

# 药师基于 TDM 在一例奥氮平超常量治疗精神病中的应用分析

张玉良 毛书琴 缪微微 申青 秦锦子

江苏省如皋市精神病防治医院 226500

(江苏省南通市卫生健康委员会课题 编号: YA0Z201915)

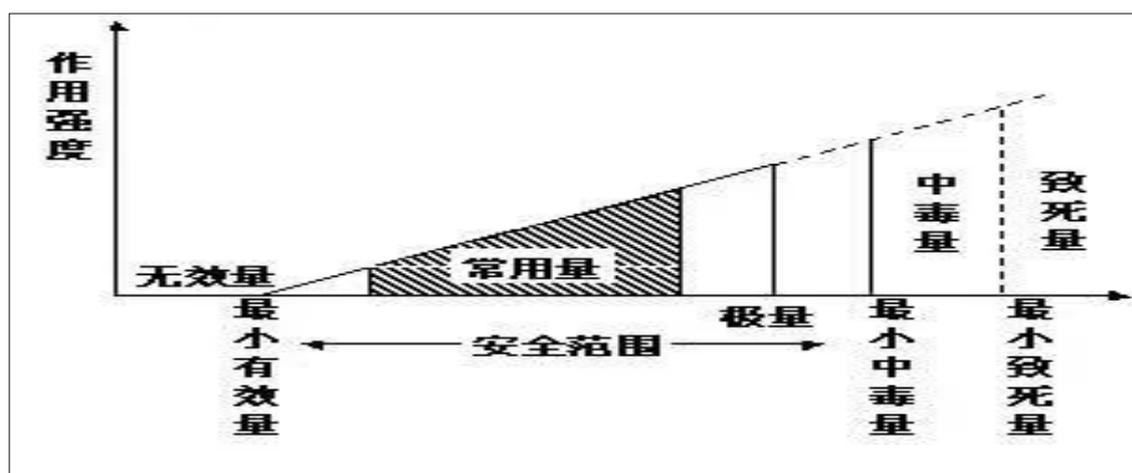
**目的:** 探讨药师基于 TDM(治疗药物监测)数据, 参与精神科住院病区查房、病情讨论, 在患者个体化精准药物治疗中的应用效果和价值。**方法:** 运用溯源法, 回顾一例精神病患者在住院期间, 药师借助 TDM 监测数据所处该药物治疗血液浓度安全范围区间位置, 建议床位医师大胆而谨慎予以奥氮平短期内超说明书常规药量(低于药物治疗极量)治疗、控制患者精神病症状的效果分析。**结果:** 药师基于 TDM 数据为依据, 根据监测数据所处该药物治疗血液浓度安全范围区间位置、结合该患者既往病史、身体状况、精神症状、治疗过程, 建议临床医生大胆而谨慎予以奥氮平短期内超说明书常规药量治疗(低于药物治疗极量), 控制患者精神病症状, 治疗效果明显好转。**结论:** 药师基于 TDM 在精神科个体化精准药物治疗中, 具有实用价值, 而且基于 TDM 数据, 可以正确、准确、客观评判床位医师给予患者“超说明书”用药的治疗方案的合理性, 在后期的医嘱点评中具有重要的支撑价值, 值得借鉴。

**关键词** 治疗药物监测 精准药物治疗 个体化给药 居家服药

正文

众所周知, 医师诊断患者疾病, 予以药物治疗, 仍然是当前和今后很长一段时间的主要手段或方法。至于医嘱每一位患者治病服药剂量的大小, 能否做到精准个体化、动态调整, 则至关重要。这不仅是关乎患者个体治病的安全有效性、经济舒适感, 也是关乎家庭甚至社会和谐、健康中国、持续发展的大事! 但是, 目前患者治病服药剂量主要还是由医师根据患者病情、借助某些仪器生化检查作出诊断, 结合医师个人和医疗行业多年临床经验、在药品法定说明书上的大众化的安全有效用药剂量范围内选定, 难以避免地存在着考虑不周、评判误差、量程自由、以及存在相对谨慎保守、自我保护思想的情况, 不能做到精准个体化足量动态调整用药, 从而增加治疗费用, 延迟治病疗程, 影响了患者治疗效果和生活质量。

