

a mají dobře definované farmakokinetické profily (10).

Antipsychotika 1. generace ve formě LAIs jsou chemicky estery mateřské látky s mastnou kyselinou s dlouhým řetězcem, klasicky bývá použita kyselina dekanová. Po esterifikaci se antipsychotikum stane rozpustným v tucích, takže může být rozpuštěno v olejovém základu – sezamovém, kokosovém nebo Viscoleo (syntetický rostlinný olej). Po aplikaci do svalu ester pomalu opouští olej z rezervoáru. Aktivní hydrofilní složka (antipsychotikum) pak směřuje do intersticiální tekutiny a olejové „konce“ se orientují k sobě v olejové globuli. To zajišťuje, že uvolňování esteru z místa aplikace je pomalé a vede k dlouhému biologickému poločasů LAI.

V současné době je k dispozici 8 různých antipsychotik vyráběných ve formě LAIs: čtyři z první a čtyři z druhé generace. V dalším textu se věnujeme farmakokinetickým specifikům jednotlivých antipsychotik 1. generace ve formě LAIs (1), parametry jsou přehledně shrnuty v tabulce 1.

Flupentixol dekanóat

Antipsychotikum z thioxantenové skupiny. LAI forma obsahuje pouze cis-izomer (aktivní enantiomer; pozor při interpretaci výsledku TDM) vázaný na ester kyseliny dekanové ve vehikulu z kokosového oleje. Ester je v místě aplikace rychle hydrolyzován, čímž uvolňuje aktivní složku. Depotní vlastnosti tak závisí na pomalém uvolňování esteru z olejového vehikula (11). Flupentixol dekanóat je aplikován jako intramuskulární injekce do m. gluteus. Biologický poločas je 17,3 dnů, ale je uváděna velká variabilita (5,3–112,6 dnů) související s nepravidel-

ným uvolňováním esteru z olejového vehikula. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 4–10 dnů po aplikaci. Rovnovážný stav pak nastává asi po 3 měsících. Iniciální i udržovací dávka je pro většinu pacientů 20–40 mg každé 2–4 týdny (12), ale je evidence o účinnosti i nízkých dávkách (10 mg jednou za 2 týdny) (13). Doporučuje se p. o. suplementace v prvním týdnu po první injekci v nižších dávkách. Flupentixol je metabolizován sulfoxidací, není tedy zatížen interakcemi spojenými s cytochromem P450. Ekvivalent orální dávky 10 mg/d odpovídá dávce flupentixol dekanóatu 40 mg každé 2 týdny (11). Při převodu z p. o. flupentixolu tedy podáme čtyřnásobek denní dávky jednou za 2 týdny nebo osminásobek 1x za 4 týdny.

Flufenazin dekanóat

Klasické antipsychotikum z fenothiazinové skupiny. LAI forma byla vyvinuta vazbou esteru rozpuštěného v sezamovém oleji. Preferenčně má být aplikován intramuskulárně do gluteální oblasti, ale je možné i subkutánní podání (14, 15).

Flufenazin dekanóat má nezvyklý farmakologický profil v rámci skupiny FGAs: maxima plazmatických koncentrací je dosaženo do 24 hodin od aplikace. To může být výhodou v managementu akutních nebo subakutních stavů, ale přináší i zvýšené riziko EPS v prvních 48 hodinách (16).

Biologický poločas je 7–10 dnů (14 dnů podle (8)). Je extenzivně metabolizován játry. Doporučená dávka je 12,5–25 mg každé 2–3 týdny pro většinu pacientů. SmPC (14) uvádí, že injekce stačí na 4 (u některých pacientů až 6) týdnů. Ve studii byly i velmi malé dávky 1,25–5 mg jednou za 2 týdny účinné v prevenci relapsu (17). Maximální jednorázová dávka je 100 mg. Ekvivalentem orální

dávky 20 mg/d (v ČR není dostupný) je ve formě LAI 25 mg každé 3 týdny. Ereshefsky et al. (6) uvádí, že rychlá titrace podáváním flufenazin dekanóatu 50 mg 1x týdně vedla k dosažení rovnovážného stavu po asi 10 týdnech. V modelu pak rychlejší titrace dávkou 50 mg týdně vedla po 4 týdnech k dosažení podobných plazmatických hladin (okolo 2 ng/mL) jako by v případě podávání jednou za 2 týdny nastalo až po 12 týdnech (18). V novější práci je uvedeno doporučení aplikovat 50 mg po 1 týdnu celkem 3x k dosažení hladiny těsně nad dolní hranici TRR (1,09 ng/mL). Udržovací dávky začínají 2 týdny po třetí loadovací injekci a dávka 25 mg co 2 týdny pak vede k cílovým hladinám okolo 1,0–1,2 ng/mL (8).

Haloperidol dekanóat

LAI forma prvního butyrofenonu byla vytvořena jako ester kyseliny dekanové ve vehikulu ze sezamového oleje. Má být podáván do gluteální oblasti (19), ale Correll et al. (1) uvádí i možnost deltoidní aplikace. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 7 (rozptýl 3–9) dnů, biologický poločas je asi 3 týdny (20). Rovnovážného stavu je dosaženo po 3. injekci nebo po 3 měsících. Plazmatické hladiny při převodu na depotní formu v intervalu co 4 týdny odpovídají 10–20násobku denní dávky podávané p. o. Z důvodu pomalé titrace dávky a dlouhého času do dosažení rovnovážného stavu může být užitečná úvodní suplementace p. o. (21) po dobu 2–4 (až 6) týdnů (22). Udržovací dávka pak obvykle odpovídá 10–15násobku předchozí denní dávky p. o. Doporučený interval aplikací je 4 týdny. Má se začínat dávkou 50 mg, tuto lze zvyšovat každé 4 týdny o 50 mg až na maximálních 300 mg (dle Meyera (2) až 400 mg) každé 4 týdny. Do jednoho

Tab. 1. Farmakokinetické charakteristiky dlouhodobě působících antipsychotik 1. generace

	Obvyklé dávkování	Suplementace p. o.	Ekvivalent p. o. dávky	Zdánlivý biologický poločas	Doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace	Doba do dosažení rovnovážného stavu
Flupentixol dekanóat	20–40 mg každé 2–4 týdny	V prvním týdnu nižší dávkou p. o.	4násobek denní dávky 1x za 2 týdny nebo 8násobek 1x za 4 týdny	17,3 dne (rozmezí 5,3–112,6)	4–10 dnů	3 měsíce
Flufenazin dekanóat	12,5–25 mg každé 2–3 týdny	Ne	20 mg/d p. o. odpovídá aplikaci 25 mg každé 3 týdny	7–10 (14) dnů	7–36 hodin	Nejdříve po 10 týdnech v závislosti na intervalu aplikací
Haloperidol dekanóat	50–300 mg každé 4 týdny	2–4 týdny nižší dávkou podle titračního schématu	10–20násobek denní dávky při aplikaci 1x za 4 týdny	3 týdny	7 (3–9) dnů	3 měsíce
Zuklopentixol dekanóat	200–400 mg každé 2–4 týdny	V prvním týdnu nižší dávkou p. o.	8násobek denní dávky 1x za 2 týdny nebo 16násobek 1x za 4 týdny	19 dnů	3–7 dnů	—