

## · 案例讨论 ·

# 精神分裂症合并肺结核患者用药监护 1 例

郑财济, 沈小丹, 李裕基\*

(深圳市精神卫生中心/深圳市康宁医院, 广东 深圳 518020)

\*通信作者: 李裕基, E-mail: gdsxd2016@163.com)

**【摘要】** 本文报道 1 例精神分裂症合并肺结核患者接受氯氮平联合利福平治疗, 因利福平具有肝药酶诱导作用, 氯氮平血药浓度无法达到有效浓度, 患者仍存在被害妄想等精神症状, 停用利福平后, 氯氮平血药浓度在有效浓度范围内, 患者精神症状改善。通过分析精神分裂症合并肺结核患者的治疗方案, 本案例提示氯氮平与利福平可能存在相互作用, 以期为此类患者的治疗提供参考。

**【关键词】** 精神分裂症; 肺结核; 氯氮平; 利福平

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220507001

## Pharmaceutical care for patient with schizophrenia combined with pulmonary tuberculosis: a case report

Zheng Caiji, Shen Xiaodan, Li Yuji\*

(Shenzhen Mental Health Center/ Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518020, China)

\*Corresponding author: Li Yuji, E-mail: gdsxd2016@163.com)

**【Abstract】** This paper reported a case of schizophrenia combined with pulmonary tuberculosis treated with clozapine in combination with rifampicin. Due to the induction of hepatic drug enzyme of rifampicin, plasma concentration of clozapine could not reach the effective concentration and the patient still had psychotic symptoms such as persecutory delusion. After discontinuation of rifampicin, plasma concentration of clozapine were in the effective concentration range and the patient's psychiatric symptoms improved. By analysing the therapeutic regimen for the patient with schizophrenia combined with pulmonary tuberculosis, this case suggested a possible interaction between clozapine and rifampin, and provided a reference for the treatment of this type of patients.

**【Keywords】** Schizophrenia; Pulmonary tuberculosis; Clozapine; Rifampicin

精神分裂症是一种复杂而严重的精神障碍, 在全球范围内, 精神分裂症所导致的伤残调整寿命年为 1 340 万年<sup>[1]</sup>。精神疾病与结核疾病存在共同高危因素, 包括: 流浪者、药物滥用及酒精成瘾等, 且精神疾病患者比一般人群存在更高的暴露于感染性结核病的风险<sup>[2]</sup>, 精神分裂症患者的肺结核发病率较一般人群更高<sup>[3]</sup>。非典型抗精神病药物能有效降低精神分裂症患者的致残率, 但患者合并多种躯体疾病仍是影响该人群寿命的重要因素<sup>[4]</sup>。目前, 精神疾病合并肺结核患者的治疗面临着用药依从性低、易产生耐药性结核菌、精神症状迁延不愈等重大挑战。此外, 结核病患者常需要服用三联或四联抗结核药物, 其中一线抗结核药物包括异烟肼、

利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等<sup>[5]</sup>, 这些药物与非典型抗精神病药物如氯氮平存在明显的相互作用, 目前国内鲜有关于精神分裂症合并肺结核患者用药治疗方案监护案例的报道。故本文通过分析 1 例精神分裂症合并肺结核患者用药监护案例, 探讨针对此类患者的用药选择、时机、药物相互作用、药学监护等, 以期为广大临床工作者提供参考。

### 1 病 例

患者, 男性, 30 岁, 因“渐起疑人害 2 年, 伴凭空闻声、冲动 3 月”于 2018 年 6 月 21 日入科。患者 2015 年开始出现多疑、敏感, 不愿与外界交流, 疑人害, 未就诊。2017 年 7 月在当地手持啤酒瓶打砸附近 6 辆汽车的玻璃, 2017 年 9 月 1 日经我院诊断为精神分裂症, 2017 年 10 月 9 日-11 月 27 日在我院住院治疗, 住院期间予以利培酮 6 mg/d, 改良电休克治疗

基金项目: 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(项目编号: SZGSP013)

