

## AGNP 精神科治疗药物监测共识指南 2011

Hiemke C<sup>1</sup> Baumann P<sup>2</sup> Bergemann N<sup>3</sup> Conca A<sup>4</sup> Dietmaier O<sup>5</sup> Egberts K<sup>6</sup> Fric M<sup>7</sup> Gerlach M<sup>6</sup> Greiner C<sup>8</sup> Gründer G<sup>9</sup> Haen E<sup>10</sup> ,  
Havemann-Reinecke U<sup>11</sup> Jaquenoud Sirot E<sup>12</sup> Kirchherr H<sup>13</sup> Laux G<sup>7</sup> Lutz UC<sup>14</sup> Messer T<sup>15</sup> Müller MJ<sup>16</sup> Pfuhlmann B<sup>17</sup> ,  
Rambeck B<sup>18</sup> Riederer P<sup>17</sup> Schoppek B<sup>19</sup> Stingl J<sup>20</sup> Uhr M<sup>21</sup> Ulrich S<sup>22</sup> Waschgler R<sup>23</sup> Zernig G<sup>24</sup>(作者)  
李文标<sup>25\*</sup> 果伟<sup>25</sup> 阮灿军<sup>25</sup> 贺静<sup>25</sup>(译者) 汤宜朗<sup>25 26</sup> 王传跃<sup>25</sup>(审校)

**【摘要】** 治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM) 如通过定量测定血清或血浆药物浓度指导用药剂量优化, 已经成为对患者进行精神药物治疗的极有价值的工具。在患者用药依从性难以判断、药物耐受性不佳、治疗剂量下无效以及可能存在药代动力学药物-药物相互作用等情况下, 测定药物浓度是很有用的。在精神科, 有可能明显获益于 TDM 的主要患者群体包括儿童、孕妇、老年患者、智力障碍患者、涉及司法的患者、已知或怀疑携带药代动力学相关基因变异的患者, 以及合并躯体疾病影响药代动力学的患者。然而, 只有将 TDM 充分整合到临床治疗过程中去, 才能发挥其优化药物治疗的潜在优势。为了促进 TDM 的合理应用, 神经精神药理学与药物精神病学协会( Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP) 的 TDM 专家组在 2004 年发表了精神药物治疗药物监测指南。之后, 随着知识不断更新, 又有许多可能需要进行 TDM 的新药上市。因此, 本次更新将神经精神药物的种类扩展到了 128 种, 并将其 TDM 必要性划分为从“强烈推荐”到“可能有用”的四个等级。经过大量细致且全面的文献检索与分门别类的汇总整理, 将基于循证医学理念的“治疗参考浓度范围”和“剂量相关参考浓度范围”呈现给大家。本共识指南引入了“实验室警戒浓度”的新概念, 也就是实验室需要马上告知治疗医生的药物浓度上限。本共识指南还给出了诸如药物作为细胞色素 P450 酶的底物和抑制剂的性质、代谢物与母药浓度比值的常见范围, 以及与结果解释相关的内容, 还提供了何时将 TDM 与遗传药理学检测相结合的建议。遵循本指南, 有助于改善许多患者精神药物治疗的效果, 特别是那些存在药代动力学异常的患者。TDM 是一门交叉学科, 有时针对看起来不一致的数据, 需要多学科彼此平等地讨论, 只有这样, 患者才能从这种合作中获益。

**【关键词】** 共识指南 药物分析 药代动力学 精神药物 治疗参考浓度范围 治疗药物监测 治疗窗

### 0 引言

在精神科, 过去 60 年间相继开发出来的可以使用的药物大约有 130 种<sup>[54]</sup>。这些药物已经成为治疗精神障碍和精神症状有效且必不可少的药物。尽管已经取得了巨大的医学价值和经济效益, 但是对许多患者的治疗效果远未达到令人满意的程度<sup>[5 6 396 661]</sup>。因此, 近 50 多年来, 除了将大量的临床研究集中在新药研发方面<sup>[521-522]</sup> 以外, 越来越多的证据表明, 改进现有药物的使用方式, 也会给患者带来实实在在的好处<sup>[45]</sup>。近 10 年来已经发表了很多基于循证医学的优化治疗指南<sup>[23 46 101 204-205 221 234 254 276 284 582 585 748]</sup>。

治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM) 是针对不同患者个体, 量体裁衣式的制定给药方案的一种很有效的方法。使用 TDM 指导精神药物治疗的主要原因是患者在药代动力学方面所存在的显著个体差异<sup>[524 526]</sup>。在药物剂量几乎相同的情况下, 不同个体的体内稳态药物浓度可以相差 20 倍以上, 其原因可能是患者在共患疾病、年龄、合并用药和遗传特性方面的不同导致的药物在吸收、分

布、代谢、排泄方面的差异<sup>[61 94 310-311 334-335 374]</sup>。同一药物的不同剂型, 也会因吸收程度和吸收方式的不同, 而造成体内药物浓度的不同。TDM 采用定量测定血浆或血清中药物浓度来进行患者个体的剂量滴定, 以便获得最佳的疗效、更好的耐受性, 同时还可以降低中毒的风险。此外, TDM 还具有提高精神药物治疗成本-效益的可能, 以及其他尚未充分挖掘的巨大潜力<sup>[527 660]</sup>。目前临床上已经有相当数量的精神药物可以根据其血浆浓度来调整用药剂量。TDM 用于三环类抗抑郁药、许多新老抗精神病药以及传统情感稳定剂治疗的优势均已得到证实<sup>[51 459 505]</sup>。特别是治疗窗窄的锂盐, TDM 已成为其标准治疗方案中必不可少的部分<sup>[133 395]</sup>。

然而, 只有将 TDM 充分整合到临床治疗过程中, 才能体现出 TDM 在优化药物治疗方面的优越性。目前, TDM 在精神科的应用并不令人满意<sup>[134 700 742]</sup>。与其他医学学科相似的是, 一系列研究表明, TDM 不合理使用的现象相当普遍。TDM 的不合理使用会造成实验室资源的浪费, 同时错误的结果还有可能误导临床决策<sup>[122]</sup>。一项有关三环抗抑郁药在大学附属医院精神科应用情况的研究表明, 大约有 25%~40% 的 TDM 申请欠合理, 还有 20% 的剂量调整错误是由不当的结果解释造成的<sup>[700 742]</sup>。其他的典型错误还有非稳态采样, 以及誊写申请单时的笔误<sup>[700 743]</sup> 等。一些

收稿日期 2014-00-00

\* 责任译者 李文标, 首都医科大学附属北京安定医院, 电话 86-10-58303260, E-mail wenstonli@aliyun.com

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201510000

针对抗抑郁药和情感稳定剂 TDM 的研究专门对 TDM 的不当使用进行了讨论<sup>[420-421]</sup>。

在这样的背景下,神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP)的 TDM 专家组于 2004 年发表了精神药物治疗药物监测实用指南<sup>[51]</sup>。这一指南已被许多实验室和临床医生广泛采纳,已被文献引用 200 多次,并被翻译成德语<sup>[312]</sup>和法语<sup>[50]</sup>。此外 AGNP 还针对抑郁症摘要发表了专项指南<sup>[52]</sup>。AGNP-TDM 共识指南还被新版国际精神疾病治疗指南所采纳<sup>[582]</sup>。2004 年以来,TDM 的知识得到了很大发展,还有一些新进入精神科临床的药物可能也需要 TDM,因此 AGNP 的 TDM 专家组决定对其已有指南进行更新。

## 1 制订本共识指南的目的

本共识指南的重点是精神科治疗药物监测理论和实践的相关问题。第一部分是血药浓度监测的理论;第二部分是 TDM 的指征以及剂量调整所依据的参考血浆药物浓度范围;第三部分阐述了正确实施 TDM 的过程,包括从申请开始直至作出临床决策是选择维持还是改变原治疗方案的全过程。

为了改进 TDM 的实施过程,本指南着重阐述了以下几个问题:

阐明精神科实施 TDM 的指征;

阐明实施 TDM 的推荐等级的划分;

阐明治疗参考浓度范围(治疗窗)和剂量相关参考浓度范围的概念,供实验室引用及临床医生用于指导精神药物治疗;

阐明实验室警戒浓度的概念,以利于实验室在血浆药物浓度过高并可能造成潜在危害的时候,立即通知治疗医生;

有关结果解释和可能的解决方案的建议和帮助;

有关将 TDM 与遗传药理学检测相结合的建议。

## 2 本共识指南的制订过程

新版共识指南由跨学科的 AGNP 的 TDM 专家组共同制订。专家组由来自德国、瑞士、奥地利和意大利,工作在大学和非大学性医院或研究所的临床精神病学家、药理学家、生物化学家、药学家和化学家组成。他们大多已经从事精神药物 TDM 的研究和日常应用工作多年。专家们广泛查阅并汇总相关文献,凝结成此指南,目的是促进 TDM 在精神科的合理应用。由于抗抑郁药、抗精神病药和情感稳定剂的 TDM 已经被广泛用于临床日常工作,因此,本指南着重阐述了这三类药物。抗焦虑和镇静催眠药、抗痴呆药、与物质滥用相关的治疗药物以及其他精神药物也是 TDM

的备选药物,因此,本指南也有所涉及。特殊情况下,测定任何一种药物的血浆浓度可能都是有用的。许多患者同时接受神经系统疾病和精神障碍的治疗,因此,新版指南还将需要进行 TDM 的抗癫痫药和抗帕金森药纳入其中<sup>[481,499]</sup>,于是所收录药物的品种就由 2004 年的 65 种精神药物,扩大到了现在的 128 种神经精神药物。

本次更新以 2004 年的 AGNP 共识指南和其他已出版的有关抗抑郁药和抗精神病药的指南与建议资料<sup>[317,400,488,490,504-505]</sup>为基础。文献收集主要借助 MEDLINE,对 128 种神经精神药物 TDM 的相关资料进行了细致的检索。文献检索集中在与“最佳血浆药物浓度”、“剂量相关血浆药物浓度”、“细胞色素 P450 酶的底物、诱导剂和抑制剂”,以及“代谢产物与母药的浓度比值”有关的研究报道。对药理学和检验医学杂志中与 TDM 相关的报告还进行了手工检索。共计评价和分析了超过 1 000 篇文献。有关治疗参考浓度范围的数据提取和列表工作由专家组中的 7 名作者(CH, EH, CG, SU, BR, PR, HK)合作完成。文献检索与分析的结果以及整理数据的方法一并呈送给 20 位 TDM 专家组成员审阅。建立了一个基于互联网的设有密码保护的网站,以便评阅人获得相关文章。审核意见和评论发给了本指南的所有作者。本指南所采纳的数据由两次专家会议和往来电子邮件最终确定。本指南中还包括了参考浓度范围、警戒浓度和 TDM 推荐等级等的具体概念。

## 3 精神科 TDM 的理论问题

### 3.1 神经精神药物的药代动力学、代谢及遗传药理学

大多数精神药物具备下列共同的药代动力学特点:

胃肠道吸收良好,血浆药物浓度达峰时间在 1~6 h;

首过代谢效应差异大(系统生物利用度在 5%~90% 之间);

由血浆快速分布至中枢神经系统,且脑中药物浓度比血浆浓度高 2~40 倍;

表观分布容积大(大约 10~50 L/kg);

稳态血浆谷浓度低精神药物在(0.1~500 ng/mL);

神经药物可高达(20 μg/mL);

血浆消除缓慢(半衰期 12~36 h),主要通过肝代谢;

在治疗剂量下呈线性药代动力学,日剂量加倍,血浆药物浓度也会加倍;

肾排泄率低,肾功能不全对母药与活性代谢物血浆浓度的影响小;

细胞色素 P450 酶和 UDP-葡萄糖醛酸转移酶是主要代谢酶系。

但是,还存在一些特殊情况。比如文拉法辛、奈法唑酮、曲唑酮、反苯环丙胺、吗氯贝胺、喹硫平、卡巴拉汀和齐

拉西酮的消除半衰期都较短(约 2 ~ 10 h),而阿立哌唑和氟西汀的消除半衰期则很长(阿立哌唑 72 h,氟西汀及其活性代谢产物去甲氟西汀 3 ~ 15 d)。氯磺必利、米那普仑、美金刚、加巴喷丁或舒必利不经或很少一部分经肝代谢,而主要通过肾消除。帕罗西汀呈非线性药代,因为它的一个代谢产物可以不可逆地与其代谢酶结合,使其失活,最终导致其自身代谢被抑制<sup>[69]</sup>。

许多精神药物使用的是其外消旋体,而且它们的立体异构体在药理性质、代谢和药代动力学方面都存在很大差异<sup>[53,605]</sup>。但到目前为止,只有美沙酮、哌甲酯和氟哌噻吨,临床使用的虽是其外消旋体,而 TDM 则检测其立体异构体<sup>[39,189]</sup>。美沙酮和氟哌噻吨外消旋体的主要活性异构体分别是(R)-美沙酮和顺-(Z)-氟哌噻吨。在用于研究和一些特殊情况下,诸如西酞普兰、氟西汀、瑞波西汀、文拉法辛、帕利哌酮或阿米替林代谢物,应该考虑药物立体异构体的检测。

多数精神药物都经 I 相代谢,包括氧化(如羟化、去烷基化、氧化为 N-氧化物、S-氧化为亚砷或砷)、还原(如羰基还原为仲醇)和水解反应、脱烷基、氧化为 N-氧化物、通过羟基还原为次生醇类或通过 S-氧化为亚砷类或砷类。I 相反应主要由细胞色素 450 酶(CYP)来催化,此酶有 200 多种同工酶。催化精神药物最重要的同工酶有 CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4/5(见表 1)<sup>[745-747]</sup>。一般来说,I 相反应的主要作用是引入极性

