

氨咖黄敏胶囊对精神障碍患者感冒期间氯氮平血药浓度的影响^Δ

夏爽^{1*}, 曹世显¹, 李小新^{1#}, 张慧英², 付继勇³, 郭华⁴, 朱玉星⁵ (1. 驻马店市精神病医院临床药学部, 河南驻马店 463000; 2. 驻马店市精神病医院儿童青少年心理科, 河南驻马店 463000; 3. 驻马店市精神病医院综合外科, 河南驻马店 463000; 4. 驻马店市精神病医院精神科, 河南驻马店 463000; 5. 驻马店市精神病医院护理部, 河南驻马店 463000)

中图分类号 R971⁺.4; R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0416-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.007



摘要 目的:探讨氨咖黄敏胶囊对精神障碍患者感冒期间氯氮平血药浓度的影响。方法:回顾性收集2020年1月至2021年10月该院进行氯氮平稳定治疗并伴有感冒期间服用氨咖黄敏胶囊的44例精神障碍住院患者的病历资料,获取患者的性别、年龄、服药方案、联合用药和氯氮平血药浓度等信息,使用SPSS 25.0软件进行统计分析。结果:44例患者在合用氨咖黄敏胶囊后氯氮平血药浓度有不同程度的升高,基线期平均血药浓度为(444.23±289.24) ng/mL,干预期平均血药浓度为(621.43±375.23) ng/mL;白细胞计数(WBC)也出现了不同程度的升高,基线期WBC水平中位值为6.67×10⁹/L,感冒期WBC水平中位值为8.06×10⁹/L;12例患者发生了氯氮平血药浓度升高后的不良反应。结论:感冒期间使用氨咖黄敏胶囊对氯氮平血药浓度升高有影响,WBC水平升高不能显著影响氯氮平血药浓度。氨咖黄敏胶囊与氯氮平联合应用时,对氯氮平血药浓度的监测至关重要,以避免发生与氯氮平血药浓度相关的不良反应。

关键词 氨咖黄敏胶囊; 白细胞计数; 精神障碍; 氯氮平; 血药浓度

Effects of Paracetamol, Caffeine, Bovis Calculus Sativus and Chlorphenamine Maleate Capsules (Ankahuangmin Capsules) on Blood Concentration of Clozapine in Patients with Mental Disorder During Cold^Δ

XIA Shuang¹, CAO Shixian¹, LI Xiaoxin¹, ZHANG Huiying², FU Jiyong³, GUO Hua⁴, ZHU Yuxing⁵ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Zhumadian Psychiatric Hospital, Henan Zhumadian 463000, China; 2. Dept. of Child and Adolescent Psychology, Zhumadian Psychiatric Hospital, Henan Zhumadian 463000, China; 3. Dept. of General Surgery, Zhumadian Psychiatric Hospital, Henan Zhumadian 463000, China; 4. Dept. of Psychiatric, Zhumadian Psychiatric Hospital, Henan Zhumadian 463000, China; 5. Dept. of Nursing, Zhumadian Psychiatric Hospital, Henan Zhumadian 463000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Paracetamol, caffeine, bovis calculus sativus and chlorphenamine maleate capsules (Ankahuangmin capsules) on blood concentration of clozapine in patients with mental disorder during cold. **METHODS:** Medical records of 44 inpatients with mental disorders who underwent stable treatment with clozapine and took Paracetamol, caffeine, bovis calculus sativus and chlorphenamine maleate capsules (Ankahuangmin capsules) during cold from Jan. 2020 to Oct. 2021 in the hospital were retrospectively collected to obtain information on patients' gender, age, dosing regimen, drug combination and blood concentration of clozapine, and statistical analysis was performed by using SPSS 25.0. **RESULTS:** The blood concentration of clozapine increased to different degrees in 44 patients treated with Paracetamol, caffeine, bovis calculus sativus and chlorphenamine maleate capsules (Ankahuangmin capsules), the mean blood concentration was (444.23±289.24) ng/mL at baseline period and (621.43±375.23) ng/mL at intervention period; the white blood cell count (WBC) also increased to different degrees, the median value of WBC was 6.67×10⁹/L at baseline period and 8.06×10⁹/L at cold period; 12 patients experienced adverse drug reactions after blood concentration elevation of clozapine. **CONCLUSIONS:** The application of Paracetamol, caffeine, bovis calculus sativus and chlorphenamine maleate capsules (Ankahuangmin capsules) during the cold period

Δ 基金项目:河南省科技攻关资助项目(No. 202102310411)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:511748097@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:307221882@qq.com

has an effect on blood concentration elevation of clozapine, while the elevation of WBC could not significantly affect the blood concentration of clozapine. The monitoring on blood concentration of clozapine after drug combination of Paracetamol, caffeine, bovis calculus sativus and chlorphenamine maleate capsules (Ankahuangmin capsules) and clozapine is crucial to avoid adverse drug reactions related to blood concentration of clozapine.

