hydroxylové skupiny v molekule však nebyla možná klasická technologie používaná u 1. generace, tedy esterifikace s mastnými kyselinami a mísení s rostlinnými oleji. Historicky prvním se tak stal risperidon využívající technologii mikrosfér (2003), následoval olanzapin pamoát a paliperidon palmitát (2009) a konečně aripiprazol monohydrát (2013). Další vývoj pak přinesl formy s možností aplikace 1× za 2, 3 nebo dokonce 6 měsíců.

Na rozdíl od antipsychotik 1. generace bylo v případě atypických preparátů využito několika nových technologií. Léčiva jsou aplikována jako suspenze; v závislosti na hydrolytické stabilitě jsou přímo připraveny k použití („ready-to-use") (paliperidon palmitát, risperidon mikrosféry) nebo jsou dodávány jako lyofilizovaný prášek a rozpouštědlo pro rekonstituci (aripiprazol monohydrát, olanzapin pamoát). Ve srovnání se staršími olejovými injekcemi (antipsychotika 1. generace) jsou novější vodné roztoky spojeny s méně častou a méně závažnou bolestí v místě vpichu (1).

V případě LAI antipsychotik druhé generace se více zdůrazňuje význam místa aplikace. Intramuskulární injekci lze aplikovat buďto do m. gluteus, nebo m. deltoideus. Uvolňování léčiva z místa vpichu je závislé na krevním průtoku daným svalem. Ten byl ve studii se zdravými dobrovolníky o 19 % vyšší v m. deltoideus oproti m. gluteus (2). Proto mají být první dvě aplikace paliperidon palmitátu aplikovány do m. deltoideus; olanzapin pamoát a aripiprazol monohydrát 960 mg a 720 mg výhradně do m. gluteus; v ostatních případech na místě aplikace tolik nezáleží, v jednotlivých případech ale mohou být klinicky významné (1) – tehdy je vhodné kontrolovat plazmatické hladiny.

Obecným farmakokinetickým charakteristikám LAI antipsychotik se věnuje první díl článku (33). V ČR jsou k dispozici celkem 4 atypická antipsychotika ve formě LAIs; pokud připočteme formy s délkou intervalu aplikací delší než 1 měsíc, pak máme dohromady 6 preparátů, o kterých jednotlivě pojednává následující text. Farmakokinetické parametry pak přehledně zobrazuje tabulka 1.

Upozorňujeme na zvláštnost termínu biologický poločas, který je zde odvozen od rychlosti absorpce, nikoliv eliminace; v dalším textu je tedy vždy myšlen tento tzv. zdánlivý („apparent") biologický poločas, není-li uvedeno jinak (např. v případě risperidonu mikrosféry).

## Risperidon mikrosféry

První atypické antipsychotikum ve formě dlouhodobě působících injekcí (byl schválen FDA v r. 2003); vyrobeno jako vodní suspenze mikrosfér risperidonu opouzdřeného v 7525 poly-D,L-laktid-ko-glykolidu (PLGA) (3). Uvolňování risperidonu do systémové cirkulace však ve významné míře začíná až 3 týdny po aplikaci a většina je uvolněna mezi týdny 4 až 6 (4). Má být aplikován do deltoidní nebo gluteální oblasti, obě vykazují podobné hodnoty v biologické dostupnosti léčiva. Vrcholu plazmatické hladiny je dosaženo po 4 týdnech a biologický poločas je 3–6 dnů (5). Rovnovážných koncentrací je dosaženo po cca 4 aplikacích, tj. po 8 týdnech. Risperidon mikrosféry vykazuje trifázický profil uvolňování: v průběhu iniciální fáze „exploze" je uvolněno malé množství látky (< 1 % – z povrchu mikrosfér), následováno 3 týdny „zpoždění" s minimálním uvolňováním (6). Tento čas je nutný pro narušení povrchu mikrosfér. Hlavní fáze uvolňování pak začíná od 3 týdnů dále, pokračuje do 6 týdnů a klesá po 7 týdnech od i. m. aplikace (7). Uváděný biologický poločas, který reprezentuje rychlost absorpce v prvních dvou fázích (tzv. „single-shot kinetics"), má tedy jen malou klinickou využitelnost (6). Po ukončení aplikace jsou účinné plazmatické hladiny přítomny ještě 4–5 týdnů. A také vliv změny dávky nebo jejich vynechání se projeví až se zpožděním asi 4 týdnů (3). Suplementace p. o. risperidonem nebo jiným antipsychotikem je doporučena po 3 týdny od zahájení léčby. Z farmakokinetických dat ale vyplývá, že doporučená 3týdenní perioda suplementace je minimem a v praxi může být potřebné podávat v p. o. formě až po 6 týdnů od první aplikace (do dosažení rovnovážného stavu) (8). Doporučená udržovací dávka je 25 mg každé 2 týdny, s možností titrace na 37,5 nebo

**Tab. 1.** *Farmakokinetické charakteristiky dlouhodobě působících antipsychotik 2. generace*

| | Obvyklé dávkování | Suplementace p. o. | Ekvivalent p. o. dávky | Zdánlivý biologický poločas | Doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace | Doba do dosažení rovnovážného stavu |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Risperidon mikrosféry** | 25–50 mg každé 2 týdny | 3 týdny | 25 mg jednou za 2 týdny odpovídá 4 mg denně p. o. | 3–6 dnů (v praxi omezeně použitelný) | 4 týdny | 8 týdnů |
| **Paliperidon palmitát 1× měsíčně** | 75–150 mg každé 4 týdny | Ne (schéma rychlé titrace) | 75 mg jednou měsíčně odpovídá dávce paliperidonu 6 mg/d | 25–49 dnů | 13 dní | 8–9 měsíců |
| **Paliperidon palmitát 1× za 3 měsíce** | 263–525 mg každé 4 týdny | Ne (vždy převod z PP 1× měsíčně) | — (3,5násobek PP 1× měsíčně) | 84–95 dnů (deltoideus), 118–139 dnů (gluteus) | 30–33 dní | 15 měsíců |
| **Olanzapin pamoát** | 300 mg co 4 týdny až 300 mg co 2 týdny (viz dávkovací schéma) | Není nutná (vyšší dávky v prvních 8 týdnech) | 20 mg/d odpovídá dávce 300 mg co 2 týdny | 30 dnů | 2–6 dnů | 3 měsíce |
| **Aripiprazol monohydrát 1× měsíčně** | 400 mg každé 4 týdny | 2 týdny, nebo metoda rychlé titrace | 15–20 mg denně p. o. odpovídá 400 mg 1× měsíčně | 46,5 dní | 4 dny (deltoideus), 5–7 dnů (gluteus) | 3 měsíce |
| **Aripiprazol monohydrát 1× za 2 měsíce** | 960 mg každých 8 týdnů nebo 720 mg každých 8 týdnů | 2 týdny, nebo metoda rychlé titrace, nebo převod z AM 1× měsíčně | 15–20 mg denně p. o. odpovídá 960 mg 1× měsíčně | 28 dní | 32–41 dnů | 6 měsíců |