

z možností, jak překonat problém vysazování a/ nebo nepravidelného užívání antipsychotik, je použití lékové formy s prodlouženým uvolňováním – dlouhodobě působící injekce (LAIs), ve starší literatuře (a v názvu přípravků) tzv. depota. Data z metaanalýz ukazují, že LAIs redukuje riziko relapsu ve srovnání s p. o. preparáty (3) a naturalistické studie prokázaly redukci psychopatie, relapsů, hospitalizací a rizika mortality při léčbě LAIs (1). Přitom je obecná shoda na jejich nedostatečném využití z různých důvodů; průzkum mezi psychiatry v Kanadě ukázal, že jedním z nich je i nejistota nebo nedostatek znalostí ohledně LAIs (4).

Základem úspěšné pokračovací a udržovací léčby schizofrenie je zajištění dostatečné okupance D2 receptoru. Ta přímo závisí na efektivní plazmatické hladině léčiva (5), která je podmíněna správným použitím antipsychotik. Z hlediska farmakokinetiky se antipsychotika ve formě LAIs značně liší od svých protějšků ve formě p. o. Mají řadu specifik, kterým se věnuje následující text.

Farmakokinetika LAIs

Farmakokinetika je definována jako vlastnosti látky týkající se její absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace. Farmakokinetická specifika LAIs se týkají hlavně rychlosti absorpce; v důsledku ovlivňují účinnost i frekvenci a závažnost nežádoucích účinků. Rychlost absorpce má vliv na rychlost nástupu účinku (vyjádřeno pomocí času nástupu maximální plazmatické hladiny – t_{max}) a délku působení (vyjádřené pomocí biologického poločasu – $t_{1/2}$).

Porozumění farmakokinetickým charakteristikám a jejich klinickému významu je zásadní pro správný výběr LAI, dávkování a způsob podání. Znalost farmakokinetiky je nutná zejména při rozhodování o potřebě p. o. suplementace při zahájení léčby a volbě titračního schématu; je důležité vědět, za jak dlouho bude dosaženo rovnovážného stavu, kdy poklesnou plazmatické hladiny po poslední injekci, za jak dlouho se klinicky projeví zvýšení nebo snížení dávky atd.

V případě orálních antipsychotik jsou rychlost a rozsah absorpce ovlivněny mnoha faktory: rozpustnost, citlivost k enzymatickým reakcím, pH v žaludku, interakce s jinými léky nebo s jídlem. Dostupnost léčiva ovlivňuje „first-pass effect“, tj. průchod játry před vstupem do systémové cirkulace.

Farmakokinetika LAIs tyto proměnné do značné míry překonává. Jejich biologický poločas je dán rychlostí uvolňování z aplikovaného místa, nikoliv rychlostí metabolismu, mluví se o tzv. „flip-flop“ kinetice (1). V případě LAIs tedy používáme termín „zdánlivý“ biologický poločas („apparent“ v anglické literatuře). V dalším textu, není-li specifikováno, se jedná právě o tento pojem. Rychlost uvolňování z místa vpichu určuje, jak dlouho bude léčivo přítomno v těle: všechna antipsychotika dostupná jako LAIs mají v p. o. formě biologický poločas nejvýše 1–2 dny; zdánlivý biologický poločas po opakované aplikaci LAI pak trvá 14–27 dní. Rovnovážného stavu je obvykle dosaženo po 4–5násobku tohoto zdánlivého biologického poločasu. Maximální plazmatické koncentrace po první aplikaci postupně stoupají, nejvyšší hodnoty dosahují po 5. nebo 6. aplikaci, přičemž ale rozdíly v těchto maximálních hladinách mohou být několikanásobné (6). Rychlá titrace (tzv. „loading“) umožňuje dosažení rovnovážného stavu dříve; doporučením u jednotlivých antipsychotik 1. generace se věnuje další text. Rychlá titrace je zde ale také spojena s rizikem rozvoje EPS, zvláště v případě flufenazin dekanoátu z důvodu vysokých plazmatických hladin v prvních 8–24 hodinách po aplikaci. Není-li možná rychlá titrace, je nutná p. o. suplementace, nejlépe stejným preparátem.

