

· 论著 ·

基于治疗药物监测的老年患者的奥氮平血药浓度影响因素分析*

陈芳静卉* 吴荣艳 郑志强

赣州市第三人民医院检验科(江西 赣州 341000)

【摘要】目的 基于治疗药物监测分析老年患者的奥氮平血药浓度影响因素。方法 选择2022年9月至2023年8月本院服用奥氮平的老年患者300例作为研究对象，测定患者血清奥氮平血药浓度，逐个分析肝功能、肾功能、消化道功能、日剂量、给药剂型、联合用药情况及吸烟情况对应的奥氮平血药浓度达标数与达标率。根据获得的血药浓度达标情况分析患者上述情况与血药浓度的关系，找出奥氮平血药浓度影响因素，为临床个体化给药提供依据。结果 共收集到老年患者300例的奥氮平血药浓度监测数据，平均血药浓度为(41.17±12.88) ng/mL，其中154例(51.33%)在参考范围之内，146例(48.67%)低于参考范围或高于参考范围，奥氮平血药浓度不达标率为48.67%(146/300)。Logistic回归分析显示，用药剂量<20mg/d、肝功能异常、联合使用丙戊酸钠和吸烟是老年患者的奥氮平血药浓度的影响因素($P<0.05$)。结论 基奥氮平血药浓度不达标率较高，主要受到用药剂量<20mg/d、肝功能异常、联合使用丙戊酸钠和吸烟等因素的影响。因此，在临床实践中应注意个体化给药策略，以提高老年患者奥氮平治疗效果为目标。

【关键词】奥氮平；血药浓度；影响因素

【中图分类号】R971.4

【文献标识码】A

【基金项目】赣州市科技计划项目(GZ2022ZSF294)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.049

Analysis of Factors Influencing the Blood Concentration of Olanzapine in Elderly Patients Based on Therapeutic Drug Monitoring*

CHEN Fang-jinghui*, WU Rong-yan, TAN Zhi-qiang.

Laboratory Department, The Third People's Hospital of Ganzhou City, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Abstract: *Objective* To analyze the influencing factors of olanzapine blood concentration in elderly patients based on therapeutic drug monitoring. *Methods* 300 elderly patients who took olanzapine in our hospital from September 2022 to August 2023 were selected as the research subjects. The serum olanzapine blood concentration of the patients was measured, and the number and compliance rate of olanzapine blood concentration corresponding to liver function, kidney function, gastrointestinal function, daily dose, administration type, combination therapy, and smoking were analyzed one by one. Based on the obtained blood drug concentration compliance, analyze the relationship between the patient's above situation and blood drug concentration, identify the factors affecting the blood drug concentration of olanzapine, and provide a basis for individualized clinical administration. *Results* monitoring data on the blood concentration of olanzapine were collected from 300 elderly patients, with an average blood concentration of (41.17±12.88) ng/mL, of which 154 cases (51.33%) were within the reference range, 146 cases (48.67%) were below or above the reference range, and the failure rate of olanzapine blood concentration was 48.67% (146/300). Logistic regression analysis showed that drug dosage<20mg/d, abnormal liver function, combined use of sodium valproate, and smoking were the influencing factors of olanzapine blood concentration in elderly patients ($P<0.05$). *Conclusion* The non-compliance rate of blood drug concentration of Kiozepine is relatively high, mainly influenced by factors such as medication dose<20mg/d, abnormal liver function, combined use of sodium valproate, and smoking. Therefore, in clinical practice, attention should be paid to individualized medication strategies with the goal of improving the therapeutic effect of olanzapine in elderly patients.