KEYWORDS Paracetamol, caffeine, bovis calculus sativus and chlorphenamine maleate capsules (Ankahuangmin capsules); White blood cell count; Mental disorders; Clozapine; Blood concentration

西医认为,感冒主要是病毒感染所致,少数是细菌引起,症状以鼻塞、流涕、咳嗽、发热和头痛等为主。近年来,有案例报告感冒会对氯氮平的血药浓度产生影响^[1-4]。研究结果显示,感染因素与氯氮平血药浓度升高可能有一定关联,但这些文献只是根据病例进行的个案分析,没有大量样本支持。杜瑜等^[5]对 35 例精神障碍住院患者感冒前后的氯氮平血药浓度进行了比较,结果显示,感冒会引发氯氮平血药浓度升高,但是没有阐述感冒期间是否采取干预措施以及白细胞计算(WBC)是否改变等。感冒一般采用抗病毒、抗菌治疗^[6]。目前尚无有效的抗病毒药物治疗,一般以对症治疗为主。由于我院抗感冒药品种单一,临床使用主要以氨咖黄敏胶囊为主。因此,本研究结合我院实际情况,对我院联合应用氯氮平与氨咖黄敏胶囊的精神障碍患者资料进行回顾性分析,初步探讨氯氮平血药浓度升高的影响因素,为临床合理应用氯氮平提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集 2020 年 1 月至 2021 年 10 月于我院进行氯氮平稳定治疗并伴有感冒期间服用氨咖黄敏胶囊的精神障碍住院患者的病历资料。纳入标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)精神障碍的诊断符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)、国际疾病分类第 10 版(ICD-10)的诊断标准;(3)感冒的诊断符合《普通感冒规范诊治的专家共识》(2012 年)中的相关标准;(4)正在服用氯氮平治疗且其他联合用药未改变,氯氮平调整用药剂量至少 4 d 后[氯氮平半衰期($t_{1/2}$)为 12~16 h,血药浓度经 4~5 个 $t_{1/2}$ 可达稳态]于清晨给药前采样测定氯氮平血药浓度;(5)基线期、感冒期氯氮平服药剂量未改变,且有监测氯氮平血药浓度;(6)感冒患者均服用抗感冒药氨咖黄敏胶囊。排除标准:(1)联合应用影响氯氮平代谢的药物者,如氟伏沙明、红霉素;(2)无其他影响氯氮平稳态血药浓度的重大疾病者,如严重肝肾疾病等;(3)氯氮平血药浓度测定值为零的患者;(4)所监测的浓度非稳态谷浓度者。根据上述标准,共纳入 44 例住院患者,病程 5 个月至 34 年;平均年龄(34±10)岁(19~52 岁);其中男性 34 例,女性 10 例。

1.2 方法

1.2.1 数据提取:通过 LIS 系统获取精神障碍患者的病历资料,并收集相关信息。(1)人口学信息:姓名、性别、年龄和家庭住址;(2)疾病信息:病历号、科室、疾病诊断、发病症状和病程;(3)用药信息:联合用药、药品名称、药品生产厂家、服药剂型和服药时间;(4)实验室检查:氯氮平血药浓度、血常规、生化指标、甲状腺功能和催乳素水平;(5)其他:与氯氮平血药浓度升高相关的不良反应以及处置方法。

1.2.2 氯氮平血药浓度的测定和质量控制:采用 FLC-2801 型全自动二维液相色谱仪(湖南德米特仪器有限公司,LC-20A 液相色谱部件为日本 Shimadzu 公司制造)进行氯氮平的日常血药浓度检测,使用配套检测试剂、定标液和质控品。室内质控每分析批次随行有质控样品,质控样品测定结果偏差均<15%;室间质控方面,参加英国政府化学家实验室开展的抗精神病药物能力验证活动,成绩合格。

1.3 统计学方法

对年龄、性别、诊断、服药时间、日服药剂量、氯氮平血药浓度、实验室检查异常值和不良反应类型等信息进行描述性统计。采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,在描述性分析中,对于连续变量,若符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述;若不符合正态分布,则采用中位数描述。采用 χ^2 检验、 t 检验(符合正态分布)或者非参数检验(不符合正态分布)进行感冒前后氯氮平血药浓度、WBC 等指标水平的比较, $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的疾病诊断和用药情况

