

1996—2015年我院地高辛血药浓度监测情况及其影响因素分析

刘泽辉^{1*}, 胡欣^{2#}, 张亚同², 张碧华²(1.北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 2.北京医院药学部, 北京 100005)

中图分类号 R972^{·1} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1921-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.15

摘要 目的:分析北京医院(以下简称“我院”)地高辛血药浓度监测结果及其影响因素,为临床合理用药提供参考。方法:选择我院1996—2015年监测地高辛血药浓度的患者3 385例,采用荧光偏振免疫法测定其血药浓度,分析患者性别、年龄、给药剂量等因素对血药浓度的影响。结果:我院地高辛用药监测率从2002年的78.9%下降至2015年的37.2%,呈下降趋势。3 385次监测结果显示,地高辛平均血药浓度为 (1.05 ± 0.04) ng/ml;血药浓度在有效治疗范围 $(0.5 \sim 1.75)$ ng/ml内的有2 391例(占70.64%);女性患者平均血药浓度 $[(1.06 \pm 0.04)$ ng/ml]略高于男性患者 $[(1.05 \pm 0.04)$ ng/ml],但差异无统计学意义($P > 0.05$);患者年龄以 ≥ 70 岁为主,男、女性患者年龄均与血药浓度呈正相关[相关系数(r)分别为0.923、0.958, P 均为0.000 2];患者给药剂量与血药浓度不相关($r = 0.773$, $P = 0.125$)。结论:我院地高辛的使用日趋合理,其血药浓度主要受患者年龄的影响。临床应结合血药浓度监测结果及患者实际的临床症状,制订合理的个体化给药方案。

关键词 地高辛;血药浓度监测;合理用药;影响因素

Analysis of Blood Concentration Monitoring of Digoxin and Its Influential Factors in Our Hospital during 1996-2015

LIU Zehui¹, HU Xin², ZHANG Yatong², ZHANG Bihua²(1.Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2.Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze blood concentration monitoring data of digoxin in Beijing Hospital (called “our hospital” for short) and its influential factors, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: 3 385 patients underwent blood concentration monitoring of digoxin were selected from our hospital during 1996-2015. Blood concentration of digoxin was detected by fluorescence polarization immunoassay. The effects of patients’ gender, age, drug dose and other factors on blood concentration were analyzed. RESULTS: The rate of digoxin medication monitoring in our hospital decreased from 78.9% in 2002 to 37.2% in 2015, showing a descending tendency. Results of 3 385 times monitoring showed that average blood concentration of digoxin was (1.05 ± 0.04) ng/ml; blood concentration of 2 391 cases were in normal range $(0.5-1.75)$ ng/ml, accounting for 70.64%. Average blood concentration of digoxin in female patients $[(1.06 \pm 0.04)$ ng/ml] was slightly higher than in male patients $[(1.05 \pm 0.04)$ ng/ml], without statistical significance ($P > 0.05$). Most of patients were aged ≥ 70 years, and patients’ age was positively correlated to blood concentration [relative coefficient (r) were 0.923 and 0.958, both $P = 0.000 2$]; drug dose was not correlated with blood concentration ($r = 0.773$, $P = 0.125$). CONCLUSIONS: The application of digoxin become more and more reasonable in our hospital, and its blood concentration is influenced by patients’ age. Individual therapy regimens should be formulated according to blood concentration monitoring and clinical symptom of patients.

KEYWORDS Digoxin; Blood concentration monitoring; Rational drug use; Influential factors

取液,虽然挥干速度快,但提取液中血浆内源性杂质多,有可能对样品测定产生干扰。患者血浆中胺碘酮及其代谢产物去乙基胺碘酮的含量甚微,紫外检测器灵敏度不高,其他更简单、灵敏度更高的样品处理方法和检测方法有待探索。

参考文献

- [1] 刘学红,李相喜,李冉.抗心律失常药物胺碘酮[J].中国药业,2004,13(3):79.
- [2] 郭继鸿.胺碘酮的现代观点[J].临床心电学杂志,2007,16(2):143.
- [3] 谭蓉,杨继红,孙为民.去乙基胺碘酮:容易被忽视的影响胺碘酮临床使用质量的因素[J].药品评价,2014,11(4):15.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-85133824。E-mail: liuzehui@bjmu.edu.cn

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学实践及个体化药学服务。电话:010-85133824。E-mail: huxinbjyy@126.com

