



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

出版：西安交通大学医学院第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

版权所有

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

翻印必究

2023年4月

第14卷第2期

神经精神类药物治疗药物监测指南解读

一、引言

在过去 60 年间约有 200 多种神经精神类药物上市，但是许多患者的疗效远远未达到理想的程度。由于患者的年龄、合并用药、药物代谢酶基因多态性和共患疾病等多方面的不同导致神经精神类药物的吸收、分布、代谢和排泄方面存在显著的个体差异，患者的血药浓度存在大的差异，从而导致部分患者不能达到理想的治疗效果。因此，在研发新药的同时，越来越多的证据表明改进现有药物的使用方案可能会提高疗效和使患者获益。

精准医学根据每位患者的个体差异来调整疾病的预防和治疗方法，治疗药物监测（TDM）是精准医学领域的一个重要方法。TDM 通过综合测定血浆或血清等体液中的药物浓度，综合考虑药物浓度、药物特性和患者特征，针对不同患者个体，进行量体裁衣式的剂量调整，以获得最佳的疗效和降低不良反应、中毒的风险。TDM 用于抗癫痫药、三环类抗抑郁药、第一代和第二代抗精神病药物和情感稳定剂治疗的益处均已得到证实。特别是对于治疗窗窄的锂盐，TDM 在治疗中是不可或缺的。

只有将 TDM 充分整合到临床治疗过程中，才能体现出 TDM 在优化给药方案方面的优越性。因此，世界神经精神药理学与药物精神病学协会（AGNP, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie）的 TDM 专家组制定了神经精神药物监测指南。2004 年发表了第一版指南，2011 年更新指南并大大扩展了药物，该指南已被许多实验室和临床医生广泛采纳。2017 年再次更新了指南。

指南由来自多个国家的临床精神科医师、神经科医生、心理治疗师、药理学、生物化学、药学和化学专家组成的专家组广泛查阅和汇总相关文献，制定该指南。新版指南列出了 154 种神经精神药物的治疗窗范围，新增了左旋米那普仑等 25 种药物的治疗窗范围，对安非他酮等 18 种药物的治疗窗范围进行了修订。新版指南特别关注到剂量相关浓度因子的计算，该因子与治疗窗独立使用，以便鉴别是否是用药依从性的问题，还是药物间相互作用、药物代谢酶基因多态性或肝功等问题。新版指南扩展到了 133 种神经精神药物的剂量相关浓度因子，其中 29 种包含了代谢产物。

二、神经精神类药物 TDM 的理论问题

1. 药物动力学、代谢及遗传药理学

大多数神经精神类药物的药物动力学具有如下特点：

胃肠道吸收良好，血浆药物浓度达峰时间为 1~6 h；生物利用度差异大，从 5% 到近 100%；可快速分布至中枢神经系统，且脑中药物浓度大多高于血浆浓度；表观分布容积大（约 10~50 L/kg）；精神类药物的血药浓度低，稳态血浆谷浓度在 0.1~500ng/mL，神经药物可高达 20 μg/mL；主要通过肝脏代谢，细胞色素 P450 酶和葡萄糖醛酸转移酶是主要代谢酶；消除缓慢，半衰期多为 12~36 h；在治疗剂量下呈线性药物动力学，血药浓度与剂量成比例。

但也存在一些特殊情况，如文拉法辛、曲唑酮和喹硫平的半衰期都较短，而阿立哌唑和氟西汀的消除半衰期则很长。氨磺必利、美金刚、舒必利等药物不

经过或很小一部分经肝代谢，主要通过肾脏排泄。帕罗西汀呈非线性药物动力学。

许多神经精神药物使用的是其外消旋体，但立体异构体在药效学和药物动力学方面都存在很大差异。如美沙酮、哌甲酯和氟哌噻吨，临床使用的是其外消旋体，但 TDM 检测其立体异构体。

多数神经精神药物都经过 I 相代谢，包括氧化、还原和水解反应，主要的代谢酶为 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4/5。CYP 酶的基因多态性是个体间血药浓度差异大的主要原因，酶活性受基因多态性影响，也随着年龄的增长而降低，也可能受肝脏和肾脏疾病的影响。另外，合并用药是药物代谢酶的抑制剂或诱导剂，可能会发生药物动力学上的药物相互作用。血药浓度监测非常重要。