44 例住院患者中,疾病诊断为精神分裂症的有 40 例,双相情感障碍 4 例;感冒症状以鼻塞、流涕为主,发热 2 例,WBC 水平升高 16 例;所用氯氮平均为口服制剂,日服用剂量为 50~350 mg;抗感冒药为氨咖黄敏胶囊,按药品说明书使用方法 1 日 3 次、1 次 2 粒服用,平均使用时间为(10±5) d,未联合应用抗菌药物。

2.2 基线期与感冒期氯氮平血药浓度比较

感冒期内,患者的氯氮平血药浓度出现了不同程度的升高,其中基线期平均血药浓度为(444.23±289.24) ng/mL,感冒期平均血药浓度为(621.43±375.23) ng/mL。根据氯氮平有效血药浓度参考值范围及不良反应发生时的氯氮平血药浓度,将患者的氯氮平血药浓度分为 4 个区间,感冒前后氯氮平血药浓度及剂量校正后血药浓度/剂量比(C/D)的具体分布情况见表 1。采用配对样本 t 检验比较基线期与感冒期氯氮平血药浓度的差异,结果显示,感冒期氯氮平血药浓度较基线期显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.3 WBC 变化对氯氮平血药浓度的影响

不同的感冒类型下,WBC 水平或正常或降低或升高。本研究中,患者未出现 WBC 水平降低[<正常值下限($4.0 \times 10^9/L$)]的情况。基线期 WBC 中位值为 $6.67 \times 10^9/L$,感冒期 WBC 中位值为 $8.06 \times 10^9/L$ 。采用配对样本非参数检验比较基线期与感冒期 WBC 水平的差异,结果显示,感冒期的 WBC 水平较基线期显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。为了考察 WBC 水平对氯氮平血药浓度的影响,以其正

表 1 感冒前后氯氮平血药浓度分布情况

Tab 1 Distribution of blood concentration of clozapine before and after cold

血药浓度分布/(ng/mL)	基线期			感冒期		
	病例数	血药浓度/(ng/mL)	C/D 值/[ng/(mL·mg·d)]	病例数	血药浓度/(ng/mL)	C/D 值/[ng/(mL·mg·d)]
<350	20	200.95±79.66	1.57±0.61	14	227.79±66.62	2.23±0.99
350~600	12	457.33±75.80	1.87±1.02	9	460.33±57.56	2.26±1.01
>600~1 000	10	769.60±111.05	3.07±0.89	12	778.67±128.09	3.63±2.07
>1 000	2	1 175.50±19.09	4.02±19.09	9	1 185.20±169.26	4.02±0.73

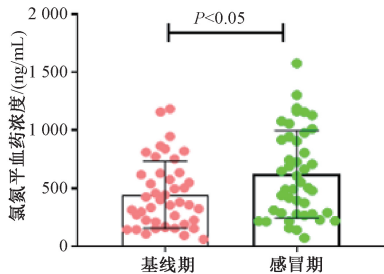


图 1 感冒前后氯氮平血药浓度分布

Fig 1 Distribution diagram of blood concentration of clozapine before and after cold

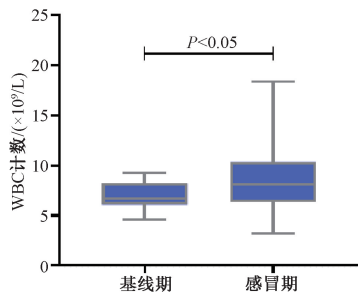


图 2 感冒前后 WBC 水平变化情况

Fig 2 Changes of WBC level before and after cold

常值上限 ($10.0 \times 10^9/L$) 为界限,将感冒前后 WBC 水平是否升高分为正常组和升高组,对氯氮平血药浓度的情况进行统计。采用 χ^2 检验比较两组氯氮平血药浓度升高的差异,结果显示,两组的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 患者不良反应发生情况及处置措施

由 44 例精神障碍患者的病程记录可见,排除患者基线期发生的不良反应,有 12 例患者在感冒期出现了不良反应,占 27.3%。不良反应以实验室检查结果异常和心电图异常为主,其次为神经性不良反应和自主神经性不良反应。针对上述常见的不良反应,临床上一般采取对症治疗的措施。由于催乳素水平略高于上限值,且患者未出现明显症状,故临床医师未给予处置。与氯氮平血药浓度升高相关的不良反应发生情况见表 2。