近年来各地医疗机构积极开展治疗药物监测（TDM），药师和医生可以准确把握特定患者服药后某一时点某种药物血液浓度、恰当分析此浓度所处该药物安全有效范围的区段，从而心有成底地准确足量、甚至适当超出药物说明书的常规剂量上限、动态调整药量，以便及时恰当治疗疾病；同时也让药师和医生在事后医嘱点评中能准确评判医嘱给药剂量、即患者治疗方案的正确有效适宜性。



药物作用强度与用药剂量相关度示意图

近期，我们药师借助治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, 简称TDM），给予超常规药量成功治疗了一例精神病患者，现报告如下：

#### 1. 病例资料：

患者黄某平，住院号 20200735，男，61 岁，已婚。患者 48 年前受惊吓后出现精神失常，在南通某精神病医院住院治疗，诊断为“精神分裂症”，病情好转后出院居家服药。但是患者服药不规则、依从性不高，反复发病、病情变化、多次住院。先后使用氯丙嗪、利培酮、奥氮平、碳酸锂、无抽搐电休克等治疗，效果一般。

#### 2. 治疗过程：

患者 2020 年 10 月 27 日因精神病再次发作住入本院，对照 ICD-10 诊断为“双相情感障碍、目前伴有精神病性症状的躁狂发作”，予以奥氮平（江苏豪森药业）、丙戊酸镁缓释片（湖南湘中药业）口服，渐次调整药量分别至奥氮平 20mg/

日、丙戊酸镁缓释片 1.0g/日，均分两次服用；患者有高血压史 10 年，现服用抗高血压药调整、血压正常。

11 月 23 日，药师查阅电子病历，发现该患者服用奥氮平片用量多日已达说明书常用药量（2.5-20mg/日）范围的上限，与病区医师一起查房讨论交流治疗方案。现该患者精神症状较前虽略有好转，但仍部分存在，而综合考虑又不宜更换其他药物，遂建议再次检查患者现阶段奥氮平的血液药物浓度，根据检查结果来确定是否调整药量，医师采纳、医嘱采血送检。11 月 28 日，经杭州佰辰医学检验所有限公司采用国际领先的 UPLC-MS/MS 技术检测的报告（标本编号：13164006）显示：该患者奥氮平血液药物浓度为 38.04ng/ml，而奥氮平治疗精神疾病有效安全范围为 20.00-80.00ng/ml，仍处于中间偏下（见奥氮平血液浓度安全范围折线图）。药师与医师等讨论评估、结合患者既往病史、目前病情、本次药物浓度检测结果，依据奥氮平法定说明书相关内容、考虑到患者心脑肝肾功能状况良好，建议将患者每日服用奥氮平剂量调整为 25mg、分两次服药，丙戊酸镁缓释片用量暂不做调整，经上级医师和病区主任查房同意执行；并密切关注患者病情变化、注意药物不良反应、做好药物浓度跟踪监测、心脑肝肾功能血液生化检查等等。

**BIOZON** 杭州佰辰医学检验所检测报告单

检测项目: 精神类药物血药浓度检测

姓名: 黄伟平	门诊住院号: 20200735	送检医师: 毛书琴	临床诊断:
性别: 男	送检科室: 2-04	标本种类: 血清	病人类别:
年龄: 61岁	床号: 61	送检医院: 如皋市精神病防治医院	
电话:	标本编号: 13164006	备注:	

编号	项目名称	检测结果	参考范围	单位
	奥氮平	38.04	20.00-80.00	ng/mL

治疗参考浓度范围是基于群体的范围,并不一定适用于所有患者,因此,结果的解释应该由主治医师结合临床评估做个体化决策。

检验者: 吴阳松 审核者: 毛书琴 报告格式: 28\_A5  
 采样日期: 2020-11-24 接收日期: 2020-11-25 报告时间: 2020-11-26 16:57:52  
 联系地址: 杭州市西湖区石祥西路859号紫金创业园C座 联系方式: 4008885812 检验方法: LC-MS/MS  
 注意事项: 此报告仅对所测标本负责,如有疑问请在一周内与实验室联系! 第1页,共1页。 仪器型号: Waters Xevo TQD

