

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.21.032

合并用药对氯氮平血药浓度的影响文献综述*

庄红艳^{1,2}, 刘珊珊^{1,2}, 杜海霞^{1,2}, 房萌^{1,2}, 朱虹^{1,2}, 刘杰^{1,2}, 果伟^{1,2,Δ}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院·国家精神心理疾病临床医学研究中心·精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088; 2. 首都医科大学·人脑保护高精尖创新中心, 北京 100069)

摘要:目的 探讨合并用药对氯氮平血药浓度的影响。方法 采用计算机检索 PubMed, BMJ, EBSCO, Elsevier 及中国知网、万方、维普等数据库中合并用药导致氯氮平血药浓度变化的临床研究, 检索时限为 1990 年 1 月至 2020 年 11 月, 并归纳氯氮平治疗精神疾病时与其他药物联用的相互作用。结果 氯氮平主要在肝脏经细胞色素 P450 同工酶 CYP1A2 等催化代谢。合用氯硝西泮、苯妥英钠等神经系统药物, 氯丙嗪、氟西汀、氟伏沙明、丙戊酸钠、卡马西平等精神系统药物, 尼群地平、心血管系统药物, 西咪替丁、奥美拉唑等消化系统药物, 红霉素、异烟肼、利福平等抗感染药物, 均可影响氯氮平的血液浓度。结论 服用氯氮平时应定期监测血药浓度, 避免联合用药导致氯氮平血药浓度变化, 以促进其安全、合理用药。

关键词:氯氮平; 合并用药; 血药浓度; 合理用药

中图分类号: R969; R971^{+.4}

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)21-0119-05

Effect of Combined Medication on Blood Concentration of Clozapine: A Literature Review

ZHUANG Hongyan^{1,2}, LIU Shanshan^{1,2}, DU Haixia^{1,2}, FANG Meng^{1,2}, ZHU Hong^{1,2}, LIU Jie^{1,2}, GUO Wei^{1,2}

(1. Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University · National Medical Research Center for Mental Disorders · Beijing Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing, China 100088; 2. Capital Medical University · Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Beijing, China 100069)

Abstract: Objective To investigate the effect of combined medication on blood concentration of clozapine. **Methods** The clinical studies related to the changes in the blood concentration of clozapine caused by combined medication were searched from PubMed, BMJ, EBSCO, Elsevier, CNKI, WanFang, and VIP databases from January 1990 to November 2020. The interaction between clozapine and other drugs was summarized when the two drugs were used in combination to treat psychiatric diseases. **Results** Clozapine was mainly metabolized by cytochrome P450 isoenzyme CYP1A2 in the liver. Combination of nervous system drugs such as clonazepam and phenytoin sodium, psychic system drugs such as chlorpromazine, fluoxetine, fluvoxamine, sodium valproate and carbamazepine, cardiovascular system drugs such as nitrendipine, digestive system drugs such as cimetidine and omeprazole, anti-infective drugs such as erythromycin, isoniazid and rifampin could affect the blood concentration of clozapine. **Conclusion** When taking clozapine, the blood concentration should be monitored regularly to avoid changes in the blood concentration of clozapine caused by the combined medication, so as to promote safe and rational use of clozapine.

Key words: clozapine; combined medication; blood concentration; rational drug use

氯氮平为新型抗精神病药物,具有用药简单、耐受性好等特点,临床广泛用于治疗精神分裂症,疗效确切,且对部分难治性精神分裂症疗效显著^[1-2]。氯氮平血药浓度过低,起不到有效的治疗作用;而血药浓度超过一定范围,药品不良反应(ADR)会明显增加。白细胞减少和粒细胞缺乏为氯氮平的严重 ADR,威胁患者的生命安全^[3]。密切监测患者的血常规和氯氮平血药浓度,可避免严重后果。在临床用药过程中,因需控制精神症状或治疗并发症,常需合并使用其他药物^[4-5]。药物相互作用可对氯氮平的药物代谢动力学与药物效应动力学产生影响^[6-7],特别是老年人可能同时服用 4~6 种药物,联合用药导致血药浓度变化,可能会导致药效学变