表 2 与氯氮平血药浓度升高相关的不良反应发生情况

Tab 2 Adverse drug reactions associated with clozapine level elevation

氯氮平血药浓度/(ng/mL)	不良反 应/例	不良反应临床表现	处置措施
<350	2	催乳素水平升高	未给予处置
350~600	3	心电图异常、便秘	联合应用普萘洛尔/通便胶囊
>600~1 000	5	心电图异常、催乳素水平升高、静坐不能和便秘	联合应用普萘洛尔/通便胶囊/苯海索
>1 000	2	催乳素水平升高、心电图异常和肝功能异常	联合应用普萘洛尔/氯氮平剂量减量

3 讨论

本研究结果表明,精神障碍患者在感冒期间的氯氮平血药浓度有所升高。氯氮平血药浓度存在个体差异,会受到如年龄、性别、种族、吸烟状况、药物相互作用及药动学相关基因多态性等因素的影响^[7-11]。氯氮平血药浓度的变化与细胞色素 P450 酶 (CYP) 有关。CYP1A2 酶是氯氮平经 N-去甲基化和 N-氧化 2 种方式代谢的主要决定因素,该酶活性将直接影响患者体内氯氮平的血药浓度^[12-13]。氨咖黄敏胶囊成分为对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏和人工牛黄,根据目前的报道,只有咖啡因能对氯氮平血药浓度造成一定影响^[14-17]。因为咖啡因和氯氮平时同时主要由 CYP1A2 酶代谢,两者可能会产生相互竞争抑制而引起氯氮平血药浓度升高。因此,导致氯氮平血药浓度升高的原因很可能是因为氨咖黄敏胶囊里含有的咖啡因成分。

本研究通过比较 44 例患者感冒前后历次血常规检查结果,发现 14 例患者在感冒期 WBC 水平最高的同时氯氮平血药浓度也到达了最高值,怀疑 WBC 水平升高对氯氮平血药浓度有影响。因此,对基线期与感冒期的 WBC 水平进行了比较,并对 WBC 水平升高、WBC 水平正常是否对氯氮平血药浓度升高有影响进行分析。结果显示,患者感冒期的 WBC 水平较基线期显著升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$);但是, WBC 水平升高组与 WBC 水平正常组患者的氯氮平血药浓度比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。于是得出初步结论,患者感冒期 WBC 水平升高可能受感染因素的影响,其改变不影响氯氮平血药浓度。

氯氮平引发的相关药品不良反应类型众多,涉及心血管系统、血液系统、代谢系统以及神经系统,加之患者在氯氮平药动学、药效学上存在个体差异,导致氯氮平所致不良反应发生率居高不下^[18-19]。Clark 等^[20]对 40 例氯氮平血药浓度升高的患者进行系统评价,发现最常见的不良反应为镇静或谵妄,其次为言语、步态障碍等其他神经系统症状,癫痫发作、中性粒细胞减少和死亡等严重不良反应较少见。本研究中,患者发生精神或神经性不良反应较少,常见的是实验室和体格检查方面的异常,考虑可能与患者基线期氯氮平合用药物有关。例如,丙戊酸钠作为情感稳定剂,在使用过程中有可能掩盖氯氮平血药浓度升高引起的癫痫发作;基线期使用苯海索仍对干预期发生的运动障碍有效等。

综上所述,感冒期间使用氨咖黄敏胶囊对氯氮平血药浓度升高有影响,感冒过程中服用氨咖黄敏胶囊后,在没有临床毒性迹象的情况下,可能也会出现意料之外的氯氮平血药浓度升高,因此,应实时监控氯氮平血药浓度,同时根据血药浓度监测结果以及患者临床表现调整氯氮平的给药剂量和方案,以达到有效治疗浓度或避免相关不良反应的发生,减少其对患者带来

的伤害。在本研究的基础上,课题组未来还需继续扩大样本量,收集精神障碍患者感冒期间的相关信息,进一步印证或补充本研究的相关结论,为临床合理应用氯氮平提供参考依据。

参考文献

[1] DE LEON J, DIAZ F J. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003, 27(6): 1059-1063.

[2] DE LEON J. Respiratory infections rather than antibiotics may increase clozapine levels: a critical review of the literature[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(8): 1144-1145.

[3] RUAN C J, ZHANG X L, GUO W, et al. Two cases of high serum clozapine concentrations occurring during inflammation in Chinese patients[J]. Int J Psychiatry Med, 2018, 53(4): 292-305.

[4] SCHORETSANITIS G, RUAN C J, ROHDE C, et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(2): 145-149.