Keywords: Olanzapine; Blood Drug Concentration; Influence Factor

老年患者是全球人口结构中不断增长的一个重要群体，常常伴随着多种慢性疾病，需要接受长期治疗^[1]。在老年患者的治疗中，药物疗效和安全性的监测显得尤为关键。奥氮平是一种广泛用于治疗精神分裂症和双相情感障碍等精神疾病的药物，然而老年患者的生理特点可能对奥氮平的药代动力学产生重要影响^[2]。由于老年人的肝脏和肾脏功能普遍下降，药物的代谢和排泄能力可能减弱，导致药物在体内蓄积过多或清除过快，进而影响药物的疗效和安全性^[3]。因此，了解老年患者中奥氮平的血药浓度受何种因素影响，对于调整用药方案、确保疗效和降低药物不良反应具有重要意义。另外，老年患者常患有多种疾病，同时服用多种药物，这可能导致药物相互作用的发生。奥氮平与其他药物的相互作用可能会改变其在体内的代谢和清除过程，进而影响其血药浓度的波动性^[4]。因此，在研究奥氮平在老年患者中的血药浓度影响因素时，必须考虑到其他潜在的干扰因素，如合并用药情况、基础疾病状态等。本研究旨在通过分析老年患者奥氮平血药浓度的影响因素，为临床医师提供更加有效的药物监测和用药建议，以提高老年患者的治疗效果和生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年9月至2023年8月本院服用奥氮平的老年患者300例作为研究对象。

1.2 入选标准

纳入标准：服用奥氮平且年龄≥60周岁的患者；按医嘱服药后达稳态(5个半衰期)于检测当天用药前30分钟静脉采血后的住院患者；联合使用丙戊酸钠、肝药酶诱导剂、肝药酶抑制剂的患者；吸烟的患者。排除标准：服用奥氮平但年龄<60周岁的患者；未达稳态时检测的患者。

1.3 方法 患者用药5个半衰期后于下一次用药前30分钟静脉采血时，置于无抗凝剂的采血管中，Waters超高效液相色谱串联质谱系统(仪器型号：ACQUITY I-X)和试剂(杭州佰辰)，用高效液相色谱法(HPLC)测定患者血清奥氮平血药浓度。围绕年龄、用药剂量、肝功能、肾功能、消化道功能、日剂量、给药剂型、联合用药情况及吸烟情况对奥氮平血药浓度达标数与达标率的影响因素进行研究分析。

【第一作者】陈芳静卉，女，主管检验师，主要研究方向：检验方向。E-mail: chenfangjinghui@163.com

【通讯作者】陈芳静卉

1.4 统计学方法 选用SPSS 24.0分析数据，计数资料“n(%)”表达，以 χ^2 检验；计量资料“ $\bar{x} \pm s$ ”表达，以t检验；奥氮平血药浓度影响因素以Logistic回归分析；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基于治疗药物监测的老年患者的奥氮平血药浓度达标情况 共收集到老年患者300例的奥氮平血药浓度监测数据，平均血药浓度为(41. 17 \pm 12. 88) ng /mL，其中154例(51.33%)在参考范围之内，146例(48.67%)低于参考范围或高于参考范围，奥氮平血药浓度不达标率为48.67%(146/300)。

2.2 奥氮平血药浓度达标、不达标患者资料比较 两组用药剂量、肝功能、联合用药情况和吸烟情况比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 老年患者的奥氮平血药浓度的影响因素 Logistic回归分析显示，用药剂量 $< 20\text{mg/d}$ 、肝功能异常、联合使用丙戊酸钠和吸烟是老年患者的奥氮平血药浓度的影响因素($P < 0.05$)。见表2。

表1 奥氮平血药浓度达标、不达标患者资料比较n(%)

因素	不达标(n=146)	达标(n=154)	χ^2	P
年龄				
>75岁	25(17.12)	22(14.29)	0.457	0.499
≤ 75 岁	121(82.88)	132(85.71)		
用药剂量				
$< 20\text{mg/d}$	67(45.89)	40(25.97)	12.956	< 0.001
$\geq 20\text{mg/d}$	79(54.11)	114(74.03)		
肝功能				
异常	54(36.99)	26(16.88)	15.489	< 0.001
正常	92(63.01)	128(83.12)		
肾功能				
异常	32(21.92)	23(14.94)	2.441	0.118
正常	114(78.08)	131(85.06)		
消化道功能				
异常	36(24.66)	33(21.43)	0.441	0.507
正常	110(75.34)	121(78.57)		
给药剂型				
注射	32(21.92)	41(26.62)	0.901	0.342
口服	114(78.08)	113(73.38)		
联合使用				
丙戊酸钠				
是	29(19.86)	11(7.14)	10.494	0.001
否	117(80.14)	143(92.86)		
吸烟情况				
是	67(45.89)	35(22.73)	17.919	< 0.001
否	79(54.11)	119(77.27)		