化,甚至会升高 ADR 的发生率^[8]。临床药师应密切关注合并用药时的药物治疗效果和 ADR,及时与医师沟通,根据具体情况对临床用药进行调整,以提高药物治疗水平。在此,采用计算机检索 PubMed, BMJ, EBSCO, Elsevier 及中国知网、万方、维普等数据库中药物导致氯氮平血药浓度变化的临床研究,检查时限为 1990 年 1 月至 2020 年 11 月,中文检索关键词为“氯氮平”“药物相互作用”“细胞色素”“代谢酶”等,英文检索关键词为“clozapine”“Drug interaction”“cytochrome”“Metabolic enzyme”等,综述了药物导致氯氮平血药浓度变化的临床研究,对药物因素影响氯氮平血药浓度进行归纳与分析,以促进氯氮平的临床合理用药。

*基金项目:北京市属医院科研培育项目[PZ2020031];首都卫生发展科研专项项目[首发 2020-1-2031]。

第一作者:庄红艳,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床中药学,(电话)010-58303263(电子信箱)zhuanghongyan@ccmu.edu.cn。

Δ通信作者:果伟,男,硕士,副主任药师,研究方向为精神专科医院药学管理,(电话)010-58340250(电子信箱)guowe@ccmu.edu.cn。

1 神经系统药物

1.1 氯硝西泮

蒋平等^[9]回顾了联用氯硝西泮对氯氮平血药浓度的影响。研究表明,联用氯硝西泮,氯氮平和去甲基氯氮平的血药浓度均下降。

1.2 托吡酯

周会爽等^[10]研究了托吡酯对氯氮平血药浓度的影响,对照组患者仅用氯氮平,研究组患者加用托吡酯,两组患者基线资料、2个月时的血药浓度均无显著差异,研究表明,托吡酯不影响氯氮平的血药浓度。

1.3 苯妥英钠

苯妥英钠或其他有酶诱导作用的抗癫痫药物能加速氯氮平代谢,降低其血药浓度。MILLER^[11]报道了加用苯妥英钠后,氯氮平浓度下降导致患者精神病性症状恶化的2个病例。1例29岁男性患者使用氯氮平400 mg/d,血药浓度为282~295 ng/mL,因出现强直阵挛性癫痫发作,加用苯妥英钠300 mg/d,氯氮平减量至200 mg/d。48 h内精神病症状急性恶化;将氯氮平增量至500 mg/d,部分临床症状改善,血药浓度为92.6 ng/mL。另外1例29岁女性患者使用氯氮平250 mg/d,加用300 mg苯妥英钠1 d后,血药浓度从940.5 ng/mL降至334.7 ng/mL。可见,临床合用苯妥英钠与氯氮平时需密切监测患者的血药浓度,并酌情调整剂量^[12]。

2 精神系统药物

2.1 氯丙嗪

喻东山等^[13]研究氯丙嗪对氯氮平血药浓度的影响,精神分裂症患者服用氯氮平固定剂量1周后,加用氯丙嗪,结果合用后氯氮平的血药浓度较单用氯氮平时显著升高。研究表明,氯丙嗪可升高氯氮平的血药浓度。

2.2 利培酮

易正辉等^[14]对服用氯氮平的患者合用利培酮的血药浓度进行了研究,分别测定合用前及合用后氯氮平的血药浓度,结果合用利培酮组患者的氯氮平血药浓度升高不明显,表明氯氮平血药浓度受利培酮影响不明显。宋伟明等^[15]观察了28例服用氯氮平患者合用利培酮的情况,分别测定合用前及合用2周、4周末的血药浓度,结果合用利培酮不会明显升高氯氮平的血药浓度。TAYLOR^[16]则认为利培酮为细胞色素(CYP)2A6代谢的药物,可竞争性抑制药物代谢酶的活性,减少氯氮平的清除,使氯氮平血药浓度成倍增加,二者合用可增加氯氮平中毒的危害和ADR。