LAIs jsou aplikována intramuskulárně (event. subkutánně – alternativa u flufenazin dekanoátu a u nás nedostupný risperidon polymer). Léčivo je pak pomalu absorbováno z místa aplikace do cirkulace. Rychlost absorpce je ovlivněna vlastnostmi látky jako je rozpustnost ve vodě, vlastnostmi vehikula a také proměnnými na straně pacienta, jako je hmotnost, množství podkožního tuku a vaskularizace v místě aplikace (1). Pomalejší absorpce vede k menšímu (ve srovnání s p. o. formou) kolísání mezi maximální (c_{max}) a nejnižší (c_{min}) plazmatickou hladinou, což je klinicky výhodné – snižuje riziko nízkých (neúčinných) i příliš vysokých (spojených s nežádoucími účinky) hladin. Poměr $c_{max} : c_{min}$ se však v rámci LAIs liší: nejvyšší je v případě olanzapin palmoátu $1 \times$ měsíčně (4,00), následuje zyklopentixol dekanoát (3,16) a haloperidol dekanoát (2,60). Žádoucího poměru < 2 pak dosahují všechna ostatní LAIs (1).

K výpočtu ekvivalentní dávky nelze z uvedených důvodů jednoduše násobit denní dávku antipsychotika v p. o. formě; jsou definovány

ekvivalenty pro jednotlivé preparáty vycházející z farmakokinetických studií. Meyer (2) přesto doporučuje užití plazmatické hladiny, pokud je to možné, k přesnějšímu převodu. Předepsaná dávka je totiž jen slabým ukazatelem skutečné expozice, jelikož většina pacientů se schizofrenií je jen částečně adherentní (např. (7)). Odběr plazmatických hladin tedy může posloužit nejen k vysvětlení nedostatečné responze, ale může být i základem pro dávkování LAI. Pomocí známého poměru hladiny (koncentrace) : dávce (C/D ratio) vypočteme skutečnou expozici antipsychotiku a z ní pak odvodíme ekvivalentní dávku LAI. Meyer (2) rovněž doporučuje odběry plazmatických hladin nejméně v prvním roce po nasazení LAI z důvodu event. úpravy dávek, zejména pokud jsou předchozí data o dobře tolerovaných a efektivních hladinách na p. o. medikaci. Po nasycení tkáňových kompartmentů mohou i po dosažení stabilizovaného stavu plazmatické hladiny mírně narůstat (8). V případě LAIs se provádí odběr minimální plazmatické hladiny těsně před další aplikací nebo nejvýše o 72 hodin dříve (8).

Dlouhodobě působící injekce slouží k léčbě schizofrenie téměř 60 let, první zástupci byli vyvinuti už v letech 1966 (flufenazin enantát) a 1968 (flufenazin dekanoát) (9). Vývoj LAIs proběhl ve třech fázích: první byly s olejovým základem (AP1G), pak přišla technologie mikrosfér (risperidon) a nakonec krystalů (paliperidon, olanzapin, aripiprazol). Jednotlivé generace se liší zahájením a kinetikou uvolňování. Olejové injekce mají obecně pomalý nástup účinku a dlouhý čas do dosažení rovnovážného stavu, risperidon mikrosféry má definovanou doporučenou délku p. o. suplementace (3 týdny), oproti tomu LAIs vyvinuté na technologii krystalů (olanzapin, paliperidon a aripiprazol) mají efektivní uvolňování a nastaví účinné hladiny ihned po aplikaci. Olejové injekce standardně vykazují mírný vrchol plazmatické hladiny po cca 7 dnech (6), k dosažení rovnovážného stavu však potřebují několik měsíců. Až vlastnosti krystalických LAIs tudíž otevírají možnost jejich použití také v akutní fázi léčby. Olejové injekce mají také širokou variabilitu intra- i interindividuální, a tím pádem optimalizace jejich klinického užití je náročnější; risperidon mikrosféry má unikátní kinetiku, která je mnohem více předvídatelná a konečně krystalické injekce poskytují klinicky efektivní hladiny od prvního dne po aplikaci