表2 老年患者的奥氮平血药浓度的影响因素

影响因素	β	标准误	Wald	P值	OR	95%CI
用药剂量						
$< 20\text{mg/d}$	0.883	0.248	12.695	< 0.001	2.417	1.487-3.928
肝功能异常	1.061	0.275	14.882	< 0.001	2.890	1.685-4.954
联合使用丙戊酸钠	1.170	0.375	9.714	0.002	3.222	1.544-6.725
吸烟	1.059	0.254	17.372	< 0.001	2.884	1.752-4.745

3 讨论

奥氮平，也称作奥氮平片，是一种常用的抗精神病药物，主要用于治疗精神分裂症、双相情感障碍等精神疾病^[5]。在使用奥氮平时，医生通常会根据患者的情况调整药物剂量，以确保其在体内的血药浓度能够达到治疗效果所需的水平。在老年患者中，由于身体的生理功能下降、药物代谢和排泄能力减弱等因素，药物的代谢和药效可能会有所不同，在接受奥氮平等药物治疗时，可能需要更小剂量^[6]。同时，老年人的肝功能、肾功能以及其他器官功能可能已经减退，他们对药物的代谢和排泄能力相对较弱^[7]。因此，在治疗老年患者时，特别是对于使用奥氮平这类抗精神病药物的患者，监测血药浓度及其影响因素就显得尤为重要。本研究显示，共收集到老年患者300例的奥氮平血药浓度监测数据，平均血药浓度为(41. 17 \pm 12. 88) ng /mL，其中154例(51.33%)在参考范围之内，146例(48.67%)低于参考范围或高于参考范围，奥氮平血药浓度不达标率为48.67%(146/300)。通过监测血药浓度，可以更好地了解老年患者对奥氮平的药代动力学特点，避免药物积聚或药物相互作用引起的不良反应，从而提高治疗效果，确保老年患者获得安全有效的药物治疗。Logistic回归分析显示，用药剂量 $< 20\text{mg/d}$ 、肝功能异常、联合使用丙戊酸钠和吸烟是老年患者的奥氮平血药浓度的影响因素($P < 0.05$)。分析原因为：(1)用药剂量 $< 20\text{mg/d}$ ：药剂量过低会导致药物在体内的浓度无法维持在治疗水平，奥氮平在人体内的代谢速率是一个

复杂的动态过程，药物的剂量直接影响到药物在体内的浓度^[8]。当用药剂量低于 20mg/d 时，患者体内奥氮平的浓度可能无法达到治疗所需的水平，从而影响药效的发挥^[9]。奥氮平是一种口服给药的药物，低剂量使用可能导致药物在胃肠道吸收不足，使得药物未能充分进入血液循环，进而影响药物的疗效。药物在体内的浓度直接影响到酶的代谢速率，低剂量使用奥氮平可能导致酶系统没有得到充分激活，从而降低了奥氮平的代谢速率，最终导致血药浓度不达标。(2)肝功能异常：肝脏是人体内最主要的药物代谢器官之一，大部分口服药物在经过消化道吸收后都会经过肝脏首过效应，其中一部分药物会在肝脏中被代谢成为活性代谢产物，另一部分则被肝脏代谢成为无活性物质，再由肾脏排泄体外^[10]。而当患者的肝功能异常时，肝脏对奥氮平的代谢能力可能会受到影响，导致药物在体内停留时间延长或者代谢速率减慢，从而使血药浓度无法维持在治疗范围内。除了代谢之外，药物排泄也是影响血药浓度的重要因素之一。奥氮平在体内主要通过肾脏排泄，而肝功能异常可能间接地影响了奥氮平的排泄途径，患者肝功能异常时，可能会出现胆汁分泌减少或胆汁淤积等情况，进而影响到药物的排泄途径^[11]。如果奥氮平无法顺利排泄出体外，那么在体内的积累就会增加，从而导致血药浓度升高，甚至发生药物中毒的风险。(3)联合使用丙戊酸钠：丙戊酸钠与奥氮平之间存在药物相互作用。丙戊酸钠是一种抗癫痫药物，可以通过影响肝脏内细胞色素P450酶系统而加速药物代谢^[12]。奥氮平是一种抗精神病药物，也需要通过肝脏代谢来清除体内。当患者同时服用丙戊酸钠和奥氮平时，丙戊酸钠可能会促使肝脏更快地代谢奥氮平，导致奥氮平的血药浓度下降，从而影响治疗效果^[13]。(4)吸烟：奥氮平作为一种抗精神病药物，通常通过肝脏的代谢酶来进行代谢和排泄。然而，烟草中的化学物质会干扰这些代谢酶的正常功能，导致奥氮平的代谢速度变慢，从而使药物在体内的浓度无法达到理想水平^[14]。吸烟会影响奥氮平在体内的分布和循环。烟草中的化学物质会改变血管的扩张和收缩，影响血液流动速度，从而影响奥氮平在体内的分布和循环，可能导致奥氮平在某些组织或器官中的浓度过高或过低，进而影响药物的治疗效果^[15]。因此，医务人员在用进行用药管理时，应密切监测患者的血药浓度，并根据实际情况调整剂量，以确保患者获得最佳的治疗效果。同时，患者自身也需遵医嘱用药，注意饮食和其他药物的搭配，以提高奥氮平的疗效，并减少治疗过程中的安全隐患。