(Modified Electroconvulsive Therapy, MECT)12次,患者仍存在幻听、被害妄想。考虑疗效欠佳,于2017年11月6日换用奥氮平20 mg/d治疗。患者于2018年2月出现发热、咳嗽、咳痰,经专科医师会诊后确诊为继发性肺结核活动期,2018年2月23日起给予乙胺丁醇750 mg/d、吡嗪酰胺750 mg bid、异烟肼300 mg/d抗结核治疗,2018年5月,专科医师会诊后调整抗结核药物为乙胺丁醇750 mg/d、异烟肼300 mg/d。患者仍诉紧张、害怕,感觉周围不安全,疑人害,疑人议论,遂于2018年6月21日再次入科。体格检查:体温36.6℃,心率74次/min,呼吸20次/min,血压121/72 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心肺听诊未见异常,神经系统检查无阳性体征。胸部CT:双肺继发性结核。精神检查:神志清楚,定向准,交谈接触一般,问话可答,对答切题,承认既往有凭空闻声、被害妄想,表现安静,否认持续情感高涨或情绪低落体验,情感反应欠协调,自知力缺乏。辅助检查:血常规、电解质、肝肾功能、血糖血脂等基本正常。入院诊断:①偏执型精神分裂症;②继发性肺结核。治疗方案:继续予乙胺丁醇750 mg/d、异烟肼300 mg/d抗结核治疗,予奥氮平20 mg/d抗精神病治疗,2018年7月10日,患者仍有精神症状,考虑奥氮平已足量足疗程治疗,疗效不佳,故改为氯氮平50 mg bid治疗,7月20日氯氮平剂量增至300 mg/d,氯氮平血药浓度达974.8 ng/mL,超过氯氮平的警戒浓度,患者出现流涎较多,临床药师考虑与异烟肼有关,7月21日,降低氯氮平剂量至200 mg/d,8月1日,患者仍诉害怕,疑人害,将氯氮平加量至350 mg/d,8月1日-16日,氯氮平血药浓度在正常范围内,8月16日复查胸部CT显示:双肺继发型肺结核,部分病灶较前吸收好转,专科医师会诊后调整抗结核药物为异烟肼300 mg/d、利福平450 mg/d巩固治疗。8月28日,患者仍存在被害妄想,查氯氮平血药浓度仅为60 ng/mL,临床药师考虑可能与利福平有关,建议增加氯氮平剂量。10月24日,将氯氮平加量至600 mg/d,其血药浓度仍<100 ng/mL。临床药师和医师沟通后,决定先完成抗结核治疗,再监测氯氮平治疗效果,故10月25日起,将氯氮平每周减量50 mg。11月19日,患者抗结核治疗已足疗程,胸部CT结果显示,双肺病灶较前吸收,为肺结核稳定期,遂停用抗结核药。2019年2月1日,患者神志清楚,未诉不适,氯氮平剂量仅为400 mg/d,血药浓度达到1 063.9 ng/mL,故2月2日将氯氮平减量至300 mg/d并一直维持该剂量治疗,监测氯氮平血药浓度在有

效范围,患者精神症状好转,未再出现多疑、被害妄想等精神症状。

## 2 讨 论

依据《中国精神分裂症防治指南》<sup>[6]</sup>,当单一药物治疗无效时,可选用另一种不同作用机制的抗精神病药物。本案例患者诊断为精神分裂症,既往使用利培酮联合 MECT 治疗,疗效欠佳,故换用奥氮平。奥氮平为多受体作用药物,特异性地阻断 5-HT<sub>2A</sub>、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受体,还阻断毒蕈碱样胆碱 M<sub>1</sub>受体等,它对 5-HT<sub>2A</sub>受体的阻断作用大约是对 DA 受体阻断作用的 8 倍<sup>[7]</sup>,对改善幻觉、妄想等阳性症状及兴奋激越症状的效果较好。接受奥氮平治疗后,患者精神症状无缓解,疗效不佳。依据 2016 精神疾病的治疗反应和耐药性 (TRRIP) 工作组共识指南<sup>[8]</sup>,难治性精神分裂症的定义为患者接受每种抗精神病药物的治疗时长≥6 周,剂量≥氯丙嗪 600 mg/d 当量,且曾接受至少 2 种抗精神病药物足量足疗程治疗无效。考虑本例患者属于难治性精神分裂症,首选氯氮平。氯氮平具有激动 D<sub>1</sub>、5-HT<sub>1A</sub>受体,拮抗 5-HT<sub>2A</sub>受体等特点<sup>[9-10]</sup>,且氯氮平可以逆转 DA 受体超敏<sup>[11]</sup>。氯氮平的有效血药浓度为 350~600 ng/mL<sup>[12]</sup>,而血药浓度主要取决于患者服用氯氮平的剂量以及氯氮平在体内的代谢情况。本例患者同时服用抗结核药利福平和异烟肼。利福平属于肝药酶强诱导剂,主要诱导 CYP1A2 和 CYP3A4,异烟肼具有抑制 CYP1A2 的作用<sup>[13]</sup>,氯氮平主要通过 CYP1A2 代谢,其次通过 CYP3A4 等酶代谢<sup>[14]</sup>,三种药物存在明显的相互作用。基于以上情况,临床药师建议医师每周监测 1 次氯氮平血药浓度,根据血药浓度调整剂量。2018 年 7 月 20 日测得氯氮平血药浓度为 974.8 ng/mL,超过了氯氮平血药浓度的正常上限,临床药师考虑是异烟肼对 CYP1A2 的抑制作用,升高了氯氮平血药浓度。但由于 8 月 16 日开始使用利福平,其较强的肝药酶诱导作用导致氯氮平在剂量增至 600 mg/d 时,血药浓度仍低于 100 ng/mL。有案例报道了一例精神分裂症合并肺结核患者的治疗情况<sup>[15]</sup>:启用利福平后,患者氯氮平血药浓度下降,当氯氮平增至 1 000 mg/d,仍未达到有效血药浓度,患者精神症状恶化,停用利福平后,精神症状才完全缓解。故针对本例患者,决定在不更换抗结核药、抗精神病药的前提下,先完成抗结核治疗,再监测氯氮平治疗效果。