官能团,以利 II 相结合反应的发生,引入极性更强的基团,如葡萄糖醛酸基或磺酸基。对于母药结构中具有特殊官能团的精神药物来说,羟基(例如奥沙西泮、劳拉西泮)和 N-H 官能团(例如奥氮平)的葡萄糖醛酸化都是典型的代谢方式。甚至季铵官能团也可被结合生成季铵-葡萄糖醛酸结合物。实际上,II 相反应的底物特异性并不强,并且异构酶与其底物的亲和性也多有重合之处<sup>[143]</sup>。其他酶系也会参与代谢反应,比如醛酮氧化酶<sup>[43]</sup>可以催化齐拉西酮转化为二氢衍生物<sup>[58]</sup>,催化纳曲酮转化为纳曲醇<sup>[92]</sup>;又如 MAO-A 和 MAO-B 可以立体选择性地使西酞普兰经脱氨反应生成表现无活性的酸性代谢物<sup>[562]</sup>。

药物主要在肝脏代谢,只有一小部分在肝外,如在小肠粘膜或者脑组织进行代谢<sup>[59,238,444]</sup>。精神药物血浆浓度的个体间和个体内差异(如药代动力学差异)主要源自于药物代谢酶活性的差异。酶活性会随着年龄的增长而降低<sup>[374]</sup>,还可能受肾脏和肝脏疾病的影响。有文献报道,精神药物存在性别差异,但研究结果一致性差,其临床意义尚未明了<sup>[7-9,608]</sup>。

对很多精神药物来说,其代谢产物对母药总的临床作用效应也有贡献。因此,TDM 必须包括这些活性代谢物浓度的定量测定,比如氯米帕明(去甲氯米帕明)、多塞平(去甲多塞平)、氟西汀(去甲氟西汀)和利培酮(9-羟利培酮)。像舍曲林和氯氮平这样的药物,它们的代谢物去甲舍曲林和去甲氯氮平是否具有药理活性,仍有争议。然而,分析无

表 1 精神药物及其相关代谢酶

药物(活性代谢物)		代谢酶	参考文献
英文	中文		
Acamprosate	阿坎酸	不涉及酶代谢	[ 578 ]
Agomelatine	阿戈美拉汀	CYP1A2、CYP2C19	[ 78 ]
Amantadine	金刚烷胺	很少涉及(90%以原型排泄)	[ 24 ]
Alprazolam	阿普唑仑	CYP3A4/5	[ 17,496 ]
Amisulpride	氯磺必利	很少涉及(90%以上经肾脏以原型排泄)	[ 566 ]
Amitriptyline and amitriptyline oxide( amitriptyline, nortriptyline )	阿米替林(去甲替林)	CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4	[ 90,650,713 ]
Aripiprazole( dehydroaripiprazole )	阿立哌唑(脱氢阿立哌唑)	CYP2D6、CYP3A4	[ 306,701 ]
Asenapine	阿塞那平	葡萄糖醛酸转移酶,CYP1A2	[ 707 ]
Atomoxetine	托莫西汀	CYP2D6	[ 446 ]
Benperidol	苯哌利多	不清楚	[ 589 ]
Benserazide	多巴丝肼	羟化、COMT	[ 347 ]
Biperiden	比哌立登	羟化	[ 628 ]
Bromocriptine	溴隐亭	CYP3A4	[ 513 ]
Bromperidol	溴哌利多	CYP3A4	[ 230,633,645,736 ]
Brotizolam	溴替唑仑	CYP3A4	[ 655 ]

药物(活性代谢物)		代谢酶	参考文献
英文	中文		
Buprenorphine( norbuprenorphine )	丁丙诺啡	CYP2C8、CYP3A4	[ 79 ,454 ]
Bupropion( hydroxybupropion )	安非他酮	CYP2B6	[ 309 ]
Buspirone	丁螺环酮	CYP3A4	[ 416 ]
Cabergoline	卡麦角林	水解、CYP3A4	[ 167 ]
Carbidopa	卡比多巴	代谢途径不清,有 1/3 不代谢	[ 575 ]
Carbamazepine ,CBZ( CBZ-10 ,11-epoxide )*	卡马西平( 卡马西平 10、11 环氧化物 )	CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4/5	[ 360 ,497 ]
Chlorpromazine	氯丙嗪	CYP1A2、CYP2D6	[ 724 ]
Citalopram	西酞普兰	CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4	[ 97 ,227 ,739 ]
Clomipramine( norclomipramine )	氯米帕明( 去甲氯米帕明 )	CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4	[ 244 ]
Clomethiazol	氯美噻唑	CYP2A6、CYP2B6、CYP3A4	[ 116 ]
Clozapine	氯氮平	CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4	[ 334 ,487 ]
Desipramine	地昔帕明	CYP2D6	[ 244 ]
Diazepam( nordazepam ,oxazepam ,temazepam )	地西泮( 去甲西泮 ,奥沙西泮 ,替马西泮 )	CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4	[ 228 ,704 ]
Dihydroergocryptine	二氢麦角隐亭	CYP3A4	[ 19 ,162 ]
Diphenhydramine	苯海拉明	CYP2D6	[ 13 ]
Disulfiram	双硫仑	CYP1A2、CYP2B6、CYP2E1、CYP3A4	[ 412 ]
Donepezil	多奈哌齐	CYP2D6、CYP3A4	[ 681 ]
Dothiepin = Dosulepin	度硫平	CYP2C19、CYP2D6	[ 740 ]
Doxepin( nordoxpin )	多塞平( 去甲多塞平 )	CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6	[ 295 ,365 ]
Duloxetine	度洛西汀	CYP1A2、CYP2D6	[ 405 ]
Entacapone	恩他卡朋	葡萄糖醛酸转移酶	[ 387 ]
Escitalopram	艾斯西酞普兰	CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4	[ 662 ,697 ]
Fluoxetine( norfluoxetine )	氟西汀( 去甲氟西汀 )	CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6	[ 404 ,588 ]
Flupenthixol	氟哌噻吨	CYP2D6	[ 148 ,365 ]
Fluphenazine	氟奋乃静	CYP2D6	[ 746 ]
Fluvoxamine	氟伏沙明	CYP2D6、CYP1A2	[ 354 ,450 ]
Galantamine	加兰他敏	CYP2D6、CYP3A4	[ 34 ]
Gabapentin	加巴喷丁	不经过代谢,由肾脏排泄	[ 77 ]
Haloperidol	氟哌啶醇	CYP2D6、CYP3A4	[ 93 ,645 ]
Iloperidone	伊潘立酮	CYP2D6、CYP3A4	[ 106 ]
Imipramine( desipramine )	米帕明( 地昔帕明 )	CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4	[ 244 ,413 ]
Lamotrigine	拉莫三嗪	葡萄糖醛酸转移酶、CYP2A6	[ 121 ]
Levodopa	左旋多巴	多巴脱羧酶、COMT、MAO	[ 575 ]
Levomepromazine	甲氧异丁嗪	CYP1A2、CYP2D6	[ 36 ]
Levomethadon	左旋美沙酮	CYP2C19、CYP2B6、CYP3A4、CYP2D6	[ 145 ]
Lisuride	麦角乙胺	CYP3A4、CYP2D6	[ 539 ]
Lithium	锂	无代谢,肾清除	[ 256 ,619 ]
Lorazepam	罗拉西泮	葡萄糖醛酸转移酶	[ 164 ,196 ]
Maprotiline	麦普替林	CYP2D6、CYP1A2	[ 86 ]
Melatonin	褪黑激素	CYP1A2	[ 296 ]
Memantine	美金刚胺	很少代谢	[ 251 ]
Methadone	美沙酮	CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6	[ 145 ]
Methylphenidate	哌醋甲酯	羧酸酯酶 1	[ 468 ]
Mianserine	米安舍林	CYP2D6、CYP1A2、CYP3A4	[ 379 ]

药物(活性代谢物)		代谢酶	参考文献
英文	中文		
Midazolam	咪达唑仑	<b>CYP3A4</b>	[ 220 ]
Milnacipran	米那普仑	无 CYP 酶相关代谢	[ 495 533 ]
Mirtazapine	米氮平	CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、 CYP2D6	[ 397 630 ]
Moclobemide	吗氯贝胺	<b>CYP2C19</b> 、CYP2D6	[ 255 ]
Modafinil	莫达非尼	酰胺水解、CYP3A4	[ 561 ]
Naltrexone	纳曲酮	醛酮还原酶 AKR1C4	[ 92 ]
Nortriptyline	去甲替林	<b>CYP2D6</b>	[ 385 485 687 ]
Olanzapine	奥氮平	N-葡萄糖醛酸转移酶、黄素单氧 化酶、 <b>CYP1A2</b> 、CYP2D6	[ 107 ]
Opipramol	奥匹哌醇	不清楚	
Paliperidone( =9-Hydroxyrisperidone )	帕利哌酮( =9-羟利培酮 )	60% 不经代谢而排泄 ,有不同的 代谢途径	[ 161 ]
Paroxetine	帕罗西汀	CYP1A2、 <b>CYP2D6</b> 、CYP3A4	[ 209 349 691 ]
Perazine	培拉嗪	CYP1A2、 <b>CYP2C19</b> 、CYP3A4、黄 素单氧化酶	[ 629 725 ]
Pergolide	培高利特	CYP3A4	[ 731 ]
Perphenazine	奋乃静	CYP1A2、CYP2C19、 <b>CYP2D6</b> 、 CYP3A4	[ 12 77 168 486 ]
Pregabalin	普瑞巴林	不经代谢 ,由肾脏排泄	[ 77 ]
Piribedil	吡贝地尔	去甲基化 ,对位羟化和 N-氧化	[ 168 ]
Pimozide	匹莫齐特	CYP1A2、 <b>CYP3A4</b>	[ 171 ]
Pramipexole	普拉克斯索	不代谢	[ 62 ]
Promazine	丙嗪	CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4	[ 726 ]
Promethazine	异丙嗪	<b>CYP2D6</b>	[ 465 ]
Quetiapine	喹硫平	<b>CYP3A4</b> 、CYP2D6	[ 38 ]
Rasagiline	雷沙吉兰	<b>CYP1A2</b>	[ 277 ]
Reboxetine	瑞波西汀	CYP3A4	[ 307 716 ]
Risperidone( 9-Hydroxyrisperidone )	利培酮( 9-羟利培酮 )	<b>CYP2D6</b> 、CYP3A4	[ 732 ]
Ropinirole	罗匹尼罗	<b>CYP1A2</b>	[ 357 ]
Rotigotine	罗替戈汀	葡萄糖醛酸转移酶 ,其他几种未 知代谢途径	[ 115 ]
Selegiline	司来吉兰	<b>CYP2B6</b>	[ 60 ]
Sertindole	舍吲哚	<b>CYP3A4</b> 、 <b>CYP2D6</b>	[ 729 ]
Sertraline	舍曲林	<b>CYP2B6</b> 、 <b>CYP2C19</b> 、CYP2C9、 CYP2D6	[ 482 705 ]
Thioridazine	甲硫哒嗪	<b>CYP1A2</b> 、CYP2C19、 <b>CYP2D6</b> 、 CYP3A4	[ 648 714 ]
Tiapride	泰必利	大多不代谢	[ 477 ]
Tolcapone	托卡朋	<b>葡萄糖醛酸转移酶</b>	[ 387 ]
Trimipramine( nortrimipramine )	曲米帕明( 去甲曲米帕明 )	<b>CYP2C19</b> 、 <b>CYP2D6</b> 、CYP2C9	[ 187 ]
Tranlycypromine	反丙环丙胺	单胺氧化酶 ,不清楚	[ 37 ]
Trazodone	曲唑酮	<b>CYP3A4</b> 、CYP2D6	[ 268 567 ]
Valproic acid	丙戊酸	<b>葡萄糖醛酸转移酶</b> 、CYP2A6、 CYP2B6、CYP2C9、 <b>β-氧化</b>	[ 641 ]
Venlafaxine( O-desmethylvenlafaxine )	文拉法新( O-去甲基文拉法新 )	CYP2C19、 <b>CYP2D6</b> 、CYP3A4	[ 217 434 ]
Zaleplone	扎来普隆	<b>醛氧化酶</b> 、 <b>CYP3A4</b>	[ 554 ]
Ziprasidone	齐拉西酮	CYP3A4、醛氧化酶	[ 58 519 ]
Zolpidem	唑吡坦	CYP1A2、CYP2C9、 <b>CYP3A4</b>	[ 698 ]
Zopiclone	佐匹克隆	CYP2C8、 <b>CYP3A4</b>	[ 57 659 ]
Zotepine	佐替平	CYP1A2、CYP2D6、 <b>CYP3A4</b>	[ 596 ]
Zuclopenthixol	氯哌噻吨	<b>CYP2D6</b>	[ 330 ]

注 :字体加粗的酶受抑制会显著增加相应药物的血浆浓度 ,被诱导( CYP1A2 和 CYP3A4 )会导致血浆药物浓度降低。本表由 CH 汇制 ,EJS 审核补充

