

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.030

新型抗抑郁药与 SGAs 药代动力学研究进展

刘 洋 综述, 蒙华庆 审校

(重庆医科大学附属第一医院精神科 400042)

[关键词] 药代动力学; 血药浓度; 新型抗抑郁药; 第二代抗精神病药

[中图分类号] R749.053

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2672-03

临床上, 新型抗抑郁药和第二代抗精神病药(SGAs)常被联合用于治疗伴抑郁症状的精神分裂症、伴精神病性症状的抑郁症或分裂样情感障碍。临床上常使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂改善精神分裂症阴性症状, 使用 SGAs 治疗伴明显强迫症状的抑郁症和难治性抑郁症。其中, 阿立哌唑、喹硫平作为重度抑郁症的增效剂, 奥氮平和氟西汀联合用于难治性抑郁症, 得到了美国食品药品监督管理局的批准。近年来国外发表了更多关于新型抗抑郁药物和 SGAs 相互影响的系统综述^[1]。

1 新型抗抑郁药物与 SGAs 药代动力学相互影响的机制

新型抗抑郁药物和 SGAs 基本上都是通过影响药物的代谢, 引起药代动力学的改变。除氢磺必利和帕利哌酮基本以原药形式经肾脏排泄, 绝大部分都经肝细胞色素 P450(the hepatic cytochrome P450, CYP)系统的代谢, 极小部分经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶途径代谢^[2]。如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、安非他酮、米氮平、瑞波西汀等都通过 CYP 系统代谢, 氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮等也是通过 CYP 系统代谢。这两类治疗药物中的很多药物分享着同样的代谢途径。许多新型抗抑郁药物对 CYP 酶明显的抑制作用, 如氟西汀、帕罗西汀都有很强的 CYP2D6 抑制作用, 氟伏沙明有很强的 CYP1A2 和 CYP2C19 抑制作用等^[3]。但大部分 SGAs 没有 CYP 酶系的抑制或诱导作用, 仅阿塞那平有轻度 CYP2D6 抑制作用^[4]。通过对这些酶系的抑制, 导致经该途径代谢的药物血药浓度升高, 进而影响疗效及安全性。

在体内转运中, P-糖蛋白在这两类药物的吸收、分布和排泄上都有重要的作用。目前临床广泛使用的新型抗抑郁药物, 如氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林^[5], 和大部分 SGAs, 如利培酮、帕利哌酮、奥氮平、阿立哌唑和齐拉西酮^[6], 都通过 P-糖蛋白转运。体外研究表明, 新型抗抑郁药物帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林和奥氮平、利培酮可能都是 P-糖蛋白的抑制剂^[7]。这同样可能引起两类药物药代动力学的相互影响。

2 新型抗抑郁药物和 SGAs 具体的药代动力学影响

2.1 新型抗抑郁药物对 SGAs 药代动力学的影响

2.1.1 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂

2.1.1.1 氟西汀 氟西汀及其代谢产物诺氟西汀均有很强的 CYP 酶系抑制作用。氯氮平主要经 CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19 和 CYP3A4 介导的途径代谢, 其中 CYP2D6、CYP2C19 和 CYP3A4 均会被氟西汀及其代谢产物抑制。研究得出氟西汀平均增加氯氮平 36% 的血药浓度, 并建议氟西汀使用期间, 氯氮平调整为原剂量的 0.73^[8]。利培酮羟化为 9-羟利培酮, 主要由 CYP2D6 负责, 不参与羟化的利培酮主要经 CYP3A4 代谢。这两个酶均会被氟西汀及诺氟西汀明显抑制。

