

抗精神病药长效针剂治疗药物监测研究进展

高春璐, 海鑫*

哈尔滨医科大学附属第一医院 药学部, 哈尔滨 150001

【摘要】 抗精神病药主要用于治疗精神分裂症及其他具有精神病性症状的非器质性 or 器质性精神障碍。相比口服制剂, 抗精神病药长效针剂可提高患者的治疗依从性, 降低疾病复发风险。治疗药物监测作为精神药物个体化治疗的重要手段之一, 有助于指导抗精神病药长效针剂合理用药, 提高治疗效果, 降低不良反应。本文主要从抗精神病药长效针剂的药动学、治疗参考浓度范围、治疗药物监测相关参数以及实施策略等进行综述, 旨在为抗精神病药长效针剂的治疗药物监测提供参考。

【关键词】 抗精神病药; 长效针剂; 治疗药物监测; 药代动力学

【中图分类号】 R971.4; R94

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)09-0011-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.003

Research progress on therapeutic drug monitoring of long-acting injectable antipsychotic drugs

GAO Chun-lu, HAI Xin*

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Abstract】 Antipsychotics are mainly used to treat schizophrenia and other non-organic or organic mental disorders with psychotic symptoms. Compared with oral antipsychotics, long-acting injection (LAI) antipsychotics improve adherence to antipsychotic therapy and reduce risk of relapse. As one of the most important tools of personalized therapy, therapeutic drug monitoring (TDM) contributes to the rational use of LAI antipsychotics, improves efficacy and reduces adverse reactions for LAI antipsychotics. This review focuses on the pharmacokinetics, therapeutic reference range, TDM-related parameters and implementation strategy of LAI antipsychotics, so as to provide reference for TDM of LAI therapy.

【Key words】 antipsychotic drug; long-acting injection; therapeutic drug monitoring; pharmacokinetics

抗精神病药主要用于治疗精神分裂症、控制躁狂发作及其他具有精神病性症状的非器质性 or 器质性精神障碍。精神分裂症是一种慢性高致残性疾病, 长期稳定的药物治疗是控制该类疾病患者临床症状、避免疾病复发的关键。研究显示, 近50%的患者存在用药依从性问题^[1]。由此引起的疾病复发不仅伴随大脑灰质和白质的体积减少, 还可能导致机体对药物的反应降低而产生治疗抵抗^[2]。抗精神病药长效针剂是利用微球或纳米等新型给药载体制成的肌肉注射剂, 能够有效延长药物作用时间, 解决治疗依从性问题。目前, 抗精神病药长效针剂主要有第一代抗精神

药氟奋乃静葵酸酯和氟哌啶醇葵酸酯, 第二代抗精神病药利培酮缓释微球、棕榈酸帕利哌酮、阿立哌唑-水合物、月桂酰阿立哌唑和双羟萘酸奥氮平等。与口服抗精神病药相比, 抗精神病药长效针剂在预防疾病复发、降低患者住院率和死亡风险等方面有明显优势, 能显著改善患者的认知功能和社会功能^[3]。美国精神病学会在精神分裂症患者治疗指南中建议依从性不佳的患者接受长效针剂治疗^[4]。2020年, 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组发布的《抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识》^[5]明确指出, 第二代抗精神病药长效针剂可作为一线药物用于精

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZYW2023-051)

*通信作者: 海鑫, 博士, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: hai_xin@163.com

神分裂症首次发病患者和病程早期患者的治疗。

在长效针剂治疗初期通常涉及从口服药物向长效针剂的转换,单纯根据剂量等效原则进行转换易导致药物过量或剂量不足。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)通过分析患者体内的药物暴露(血药浓度、药物基因等)或药效指标,可以为长效针剂早期治疗是否充分提供重要信息,避免治疗效果不佳,尤其适用于特殊人群患者以及存在影响药动学因素(合并疾病或合并用药)的患者。本文对第二代抗精神病药长效针剂的药动学及TDM等方面进行综述,旨在为抗精神病药长效针剂的治疗药物监测提供参考。

1 抗精神病药长效针剂的药动学特征

第二代抗精神病药长效针剂主要采用微球或纳米晶体等新型技术。由于特殊的剂型,长效针剂表现出与口服制剂完全不同的药动学特征。长效针剂经肌肉注射后,大部分药物保留在注射部位,而后缓慢释放,在体内表现为触发药动学特性,即吸收速率较消除速率慢,并且吸收速率受药物的自身性质和患者的体质量、皮下脂肪以及注射部位等因素影响。长效针剂吸收进入血液后,则表现为与口服药物一致的分布和消除特征。表观 $t_{1/2}$ 可表示药物从吸收到清除的总体快慢程度。由于长效针剂吸收缓慢,其表观 $t_{1/2}$ 往往较长,导致达稳态时间也相应延长。此外,长效针剂不存在口服药物的首过效应,因而生物利用度更高^[6-7]。