表 2 精神药物代谢产物与原药浓度比值的范围

药物		代谢产物		代谢产物与原药的浓度比 ( $\bar{x}-s \sim \bar{x}+s$ )	参考文献
英文	中文	英文	中文		
Amitriptyline	阿米替林	Nortriptyline *	去甲替林	0.2 ~ 1.8 (n=83)	[ 545 ]
Aripiprazole	阿立哌唑	Dehydroaripiprazole #	脱氢阿立哌唑	0.3 ~ 0.5 PM of CYP2D6 0.2	[ 306, 368, 452 ]
Bromperidol	溴哌利多	Reduced bromperidol	还原溴哌利多	0.11 ~ 0.51 (n=31)	[ 609, 633 ]
Buprenorphine	丁丙诺啡	Norbuprenorphine	去甲丁丙诺啡	0.8 ~ 2.0 (n=5)	[ 383 ]
Bupropion	安非他酮	Hydroxybupropion	羟基安非他酮	5 ~ 47 (24 h n=9) 6 ~ 30 (12 h n=9)	[ 152, 253, 336 ]
Buspirone	丁螺环酮	6-Hydroxybuspirone	6-羟丁螺环酮	25 ~ 53 (n=20)	[ 178 ]
Carbamazepine	卡马西平	Carbamazepine-10,11-epoxide	卡马西平-10,11-环氧化物	0.07 ~ 0.25 (n=14)	[ 338 ]
Citalopram	西酞普兰	N-Desmethylcitalopram	N-去甲西酞普兰	0.31 ~ 0.60 (n=2330)	[ 549 ]
Clomipramine	氯米帕明	Norclomipramine *	去甲氯米帕明	0.8 ~ 2.6 (n=115)	[ 545 ]
Clozapine	氯氮平	Norclozapine #	去甲氯氮平	非吸烟者 (n=98) 0.5 ~ 0.6 吸烟者 (n=198) 0.4 ~ 0.7	[ 140, 308, 500 ]
Dothiepin	度硫平	Nordothiepin	去甲度硫平	0 ~ 1.4 (n=50)	[ 325 ]
Doxepin	多赛平	Nordoxepin	去甲多赛平	0.6 ~ 1.6 (n=12) PM CYP2C19 1.8 (n=4) PM CYP2D6 0.8 (n=6)	[ 172, 363 ]
Escitalopram	艾斯西酞普兰	N-Demethylescitalopram	N-去甲艾斯西酞普兰	0.3 ~ 1.0 (n=243)	[ 548 ]
Fluoxetine	氟西汀	Norfluoxetine *	去甲氟西汀	0.7 ~ 1.9 (n=334)	[ 545 ]
Fluvoxamine	氟伏沙明	Fluvoxaminic acid	氟伏沙明酸	0 ~ 1.2 (n=49)	[ 237 ]
Haloperidol	氟哌啶醇	Reduced haloperidol	还原氟哌啶醇	平均 0.6	[ 673 ]
Imipramine	米帕明	Desipramine	地昔帕明	0.6 ~ 3.2 (n=14) PM CYP2D6 4.1 (n=2)	[ 95, 96, 632 ]
Maprotiline	麦普替林	Desmethylmaprotiline	去甲麦普替林	1.1 ~ 3.7 (n=76) PM CYP2D6 4.9	[ 699 ]
Mianserin	米安舍林	N-Desmethylmianserin	N-去甲米安舍林	0.5 ~ 0.8 (n=182)	[ 545 ]
Mirtazapine	米氮平	N-Desmethylmirtazapine	N-去甲米氮平	0.2 ~ 1.2 (n=100)	[ 591 ]
Moclobemide	吗氯贝胺	Moclobemide N-oxide	吗氯贝胺 N-氧化物	0.8 ~ 2.5 (n=6)	[ 291 ]
Olanzapine	奥氮平	N-Demethylolanzapine	N-去甲奥氮平	非吸烟者 0.1 ~ 0.3 (n=76) 吸烟者 0.2 ~ 0.4 (n=69)	[ 602 ]
Perazine	培拉嗪	Desmethylperazine	去甲培拉嗪	1.1 ~ 3.3 (n=27)	[ 91 ]
Perphenazine	奋乃静	N-Dealkylperphenazine	N-脱烷基奋乃静	0.6 ~ 2.8 (n=54)	[ 637 ]
Quetiapine	喹硫平	Norquetiapine	去甲喹硫平	0.1 ~ 3.8 (n=25) (以 400 mg 计算)	[ 723 ]
Reboxetine	瑞波西汀	O-Desethylreboxetine	O-去乙基瑞波西汀	< 0.1	[ 484 ]
Risperidone	利培酮	9-Hydroxyrisperidone *	9-羟利培酮	EM or IM CYP2D6 1.5 ~ 10.0, PM CYP2D6 ≤ 1	[ 159, 677 ]
Risperidone depot	利培酮缓释剂	9-Hydroxyrisperidone *	9-羟利培酮	EM 1.2 ~ 4.3	[ 469 ]
Sertindole	舍吲哚	Dehydrosertindole	脱氢舍吲哚	1.1 ~ 2.7 (n=6) 1.0 in PM of CYP2D6	[ 729 ]
Sertraline	舍曲林	Norsertaline	去甲舍曲林	1.7 ~ 3.4 (n=348)	[ 546 ]
Trazodone	曲唑酮	m-Chlorophenylpiperazine (mCPP)	m-氯苯哌嗪	0.04 ~ 0.22 (总范围)	[ 328 ]
Trimipramine	曲米帕明	Nortrimipramine *	去甲曲米帕明	0 ~ 12.0 (n=17)	[ 142 ]
Venlafaxine	文拉法新	O-Desmethylvenlafaxine *	O-去甲文拉法新	EM or IM CYP2D6 0.3 ~ 5.2 PM CYP2D6 ≤ 0.3 UM CYP2D6 > 5.2	[ 592 ]
		N-Desmethylvenlafaxine	N-去甲文拉法新	0.46 ~ 1.48	

注:在“正常”条件下,患者或健康人所测得的比值 68% 在此范围内。\* 具有药理活性的代谢产物 # 具有体外活性但不清楚是否具有体内活性;如果 SD 比值的范围在文献中没有报道,就遵循高斯定律计算出 SD 比值来反映误差传递:SD ratio = [(SD parent drug × mean metabolite) + (SD metabolite × mean parent drug)] / (mean metabolite)<sup>2</sup>。本表由 CH 汇制,由 Sonja Brünen, Christiane Knoth, Elnaz Ostad, Haji 和 Viktoria Stiefenhofer 审核。

表 3 药物代谢酶的抑制剂和诱导剂

Inhibiting drugs	抑制剂	被抑制的酶	Inducing drugs	诱导剂	受诱导的酶
Amiodarone	胺碘酮	CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4	Carbamazepine	卡马西平	CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP3A4
Bupropion	安非他酮	CYP2D6	Dexamethason	地塞米松	CYP2C9、CYP3A4
Bromocriptine	溴隐亭	CYP3A4	Efavirenz	依法韦仑	CYP2B6、CYP3A4
Chinidine	奎尼丁	CYP2D6	Ethanol	乙醇	CYP2E1
Cimetidin	西米替丁	CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4	Ginkgo biloba	银杏叶	CYP2C19
Ciprofloxacin	环丙沙星	CYP1A2	Isoniazide	异烟肼	CYP2E1
Clarithromycin	克拉霉素	CYP3A4	St. John 's wort	圣约翰草	CYP2C19、CYP3A4
Clopidogrel	氯吡格雷	CYP2B6	Oxybutynin	奥昔布宁	CYP3A4
Disulfiram	双硫仑	CYP2E1	Phenobarbital	苯巴比妥	CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4
Duloxetine	度洛西汀	CYP2D6	Phenytoin	苯妥英	CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4
Enoxacin	依诺沙星	CYP1A2	Primidon	扑痫酮	CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4
Erythromycin	红霉素	CYP3A4	Smoke	吸烟	CYP1A2
Esomeprazole	埃索美拉唑	CYP2C19	Rifabutin	利福布丁	CYP3A4
Felbamate	非尔氨酯	CYP2C19	Rifampicin	利福平	CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19
Fluconazole	氟康唑	CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4	Ritonavir	利托那韦	CYP3A4、CYP2C9、CYP3A4(高剂量)
Fluoxetine and norfluoxetine	氟西汀和去甲氟西汀	CYP2D6、CYP2C19			
Fluvoxamine	氟伏沙明	CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4			
Indinavir	茚地那韦	CYP3A4			
Isoniazid	异烟肼	CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP3A4			
Itraconazol	伊曲康唑	CYP2B6、CYP3A4			
Ketoconazol	酮康唑	CYP3A4			
Levomopromazine	甲氧异丁嗪	CYP2D6			
Melperone	美吡隆	CYP2D6			
Metoclopramide	甲氧氯普胺	CYP2D6			
Metoprolol	美托洛尔	CYP2D6			
Miconazol	咪康唑	CYP2C9、CYP2C19			
Mifepriston	米非司酮	CYP3A4			
Moclobemide	吗氯贝胺	CYP2C19、CYP2D6			
Nelfinavir	那非那韦	CYP3A4			
Nofloxacin	诺氟沙星	CYP1A2			
Omeprazole	奥美拉唑	CYP2C19			
Paroxetine	帕罗西汀	CYP2D6			
Perazine	培拉嗪	CYP1A2			
Pergolide	培高利特	CYP2D6			
Perphenazin	奋乃静	CYP2D6			
Propafenon	心律平	CYP1A2、CYP2D6			
Propranolol	普萘洛尔	CYP2D6			
Ritonavir	利托那韦	CYP2D6、CYP3A4			
Saquinavir	沙奎那韦	CYP3A4、CYP2C9			
Troleandomycin	醋竹桃霉素	CYP3A4			
Valproate	丙戊酸盐	CYP2C9			
Verapamil	维拉帕米	CYP3A4			
Voriconazol	伏立康唑	CYP2C9、CYP3A4			

注 精神药物与上述抑制剂或诱导剂合并使用可以导致具有临床意义的药物-药物相互作用( www. mediq. ch 或 www. psiac. de );本表由 CH 汇制 ,EJS 审核

药理活性的代谢物,可以评价患者的代谢状态或者为用药依从性提供有价值的信息<sup>[105-569]</sup>。表 2 列出了代谢物与母药的“正常”浓度比值。所求算的范围涵盖了在标准剂量下预期比值的 68%,如果比值在均值  $\pm 1SD$  的范围内,表明比值分布正常。如果比值高于或低于“正常比值”(见表 2),可能意味着存在用药依从性问题<sup>[546]</sup>,或因基因变异导致的代谢异常<sup>[157,159,350,592]</sup>,或存在药物相互作用。Spina 等<sup>[618]</sup>以地昔帕明(即去甲丙咪嗪)转化为 2-羟地昔帕明的研究证实了这一点。至于药物相互作用,如果母药代谢酶的转化作用受到合并用药或药代动力学有关行为(如吸烟)的诱导作用的影响,就会造成比值的升高。其他可抑制代谢酶活性的合并用药和食物,则会使比值降低。表 3 汇总了 CYP 酶的抑制剂和诱导剂,其作用有可能产生临床相关的药代动力学药物相互作用。

### 3.2 遗传药理学问题

遗传药理学因素在精神药物药代动力学和药效动力学方面的临床意义越来越受到重视<sup>[156,199,457]</sup>。药物代谢酶,特别是 CYP 同工酶,存在基因变异<sup>[745-747]</sup>。当某个等位基因的突变频率在人群中的发生率大于等于 1% 时,就称其为一个基因多态性。基因中有活性等位基因的数量决定了酶的表达程度(表型)。慢代谢者(Poor metabolisers, PM)缺乏有功能的等位基因。中间代谢者(Intermediate metabolisers, IM)可能为杂合子,携带一个有活性等位基因和一个无活性等位基因(或低活性等位基因),也可能携带两个低活性等位基因。快代谢者(Extensive metabolisers, EM)是携带两个有活性等位基因的野生型。超快代谢者(Ultra-rapid metabolisers, UM)则携带多个有活性等位基因<sup>[66]</sup>。药物代谢酶的基因多态性可能具有重要的临床意义,因为慢代谢者可能因血浆药物浓度升高而发生意想不到的不良反应,甚至毒性反应,而快代谢者则会因为低于有效治疗浓度范围而治疗无效<sup>[160]</sup>。前体药物经代谢后才具有活性,比如可待因经 CYP2D6 酶代谢为吗啡,氯吡格雷经 CYP2C19 酶代谢为 2-氧代氯吡格雷。慢代谢患者不能产生有药理活性的代谢产物。其他酶系统如 UDP-葡萄糖醛酸转移酶系也存在基因多态性<sup>[155]</sup>,但其在精神科药物治疗学上的临床意义尚不清楚。

CYP 基因型检测方法的适用性越来越好,而且已经出版了有关其临床应用的指南<sup>[675]</sup>。但是,许多基因型的功能意义尚不清楚。对于一些酶来说,基因多态性造成的活性差异并不足以解释为何个体间存在如此大的差异。所以使用探针药物测定酶的表型,如用咖啡因测定 CYP1A2、用奥美拉唑测定 CYP2C19、用右美沙芬测定 CYP2D6 以及用咪达唑仑测定 CYP3A4/5<sup>[403,643]</sup>的表型,可能更有优势。表型测定反映的是患者在测定当时的代谢状态,并可以进一步追踪其演变。但是表型测定可能会受环境因素,如吸

烟和合并用药<sup>[201,601,749]</sup>的影响。基因型测定的明显优势在于它是一种“素质标志”,不受环境因素的影响,可以随时测定,并且测定结果终生有效。

最近的研究表明,存在于小肠粘膜和血脑屏障的药物外排转运体 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)也与精神药物的药代动力学差异有关<sup>[11]</sup>。该蛋白是 ATP-盒式结合(ATP-cassette binding, ABC)转运蛋白家族中的一员,并由多药耐受基因(MDR1, ABCB1)编码。尽管它也存在基因多态性,但目前主要研究的仍是其基因型而非表型(如地高辛<sup>[129,183,210,389]</sup>)。P-gp 的基因多态性可能与药物代谢酶的多态性具有相似的临床意义。抗抑郁药是 P-gp 的底物,目前已经发现 P-gp 基因型与这些药物的作用效应有关<sup>[668-669]</sup>。喹硫平的血浆浓度和临床效应均依赖于精神分裂症患者的 P-gp 基因型<sup>[470]</sup>。还有一些初期研究发现, P-gp 基因多态性与精神药物产生的治疗效应和非治疗效应的发生率有关<sup>[279,560]</sup>。但是药物转运体基因多态性的临床意义仍需进一步深入研究。

### 3.3 剂量与血药浓度

使用 TDM 进行剂量优化,很多时候就是通过一系列连续给药来使稳态浓度处于已知治疗参考浓度范围内。一般经过大约 4 个消除半衰期,当药物的吸收速率与消除速率相等时就达到了稳态。多次给药时,4 个消除半衰期可达到稳态浓度的 94%,5 个消除半衰期则可达 97%。对于超过 90% 的精神活性药物来说,一般连续服药 1 周即可达稳态。如果已知某药对特定患者的给药间隔时间( $\tau$ )、清除率( $Cl$ )和生物利用度( $F$ ),就可以计算出该药达到一定稳态血浆药物浓度所需要的剂量。此公式成立的前提是服药剂量  $D_c$ (稳态时的日固定用药剂量)与其血药浓度  $c$  线性相关,药物的总清除率  $Cl_t$  既是此计算的系数:

$$D_c = D \cdot F / \tau = c \cdot Cl_t$$

基于以上公式,我们便可以通过患者服用某药的剂量,计算出其剂量相关血浆药物浓度的期望值<sup>[285]</sup>:

$$c = D_c / Cl_t$$

对精神药物来说,这些数据可以从已服用固定剂量药物的健康受试者或患者为研究对象的血药浓度相关研究中获得。还可以从药物临床试验中获得“算术平均值  $\pm$  标准差”形式的清除率数据,计算出药物的剂量相关参考浓度范围<sup>[285]</sup>。

