

Adam Wysokiński, Iwona Kłoszewska

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi

Asenapina — nowy atypowy lek przeciwpsychotyczny

Asenapine — a new atypical antipsychotic

Publikacja nie była sponsorowana

Abstract

The authors present a review of current knowledge on asenapine, a new atypical antipsychotic agent, which has recently become available in Poland. Sublingual form was developed to overcome a disadvantageous pharmacokinetic profile for oral administration. Asenapine is used in the treatment of schizophrenia and mania or mixed episodes in the course of bipolar affective disorder. Clinical trials confirm its efficacy and safety. Asenapine major advantage is its neutral metabolic profile combined with antipsychotic and antimanic efficacy comparable to other atypicals. Improvements in negative symptoms and cognitive deficits in the course of schizophrenia were noted during the treatment with asenapine. The most common side effects of asenapine include somnolence, insomnia, nausea and anxiety.

Psychiatry 2012; 9, 1: 27–35

key words: *asenapine, antipsychotic agents, schizophrenia, bipolar disorder*

Wstęp

Asenapina jest nowym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym w leczeniu schizofrenii i manii [1], o postulowanym korzystnym wpływie na objawy negatywne i sprawność funkcji poznawczych [2]. Lek ten został opracowany przez naukowców koncernu Organon (nazwa robocza cząsteczki to Org 5222). Koncern Organon w 2007 roku połączył się z koncernem Schering-Plough, który z kolei w 2009 roku stał się częścią giganta farmaceutycznego Merck & Co (MSD). Na terenie Stanów Zjednoczonych, Chin i Japonii asenapina jest sprzedawana przez MSD pod nazwą Saphris. W październiku 2010 roku firma Merck podpisała z duńską firmą Lundbeck umowę dotyczącą sprzedaży asenapiny na terenie krajów Unii

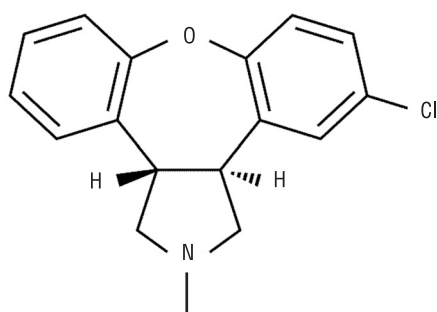
Europejskiej, w tym w Polsce. W krajach tych asenapina jest dostępna pod nazwą Sycrest. Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) 1 września 2010 roku zarejestrowała asenapinę w leczeniu epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu 1 u osób dorosłych. Preparat Saphris posiada szersze wskazania do stosowania, obejmujące również leczenie schizofrenii u osób dorosłych oraz epizodów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u osób dorosłych. Oba preparaty są dostępne w postaci tabletek podjęzykowych, zawierających 5 lub 10 mg asenapiny.

Właściwości chemiczne

Substancją aktywną preparatów asenapiny jest maleinian asenapiny. Asenapina ma postać proszku barwy białej lub biało-żółtawej. Wzór chemiczny asenapiny to (3aRS,12bRS)-5-chloro-2-metylo-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oksepino[4,5-c]pirol).

Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Wysokiński
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych CKM
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
tel.: 42 675 73 72, faks: 42 675 77 29
e-mail: adam.wysokinski@gmail.com



Rycina 1. Struktura chemiczna asenapiny
Figure 1. Chemical structure of asenapine

Jej strukturę chemiczną przedstawiono na rycinie 1. Właściwości fizykochemiczne maleinianu asenapiny opisali po raz pierwszy w 1990 roku Funke i wsp. [3].

Właściwości farmakodynamiczne

Uważa się, że podobnie jak w przypadku innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, za aktywność kliniczną asenapiny odpowiada jej powinowactwo wobec receptorów dla dopaminy i serotoniny. Asenapina jest pochodną dibenzosazepiny (*nota bene*, jednego z najsilniejszych lakrymatorów, substancji wykorzystywanych do produkcji gazów łzawiących), należy więc do tej samej grupy substancji co klozapina, olanzapina i kwetiapina. Leki z tej grupy charakteryzują się powinowactwem wobec licznych podtypów receptorów dopaminowych, serotoninowych, adrenergicznych, histaminowych i innych. W piśmiennictwie anglojęzycznym określa się je mianem *Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics* (MARTA). W tabeli 1 przedstawiono profil receptorowy asenapiny [4]. Im wyższa wartość stałej inhibicji (K_i) lub im mniejsza wartość stałej dysocjacji (pK_i) [$pK_i = -\log K_i$], tym mniejsze powinowactwo ligandu wobec danego receptora.

Uważa się, że za działanie wobec objawów negatywnych oraz deficytów poznawczych odpowiada

antagonizm wobec receptorów serotoninowych 5HT2A [5, 6] oraz 5HT2C [7]. Powinowactwo asenapiny wobec tych receptorów jest odpowiednio 19- i 38-krotnie większe niż wobec receptora dopaminowego D2 [4]. Wyniki badań na zwierzętach potwierdzają szczególnie silne działanie wobec receptorów 5HT2A w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi [8]. Działanie antagonistyczne wobec receptora 5HT6 [9] oraz 5HT7 [10] może być również związane z korzystnym wpływem na funkcje poznawcze.

