

中图分类号: R95; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0113-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.025



治疗药物监测中奥氮平实验室警戒浓度分析*

张彦景^{1,2}, 于静^{1,2}, 王婧^{1,2}, 郝玉佩^{1,2}, 王玲娇^{1,2}, 刘琰^{1,2,Δ}

(1. 河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050031; 2. 河北省人工智能临床药学技术创新中心, 河北 石家庄 050031)

摘要:目的 促进奥氮平的临床安全、有效使用。方法 临床药师对河北医科大学第一医院2020年7月至2022年7月进行奥氮平治疗药物监测(TDM)患者的一般资料进行分析,包括患者病例号、性别、年龄、临床诊断、就诊类型、合并用药情况及奥氮平监测结果,以奥氮平血药浓度 $>100\text{ ng/mL}$ 为实验室警戒浓度。使用Excel软件和SPSS 26.0统计学软件进行统计与分析。结果 共收集到2 003例患者的奥氮平TDM数据,其中出现实验室警戒浓度的患者61例(3.05%)。女性、服用大剂量($>20\text{ mg/d}$)奥氮平治疗、单用奥氮平治疗、精神分裂症患者出现奥氮平实验室警戒浓度的概率显著更高($P<0.05$)。出现奥氮平实验室警戒浓度的患者有临床应答的警戒值为 $(135.73\pm 10.92)\text{ ng/mL}$,无临床应答的警戒值为 $(113.47\pm 17.06)\text{ ng/mL}$,差异显著($P<0.05$);出现奥氮平实验室警戒浓度的患者且发生药品不良反应(ADR)的警戒值为 $(133.43\pm 16.10)\text{ ng/mL}$,未发生ADR的警戒值为 $(116.98\pm 17.84)\text{ ng/mL}$,差异显著($P<0.05$)。奥氮平处于实验室警戒浓度、处于治疗浓度范围、低于治疗浓度范围的ADR发生率分别为18.03%,7.76%,4.91%,差异显著($P<0.05$)。结论 女性、服用大剂量($>20\text{ mg/d}$)奥氮平治疗、单用奥氮平治疗、精神分裂症患者更易出现实验室警戒浓度,临床药师应重点关注;奥氮平TDM警戒值设置可能过低,尚需进一步验证。定期审查TDM中的实验室警戒浓度有助于优化临床用药方案。

关键词: 临床药师;奥氮平;治疗药物监测;实验室警戒浓度;药学监护

Laboratory Warning Concentration of Olanzapine in Therapeutic Drug Monitoring

ZHANG Yanjing^{1,2}, YU Jing^{1,2}, WANG Jing^{1,2}, HAO Yupe^{1,2}, WANG Lingjiao^{1,2}, LIU Yan^{1,2}

(1. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031; 2. Hebei Artificial Intelligence Clinical Pharmacy Technology Innovation Center, Shijiazhuang, Hebei, China 050031)

Abstract: Objective To promote the safe and effective clinical use of olanzapine. **Methods** Clinical pharmacists analyzed the general data of patients who underwent therapeutic drug monitoring (TDM) of olanzapine from July 2020 to July 2022 in the First Hospital of Hebei Medical University, including patient case number, gender, age, clinical diagnosis, type of treatment, drug combination and olanzapine monitoring results, with the blood concentration of olanzapine $>100\text{ ng/mL}$ as the laboratory warning concentration. Excel software and SPSS 26.0 statistical software were used for statistics and analysis. **Results** A total of 2 003 cases of TDM data of olanzapine were collected, including 61 cases (3.05%) with laboratory warning concentration. Female patients, patients treated with high-dose ($>20\text{ mg/d}$) of olanzapine, patients only treated with olanzapine, and patients with schizophrenia had a significantly higher probability of laboratory warning concentration of olanzapine ($P<0.05$). The warning value of patients with clinical response who had laboratory warning concentration was $(135.73\pm 10.92)\text{ ng/mL}$, and the warning value of patients without clinical response was $(113.47\pm 17.06)\text{ ng/mL}$, with a significant difference ($P<0.05$). The warning value of patients who had laboratory warning concentration and adverse drug reaction (ADR) was $(133.43\pm 16.10)\text{ ng/mL}$, and the warning value of patients without ADR was $(116.98\pm 17.84)\text{ ng/mL}$, with a significant difference ($P<0.05$). The incidence rates of ADR at the laboratory warning concentration of olanzapine, in the treatment concentration range of olanzapine, and below the treatment concentration range of olanzapine were 18.03%, 7.76% and 4.91%, with a significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Female patients, patients treated with high-dose ($>20\text{ mg/d}$) of olanzapine, patients only treated with olanzapine, and patients with schizophrenia are more likely to have laboratory warning concentrations, and clinical pharmacists should focus on them. The TDM warning value of olanzapine may be set too low, which needs further verification. Regular review of laboratory warning concentrations in TDM can help optimize clinical medication plans.