定义:

本指南中“剂量相关参考浓度范围”是通过计算得到的一个浓度范围,依据的是服用某剂量药物的受试者血液样本的药代动力学参数。在一般情况下,它涵盖了 68% 的“普通”患者或受试者所能达到的药物浓度范围。这里所说的“普通”是指临床试验常用的人群,通常是指 18 ~ 65 岁,没有相关躯体疾病,无合并用药,且不携带影响药物代谢酶活性的异常基因的个体。

表 4 列出了多数精神药物计算剂量相关参考浓度范围 需要用到参数。剂量相关参考浓度范围可以用日剂量乘 以  $C/D_{low}$  和  $C/D_{high}$  计算出来。但有一点必须清楚,就是临床上遇到的许多患者很可能并不能满足上述所有条件。

表 4 计算精神药物剂量相关血药浓度的参数

英文	中文	例数	$Cl_r-SD-Cl_r+SD$ [ mL/min ]	F	$\tau$ (h)	$C/D_{low}$ [ ng/mL/mg ]	$C/D_{high}$ [ ng/mL/mg ]	参考文献
<b>抗抑郁药</b>								
Amitriptyline	阿米替林	8	198 ~ 373	0.5	24	1.03	1.68	[ 165 ]
Amitriptyline oxide	阿米替林氧化物	12	331 ~ 539	0.8	24	0.93	1.75	[ 384 ]
Bupropion	安非他酮	17	2 500 ~ 11 300	1.0	24	0.06	0.28	[ 665 ]
Citalopram	西酞普兰	8	367 ~ 545	0.8	24	1.02	1.51	[ 616 ]
Clomipramine	氯米帕明	9	583 ~ 933	0.5	24	0.37	0.60	[ 198 ]
Desipramine	地昔帕明	12	1 633 ~ 2 333	0.5	24	0.15	0.21	[ 2 ]
Desvenlafaxine	去甲文拉法辛	7	233 ~ 396	1.0	24	1.75	2.98	[ 520 ]
Dothiepin = Dosulepin	度硫平	22	674 ~ 3 960	0.3	24	0.05	0.31	[ 740 ]
Doxepin	多赛平	85	769 ~ 2 644	1.0	24	0.18	0.27	[ 100 ]
Duloxetine	度洛西汀	12	610 ~ 1 733	0.5	24	0.20	0.57	[ 600 ]
Escitalopram	艾斯西酞普兰	24	360 ~ 960	0.8	24	0.58	1.54	[ 607 ]
Fluoxetine	氟西汀	NR	600 ~ 833	0.7	24	0.60	0.83	[ 18 ]
Fluvoxamine	氟伏沙明	6	807 ~ 1 960	1.0	24	0.35	0.86	[ 163 ]
Imipramine	米帕明	NR	791 ~ 1 029	0.4	24	0.28	0.37	[ 100 ]
Maprotiline	麦普替林	6	503 ~ 1 747	0.8	24	0.32	1.10	[ 415 ]
Mianserin	米安舍林	NR	843 ~ 1 948	0.3	24	0.11	0.25	[ 137 ]
Mirtazapine	米氮平	10	455 ~ 945	0.5	24	0.37	0.85	[ 651 ]
Nordoxepin	去甲多赛平	85	504 ~ 2 738	1.0	24	0.25	1.38	[ 445 ]
Nortriptyline	去甲替林	NR	300 ~ 1 117	0.5	24	0.31	1.16	[ 664 ]
Paroxetine	帕罗西汀	30	1 561 ~ 10 856	1.0	24	0.06	0.44	[ 213 ]
Reboxetine	瑞波西汀	NR	22 ~ 51	1.0	24	12.55	31.10	[ 141 ]
Sertraline	舍曲林	11( m )	1 313 ~ 2 213( m )	1.0	24	0.31	0.53	[ 565 ]
		11( f )	793 ~ 2 357( f )	1.0	24	0.29	0.88	
Trazodone	曲唑酮	8	73 ~ 103	1.0	24	6.72	9.47	[ 473 ]
Trimipramine	曲米帕明	12	898 ~ 1 215	0.4	24	0.23	0.31	[ 165 ,364 ]
Venlafaxine	文拉法辛	18	747 ~ 1 540	1.0	24	0.45	0.93	[ 372 ]
O-Desmethylvenlafaxine	O-去甲基文拉法辛		315 ~ 618			1.12	2.20	
<b>抗精神病药</b>								
Amisulpride	氨磺必利	78	520 ~ 693	0.5	24	0.50	0.67	[ 566 ]
Asenapine	阿塞那平	NR	867	0.35	24	0.28		[ 707 ]
Aripiprazole	阿立哌唑	6	47 ~ 70	0.9	24	8.63	12.85	[ 417 ]
Benperidol	苯哌利多	14	1 073 ~ 2 240	0.5	24	0.15	0.31	[ 589 ]
Bromperidol	溴哌利多	14	3 570 ~ 7 938	1.0	24	0.09	0.19	[ 390 ]
Chlorpromazine	氯丙嗪	11	1 043 ~ 1 510	0.1	24	0.05	0.07	[ 738 ]
Chlorprothixene	氯普噻吨	3	18 ~ 1 448	0.2	24	0.10	0.15	[ 534 ]
Clozapine	氯氮平	16	258 ~ 728	0.5	24	0.40	0.80	[ 128 ,176 ,332 ]
Flupentixol	氟哌噻吨	3	440 ~ 490	0.6	24	0.78	0.87	[ 348 ]
Fluphenazine decanoate	氟奋乃静	12	2 380 ~ 3 940	1.0	24	0.18	0.29	[ 197 ]
Haloperidol	氟哌啶醇	6	420 ~ 680	0.6	24	0.61	0.99	[ 123 ]
Haloperidol decanoate	氟哌啶醇癸酸酯		420 ~ 680	1.0	336	0.073	0.118	[ 123 ]
					672	0.036	0.059	
Melperone	美哌隆	6	1 484 ~ 2 898	0.6	24	0.14	0.28	[ 83 ]
Levomepromazine	甲氧异丁嗪	8	913 ~ 4 737	0.5	24	0.07	0.38	[ 149 ]
Olanzapine	奥氮平	491	233 ~ 637	0.8	24	0.87	2.38	[ 67 ]
Paliperidone	帕利哌酮	NR	31 ~ 98	0.3	24	1.99	6.31	[ 161 ]
Perphenazine	奋乃静	8	1 009 ~ 2 566	0.4	24	0.11	0.28	[ 195 ]

药物		例数	Cl <sub>r</sub> -SD-Cl <sub>t</sub> + SD [ mL/min ]	F	τ (h)	C/D <sub>low</sub> [ ng/mL/mg ]	C/D <sub>high</sub> [ ng/mL/mg ]	参考文献
英文	中文							
Pimozide	匹莫齐特	7	21 ~ 553	0.5	24	0.64	16.53	[ 581 ]
Quetiapine	喹硫平	10	1 146 ~ 2 421	1.0	24	0.13	0.21	[ 7 435 ]
Risperidone <sub>oral</sub>	利培酮口服制剂	8	91 ~ 171	0.7	24	3.50	14.00	[ 159 ]
Risperidone <sub>depot</sub>	利培酮缓释制剂	NR	91 ~ 171	1.0	336	0.29 active moiety	0.55 active moiety	[ 606 ]
Sertindole	舍吲哚	6	133 ~ 600	1.0	24	1.16	5.22	[ 728 ]
Supiride	舒必利	6	331 ~ 499	0.25	24	0.35	0.52	[ 717 ]
Thioridazine	甲硫哒嗪	11	404 ~ 982	0.6	24	0.42	1.03	[ 117 ]
Zotepine	佐替平	14	467 ~ 10 267	1.0	24	0.07	1.49	[ 642 ]
Ziprasidone	齐拉西酮	12	303 ~ 397	0.6	24	1.05	1.36	SPC
Zuclopenthixol	氯哌噻吨	8	867 ~ 2 300	0.4	24	0.13	0.35	[ 337 ]
<b>抗惊厥及情感稳定剂</b>								
Carbamazepine	卡马西平	NR	58 ~ 74	1.0	24	9.40	11.93	SPC
Felbamate	非尔氨酯	10	29.1 ~ 33.3	1.0	24	20.85	23.86	[ 556 ]
Lamotrigine	拉莫三嗪	129	22 ~ 49	1.0	24	14.09	31.28	[ 118 ]
Levetiracetam	左乙拉西坦	216	52 ~ 72	1.0	24	9.65	13.35	[ 535 ]
Lithium	锂	NR	10 ~ 40	1.0	24	17.36	69.44	[ 706 ]
Oxcarbazepine	奥卡西平	7	1 703 ~ 5 063	1.0	24	0.14	0.41	[ 319 694 ]
Primidone	扑米酮	8	30 ~ 47	1.0	24	14.78	23.15	[ 423 ]
Topiramate	托吡酯	6	21 ~ 31	1.0	24	22.47	33.55	[ 179 ]
Valproic acid	丙戊酸	9	4.5 ~ 9.8	1.0	24	71.23	154.32	[ 682 ]
<b>抗焦虑及催眠药</b>								
Alprazolam	阿普唑仑	6	34 ~ 83	0.8	24	6.73	16.53	[ 496 604 ]
Bromazepam	溴西洋	10	50 ~ 91	1.0	24	7.67	13.95	[ 352 ]
Brotizolam	溴替唑仑	8	85 ~ 141	0.7	24	4.93	8.17	[ 341 ]
Buspirone	丁螺环酮	41	1 260 ~ 2 702	0.04	24	0.01	0.02	[ 41 ]
Clonazepam	氯硝西洋	9	63 ~ 90	0.8	24	5.43	7.69	[ 259 ]
Diazepam	地西洋	48	10 ~ 43	0.9	24	13.01	52.91	[ 264 ]
Lorazepam	罗拉西洋	15	36 ~ 109	0.8	24	5.98	17.93	[ 266 ]
Oxazepam	奥沙西洋	18(m) 20(w)	36 ~ 167	0.8	24	3.33	15.22	[ 260 ]
			29 ~ 109	0.8	24	5.12	18.9	
Triazolam	三唑仑	13	326 ~ 584	0.9	24	1.01	1.81	[ 263 ]
Zaleplon	扎来普隆	10	868 ~ 1 330	0.3	24	0.16	0.25	[ 265 ]
Zolpidem	唑吡坦	10	266 ~ 364	0.67	24	1.02	2.14	[ 265 ]
Zopiclone	佐匹克隆	10	250 ~ 883	1.0	24	0.79	2.78	[ 411 ]
<b>抗痴呆药</b>								
Donepezil	多奈哌齐	14	112 ~ 217	1.0	24	3.20	6.2	[ 463 ]
Galantamine	加兰他敏	8	268 ~ 400	1.0	24	1.74	2.59	[ 744 ]
Rivastigmine	卡巴拉汀	20	29 ~ 64(patch)	0.5	24	0.18	0.74	[ 391 ]
<b>治疗物质滥用相关疾病的药物</b>								
Acamprosate	阿坎酸	24	1 741 ~ 4 221	1.0	24	0.16	0.40	[ 287 ]
Buprenorphin	丁丙诺啡							无数据
Bupropion	安非他酮	17	2 500 ~ 11 300	1.0	24	0.06	0.28	[ 665 ]
Methadone	美沙酮	12	75 ~ 148	0.95	24	4.46	8.80	[ 474 727 ]
Naltrexone 6-naltrexol	纳曲酮	453	2 077 ~ 2 590	1.0	24	0.27	0.33	[ 182 ]
			928 ~ 1 242			0.56	0.75	
Varenicline	伐尼克兰	1878	170 ~ 176	1.0	24	3.95	4.08	[ 540 ]

注: Cl<sub>r</sub>: 总清除率; F: 生物利用度; SPC: 药品说明书; NR: 未报道; active moiety: 利培酮+9-羟利培酮; SD: 标准差; 剂量相关范围以剂量乘以 C/D<sub>low</sub> 和 C/D<sub>high</sub> 值而得; 表 5 中所列药物如果文献中没有清除率的数据即未列入此表; 本表由 EH 和 CG 汇制, CH 审核补充

### 3.4 血药浓度与脑药浓度

精神药物的药理作用取决于它在靶器官 - 脑内有多少可以利用。但是药物必须跨过脑组织与血液之间存在的两道屏障,即血脑屏障(BBB)和血 - 脑脊液屏障<sup>[154]</sup>。由于许多精神药物都是高脂溶性的,因此可以通过被动扩散跨过这些屏障。BBB 是一层将血液循环和中枢神经系统隔开的物理屏障,主要由包裹在毛细血管外由紧密连接结合在一起的内皮细胞构成<sup>[154]</sup>。它可以有效地阻止血液和脑细胞外液之间的溶质交换,从而保护脑组织免受潜在有害化学物质的伤害。前文提到过一些精神药物,像利培酮、阿立哌唑和文拉法辛等,都是 P-gp<sup>[180 370 668]</sup>的底物。它们具有相似的物理化学性质,但脑/血浆药物浓度比值却相差很大。动物实验发现,利培酮的这一比值只有 0.22<sup>[29]</sup>,而奋乃静则高达 34<sup>[27]</sup>。但是,尽管这些药物的脑浓度与血浆浓度比值差别很大,动物研究却表明其稳态血浆药物浓度与脑中药物浓度的相关性良好,而且比它与剂量的相关性好得多。三环类抗抑郁药<sup>[249]</sup>、曲唑酮<sup>[173]</sup>和奥氮平<sup>[28]</sup>的相关研究都为这一论点提供了证据。因此,血浆药物浓度就顺理成章地被当做脑中药物浓度的替代指标。