Skuteczność wobec objawów negatywnych, jak również korzystny wpływ na funkcje poznawcze mogą również wynikać z powinowactwa asenapiny wobec receptorów α -2-adrenergicznych [11]. Z kolei antagonizm wobec receptora α -1-adrenergicznego może znosić objawy wytwórcze, co umożliwi zachowanie skuteczności klinicznej przy względnie niewielkim powinowactwie wobec receptora dopaminowego D2, dzięki czemu lek ten cechuje się niewielkim ryzykiem hiperprolaktynemii i działań pozapiramidowych [12]. Uwagę zwraca niskie powinowactwo wobec receptora muskarynowego (M1 $K_i = 82\ 128$ nM), z czym wiąże się niewielki potencjał antycholinergiczny asenapiny. Cecha ta istotnie odróżnia asenapinę od klozapiny (M1 $K_i = 0,98$ nM), olanzapiny (M1 $K_i = 2,1$ nM) i kwetiapiny (M1 $K_i = 56$ nM) [13]. Badania na szczurach wykazały, że asenapina zwiększa uwalnianie dopaminy i kwasu glutaminowego w przyśrodkowej korze przedczołowej (mPFC, *medial prefrontal cortex*) oraz jądrze półleżącym (NAc, *nucleus accumbens*). Uważa się, że działanie to może przyczyniać się do skuteczności asenapiny wobec objawów pozytywnych, negatywnych oraz dysfunkcji poznawczych [14]. Podobne zmiany obserwowano dla klozapiny, jednak w ponad 20-krotnie większych stężeniach. Tait i wsp. wykazali, że u szczurów, u których dokonano uszkodzenia mPFC przy użyciu kwasu ibotenowego, zastosowanie asenapiny spowodowało całkowite ustąpienie deficytów po-

Tabela 1. Profil receptorowy asenapiny

Table 1. Receptor binding profile of asenapine

Receptor	5HT1A*	5HT1B	5HT2A	5HT2B	5HT2C	5HT5A	5HT6	5HT7	α -1	α -2A
pK_i	8,6	8,4	10,2	9,8	10,5	8,8	9,5	9,9	8,9	8,9
K_i [nM]	2,5	4,0	0,06	0,16	0,03	1,6	0,25	0,13	1,2	1,2
Receptor	α -2B	α -2C	D1*	D2	D3	D4	H1	H2	M1	
pK_i	9,5	8,9	8,9	8,9	9,4	9,0	9,0	8,2	< 5	
K_i [nM]	?	1,2	1,4	1,3	0,42	1,1	1,0	6,2	82 128	

K_i — stała inhibicji; pK_i — stała dysocjacji; *częściowy agonista

znawczych [15]. Analiza immunoreaktywności białka Fos (markera aktywności neuronalnej) wykazała, że asenapina powodowała większą aktywację przetrwałych neuronów mPFC, czego nie obserwowano u zwierząt z grupy kontrolnej.

Choi i wsp. stwierdzili, że u szczurów asenapina wybiórczo moduluje aktywność receptorów adrenergicznych α -1 i α -2 oraz muskarynowych M1–M5 w obrębie kory i układu limbicznego, ale nie w obrębie układu pozapiramidowego [16]. Wzrost liczby receptorów α -1 oraz α -2 odnotowano w obrębie mPFC oraz grzbietowo-bocznej kory czołowej (DFC, *dorso-lateral frontal cortex*). Prawdopodobnie u podłoża tego zjawiska leży mechanizm „regulacji w górę”, wynikający z silnej i bezpośredniej blokady tych receptorów przez ligand pozbawiony aktywności wewnętrznej. Zwiększenie liczby receptorów M1–M5 stwierdzono w obrębie mPFC, DFC oraz obszarach CA1 i CA3 hipokampa. Nie jest znany mechanizm tego zjawiska.

Opisano również wpływ asenapiny na nasilenie neuroprzebieżności dopaminergicznego, noradrenergicznego i cholinergicznego na drodze zwiększonego wypływu dopaminy, noradrenaliny i acetylocholiiny z neuronów mPFC i hipokampa [17]. Być może w zjawisku tym pośredniczą częściowo agonistyczne działanie asenapiny wobec receptora 5HT1A [18], gdyż zastosowanie antagonisty tego receptora znosiło działanie asenapiny. Autorzy postulują, że zmiany te mogą pośredniczyć we wpływie asenapiny na deficyty poznawcze i objawy negatywne schizofrenii.

Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym podaniu dawki 5 mg średnia wartość C_{max} (największe stężenie leku obserwowane we krwi) wynosiła około 4 ng/ml. Średni czas wystąpienia maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosi w przybliżeniu 1 godzinę, co oznacza szybką absorpcję leku do krwi. W krwi asenapina wiąże się z białkami w 95%. Asenapina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia wątrobowego [19]. Biodostępność asenapiny wynosi 35% przy podaniu podjęzykowym dawki 5 mg. Dwukrotne zwiększenie dawki (do 10 mg) powoduje 1,7-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia leku we krwi, co oznacza, że farmakokinetyka leku jest w przybliżeniu liniowa. W przypadku połknięcia tabletki biodostępność maleje do 2%. Ponadto, płyny i pokarm przyjęte przed upływem 10 minut od przyjęcia dawki leku istotnie zmniejszają biodostępność asenapiny (do 20%) [20]. Wynika to ze zwiększonego pod wpływem spożytego pokarmu przepływu krwi przez

wątrobę, a tym samym zwiększonego klirensu asenapiny. Należy zatem informować pacjentów, że podjęzykowych tabletek asenapiny nie należy kruszyć, rozgryzać oraz połykać oraz należy zachować 10 minutową odstęp pomiędzy zażyciem leku i przyjmowaniem płynów lub pokarmów.

