($p \leq 0.0001$) (62).

Çalışmaya başvurusundan önce en az 4 hafta süre ile 4-6 mg/gün risperidon tedavisi alan, PANSS'ta en az 3 kriterden 4 ve üzerinde puan alan ve mevcut tedavisinden memnun olmayan hastalara günde 6 mg paliperidon ER verilerek yapılan çalışmada 2., 4. ve 6. haftalarda tedavi doyum anketi uygulanmıştır. Hastaların bu ölçekten aldıkları puanlar çalışma sonunda başlangıca göre anlamlı olarak artmıştır. Çalışma başlangıcında hastaların %3.7'si mevcut tedavilerinden memnun iken bu oran çalışma sonucunda %82.7 olmuştur. Çalışma sonucunda ortalama PANSS toplam skorlarında anlamlı düşme görülmüştür ($p < 0.001$) (63).

Kronik bir hastalık olan şizofreni, hastanın işlevselliğinin hemen her alanında belirgin ölçüde kayba yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışma bu kaybın statik olmadığını göstermektedir. Hastalığın prodromal döneminde ve süregenliği boyunca ilerleyici nitelikte beyin dokusunun kaybı ve ventriküllerin genişlemesi birçok çalışma ile belirlenmiştir. Nöron yapısına bağlı değişikliklerin sonucunda hastalığın kötüye gidişi ile paralel olarak işlevsellikte de kayıp gözlenmektedir (64-76). Çalışmalar tipik antipsikotiklerden ziyade atipiklerin nörojenesis gibi nöroplastik değişikliklere yol açtığına işaret etmektedir. Nasrallah ve Pixley, risperidon ve paliperidon ile yaptıkları 3 kollu çalışmada 1 mg/gün risperidon ve paliperidonun sıçanlarda plaseboya göre belirgin olarak nörojenese yol açtığını göstermişlerdir. Çalışmada her iki ilaç arasında bu anlamda bir farklılık saptanmamıştır (77).

Akut Şizofreni Semptomlarının Tedavisi

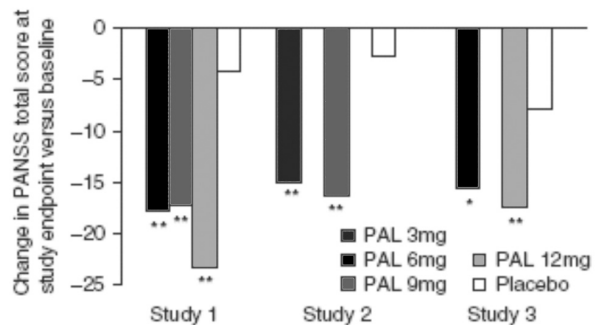
Altı haftalık 3 ayrı çalışmada ($n=432-628$) 18 yaş ve üzeri akut şizofreni hastalarında günde tek doz olarak 3 mg (58), 6 mg (57,59), 9 mg (57,58), 12 mg (56,58) ve 15 mg (58) paliperidon ER'nin etkinliği gösterilmiştir. Başka bir 6 haftalık çalışmada ($n=114$) 65 yaş ve üzeri şizofreni hastalarında günlük 6 mg paliperidon ER uygulanmış ve 1 hafta sonra 3-12 mg/gün olarak tedavi düzenlenmiştir (60). Paliperidon ER bu çalışmada sabahları ve yiyeceklerle ilişkisiz olarak uygulanmıştır (29). Bu çalışmalarda birincil sonlanım kriteri başlangıçtan bitişe kadar olan PANSS toplam puanlarındaki değişimdir (57-60). İkincil sonlanım kriteri

ise bireysel ve sosyal performans ölçeği (PSP) ve/veya klinik ve global izlenim-şiddet (CGI-S) puanlarında başlangıçtan bitişe kadar olan değişim (57-59) ve cevap oranlarıdır (daha önce tanımlandığı şekilde PANSS toplam puanlarında başlangıç puanlarından ≥ 30 düşme) (57,59,60).

3-12 mg/günlük paliperidon tedavisi toplam PANSS skorlarındaki değişimin de yansıttığı şekilde akut şizofreni semptomlarının sayısı ve/veya şiddetinde azalma sağlanması bakımından plasebodan daha etkindir (Şekil 1). İki geniş örneklemli çalışmada paliperidon ER, 6 mg/gün dozda PANSS toplam puanlarında başlangıca göre plaseboya kıyasla -4.1'e -17.6 (57) ve -8'e -15.7'lik (59) düşüş sağlamıştır.