### 3.5 血药浓度与脑中靶结构占有率

正电子发射断层扫描( Positron emission tomography , PET )技术使得在体测定中枢神经系统的受体占有率成为可能<sup>[207 274-275]</sup>。抗精神病药就是靠阻断 D<sub>2</sub>-类受体而产生其大部分药理作用的。抗精神病药对 D<sub>2</sub> 受体的阻断作用降低了放射性 PET 配体的结合量<sup>[207 272 275]</sup>。采用这种方法,并通过计算多巴胺受体的放射性配体取代量,现已证明抗精神病药血浆浓度与受体占有率具有良好的相关性。与在同等剂量下个体间血浆药物浓度的差异很大一样,受体占有率与血浆药物浓度的相关性明显好于与剂量的相关性<sup>[313]</sup>。受体占有率达到 70% ~ 80% 时疗效最佳,80% 的受体占有率被确认为是发生锥体外系副作用的阈值<sup>[207 480]</sup>。PET 还被用于在体测定 SSRI 类药物的 5-羟色胺转运体占有率<sup>[442-443]</sup>。采用一种 5-羟色胺转运体的放射性配体研究表明,西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀和舍曲林的血浆药物浓度与 5-羟色胺转运体占有率的相关性良好。而且研究还发现,为获得最佳疗效,转运体占有率不应低于 80%<sup>[442-443]</sup>。PET 研究对于许多精神药物最佳治疗浓度的确定具有重要意义。就此,Gründer 等<sup>[274]</sup>已经进行了专门综述。

### 3.6 “治疗窗”与治疗参考浓度范围

TDM 主要基于两个假设:一是血浆药物浓度与临床效应,包括症状改善、副反应或不良反应具有相关性;二是药

物存在一个产生最佳疗效,且安全性也最好的血浆药物浓度范围,即所谓的“治疗窗”。上世纪 60 年代以来,有关锂盐、三环抗抑郁药和传统抗精神病药浓度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回顾和 Meta 分析发现,去甲替林、丙咪嗪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<sup>[51]</sup>。以阿米替林为代表,对 45 项研究的 Meta 分析显示,采用不同的统计方法获得了近乎一致的结果<sup>[672 674]</sup>。对于新型抗精神病药,如阿立哌唑<sup>[612]</sup>、奥氮平<sup>[509]</sup>和利培酮<sup>[737]</sup>,其血浆药物浓度与临床疗效之间的关系也有类似报道。

“治疗窗”这一概念有很多同义词,如“治疗参考浓度范围”;“治疗范围”;“最佳血浆浓度”;“有效血浆浓度”,“靶范围”;“靶浓度”和在第一版共识指南中使用的“目标治疗范围”<sup>[51]</sup>等词语。本版共识指南统一使用“治疗参考浓度范围”这一概念,以便与抗癫痫药 TDM 指南<sup>[499]</sup>保持一致。“治疗参考浓度范围”在本版神经精神药物 TDM 共识指南中的定义如下:

#### 定义:

本指南提供的“治疗参考浓度范围”(见表 5)包括药物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。患者有可能会在治疗参考浓度范围以外的浓度下,获得更好的治疗效果。总之,精神药物治疗的最佳目标是要确定患者的“个体化治疗浓度”。

AGNP-TDM 组所推荐的治疗参考浓度范围见表 5。这些数据都是遵循循证原则,按照前文所述程序,由文献资料中总结出来的。其中只有 15 种神经精神药物的治疗参考浓度范围是基于随机临床试验得出的。其他大多数药物的治疗参考浓度范围则是采用有效治疗剂量的研究方法得出来的。因此,仍然需要进一步的研究,来确定其治疗参考浓度范围。

一般来说,表 5 所列的治疗参考浓度范围是针对主要适应证而言的。但是,有些药物有多个适应证。比如,抗抑郁药物还可用于治疗焦虑状态,而抗精神病药也越来越多的用于治疗躁狂。目前有关同一药物治疗不同适应证的最佳血浆浓度的资料还很少。只有卡马西平、拉莫三嗪和丙戊酸在表 5 中因适应证不同而出现了 2 次。还要指出的是,针对儿童青少年患者和老年患者的治疗参考浓度范围的研究仍在进行中。

#### 3.6.1 治疗参考浓度范围下限的估测

评估治疗参考浓度范围(Therapeutic reference range ,

TRR)就是要评估血浆药物浓度范围的下限和上限。并不存在一种被广泛接受的方法来计算这两个限度。只要有可能,治疗参考浓度范围的下限应该从血浆药物浓度与临床疗效关系的研究中得出。低于此下限,治疗效果与安慰剂的疗效无显著性差异。用来评估治疗浓度范围下限的最佳研究设计应该是前瞻性双盲研究,患者应服用一定剂量的药物,并达到预期血浆药物浓度范围。这种设计已经被 Van 等<sup>[678]</sup>成功用于以氯氮平治疗患者的研究。患者通过剂量滴定,达到 3 个不同的血浆氯氮平浓度。结果,与低浓度组患者相比,中、高两个浓度组患者的疗效更为显著。类似的血药浓度研究还成功用于比较丙咪嗪和米氮平<sup>[98]</sup>。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<sup>[672,674]</sup>。

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)分析是个得力的工具<sup>[289]</sup>。ROC 曲线有助于确定区分治疗有效者和无效者的临界值,而且还可以估算出药物血浆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<sup>[461,505,510,703]</sup>。

### 3.6.2 治疗参考浓度范围上限的估测

在第一项关于精神药物治疗药物监测的研究<sup>[31]</sup>中,便发现了去甲替林浓度与疗效的 U 型曲线。在高浓度时疗效不佳,可能与三环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出现了不良反应。因此,就将治疗浓度上限定义为出现不良反应的最低浓度,本指南也是如此。对大多数副反应(A 型不良反应)来说,还应假设不良反应取决于服药剂量和体内药物浓度<sup>[335]</sup>。这一假设已经被有关抗精神病药引起运动相关副反应的研究<sup>[536]</sup>和三环抗抑郁药引起的副反应的研究<sup>[153,282]</sup>所证实。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<sup>[303]</sup>。当获得了这些数据之后,就可以使用 ROC 分析计算出治疗参考浓度的上限<sup>[461]</sup>。然而,表 5 所列的许多精神药物,有价值的血浆药物浓度和不良反应发生率的数据仍然匮乏。有关药物耐受性和中毒的相关个案报道,又常缺少血浆药物浓度测定方面的信息。散发的致死和中毒报道的价值也有限。许多致死病例的血药浓度都远远超过了最大有效治疗浓度<sup>[544,622]</sup>。死亡后药物在尸体内进入或离开血液的再分布,会造成血液中药物浓度的剧大变化<sup>[382,518]</sup>,而且这种变化的规律一直无迹可寻<sup>[359]</sup>。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要难的多,尤其是像 SSRI 这类治疗指数比较宽的药物。

### 3.6.3 实验室警戒浓度的估算和概念

如上所述,表 5 所列大多数精神药物使中毒风险增加的血浆浓度一般都会比治疗参考浓度范围上限高很多。本版指南引入了“实验室警戒浓度”这一概念,超过此警戒浓度再增加血浆浓度,疗效不会进一步增加,其定义如下:

定义:

本指南所述实验室警戒浓度(表 5)是指高于治疗参考浓度范围需要实验室立刻反馈给处方医生的药物浓度。这些警戒浓度多来自于有关难以耐受或中毒的报道,以及血浆药物浓度测定的结果。在大多数情况下,它会被主观地定义为超过治疗参考浓度范围上限两倍的血浆药物浓度。当患者出现无法耐受甚至中毒的症状时,实验室警戒浓度的报告提示应该降低药物剂量。当患者可以耐受高浓度药物,而降低剂量又有病情加重的风险时,则应维持剂量不变。与此相关的临床判断,尤其是药物剂量维持不变时,应当在医疗文件中给予相应地记录。

### 3.6.4 从基于群体的参考值到基于个体的参考值

表 5 中列出的所有治疗参考浓度范围都是指导性的,基于群体的。基于群体的范围形成一些描述性的统计数值,并不一定适合所有患者。患者个体有可能会对不在治疗参考浓度范围内的药物浓度表现出最佳治疗效果。因此,精神药物治疗需要努力确定患者的“个体化治疗浓度”,并以此来指导治疗<sup>[61,523]</sup>。对于锂盐来说,有证据显示推荐的血浆药物浓度范围会根据患者是处于躁狂急性发作期还是需要维持治疗而有所不同<sup>[593]</sup>。针对氯氮平, Gaertner 等<sup>[232]</sup>在一项预防复发的研究中,确定了处于稳定的缓解期的患者预防复发所需要的最佳血浆药物浓度。

### 3.7 测定精神药物血浆浓度的推荐等级

TDM 的价值会因临床具体情况和药物种类的不同而有所不同。就可疑用药依从性欠佳或中毒的情况而言,定量测定血浆药物浓度是目前普遍接受的做法,且适用于所有药物和各类患者。然而,目前关于 TDM 是否应该成为临床常规项目的争论仍在继续。基于一些经验性的证据,在 2004 版指南中,针对 65 种精神药物,将应用 TDM 的必要性定为 5 个推荐等级。而在本版指南中,其定义被重新考量,并将其缩减为从“强烈推荐”到“可能有用”的四个推荐等级,详述如下:

定义:

第一级 强烈推荐

证据:文献中已经建立了治疗参考浓度范围并进行了评价,临床对照研究已经显示出 TDM 的有效性,有导致耐受性降低或中毒的报道。

建议 强烈建议将 TDM 用于剂量滴定过程和特定适应证。对于锂盐而言 ,TDM 已是其标准化治疗的一部分。

临床结果 在治疗浓度范围内 ,药物起效或病情缓解的可能性最大 ;在治疗浓度范围以下 ,急性治疗的有效率与安慰剂相似或慢性治疗存在病情复发的风险 ;在治疗浓度范围以上 ,存在无法耐受或者中毒的风险。

#### 第二级 推荐

证据 有效药物浓度范围来自于有效治疗剂量下的血浆药物浓度并且与临床疗效相关 ,以及高于血浆治疗浓度范围导致耐受性降低或中毒的报道。

建议 建议将 TDM 用于剂量滴定过程和特定适应证 ,或者用于解决相关的问题。

临床结果 TDM 可以增加治疗无效患者产生疗效的可能性 ;在血浆治疗浓度范围以下 ,存在有效率低的风险 ;在血浆治疗浓度范围以上 ,存在无法耐受或中毒的风险。

#### 第三级 有用

证据 有效药物浓度由药代动力学研究中得到的有效剂量下的血浆浓度计算而来。与药效学相关的血浆药物浓度尚未获得 ,或者仅基于对 TDM 数据的回顾分析 ,个案报道或不系统的临床经验。

建议 TDM 适用于特定的适应证或相关问题的解决。

临床结果 TDM 可用于控制已知剂量药物血浆浓度的合理性 ,或用于血浆浓度过低的无效患者 ,通过增加药物剂量而获得应有的临床疗效。

#### 第四级 可能有用

证据 血浆药物浓度与临床效应不相关。其原因可能是由于药物独特的药理学特性 ,比如不可逆性地阻断某种酶 ,或者用药物剂量调整可直接依据临床症状进行 ,比如镇静催眠药的睡眠诱导作用。

建议 不建议将 TDM 用于剂量滴定 ,但是 TDM 对特定的适应证或者解决相关问题可能有一定的帮助。

临床结果 TDM 应被限制用于特定的适应证。

依据我们对文献的评价 ,在 128 种神经精神药物中 ,TDM 必要性分级为“强烈推荐”的有 15 种药物 ;“推荐”的有 52 种药物 ;“有用”的有 44 种药物 ;“可能有用”的有 19 种药物 (见表 5)。

由于可以有效降低中毒风险 ,并且血浆浓度与临床效应之间的相关性已经在很多三环类抗抑郁药物中得到了证实 ,所以强烈推荐将 TDM 用于大多数三环类抗抑郁药<sup>[103 381 459 510 525 527-528 530 718]</sup>。对于 SSRI 类药物来说 ,TDM 的临床实际意义不大<sup>[6 537 644]</sup>。与多数 SSRI 类药物出现之前的抗抑郁剂相比 ,SSRI 类药物的毒性很低<sup>[48 166 314 646 715]</sup>。来自瑞典的数据显示 ,在使用 SSRI 药物的老年患者中 ,应用 TDM 有助于通过使用最低有效剂量而获得良好的成本 -

效益<sup>[410]</sup>。最近一项有关西酞普兰的观察性研究发现 ,治疗第 7 天的血浆浓度可用于预测是否有效<sup>[491]</sup>。西酞普兰血浆浓度低于 50 ng/mL 的患者 ,其汉密尔顿抑郁量表的减分率会显著降低。对于四环类抗抑郁药马普替林、米安色林和米氮平来说 ,药物浓度与治疗效果之间的关系仍缺乏具有显著统计学意义的证据 ,类似的情况还包括曲唑酮和瑞波西汀 ,以及单胺氧化酶抑制剂吗氯贝胺和反苯环丙胺。

TDM 被强烈推荐用于典型抗精神病药物如氟哌啶醇、奋乃静和氟奋乃静 ,及非典型抗精神病药物如氨磺必利、氯氮平、奥氮平和利培酮 (见表 5)。在使用这些药物的过程中 ,超剂量用药可能导致锥体外系反应。对于氯氮平来说 ,其血浆浓度和癫痫发作之间存在着很强的相关性。通过 TDM 避免过量使用典型抗精神病药物 ,对大多数患者来说是为了保证生活质量而不仅仅是为了安全。当患者由口服制剂改为长效注射剂时 ,抗精神病药的 TDM 也是很有用的。反之亦然。

情感稳定剂或抗躁狂药锂盐、丙戊酸和卡马西平的治疗参考浓度范围和中毒浓度已经确定 ,因此 ,强烈推荐对这些药物实施 TDM (见表 5)。锂盐的 TDM 甚至已是标准疗法<sup>[133 170 185 280 395 593 706 721]</sup>的一部分 ,对于长期治疗 ,推荐的血浆浓度范围是 0.5 ~ 0.8 mmol/L。急性期治疗时 ,可以将其浓度上调至 1.2 mmol/L。尽管有证据表明 TDM 可能有助于痴呆的治疗 ,但目前抗痴呆药 (包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚等)仍很少使用 TDM 辅助治疗。有证据显示 ,血浆多奈哌齐浓度大于 50 ng/mL 患者的症状改善程度明显优于血浆浓度低于此值的患者<sup>[563]</sup>。