Średni okres półtrwania asenapiny wynosi 24 godziny. Stan równowagi jest osiągnięty po 3 dniach podawania leku w schemacie 2 razy/dobę. Asenapina jest metabolizowana głównie w wątrobie na drodze glukuronizacji przy udziale transferazy glukuronylowej UGT1A4 oraz oksydacji przy udziale izoenzymów CYP1A2 oraz (w mniejszym stopniu) CYP3A4 i CYP2D6 cytochromu P450. Głównymi metabolitami asenapiny są N(+)-glukoronid asenapiny, N-desmetyloasenapina-N-karbamoilo-glukuronid oraz N-desmetyloasenapina. Aktywność biologiczną posiada głównie substancja macierzysta [21]. Asenapina jest słabym inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Należy zwrócić uwagę, że palenie tytoniu (będące induktorem izoenzymu CYP1A2) nie wpływa na klirens asenapiny [22]. Asenapina nie wpływa na stężenie w surowicy walproinianu oraz litu. Walproinian powoduje zmniejszoną glukuronizację asenapiny, co jednak nie wpływa na jej stężenie w osoczu [23]. Należy zachować ostrożność podczas stosowania asenapiny w połączeniu z lekami będącymi inhibitorami lub substratami izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Wykaz tych substancji przedstawiono w tabeli 2. Ze względu na wątrobowy metabolizm leku, asenapina jest przeciwwskazana u osób z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Nie stwierdzono konieczności modyfikowania dawki u osób z niewydolnością nerek.

Gerrits i wsp. zbadali w grupie 36 zdrowych mężczyzn absorpcję asenapiny w dawce 5 mg w przypadku podawania różnymi drogami — podjęzykowo, dopoliczkowo oraz w przypadku rozpuszczenia tabletki na powierzchni języka [24]. Okazuje się, że te 3 drogi podania istotnie różnią się parametrami farmakokinetycznymi. Pole pod krzywą stężenia w czasie oraz wartość C_{max} były odpowiednio o 24% i 19% większe w przypadku podania dopoliczkowego oraz o 6% i 13% mniejsze w przypadku przyjęcia tabletki na powierzchnię języka. Ekspozycja na lek była o 24% większa w przypadku drogi dopoliczkowej. Różna była też częstość występowania działań ubocznych: parestezji w obrębie jamy ustnej (dla podania leku podjęzykowo — 75,8%; na powierzchnię języka — 55,9%; dopoliczkowo — 45,7%) oraz senności (odpowiednio 81,8%; 76,5%; oraz 68,6%). Autorzy stwierdzili, że mimo odmiennej ekspozycji, różnic

Tabela 2. Substraty, inhibitory i induktory CYP2D6**Table 2.** CYP2D6 substrates, inhibitors and inducers

Substraty	<p>Leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, duloksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, klomipramina, paroksetyna, wenlafaksyna</p> <p>Leki przeciwpsychotyczne: aripiprazol, chlorpromazyna, haloperydol, perfenazyna, rysperydon, sertindol, zuklopentyksol</p> <p>Beta-adrenolityki: karwedilol, metoprolol, propranolol, timolol</p> <p>Inne: atomoksetyna, cisapryd, deksmetorfan, donepezil, kodeina, lidokaina, metoklopramid, ondansetron, oksykodon, prometazyna, tamoksyfen, tramadol</p>
Inhibitory	<p>Leki przeciwpsychotyczne: chlorpromazyna, lewomepromazyna, perfenazyna</p> <p>Leki przeciwdepresyjne: bupropion*, citalopram, doksepina, duloksetyna**, escitalopram, fluoksetyna*, klomipramina, moklobemid, paroksetyna*, sertralina**</p> <p>Beta-adrenolityki: propranolol*</p> <p>Inne: amiodaron, antagoniści receptora H1, celekoksyb, difenhydramina, doksorubicyna, hydroksyzyna, metadon, metoklopramid, midodryna, ranitydyna, rytonawir, tiklopidyna</p>
Induktory	<p>Inne: deksametazon, fenytoina, karbamazepina*, ryfampina</p>

*silny; **umiarkowany

wane położenie tabletki w jamie ustnej nie wpływało negatywnie na bezpieczeństwo pacjentów.

Dawkowanie

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, dawkowanie asenapiny zależy od stanu klinicznego chorego. Ponadto, producenci leku zalecają schematy dawkowania zależne od wskazania, dla którego lek jest podawany, oraz od rodzaju prowadzonej terapii (mono- lub politerapia). W fazie ostrej leczenia schizofrenii zalecana dawka początkowa i docelowa wynosi 5 mg 2 razy/dobę. Nie wykazano istotnej przewagi klinicznej wyższych dawek [25], natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było wyższe. W leczeniu podtrzymującym zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg 2 razy/dobę. W przypadku dobrej tolerancji leku po tygodniu dawkę zwiększa się do 10 mg 2 razy/dobę. W leczeniu manii, w przypadku stosowania leku w monoterapii, zalecana dawka dobową asenapiny wynosi 20 mg w 2 dawkach podzielonych. W przypadku kojarzenia asenapiny z innymi lekami stabilizującymi nastrój, dawkę dobową zmniejsza się do 10 mg/dobę (w 2 dawkach podzielonych), którą w razie potrzeby można zwiększyć do 20 mg/dobę (również w 2 dawkach podzielonych).

Skuteczność w leczeniu schizofrenii

Szczegółowy przegląd i analizę wyników badań klinicznych asenapiny zawiera praca Citrome [20]. Poważną wadą dokumentacji badań nad skutecznością

asenapiny jest fakt, że wyniki tylko kilku z nich zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych.