Key words: clinical pharmacist; olanzapine; therapeutic drug monitoring; laboratory warning concentration; pharmaceutical care

治疗药物监测(TDM)是利用现代分析技术,根据药代动力学和药效动力学原理确定体液中药物的浓度,研究药物浓度与临床疗效和毒性的关系,为临床个体化给药方案提供理论依据^[1]。由于许多因素会导致精

神药物的血药浓度波动,包括精神障碍患者的临床特点、代谢酶和转运蛋白的遗传多态性、药物制剂的差异、肝肾功能的改变、药物-药物相互作用等,TDM对于指导抗精神病药物的个体化应用具有重要意义^[2]。奥

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划[20221429]。

第一作者:张彦景,女,硕士,主管药师,研究方向为精神药理学与临床药学,(电子信箱)zyjing1988@163.com。

Δ通信作者:刘琰,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)ydyliuyan@163.com。

氮平是一种广泛使用的非典型抗精神病药物,其主要药品不良反应(ADR)包括锥体外系反应、代谢紊乱、血清催乳素升高、嗜睡、体质量增加和迟发性运动障碍,最严重的ADR为代谢异常引起的糖尿病或高脂血症^[3]。神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)指南强烈推荐对奥氮平进行TDM。实验室警戒浓度指高于治疗参考浓度范围上限,可能会引起严重ADR或中毒,需实验室立刻报告给临床医师的药物浓度,AGNP建议将奥氮平的实验室警戒浓度设为100 ng/mL^[4]。目前,有关药物浓度与临床疗效及ADR的相关性研究很多,但对TDM中的实验室警戒浓度的研究较少,且报告的警戒值差异较大,建立基于证据的警戒值尚需大量临床研究。本研究中临床药师通过分析使用奥氮平后出现实验室警戒浓度患者的临床特征,为改善精神科患者的药学监护提供信息,以及重点患者实施更高级别的监护。同时,探讨奥氮平警戒值设置是否合理,为调整和完善符合临床诊疗实际的警戒值范围提供参考,以便临床准确、及时调整用药方案,提高医疗服务水平。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从河北医科大学第一医院瑞美实验室管理系统调取2020年7月至2022年7月进行奥氮平TDM的患者资料,包括患者病例号、性别、年龄、临床诊断、就诊类型、合并用药情况及奥氮平监测结果,查阅患者病历,记录医嘱调整情况及ADR发生情况。

1.2 血药浓度监测

除药物中毒等特殊情况下需立即采集患者血液样本进行检测外,一般情况下患者测定的血药浓度为谷浓度,通常在患者服用固定剂量奥氮平1周后,于下1次服药前进行血样采集。将采集的2 mL血液样本收集到乙二胺四乙酸的真空采血管中,4℃下以3 000 g离心10 min,分离得血清,采用ACQUITY-X型超高效液相色谱串联质谱仪(美国Waters公司)测定药物浓度[色谱柱为Acquity UPLC BEH C₁₈柱(50 mm×2.1 mm,1.7 μm),流动相为0.1%甲酸水溶液-甲醇],采用MassLynx & trade V 4.1程序收集和处理数据。

1.3 统计学处理

采用Excel 2019软件整理数据,采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

共收集到2 003例患者的奥氮平监测数据,实验室

警戒浓度(> 100 ng/mL)发生率为3.05%。实验室警戒浓度组61例,非实验室警戒浓度组1 942例。其中,女性患者出现实验室警戒浓度的概率显著更高(4.26%比1.48%, $P < 0.05$);出现实验室警戒浓度的平均年龄为(33.61 ± 17.32)岁,不同年龄段患者发生实验室警戒浓度的概率不同,但无显著差异($P > 0.05$);服用大剂量(> 20 mg/d)奥氮平的患者出现实验室警戒浓度的概率最高(75.00%),服用小剂量(< 10 mg/d)奥氮平的患者未出现实验室警戒浓度;与门诊患者相比,住院患者出现实验室警戒浓度的概率更高(3.45%比2.45%),但无显著差异($P > 0.05$);与联合用药相比,单用奥氮平治疗的患者出现实验室警戒浓度的概率显著更高(6.35%比2.11%, $P < 0.05$);与其他诊断相比,临床诊断为精神分裂症的患者出现实验室警戒浓度的概率显著更高($P < 0.05$)。详见表1。