Canuso ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, akut alevlenme ile başvuran şizofreni tanılı hastalara 6 haftalık sürede çift kör olarak paliperidon ER, ketiapin ya da plasebo verilmiştir. Altı haftalık tedavi süresini tamamlama oranları paliperidon ER için %77.5, ketiapin için %66.7 ve plasebo için %63.8'dir. 2. haftanın sonunda yalnızca paliperidon ER plaseboya göre PANSS skorlarında anlamlı düşme sağlamıştır ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada benzer ek tedaviler verilmesine rağmen (çoğunlukla diğer antipsikotikler; ve çoğunlukla olanzapin ve haloperidol) paliperidon ER alan grupta ketiapin alan gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla iyileşme olmuştur. Paliperidon ER, ketiapin ve plasebo ile görülen en sık yan etkiler sırası ile titreme (%13.9, %5.0, %7.5), somnolans (%8.9, %11.9, %1.3), uykusuzluk (%10.1, %9.4, %11.3) ve baş ağrısıdır (%12.0, %7.5, %13.8). Altı haftalık sürede yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranları paliperidon ve plasebo grubunda eşit olup her iki grupta da ketiapinden düşük düzeyde bulunmuştur (78).

Akut şizofrenisi olup paliperidonla tedavi edilen has-



Şekil 1: Akut şizofrenisi olan hastalarda paliperidon ER ile tedavi sonrasında pozitif ve negatif sendrom skalasındaki (PANSS) değişimler. 1. Çalışma=57, 2. Çalışma=58, 3. Çalışma=59

* $p=0,006$, ** $p < 0,001$ (plaseboyla karşılaştırma)

talar plasebo alanlara göre PANSS skorları ile değerlendirildiği üzere tedaviye anlamlı olarak yüksek cevap vermişlerdir (57,59). Cevap oranları bir çalışmada %50 (plasebo ile %34) (59), diğerinde %56'dır (plasebo ile %30) (57). Paliperidon ER hastaların işlevselliğinin klinik olarak ölçümlerinde de plaseboya göre anlamlı olarak daha etkindir. Bir çalışmanın sonucunda paliperidon ER 6 mg/gün ile bireysel ve sosyal performans ölçeği (PSP) puanlarında başlangıca göre ortalama 9.1 puan gelişme olurken (plasebo ile 0.5) (54), diğer çalışmada 8.8 puan (plasebo ile 2.9) (59) gelişme olmuştur (Şekil 2).

Paliperidon ER 6 mg/gün alan hastalardan başlangıçta klinik ve global izlenim-şiddet ölçeğinde (CGI-S) "belirgin" ve "şiddetli/oldukça şiddetli" olarak sınıflananlar %62.6'dan %24.6'ya düşerken plasebo alanlarda bu oran 52.4'te kalmıştır (57). Bir diğer çalışmada bu oranlar paliperidon alan grupta %26.1 iken plasebo alan grupta

%44.7'dir (başlangıç %57.6) (59) (Şekil 2).

Yaşlı şizofreni hastalarında 3-12 mg/günlük paliperidon ER uygulanması PANSS skorlarında plaseboya göre anlamlı gelişmeyle sonuçlanmıştır. Paliperidon ER aynı zamanda bu populasyonda işlevsellikteki iyileşme ile de ilişkilendirilmiştir (60).

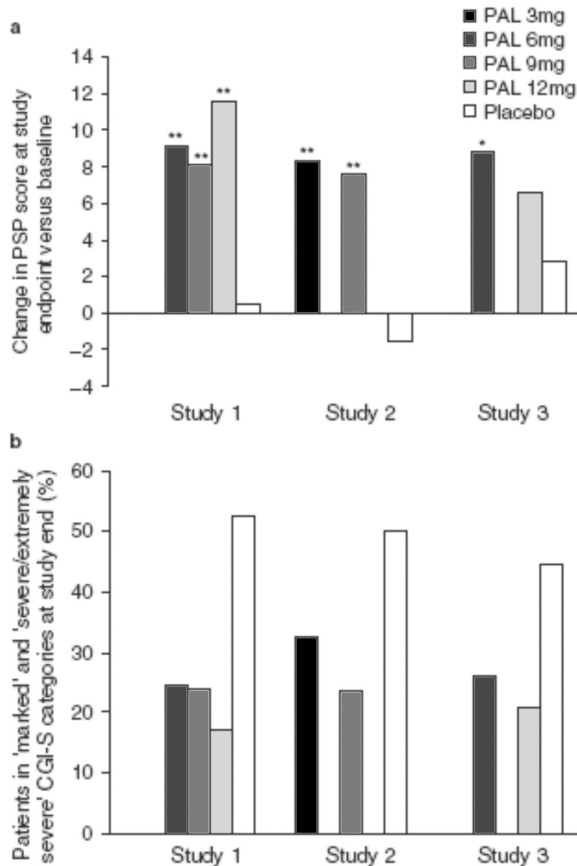
Akut Şizofreni Semptomlarının yinelemesinin (rekürrensünün) önlenmesi