大部分抗焦虑药及催眠药都属于苯二氮䓬类 ,抗焦虑和催眠作用快 ,因此 ,可以通过临床观察指导治疗 ,无需进行 TDM。然而 ,在使用常规剂量缺少治疗效应的情况下 ,TDM 可以帮助判断这种治疗无效是因既往药物滥用所导致的耐受还是由异常的药代动力学变化引起的。阿普唑仑的 TDM 可能有助于控制惊恐发作<sup>[722]</sup>。

阿片受体激动剂美沙酮、左旋美沙酮、丁丙诺啡、左旋醋美沙醇和吗啡缓释剂用于治疗吗啡成瘾。建议对服用美沙酮或者左旋美沙酮的患者进行 TDM。最近 ,有学者对应用 TDM 监测“抗渴求药” ,如阿坎酸盐或纳曲酮 ,治疗酒精滥用的文献资料进行了综述<sup>[99]</sup> ,文中建议通过 TDM 来增强这些药物的疗效。

TDM 已经成功应用于抗惊厥药物 ,尤其是毒性明显高于新药的老药<sup>[499]</sup>。

对抗帕金森药物来说 ,目前还没有建立起 TDM。对于多巴胺激动剂 ,有关参考范围的数据非常少。对于左旋多巴 ,血浆浓度与短期临床疗效之间的相关性还不确定<sup>[479]</sup>。但是不管怎样 ,由于精神病患者有可能会服用可能与抗精

神病药物发生相互作用的抗帕金森药物,所以我们仍需考虑这些神经类药物的药理特点(见表 1 和表 5)。绝大多数这些药物所列出的是  $C_{max}$  值。

### 3.8 精神药物血浆浓度测定的指征

表 6 列出了精神科实施 TDM 的指征。这些指征的有效性需要逐条接受个案检验。与其他诊断性检查一样,只有当有证据显示 TDM 结果能够回答特定问题时,才需要申请 TDM。

表 6 精神科测定药物血浆浓度的典型指征

开始用药或改变剂量后的剂量优化
出于安全原因必须进行 TDM 的药物(如锂盐)
怀疑对药物治疗完全或部分不依从
推荐剂量下临床疗效不佳
推荐剂量下治疗有效的同时出现了不良反应
合并用药具有或怀疑发生药物相互作用
药物警戒项目中的 TDM
维持治疗下预防复发
在用药剂量充足的情况下出现疾病复发
存在与药物代谢相关的基因突变(基因缺失,基因多倍体)
孕妇或哺乳期女性患者
儿童和青少年患者
老年患者(>65 岁)
智力残疾患者
患有与药代动力学相关的合并症(肝或肾功能不全,心血管疾病)
涉法患者
由原创制剂改用仿制制剂,或由仿制制剂改用原创制剂后出现问题

对于那些具有明确治疗参考浓度范围或治疗指数窄的药物,在首次处方或剂量调整后,针对剂量滴定而进行血浆浓度测定是非常有价值的。有足够的证据显示,即使没有特殊问题,TDM 对服用这些药物治疗的患者也是有好处的。锂盐、三环类抗抑郁药、几种抗精神病药或抗惊厥药(见表 5)均是如此。对锂盐而言,出于安全原因,TDM 甚至是必须的。

对于本指南纳入的所有药物,如果患者接收了推荐剂量治疗,又怀疑其依从性差或疗效不佳,TDM 是解决此类问题的有效手段。依从性差是长期药物治疗的一个主要问题<sup>[10, 55, 401]</sup>。精神分裂症患者<sup>[55, 351]</sup>、单相或双相情感障碍患者服药不依从的发生率在 10% ~ 69% 之间<sup>[401, 439]</sup>。判断依从性的方法有药丸计数、查看病历记录、询问患者或主管医生对依从性的临床判断<sup>[11, 355, 685, 708]</sup>。研究结果显示,医生不能准确预测患者的服药依从性<sup>[104, 579]</sup>。由于 TDM 是一个客观指标,能告诉处方医生患者体内的药物浓度是否达到了预期临床效应的水平,因此,TDM 对此具有非常大的优势。药物浓度偏离预期的剂量相关参考浓度范围(见表 4)的程度,可以提示患者是否在按医嘱服药。此外,同

时测定药物的代谢产物浓度是另一个判断患者是否在按医嘱连续服药的方法。但是,结果解释必须考虑合并用药对酶的抑制或诱导作用。Reis 等<sup>[546-547]</sup>通过多次监测母药及其代谢物血清浓度水平的方法,分析了服用舍曲林患者的服药依从性问题。去甲舍曲林与舍曲林血清浓度比值的变化,能准确反应患者不依从或部分依从的问题。为便于使用这种方法,本指南附录了 32 种精神药物的代谢物与母药浓度比值数据(见表 2)。通过每天采取几个血样,比较不同时间点实测血浆药物浓度与预期浓度的差异,就能够区分导致血浆药物浓度过低的可能原因是生物利用度降低,代谢增强,还是依从性差。因此,预测时间依赖性血浆药物浓度的药代动力学模型,需要考虑药物的基本药代动力学性质<sup>[4, 78, 340, 626, 654]</sup>。

当在推荐剂量下,临床症状改善不及预期,药物的耐受性又良好时,TDM 能够弄清楚药物浓度是否过低,以及是否应该增加剂量。

当在推荐剂量下,在临床症状改善的同时出现了药物不良反应,测定血浆药物浓度,能够弄清楚药物副作用是不是因药物浓度过高所致,以及是否应该降低剂量。

当合并使用的药物是药物代谢酶的抑制剂或诱导剂(见表 1),而所服药物又是受抑制酶或受诱导酶的底物(见表 3)时,就会发生药代动力学药物相互作用。联合诱导剂或抑制剂的情况下,应该在 TDM 指导下进行剂量调整,从而避免因药代动力学药物相互作用,导致治疗失败、耐受性降低或中毒<sup>[215, 244, 594]</sup>。对 CYP1A2 底物类药物而言,吸烟是具有临床意义的最重要的环境因素。该酶能剂量依赖性地受到香烟成分(多环芳烃,不是尼古丁)的诱导。每天吸 1~5、6~10 和 10 支以上香烟,酶活性分别提高 1.2、1.5 和 1.7 倍<sup>[201]</sup>。另一方面,在重度吸烟者戒烟后第 4 天,CYP1A2 酶活性才降低<sup>[200]</sup>。因此,在服用 CYP1A2 底物类药物如氯氮平<sup>[81, 676]</sup>、度洛西汀<sup>[222]</sup>或奥氮平<sup>[749]</sup>时,吸烟效应应予以考虑。此外,值得一提的是,许多药物相互作用是通过 TDM 偶然发现的,或是通过回顾分析 TDM 数据而发现的<sup>[112, 537]</sup>。

在药物警戒项目中,药物的使用安全性是在自然条件下进行监测的<sup>[271, 285]</sup>。一旦发现不良事件,血浆药物浓度测定是最有助于说明问题的手段<sup>[335]</sup>。

预防复发是维持治疗的首要目标。由于复发会导致住院,所以通过 TDM 降低复发率的成本-效益很高<sup>[377]</sup>。服用氯氮平的精神分裂症患者,氯氮平血浆浓度波动情况可以预测病情复发<sup>[232, 670]</sup>或再次住院<sup>[627]</sup>的可能性。对于此类患者,TDM 通过提高服药依从性,有助于降低复发风险。1 d 的住院费用比实验室测定一次血药浓度的花费要高 4~16 倍。

**推荐：**

虽然临床证据尚不充分,但我们仍然推荐,在维持治疗期定期进行血药浓度监测,至少每 3~6 个月测定一次,以防止复发或再次住院。如果已知患者的用药依从性差,或改变了合并用药,或吸烟影响了药物的药代动力学,那么就增加 TDM 申请的次数。

对于有迹象表明药物代谢酶基因变异的患者,剂量必须调整。Kirchheiner 等<sup>[362,365]</sup>在药代动力学和药效学结果的基础上,计算出 CYP2D6 慢代谢型和快代谢型患者的服药剂量。然而即使在确认 CYP 基因型异常的情况下,我们仍然推荐进行 TDM,因为基因型只能粗略地预测患者个体血浆药物浓度可能的改变程度<sup>[496,497,625]</sup>。

对于特殊亚群的患者,如孕妇或哺乳期患者,儿童或青少年患者<sup>[22,194,373]</sup>,智力障碍患者<sup>[158,300]</sup>或老年患者,特别是年龄超过 75 岁的患者<sup>[374]</sup>,强烈推荐 TDM。

孕妇或哺乳期妇女接受任何精神药物治疗时,为了降低母亲方面的复发风险,同时减少胎儿或婴儿由于药物暴露所导致的风险,应保证血浆药物浓度在治疗参考浓度范围内<sup>[169,174]</sup>。怀孕期间,肾清除率升高,CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 和尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶的活性升高,而 CYP1A2 和 CYP2C19 酶活性降低<sup>[21]</sup>。因此,孕妇或哺乳期妇女,至少应该每 3 个月申请一次 TDM,产后 24 h 内也应进行 TDM<sup>[65]</sup>。

许多精神药物未被批准用于儿童或青少年<sup>[248]</sup>。在发育期,药物药代动力学和药效动力学会发生改变<sup>[194,438,514,516]</sup>。由于青少年精神病患者共病药物滥用非常常见,服用抗精神病药的依从性也比较差<sup>[318]</sup>,因此,建议对这些患者实施 TDM。为了汇集日常条件下精神药物的有效性和耐受性数据,已经建立起了一个有关儿童和青少年患者的 TDM 网站(<http://www.tdm-kjp.de/eng/contact.html>)。

老年患者经常对药物治疗过度敏感,当发生不良反应时,TDM 有助于区分是药代动力学因素还是药效动力学因素导致的<sup>[666]</sup>。衰老伴随多器官功能储备的进行性损害<sup>[407]</sup>,特别是肾排泄和躯体成分的明显改变<sup>[361,374]</sup>。肝清除率可能降低 30%。I 相反应损害要比 II 相反应更加明显。另一方面,不存在年龄依赖性 CYP 同工酶活性改变<sup>[374]</sup>。年龄相关的生理和药代动力学改变,以及合并症和多药治疗使得老年人的药物治疗复杂化<sup>[125]</sup>。因此,应该对这些患者实施 TDM,以便改善精神药物治疗的安全性和耐受性。

患有智力障碍的精神病患者,常用新一代抗精神病药治疗。最新出版的指南推荐,对这部分患者至少在使用利培酮和奥氮平<sup>[158]</sup>治疗时,应实施 TDM。一方面由于伦理和法律原因,智力障碍患者被排除在临床试验之外。另一

方面,这类患者又需要药物治疗。因此对于这类患者,可能很难区分病情加重的原因是病源性的还是药源性的。虽然证据很少,但依然推荐使用 TDM 指导这类患者的药物治疗<sup>[158]</sup>。

在司法精神病学方面,药物治疗(常用抗精神病药物)的主要目的是减少危险行为<sup>[458,462]</sup>。为了长期降低攻击和暴力风险,对方剂药物治疗的依从是非常必要的<sup>[658]</sup>。因此,推荐对这类患者实施 TDM。然而尚不清楚涉法精神病患者和普通精神病患者的有效血浆药物浓度是否等同。Castberg 和 Spigset<sup>[113]</sup>分析了从高度防范的法医精神科收集的数据发现,司法精神病患者的用药剂量比对照组高。与对照组相比,涉法患者奥氮平的剂量相关血浆药物浓度偏低,而喹硫平的剂量相关药物浓度偏高。

“由原创制剂改用仿制制剂,或由仿制制剂改用原创制剂后出现问题”这条指征尚未得到充分的研究,相关数据依然很少<sup>[124,139]</sup>。

另一个潜在的,需要实施 TDM 的指征(未在表 6 中列出)是越来越多的在网络上出售的假劣药品。2006 年,WHO 发起了一项打击这类非法产业的行动。目前尚无有关精神药物这类市场数据的报道,但是患者有可能合用(多为自行用药)来自这个市场的其他药物。假劣药品可能不符合纯度和剂量标准,并因此增加药物相互作用的风险。

## 4 精神科 TDM 的实施

有效的 TDM 服务的基本要求是要有适当的分析方法能在合理的时间内(如 48 h)获得血药浓度测定结果,并由掌握药代动力学和药物治疗学专业知识的人员根据血药浓度结果对治疗提供专业意见<sup>[184]</sup>。如图 1 所示,TDM 始于送检请求,止于卫生专业人员对患者治疗方案调整做出的最终决定。

### 4.1 血浆药物浓度测定的申请

如上所述,TDM 只有在有证据提示其结果能解答特定问题时才有申请的必要。如果问题本身就不清楚,那么 TDM 结果的实际价值也就不大。有必要申请 TDM 的典型指见表 6。一次单独的测定经常不足以解决问题。例如,要弄清楚患者血浆药物浓度过低的原因,可能需要间隔适当的时间,进行多次血药浓度测定,以区分其可能的原因是患者的服药依从性差,生物利用度降低,还是消除异常加快。

TDM 申请单必须具备完整的格式要求(见图 2),这是有效测定血药浓度和合理进行结果解释的基础<sup>[501,635]</sup>。申请表应该包括患者的姓名、病历号、人口学数据、诊断、治疗、申请原因、待检药物的商品名和通用名及给药剂量、剂型、最后一次改变药物剂量的时间、取血时间。还应提供对临床状况的简短评价,以方便结果的解释。我们推荐使用客观的症状评分,如运用临床总体印象(Clinical global

