

Razlozi zašto risperidon i paliperidon ne treba posmatrati kao isti lek

Marin M. Jukić^{1,2,3}

1. Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za Fiziologiju, Beograd, Srbija
2. Karolinska Institut, Odsek za Fiziologiju i Farmakologiju, Sekcija za Farmakogenetiku, Stockholm, Švedska
3. TDM health DOO, Beograd, Srbija

Sažetak

Risperidon i paliperidon se u kliničkoj praksi često posmatraju kao blisko srodni, gotovo zamenljivi antipsihotici, pre svega zato što je paliperidon, odnosno 9-hidroksi-risperidon, glavni aktivni metabolit risperidona. Ova percepcija istovetnosti je dovela do široke upotrebe koncepta aktivne supstance, koji podrazumeva zbir koncentracija risperidona i 9-hidroksi-risperidona u krvi. Iako je ovaj koncept koristan za terapijsko praćenje koncentracije leka, on ne znači farmakološku identičnost ova dva molekula. Dostupni podaci ukazuju da se risperidon i paliperidon razlikuju u receptorskom profilu, afinitetu za dopaminski D2 receptor, odnosu serotonergičke i dopaminergičke aktivnosti, prolasku kroz krvno-moždanu barijeru i zavisnosti od CYP2D6 metabolizma. Dodatno, dugodelujuće injekcione formulacije risperidona i paliperidona imaju različitu farmakokinetičku logiku, što dodatno komplikuje jednostavno prevođenje doza. U ovom radu se razmatraju farmakološki i farmakokinetički razlozi zbog kojih risperidon i paliperidon ne treba posmatrati kao iste lekove, već kao veoma bliske, ali u mnogim situacijama drugačije terapijske opcije. Poseban naglasak stavljen je na značaj individualizacije terapije na osnovu koncentracije leka u krvi, odnosa risperidona i 9-hidroksi-risperidona, *CYP2D6* genetskog statusa, neželjenih efekata i izbora oralne ili dugodelujuće formulacije.

Ključne reči: risperidon, paliperidon, aktivna frakcija, krvno-moždana barijera, CYP2D6, terapijsko praćenje koncentracije leka, dugodelujući antipsihotici.

DOI 10.5937/engrami48-67253

Primljeno / Received: 14. maj 2026.

Prihvaćeno / Accepted: 18. jun. 2026.

Objavljeno na internetu / Online first: 23. jun. 2026.

Sva prava zadržana (c) 2026 Engrami



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

ONLINE FIRST

1. Uvod

Risperidon i paliperidon su često propisivani u terapiji shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. Njihova bliska hemijska i metabolička povezanost često dovodi do pojednostavljenog zaključka da se radi o gotovo identičnom farmakološkom entitetu. Naime, paliperidon je 9-hidroksi metabolit risperidona i zajedno sa risperidonom doprinosi ukupnom antipsihotičkom efektu kod pacijenata koji se leče risperidonom ^[1–3]. Zbog toga se u terapijskom praćenju koncentracije leka često koristi pojam aktivne supstance, koji predstavlja zbir koncentracije risperidona i 9-hidroksi-risperidona u krvi ^[4]. Međutim, činjenica da je jedan lek aktivni metabolit drugog ne znači da postoji potpuna farmakološka ekvivalentnost. Razlike se ogledaju u afinitetu za receptore, prolasku kroz krvno-moždanu barijeru, interakciji sa transportnim proteinima, kao i razlikama u metabolizmu i eliminaciji koje nastaju usled genetičke varijabilnosti ^[1–7]. Centralna teza ovog rada jeste da koncept aktivne supstance ima praktičnu vrednost, ali ne sme biti pogrešno protumačen kao dokaz potpune terapijske zamenljivosti. Ova razlika ima poseban značaj u eri personalizovane psihijatrije, gde izbor antipsihotika ne treba da se zasniva samo na dijagnozi i prosečnoj dozi, već i na koncentraciji leka u krvi, farmakogenetici, profilu neželjenih efekata i individualnom odnosu između periferne i centralne izloženosti leku.