综上所述，奥氮平血药浓度不达标率较高，主要受到用药剂量 $< 20\text{mg/d}$ 、肝功能异常、联合使用丙戊酸钠和吸烟等因素的影响。因此，在临床实践中应注意个体化给药策略，以提高老年患者奥氮平治疗效果为目标。

参考文献

[1]程夏龙,张许来,吴晓平,等.阿立哌唑对老年痴呆伴精神障碍患者代谢影响及疗效与血药浓度相关性研究[J].中国药物警戒,2021,18(7):641-644.
[2]蒋合萍,张丽,周勇.血药浓度监测在精神分裂症患者的应用研究[J].四川医学,2020,41(9):942-946.
[3]牛梦溪,张红艳,仇琪.某三甲精神专科医院口服利培酮患者血药浓度监测结果分析[J].药物流行病学杂志,2023,32(7):721-729.
[4]金伟峰,翁颖,李萍,等.胶乳免疫比浊法在奥氮平和喹硫平药物浓度监测中的应用[J].检验医学,2022,37(11):1089-1092.
[5]王静,傅启伟,梁丁方,等.不同剂量奥氮平治疗脑器质性和躯体疾病或精神障碍患者的效果[J].西北药学杂志,2024,39(2):139-143.
[6]周广青,李昕,郭思维,等.基于治疗药物监测的老年患者替考拉宁血药浓度及疗效分析[J].中国药物应用与监测,2022,19(2):79-82.
[7]袁梦莹,潘婷,何霞,等.老年共病患者使用伏立康唑时药物基因型与血药浓度的相关性分析[J].中国临床药理学杂志,2023,39(8):1090-1094.
[8]马治涛,安会梅,王永前,等.精神分裂症患者奥氮平剂量校正血浆浓度的非遗传影响因素分析[J].神经疾病与精神卫生,2021,21(7):457-461.
[9]陈英颖,孙寒冰,许德河,等.奥氮平在精神分裂症患者中血药浓度/剂量的影响因素研究[J].中国药物应用与监测,2021,18(2):88-91.
[10]王毅奇,常璐瑶,付伟,等.基于治疗药物监测的氯磺吡啶剂量校正浓度影响因素分析[J].中国药房,2022,33(24):3020-3024.
[11]曹环恩,钟彩妮,钟易霖,等.129例奥氮平药品不良反应及血药浓度监测临床分析[J].中国药物警戒,2020,17(11):818-822.
[12]陈春武,梁燕,王曾晖,等.3种常见抗精神分裂药物的血药浓度分析[J].中国药物应用与监测,2020,17(6):360-363.
[13]王丽媛.奥氮平治疗精神分裂症的临床疗效及影响因素分析[J].中国科技期刊数据库·医药,2023(11):0058-0061.
[14]张培泽,郑俊峰,曹伟鹏,等.服用利福平后两个时间点监测血药浓度的研究[J].中国防痨杂志,2020,42(5):493-497.
[15]周谢海,夏清荣,单峰,等.某三甲精神病院利培酮血药浓度监测现状及其影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2021,41(23):2474-2477,2499.

(收稿日期: 2024-06-25)
(校对编辑: 姚丽娜)