2.3 奥氮平

张跃坤等^[17]研究了奥氮平对氯氮平血药浓度的影响。对照组患者仅用氯氮平,治疗组患者在服用氯氮平的基础上加用奥氮平,结果两组患者用药12周后氯氮平血药浓度无显著差异,表明奥氮平不影响氯氮平的血

药浓度。

2.4 氟西汀

卢卫红等^[18]探讨了氟西汀对氯氮平血药浓度的影响,对照组和研究组患者分别单独服用氯氮平、在氯氮平的基础上加用氟西汀,结果在加用氟西汀后,3,6,12个月时氯氮平血药浓度升高,差异有统计学意义,表明加用氟西汀可增加氯氮平血药浓度。王立伟等^[19]设计随机双盲试验,在服用氯氮平的基础上,合用氟西汀治疗。研究显示,加用氟西汀组中氯氮平的血药浓度平均升高35.7%,表明合用氟西汀可升高氯氮平的血药浓度。

2.5 帕罗西汀

徐庆华等^[20]对服用氯氮平的精神分裂症阴性症状患者合用帕罗西汀,分别测定合用前后的氯氮平血药浓度。结果,女性患者合用帕罗西汀4周和8周的氯氮平血药浓度均显著升高,但合用12周较合用前无显著差异;而男性患者的氯氮平血药浓度无明显变化。

2.6 舍曲林

氯氮平主要经CYP1A2,次要经CYP2D6和CYP2C9等酶代谢,舍曲林轻度抑制CYP2D6,轻度抑制CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9等,可轻度抑制氯氮平代谢,理论上轻度增加氯氮平血药浓度。蒋平等^[21]考察了舍曲林与氯氮平合用对氯氮平血药浓度的影响。研究表明,合用组患者氯氮平的代谢物去甲基氯氮平的血药浓度显著低于氯氮平单用组,但未提及对母药氯氮平血药浓度的影响。

2.7 氟伏沙明

氯氮平主要由CYP1A2等催化代谢。氟伏沙明是CYP1A2的抑制剂,合用能增加氯氮平的血药浓度^[22]。毛智群等^[23]报道了1例诊断为偏执型精神分裂症患者服用氯氮平250 mg/d后症状好转,其后因强迫症状加用氟伏沙明200 mg/d,复查氯氮平血药浓度为998 ng/mL(参考值范围350~600 ng/mL),出现嗜睡、遗尿等ADR,即刻将氯氮平减量至100 mg/d;后氯氮平减量至停用,换用奥氮平,氟伏沙明一直服用200 mg/d,未再出现明显ADR。林红等^[24]探讨了氯氮平与氟伏沙明合用的相互作用,合用药物后氯氮平血药浓度比合用前平均升高约3倍,最低的1例患者升高了1.69倍,最高的1例患者升高了6.11倍。

2.8 丙戊酸钠

氯氮平可与白蛋白高度结合,与丙戊酸钠合用可使氯氮平被置换,导致非结合型氯氮平血药浓度升高,同时增加游离状态的氯氮平的清除率,蛋白质被置换导致总体血药浓度下降^[25]。贾竑晓等^[26]对男性精神分裂症患者开展随机对照研究,分为单用组和合用组,单用组仅服用氯氮平,合用组在服用氯氮平基础上加用丙戊酸钠。结果合用组氯氮平血药浓度部分患者升高,部分患

者降低;与基线比较,治疗4周末氯氮平血药浓度显著降低。研究表明,氯氮平与丙戊酸钠合用可显著降低治疗4周末氯氮平的血药浓度。国外也有研究发现,在氯氮平治疗方案中加入丙戊酸钠可能会升高或降低前者的血药浓度^[27-28]。

2.9 卡马西平

氯氮平主要经CYP1A2代谢,卡马西平通过诱导CYP1A2使氯氮平代谢加速,降低氯氮平约50%的血药浓度,由于卡马西平和氯氮平都降低白细胞计数(WBC),故这2种药物不能联用^[29]。国外也有研究表明,卡马西平可降低氯氮平及其活性代谢物的血浆浓度^[30]。