1.1 利培酮微球

利培酮是强效多巴胺 D_2 受体和5-羟色胺 $2A$ (5-hydroxytryptamine $2A$, 5-HT $_{2A}$)受体拮抗剂,在体内主要经CYP2D6代谢为有活性的9-羟基利培酮(9-hydroxyrisperidone, 9-OH-R),而后经肾脏排泄。利培酮微球是由可降解多聚体包裹利培酮形成的球形小颗粒。单次肌肉注射后,首先出现<1%的初始释放,随后进入3周迟滞期,3周后开始大量释放,持续至4~6周,第7周消退,因此最初3周需要补充口服制剂。利培酮微球表观 $t_{1/2}$ 为3~6 d,第4次注射后血药浓度达稳态并持续4~5周,不同注射部位血药浓度无明显差异^[8-9]。RBP-7000是FDA最新批准的一种新型利培酮长效针剂,其采用可降解植入物在体给药,

在皮下持续释放药物,可每月给药1次,无须补充口服制剂。RBP-7000给药后4~6 h血药浓度首次达峰,10~14 h后第2次达峰,表观 $t_{1/2}$ 为8~9 d,第2次注射后血药浓度达稳态^[10]。

1.2 棕榈酸帕利哌酮

帕利哌酮的化学成分是利培酮的活性代谢产物9-OH-R,与利培酮具有相似的药理作用。在体内仅有少量帕立哌酮经肝脏CYP2D6和CYP3A4代谢,59%以原型直接经尿液排泄,代谢酶在帕利哌酮的总体清除中作用有限。因此,对于轻度肾损伤患者,建议减少用药剂量;对于中至重度肾损伤患者,不推荐使用帕立哌酮治疗。帕利哌酮长效针剂是一种包含棕榈酸帕利哌酮的纳米晶体水悬液,经肌肉注射后缓慢溶解,随后棕榈酸帕利哌酮被酯酶完全水解为帕利哌酮。肌肉注射后1周内即可达到有效血药浓度,因此不必补充口服药物。

目前已上市的有每月注射1次的棕榈酸帕利哌酮(1-month paliperidone palmitate, PP1M)和每3个月注射1次的棕榈酸帕利哌酮酯(3-month paliperidone palmitate, PP3M)。PP1M注射后第1天开始释放,最长释放时间达126 d。注射第13天达血药浓度峰值,表观 $t_{1/2}$ 为25~49 d,8~9个月后可达稳态^[11]。PP1M的药动学受BMI、注射部位和注射量等因素影响^[12]。在治疗初期的药物释放阶段,BMI>25 kg/m²患者的帕利哌酮血药浓度低于BMI<25 kg/m²的患者。此外,注射剂量增加可使药物吸收速率常数降低,导致帕利哌酮表观 $t_{1/2}$ 延长。同时,手臂注射帕利哌酮的血药浓度高于臀部注射,这与二者的肌肉和脂肪组织分布不同有关。Helland等^[13]报道了1例肥胖患者由于臀部脂肪堆积,经臀部注射后帕利哌酮的吸收率明显下降。Coppola等^[14]也报道了手臂注射和臀肌注射的达稳态时间相差4周。PP3M手臂注射的表观 $t_{1/2}$ 为84~95 d,臀部注射表观 $t_{1/2}$ 为118~139 d。与臀部注射相比,手臂注射峰浓度平均升高11%~12%^[15]。因此,帕利哌酮长效针剂应优先选择手臂注射,以便快速达到治疗水平。

1.3 阿立哌唑-水合物和月桂酰阿立哌唑

阿立哌唑是多巴胺 D_2 、 D_3 受体和5-HT $_{1A}$ 受体的部分激动剂,也是5-HT $_{2A}$ 受体拮抗剂,与其他第二代抗精神病药相比,发生不良反应的风险较低。阿立哌