表1 实验室警戒浓度组与非实验室警戒浓度组患者一般资料比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between warning concentration group and non-warning concentration group [case (%)]

| 项目 | 实验室警戒浓度组(n=61) | 非实验室警戒浓度组(n=1942) | χ^2 值 | P值 |
|------|-----------------|-------------------|------------|-------|
| 性别 | 男 | 13(1.48) | 12.910 | 0.000 |
| | 女 | 48(4.26) | | |
| 年龄 | ≤18岁 | 11(2.70) | 1.438 | 0.487 |
| | 19~59岁 | 40(3.42) | | |
| | ≥60岁 | 10(2.34) | | |
| 剂量 | 大剂量(> 20 mg/d) | 12(75.00) | 184.450 | 0.000 |
| | 中剂量(10~20 mg/d) | 49(3.99) | | |
| | 小剂量(< 10 mg/d) | 0(0) | | |
| 就诊类型 | 门诊 | 20(2.45) | 1.650 | 0.124 |
| | 住院 | 41(3.45) | | |
| 合并用药 | 单药治疗 | 28(6.35) | 20.910 | 0.000 |
| | 联合用药 | 33(2.11) | | |
| 临床诊断 | 精神分裂症 | 38(6.43) | 35.190 | 0.000 |
| | 焦虑抑郁 | 12(1.54) | | |
| | 双相情感障碍 | 7(3.03) | | |
| | 器质性精神障碍 | 3(1.41) | | |
| | 精神障碍 | 1(1.43) | | |
| | 其他 | 0(0) | | |

2.2 奥氮平TDM警戒值临床应答与ADR

将出现的奥氮平TDM警戒值按临床医师是否及时采取对应措施,如调整医嘱(降低奥氮平的使用剂量、停用奥氮平等)分为有临床应答(17例,27.87%)和无临床应答(44例,72.13%),警戒值浓度分别为(135.73 ± 10.92) ng/mL和(113.47 ± 17.06) ng/mL,差异显著

($P = 0.000$)。出现奥氮平警戒值的61例患者中,有10例(16.39%)出现ADR,实验室警戒浓度为(133.43 ± 16.10)ng/mL;未出现ADR 51例(83.61%),实验室警戒浓度为(116.98 ± 17.84)ng/mL,差异显著($P = 0.009$)。

2.3 不同奥氮平血药浓度 ADR 发生情况

纳入2 003例患者中,出现139例次ADR。其中,奥氮平处于实验室警戒浓度组61例出现ADR 11例次(18.03%);处于治疗浓度范围1 147例,出现ADR 89例次(7.76%);低于治疗浓度范围795例,出现ADR 39例次(4.91%)。3组患者ADR发生率比较,差异显著($\chi^2 = 14.82$, $P = 0.001$)。详见表2。

表2 不同血药浓度患者奥氮平 ADR 发生情况[例次(%)]

Tab. 2 Incidence of olanzapine - induced adverse drug reactions in patients with different blood concentrations [case (%)]

| ADR类型 | 实验室警戒浓度组* (n = 61) | 非实验室警戒浓度组* | |
|----------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | 处于治疗浓度范围 (n = 1 147) | 低于治疗浓度范围 (n = 795) |
| 锥体外系反应 | 3(4.92) | 5(0.44) | 4(0.50) |
| 代谢综合征 | 2(3.28) | 17(1.48) | 6(0.75) |
| 内分泌系统紊乱 | 2(3.28) | 4(0.35) | 5(0.63) |
| 心血管系统副作用 | 1(1.64) | 3(0.26) | 7(0.88) |
| 流涎 | 1(1.64) | 6(0.52) | 6(0.75) |
| 抗胆碱能ADR | 2(3.28) | 26(2.27) | 6(0.75) |
| 其他 | 0(0) | 28(2.44) | 5(0.63) |

注:*指有1例患者出现2种ADR类型。

Note:*refers to one patient had two types of ADR.