研究表明氟西汀使利培酮的血药浓度明显升高, 20 mg/d 氟西汀使利培酮血药浓度升高大约 75%, 且出现静坐不能、类帕金森症状的风险明显增加。阿立哌唑经 CYP2D6 和 CYP3A4 途径代谢, 虽然研究显示氟西汀使其血药浓度升高约 45%, 但其活性代谢产物去氢阿立哌唑并没有变化^[9]。氟西汀对奥氮平血药浓度的影响弱, 没有临床意义, 原因可能是奥氮平主要经 CYP1A2 代谢且存在其他代谢途径。临床治疗药物浓度检测及小样本实验结果均显示氟西汀对喹硫平血药浓度没有影响, 这可能因为氟西汀对喹硫平的主要代谢酶 CYP3A4 抑制非常微弱。氟西汀对齐拉西酮的血药浓度也没有明显影响。

2.1.1.2 帕罗西汀 帕罗西汀对 CYP2D6 有较强的抑制作用, 对其他 CYPs 影响轻微。帕罗西汀抑制利培酮经 CYP2D6 的羟化途径, 导致利培酮血药浓度明显升高。研究显示, 使用 4 周帕罗西汀(20 mg/d), 利培酮血浆浓度升高 45%。另一份研究显示, 给予帕罗西汀 10、20 和 40 mg/d, 利培酮血浆浓度分别升高 1.3、1.6 和 1.8 倍, 呈剂量依赖性, 但 9-羟利培酮的水平没有变化。研究显示, 联合使用 20 mg/d 的帕罗西汀, 阿立哌唑经 CYP2D6 途径代谢减少 58%, 其他中间代谢途径减少 23%^[10]。另一研究提示, 帕罗西汀对阿立哌唑的影响呈剂量依赖性^[11]。根据治疗药物浓度监测及部分研究发现, 帕罗西汀对氯氮平、喹硫平、奥氮平血药浓度没有明显的影响。原因可能是, CYP2D6 仅参与较小部分氯氮平的代谢, 且对喹硫平主要代谢酶 CYP3A4 没有影响, 对奥氮平主要代谢酶 CYP1A2 也没有影响。

2.1.1.3 氟伏沙明 氟伏沙明对 SGAs 血药浓度有明显的影 响。氟伏沙明对 CYP1A2、CYP2C19 有很强的抑制作用, 对 CYP2C9、CYP3A4 有中强度的抑制, 对 CYP2D6 还有轻度的抑制。CYP1A2 是氯氮平、奥氮平的主要代谢酶, 且 CYP2C19、CYP3A4 也参与氯氮平的代谢。研究表明, 氟伏沙明(50~100 mg/d)使氯氮平的血药浓度增加 5~10 倍, 并且恶心、头晕、椎体外系症状等不良反明显增加。氟伏沙明(50~100 mg/d)使奥氮平血浆浓度增加约 2 倍, 出现镇静、体位性低血压、心动过速、肝功损害、癫痫的风险加大。奥氮平存在其代谢途径, 故其变化不如氯氮平那么明显。联合用药时, 应行治疗药物浓度监测。马来酸阿塞那平部分经 CYP1A2 代谢, 氟伏沙明对其可能有部分影响, 但缺乏相应研究。治疗药物浓度监测显示, 氟伏沙明使经 CYP3A4 代谢的喹硫平血药浓度明显增加^[12]。研究显示, 氟伏沙明 100 mg/d, 对利培酮浓度没有明显影响, 200 mg/d 时仅轻度增加。阿立哌唑也经 CYP3A4 代谢, 同时也经 CYP2D6 代谢。研究发现, 氟伏沙明使阿立哌唑血浆清除率减低约 40%^[10]。

2.1.1.4 舍曲林 舍曲林仅对 CYP2D6 有中弱度的抑制作

用,对其他 CYP 酶作用更弱,舍曲林对 SGAs 的影响有限。研究显示,舍曲林 50~100 mg/d,利培酮血药浓度基本稳定,舍曲林 150 mg/d,利培酮血浆浓度增加 36%~52%。该研究舍曲林对 CYP2D6 的抑制存在剂量依耐性。大部分研究发现,舍曲林对氯氮平及其主要代谢产物浓度没有明显影响,但个别报道可有适度升高。治疗药物浓度监测显示,舍曲林对奥氮平、喹硫平及阿立哌唑的血浆浓度没有影响。鉴于 CYP2D6 不同程度参与奥氮平、阿立哌唑的代谢,大剂量舍曲林可能对其有一定影响,但缺乏文献支持。