3 心血管系统药物

张跃坤等^[31]研究了尼群地平对氯氮平血药浓度的影响,对照组单用氯氮平,研究组在氯氮平基础上加用尼群地平,结果合用尼群地平后氯氮平血药浓度升高。

4 消化系统药物

4.1 西咪替丁

陈文忠等^[32]探讨了西咪替丁对氯氮平血药浓度的影响,氯氮平治疗2周以上,加用异烟肼和利福平治疗6周的患者中,氯氮平血药浓度测定值为 (82.4 ± 37.4) ng/mL,加用西咪替丁后,第2周的氯氮平血药浓度为 (107.6 ± 53.6) ng/mL;第6周末为 (135.5 ± 65.7) ng/mL;治疗第6周后与加用西咪替丁治疗前比较,血药浓度有显著差异。研究表明,西咪替丁可升高氯氮平的血药浓度。国外1例服用氯氮平治疗症状稳定的患者加用西咪替丁后,氯氮平的血药浓度升高,并出现了氯氮平中毒表现,停用西咪替丁,改用雷尼替丁后未再发生毒性^[33]。

4.2 奥美拉唑

奥美拉唑可以诱导CYP450同工酶CYP1A2,降低氯氮平的血药浓度。高永双等^[34]采用自身对照法探讨了奥美拉唑对氯氮平血药浓度的影响,在给予氯氮平的基础上加用奥美拉唑治疗1周,测定联用奥美拉唑前后氯氮平和去甲氯氮平的稳态血药浓度。结果合用奥美拉唑后氯氮平和去甲氯氮平血药浓度均降低,表明合用奥美拉唑可降低氯氮平和去甲氯氮平的血药浓度。FRICK等^[35]报道了2例服用氯氮平后精神症状稳定的吸烟患者,加用奥美拉唑后,氯氮平血药浓度显著下降。

5 内分泌系统药物

张跃坤等^[36]探讨了二甲双胍对氯氮平血药浓度的影响,对照组患者仅用氯氮平,研究组患者在服用氯氮平基础上加用二甲双胍。结果治疗12周时,两组患者氯氮平的血药浓度无显著差异,表明二甲双胍不影响氯氮平的血药浓度。

6 抗感染药物

6.1 红霉素

FUNDERBURG等^[37]报道了1例32岁的男性患者

服用氯氮平800 mg/d,因发热及咽痛加用红霉素治疗7 d后出现1次强直阵挛性癫痫发作,氯氮平血药浓度为1300 ng/mL,遂停用氯氮平和红霉素;2 d后又开始使用氯氮平,其剂量逐渐增至800 mg/d,几周后测得氯氮平血药浓度为700 ng/mL。可见,红霉素和氯氮平可能存在药动学相互作用,红霉素可抑制氯氮平的肝内代谢,升高氯氮平的血药浓度;红霉素对CYP3A4有抑制作用,与氯氮平合用能升高氯氮平血药浓度。USISKIN等^[38]报道了1例17岁儿童期精神分裂症患者,以慢性幻觉、妄想、攻击行为为主,服用氯氮平6周后,剂量增至600 mg/d,反应良好,且无明显ADR。患者使用该剂量5年以来,症状持续改善。21岁时因发烧、喉咙痛,给予红霉素治疗。在开始服用抗菌药物前,WBC为 $14\,000\ \mu\text{L}^{-1}$;2周后,中性粒细胞计数降至 $918\ \mu\text{L}^{-1}$,WBC为 $5\,100\ \mu\text{L}^{-1}$,患者停止氯氮平治疗;几天内,患者的体温和WBC均恢复正常;出院时接受400 mg/d的氯氮平治疗;6个月后,临床表现良好。可见,氯氮平与红霉素合用可诱发WBC减少,二者存在相互作用。

6.2 异烟肼

陈文忠等^[39]采用自身对照法对氯氮平合用异烟肼的患者开展血药浓度研究,患者在服用氯氮平的基础上加用异烟肼,合用后氯氮平的血药浓度升高,但较合用前氯氮平的稳态血药浓度无显著差异。