- [4] 林玳,吴晓薇,顾卓君.高效液相法测定胺碘酮血药浓度[J].中国医院药学杂志,2005,25(12):1 138.
- [5] 董军亚,岳继华,张继红.高效液相色谱法测定人血清中胺碘酮的浓度[J].武警医学院学报,2009,18(7):601.
- [6] 张清文,程民,董永华,等.HPLC法测定人血浆中胺碘酮浓度的临床研究[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(11):1 607.
- [7] 刘峰,黄华萍,李羲,等.2例胺碘酮致药物性间质性肺炎随访报告[J].中华肺部疾病杂志,2015,8(1):113.
- [8] 刘学红,郭瑞臣,李丕宝,等.胺碘酮及其活性代谢物的血药浓度与临床效应相关性评价[J].中国临床药学杂志,2006,15(4):240.
- [9] 赛格德大学.去乙基胺碘酮组合物[P].中国:CN20138003 1630,2015-02-18.

(收稿日期:2015-07-02 修回日期:2015-12-05)

(编辑:李 劲)

地高辛是临床治疗充血性心力衰竭药物的基石,具有正性肌力、负性频率、负性传导的作用,是目前用于治疗房颤和室性心动过速及慢性心力衰竭的常用药物^[1]。《MIMS 心血管疾病用药指南(第10版)》指出,地高辛可用于心排出量<4 L/min或心指数<2.54 L/(min·m²)、右心室明显扩张、基础心率>100次/min、合并心率偏快的房颤患者^[1],可明显改善患者心输出量、降低心室率。与其他正性肌力药物相比,地高辛可显著减轻心力衰竭患者恶化的症状、降低住院率,且不增加死亡率^[2]。地高辛治疗窗较窄,在怀疑地高辛中毒时需对其血药浓度进行监测,以作为判断地高辛中毒的重要指标,尤其对于慢性肾衰竭和体内电解质紊乱的患者^[2]。最新证据指出,地高辛有效治疗范围为0.5~1.75 ng/ml,发挥最大效果且毒性最小的最佳有效治疗范围为0.8~1.75 ng/ml^[3]。当血药浓度<0.5 ng/ml时,地高辛不完全起效;当血药浓度>1.75 ng/ml时,则易发生地高辛中毒。目前,国内地高辛血药浓度监测的相关文献统计的样本量多不足500例/次,且以5年内的样本为主,≥1000例/次的大样本统计分析及跨度≥10年的研究较少^[3-6]。本文回顾性地分析了北京医院(以下简称“我院”)1996—2015年3385次地高辛血药浓度的监测结果,探讨患者性别、年龄、剂量等因素对地高辛血药浓度监测的影响,以期地为地高辛中毒的预防和治疗、临床给药方案的调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

采用回顾性研究方法,通过查阅我院治疗药物监测(TDM)数据库,选择1996年1月—2015年6月进行地高辛血药浓度监测的患者共3385例,收集其性别、年龄、给药剂量及血药浓度监测结果等信息资料。

纳入标准:诊断为慢性心功能不全、严重左心衰、房颤和房性心动过速、肺部感染和肺源性心脏病合并右心衰且使用过地高辛并进行血药浓度监测的患者。排除标准:使用地高辛但并未进行血药浓度监测的患者;强心苷制剂中毒的患者;诊断为室性心动过速、心室颤动、梗阻型肥厚型心肌病的患者;患有预激综合征伴心房颤动或扑动的患者。

1.2 仪器和试剂

Architect 1000 SR型荧光偏振免疫分析仪(美国雅培制药有限公司);H1650-W型高速离心机、Vortex-5型涡旋混匀器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。地高辛试剂盒(批号:70092Q-200)、沉淀剂(Digoxin II,批号:02212B000)、标准曲线工作液(批号:42K06005)均购自美国雅培制药有限公司;质控液(美国伯乐公司,批号:57193)。

1.3 地高辛血药浓度的检测方法

患者于下次服药前静脉采血2~3 ml,置于干燥管中。采用荧光偏振免疫法(FPIA),按地高辛血药浓度监测的基本操作流程进行测定^[2]。试剂盒标准曲线质量浓度范围为0.3~5.0 ng/ml。低、中、高质量浓度(L、M、H)质控范围分别,0.75 ng/ml;0.50~0.95 ng/ml;1.50 ng/ml;1.30~1.75 ng/ml;3.50 ng/ml;3.15~3.85 ng/ml;灵敏度为0.2 ng/ml;血药浓度以0.50~1.75 ng/ml为有效治疗范围^[2]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对所得数据进行统计、分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用%表示。组间比较采用单因素假设检验或 t 检验;采用Pearson相关性分析分别考察不同性别患者地高辛血药浓度与年龄及剂量之间的相关性。 $P < 0.05$