2.1.1.5 西酞普兰/艾司西酞普兰 西酞普兰和异构体艾司西酞普兰,对 CYP2D6 的抑制作用比舍曲林更弱,对其他 CYP 酶几乎没有影响,所以并不认为它与 SGAs 具有临床相关的药物相互作用。20 世纪末诸多研究均提示,西酞普兰对氯氮平及去甲氯氮平的血药浓度没有影响,对利培酮及 9-羟利培酮的血药浓度也没有影响。Botts 等^[13]使用西酞普兰和奥氮平的混合制剂,研究显示奥氮平的血药浓度没有变化。在治疗药物浓度监测的对比研究中,喹硫平、阿立哌唑的血药浓度可有很轻微的升高。西酞普兰对 CYP2D6 微弱的抑制,可以解释阿立哌唑血药浓度的变化,但对喹硫平的影响难以解释,需要考虑是否存在其他影响因素或者作用机制。

2.1.2 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 这部分包括文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米拉普仑和左旋米拉普仑对 SGAs 药代动力学影响的概述。度洛西汀对 CYP2D6 有中度的抑制作用,文拉法辛对 CYP2D6 的有很弱的抑制,米拉普仑对 CYP3A4 有很微弱的抑制。除此该类药对其他 CYP 酶也没有抑制作用。Santoro 等^[14]给长期服用氯氮平、奥氮平、利培酮的门诊患者度洛西汀 60 mg/d,结果显示,氯氮平和奥氮平的血浆浓度没有改变,利培酮血药浓度升高约 26%。可能因为氯氮平和奥氮平主要代谢酶为 CYP1A2,经 CYP2D6 代谢较少,而利培酮较为依赖 CYP2D6 介导的羟化作用。治疗药物浓度监测结果显示,度洛西汀对利培酮和阿立哌唑的血药浓度并没有明显影响^[15]。文拉法辛和去甲文拉法辛对 SGAs 的影响微弱,其对利培酮、氯氮平、喹硫平、阿立哌唑血药浓度没有影响。米拉普仑和左旋米拉普仑对 CYP 酶作用亦微弱,对 SGAs 可能也没有明显影响,目前缺乏相关文献报道。

2.1.3 其他新型抗抑郁药物 这部分简述瑞波西汀、米氮平、安非他酮、阿戈美拉汀、维拉唑酮、沃替西汀对 SGAs 药代动力学的影响。目前认为瑞波西汀不会影响 SGAs 的消除。根据门诊长期服药患者的研究及药物浓度监测结果,米氮平对氯氮平、利培酮、奥氮平和阿立哌唑血药浓度也没有影响。基于安非他酮中度 CYP2D6 抑制作用,可能对依赖 CYP2D6 羟化的利培酮有较明显的影响,对部分经 CYP2D6 代谢的阿立哌唑、奥氮平、氯氮平也可能有影响,但均没有检索到相应文献。也没有阿戈美拉汀、维拉唑酮、沃替西汀对 SGAs 药代动力学影响的文献。

2.2 SGAs 对新型抗抑郁药物的药代动力学影响 阿塞那平有轻度的 CYP2D6 抑制作用。帕罗西汀、文拉法辛、沃替西汀均主要通过 CYP2D6 代谢,阿塞那平对它们的代谢可能有影响。研究显示,联合使用阿塞那平和帕罗西汀,帕罗西汀浓度增加了近 2 倍^[16]。氟西汀、米氮平部分经 CYP2D6 途径代谢,西酞普兰、氟伏沙明、舍曲林、度洛西汀小部分经 CYP2D6 介导代谢,阿塞那平对它们代谢的影响较轻,但尚无文献研究。安非他酮、米拉普仑、阿戈美拉汀不经 CYP2D6 代谢,应当不受阿塞那平的影响。其余 SGAs 对 CYP 酶系没有抑制作用,