3 讨论

3.1 影响奥氮平实验室警戒浓度发生率的因素

本研究中,性别对奥氮平实验室警戒浓度发生率有影响,女性患者服用奥氮平出现实验室警戒浓度的概率高于男性。EUGENE^[5]等发现,相同奥氮平剂量下女性的治疗反应更强。这可能是由于性别影响药代动力学参数,包括体质量、脂肪分布、肝血流量、药物代谢酶和转运蛋白的表达。女性患者体内脂肪含量较男性多,亲脂性药物易在脂肪组织蓄积,导致女性患者药物代谢慢于男性,从而引起体内药物浓度高于男性^[6]。此外,有研究报道,男性肾小球滤过率较女性高4.4%^[7],这也能解释女性药物暴露量高的原因。

本研究中,不同剂量奥氮平患者出现实验室警戒浓度的概率不同。WANG等^[8]采用高效液相色谱-串联质谱法检测185例住院患者奥氮平和N-去甲基奥氮平的稳态血药浓度,发现剂量是奥氮平及其代谢产物血药浓度最重要的决定因素,且呈正相关。BISHARA等^[9]发现,奥氮平剂量与血药浓度之间存在直接的线性关系,10~15 mg/d剂量范围内(不吸烟的女性中可能更低)产生良好反应的可能性最大,若15 mg/d无效且

该剂量的血药浓度低于20 ng/mL,则可考虑更高剂量。

本研究中,合并用药对奥氮平实验室警戒浓度发生率有影响,单药治疗和合并用药出现奥氮平实验室警戒浓度的概率分别为6.35%和2.11%。尽管治疗指南不推荐,但同时使用2种或多种抗精神病药物是治疗精神分裂症的常见治疗方案^[10]。与联合用药相比,为维持临床治疗的有效性,可能需增加单一疗法的药物剂量以补偿其他抗精神病药物的减少^[11]。而抗精神病药物使用剂量的增加会升高实验室警戒浓度的概率。此外,联合用药可能会发生药代动力学相互作用。有研究发现,与奥氮平单药治疗相比,联用丙戊酸盐可显著降低奥氮平的血药浓度^[12-13];奥氮平和舍曲林联用会导致清除率增加,与奋乃静或氟伏沙明联用会导致清除率降低^[14]。药物体内清除率的变化会影响奥氮平在体内的血药浓度,导致奥氮平实验室警戒浓度发生的概率不同。

本研究中,临床诊断对奥氮平实验室警戒浓度发生率有影响,不同临床诊断患者发生奥氮平实验室警戒浓度的概率依次为精神分裂症 > 双相情感障碍 > 焦虑抑郁 > 精神障碍 > 器质性精神障碍 > 其他。有研究报道,诊断为双相情感障碍和精神分裂症的患者可能服用更高剂量的抗精神病药物,与双相情感障碍患者(50%)及精神分裂症患者(34%)相比,仅有10%的抑郁症患者服用大剂量的抗精神病药物^[8,15]。剂量是奥氮平及其代谢物最重要的决定因素,故精神分裂症和双相情感障碍患者更易出现实验室警戒浓度,建议临床医师应综合考虑性别、剂量、合并用药及临床诊断对患者奥氮平血药浓度的影响。

3.2 临床药师对奥氮平实验室警戒值设置的思考

ARNAIZ等^[16]发现,奥氮平血药浓度与ADR呈正相关,血药浓度 > 23.28 ng/mL即可被确定为ADR的阳性预测因子。本研究中发现,奥氮平较高血药浓度ADR的发生率更高,奥氮平实验室警戒浓度组患者的ADR发生率为18.03%,远高于处于治疗浓度范围(7.76%)和低于治疗浓度范围(4.91%)的患者。2007年起,中国医院协会对关键实验室值的识别、处理和记录提出要求,即实验室应根据医院规模、诊断、治疗等相关参数设置警戒值,警戒值的建立应具有临床治疗参考价值^[17]。报告不适当的警戒值可能会导致精神科医师的信息过载,并可能浪费临床资源^[18]。基于此,临床药师开展回顾性研究,分析出现奥氮平实验室警戒值的患者的数据,对建立符合我院临床实际情况的奥氮平实验室警戒值十分必要。我院目前以AGNP推荐的100 ng/mL为奥氮平实验室警戒值,证据来源较高的药物浓度导致的严重ADR或中毒的个案报道或临床研

究^[19]。但出现奥氮平实验室警戒浓度不一定需要采取临床干预措施,本研究中出现奥氮平实验室警戒浓度的61例患者中,83.61%的患者未出现ADR,72.13%的患者无相应临床应答,与文献^[20]报道相符。