Paliperidon ER'nin 18-65 yaş arası hastalarda şizofreni semptomlarının yinelemesinin önlenmesi ya da geciktirilmesinde etkin olduğu bulunmuştur (56). Akut şizofreni atağı yaşayan hastalar 8 hafta süre ile hastanede izlenirken ve sonrasında da açık etiketli olarak günlük 3-15 mg olacak şekilde başlangıçta 9 mg/gün dozda paliperidon ER aldıktan sonra 6 haftalık stabilizasyon fazına girmişler ve ardından olarak paliperidon (n=105) ya da plasebo (n=102) olacak şekilde ayrıştırılmışlardır. Çalışmanın bu çift kör fazının süresi sonlanım noktasına göre değişkenlik göstermektedir. Çalışma, şizofreni semptomlarının yinelemesi, çalışmanın sonlanması ya da çalışmadan ayrılma şeklinde sonlanmıştır. Bu fazda paliperidon ER ile ortalama tedavi süresi 45 gün, plasebo ile ise 29 gün olmuştur.

Paliperidon ER akut şizofreni semptomlarının yinelemesini önleme ya da geciktirme açısından plaseboya göre anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur (56,79). Bu çalışmanın ara analizinde yinelemesi olan hastaların %25'i paliperidon almakta ve yineleme 83 günde gerçekleşmekte iken, plasebo alanlarda bu süre 23 gün olmuştur (56).

Doz ve Uygulama

Birleşik Devletlerde paliperidon ER'nin şizofreni hastaları için önerilen dozu sabah, yiyecek ile ilişkisine bakılmaksızın alınacak şekilde günlük 6 mg'dır (29). Başlangıç doz titrasyonuna ihtiyaç duyulmamasına rağmen, klinik değerlendirme sonrasında bazı hastalar dozun günlük 12 mg'a yükseltilmesi ya da 3 mg'a düşülmesinden fayda görürler. Doz ayarlamaları en az 5 günlük aralarla 3 mg'lık değişimlerle yapılmalıdır. Bazı veriler paliperidon ER'nin doza bağlı olarak etkinliğinin arttığını gösterirken, doza bağlı yan etkilerin de artabileceği unutulmamalıdır. Hafif-orta düzeyli karaciğer bozukluğu olan hastaların (Child-Pugh sınıflamasında A ve B) paliperidon ER için doz ayarlamasına ihtiyaçları yoktur. Ancak hafif böbrek bo-



Şekil 2: (a) Kişisel ve sosyal performans (PSP) puanlarında ve (b) Klinik Global İzlenim skalası (CGI) puanlarında "belirgin" ve "şiddetli/oldukça şiddetli" olarak sınıflanan hastalarda paliperidon ER tedavisi sonrasındaki değişim. 1. Çalışma=57, 2. Çalışma=58, 3. Çalışma=59

*p=0,008, **p<0,001 (plaseboyla karşılaştırma)

zukluğu olanlarda önerilen maksimum doz 6 mg/gün, orta ve şiddetli böbrek bozukluklarında ise önerilen maksimum doz 3 mg/gündür. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek olmamakla birlikte böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarlamasına gerek vardır. Demansla ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda atipik antipsikotik kullanımının mortalite ile ilişkilendirilmesi nedeniyle (29) paliperidon ER, bu hastalar için onaylanmamıştır.

Risperidon ve paliperidon ER'nin birlikte kullanımı çalşılmamıştır ancak paliperidonun risperidonun aktif metaboliti olması sebebi ile birlikte kullanımlarının artmış paliperidon kan konsantrasyonlarına yol açması beklenir (29).