表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料

我院1996—2015年进行地高辛血药浓度监测的患者共3385例。其中,住院患者3115例,占92.02%;门急诊患者270例,占7.98%,所占比例较小。患者所患疾病主要为冠心病、房颤、充血性心力衰竭、心律失常、心肌梗死等。患者分布于我院多个科室,其中冠心病重症监护病房(CCU)患者平均血药浓度最高,为(1.44±0.17)ng/ml;其次为抢救室与急诊病房患者,平均血药浓度分别为(1.19±0.05)、(1.16±0.18)ng/ml。神经外科病房患者地高辛平均血药浓度最低,为(0.60±0.45)ng/ml。心内科病房患者进行地高辛血药浓度监测的人数最多,共725例,占31.29%。监测地高辛血药浓度的科室分布见表1(仅统计了我院2002—2015年2317次血药浓度的监测结果,而1996—2001年由于相关临床资料的缺失,故无法统计该时间段血药浓度监测的科室分布)。

表1 2002—2015年我院地高辛血药浓度监测的科室分布($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Department distribution of digoxin blood concentration monitoring in our hospital during 2002-2015 ($\bar{x} \pm s$)

病房	n	构成比,%	平均血药浓度,ng/ml
特需病房	76	3.28	0.98±0.09
冠心病重症监护病房	169	7.29	1.44±0.17
心外科病房	141	6.09	0.89±0.09
心内科病房	725	31.29	1.06±0.05
神经内科病房	126	5.44	0.87±0.11
急诊病房	265	11.44	1.16±0.18
呼吸重症监护病房	106	4.57	1.11±0.15
呼吸内科病房	217	9.37	0.85±0.07
胸外科病房	337	14.54	1.01±0.07
泌尿外科病房	13	0.56	0.77±0.26
抢救室	7	0.30	1.19±0.05
妇科病房	14	0.60	0.90±0.29
神经外科病房	5	0.22	0.60±0.45
康复科病房	15	0.65	1.07±0.48
重症监护病房	35	1.51	1.13±0.30
普外科病房	62	2.68	0.72±0.10
中医科病房	3	0.13	1.25
风湿免疫内科病房	1	0.04	0.89
合计	2317	100	1.06±0.05

2.2 我院2002—2015年地高辛血药浓度的监测情况

统计我院2002—2015年使用地高辛患者的人数,以每年进行地高辛血药浓度监测的患者在其使用者总数中所占的比例来考察我院地高辛的用药监测率。结果显示,2002—2015年,我院地高辛用药监测率呈下降趋势。最新临床证据指出,只有在怀疑地高辛中毒时才需进行地高辛血药浓度的监测^[1],而我院地高辛用药监测率由2002年的78.9%降至2015年的37.2%,提示我院地高辛的使用日趋合理。我院2002—2015年地高辛用药监测率变化趋势图见图1(仅统计了我院2002—2015年的地高辛用药监测率,而1996—2001年由于相关临床资料的缺失,故无法统计该时间段的用药监测率)。

2.3 地高辛血药浓度监测结果

3385次监测结果显示,地高辛平均血药浓度为(1.05±0.04)ng/ml。其中,血药浓度为0.5~<0.8 ng/ml的患者共832例,占24.58%,平均血药浓度为(0.65±0.01)ng/ml;血药浓度

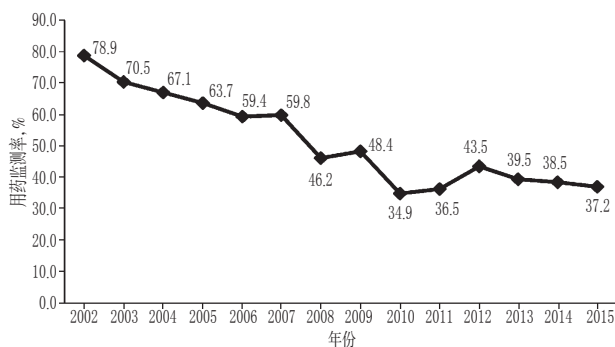


图1 我院2002—2015年地高辛用药监测率变化趋势图

Fig 1 Tendency of the rate of digoxin blood concentration monitoring in our hospital during 2002-2015