2. Hemijska i farmakološka povezanost risperidona i paliperidona

Risperidon se u organizmu metaboliše u 9-hidroksi-risperidon, poznat kao paliperidon. Ovaj metabolit je farmakološki aktivno jedinjenje koje doprinosi ukupnom antipsihotičkom efektu ^[1–3]. Kod pacijenata koji uzimaju risperidon, terapijski efekat zato ne zavisi samo od koncentracije matičnog leka, već od kombinovane izloženosti risperidonu i njegovom

aktivnom metabolitu, paliperidonu. Iz tog razloga se u terapijskom praćenju koncentracije leka u krvi (TDM) ^[8] uglavnom koristi zbirna vrednost, odnosno aktivna supstanca. AGNP smernice za terapijsko praćenje koncentracije psihofarmaka navode terapijske referentne opsege kao pomoć u interpretaciji koncentracija, ali naglašavaju da TDM treba tumačiti u kliničkom kontekstu, uzimajući u obzir individualnu varijabilnost farmakokinetike i farmakodinamike ^[4]. Ipak, aktivna supstanca je farmakokinetičko pojednostavljenje. Ona može biti korisna za procenu ukupne izloženosti aktivnim molekulima, ali ne govori dovoljno o tome koji deo te izloženosti potiče od risperidona, a koji od paliperidona. Dva pacijenta mogu imati isti nivo izloženosti ukupnoj aktivnoj supstanci, ali potpuno različit odnos risperidona i 9-hidroksi-risperidona. Na primer, jedan pacijent može imati visoku koncentraciju matičnog risperidona i nisku koncentraciju metabolita, dok drugi može imati nizak risperidon i visok 9-hidroksi-risperidon. U oba slučaja zbir može biti sličan, ali farmakološki efekat sa stanovišta efikasnosti i bezbednosti ne mora biti identičan. Sveukupno, aktivna supstanca je korisna mera ukupne izloženosti, ali nije dokaz da su risperidon i paliperidon identični lekovi.

3. Prolazak kroz krvno-moždanu barijeru: plazma nije isto što i mozak

Za antipsihotike je klinički relevantna koncentracija leka u centralnom nervnom sistemu, a ne samo koncentracija u krvi. Iako je terapijsko praćenje koncentracije leka u plazmi izuzetno korisno, ono je indirektna mera. Plazma koncentracija pokazuje koliko je leka dostupno u cirkulaciji, ali ne pokazuje direktno koliko leka dolazi do dopaminskih receptora u mozgu. Krvno-moždana barijera nije pasivna prepreka. Ona sadrži transportne proteine, uključujući P-glikoprotein, koji mogu ograničiti ulazak lekova u mozak. Eksperimentalni podaci pokazuju da P-glikoprotein značajno ograničava ulazak risperidona i 9-hidroksi-risperidona u

mozak ^[5]. Paliperidon je hidroksilovani metabolit risperidona i ima drugačije fizičko-hemijske osobine, što može uticati na njegovu distribuciju i prolazak kroz krvno-moždanu barijeru ^[1,5]. Takođe, risperidon i paliperidon mogu inhibirati aktivnost P-glikoproteina *in vitro*, što dodatno ukazuje da transportni sistemi mogu uticati na njihov odnos između periferne i centralne izloženosti leku ^[9]. Pojednostavljeno tumačenje koncentracije leka u krvi je stoga problematično. Čak i ukoliko dve lekovite supstance imaju sličnu koncentraciju u plazmi, njihova zastupljenost u mozgu ne mora biti ista. Takođe, pojedini pacijenti mogu imati istu plazmatsku koncentraciju i sličan odnos koncentracija lekovitih supstanci, ali različitu centralnu izloženost zbog razlika u funkciji transportera, integritetu krvno-moždane barijere, inflamaciji ili interakcijama sa drugim lekovima. Ovo je posebno važno za razumevanje razlike između terapijskog i neželjenih efekata. Na primer, hiperprolaktinemija može nastati zbog blokade dopaminskih receptora u hipofizi, koja nije zaštićena krvno-moždanom barijerom na isti način kao drugi delovi mozga. Zbog toga lekovi sa drugačijim odnosom između periferne i centralne izloženosti mogu pokazivati različit odnos između antipsihotičkog efekta i rizika od hiperprolaktinemije. U tom kontekstu, paliperidon može biti posebno relevantan za pojavu hiperprolaktinemije i pri nižim koncentracijama, naročito kod osetljivih pacijenata kao što su mlade žene u reproduktivnom periodu.