Potkin i wsp. ocenili skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję asenapiny w grupie 174 pacjentów ze schizofrenią [26]. Było to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo i rysperydonem, badanie kliniczne asenapiny w dawce 5 mg 2 razy/dobę. W badaniu tym rysperydon podawano w dawce 3 mg 2 razy/dobę. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie zmiany w punktacji w skali *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Zmiana w punktacji ogólnej wynosiła -15,9 dla asenapiny i była istotnie większa w porównaniu z placebo ($p < 0,005$). Podskala objawów pozytywnych skali PANSS wykazała poprawę o -5,5 w grupie otrzymującej asenapinę, co było wartością istotnie lepszą w porównaniu z placebo ($p = 0,01$). Poprawa w podskali objawów negatywnych skali PANSS (-3,2) również była istotnie większa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p = 0,01$). Należy zwrócić uwagę, że poprawa o 3 punkty w tej podskali prawdopodobnie nie ma żadnego znaczenia klinicznego. Autorzy nie dokonali oceny różnic statystycznych pomiędzy asenapiną i rysperydonem, jednak odnotowali lepszą tolerancję leczenia asenapiną oraz mniej przypadków przerywania leczenia z powodu braku skuteczności w grupie chorych otrzymujących ten lek.

Kane i wsp. ocenili skuteczność i bezpieczeństwo asenapiny w trwającym 6 tygodni, randomizowanym,

proszonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniu klinicznym z udziałem 458 pacjentów z ostrym epizodem schizofrenii [27]. Chorzy byli randomizowani do następujących grup: asenapina 5 mg 2 razy/dobę, asenapina 10 mg 2 razy/dobę, placebo, haloperydol 4 mg 2 razy/dobę. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie redukcji punktacji ogólnej w skali PANSS oraz w zakresie poszczególnych jej podskal. Badanie to wykazało równoważność asenapiny względem haloperydolu w poszczególnych zmiennych skuteczności. Jednocześnie potwierdzono lepszą tolerancję asenapiny w porównaniu z haloperydolem (częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem wynosiła 44% i 52%, 57% oraz 41%, odpowiednio, w grupie otrzymującej asenapinę 5 mg, asenapinę 10 mg, haloperydol oraz placebo). Różnica ta dotyczyła głównie objawów pozapiramidowych, których częstość występowania wynosiła w tych grupach odpowiednio 15% i 18%, 34% oraz 10%.

Potwierdzona została również skuteczność asenapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii [28]. Po trwającym 26 tygodni leczeniu prowadzonym metodą otwartą, 386 pacjentów (z 700 włączonych do badania) rozpoczęło kolejne 26 tygodni leczenia asenapiną ($n = 194$) lub placebo ($n = 192$). W tej fazie leczenia prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badanie ukończyło 207 pacjentów (135 w grupie asenapiny i 72 w grupie placebo). Czas do nawrotu był istotnie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących asenapinę. Częstość nawrotów była istotnie większa dla placebo (47,4% w porównaniu z 12,1% dla asenapiny; $p < 0,0001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi asenapiny były niepokój (8,2%), przyrost masy ciała (6,7%) oraz bezsenność (6,2%). Skuteczność asenapiny w łagodzeniu deficytów poznawczych w przebiegu schizofrenii zbadali Fleming i wsp. w trwającym 6 tygodni, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i rysperydonem, badaniu klinicznym z udziałem 180 pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii [29]. Pacjenci byli randomizowani do grup otrzymujących asenapinę w dawce 5 mg 2 razy/dobę, rysperydon w dawce 3 mg 2 razy/dobę lub placebo. Autorzy wykazali, że w grupie otrzymującej asenapinę doszło do istotnej w porównaniu z placebo poprawy pamięci werbalnej i uczenia werbalnego. Wielkość efektu była większa niż dla rysperydonu.

Elsworth i wsp. zbadali wpływ asenapiny u małp, u których zaburzenia funkcji poznawczych indukowano podawaniem domięśniowo antagonistą recepto-

rów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA, N-methyl-D-aspartate) — fencyklidyną (PCP, *phencyclidine*) [30]. Poprawę sprawności uczenia się obserwowano już po 7 dniach podawania asenapiny (w dawkach 50–150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *i.m.* 2 razy/dobę). Istotną statystycznie różnicę porównaniu z grupą kontrolną (otrzymującą sól fizjologiczną) odnotowano po 2–4 tygodniach leczenia. Przy dawce 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2 razy/dobę po 4 tygodniach leczenia sprawność badanych małp nie różniła się od zwierząt, którym nie podawano PCP. Zaobserwowano ponadto, że podawanie asenapiny zniósł deficyt dopaminy w ciele migdałowatym oraz zwiększyło obniżone zużycie serotoniny w korze oczodołowo-czołowej oraz NAc. Autorzy postulują, że zmiany te mogą być związane z obserwowaną poprawą sprawności funkcji poznawczych. Być może u podłoża tego zjawiska leży również zdolność asenapiny do znoszenia indukowanej przez PCP hipofunkcji receptora NMDA. Prowadzi to do wzmożenia neuroprzebieżnictwa glutaminergicznego, mediuwanego za pośrednictwem receptorów NMDA i neuronów dopaminergicznych [31]. Uważa się, że wpływ asenapiny na funkcje poznawcze jest mediuwany przez receptor D1, ale nie 5HT1A [32].