唑在肝脏经 CYP3A4 和 CYP2D6 代谢为有活性的脱氢阿立哌唑,而后经粪便和尿液排泄。

阿立哌唑-水合物是含 1 个结晶水的冻干粉针,经手臂注射后 4 d 血药浓度达峰值,臀部注射后 5~7 d 血药浓度达峰值。300 mg 的平均表观 $t_{1/2}$ 为 29.9 d,400 mg 的平均表观 $t_{1/2}$ 为 46.5 d^[16]。患者可优先选择 400 mg,每 4 周给药 1 次,为避免初期剂量不足,首次注射后需同时口服阿立哌唑 14 d。如发生不良反应,则可减量至 300 mg。月桂酰阿立哌唑是一种水溶性更低的晶体水溶物,肌肉注射后,晶体颗粒缓慢溶解并释放月桂酰阿立哌唑,其首先被酯酶裂解为 N-羟甲基-阿立哌唑和月桂酸,N-羟甲基-阿立哌唑再水解为阿立哌唑和甲醛^[17]。因此,肌肉注射 5~6 d 后阿立哌唑才开始进入血液循环,41 d 可达血药浓度峰值,平均表观 $t_{1/2}$ 为 17~20 d,4 个月后达稳态^[18]。首次注射后需同时口服阿立哌唑 21 d,以保证治疗初期血药浓度达到治疗水平^[19]。

1.4 双羟萘酸奥氮平

奥氮平可拮抗 5-HT、多巴胺和 M 受体,在肝脏主要经 CYP1A2 和葡萄糖醛酸酶 UGT1A4 代谢,约 57% 奥氮平以代谢物形式经尿液排出,30% 经粪便排出。双羟萘酸奥氮平是由奥氮平和双羟萘酸构成的低溶解度盐类物,肌肉注射后盐类物缓慢溶解于肌肉组织液并释放药物,持续约 4 周。注射后 2~6 d 血药浓度达峰值,表观 $t_{1/2}$ 为 30 d^[20]。由口服制剂转换为长效针剂后约 3 个月达稳态,无须补充口服制剂。

2 抗精神病药长效针剂的治疗药物监测

2.1 治疗参考浓度范围

神经精神药理学与药物精神病学协会下设的 TDM 学组于 2018 年发表了第 3 版神经精神药物 TDM 专家共识指南,总结了神经精神药物的治疗参考浓度范围(therapeutic reference range, TRR),并按照 TDM 必要性将药物分级为强烈推荐、推荐、有用和可能有用 4 个推荐等级。奥氮平的血药浓度与临床效应关系已阐明并建立了明确的 TRR,推荐等级为 1 级,强烈推荐进行 TDM;利培酮、帕利哌酮和阿立哌唑的 TRR 来自相关报道中有效剂量下的血药浓度,推荐等级为 2 级,可在特定适应证以及剂量调整情况下

进行 TDM^[21]。目前神经精神药理学与药物精神病学协会推荐的 TRR 主要针对的是口服制剂,是否适用于长效针剂还有待进一步研究^[21]。已有证据显示,双羟萘酸奥氮平表现出与口服奥氮平不同的有效浓度范围。指南推荐的口服奥氮平 TRR 为 20~80 ng/mL,而双羟萘酸奥氮平每月注射 1 次的稳态血药浓度为 8~30 ng/mL,缩短注射间隔后血药浓度可升高至 40 ng/mL^[22],因此有专家推荐 10~40 ng/mL 作为双羟萘酸奥氮平的 TRR^[22]。另一方面,长效针剂在稳态条件下的血药浓度波动较口服制剂小,长效针剂的 TRR 区间可能小于口服制剂,如口服利培酮的 TRR 为 20~60 ng/mL,而 de Leon^[23]提出利培酮长效针剂的 TRR 为 20~30 ng/mL 更为适宜。鉴于目前长效针剂的 TRR 研究尚且不足,建议参考口服制剂并结合临床实际进行 TDM 评价。

2.2 血药浓度与药物基因多态性

CYP450 酶具有基因多态性,按代谢速度的快慢可分为携带有 2 个无效的等位基因,致使表达的药物代谢酶活性显著降低的慢代谢者(poor metabolisers, PM);携带有 1 个功能缺陷的等位基因或无功能的等位基因,表达的代谢酶活性较正常稍有降低的中间代谢者(intermediate metabolisers, IM);携带正常等位基因,表达正常活性酶的快代谢者(extensive metabolisers, EM),即正常人群中的代谢表型;由于功能区基因的非正常扩增或非正常复制导致酶活性增高的超强代谢者(ultra rapid metabolizer, UM)。临床实践中,PM、IM 和 UM 3 种代谢异常的表型往往与临床疗效和不良反应有关。