4. Razlike u receptorskom profilu i afinitetu za D2 receptor

Dostupni podaci ukazuju da risperidon i paliperidon nemaju potpuno identičan receptorski profil ^[1,6]. Ova razlika je značajna zato što klinički efekat antipsihotika ne zavisi samo od blokade D₂ receptora, već i od odnosa dopaminske, serotoninске, adrenergičke i histaminske aktivnosti. Antagonizam 5-HT_{2A} receptora može modulirati dopaminergički efekat, naročito u nigrostrijatalnom i mezokortikalnom sistemu, što je značajno za odnos između

antipsihotičkog efekta i rizika od ekstrapiramidnih simptoma. Budući da je afinitet za 5-HT_{2A} receptor izražen kod oba molekula, terapijska blokada ovog receptora može nastupiti već pri relativno niskim koncentracijama. Zbog toga je od naročitog značaja afinitet za D₂ receptor i odnos između plazmatske koncentracije, centralne izloženosti i D₂ okupacije. Modeli koji su ispitivali risperidon i paliperidon pokazali su da receptorska zauzetost ne zavisi samo od koncentracije u plazmi, već i od farmakokinetičko-farmakodinamičkog odnosa između plazme, mozga i receptorskog vezivanja ^[6]. Ovi podaci ne znače da je risperidon uvek klinički snažniji ili bolji lek, ali ukazuju da isti broj nanograma po mililitru u krvi ne mora imati isti farmakodinamski značaj za oba molekula. Značajna klinička posledica jeste da zbir risperidona i paliperidona može prikriti razlike u specifičnosti farmakološkog signala. Konkretno, ako dva pacijenta imaju istu aktivnu supstancu, ali prvi ima dominantno risperidon, a drugi dominantno paliperidon, njihov odnos terapijskog efekta i neželjenih efekata ne mora biti identičan.

5. CYP2D6 polimorfizam i razlika između risperidona i paliperidona

CYP2D6 ima centralnu katalitičku ulogu u metabolizmu risperidona u 9-hidroksi-risperidon, odnosno paliperidon ^[10]. Osobe sa normalnom ili povećanom aktivnošću CYP2D6 brže pretvaraju risperidon u aktivni metabolit, dok osobe sa smanjenom ili odsutnom CYP2D6 aktivnošću sporije formiraju 9-hidroksi-risperidon i mogu imati relativno višu koncentraciju matičnog risperidona ^[2,3,7]. Ovo je jedna od najvažnijih razlika između risperidona i paliperidona. Risperidon je lek čiji se farmakološki profil kod pojedinačnog pacijenta delimično oblikuje kroz CYP2D6 metabolizam. Paliperidon, nasuprot tome, već predstavlja aktivni metabolit i zato njegov metabolizam i koncentracija u krvotoku da zavisi od CYP2D6 konverzije. Posledično, pacijent može imati različitu predvidljivost terapijske