Skuteczność w leczeniu manii

Skuteczność przeciwmaniakalną asenapiny oceniono w 2 podobnych badaniach klinicznych. Oba badania trwały 3 tygodnie, były randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo oraz substancją aktywną (olanzapiną). W obu badaniach uczestniczyli dorośli chorzy z chorobą afektywną typu I z epizodem ostrej manii z lub bez objawów psychotycznych lub z epizodem mieszanym. Nasilenie objawów manii oceniano za pomocą skali manii Younga (YMRS, *Young Mania Rating Scale*) oraz skali ogólnego wrażenia klinicznego w adaptacji do oceny zaburzeń dwubiegunowych *Clinical Global Impression — Bipolar* (CGI-BP). W skali YMRS nasilenie objawów epizodów maniakalnych ocenia się w punktacji 0–60. W badaniach tych asenapinę i olanzapinę podawano w dawkach do 20 mg/dobę. W pierwszym z badań [33] uczestniczyło 489 pacjentów. Średnia dawka asenapiny ($n = 194$) wynosiła 18,2 mg/dobę, średnia dawka olanzapiny ($n = 191$) wynosiła 15,8 mg. Stu czterech pacjentów otrzymywało placebo. Stosując technikę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, *last observation carried forward*), stwierdzono, że już w 2. dniu badania zmiana średniej najmniejszych kwadratów punktacji w skali YMRS była istotnie większa w grupach otrzymujących asenapinę ($-3,0 \pm 0,4$) oraz olanzapinę

($-3,4 \pm 0,4$) w porównaniu z placebo ($-1,5 \pm 0,5$; $p < 0,01$ dla obu porównań). Różnica ta utrzymywała się do 21. dnia badania ($-10,8 \pm 0,8$ dla asenapiny, $-12,6 \pm 0,8$ dla olanzapiny, $-5,5 \pm 1,1$ dla placebo; $p \leq 0,0001$ dla obu porównań).

Drugie badanie prowadzono według bardzo podobnego schematu [34]. Włączono do niego 488 pacjentów. Średnie dawki asenapiny ($n = 185$) i olanzapiny ($n = 205$) wynosiły odpowiednio 18,4 mg i 15,9 mg. Grupa otrzymująca placebo liczyła 98 chorych. Również w tym badaniu wykazano, że już w 2. dniu badania zmiana średniej najmniejszych kwadratów punktacji w skali YMRS była istotnie większa w grupach otrzymujących asenapinę w porównaniu z placebo ($-3,2 \pm 0,4$ w porównaniu z $-1,7 \pm 0,5$; $p = 0,022$). Przewaga asenapiny względem placebo utrzymywała się do 21. dnia badania ($-11,5 \pm 0,8$ w porównaniu z $-7,8 \pm 1,1$; $p < 0,007$). Wykazano również przewagę olanzapiny nad placebo ($-4,4 \pm 0,4$ w dniu 2. oraz $-14,6 \pm 0,8$ w dniu 21.; $p < 0,0001$ dla obydwu porównań). Jednak odsetek remisji (punktacja w skali YMRS ≤ 12) oraz odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie punktacji w skali YMRS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej) były istotnie większe w porównaniu z placebo (odpowiednio 30,9% i 34%) tylko w grupie otrzymującej olanzapinę (odpowiednio 46,3% i 54,7%), ale nie w grupie otrzymującej asenapinę (odpowiednio 35,5% i 42,6%). W dniu 21. średnia zmiana punktacji w skali CGI-BP wynosiła odpowiednio $-1,2 \pm 0,1$ dla grupy otrzymującej asenapinę, $-1,5 \pm 0,009$ dla grupy otrzymującej olanzapinę oraz $-0,8 \pm 0,13$ dla grupy otrzymującej placebo. W obu grupach otrzymujących aktywne leczenie różnica była istotnie większa w porównaniu z placebo, przy czym dla olanzapiny przewaga nad placebo była obecna od 2. dnia, podczas gdy dla asenapiny dopiero od 14. dnia.

Opublikowano również wyniki 2 przedłużeń opisanych powyżej badań. Do 1. z nich włączano pacjentów, którzy ukończyli któreś z 3-tygodniowych badań leczenia w fazie ostrej. Chorzy, którzy w fazie ostrej leczenia otrzymywali substancję aktywną, kontynuowali jej przyjmowanie w trakcie przedłużenia badania, natomiast osoby, które otrzymywały placebo, były przedstawiane w sposób zaślepiony na asenapinę, przy czym w tej podgrupie oceniano jedynie zmienne bezpieczeństwa [35]. Łącznie zbadano 308 pacjentów (placebo/asenapina, $n = 50$; asenapina, $n = 112$; olanzapina, $n = 146$). Po 9 tygodniach leczenia średnia zmiana punktacji w skali YMRS wynosiła $-24,4 \pm 8,7$ dla asenapiny oraz $-23,9 \pm 7,9$ dla olanzapiny. Nie wykazano istotnych różnic w za-

kresie skuteczności asenapiny w porównaniu z olanzapiną. Następnie, pacjenci, którzy ukończyli to badanie, byli włączani do 40-tygodniowego przedłużenia badania [36]. Podobnie jak w poprzednim badaniu, placebo było zastępowane asenapiną, przyjmowana wcześniej substancja aktywna nie ulegała zaś zmianie. Badanie ukończyło 133 (z 218) włączonych do niego pacjentów (placebo/asenapina, $n = 13$; asenapina, $n = 52$; olanzapina, $n = 68$). Średnie dawki leków wynosiły $15,7 \pm 4,1$ mg w grupie placebo/asenapina, $16,3 \pm 3,7$ mg w grupie otrzymującej asenapinę oraz $15,4 \pm 4,0$ mg w grupie otrzymującej olanzapinę. Średnia zmiana punktacji w skali YMRS (populacja LOCF) wynosiła $-25,8 \pm 10,3$ dla asenapiny w porównaniu z $-26,1 \pm 8,4$ dla olanzapiny. Nie wykazano różnic dla odsetka odpowiedzi lub remisji pomiędzy grupami otrzymującymi asenapinę oraz olanzapinę ($> 90\%$ w każdej z grup). W 52. tygodniu średnia zmiana punktacji w skali CGI-BP wynosiła $-3,6 \pm 1,1$ dla asenapiny oraz $-3,5 \pm 0,9$ dla olanzapiny. Potwierdzono długoterminową skuteczność przeciwmaniakalną asenapiny, porównywalną ze skutecznością olanzapiny.