CYP2D6 是参与利培酮和阿立哌唑代谢的主要酶之一,其基因多态性对二者的代谢影响显著。Ganoci 等^[24]比较了 101 例注射利培酮长效针剂的不同基因型患者的血药浓度,发现 CYP2D6 UM 的利培酮和 9-OH-R 浓度较其他代谢型降低 29% 和 24%。Ma 等^[25]也报道了利培酮微球的药动学高度依赖于 CYP2D6 的活性。血药浓度稳态条件下 CYP2D6 IM 的利培酮峰浓度、谷浓度和 AUC 显著高于 EM。值得注意的是,在 CYP2D6 EM 中,CYP3A4 仅作为利培酮代谢的辅助酶,而在 PM 中,由于 CYP2D6 代谢酶的功能缺失,CYP3A4 成为利培酮的主要代谢途径,当这类患者服用 CYP3A4 强诱导剂(卡马西平)时,可能导致血药浓度降低。CYP2D6 PM 和 IM 也会影响阿立哌

唑的血药浓度,Tveito等^[26]对166例注射阿立哌唑长效针剂的患者进行代谢分型,发现CYP2D6 PM和IM阿立哌唑的血药浓度分别是正常代谢者的1.7倍和1.5倍。因此,对于阿立哌唑长效针剂联合CYP3A4或CYP2D6抑制剂使用14 d以上的CYP2D6 PM或IM患者,需减少阿立哌唑长效针剂的用药剂量。

考虑到基因多态性对利培酮及阿立哌唑血药浓度的影响,建议对精神分裂症患者进行CYP2D6基因分型,以减少寻找合适的抗精神病药物和剂量的时间,最大限度地缩短住院时间和就诊次数,防止药物不良反应和降低相关费用^[27]。同时,还可利用代谢产物与母药的血药浓度比值判断患者体内代谢酶活性,现已证实利培酮/9-羟基利培酮(R/9-OH-R)可作为评价CYP2D6活性的指标。研究显示,EM中利培酮长效针剂的平均R/9-OH-R为0.48(0.24~0.74, $n=329$),当R/9-OH-R>1时,可判断患者是CYP2D6 PM或服用了CYP2D6强抑制剂^[28]。对于帕利哌酮长效针剂而言,大部分药物以原型经肾脏排泄,代谢酶基因多态性几乎不影响其血药浓度。此外,双羟萘奥氮平长效针剂血药浓度与基因多态性的相关性报道尚且较少。

2.3 血药浓度与剂量比值

血药浓度与剂量(concentration/dose, C/D)比值是指药物的稳态谷浓度与每日剂量的比值,可作为药物总清除率的衡量指标。在PM、合用酶抑制剂或伴有肾功能不全的患者中,C/D比值往往较高;而在UM或合用酶诱导剂的患者中,C/D比值普遍较低,借助C/D比值可辨别患者是否存在遗传变异导致的异常代谢。同时,通过比较同一患者不同治疗时期的C/D比值,可判断其是否存在依从性问题,以及药物相互作用引起的药动学改变^[21]。

2.3.1 利培酮微球 口服利培酮的平均C/D比值约为7。de Leon^[23]研究认为,C/D比值超过正常值的2倍时(>14),提示患者可能存在CYP2D6 PM、合用CYP2D6抑制剂或肾损伤;C/D比值低于正常值的1/2时(<3.5),则提示患者用药依从性低。Schoretsanitis等^[28]研究得到利培酮微球的平均C/D比值为8.8(7.4~9.7, $n=297$)。Hendset等^[29]检测得到CYP2D6 PM患者利培酮微球的平均C/D比值为15.4($n=13$)。由此可见,利培酮微球的C/D比值与口服利培酮无显

著差异,注射利培酮长效针剂且C/D比值 ≥ 14 的患者,可能存在CYP2D6代谢减弱或肾排泄减慢,建议对该类患者服药剂量减半,以避免药物过量^[30]。

2.3.2 棕榈酸帕利哌酮 帕利哌酮主要以原型经肾脏排泄,在临床实践中应充分考虑肾功能对C/D比值的影响。Helland等^[31]报道185例患者PP1M的平均C/D比值为6.9(3.31~13.2),存在明显个体差异。其中65岁以上患者C/D比值为8.6(7.1~12.9),较65岁以下患者显著升高,可能与老年患者的肾功能减弱、药物排泄能力下降有关。此外,在合用CYP3A4强诱导剂卡马西平的患者中,PP1M的C/D比值降至3.3,低于PP1M平均C/D比值的1/2。