izloženosti na risperidonu u odnosu na paliperidon. Farmakogenetička literatura pokazuje da CYP2D6 fenotip značajno doprinosi interindividualnoj varijabilnosti koncentracija risperidona, 9-hidroksi-risperidona i aktivne supstance ^[11-14]. U jednoj populacionoj farmakokinetičkoj studiji CYP2D6 fenotip je objašnjavao veliki deo varijabilnosti farmakokinetike risperidona, a izloženost aktivnoj supstanci bila je viša kod CYP2D6 sporih metabolizera ^[2, 14]. Pregledni radovi i meta-analize takođe podržavaju značaj CYP2D6 polimorfizama za farmakokinetiku risperidona ^[3,7,12,13]. Klinička posledica je da kod pacijenta koji je CYP2D6 spori metabolizer, terapija risperidonom može dovesti do disproporcionalno visoke koncentracije matičnog leka. U takvoj situaciji, koncentracija ukupne aktivne supstance može biti unutar terapijskog opsega, ali odnos risperidona i 9-hidroksi-risperidona može biti neuobičajen. Takav nalaz može objasniti neželjene efekte, lošu toleranciju ili potrebu za smanjenjem doze. Kod takvih pacijenata paliperidon može biti racionalna alternativa, jer zaobilazi metabolički korak koji zavisi od CYP2D6. Sveukupno, paliperidon može biti pogodniji kod osoba kod kojih CYP2D6 status otežava predviđanje izloženosti risperidonu, kao i kod pacijenata kod kojih je poželjno izbeći izraženu zavisnost od CYP2D6 metabolizma ^[15]. Nasuprot tome, kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom potreban je poseban oprez sa paliperidonom, jer se on u najvećoj meri eliminiše renalnim putem.

6. Terapijsko praćenje koncentracije leka: od populacionog opsega do individualne terapijske koncentracije

Terapijsko praćenje koncentracije leka (TDM) ima poseban značaj za risperidon i paliperidon jer omogućava da se nominalna doza zameni stvarnom merom izloženosti. Ista doza risperidona može proizvesti različite koncentracije kod različitih pacijenata, naročito zbog

CYP2D6 varijabilnosti, interakcija sa drugim lekovima, starosti, funkcije jetre, adherencije i drugih faktora [2-4,7]. Kod paliperidona dodatni značaj imaju bubrežna eliminacija, formulacija leka i vreme uzorkovanja. Smernice preporučuju kvantifikaciju i interpretaciju koncentracije leka u krvi sa ciljem optimizacije farmakoterapije, pri čemu se moraju uzeti u obzir individualna varijabilnost farmakokinetike, klinički odgovor i neželjeni efekti [4]. Ovaj princip je naročito važan za razlikovanje risperidona i paliperidona. U praksi, TDM nalaz ne treba tumačiti samo kao „ispod“, „u okviru“ ili „iznad“ referentnog opsega. Potrebno je interpretirati strukturu nalaza i, pored aktivne supstance, razmotriti koncentracije individualnih lekovitih supstanci i njihov odnos. Kod pacijenata na paliperidonu meri se koncentracija paliperidona, ali je interpretacija i dalje zavisna od vremena uzorkovanja, formulacije, bubrežne funkcije i kliničkog efekta. Na ovaj način TDM postaje alat za personalizaciju, a ne samo laboratorijska potvrda da je koncentracija u terapijskom opsegu.

Nalaz	Moguće značenje	Klinička implikacija
Visok nivo risperidona, nizak nivo 9-OH-risperidona	Smanjena CYP2D6 aktivnost ili CYP2D6 inhibicija	Smanjiti dozu, proveriti interakcije usled polifarmacije, razmotriti paliperidon
Nizak nivo risperidona, visok nivo 9-OH-risperidon	Brza konverzija u metabolit	Oprez kod pacijenata sa rizikom od hiperprolaktinemije, posebno kod reproduktivno aktivnih žena
Visok nivo aktivne supstance	Sveukupna previsoka izloženost	Smanjiti dozu ili promeniti režim
Niska nivo aktivne supstance	Loša adherencija, nedovoljna doza, interakcije, pogrešno vreme uzorkovanja	Proveriti adherenciju i režim doziranja
Normalan nivo aktivne supstance, ali izraženi neželjeni efekti	Individualna osetljivost, specifičan odnos parent/metabolit, moguća razlika u centralnoj izloženosti	Ne oslanjati se samo na zbir; razmotriti promenu leka