Szegedi i wsp. dokonali analizy *post hoc* wpływu asenapiny na nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I z epizodem manii lub mieszanym [37]. Autorzy wykorzystali dane zebrane podczas 3-tygodniowych badań kontrolnych [33, 34]. Pacjentów włączonych do tych badań podzielono na 3 podgrupy, wyróżnione na podstawie następujących kryteriów wskazujących na obecność istotnej klinicznie depresji: 1) punktacja w skali depresji Montgomery-Asberg (MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) ≥ 20 ($n = 132$; asenapina, $n = 45$; olanzapina, $n = 54$; placebo, $n = 33$); 2) punktacja w skali *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder-Depression* (CGI-BP-D) ≥ 4 ($n = 170$; asenapina, $n = 59$; olanzapina, $n = 74$; placebo, $n = 37$); 3) rozpoznanie epizodu mieszanego ($n = 302$; asenapina, $n = 111$; olanzapina, $n = 124$; placebo, $n = 67$). Po 3 tygodniach leczenia dokonano oceny zmiany punktacji w skali MADRS. Dla asenapiny, w 1. podgrupie, zmiana średniej najmniejszych kwadratów wynosiła $-13,6 \pm 1,6$, w 2. $-9,9 \pm 1,3$ oraz w 3. $-8,5 \pm 0,8$. Wszystkie te wartości były istotnie statystycznie większe w porównaniu z placebo (odpowiednio $-7,0 \pm 1,8$; $-5,4 \pm 1,6$; oraz $-5,4 \pm 1,6$). Wyniki uzyskane dla olanzapiny nie różniły się istotnie od placebo. Wyniki te mogą wskazywać na większą niż dla olanzapiny skuteczność asenapiny w leczeniu epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Jednak ze względu na fakt, że badania, z których pochodziły dane wykorzystane w tej analizie, zostały zaprojektowane pod kątem oceny przeciwmaniakalnych właściwości asenapiny. Uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Bezpieczeństwo i działania niepożądane

Bezpieczeństwo i tolerancję asenapiny oceniono we wspomnianych powyżej badaniach przeprowadzonych przez Potkina i wsp. [26] oraz McIntyre i wsp. [33]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u > 5% pacjentów) w grupach otrzymujących asenapinę były bezsenność, senność, nudności, niepokój oraz pobudzenie [26, 33, 34]. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi asenapiny są akatyzyja [38], zawroty głowy (związane z hipotonią ortostatyczną), objawy pozapiramidowe inne niż akatyzyja oraz bóle głowy. Do rzadkich działań ubocznych asenapiny należą złośliwy zespół neuroleptyczny oraz późne dyskinezy. Szczególnym działaniem niepożądanym asenapiny jest niedoczulica ust oraz parestezje w jamie ustnej [20]. Prawdopodobnie są one związane z podjęzykową drogą podawania leku. Częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wynosiła 10,3% w grupie otrzymującej asenapinę, 6,8% w grupie otrzymującej olanzapinę oraz 3,1% w grupie otrzymującej placebo [34].

W drugim, większym badaniu oceniono bezpieczeństwo asenapiny w porównaniu z olanzapiną. W tym trwającym 1 rok, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym III fazy brało udział 1219 pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizofektywnym [39]. Chorzy byli losowo przydzielani (w stosunku 3:1) do grupy otrzymującej asenapinę w dawce 10–20 mg/dobę lub do grupy otrzymującej olanzapinę w dawce 20–40 mg/dobę. Oba leki nie różniły się istotnie częstością wywołanych działań niepożądanych (60% v. 61%) oraz koniecznością przerwania leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych (6,3% v. 6,8%). W porównaniu z olanzapiną, asenapina częściej powodowała objawy pozapiramidowe (18% v. 8%) i dawała mniejszy przyrost masy ciała (1,6 kg v. 5,6 kg). Istotny przyrost masy ciała ($\geq 7\%$) wystąpił u mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących asenapinę (14,7% v. 36,1%). W badaniach McIntyre i wsp. z udziałem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową klinicznie istotny przyrost masy ciała występował u 7,2%, 19,0% i 1,2% [34] oraz 6,0% i 12,9% i 0,0% [33] chorych otrzymujących odpowiednio asenapinę, olanzapinę lub placebo. W grupach tych przy-

rost masy ciała względem wartości wyjściowych wynosił $0,9 \pm 3,0$ kg, $2,6 \pm 3,6$ kg i $0,1 \pm 2,0$ kg [34] oraz $1,6 \pm 2,9$ kg, $1,9 \pm 3,2$ i $0,3 \pm 2,0$ kg [33]. Ponadto, w badaniach tych nie stwierdzono różnic w zakresie stężenia glukozy, cholesterolu oraz triglicerydów pomiędzy grupami otrzymującymi asenapinę i placebo.

Istotną zaletą asenapiny jest jej korzystny profil metaboliczny, wynikający być może z braku działania antycholinergicznego [1]. Potkin i wsp. stwierdzili, że ryzyko przyrostu masy ciała w trakcie leczenia asenapiną było równe ryzyku odnotowanemu dla placebo. Ponadto nie stwierdzono istotnych odchyłań w zakresie laboratoryjnych parametrów metabolicznych (stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów), podwyższenia stężenia prolaktyny oraz wpływu na czynność serca (częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze) [26]. Nie wykazano również, aby stosowanie asenapiny powodowało istotne wydłużenie skorygowanego odstępu QT [40].