理论上认为不会影响新型抗抑郁药物的代谢。Boulton 等^[17]的研究显示,阿立哌唑对西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和文拉法辛的药代动力学没有影响。但所有 SGAs 与新型抗抑郁药物均存在竞争性抑制,竞争与底物的结合,使治疗窗变窄^[18]。

3 结 论

氟西汀使氯氮平、利培酮、阿立哌唑的血药浓度都有不同程度升高,加用氟西汀使服用利培酮的患者药物不良反应的风险加大。帕罗西汀对利培酮、阿立哌唑的血药浓度也有影响,且存在剂量依耐性。氟伏沙明使主要经 CYP1A2 酶代谢的氯氮平、奥氮平的血药浓度明显升高,并且出现严重的药物不良反应。舍曲林、西酞普兰对 SGAs 的药物代谢影响局限。度洛西汀对利培酮血药浓度有轻度的影响。其他新型抗抑郁药物中,安非他酮有中度 CYP2D6 抑制,可能对利培酮等依赖该途径代谢的 SGAs 有影响。

SGAs 中,阿塞那平对帕罗西汀血药浓度影响较为明显,对文拉法辛、沃替西汀、氟西汀、米氮平等药物的代谢也可能有不同程度的影响。其余 SGAs 对新型抗抑郁药物的药代动力学没有明显的影响。

整体上,此类研究并不充分,安非他酮、度洛西汀和高剂量舍曲林等对 SGAs 药代动力学影响的研究极少,而阿戈美拉汀、维拉唑酮、沃替西汀等几乎没有相关研究。近年研制的伊潘立酮、鲁拉西酮等药物相关文献也较少。

4 展 望

关于新型抗抑郁药物、非典型抗精神病药物的相互作用的文献非常多,包括与降压药、控制心律失常、促胃动力药等的相互作用的研究。但能供具有临床参考价值的文献仍较少。大部分研究均是短期、小样本的研究,缺乏长期的、大样本的研究及观察。临床通过治疗药物血药浓度监测,并同时观察疗效及规避药物不良反应,对于个体化用药应该有很大的帮助。

参考文献

- [1] Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(12): 1021-1048.
- [2] 江开达. 精神药理学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 176-184.
- [3] Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants [J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(1): 39-67.
- [4] Tarazi FI, Stahl SM. Iloperidone, asenapine and lurasidone; a primer on their current status [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(13): 1911-1922.
- [5] O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, et al. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier; clinical significance of in vitro and in vivo findings [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(2): 289-312.
- [6] Moons T, de Roo M, Claes S, et al. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(8): 1193-1211.
- [7] Akamine Y, Yasui-Furukori N, Ieiri I, et al. Psychotropic drug-drug interactions involving P-glycoprotein [J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(11): 959-973.
- [8] Diaz FJ, Santoro V, Spina E, et al. Estimating the size of

the effects of comedication on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2008, 41(3):81-91.

- [9] Waade RB, Christensen H, Rudberg I, et al. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(2): 233-238.
- [10] Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, et al. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism; effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(1):29-37.
- [11] Nemoto K, Mihara K, Nakamura A, et al. Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(2):188-192.
- [12] Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(10): 1540-1545.
- [13] Botts S, Diaz FJ, Santoro V, et al. Estimating the effects of comedication on plasma olanzapine concentrations by using a mixed model[J]. *Prog Neuropsychopharmacol*

Biol Psychiatry, 2008, 32(6):1453-1458.