根据 2010 年 WHO 发布的《结核病治疗指南(第

4 版)》<sup>[16]</sup>:既往没有结核病治疗史的患者或服用抗结核药不足 1 个月的患者,推荐治疗药物利福平,疗程为 6 个月。国内发布的《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》<sup>[17]</sup>中,对于初治肺结核的患者,也推荐采用利福平治疗 6 个月。本例患者早期用药方案未包括利福平,临床药师认为不妥,抗结核治疗的用药宜遵循五大原则,故于 8 月 16 日加用利福平治疗 3 个月,以确保抗结核治疗能彻底杀灭结核杆菌,避免耐药结核产生。

综上所述,临床药师通过相关诊疗指南及查阅相关个案报告,结合患者基础疾病情况,从药物相互作用、血药浓度监测等方面,与临床医师共同参与药物治疗方案的制定,促进了临床合理用药。本案例提示:①精神分裂症和肺结核均属于慢性疾病,需要长期用药,不适宜的用药方案则会增加下一步药物治疗难度;②利福平是强肝药酶诱导剂,并与氯氮平存在明显的相互作用。在今后的临床工作中,对于此类患者的药物治疗,应明确药物之间的相互作用,并进行血药浓度监测,制定适宜的药物治疗方案。

## 参考文献

- [1] Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1195-1203.
- [2] Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB, et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness [J]. *Psychiatr Serv*, 2010, 61(9): 885-891.
- [3] De Hert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care [J]. *World Psychiatry*, 2011, 10(1): 52-77.
- [4] Kuo SC, Chen YT, Li SY, et al. Incidence and outcome of newly-diagnosed tuberculosis in schizophrenics: a 12-year, nationwide, retrospective longitudinal study [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 351.
- [5] 肖东楼, 赵明刚, 王宇. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 25-27.  
Xiao DL, Zhao MG, Wang Y. Guidelines for the implementation of tuberculosis prevention and control program in China (2008 edition) [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2009: 25-27.
- [6] 赵靖平, 施慎逊. 中国精神分裂症防治指南 [M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 49-55.
- [7] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 951-962.
- [8] Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia; Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(3): 216-229.
- [9] Remington G, Addington D, Honer W, et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults [J]. *Can J Psychiatry*, 2017, 62(9): 604-616.
- [10] Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 209(5): 385-392.
- [11] Kim DD, Barr AM, Honer WG, et al. Reversal of dopamine supersensitivity as a mechanism of action of clozapine [J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(5): 306-307.
- [12] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2011, 44(6): 195-235.
- [13] 谭守勇, 丁秀秀, 谭耀驹, 等. 异烟肼和利福平治疗方案对单耐异烟肼或利福平肺结核患者的治疗效果 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(12): 915-918.  
Tan SY, Ding XX, Tan YJ, et al. The therapeutic effect of regimens containing isoniazid and rifampicin for pulmonary tuberculosis with single isoniazid or rifampicin resistance [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2014, 37(12): 915-918.
- [14] Angelini MC, MacCormack-Gagnon J, Dizio S. Increase in plasma levels of clozapine after addition of isoniazid [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29(2): 190-191.
- [15] Gee S, Dixon T, Docherty M, et al. Optimising plasma levels of clozapine during metabolic interactions: a review and case report with adjunct rifampicin treatment [J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15: 195.
- [16] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines [M]. 4<sup>th</sup> edition. Geneva: World Health Organization, 2010: 2.
- [17] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 709-717.  
Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, General Practice Society of Chinese Medical Association, et al. Guideline for primary care of pulmonary tuberculosis (2018) [J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2019, 18(8): 709-717.

(收稿日期:2022-05-07)

(本文编辑:戴浩然)