7. Dugodelujuće formulacije: ista aktivna supstanca ne znači ista farmakokinetika

Razlike između risperidona i paliperidona dodatno se komplikuju kada se razmatraju dugodelujuće injekcione formulacije. Oralni lek i dugodelujući preparat ne stvaraju isti vremenski profil koncentracije. Kod dugodelujućih formulacija klinički efekat zavisi od brzine oslobađanja iz depoa, vremena od poslednje injekcije, dostizanja ravnotežnog stanja, intervala doziranja i mogućih razlika između vršnih i najnižih koncentracija ^[9,10].

Dugodelujući risperidon i paliperidon imaju različite režime iniciranja, različitu potrebu za oralnom suplementacijom i različitu dinamiku postizanja stabilnih koncentracija. Studije koje porede oralne i dugodelujuće formulacije risperidona pokazuju da način primene može promeniti farmakokinetički profil koncentracija, uključujući odnos risperidona i 9-hidroksi-risperidona ^[10]. Sistematski pregled TDM studija dugodeljućeg risperidona dodatno naglašava da dugodelujuće formulacije zahtevaju posebnu interpretaciju koncentracija ^[12]. Zbog toga se kod dugodelujućih preparata ne sme tumačiti samo nominalna doza. Potrebno je znati:

- koja formulacija je primenjena;
- kada je data poslednja injekcija;
- da li je postignuto ravnotežno stanje koncentracije leka u krvi;
- da li pacijent prima oralnu suplementaciju;
- da li postoje neželjeni efekti na kraju ili početku intervala;
- da li je cilj stabilnost koncentracije ili fleksibilnost titracije.

Ovo je posebno važno kada se pacijent prevodi sa oralnog risperidona na dugodelujući paliperidon palmitat, sa dugodeljućeg risperidona na dugodelujući paliperidon ili obrnuto.

Takva promena nije samo promena imena leka, već promena molekula, formulacije, farmakokinetike i potencijalno odnosa između periferne i centralne izloženosti leku.

8. Klinički okvir za izbor između risperidona i paliperidona

Izbor između risperidona i paliperidona treba da bude individualizovan. Oba leka mogu biti efikasna, ali optimalan izbor zavisi od biološkog i kliničkog profila pacijenta. Risperidon može biti racionalan izbor kod pacijenata koji su ranije dobro reagovali na ovaj lek, koji nemaju izražene neželjene efekte, kod kojih postoji potreba za fleksibilnim oralnim titriranjem i kod kojih nema dokaza o značajno poremećenom CYP2D6 metabolizmu [13,14]. Takođe, risperidon može biti praktičan kada je cilj pažljivo podešavanje doze uz paralelno praćenje odnosa risperidona i 9-hidroksi-risperidona. Paliperidon može biti racionalniji kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na problematičan CYP2D6 metabolizam, kod osoba koje imaju visoku koncentraciju matičnog risperidona uz lošu toleranciju, kod pacijenata koji koriste CYP2D6 inhibitore ili kod onih kod kojih je potrebna dugodelujuća terapija sa jednostavnijim režimom primene. Paliperidon takođe može biti koristan kada je potrebno zaobići varijabilnost konverzije risperidona u aktivni metabolit [2,3,7]. Značajan praktičan nedostatak oralnog paliperidona može biti varijabilnost apsorpcije i manja fleksibilnost u odnosu na pažljivo titriranje oralnog risperidona, dok su dugodelujuće formulacije paliperidona posebno važne kod pacijenata kod kojih je adherencija centralni terapijski problem. Takođe, profil paliperidona može biti nepovoljan kod pacijenata sa izraženom sklonošću ka hiperprolaktinemiji, naročito kod mladih žena u reproduktivnom periodu.

9. Predlog personalizovanog algoritma

U kliničkoj praksi, individualizacija terapije risperidonom i paliperidonom može se zasnivati na sledećem algoritmu.