2、血药浓度指导神经精神药物治疗

TDM 用于指导神经精神药物治疗，要考虑药效学和药物动力学两个方面。需要查看：①药物浓度是否在治疗参考浓度范围内，以便达到预期的疗效和可以接受的耐受性；②血药浓度与服药剂量是否相符，以便了解患者是否遵医嘱服药，或者是否存在药物动力学异常。因此，必须辨别治疗效应与预期的剂量相关药物浓度之间的关系。此外，计算代谢物与母药的比值，以及使用探针药物测定表型，可用于评估个体的药物代谢表型。

2.1 治疗参考浓度范围

质量作用定律认为药理学效应与药物浓度相关。TDM 以这一假设为基础，涵盖药物的治疗效应和不良反应两个方面。TDM 的另一个假设是，药物存在一个疗效最佳而且安全性可接受的血药浓度范围，即所谓的“治疗参考浓度范围”。上世纪 60 年代以来，有关锂、三环类抗抑郁药和传统抗精神病药血药浓度与临床效应关系的研究已经为这种假设提供了支持。对设计良好的研究所进行的系统综述和 Meta 分析发现，去甲替林、米帕明和地昔帕明的临床效应与血浆药物浓度之间存在显著相关。

治疗参考浓度范围是 TDM 指导药物治疗的一个基本的目标浓度范围。它的估算需要确定治疗有效且可耐受的血药浓度下限和上限。目前还没有一个被广泛接受的方法去估算这两个界值，但是必须考虑诸如安慰剂效应和治疗抵抗等方法学局限性。PET 研究是确定抗精神病药或抗抑郁药此种界限值最有效的方

法。但是，PET 技术昂贵，只有少数机构拥有。固定剂量研究是确定治疗参考浓度范围的最佳方法。然而，这种界限值的确定并不是新药审批的法定要求。我们强烈建议应在新药的临床研究阶段引入药物监测。这就需要在已有的固定剂量临床试验研究理念中增加血药浓度测定的内容。

定义

本指南提供的“治疗参考浓度范围”包括血药浓度范围的上限和下限。低于下限浓度很可能治疗无效；而高于上限浓度则耐受性降低或疗效不太可能进一步提高。治疗参考浓度范围是一个指导性的基于群体的范围，并不一定适用于所有患者。患者个体有可能会在治疗参考浓度范围以外的浓度下，获得最佳治疗效果。总之，神经精神药物治疗可以通过确定患者的“个体化治疗浓度”取得最佳治疗效果。

新药上市后，常因治疗参考浓度范围不清楚而妨碍了 TDM 指导药物治疗。新药审批不要求估测治疗参考浓度范围，所以极少有能建立起该范围的新药。为了能够在缺少这项数据的情况下合理发挥 TDM 的作用，我们建议建立临时的参考范围。表 1 列出了医院开展的神经精神药物推荐治疗参考浓度范围。

推荐

在没有治疗参考浓度范围有效数据的情况下，我们推荐求算对这种神经精神药物有临床效应者的血药浓度的算术平均值 \pm SD，作为该药的初始治疗参考浓度范围。以后再使用前瞻性或观察性研究对这一范围进行验证或纠正。

2.1.1 估测治疗参考浓度范围的下限

只要有可能，治疗参考浓度范围的下限应该从血药浓度与临床效应关系的研究中得出。低于此下限，治疗效果与安慰剂效应无显著性差异。用来评估治疗参考浓度范围下限的最佳研究设计应该是前瞻性双盲随机对照研究，患者应服用一定剂量的药物，并达到预期血药浓度范围。这种最佳设计曾经被成功用于氯氮平治疗患者的研究。通过剂量滴定，使患者的氯氮平血药浓度达到 50-150ng/mL、200-300ng/mL 和 350-450ng/mL 3 个范围内。结果与低浓度组患者相比，中、高 2 个浓度组患者的疗效更为显著。类似设计还被用于米帕明和米氮平的血药浓度比较研究。但是，进行此类研究对实验的支持协调工作是一个很大的考验。因此，固定剂量研究更适合于治疗参考浓度范围下限的研究。