- [14] Santoro V, D'Arrigo C, Micò U, et al. Effect of adjunctive duloxetine on the plasma concentrations of clozapine, olanzapine and risperidone in patients with psychotic disorders[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(5):634-636.
- [15] Hendset M, Molden E, Enoksen TB, et al. The effect of coadministration of duloxetine on steady-state serum concentration of risperidone and aripiprazole; a study based on therapeutic drug monitoring data [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(6):787-790.
- [16] Bobo WV. Asenapine, iloperidone and lurasidone; critical appraisal of the most recently approved pharmacotherapies for schizophrenia in adults[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6(1):61-91.
- [17] Boulton DW, Balch AH, Royzman K, et al. The pharmacokinetics of standard antidepressants with aripiprazole as adjunctive therapy: studies in healthy subjects and in patients with major depressive disorder [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 24(4):537-546.
- [18] de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, et al. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(3):2-24.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-03-10)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.031

呼吸危重症患者医院获得性压疮的危险因素研究现状

万群芳 综述, 吴小玲[△], 曾奕华 审校
(四川大学华西医院呼吸内科, 成都 610041)

[关键词] 呼吸危重症; 医院获得性压疮; 危险因素

[中图分类号] R473.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2674-03

呼吸危重症患者常发生急、慢性呼吸衰竭, 由于存在肺通气和(或)换气功能严重障碍, 患者出现呼吸困难导致活动耐力低下或丧失呈强迫体位, 其骨突部位压疮发生率高^[1]。而氧疗又是呼吸衰竭患者的必要治疗方法, 有研究报道^[2]通过鼻导管、面罩吸氧或机械通气的患者更容易发生鼻面部、耳廓周围的机械性压疮。为了避免此类患者发生可避免的医院获得性压疮(hospital-acquired pressure ulcers)^[3], 降低单病种费用, 护理工作者应强化对医院获得性压疮的认知, 降低其发生率。笔者就呼吸危重症患者医院获得性压疮的危险因素研究现状综述如下。

1 呼吸危重症患者压疮发生现状

呼吸危重症患者同时存在诸多内、外压疮发生的高危因素, 且彼此相互影响。近年来对急、慢性呼吸衰竭的患者虽缺少压疮流行病学研究, 但从本院近 2 年对院外带入压疮患者的统计中显示, 呼吸内科慢性呼吸衰竭患者压疮发生率仅次于重症监护病房(ICU), 李华等^[1]报道 2010 年广东省某三甲医院呼吸内科压疮的发生率为 1.14%, 仅次于 ICU; 曾奕华等^[4]报

道行无创正压通气治疗 24 h 后鼻面部压疮发生率为 29.5%。当无创正压通气不能改善患者呼吸衰竭时, 则需进行有创机械通气治疗, 涂倩等^[5]研究显示进行有创机械通气的患者其压疮发生的风险是神经系统疾病患者的 5 倍以上; 章静等^[6]对其所在医院经口气管插管患者压疮发生率的调查中显示该类患者口唇皮肤及口腔黏膜的压疮发生率达 29.1%, 因此呼吸衰竭患者的压疮防治已成为临床护理工作的重点及难点之一。

2 呼吸危重症患者医院获得性压疮的危险因素分析

2.1 内源性因素

2.1.1 年龄 呼吸衰竭患者以老年人为主, 老年人的运动、感觉功能减弱, 血液循环不良, 皮肤弹力下降, 皮肤变薄, 屏障功能减弱, 重症患者由于其特殊的病理生理特点, 更易发生压疮, 甚至继发感染等并发症^[7], 且不容易治愈。国内学者研究证实^[8], 压疮发病率与年龄呈正相关, 这与国外学者 Shahin 等^[9]对 1 760 例 ICU 患者发生压疮的危险因素调查结果一致。

2.1.2 缺氧导致活动受限 呼吸衰竭的主要症状是缺氧和呼吸困难, 为增加肺活量以利于呼吸, 患者强迫采取半卧位、端坐