为0.8~1.75 ng/ml的患者共1 559例,占46.06%,平均血药浓度为(1.15±0.01)ng/ml;血药浓度>1.75 ng/ml的患者共363例,占10.72%,平均血药浓度为(2.59±0.16)ng/ml。地高辛血药浓度的监测结果见表2。

表2 地高辛血药浓度的监测结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Results of digoxin blood concentration monitoring ($\bar{x} \pm s$)

监测结果,ng/ml	n	构成比,%	平均血药浓度,ng/ml
0.3~<0.5	575	16.99	0.33±0.01
0.5~<0.8	832	24.58	0.65±0.01
0.8~1.75	1 559	46.06	1.15±0.01
>1.75	363	10.72	2.59±0.16
不在检测范围内	56	1.65	-
合计	3 385	100	1.05±0.04

注:“-”为未检测到

Note:“-”represents not detected

我院地高辛年平均血药浓度在0.96~1.48 ng/ml范围内波动,各年地高辛平均血药浓度均在有效治疗范围内(0.5~1.75

ng/ml)。我院1996—2015年地高辛平均血药浓度变化趋势图见图2。

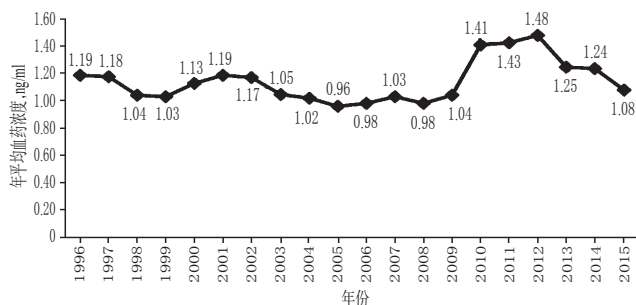


图2 我院1996—2015年地高辛平均血药浓度变化趋势图

Fig 2 The change trend of average blood concentration of digoxin in our hospital during 1996-2015

2.4 不同性别、年龄对地高辛血药浓度的影响

3 385例患者的平均年龄为(75.58±0.26)岁。其中,男性2 344例,占69.25%,平均年龄(77.47±0.31)岁,平均血药浓度为(1.05±0.04)ng/ml;女性1 041例,占30.75%,平均年龄(71.73±0.47)岁,平均血药浓度为(1.06±0.04)ng/ml。虽然女性患者平均血药浓度略高于男性患者,但t检验结果显示,两者比较差异无统计学意义($P=0.39>0.05$)。

患者的年龄以≥70岁为主。其中,男性患者以80~89岁的居多,共819例,占24.19%;女性患者以70~79岁的居多,共424例,占12.53%。男性患者平均血药浓度最高的年龄段为80~89岁,平均血药浓度为(1.10±0.14)ng/ml;女性患者平均血药浓度最高的年龄段为≥90岁,平均血药浓度为(1.20±0.08)ng/ml。不同性别、年龄对地高辛血药浓度的影响见表3(括号内的数字表示该年龄段使用该给药方案的患者例数,由于其例数较少,血药浓度结果未以 $\bar{x} \pm s$ 表示)。

Pearson相关性分析结果显示,男、女性患者年龄与地高辛

表3 不同性别、年龄、给药剂量对地高辛血药浓度的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of gender, age and drug dose on blood concentration of digoxin ($\bar{x} \pm s$)

性别	年龄,岁	n	平均血药浓度,ng/ml	给药方案				
				0.125 mg, qod	0.125 mg, qd	0.125 mg, bid	0.125 mg, qd与0.25 mg, qod交替	0.25 mg, qd或qod
男性	2 344		1.05±0.04	0.93±0.06	0.99±0.04	1.01±0.19	1.13±0.13	1.21±0.13
	<50	76	0.77±0.13	0.60±0.38	0.71±0.14	0.44(1)	0.85(2)	0.80±0.14
	50~59	108	0.91±0.14	1.17±0.95	0.76±0.11	0	0.76(4)	1.22±0.31
	60~69	317	0.99±0.17	0.70±0.27	0.81±0.07	0.74(4)	1.04±0.22	1.04±0.09
	70~79	578	1.05±0.12	0.94±0.16	1.01±0.07	1.27±0.45	1.17±0.25	1.14±0.17
	80~89	819	1.10±0.14	0.99±0.10	1.07±0.10	1.17±0.40	1.21±0.26	1.33±0.24
	≥90	446	1.08±0.13	0.89±0.09	1.07±0.07	1.08±0.23	0.97±0.29	1.07±0.18
女性	1 041		1.06±0.04	0.84±0.09	1.01±0.05	1.17±0.03	1.03±0.24	1.22±0.10
	<50	68	0.85±0.07	0.61±0.03	0.91±0.17	0	0	1.25±0.46
	50~59	59	0.94±0.27	1.14±0.59	0.88±0.20	0.63(1)	1.65(1)	1.13±0.48
	60~69	189	1.01±0.12	0.86±0.23	0.89±0.09	1.34(1)	1.03±0.50	0.96±0.15
	70~79	424	1.08±0.10	0.87±0.16	1.01±0.07	1.24(4)	1.16(4)	1.26±0.17
	80~89	235	1.12±0.14	0.74±0.23	1.15±0.11	1.13±0.08	0.87±0.67	1.38±0.27
	≥90	66	1.20±0.08	1.25(3)	1.21±0.20	0	1.36(2)	1.18±0.18
合计	3 385		1.05±0.04	0.90±0.07	1.00±0.04	1.06±0.14	1.10±0.16	1.21±0.12