U pacjentów otrzymujących asenapinę obserwowano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i przypadki obrzęku naczynioruchowego. W kilku przypadkach reakcje te, obejmujące wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia tętniczego, tachykardię, obrzęk języka, duszność, świsty oddechowe, wysypkę skórą, występowały już po przyjęciu pierwszej dawki.

Występująca w przebiegu leczenia asenapiną hipotonia ortostatyczna wynika z jej antagonistycznego działania wobec receptora α -1-adrenergicznego, jednak częstość występowania omdleń w tym mechanizmie nie jest duża. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u pacjentów z chorobami układu krążenia oraz mających zwiększone ryzyko hipotonii ortostatycznej (odwodnienie, stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, hipowolemia). W przypadku spadku ciśnienia należy pamiętać, że podanie adrenaliny lub dopaminy może nasilić hipotensję ze względu na zablokowanie receptorów α -adrenergicznych przez asenapinę, co spowoduje pobudzenie receptorów β -adrenergicznych przez te katecholaminy i następczy spadek ciśnienia.

Asenapina nie ma rejestracji w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych uczestniczyło zbyt mało osób w wieku powyżej 65. roku życia, aby można było stwierdzić, czy lek ten jest bezpieczny w tej populacji wiekowej. Stężenie asenapiny u osób w tym wieku może być nawet do 40% wyższe niż u młodszych, chociaż jak wykazuje jedno z niewielu badań oceniających bezpieczeństwo asenapiny w tej grupie pacjentów — nie ma konieczności modyfiko-

wania dawki leku, a samo leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. Dubovsky i wsp. ocenili leczenie asenapiną w dawce do 20 mg/dobę w grupie 76 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z zaburzeniami psychiatrycznymi bez otępienia [41]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w tej populacji wiekowej były nadciśnienie, bóle głowy oraz senność. Objawy pozapiramidowe występowały u 5,7% pacjentów. Średnia zmiana masy ciała wynosiła 0,4 kg po 6 tygodniach leczenia. Należy pamiętać, że podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, asenapina nie jest wskazana w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych związanych z otępieniem ze względu na zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub infekcji.

Podsumowanie

Asenapina jest nowym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym charakteryzującym się wyjątkowymi właściwościami farmakodynamicznymi (szerokie spektrum receptorowe, brak działania antycholinergicznego). Ponadto posiada działanie przeciwpsychotyczne [42] i przeciwmaniakalne [43] porównywalne z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i ma potencjalnie korzystny wpływ na objawy negatywne i dysfunkcje poznawcze w przebiegu schizofrenii. Wreszcie, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do coraz

liczniejszych doniesień na temat skutków metabolicznych leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, ma względnie neutralny profil metaboliczny i nie powoduje istotnego przyrostu masy ciała. W tym kontekście, asenapina wydaje się cenną alternatywą, na przykład dla aripiprazolu lub amisulprydu.

Mimo korzystnego profilu metabolicznego oraz rejestracji w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej, w Stanach Zjednoczonych asenapina jest lekiem stosowanym znacznie rzadziej w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. W 2010 roku stanowiła zaledwie 0,22% wszystkich przepisywanych atypowych leków przeciwpsychotycznych [44]. Autorzy ci zakładają, że przyczyną ograniczonego przepisywania asenapiny są konieczność unikania posiłków i napojów przez okres 10 minut od przyjęcia leku, stosowanie leku 2 razy/dobę oraz brak informacji na temat porównania skuteczności asenapiny z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. W realiach Polski dodatkowym problemem jest niewątpliwie wysoka cena leku. Nie ulega wątpliwości, że konieczne są dalsze badania kliniczne leku, w szczególności w populacjach pacjentów ze schizofrenią z nasilonymi objawami negatywnymi oraz zaburzeniami funkcji poznawczych. Ponadto, potwierdzenia wymaga długoterminowe bezpieczeństwo metaboliczne leczenia asenapiną.

Streszczenie

Autorzy przedstawili podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat asenapiny, nowego atypowego leku przeciwpsychotycznego, od niedawna dostępnego również w Polsce. Postać podjęzykowa leku została opracowana w celu uniknięcia niekorzystnego profilu farmakokinetycznego w przypadku przyjmowania leku drogą doustną. Asenapina jest stosowana w leczeniu schizofrenii oraz manii lub epizodów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Jej skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzają badania kliniczne. Istotną zaletą asenapiny jest neutralny profil metaboliczny połączony ze skutecznością przeciwpsychotyczną i przeciwmaniakalną, porównywalną z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Odnotowano wpływ leczenia asenapiną na objawy negatywne i deficyty poznawcze w przebiegu schizofrenii. Głównymi działaniami niepożądanymi asenapiny są senność, bezsenność, nudności i niepokój.

Psychiatria 2012; 9, 1: 27–35

słowa kluczowe: asenapina, środki przeciwpsychotyczne, schizofrenia, zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Piśmiennictwo

- Balaraman R., Gandhi H. Asenapine, a new sublingual atypical antipsychotic. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2010; 1: 60–61.
- Bishara D., Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs.* 2008; 68: 2269–2292.
- Funke C.W., Hindriks H., Sam A.P. Physico-chemical properties and stability of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolidine maleate. *Arzneimittelforschung.* 1990; 40: 536–539.
- Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J. Psychopharmacol.* 2009; 23: 65–73.