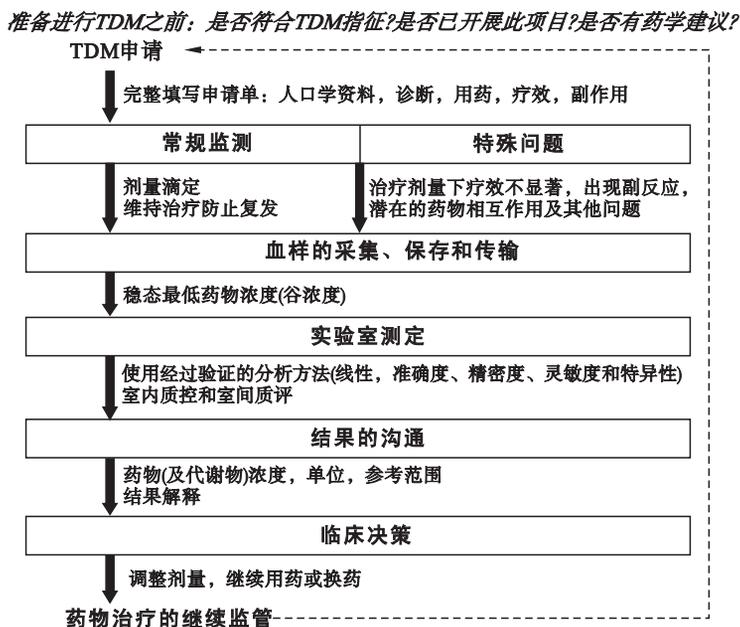


图 1 治疗药物监测指导精神药物治疗的示意图

注：常规治疗药物监测主要用于治疗指数窄和已经有明确的治疗参考浓度范围的药物。但是，当用于解决诸如常规剂量下疗效不佳或发生不良反应等特殊治疗问题时，TDM 可能对任何精神药物都是有用的。

实验室 地址 电话 传真	申请医院/医生 地址 紧急联系电话 传真
-----------------------	-------------------------------

患者信息	姓名或病历号	<input type="checkbox"/> 门诊 <input type="checkbox"/> 住院	采样日期及时间
出生日期	性别	诊断/症状	
<input type="checkbox"/> HIV患者	体重(kg)	吸烟 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 中度(<10支/d) <input type="checkbox"/> 重度(>10支/d)	基因型: (如2D6,2C9,2C19): _____

申请原因 (多选)	<input type="checkbox"/> 剂量调整	<input type="checkbox"/> 药物相互作用
<input type="checkbox"/> 依从性监测	<input type="checkbox"/> 疗效不明显	<input type="checkbox"/> 维持治疗期监测
	<input type="checkbox"/> 不良反应	<input type="checkbox"/> 其他: _____

疾病严重程度 (CGI-S) 目前精神症状	疗效 (CGI-I) 症状改善程度	副反应(UKU) <input type="checkbox"/> 无 (0) <input type="checkbox"/> 轻 (1) <input type="checkbox"/> 中 (2) <input type="checkbox"/> 重 (3) <input type="checkbox"/> 注意障碍 <input type="checkbox"/> 乏力 <input type="checkbox"/> 困倦/镇静 <input type="checkbox"/> 紧张/内心不安 <input type="checkbox"/> 睡眠障碍 <input type="checkbox"/> 情感淡漠 <input type="checkbox"/> 肌张力障碍 <input type="checkbox"/> 肌强直 <input type="checkbox"/> 运动减少/运动不能 <input type="checkbox"/> 运动过度 <input type="checkbox"/> 震颤 <input type="checkbox"/> 静坐不能 <input type="checkbox"/> 癫痫发作 <input type="checkbox"/> 感觉异常 <input type="checkbox"/> 头痛 <input type="checkbox"/> 适应障碍 <input type="checkbox"/> 口干 <input type="checkbox"/> 唾液增多 <input type="checkbox"/> 恶心/呕吐 <input type="checkbox"/> 腹泻 <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 排尿障碍 <input type="checkbox"/> 多尿/烦渴 <input type="checkbox"/> 多汗 <input type="checkbox"/> 溢乳 <input type="checkbox"/> 体重增加 <input type="checkbox"/> 性功能障碍 <input type="checkbox"/> 其他: _____ 因果关系: <input type="checkbox"/> 无关 <input type="checkbox"/> 可能有关 <input type="checkbox"/> 很可能有关
<input type="checkbox"/> 无 (1)	<input type="checkbox"/> 显著改善 (1)	
<input type="checkbox"/> 边缘性精神病 (2)	<input type="checkbox"/> 明显改善 (2)	
<input type="checkbox"/> 轻度 (3)	<input type="checkbox"/> 轻度改善 (3)	
<input type="checkbox"/> 中度 (4)	<input type="checkbox"/> 无变化 (4)	
<input type="checkbox"/> 重度 (5)	<input type="checkbox"/> 轻微加重 (5)	
<input type="checkbox"/> 严重 (6)	<input type="checkbox"/> 明显加重 (6)	
<input type="checkbox"/> 极重 (7)	<input type="checkbox"/> 显著加重 (7)	

待测药物	剂型	日剂量	此剂量开始日期	末次用药时间

其他合并用药 (包括草药和非处方药)

TDM申请：  
应于药物浓度达稳态后，早晨服药前采血。请将不少于2 mL  
的血清/血浆，连同填写完整的申请单一起送到实验室。

样本接收日期：\_\_\_\_\_

签字：\_\_\_\_\_

图 2 精神科治疗药物监测申请单

impression CGI)量表<sup>[283]</sup>,来评价疾病的严重程度和治疗的改善程度。简明 UKU 量表对评价药物副作用及其严重程度也非常有用<sup>[402]</sup>。然而,问卷调查结果显示,临床医生经常不太愿意在表格中填写太多内容,而且填入的信息经常是不准确的。因此,作为替代,应该为感兴趣的医师提供电话反馈。

当需要实验室对结果做出解释时,必须完整准确地填写申请单。因此,通过计算机联网的 TDM 申请更具优势,不但价廉,而且可以引导医生非常舒服地填写结果解释所需要的相关信息。虽然计算机化的 TDM 申请尚未广泛应用,但有效的软件包(如 www.konbest.de)即将推广使用。

#### 4.2 血液样本的采集

一般情况下,TDM 样本为血浆或血清。采用免疫测定法测定全血中免疫抑制剂的方法由来已久<sup>[693]</sup>,但在精神科,TDM 已经放弃了全血分析。至于血清、血浆哪个更好,目前的意见还不一致。尚缺少明确的实验数据证明血清和血浆中药物浓度水平的不同。几项比较试验显示,来源于血清或血浆的血药浓度数据可以相互替代<sup>[308]</sup>。大多数精神药物与血浆蛋白结合紧密。本指南所提到的神经精神药物浓度,与文献报道一致,均指总药物浓度。如丙咪嗪,能迅速、完全地通过毛细血管简单扩散而从脑中消除<sup>[555]</sup>。其消除过程不受白蛋白、脂蛋白或红细胞的影响。而去甲替林,其游离形式的药物浓度与药物效应无明显的统计学相关性<sup>[506]</sup>。因此,其临床效应可能依赖于总药物浓度。其他检材,如尿液、脑脊液、眼泪、头发或母乳中精神药物的检测,目前尚未用于 TDM,也无经过验证的治疗参考浓度范围可用。测定唾液中的药物浓度提供了一种非侵入性采样方法<sup>[20 25 356]</sup>,然而唾液中的药物浓度代表的是血中药物的游离部分,对多数精神药物而言,可能仅占总血药浓度的 10%,甚至更少。因此,如果以唾液中的药物浓度取代血浆或血清中药物浓度,对分析方法的灵敏度要求会更高。总之,将唾液作为测定药物浓度的基质还需要更多数据支持。

除了少数例外,TDM 主要依赖稳态血药浓度的谷浓度。因此,采血时间最好是在首次服药后或调整剂量后 4 个消除半衰期( $t_{1/2}$ )时药物的末端  $\beta$ -消除相。大多数精神药物的  $t_{1/2}$  在 12~36 h 之间(见表 5)。显著例外情况包括,喹硫平、曲唑酮和文拉法辛的  $t_{1/2}$  在 6 h 左右;而氟西汀和阿立哌唑的  $t_{1/2}$  则长于这一范围。在临床上,对大多数精神药物而言,最佳的采血时间为固定剂量服药 1 周后的清晨服药前,通常为最后一次服药后的 12~16 h(如果是 1 次/d,清晨服药,则为 24 h)。如因某些原因,采血时间不得不安排在早晨的晚些时候,则患者在采血前不应服药。门诊患者,提供最后一次服药的具体时间对 TDM 结果的

解释非常重要。这部分患者的药物谷浓度可以通过药代模型推算出来。

对于采用抗精神病药的长效制剂治疗的患者,血样必须恰好在下一次注射前采取。此外,有些抗精神病药的剂型,如氟哌啶醇癸酸酯或利培酮微球,肌肉注射后吸收缓慢。第一代长效抗精神病药在注射后 1~14 d,血浆药物浓度达到最大,其表观消除半衰期为 2~3 周<sup>[647]</sup>。最新的帕利哌酮棕榈酸酯也表现出类似的药代特征<sup>[131]</sup>。利培酮微球的平均达峰时间为 4 周,其血浆半衰期为 4~6 d<sup>[647]</sup>。其他以缓释或控释剂型给药的药物如帕利哌酮<sup>[70]</sup>或喹硫平<sup>[212]</sup>,为正确的解释实验结果,应特别注意给药时间(见表 5)。这些剂型的达峰时间延迟,但消除半衰期不变。奥氮平双羟萘酸盐是一种新型的长效制剂<sup>[399]</sup>,在注射部位缓慢释放奥氮平到肌肉组织。然而,当奥氮平的双羟萘酸盐接触到血或血浆时能迅速溶解,导致血浆奥氮平浓度升高,可引起明显镇静和谵妄,即所谓注射后综合征<sup>[399 647]</sup>。考虑到这个特殊问题,有必要在肌注后短时间内(如 2 h 内)监测奥氮平的血浆浓度,以便了解奥氮平血药浓度是否升高。然而该方法依赖于奥氮平的快速定量测定。

如果用药后观察到意想不到的副作用,可以在任何时间实施 TDM。没必要测定谷浓度,但必须提供用药时间表,以利于对 TDM 结果的解释。

#### 4.3 血液样本的储存与传输

当样本必须冷冻贮存及传输时,血清或血浆必须在冷冻前制备,因为血清或血浆不可能从冰冻血中获得。除少数情况,血清或血浆样本可以在 4℃ 避光贮存最少 24 h,多数样本可以在非冰冻条件下传输。对光敏感或极易氧化的物质除外。如需测定安非他酮或哌甲酯浓度,其血清样本必须在采血、离心后立即冷冻,或者进行提取,并加入稳定剂,以防止药物氧化(见表 5)。奥氮平如在 72 h 内不进行分析,则必须在 -20℃ 冻存<sup>[305]</sup>。实验室需要在其网站或申请单上注明样本应如何采集(如采血体积、样本标签)、储存及邮寄。

#### 4.4 实验室测定

特异而灵敏地定量测定药物及其代谢物的分析方法是成功实施 TDM 的基本条件。分析方法必须经过包括所有能证明该分析方法定量测定特定生物基质中被分析物浓度的可靠性与重现性的一整套程序的验证。验证的基本参数包括:准确度、精密性、特异性、灵敏度、重现性及稳定性。验证过程包括通过特定的实验研究,记录与评价分析方法用于被分析物测定的适用性和可靠性的各项性能特点。分析数据的可接受性与所用分析方法的验证标准直接相

关<sup>[114 219]</sup>。

精神药物的检测应优先使用联用适当检测器的色谱技术,包括气相色谱(GC)和高效液相色谱(HPLC)<sup>[186]</sup>。这些技术足够精密、准确,能力强大,可以用来分析的药物种类很多。其缺点之一是在色谱分离前需要进行样本前处理,从而限制了样本检测通量。可以在进行GC或HPLC分析前,通过自动化的样本前处理来增加检测通量。有些实验室通过柱切换HPLC技术简化样本前处理,将血清或血浆直接进样到HPLC系统。这类技术适用于许多抗抑郁药<sup>[269 292 294 297-298 702 710]</sup>和抗精神病药物<sup>[368-369 571 573 709 712]</sup>的分析检测。另一类高通量色谱技术是高效液相色谱配备质谱检测器(LC-MS),特别是串联质谱检测器(LC-MS/MS)。LC-MS/MS几乎适用于所有精神药物及其代谢物的测定<sup>[577]</sup>,同时也是灵敏度和选择性最高的分析技术,可不必进行费时的样本前处理,且能同时分析多种化合物。Kirchherr和Kuhn-Felten报道的一项LC-MS/MS方法就是一个范例<sup>[366]</sup>,该方法能检测50多种精神药物。LC-MS/MS方法的缺点是成本较高。此外,LC-MS/MS用于定量分析所存在的主要问题是离子抑制效应和缺少合适的校标物质,如氘标类似物<sup>[584]</sup>。

在怀疑药物中毒的情况下,TDM方法必须保证在1~2h内快速获得药物分析结果<sup>[215]</sup>。就此应用目的而言,自动化方法更具优势。

实验室不仅要分析药物,同时还要分析其活性代谢产物,如安非他酮和羟化安非他酮,氯米帕明和去甲氯米帕明,氟西汀和去甲氟西汀,纳曲酮和纳曲醇,利培酮和9-羟利培酮,及文拉法辛和O-去甲文拉法辛(见表5)。对于有些药物,监测其无活性代谢产物,如去甲舍曲林、去甲米氮平或去甲西酞普兰,仍然有助于监测患者的服药依从性<sup>[546]</sup>,了解患者的药物代谢能力,或在涉及到酶抑制或酶诱导作用的时候解释药物相互作用(见表2)。表3中列出了代谢物与母药血药浓度的“正常比”,68.3%患者的这一比值应在此范围内。任何代谢物/母药血药浓度比出现在“正常比”之外,即提示可能是由于药物相互作用、基因多态性、肝功能异常、服药依从性差或抽血前几小时刚服药,导致了个体血药浓度异常。