2.3.3 阿立哌唑-水合物 Mallikaarjun等^[32]报道每4周注射阿立哌唑-水合物300 mg的C/D比值为11.95~17.27($n=8$),注射400 mg的C/D比值为10.64~13.3($n=10$),但是该研究未对患者进行基因型分组,缺少针对不同基因型的C/D比值。Tveito等^[26]报道159例正常代谢患者的阿立哌唑-水合物C/D比值为11.63,与Mallikaarjun等^[32]报道结果相近,而在7例CYP2D6 PM中,阿立哌唑-水合物C/D比值为18.3,明显高于正常代谢的患者。I期临床研究结果显示,每8周1064 mg、每6周882 mg和每4周441 mg月桂酰阿立哌唑的C/D比值分别为9.65、7.65和4.44^[33]。目前关于月桂酰阿立哌唑的C/D比值研究有限,今后还需进一步临床实践验证。

2.3.4 双羟萘酸奥氮平 有关双羟萘酸奥氮平的TDM研究较少。既往研究表明,双羟萘酸奥氮平的平均C/D比值为1.6(1.0~4.5),女性C/D比值高于男性(1.94比1.54),吸烟患者的C/D比值是非吸烟者的60%^[22]。因此,临床应用双羟萘酸奥氮平时,应考虑性别和吸烟对C/D比值的影响。

2.4 抗精神病药长效针剂替换口服制剂时的治疗药物监测

当涉及口服制剂向长效针剂转换时,可在以下时机进行TDM:①在确定患者口服药物达稳态且耐受的情况下,评估患者治疗效果并进行TDM,以此时的血药浓度作为长效针剂治疗的参考值^[21],可为患者后续治疗的依从性和有效性提供参考标准;②患者接受长效针剂治疗后,为防止治疗初期药物剂量不足,往往需要补充口服药物,在此情况下建议进行TDM,通

过比较血药浓度和相应 TRR,可以判断患者对长效针剂的耐受程度以及给药方案是否合理。当患者完全由口服药物转换至长效针剂后,仍需定期进行 TDM 以评估其有效性和安全性。

TDM 结果可为治疗效果不佳或出现不良反应的患者提供用药指导依据,主要遵循以下原则:①若患者出现症状波动且血药浓度偏低时,可考虑补充口服药物、增加长效针剂治疗剂量或缩短注射间隔,如果血药浓度已增加至 TRR 上限而患者症状仍无缓解时,可考虑改用其他长效针剂或在保持原有长效针剂的基础上联用不同作用机制的口服药物^[4];②若患者出现不良反应且血药浓度过高,可在保证疗效的情况下减小长效针剂治疗剂量或延长注射间隔。

此外,对于老年患者,合用药物存在药动学相互作用的,以及伴有其他影响药物代谢疾病(急性炎症或感染)的患者,有必要进行 TDM,防止不良反应的发生。对于注射阿立哌唑和利培酮长效针剂的患者,应结合 CYP2D6 基因多态性进行 TDM 评价。考虑到不同注射部位对利培酮微球血药浓度的影响,因此针对注射利培酮微球患者在改变注射部位时,也应进行 TDM。

综上所述,抗精神病药长效针剂相比口服制剂表现出诸多优势,但其在临床实践中面对的问题也不容忽视,如口服药物向长效针剂的转换,长效针剂治疗过程中出现症状波动等。TDM 可以有效避免因药物暴露不足引起的疗效不佳以及药物暴露过量引发的不良反应。目前,关于长效抗精神病药 TDM 的真实世界研究较少,一部分药动学数据仍来自药品 I 期或 II 期的临床试验,长效针剂的治疗参考浓度范围仍有待进一步确定,还需更多的 TDM 研究来评估其临床疗效及不良反应。