1. Prvi korak je procena kliničkog odgovora i neželjenih efekata tokom titracije na oralnom risperidonu. Potrebno je dokumentovati prisustvo pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, kognitivnih tegoba, sedacije, ekstrapiramidnih simptoma, akatizije, hiperprolaktinemije, seksualne disfunkcije, porasta telesne mase i metaboličkih promena.
2. Drugi korak je merenje koncentracije leka. Kod pacijenata na risperidonu treba meriti risperidon, 9-hidroksi-risperidon i koncentraciju ukupne aktivne supstance. Kod pacijenata na paliperidonu treba meriti koncentraciju paliperidona, uz precizno beleženje vremena od poslednje injekcije.
3. Treći korak je tumačenje nalaza u odnosu na kliničku sliku:
 - A. Ako je nivo aktivne supstance niska i pacijent nema odgovor, treba proveriti adherenciju, interakcije i vreme uzorkovanja.
 - B. Ako je nivo aktivne supstance visok i pacijent ima neželjene efekte, razumno je smanjenje doze.
 - C. Ako je nivo aktivne supstance u referentnom opsegu, ali pacijent ima izražene neželjene efekte, potrebno je analizirati odnos risperidona i 9-hidroksi-risperidona, a ne oslanjati se samo na zbir.
4. Četvrti korak je procena CYP2D6 statusa. Kod pacijenata sa neuobičajenim odnosom risperidona i 9-hidroksi-risperidona, izraženim neželjenim efektima na niskim dozama ili neočekivano visokim koncentracijama, farmakogenetičko testiranje može biti klinički korisno [2,3,7].
5. Peti korak je izbor terapijske strategije. Ako pacijent ima visok risperidon zbog slabog CYP2D6 metabolizma, mogu se razmotriti smanjenje doze, uklanjanje CYP2D6

inhibitora ili prelazak na paliperidon. Ako pacijent ima dobar odgovor i dobru toleranciju na risperidon, nema potrebe za promenom samo zato što postoji srodni lek. Ako je problem adherencija, treba težiti dugodelujućim formulacijama, ali uz svest da prelazak na dugodelujuće preparate menja farmakokinetički profil terapije [9,10,13].

10. Diskusija

Risperidon i paliperidon predstavljaju dobar primer razlike između farmakološke srodnosti i kliničke zamenljivosti. Njihova povezanost je nesporna: paliperidon je aktivni metabolit risperidona i oba molekula doprinose antipsihotičkom efektu sličnim mehanizmom. Međutim, ova povezanost ne znači da su oni identični [1]. Najveća opasnost pojednostavljenog tumačenja jeste pretpostavka da je aktivna frakcija dovoljna za potpuno razumevanje terapijskog efekta. U stvarnosti, aktivna frakcija ne prikazuje odnos matičnog leka i metabolita, ne meri direktno koncentraciju u mozgu, ne objašnjava razlike u receptorskom profilu i ne uzima u obzir genetičku varijabilnost metabolizma [1-7]. Zbog toga se risperidon i paliperidon ne mogu svesti na isti farmakološki entitet. Ovaj rad ne tvrdi da su razlike između risperidona i paliperidona uvek klinički dramatične. Naprotiv, kod većine pacijenata oba leka mogu dovesti do sličnog terapijskog ishoda. Međutim, kod pacijenata sa neželjenim efektima, neočekivanim koncentracijama, farmakogenetičkom varijabilnošću, problemima adherencije ili potrebom za dugodelujućom terapijom, razlike između ova dva leka mogu postati klinički veoma važne. Posebno je važno da se terapijsko praćenje koncentracije leka ne koristi mehanički. TDM nije samo poređenje laboratorijske vrednosti sa referentnim opsegom. Njegova prava vrednost je u povezivanju koncentracije leka sa kliničkim odgovorom, neželjenim efektima, farmakogenetikom i karakteristikama

formulacije ^[4]. U tom smislu, risperidon i paliperidon su dobar model za razvoj personalizovane psihofarmakoterapije.