6.3 利福平

陈文忠等^[40]采用自身对照法研究了利福平对氯氮平血药浓度的影响,患者在服用氯氮平的基础上加用利福平,治疗6周,合用利福平后氯氮平血药浓度显著下降,表明利福平可降低氯氮平的血药浓度。陈淑玲等^[41]对25例服用氯氮平的患者开展研究,探讨了利福平对氯氮平血药浓度的影响。研究表明,利福平可降低氯氮平的血药浓度,第6周末出现最大降幅。

3 讨论

氯氮平在体内主要通过氮位氧化代谢和去甲基代谢,CYP1A2诱导剂可加速其代谢,抑制剂可延缓代谢,其他酶诱导剂或抑制剂也可能影响代谢^[42]。精神疾病患者常合用神经系统和精神系统药物,大多数药物与氯氮平相互作用研究的文献的结果具有一致性。

神经系统药物氯硝西洋和苯妥英钠均可降低氯氮平的血药浓度。氯硝西洋属苯二氮䓬类镇静催眠抗焦虑药,具有中枢抑制作用。苯二氮䓬类药物与氯氮平有药效学相互作用,提示二者合用时可出现明显的呼吸抑制,故临床中应尽量避免合用^[43]。此外,苯妥英钠可降低氯氮平的疗效,可能加重骨髓抑制风险。美康合理用药信息支持系统中,不推荐氯氮平与氯硝西洋合用,建议氯氮平与苯妥英钠应谨慎合用。

精神系统药物氯丙嗪、氟西汀、氟伏沙明可升高氯

氮平的血药浓度,帕罗西汀可升高女性患者氯氮平的血药浓度,卡马西平可降低氯氮平的血药浓度,利培酮对氯氮平血药浓度影响的研究结果尚无定论。氟西汀、氟伏沙明均为5-羟色胺再摄取抑制剂,可通过增加氯氮平的血药浓度而增强其疗效与毒性,导致ADR,故氯氮平与氟西汀或氟伏沙明应谨慎合用。卡马西平可降低氯氮平的药理作用,但二者合用可能增加骨髓抑制风险,故二者应谨慎合用。