分析手性异构体时,需要在定量分析前对药物进行立体选择性衍生化,或通过GC或HPLC手性柱分离。LC-MS/MS也可用于分析手性异构体。例如,使用传统检测器,如荧光检测器或紫外检测器,对美沙酮异构体进行TDM时,经常受到合并用药或同时使用的滥用药物干扰。如果使用质谱检测器,特别是串联质谱检测器可能会解决这一问题。

在治疗参考浓度范围内,日内和日间精密度的变异系

数不应超过15%,准确度不应超过标称值的15%<sup>[114 219]</sup>。

为保证血浆药物浓度测定的质量和可靠性,必须进行室内和室间质量控制。样本必须含有适合的内标,每批样本必须包含室内质控样本。如果没有市售质控品,必须有专人而不是分析人员制备质控品,并且需要单独称量标准品。只有质控结果在规定范围内才可报告测定结果。如质控结果在规定范围之外,就必须弄清原因,并做好记录。

虽然不是所有国家在法律上都有要求,但实验室必须参加室间质量评价项目。最早的神经精神药物室间质评项目是1972年由Cardiff Bioanalytical Services Ltd公司首先开展的<sup>[720]</sup>。目前有来自36个国家的450家机构参加([www.heathcontrol.com](http://www.heathcontrol.com))。e. V. ([www.instanddev.de/ringversuche/](http://www.instanddev.de/ringversuche/))是另一家值得推荐的室间质评组织,最近其室间质评项目增加了许多精神药物。此外,Forensic Chemistry公司(<http://www.pts-gtfch.de/>)也提供标准参考物质。

#### 4.5 结果的报告

应将精神药物及其具有治疗活性的代谢产物的浓度,以及治疗参考浓度范围,以质量浓度或摩尔浓度报告(见表5)。我们推荐使用质量浓度,使其与给药剂量相对应。不同实验室提供的实验结果的形式可能不同,临床大夫应注意分析报告中的浓度单位(如ng/mL、 $\mu\text{g/L}$ 、 $\mu\text{mol/L}$ 、nmol/L)。特别是在比较不同实验或文献中的TDM结果时,更应该注意。表5提供了摩尔单位与质量单位相互转换的转换因子。

当药物浓度低于最低定量限(Limit of quantification, LOQ)时,必须注明最低定量限(标准曲线的最低浓度点),其准确度和精密度的标准为20%。

TDM结果必须及时提供,以便在具有临床意义的时间内做出判断。虽然24h的TDM服务比较理想,但在大多数情况下,48h的回报时间也能满足临床需求。但在怀疑中毒的情况下,几小时内的TDM服务非常必要<sup>[215]</sup>。为快速协助干预存在中毒或不能耐受风险的患者,必须掌握患者主治医生的紧急联系方式(电话),以便当实验室测定的药物浓度超过本指南新定义的“实验室警戒浓度范围”(见表5)时,及时通知主治医生。

#### 4.6 结果的解释

我们建议每一份TDM报告都提供结果解释和药物治疗建议。对药物浓度测定结果的专业解释及信息的充分利用是发挥TDM临床价值的必要保证。含有剂量调整建议和其他建议的TDM报告必须充分考虑现有证据。专业知识是计算剂量校正或分析药物相互作用所必须的。因此,临床医生选择能够提供这些服务的实验室是非常有益的。

否则,就必须由主治医生、临床药师或经过训练的临床专家来解释 TDM 结果。如果 TDM 结果提示可能需要检测患者基因型,就有必要听取专家的意见<sup>[335]</sup>。

诊断和药物剂量是解释 TDM 结果非常重要的信息,因为这些信息是判断 TDM 结果是否合理的重要依据。此外,如果是在推荐的条件下采取血样,特别是采取那些血浆药物浓度异常高的门诊患者的血样时,就必须加以控制。如果患者在采血前几个小时服药,其血药浓度可能会比谷浓度高出几倍。

解释结果时,不仅要考虑血药浓度是否在治疗参考浓度范围内(见表 5),同时还要考虑血药浓度与服药剂量是否吻合(见表 4)。血浆药物浓度不在治疗参考浓度范围内,可能只是因为服药剂量过高或过低。此外,参考特定药物“治疗参考浓度范围”所依据的证据等级(见表 5),可谓明智之举。还应该考虑日服药剂量是单次还是多次。

通常在解释结果时,有必要考虑药物的药代特征,如代谢途径、参与代谢的酶以及患者合用的所有其他药物对代谢酶的抑制或诱导作用。因此,本指南根据文献报道,总结了一些药物代谢酶的底物(见表 1)、抑制剂或诱导剂(见表 2)的信息,可能对解释药物相互作用有所帮助。

任何超出剂量相关参考浓度范围(见表 5)的药物浓度都在警示 TDM 实验室分析其可能的原因,如患者非平均的药代动力学药物处置、药物相互作用、基因多态性导致的慢代谢或超快代谢、肝、肾功能的改变、年龄或疾病导致患者药代动力学改变、患者的服药依从性问题、非稳态或患者没有遵从医嘱而服用其他药物(如圣约翰草)的干扰等。如果药物浓度超出推荐的治疗参考浓度范围(见表 5),计算剂量相关参考浓度范围(见表 4)可能非常有意义<sup>[285]</sup>。

进行血浆药物浓度的解释时,必须考虑患者的临床表现。最常见的建议是调整剂量。其他对医生有帮助的信息包括相关的基因多态性,多药合用导致药动学方面的药物相互作用,以及药物在一些特殊群体患者(如老年人或肝、肾功能不全者)中可能出现的药代动力学改变等。治疗疼痛时,相对低的三环类抗抑郁药浓度可能足够满足临床需要,这个浓度可能在“剂量相关参考浓度范围”内(见表 4),但不在治疗抑郁症“治疗参考浓度范围”内(见表 5)。

实验室可以建议在一定时间后重复采样测定,因为在出现异常低或高的血药浓度结果时,重复测定有助于判断患者是服药依从性差(不规律服药)还是异常代谢。

由于 TDM 结果的解释有赖于复杂的数量关系,所以临床精神药理学、药代动力学知识及 TDM 结果运用方面的培训非常必要。定期举行 TDM 结果解释实例讨论会是非常重要的学习方式。同时,也建议初级精神科医生应该在专家指导下进行 TDM 结果的解释。

#### 4.7 临床决策

TDM 结果对患者的用药剂量调整具有指导作用。医生必须意识到,在最佳条件下,由实验室提供的附有推荐剂量及其他建议的 TDM 报告是充分依据已有证据作出的<sup>[310]</sup>。然而,一方面,实验室缺乏临床知识;另一方面,大多数医生也缺少药代动力学知识。因此必须意识到,最佳 TDM 是一个跨学科的任务,需要实验室与临床专家之间进行紧密的沟通。

如果药物的血浆浓度在治疗参考浓度范围内,那么只有临床上出现诸如药物不良反应或药物治疗无效时,才推荐调整剂量。很显然,必须由主治医生决定是否改变治疗方案。另一方面,如果主治医生不遵循 TDM 报告提供的建议,主治医生这一决定的理由必须经过评价,并且保证不会对患者造成伤害。AGNP-TDM 小组最近出版了进行这种评价的准则<sup>[741]</sup>。

如果患者的药物清除率异常高,可能需要给患者高于最大推荐剂量的药物剂量,因为这类患者在使用标准剂量时,血药浓度很可能低于推荐的治疗参考浓度。然而,如果患者血药浓度足够高,且持续的治疗时间足够长,如 2 周以上,患者的病情仍然改善不到 20%,那么就on应该更换药物。

如果在推荐剂量下,患者出现药物不良反应,同时其临床状况得到改善,测定药物血浆浓度,有可能搞清楚药物副作用是否与药物的血中浓度过高有关。在这种情况下,减少药物剂量通常不会降低药物疗效。

服用抗抑郁药和抗精神病药治疗时,有充分的证据表明,如果在第 2 周末症状无改善,往往可以预测最终的疗效不佳或缓解可能性低<sup>[119, 138, 392, 620-621, 638]</sup>。如早期未出现明显的症状改善,则预示继续用药也无法改善症状<sup>[358]</sup>。因此,我们推荐,在进行抗抑郁药和抗精神病药剂量滴定时,主治医生应在基线期和治疗的第 2 周对患者进行症状评分<sup>[138]</sup>,同时进行血药浓度测定。图 3 是上述建议的简要路线图。

剂量调整后或合用已知能抑制或增强待测药物代谢的药物时,推荐进一步进行血药浓度测定,此时 TDM 应延迟到血药浓度重新达到稳态后再进行。为此,必须考虑该药物的终末消除半衰期(见表 5)。

#### 4.8 遗传药理学测查与 TDM 的结合

导致血药浓度不在治疗参考浓度范围内的原因可能是由于基因多态性引起的药物代谢过慢或过快。因此,实验室可能会建议进行遗传药理学测查<sup>[14, 144, 158, 193, 335, 362, 365, 377, 623-624, 675]</sup>。然而并不是所有的 TDM 实验室都具备进行遗传药理学测查的条件,所以我们建议咨询专业实验室对结果进行解释。

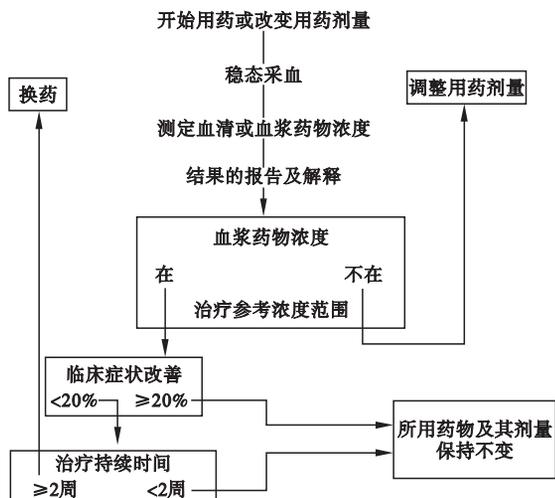


图3 TDM 指导下的抗抑郁药或抗精神病药治疗的剂量调整

注：做出临床决定必须依据临床改善情况、治疗持续时间和稳态血浆/血清药物浓度。经过 4 个半衰期后，药物或其活性代谢产物达到稳态浓度的 94%（见表 5）

Jaquenoud 等详细解释了在什么情况下遗传药理学调查能很好地与 TDM 结合起来。联合使用基因分型与 TDM 的一些最重要指标如下：

患者所用药物在代谢方面的个体差异大；

药物具有治疗指数小的特征，遗传学上的代谢受损导致中毒风险增加，或可因超快代谢不能达到治疗浓度，导致药物治疗无效；

患者表现出药物或其代谢物浓度异常，怀疑可能是由于遗传因素导致的；

患者得的是慢性病，需要终生治疗。

如果患者基因型测定分为慢代谢型或快代谢型，那么不应该如某些学者所建议的那样自然而然地更换药物，而应根据临床判断和 TDM 结果调整当前所用药物的剂量。

## 5 结论与展望

药物治疗的选择通常要考虑患者的临床表现，精神病理学及用药史。如果运用正确，TDM 是优化药物治疗的有效工具。过去几十年间，有关精神药物在人体内的代谢转归和作用机制方面的知识得到了长足发展。遗传药理学和环境因素已经在本文的第一部分进行了介绍和总结。为了促进 TDM 的正确实施，本升级版 AGNP 指南阐述了精神科如何把 TDM 做到最好。

虽然已经积累了大量的精神药物血药浓度数据，而且我们有关血浆药物浓度与药物作用效应之间定量关系的知识不断增加，但是仍然有必要进一步开展有关浓度-效关系的随机对照研究，以便提高治疗参考浓度范围数据的质量。我们还建议，在新药的 III 期和 IV 期临床研究中加入药代动力学测定。产品说明书中应该增加 TDM 相关的数据，以增强精神药物的治疗效果。分析德国<sup>[671]</sup>和法国<sup>[568]</sup>的药物说明书（Summaries of product characteristics, SPC）显示，尽管许多 SPC 含有可有效指导临床的临床及研究资料，但并不包含与 TDM 相关的内容。另一个需要研究的方向是

正确实施 TDM 时的成本-效益。多药联合治疗在精神科非常常见，然而几乎所有的 TDM 知识都是建立在单药治疗试验基础上的。因此，联合用药效应的研究就成为 TDM 极不充分的一个研究领域。最后，不应忘记，TDM 是一个交叉学科，有时候需要针对看起来不合理的数据进行坦诚地讨论，最终才能使患者从这种共同努力中获益。

作者单位：

1. Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Germany;
  2. Department of Psychiatry, University of Lausanne, Prilly-Lausanne, Switzerland;
  3. Psychiatric Hospital, Bad Arolsen, Germany;
  4. Psychiatric Hospital, Bolzano, Italy;
  5. Psychiatrc Hospital, Weinsberg, Germany;
  6. Department Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital of Würzburg, Germany;
  7. Kliniken des Bezirks Oberbayern( kbo )Salzach-Inn-Klinikum, Wasserburg a. Inn, Germany;
  8. Federal Institute for Drugs and Medical Devices( BfArM ), Bonn, Germany;
  9. Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Aachen, Germany;
  10. Clinical Pharmacology, Department of Psychiatry and Psychosomatics, University of Regensburg, Germany;
  11. Department of Psychiatry and Psychosomatics, University of Göttingen, Germany;
  12. Psychiatric Hospital, Königsfelden, Brugg, Aargau, Switzerland;
  13. Medical Laboratory Bremen, Germany;
  14. Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Germany;
  15. Psychiatric Hospital, Pfaffenhofen, Germany;
  16. Psychiatric Hospital, Marburg and Gießen, Germany;
  17. Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University Hospital of Würzburg, Germany;
  18. Center of Epilepsy, Bielefeld, Germany;
  19. Psychiatric Hospital, Haar, Germany;
  20. Department of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, University of Ulm, Germany;
  21. Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany;
  22. Aristo Pharma GmbH, Berlin, Germany;
  23. Psychiatric Hospital, Feldkirch, Austria;
  24. Experimental Psychiatry Unit, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Innsbruck, Austria;
- 译者单位：
25. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京;
  26. Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

本指南出自：Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry :update 2011. Pharmacopsychiatry 2011 ;44 ( 6 ) :195-235.

参考文献见原文。