11. Ograničenja

Ovaj konceptualni pristup ima nekoliko ograničenja. Prvo, direktne kliničke studije koje bi precizno razdvojile doprinos risperidona i paliperidona u odnosu na D₂ okupaciju, koncentraciju u mozgu i klinički ishod nisu brojne. Drugo, veliki deo znanja o krvno-moždanoj barijeri i P-glikoproteinu potiče iz prekliničkih ili eksperimentalnih modela, pa prenos na svakog pojedinačnog pacijenta mora biti uzet sa rezervom ^[5,6,8]. Treće, plazmatske koncentracije su indirektna mera centralne izloženosti. Četvrto, neželjeni efekti antipsihotika zavise od više faktora, uključujući starost, pol, komorbiditete, druge lekove, trajanje terapije i individualnu osetljivost dopaminskog sistema. Dodatno, dugodelujuće formulacije se međusobno razlikuju po režimu iniciranja, oslobađanju leka i vremenu dostizanja stabilne koncentracije, što otežava jednostavno poređenje dva leka ^[9,12]. Zbog toga se zaključci ovog rada ne smeju tumačiti kao univerzalna pravila, već kao okvir za racionalnije i individualizovanije donošenje terapijskih odluka.

12. Zaključak

Risperidon i paliperidon su srodni, ali nisu zamenljivi antipsihotici. Paliperidon jeste aktivni metabolit risperidona, ali ta činjenica ne znači da su ova dva leka farmakološki identična. Razlikuju se u receptorskom profilu, odnosu serotonergičke i dopaminergičke aktivnosti, prolasku kroz krvno-moždanu barijeru, zavisnosti od CYP2D6 metabolizma i farmakokinetici

dugodelujućih formulacija. Koncept aktivne frakcije ostaje koristan za terapijsko praćenje koncentracije leka, ali se ne sme koristiti kao dokaz potpune terapijske jednakosti. Ista ukupna koncentracija risperidona i 9-hidroksi-risperidona ne mora značiti istu centralnu izloženost, istu D₂ zauzetost niti isti rizik neželjenih efekata. Zato izbor između risperidona i paliperidona treba da bude individualizovan. Najracionalniji pristup podrazumeva istovremeno razmatranje koncentracije leka u krvi, odnosa risperidona i paliperidona, CYP2D6 statusa, neželjenih efekata, adherencije, formulacije i kliničkog odgovora. U tom smislu, razlika između risperidona i paliperidona nije samo akademsko pitanje, već praktičan primer kako personalizovana psihijatrija može unaprediti svakodnevno propisivanje antipsihotika.

Reasons Why Risperidone and Paliperidone Should Not Be Regarded as the Same Drug

Marin M. Jukić^{1,2,3}

1. University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Physiology, Belgrade, Serbia
2. Karolinska Institute, Department of Physiology and Pharmacology, Section for Pharmacogenetics, Stockholm, Sweden
3. TDM health LLC, Belgrade, Serbia

Abstract

Risperidone and paliperidone are often regarded in clinical practice as closely related, almost interchangeable antipsychotics, primarily because paliperidone, i.e. 9-hydroxy-risperidone, is the main active metabolite of risperidone. This perception of equivalence has led to the widespread use of the concept of the “active moiety,” which refers to the sum of risperidone and 9-hydroxy-risperidone concentrations in blood. Although this concept is useful for therapeutic drug monitoring, it does not imply pharmacological identity between the two molecules. Available data indicate that risperidone and paliperidone differ in their receptor profile, affinity for the dopamine D2 receptor, balance between serotonergic and dopaminergic activity, passage across the blood–brain barrier, and dependence on CYP2D6 metabolism. In addition, the long-acting injectable formulations of risperidone and paliperidone have different pharmacokinetic principles, which further complicates simple dose conversion. This paper discusses the pharmacological and pharmacokinetic reasons why risperidone and paliperidone should not be regarded as the same drugs, but rather as very closely related therapeutic options that may differ in many clinical situations. Special emphasis is placed on the importance of individualizing treatment based on blood drug concentrations, the ratio between risperidone and 9-hydroxy-risperidone, CYP2D6 genetic status, adverse effects, and the choice between oral and long-acting formulations.