**BIOZON** 杭州佰辰医学检验所检测报告单

检测项目: 精神类药物血药浓度检测

姓名: 黄伟平	门诊住院号: 20200735	送检医师: 毛书琴	临床诊断:
性别: 男	送检科室: 二病区	标本种类: 血清	病人类别:
年龄: 61岁	床号: 4	送检医院: 如皋市精神病防治医院	
电话:	标本编号: 13164061	备注:	

编号	项目名称	检测结果	参考范围	单位
1	奥氮平	63.48	20.00-80.00	ng/mL
2	丙戊酸	80.65	50.00-100.00	μg/mL

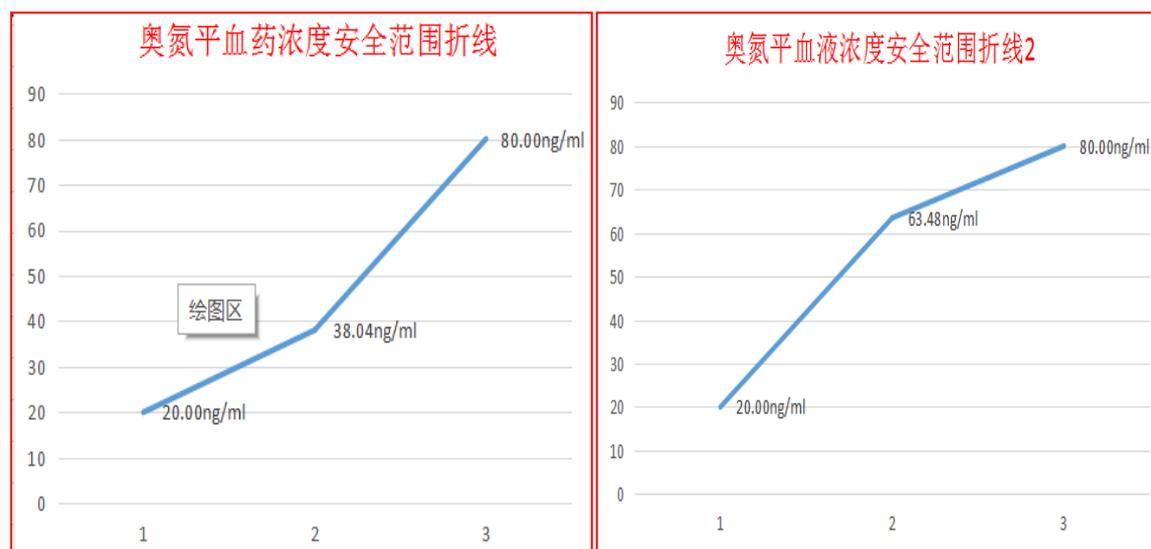
治疗参考浓度范围是基于群体的范围,并不一定适用于所有患者,因此,结果的解释应该由主治医师结合临床评估做个体化决策。

检验者: 吴阳松 审核者: 毛书琴 报告格式: 28\_A5  
 采样日期: 2020-12-14 接收日期: 2020-12-15 报告时间: 2020-12-16 17:12:53  
 联系地址: 杭州市西湖区石祥西路859号紫金创业园C座 联系方式: 4008885812 检验方法: LC-MS/MS  
 注意事项: 此报告仅对所测标本负责,如有疑问请在一周内与实验室联系! 第1页,共1页。 仪器型号: Waters Xevo TQD