综上所述,临床常规剂量使用氯氮平时应开展血药浓度监测,避免合用其他药物导致氯氮平浓度升高或降低。氯氮平用药剂量应个体化,通过监测血药浓度而合理调整用药剂量,提高临床疗效^[44]。由于个别药物与氯氮平相互作用的临床研究报道较少,确定联合用药导致的血药浓度影响依据不足,则本研究中仅纳入对氯氮平血药浓度影响研究相对较多的药物。由于药物之间的相互作用较复杂,以及临床报道相对不足,某些药物对氯氮平血药浓度的影响难以预知。在临床实践中,医师和药师应依据患者的既往史、临床表现等开展个体化用药,尽量避免氯氮平与其他药物联用,最大限度地避免氯氮平血药浓度的波动而影响临床疗效。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(化学药和生物制品卷)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2017:152-153.
- [2] 李焕德,原海燕. 非典型抗精神病药氯氮平的临床再评价[J]. 药学服务与研究,2002,2(3):141-145.
- [3] 周世芳,王桂兰. 关于氯氮平体内代谢机制的研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(41):8111-8112.
- [4] 胡中平. 利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症临床研究[J]. 中国保健营养,2020,30(15):243.
- [5] 关振龙. 长期服用氯氮平对精神分裂症患者血糖的影响[J]. 医疗装备,2018,31(22):109-110.
- [6] 刘洋. 新型抗抑郁药和第二代抗精神病药的相互影响[D]. 重庆:重庆医科大学,2015.
- [7] 万红. 新型冠状病毒肺炎治疗药物与精神科药物的相互作用[J]. 中国药业,2020,29(6):32-37.
- [8] 周中苏,刘复林,唐广良. 老年安全护理与风险防范[M]. 北京:科学技术文献出版社,2018:73-75.
- [9] 蒋平,林治光,金一,等. 联用氯硝西泮对精神分裂症患者氯氮平、N-去甲氯氮平血药浓度影响的回顾性研究(英文)[J]. 上海精神医学,2016,28(6):318-325.
- [10] 周会爽,刘增龙,崔利军,等. 托吡酯对氯氮平血药浓度的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2011,19(9):1027-1029.
- [11] MILLER DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients[J]. J Clin Psychiatry,1991,52(1):23-25.
- [12] GRANDELMAN - MARTON R, THEITLER J, KLEIN C, et al. Phenytoin intoxication in a clozapine - related prolonged seizure[J]. J Emerg Med,2008,35(4):407-409.
- [13] 喻东山,高士衡. 氯丙嗪对氯氮平血浓度的影响[J]. 四川精神卫生,1999,12(2):73-74.
- [14] 易正辉,朱丽萍,葛旭峰,等. 利培酮对氯氮平血浓度影响的研究[J]. 山东精神医学,2004,17(2):67-68.
- [15] 宋伟明,史尧胜,吴向平,等. 利培酮对氯氮平血药浓度的影响[J]. 中国药业,2006,15(2):71-72.
- [16] TAYLOR D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine [J]. Br J Psychiatry,1997,171:109-112.
- [17] 张跃坤,赵丽琼,黄芹. 再普乐对氯氮平血药浓度及治疗精神分裂症疗效的影响[J]. 现代预防医学,2008,35(12):2356-2357.
- [18] 卢卫红,杜永慧,陆颖,等. 加用氟西汀对氯氮平血浓度及临床效应的影响[J]. 神经疾病与精神卫生,2007,7(1):43-45.
- [19] 王立伟,王志阳,诸索宇,等. 加用氟西汀对氯氮平疗效及血浓度的影响[J]. 上海精神医学,2000,12(2):66-68.
- [20] 徐庆华,易正辉,龙彬. 帕罗西汀对精神分裂症阴性症状的疗效及对氯氮平血浓度影响的研究[J]. 精神医学杂志,2008,21(4):252-254.
- [21] 蒋平,刘红梅,任娟娟,等. 联合用药精神障碍患者氯氮平血药浓度监测[J]. 第二军医大学学报,2013,34(7):759-763.
- [22] CENTORRINO F, BALDESSARINI RJ, FRANKENBURG FR, et al. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Am J Psychiatry,1996,153(6):820-822.
- [23] 毛智群,吕振雷,季萍. 氯氮平合并氟伏沙明致氯氮平血清药物浓度增高一例[J]. 精神医学杂志,2011,24(2):85.
- [24] 林红,陆水平,尚晓芳,等. 氯氮平合并氟伏沙明治疗精神分裂症的交互作用[J]. 中国药理学杂志,2008,43(24):1919-1920.
- [25] 吴果. 丙戊酸对氯氮平药性的潜在影响[J]. 国外医学:精神病学分册,1995,22(2):112-113.
- [26] 贾竑晓,卞征宇,朱虹,等. 丙戊酸钠对氯氮平血药浓度和疗效的影响[J]. 临床精神医学杂志,2007,17(5):310-311.
- [27] CENTORRINO F, BALDESSARINI RJ, KANDD J, et al. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate[J]. Am J Psychiatry,1994,151(1):123-125.
- [28] FINLEY P, WARNER D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition[J]. Biol Psychiatry,1994,36(7):487-488.
- [29] 喻东山. 卡马西平不良反应和药物相互作用的研究进展[J]. 医药导报,2010,29(10):1281-1284.
- [30] BESAG FM, BERRY D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs[J]. Drug Saf,2006,29(2):95-118.
- [31] 张跃坤,赵丽琼,瞿天一. 尼群地平对氯氮平血药浓度及疗效的影响[J]. 现代预防医学,2011,38(4):775-776.
- [32] 陈文忠,潘晓鸥,宋月红,等. 合用西咪替丁前后异烟肼和利福平对血浆氯氮平浓度的影响[J]. 医药导报,2010,29(10):1379-1380.