5. Meltzer H.Y., Massey B.W. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2011; 11: 59–67.
6. Roth B.L., Hanizavareh S.M., Blum A.E. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 174: 17–24.
7. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15: 143–151.
8. Knauer C.S., Campbell J.E., Galvan B. i wsp. Validation of a rat in vivo [(3)H]M100907 binding assay to determine a translatable measure of 5-HT(2A) receptor occupancy. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 591: 136–141.
9. Rosse G., Schaffhauser H. 5-HT6 receptor antagonists as potential therapeutics for cognitive impairment. *Curr. Top. Med. Chem.* 2010; 10: 207–221.
10. Hedlund P.B., Sutcliffe J.G. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25: 481–486.
11. Hertel P., Fagerquist M.V., Svensson T.H. Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha2 adrenoceptor blockade. *Science.* 1999; 286: 105–107.
12. Svensson T.H. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27: 1145–1158.
13. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology.* 1998; 18: 63–101.
14. Franberg O., Wiker C., Marcus M.M. i wsp. Asenapine, a novel psychopharmacologic agent: preclinical evidence for clinical effects in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2008; 196: 417–429.
15. Tait D.S., Marston H.M., Shahid M., Brown V.J. Asenapine restores cognitive flexibility in rats with medial prefrontal cortex lesions. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 202: 295–306.
16. Choi Y.K., Wong E.H., Henry B., Shahid M., Tarazi F.I. Repeated effects of asenapine on adrenergic and cholinergic muscarinic receptors. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 405–410.
17. Huang M., Li Z., Dai J., Shahid M., Wong E.H., Meltzer H.Y. Asenapine increases dopamine, norepinephrine, and acetylcholine efflux in the rat medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 2934–2945.
18. Ghanbari R., El Mansari M., Shahid M., Blier P. Electrophysiological characterization of the effects of asenapine at 5-HT(1A), 5-HT(2A), alpha(2)-adrenergic and D(2) receptors in the rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 177–187.
19. McIntyre R.S. Pharmacology and efficacy of asenapine for manic and mixed states in adults with bipolar disorder. *Exp. Rev. Neurother.* 2010; 10: 645–649.
20. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 1762–1784.
21. van de Wetering-Krebbers S.F., Jacobs P.L., Kemperman G.J. i wsp. Metabolism and excretion of asenapine in healthy male subjects. *Drug Metab. Dispos.* 2011; 39: 580–590.
22. Dogterom P., de Greef R., Hulskotte E. i wsp. Asenapine: An Overview of Phase I Pharmacokinetic Studies. Paris, France, Poster presented at 9th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June–2 July 2009.
23. Gerrits M.G., de Greef R., Dogterom P., Peeters P.A. Valproate Reduces the Glucuronidation of Asenapine Without Affecting Asenapine Plasma Concentrations. *J. Clin. Pharmacol.* 2011.
24. Gerrits M., de Greef R., Peeters P. Effect of absorption site on the pharmacokinetics of sublingual asenapine in healthy male subjects. *Biopharm. Drug Dispos.* 2010; 31: 351–357.
25. Friberg L.E., de Greef R., Kerbusch T., Karlsson M.O. Modeling and simulation of the time course of asenapine exposure response and dropout patterns in acute schizophrenia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86: 84–91.
26. Potkin S.G., Cohen M., Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo — and risperidone-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2007; 68: 1492–1500.
27. Kane J.M., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Panagides J. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30: 106–115.
28. Kane J.M., Mackle M., Snow-Adami L., Zhao J., Szegedi A., Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J. Clin. Psychiatry.* 2011; 72: 349–355.
29. Fleming K., Potkin S.G., Bineman B., Keller D., Alphas L., Panagides J. Effects of asenapine on cognitive function in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007; 17 (supl. 4): S466.
30. Elsworth J.D., Groman S.M., Jentsch J.D. i wsp. Asenapine effects on cognitive and monoamine dysfunction elicited by subchronic phencyclidine administration. *Neuropharmacology* 2011.
31. Jardemark K., Marcus M.M., Shahid M., Svensson T.H. Effects of asenapine on prefrontal N-methyl-D-aspartate receptor-mediated transmission: involvement of dopamine D1 receptors. *Synapse.* 2010; 64: 870–874.
32. Snigdha S., Idris N., Grayson B., Shahid M., Neill J.C. Asenapine improves phencyclidine-induced object recognition deficits in the rat: evidence for engagement of a dopamine D1 receptor mechanism. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 214: 843–853.
33. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Macek T.A., Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar. Disord.* 2009; 11: 673–686.
34. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Macek T.A., Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Affect Disord.* 2010; 122: 27–38.
35. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Macek T.A., Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar. Disord.* 2009; 11: 815–826.
36. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J., Alphas L., Macek T.A., Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J. Affect Disord.* 2010; 126: 358–365.
37. Szegedi A., Zhao J., van Willigenburg A., Nations K.R., Mackle M., Panagides J. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 101.
38. Citrome L. Iloperidone, asenapine, and lurasidone: a brief overview of 3 new second-generation antipsychotics. *Postgrad. Med.* 2011; 123: 153–162.
39. Schoemaker J., Naber D., Vrijland P., Panagides J., Emsley R. Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 138–146.
40. Chapel S., Huttmacher M.M., Haig G. i wsp. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49: 1297–1308.
41. Dubovsky S.L., Frobose C., Phiri P., Greef R., Panagides J. Short-term safety and pharmacokinetic profile of asenapine in older patients with psychosis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011.
42. Citrome L. Role of sublingual asenapine in treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 7: 325–339.
43. Chwieduk C.M., Scott L.J. Asenapine: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2011; 25: 251–267.
44. Ventimiglia J., Kalali A.H., Citrome L. A review of new atypical antipsychotic launches in the United States. *Psychiatry (Edgmont).* 2010; 7: 13–15.