### 3. 治疗结果:

12月17日,药师与临床医师等一起查房交流,发现该患者近期精神症状较前期明显好转,未发现药物不良反应,心脑肝肾功能血液生化跟踪检查正常,患者社会生活自理功能有所恢复。据12月16日的药物浓度检测报告(标本编号: 13164061)显示:奥氮平63.48ng/ml(安全有效范围20.00-80.00ng/ml)、丙戊酸80.65ng/ml(安全有效范围50.00-100.00ng/ml),均居中偏上(见奥氮平血液浓度安全范围折线2图),经集体讨论综合评估,认为目前治疗方案应该安全有效合理,暂予以维持、并密切观察;后期治疗药量依据患者病情变化、功能恢复进展、

血药浓度监测、心脑肝肾功能血液生化检查结果又作了动态调整、适时适当减量至20mg/日，于十多日后病情稳定好转、出院居家服药、回归社会。



#### 4. 讨论分析:

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, 简称 TDM) 是一门新兴的临床药理学分支学科, 在临床治疗中, TDM 通过高灵敏性的现代分析技术, 对患者体液样本中药物及相关活性代谢物的浓度进行定量分析, 以药代学和药效学理论为指导、结合临床指标, 确定某药物安全有效治疗浓度范围, 从而个体化动态调整患者药物治疗剂量, 确保用药安全足量有效, 又避免药物毒副作用, 为临床治疗个体化精准用药提供可靠依据。

奥氮平法定说明书表明: 在精神分裂症、双相情感障碍伴精神病发作、躁狂状态的治疗过程中, 可以根据患者的病情症状在 2.5-20mg/天范围内调整选用服药剂量; 建议仅在适当的临床评估后, 起始治疗剂量可超过推荐剂量以上, 加药间隔不少于 24 小时。停用奥氮平时应逐渐减少剂量<sup>[1]</sup>。奥氮平片服药后 3.2 小时 (1~4 小时) 达血浆峰浓度, 消除半衰期 ( $t_{1/2b}$ ) 平均 9 小时 (3.6~14.3 小时), 表观分布容积 ( $V_d$ ) 4.04~13.78L/kg, 组织结合率高。奥氮平片经肝脏代谢, 80% 以代谢物形式出现在尿和粪中, 主要代谢产物有氯氮平的 N-氧化物、N-去甲基氯氮平等<sup>[2]</sup>。患者服用奥氮平片后的各自血液浓度并不相同, 原因是药物间相互作用影响、及个体药物耐受性、药物体内动力学代谢、转化、排泄的时间、程度等各不相同, 因而药物有效治疗剂量、治疗效果反应肯定也因人而异。

目前医师习惯依据奥氮平药品说明书、临床用药剂量都在 2.5-20mg/日内凭经验选用，一般不考虑超出该范围。但我们药师借助血药浓度监测数据，经谨慎综合评估，及时建议大胆给予该患者短期间服用略超出奥氮平说明书上常用剂量范围的、低于极量（最小中毒量）的药物治疗，取得了满意效果。

由此可见，药师和医师依据血液药物浓度监测报告，可以相对准确地掌握给患者服药剂量大小对血药浓度数据变化的影响程度；反之，同样依据该患者此时血药浓度的大小，可知现在给药剂量的安全有效适宜性，从而心有成竹地及时给予患者精准足量（甚至适当超出常规范围药量、但低于极量）的个体化用药，从而提高治疗效果、缩短治疗时程、减少医疗费用、降低不良反应、加快患者功能恢复、早日回归社会、改善患者生活质量、促进社会和谐。

借助治疗药物监测手段、实时监测血药浓度的相关资料，既可以佐证当时治疗方案的科学性；也有利于药师和医师、及职能部门在事后恰当评判治疗方案的合理性，值得借鉴推广。

#### 参考文献：

【1】 【2】奥氮平片说明书，核准日期 2007 年 1 月 11 日，修改日期 2018 年 5 月 14 日。

**基金项目：**江苏省南通市卫生健康委员会课题，编号 YA0Z201915

作者：张玉良，江苏省南通市如皋精神病防治医院，  
13862760519, 770997856@qq.com, 大学文化，执业药师、执业中药师，主管药师，长期从事精神病药学服务、药事管理工作。正在主持开展南通市卫健委药学课题研究。