【参考文献】

- [1] Haddad PM, Brain C, Scott J, et al. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies[J]. Patient Relat Outcome Meas, 2014, 5: 43-62.
- [2] Semahegn A, Torpey K, Manu A, et al. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2020, 9(1): 17.
- [3] Magliocco F, de Filippis R, Aloï M, et al. Second-generation long-acting injections anti-psychotics improve executive functions in patients with schizophrenia: a 12-month real-world study[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2020, 24(2): 201-207.
- [4] Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzai JM, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(9): 868-872.
- [5] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 抗精神病长效针剂治疗精神分裂症的专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(2): 99-110.
- [6] Toja-Camba FJ, Gesto-Antelo N, Maroñas O, et al. Review of pharmacokinetics and pharmacogenetics in atypical long-acting injectable antipsychotics[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(7): 935.
- [7] Correll CU, Kim E, Sliwa JK, et al. Pharmacokinetic characteristics of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia: an overview[J]. CNS Drugs, 2021, 35(1): 39-59.
- [8] Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. Pharmacokinetics and D₂ receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (risperdal consta™) in patients with schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2005, 8(1): 27-36.
- [9] Thyssen A, Rusch S, Herben V, et al. Risperidone long-acting injection: pharmacokinetics following administration in deltoid versus gluteal muscle in schizophrenic patients[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(9): 1011-1021.
- [10] Gomeni R, Heidbreder C, Fudala PJ, et al. A model-based approach to characterize the population pharmacokinetics and the relationship between the pharmacokinetic and safety profiles of RBP-7000, a new, long-acting, sustained-released formulation of risperidone[J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(10): 1010-1019.
- [11] Schoretsanis G, Spina E, Hiemke C, et al. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting paliperidone[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(12): 1237-1253.
- [12] Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic[J]. Clin Pharm, 2009, 48(9): 585-600.
- [13] Helland A, Syrstad VE, Spigset O. Prolonged elimination of paliperidone after administration of paliperidone palmitate depot injections[J]. J Clin Psychopharmacol, 2015, 35(1): 95-96.
- [14] Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 26.
- [15] Magnusson MO, Samtani MN, Plan EL, et al. Population pharmacokinetics of a novel once-every 3 months intramuscular formulation of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia[J]. Clin Pharm, 2017, 56(4): 421-433.
- [16] Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study[J]. Schizophr Res, 2013, 150(1): 281-288.
- [17] Jann MW, Penzak SR. Long-acting injectable second-generation antipsychotics: an update and comparison between agents[J]. CNS Drugs, 2018, 32(3): 241-257.

- [18] Hard ML, Mills RJ, Sadler BM, et al. Aripiprazole lauroxil: pharmacokinetic profile of this long-acting injectable antipsychotic in persons with schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(3): 289-295.
- [19] Hard ML, Wehr AY, Du Y, et al. Pharmacokinetic evaluation of a 1-day treatment initiation option for starting long-acting aripiprazole lauroxil for schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2018, 38(5): 435-441.
- [20] Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, et al. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2014, 29(6): 299-312.
- [21] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2017, 51(1-2): e1.
- [22] Schoretsanitis G, Baumann P, Conca A, et al. Therapeutic drug monitoring of long-acting injectable antipsychotic drugs[J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(1): 79-102.
- [23] de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics[J]. Neuropharmacology, 2020, 168: 107656.
- [24] Ganoci L, Trkulja V, Zivković M, et al. 2021. ABCB1, ABCG2 and CYP2D6 polymorphism effects on disposition and response to long-acting risperidone[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 104: 110042.
- [25] Ma L, Xiang Q, Zhao N, et al. Effects of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of two risperidone long-acting injection microsphere formulations[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 109: 110241.
- [26] Tveito M, Molden E, Høiseth G, et al. Impact of age and CYP2D6 genetics on exposure of aripiprazole and dehydroaripiprazole in patients using long-acting injectable versus oral formulation: relevance of poor and intermediate metabolizer status[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(1): 41-49.
- [27] Herbild L, Andersen SE, Werge T, et al. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2013, 113(4): 266-272.
- [28] Schoretsanitis G, Spina E, Hiemke C, et al. A systematic review and combined analysis of therapeutic drug monitoring studies for long-acting risperidone[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017, 10(9): 965-981.
- [29] Hendset M, Molden E, Refsum H, et al. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(6): 537-541.
- [30] de Leon J, Sandson NB, Cozza KL, et al. A preliminary attempt to personalize risperidone dosing using drug-drug interactions and genetics: part II[J]. Psychosomatics, 2008, 49(4): 347-361.
- [31] Helland A, Spigset O. Serum concentrations of paliperidone after administration of the long-acting injectable formulation[J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(6): 659-662.
- [32] Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study[J]. Schizophr Res, 2013, 150(1): 281-288.
- [33] Risinger R, Hard M, Weiden PJ. A phase-1 study comparing pharmacokinetic and safety profiles of three different dose intervals of aripiprazole lauroxil[J]. Psychopharmacol Bull, 2017, 47(3): 26-34.

收稿日期:2023-03-24 本文编辑:杨昕