血药浓度均呈正相关[相关系数(r)分别为0.923、0.958, P 均为0.000 2],提示随着患者年龄的增大,其体内地高辛血药浓度也会呈现升高的趋势,详见图3。

2.5 给药剂量对地高辛血药浓度的影响

本研究考察了地高辛“0.125 mg, qod”、“0.125 mg, qd”、“0.125 mg, bid”、“0.125 mg, qd与0.25 mg, qod交替”、“0.25

mg, qd或qod”等多种给药方案对血药浓度的影响,结果见表3。使用“0.125 mg, qd”方案血药浓度在有效治疗范围内的患者比例(52.3%)高于使用“0.125 mg, qod”方案的患者(46.6%),安全性较其他给药方案好。但Pearson相关性分析结果显示,给药剂量与地高辛血药浓度无明显相关性($r=0.773, P=0.125$)。

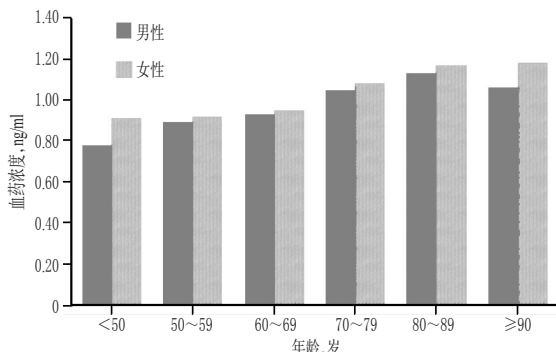


图3 男、女性患者地高辛血药浓度与年龄的相关性

Fig 3 Relationship between digoxin blood concentration of different gender patients and age

3 讨论

地高辛是一种治疗窗较窄的药物,可通过抑制心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶,使细胞内 Ca^{2+} 水平升高,从而发挥正性肌力作用;可提高心脏主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器的敏感性,使得抑制冲动的数量增加,进而使得中枢系统下的交感神经兴奋性减弱;地高辛能减少肾小管对钠的重吸收,使肾素分泌减少^[7]。地高辛在临床上常用于左心射血分数(LVEF) $<40\%$ 、心力衰竭且合并快速心室率的房颤患者,以控制其心室率^[8];也可用于已服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞药(ARB)和利尿药后症状持续加重的患者,一般不用于射血分数正常的心衰治疗。对于急性心力衰竭,地高辛仅在长期治疗的初始治疗阶段,发挥局部作用。对高血压、先天性心脏病引起的急慢性心力衰竭和心率失常的疗效较好,而对肺心病、心肌缺血、心肌炎等因素所致的心力衰竭疗效较差。地高辛治疗窗浓度为 $0.5\sim 1.75\text{ ng/ml}$,最佳有效治疗范围为 $0.8\sim 1.75\text{ ng/ml}$ ^[9]。当血药浓度 $>1.75\text{ ng/ml}$ 时,易出现地高辛中毒症状,需借助血药浓度监测来判断地高辛中毒的可能性。地高辛临床治疗方案按初始治疗量和地高辛维持剂量的不同分为快速洋地黄化和慢速洋地黄化两种给药方案,心房颤动通常需要快速洋地黄化来控制心室率^[9]。地高辛能缓解心衰症状,减少心衰患者住院率,但不能减低其死亡率^[1]。地高辛使用后可能出现期前收缩、折返性心律失常和传导阻滞及恶心、呕吐等胃肠道反应,还可能伴有如视觉异常、昏睡及精神错乱等神经系统症状。在患者低血钾、低血镁或甲状腺功能低下时使用地高辛,还易引发洋地黄中毒。但尽管如此,指南认为只有在怀疑地高辛中毒时才需进行地高辛血药浓度的监测^[1]。