此外,本研究中有临床应答、无临床应答患者的警戒值分别为 (135.73 ± 10.92) ng/mL和 (113.47 ± 17.06) ng/mL,差异显著($P < 0.05$);未出现、出现ADR患者的警戒值分别为 (116.98 ± 17.84) ng/mL和 (133.43 ± 16.10) ng/mL,差异显著($P < 0.05$)。相对于目前的奥氮平实验室警戒值100 ng/mL,有临床应答和出现ADR的奥氮平实验室警戒浓度倾向于更高。还有研究认为,奥氮平实验室警戒浓度应为治疗参考浓度范围上限的2倍,即160 ng/mL^[21]。结合以上情况,考虑奥氮平实验室警戒值的设置可能稍低,但还需大量的临床研究进一步证实。提示临床药师定期总结实验室警戒值的特征有助于调整标准,也有助于完善常规治疗策略。

3.3 小结

女性、大剂量(> 20 mg/d)、单药治疗、精神分裂症患者出现实验室警戒浓度的风险可能更高,临床药师在开展药学服务时应重点监护此类患者。应设置合理的奥氮平实验室警戒浓度阈值以减少不必要的报告,我院奥氮平实验室警戒值设置可能稍低,应定期进行分析,有助于制订出更加精确、敏锐的个体化警戒值,以优化临床诊疗流程和治疗策略。

参考文献

- [1] 张少川,陈志祥,黄秋燕,等. 从空间质量评价分析神经精神科治疗药物监测的发展现状[J]. 中国药房,2019,30(1):136-140.
- [2] QI YJ, LIU GX. Ultra - Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry for Simultaneous Determination of Antipsychotic Drugs in Human Plasma and Its Application in Therapeutic Drug Monitoring[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15:463-479.
- [3] MEFTAH AM, DECKLER E, CITROME L, et al. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research [J]. Postgrad Med, 2020, 132(1):80-90.
- [4] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, 等. 神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017版[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(2):97-118.
- [5] EUGENE AR, MASIAK J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2 - receptor occupancy [J]. Nord J Psychiatry, 2017, 71(6):417-424.
- [6] ZANGER UM, SCHWAB M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1):103-141.
- [7] TVEITO M, HOISETH G, HASLEMO T, et al. Impact of age and gender on paliperidone exposure in patients after administration of long - acting injectable formulations: an observational study using blood samples from 1 223 patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(8):1201-1208.
- [8] WANG ZZ, DENG SH, LU HY, et al. Effect of venlafaxine dosage, valproic acid concentration, sex, and age on steady state dose - corrected concentrations of venlafaxine and O - desmethylvenlafaxine: A retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data in a Chinese population [J]. Hum Psychopharmacol, 2020, 35(3):e2733.
- [9] BISHARA D, OLOFINJANA O, SPARSHATT A, et al. Olanzapine: a systematic review and meta - regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response [J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33(3):329-335.
- [10] PATRICHI B, TĂPOI C, ROGOJINAŢ RŞ, et al. Antipsychotic polypharmacy in adult patients diagnosed with schizophrenia: A retrospective study [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5):1225.
- [11] LÄHTEENVUO M, TIIHONEN J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations [J]. Drugs, 2021, 81(11):1273-1284.
- [12] DENG SH, WANG ZZ, LU HY, et al. A Retrospective Analysis of Steady - State Olanzapine Concentrations in Chinese Patients Using Therapeutic Drug Monitoring: Effects of Valproate and Other Factors [J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(4):636-642.
- [13] TVEITO M, SMITH RL, HØISETH G, et al. The Effect of Valproic Acid on Olanzapine Serum Concentration: A Study Including 2 791 Patients Treated With Olanzapine Tablets or Long - Acting Injections [J]. J Clin Psychopharmacol, 2019, 39(6):561-566.
- [14] ZANG YN, DONG F, LI AN, et al. The Impact of Smoking, Sex, Infection, and Comedication Administration on Oral Olanzapine: A Population Pharmacokinetic Model in Chinese Psychiatric Patients [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(3):353-371.
- [15] ADESOLA A, ANOZIE I, EROHUBIE P, et al. Prevalence and correlates of "high dose" antipsychotic prescribing: findings from a hospital audit [J]. Ann Med Health Sci Res, 2013, 3(1):62-66.
- [16] ARNAIZ JA, RODRIGUES - SILVA C, MEZQUIDA G, et al. The usefulness of Olanzapine plasma concentrations in monitoring treatment efficacy and metabolic disturbances in first - episode psychosis [J]. Psychopharmacology (Berl), 2021, 238(3):665-676.
- [17] 张少川,陈志祥,黄秋燕,等. 血清锂浓度水平及危急值在精神科的应用[J]. 医药导报, 2021, 40(6):806-810.
- [18] WANF ZL, DU LZ, CHEN YY, et al. Analysis of the characteristics and management of critical values in a newborn tertiary center in China [J]. World J Pediatr, 2017, 13(1):49-56.