对于治疗参考浓度范围阈值的估算来说,受试者操作特性(Receiver operating characteristic, ROC)分析已被证明很有用处。ROC曲线有助于确定区分治疗有效者和无效者的临界值,而且还可以估算出血药浓度参数的灵敏度和特异度。ROC分析的应用价值已经被多种抗精神病药和抗抑郁药所证实。

2.1.2 估测治疗参考浓度范围的上限

在精神科治疗药物监测的研究中,发现了去甲替林血药浓度与临床效应的倒U字型关系。在高浓度时疗效不佳,可能与三环类抗抑郁药作用于单胺能神经元有关。但是根据现有知识,高浓度时疗效降低更可能是因为去甲替林的不良反应。因此,将治疗参考浓度范围的上限定义为出现不良反应风险增加的浓度,本指南也是如此。抗精神病药引起运动不良反应和三环类抗抑郁药引起的不良反应与血药浓度的相关性已经得到证实。帕罗西汀血浆药物浓度与5-羟色胺综合征症状存在正相关。西酞普兰不良反应的发生与药物的清除率呈负相关。一旦获得这些数据,就可以使用ROC分析计算出治疗参考浓度范围的上限。然而,对许多神经精神药物来说,有价值的血药浓度和不良反应发生率的数据仍然匮乏。有关药物耐受性问题和中毒的个案报道,又常常缺少血药浓度测定的信息。有关致死和中毒的散发报道的价值有限。高浓度致死病例的血药浓度都远远超过了最大治疗效应的浓度。此外,死亡后药物在尸体内进行血液的再分布,会造成血液中药物浓度的巨大变化,而且这种变化的规律一直无迹可寻。所以通过耐受性降低和潜在中毒风险增加来估计一个上限阈值浓度的难度比估算下限浓度更大,尤其是像SSRI这类治疗指数比较大的药物。因此,许多药物的上限阈值是预期最大效应的浓度。在本指南中,上限阈浓度主要是通过计算获批最大剂量下的预期剂量相关血药浓度(C_{min})而获得的。

2.1.3 从基于群体的参考值到基于个体的参考值

所有治疗参考浓度范围都是基于群体的。由患者群体计算的范围属于描述性统计值,并不一定适合所有患者。为实现最佳神经精神药物治疗,就需要努力确定患者的“个体化最佳治疗浓度”,并以此来指导治疗。另外,精神障碍所处阶段也对最佳血药浓度有决定性作用。对于锂来说,推荐的最好血药浓度范围会依据患者是处于躁狂急性发作期还是维持治疗期而有所不同。在一项预防复发的研究中,对氯氮平的

个体化最佳血药浓度进行了研究,确定了处于稳定缓解期的精神分裂症患者预防复发所需要的个体化最佳血药浓度可以比精神分裂症急性期治疗的血药浓度低。

推荐

当患者获得理想的临床治疗效果后,测定血药浓度是很有用的。这个血药浓度可作为该患者的最佳血药浓度。在症状加重、复发或发生不良反应的情况下,这个血药浓度值有助于判断是发生了依从性问题还是发生了药代动力学改变,并可用于临床损害的解释。

2.1.4 实验室警戒浓度

对于大多数神经精神药物来说,使中毒风险增加的血药浓度一般都会比治疗参考浓度范围上限高很多。本版指南中,“实验室警戒浓度”的定义如下:

定义

本指南所述实验室警戒浓度是指高于治疗参考浓度范围,需要实验室立刻反馈给申请医生的药物浓度。某些药物的警戒浓度除了测定的浓度之外,还包含有关严重不良反应或中毒的报道。不过,在大多数情况下,警戒浓度被主观地定义为超过治疗参考浓度范围上限2倍的血药浓度。当患者出现不良反应的迹象时,实验室警戒浓度的报告提示应该降低药物剂量。若患者可耐受高浓度药物,而降低剂量又有病情加重的风险时,可以维持剂量不变。与此相关的临床判断,尤其是在达到或超过警戒浓度而药物剂量维持不变时,应当在医疗病历中给予记录。