Keywords: risperidone, paliperidone, active moiety, blood–brain barrier, CYP2D6, therapeutic drug monitoring, long-acting antipsychotics.

Korespondencija / Correspondence:

Prof. Marin M. Jukić, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd; email: marin.jukic@pharmacy.bg.ac.rs

ONLINE FIRST

Reference / References >

1. Corena-McLeod M. Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone. **Drugs R D**. 2015;15(2):163–174. doi:10.1007/s40268-015-0092-x.
2. Vandenberghe F, Guidi M, Choong E, von Gunten A, Conus P, Csajka C, et al. Genetics-based population pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone in a psychiatric cohort. **Clin Pharmacokinet**. 2015;54(12):1259–1272. doi:10.1007/s40262-015-0289-8.
3. Puangpetch A, Vanwong N, Nuntamool N, Hongkaew Y, Chamnanphon M, Sukasem C. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. **Pharmacogenomics Pers Med**. 2016;9:131–147. doi:10.2147/PGPM.S107330.
4. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. **Pharmacopsychiatry**. 2018;51(1-02):9–62. doi:10.1055/s-0043-116492.
5. Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. **Int J Neuropsychopharmacol**. 2004;7(4):415–419. doi:10.1017/S1461145704004390.
6. Kozielska M, Johnson M, Reddy VP, Vermeulen A, Li C, Grimwood S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the D2 and 5-HT2A receptor occupancy of risperidone and paliperidone in rats. **Pharm Res**. 2012;29(7):1932–1948. doi:10.1007/s11095-012-0722-8.
7. Zhang L, Brown SJ, Shan Y, Lee AM, Allen JD, Eum S, et al. CYP2D6 genetic polymorphisms and risperidone pharmacokinetics: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacotherapy**. 2020;40(7):632–647. doi:10.1002/phar.2434.
8. Jeremić A, Milosavljević F, Vladimirov S, Batinić B, Marković B, Jukić M. Validation of a quick and simple chromatographic method for simultaneous quantification of sertraline, escitalopram, risperidone and paliperidone levels in the human plasma. *Arhiv za farmaciju*. 2021;71(5):365-77. doi: 10.5937/arhfarm71-31163
9. 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):757–764. doi:10.1038/sj.npp.1301181.
10. Jukić, M.M., Smith, R.L., Molden, E. and Ingelman-Sundberg, M. (2021), Evaluation of the CYP2D6 Haplotype Activity Scores Based on Metabolic Ratios of 4,700 Patients Treated With Three Different CYP2D6 Substrates. *Clin Pharmacol Ther*, 110: 750-758. <https://doi.org/10.1002/cpt.2246>
11. Schoretsanitis G, de Leon J, Haen E, Stegmann B, Hiemke C, Gründer G, et al. Pharmacokinetics of risperidone in different application forms: comparing long-acting injectable and oral formulations. **Eur Neuropsychopharmacol**. 2018;28(1):130–137. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.11.009.
12. Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, de Leon J. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting risperidone. **Expert Rev Clin Pharmacol**. 2017;10(9):965–981. doi:10.1080/17512433.2017.1345623.
13. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. **Lancet Psychiatry**. 2019 May;6(5):418-426. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30088-4.
14. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, Ingelman-Sundberg M, Leucht S, Jukic MM. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**. 2021 Mar 1;78(3):270-280. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643.
15. Lenk HÇ, Klödtz K, Johansson I, Smith RL, Jukić MM, Molden E, Ingelman-Sundberg M. The Polymorphic Nuclear Factor NFIB Regulates Hepatic CYP2D6 Expression and Influences Risperidone Metabolism in Psychiatric Patients. **Clin Pharmacol Ther**. 2022 May;111(5):1165-1174. doi: 10.1002/cpt.2571.

ONLINE FIRST