Kaynaklar:

1. Kane J. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (suppl 14): 27-30.
2. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005; 50 (13 Suppl. 1): 7-57.
3. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: Our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1308–1315.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209–1223.
5. Masand PS, Berry SL Switching antipsychotic therapies. *Ann Pharmacother* 2000; 34:200–207.
6. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(2):125-37
7. Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(5):491-505
8. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(3):121-31
9. Kasper S. First-episode schizophrenia: the importance of early intervention and subjective tolerability. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 23):5-9
10. Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabusat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(3):201-4
11. Lindström E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995;17(3):402-12
12. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA.. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1018-28
13. Lublin H, Eberhard J, Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(4):183-98
14. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16(7):473-84
15. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160(7):1209-22
16. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64
17. Meltzer HY, Mcgurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25(2):233-55
18. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):414-25
19. Gerlach J. The continuing problem of extrapyramidal symptoms: strategies for avoidance and effective treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 23):20-4
20. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35(1):51-68

SONUÇ

Yapılan son çalışmalar atipik antipsikotiklerin sosyal işlevsellik, yaşam kalitesi ve iyilik halinin sağlanmasında da olumlu etkileri olduğu ve şizofreninin farmakolojik tedavisinde en uygun yaklaşım olabileceğini göstermektedir (80,81). Şizofreninin kısa ve uzun dönem tedavisinde olumlu etkileri kanıtlanmış, kullanılan yeni teknoloji ile gün içi salınımda etkinlik ve tolerabilite açısından aynı sınıf ilaçlara üstünlüğü olan paliperidon, klinik uygulamalarımızda yeni ve avantajlı bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

21. Kane JM, Baret EJ, Casey DE, Correll CU, Gelenberg AJ, Klein S, Newcomer JW. Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1447-55
22. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24 (Suppl 1):S7-14
23. Newcomer JW. Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (Suppl 18):36-46
24. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):415-27
25. Grant S, Fitton A. Risperidone: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 1994; 48 (2): 253-73
26. Revill P, Serradell N, Bolos J. Paliperidone: antipsychotic agent treatment of bipolar disorder dual dopamine D2/5-HT2A receptor antagonist. *Drugs Future* 2006; 31 (7): 579-84
27. Karlsson P, Dencker E, Nyberg S. Pharmacokinetics and dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2A) receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects [abstract no. P.1.053]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 Oct; 15 Suppl. 3: 386. Plus poster presented at the 18th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2005 Oct 22-26; Amsterdam
28. Knegeting R, Baselmans P, Castelein S, Bosker F, Bruggerman R. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (5): 1010-2
29. Invega™(paliperidone) extended-release tablets: prescribing in-2006 May 20-25; Toronto (ON): 156 formation. Titusville (NJ): Janssen, L.P., 2006
30. WHO Drug Information 2006;20(2):100
31. Pani L, Marchese G. Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(3):319-31.
32. Tessier C, Nuss P, Staneva G, Wolf C. Modification of membrane heterogeneity by antipsychotic drugs: an X-ray diffraction comparative study. *J Colloid Interface Sci* 2008;320(2):469-75
33. Leysen JE, Janssen PM, Schotte A, Luyten WHML, Megens AAHP. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(1 Suppl):S40-54
34. Schotte A, Bonaventure P, Janssen PF, Leysen JE. In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: risperidone compared with antipsychotics hitherto used. *Jpn J Pharmacol* 1995;69(4):399-412
35. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):57-73
36. Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Distinct electrophysiological effects of paliperidone and risperidone on the firing activity of rat serotonin and norepinephrine neurons. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194(1):63-72
37. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(4):514-20
38. Ereshefsky L, Mascarenas CA. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 16):18-23
39. Arakawa R, Ito H, Takano A. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197(2):229-35
40. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1879-92
41. Ueng KC, Chen ZC, Yeh PS, Hung KC, Hu SA, Hung YJ, Landen H. Nifedipine OROS in Chinese patients with hypertension--results of a post-marketing surveillance study in Taiwan. *Blood Press Suppl* 2005;1:32-8
42. Chung M, Kourides I, Canovatchel W, Sutfin T, Messig M, Chaiken RL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-release glipizide GITS compared with immediate-release glipizide in patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2002;42(6):651-7
43. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, DeVane CL. Risperidone and paliperidone inhibit p-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(4):757-64
44. Cleton A, Rossenu S, Vermeulen A, Cleton A, Talluri K, Mertens A, Janssens L, Boom S. A pharmacokinetic model to document the interconversion between paliperidone's enantiomers. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (2): 55
45. Van Schaick EA, Lechat P, Remmerie BM, Ko G, Lasseter KC, Mannaert E. Pharmacokinetic comparison of fast-disintegrating and conventional tablet formulations of risperidone in healthy volunteers. *Clin Ther* 2003;25(6):1687-99
46. Zhou ZL, Li X, Peng HY, Yu XY, Yang M, Su FL, Wang F, Zhu RH, Deng CY, Lin QX, Wang CY, Li WB, Lin SG, Li HD. Multiple dose pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Chinese female patients with schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27(3):381-6
47. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH, Vaddadi KS, Gardiner SJ, Begg EJ. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacother* 2004 Feb; 38 (2): 273-6
48. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, Mannens G, Hendrickx J, Sterkens P, Talluri K, Boom S, Eerdeken M, van Osselaer N, Cleton A. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36(4):769-79
49. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, Zach J, Müller N, Möller HJ. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(4):261-8

50. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA. Potent inhibition of cytochrome P450IID6 (debrisoquin 4-hydroxylase) by flecainide in vitro and in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(5):776-9
51. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(2):99-112
52. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-2
53. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit* 2001;23(3):223-7
54. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):419-23
55. Vermeir M, Boom S, Naessens I, Talluri K, Eerdeken M. Absorption, metabolism and excretion of a single oral dose of 14C-paliperidone 1 mg in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 Suppl. 3: 648-9. Plus poster presented at the 18th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2005 Oct 22-26; Amsterdam
56. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdeken M. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Feb; 27
57. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007 Feb; 90 (1): 147-61
58. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P. Efficacy, safety and effect on functioning of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: an international 6-week placebo-controlled study [abstract no. NR338 plus poster]. 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto (ON): 141,
59. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M. A six-week, U.S.-based placebo-controlled study on the efficacy and tolerability of two fixed dosages of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia [abstract no. NR400 plus poster]. 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto (ON): 166
60. Tzimos A, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. A six-week placebo controlled study on the safety and tolerability of flexible doses of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of schizophrenia in elderly patients [abstract no. NR441 plus poster]. 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto (ON): 183
61. Schreiner A, Franco C. Safety, Tolerability, and efficacy of flexible doses of paliperidone ER in non-acute patients with schizophrenia. Presented poster at World Psychiatric Association, April 1-4, 2009, Florence, Italy
62. Schreiner A, Badescu GM. Safety, tolerability and treatment response of flexible doses of paliperidone ER in acutely exacerbated patients with schizophrenia. Presented poster at European Meeting of Psychiatry, January 24-28, 2009, Lisbon, Portugal
63. Canuso CM, Grispan A. Medication Satisfaction in Subjects With Schizophrenia Treated With Paliperidone ER After Suboptimal Response to Oral Risperidone. Presented poster 12th Annual Meeting of the college of psychiatric and neurologic pharmacists (CPNP), Florida, April 19-22, 2009
64. Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Spiegel-Cohen J, Metzger M, Frecska E, Keefe RS, Powchik P. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43(11):783-793
65. Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Greenstein D, Giedd JN, Lenane M, Gochman PA, Zijdenbos A, Rapoport JL. Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):569-571
66. Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Nugent TF 3rd, Greenstein D, Nicolson R, Giedd JN, Lenane M, Gochman P, Evans A, Rapoport JL. Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(1):17-22
67. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(2):145-152
68. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(12):1711-1717
69. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):585-594
70. Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB, Wood SJ, Pantelis C. Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2005;48:S8-S18
71. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(2):148-157
72. Pantelis C, Maruf P. The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psychosom Res* 2002;53(2):655-664
73. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31(3):672-696
74. Rapoport A, Stein D, Schwartz M, Levin J, Stier S, Elizur A, Rabey JM. A trial of L-deprenyl for the treatment of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 1999;106(9-10):911-918
75. Salokangas RK, Cannon T, Van Erp T, Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, Kaljonen A, Syvälahti E, Vilkmann H, Alanen A, Hietala J. Structural magnetic resonance imaging in patients with first episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls: results of the Schizophrenia and Affective Psychoses (SAP) Project. *Br J Psychiatry Suppl* 2002;43:S58-S65

76. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(11):1002-1010
77. Nasrallah H, Pixley S. Postr Session 1: 143 The atypical antipsychotic paliperidone induces neurogenesis in the rat brain: a controlled study [abstract]. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(S1):S126-S127
78. Canuso CM, Dirks B, Carothers J, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y, Damaraju CV, Kalali AH, Mahmoud R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Jun;166(6):691-701. Epub 2009 May 1.
79. Kramer M, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdeken M. Delaying symptom recurrence in patients with schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: an international, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006 Jul; 9 Suppl. 1: 274
80. Lambert M, Naber D. Current issues in schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. *CNS Drugs* 2004;18 (Suppl 2):5-17
81. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M.. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: a randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1918-25