[5] 杜瑜,王森,陈彬彬. 上呼吸道感染对精神分裂症患者氯氮平血药浓度的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16): 1710-1713.

[6] 王莹. 感冒[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(12): 6-8.

[7] 宋炜宸,禹顺英. 抗精神病药物个体差异的全基因组关联分析研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(11): 697-701.

[8] TSUDA Y, SARUWATARI J, YASUI-FURUKORI N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine [J]. BMJ Open, 2014, 4(3): e004216.

[9] 庄红艳,刘珊珊,杜海霞,等. 合并用药对氯氮平血药浓度的影响文献综述[J]. 中国药业, 2021, 30(21): 119-123.

[10] 刘克锋,乔高星,张旭锋,等. CYP1A2 基因多态性对抗精神病药物血药浓度影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2020, 31(14): 1770-1777.

[11] 陈颖,李琰,谭兴起,等. 氯氮平药物基因组学研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(5): 314-317.

[12] JAQUENOUD SIROT E, KNEZEVIC B, MORENA G P, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(4): 319-326.

[13] 陈颖,李琰,刘曼华,等. CYP1A2、CYP2D6 和 CYP2C19 基因多态性与氯氮平及其代谢物血药浓度的相关性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(18): 1855-1859.

[14] HÄGG S, SPIGSET O, MJÖRNDAL T, et al. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 49(1): 59-63.

[15] RAASKA K, RAITASUO V, LAITILA J, et al. Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 94(1): 13-18.

[16] CARRILLO J A, HERRAIZ A G, RAMOS S I, et al. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients[J]. J Clin Psychopharmacol, 1998, 18(4): 311-316.

[17] 王传跃,欧阳东生,周宏灏,等. 咖啡因试验与氯氮平体内代谢的相关性[J]. 中国临床药学杂志, 2000, 9(3): 149-152.

[18] 梁锦锋,王春婷,陈志根. 274 例氯氮平片致不良反应病例分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(9): 542-545.

[19] BABKINA A S, GOLUBEV A M, DMITRIY S, et al. Clozapine: mechanisms of toxicity and side effects[J]. Gen Reanimatol, 2018, 14(2): 35-45.

[20] CLARK S R, WARREN N S, KIM G, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review[J]. Schizophr Res, 2018, 192: 50-56.

(收稿日期:2022-07-18 修回日期:2022-12-30)

(上接第 415 页)

[4] CHEN S H, YUAN T M, ZHANG J, et al. Remimazolam tosilate in upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(2): 474-481.

[5] 中华医学会消化内镜学分会,中华医学会麻醉学分会. 中国无痛苦消化内镜应用指南(2013)[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(1): 32-36.

[6] SAHINOVIC M M, STRUYS M M R F, ABSALOM A R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1539-1558.

[7] 拾翠翠,孙剑,张玉凤. 瑞马唑仑在儿童无痛胃镜检查中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2918-2922.

[8] WANG M, ZHAO X, YIN P F, et al. Profile of remimazolam in anesthesiology: a narrative review of clinical research progress[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 3431-3444.

[9] LEE A, SHIRLEY M. Remimazolam: a review in procedural sedation[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1193-1201.

[10] LEE J M, PARK Y, PARK J M, et al. New sedatives and analgesic drugs for gastrointestinal endoscopic procedures[J]. Clin Endosc, 2022, 55(5): 581-587.

[11] LOHMER L L, SCHIPPERS F, PETERSEN K U, et al. Time-to-event modeling for remimazolam for the indication of induction and

maintenance of general anesthesia[J]. J Clin Pharmacol, 2020, 60(4): 505-514.

[12] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉学组. 中国老年患者围术期麻醉管理指导意见[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35(10): 870-881, 901.

[13] 王倩,王茂华,杨天爽,等. 不同剂量瑞马唑仑复合丙泊酚应用于无痛胃镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(2): 163-166.

[14] GUO J, QIAN Y T, ZHANG X J, et al. Remimazolam tosilate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 180.

[15] DOI M, HIRATA N, SUZUKI T, et al. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial [J]. J Anesth, 2020, 34(4): 491-501.

[16] 孙虎,王涛,徐志新,等. 瑞马唑仑用于老年患者胃镜检查镇静的有效剂量及不良反应分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(5): 332-335.

[17] 葛倩,赵世凌,王英伟,等. 不同剂量瑞马唑仑用于老年患者无痛胃镜诊疗的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(3): 275-278.

(收稿日期:2022-11-04 修回日期:2022-12-13)