表1列出了医院开展的神经精神药物的实验室警戒浓度。

2.2 剂量相关参考浓度范围

对于TDM结果的解释,除了治疗参考浓度范围外还有另一个浓度范围,即所谓的剂量相关参考浓度范围。治疗参考浓度范围的应用是药效动力学问题,而剂量相关参考浓度范围的运用是药代动力学问题。后者比较的是测得的药物浓度与理论预期药物浓度范围。

定义

本版指南报道的“剂量相关参考浓度范围”是指某种药物在稳态浓度下谷浓度均值 \pm SD。均值 \pm SD包含了服用药物的“正常”患者群体浓度的68%。所谓“正常”患者是指年龄在18-65岁,体重70kg,没有药代动力学相关合并症、合并用药或影响药物代

谢的遗传变异的患者。剂量相关参考浓度范围可由剂量相关浓度(DRC)低因子和DRC高因子乘以日剂量获得。

当患者的血药浓度落在预期剂量相关参考浓度范围内时,可以认为这个浓度是“正常”的,也就是说浓度与处方剂量相符。高于或低于预期范围的浓度提示存在潜在的异常,如部分不依从、药物-药物相互作用、药物代谢酶的基因多态性或药物消除相关器官的疾病。这种异常可能约占患者的1/3。

这次AGNP共识指南更新能够推进TDM在精

神科和神经科的合理使用,使TDM成为出色的精准医学工具,用于优化患者个体的药物治疗方案。另外,此次更新特别强调了阐释患者药代动力学特征的方法。整合药物的治疗参考浓度范围、剂量相关参考浓度范围、所用药物性质,还有CYP酶及转运体的基因型等信息,可以帮助我们认识和记录神经精神药物药效学和药动学个体差异。运用这些信息,可以更合理地调整给药剂量,更好地协调疗效、耐受性及治疗费用之间的关系。

表1 神经精神药物的推荐治疗参考浓度范围(共识),消除半衰期($t_{1/2}$)范围和实验室警戒浓度

药物和活性代谢产物(中英文)	治疗参考浓度范围(ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	实验室警戒浓度(ng/mL)
抗抑郁药			
度洛西汀(Duloxetine)	30-120	9-19	240
文拉法辛(Venlafaxine) + O-去甲基文拉法辛 (O-desmethyl-venlafaxine)	100-400	4-14 10-20	800
氟西汀(Fluoxetine) + N-去甲氟西汀(N-desmethylfluoxetine)	120-500	4-6 d 4-16 d	1000
抗精神病药			
氨磺必利(Amisulpride)	100-320	12-20	640
阿立哌唑(Aripiprazole)	100-350	60-80	1000
喹硫平(Quetiapine)	100-500	6-11	1000
N-脱烷基喹硫平(N-desalkylquetiapine)	100-250	10-13	
奥氮平(Olanzapine)	20-80	30-60	100
帕利哌酮(Paliperidone) (9-羟利培酮)(9-hydroxyrisperidone)	20-60	17-23	120
利培酮(Risperidone) + 9-羟利培酮(9-hydroxyrisperidone)	20-60	2-4 17-23	120
氯氮平(Clozapine)	350-600	12-16	1000
情感稳定剂			
锂(Lithium)	0.5-1.2 mmol/L (4-8 μ g/mL) 急性期治疗窗上限 1.2 mmol/L 长期用药治疗窗 0.5-0.8 mmol/L	14-30	1.2 mmol/L (8 μ g/mL)
丙戊酸(Valproic acid)	50-100 μ g/mL	11-17	120 μ g/mL
抗癫痫药			
奥卡西平(Oxcarbazepine)	10-35 μ g/mL	5 10-20	40 μ g/mL
10-羟卡马西平(10-hydroxycarbazepine)			
拉莫三嗪(Lamotrigine)	3-15 μ g/mL	14-104	20 μ g/mL
左乙拉西坦(Levetiracetam)	10-40 μ g/mL	6-8	50 μ g/mL
托吡酯(Topiramate)	2-10 μ g/mL	19-23	16 μ g/mL
卡马西平(Carbamazepine)	4-12 μ g/mL	10-20	20 μ g/mL
苯妥英(Phenytoin)	10-20 μ g/mL	20-60	25 μ g/mL
苯巴比妥(Phenobarbital)	10-40 μ g/mL	80-120	50 μ g/mL