3.1 我院地高辛用药监测率的变化

在3385例患者中,地高辛血药浓度 $<0.5\text{ ng/ml}$ 的患者有575例,占16.99%;血药浓度为 $0.5\sim 1.75\text{ ng/ml}$ 的患者为2391例,占70.64%;血药浓度 $>1.75\text{ ng/ml}$ 的患者有636例,占10.72%。2002—2015年我院地高辛用药监测率呈下降趋势,由2002年的78.9%下降至2015年的37.2%,提示我院地高辛的使用日趋合理。由1996—2015年我院地高辛平均血药浓度变化趋势图(图2)可见,各年平均血药浓度在 $0.96\sim 1.48\text{ ng/ml}$ 范围内上下波动,均处于地高辛有效治疗范围内。在临床上,地高辛中毒剂量和治疗窗范围十分接近,患者地高辛血药浓度超过有效治疗范围,极易发生地高辛中毒。所以通过血药浓度监测来预防患者地高辛中毒具有十分重要的意义。

3.2 性别对地高辛血药浓度的影响

由表2及图3可见,女性患者地高辛平均血药浓度较男性患者高,但这并不意味着较男性患者而言,女性患者更易出现地高辛中毒,且Flory JH等^[10]的研究也表明,女性患者使用地高辛的风险与男性患者无显著性差异,这与本文研究结果($P=0.39>0.05$)基本一致。提示不同性别患者的地高辛平均血药浓度没有明显差异,性别因素对地高辛血药浓度并无显著性影响。

3.3 年龄对地高辛血药浓度的影响

本研究统计了不同年龄对患者地高辛血药浓度的影响(见表2),Pearson相关性分析结果显示,男、女患者年龄与地高辛血药浓度均呈正相关(r 分别为0.923、0.958, P 均为0.0002),表明随着患者年龄的增加,其体内地高辛的血药浓度也随之升高,这可能与以下因素有关:首先,老年患者心肌组织退化,组织中 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性下降^[2],致使其对地高辛的敏感性增强,易使血药浓度增高以致中毒;其次,约50%的地高辛在体内与骨骼肌结合,老年患者由于肌肉组织减少,与地高辛的结合也相对减少,从而使外周血药浓度增高^[11];再次,老年患者因脏器的退行性改变,肝肾清除率降低,导致地高辛半衰期延长,从而发生药物蓄积以致中毒。

3.4 给药剂量对地高辛血药浓度的影响

快速洋地黄化通常在房颤时用来控制患者的心室率。但地高辛的替代药物对控制心室率也有效,故临床推荐地高辛在快速洋地黄化替代药物无效时才考虑使用^[12]。对于大多数患者,地高辛维持剂量为 $0.125\sim 0.25\text{ mg/d}$,qd^[12];对于慢性心衰患者,地高辛每日维持剂量要比控制心室率的患者少;对于急性心衰患者,给药剂量一般为 $0.0625\sim 0.25\text{ mg/d}$ 不等,血药浓度控制在 $0.8\sim 1.75\text{ ng/ml}$ 范围内为宜^[13-15]。如表3所示,本研究考察了“ 0.125 mg, qod ”、“ 0.125 mg, qd ”、“ 0.125 mg, bid ”、“ 0.125 mg, qd 与 0.25 mg, qod 交替”、“ 0.25 mg, qd 或 qod ”等多种给药方案,由Pearson相关性分析结果可知,随着给药剂量的增加,地高辛平均血药浓度也随之增加,但两者的相关性不显著($r=0.773$, $P=0.125$)。2263例患者使用“ 0.125 mg, qd ”方案,其平均血药浓度为 $(1.00\pm 0.04)\text{ ng/ml}$,在最佳有效治疗范围($0.8\sim 1.75\text{ ng/ml}$)内,与“ 0.125 mg, qod ”方案相比,血药浓度在有效治疗范围内的比例(52.3%)高于使用“ 0.125 mg, qod ”方案的患者(46.6%),故对慢性轻、中度心力衰竭患者,建议予地高辛“ 0.125 mg, qd ”治疗,以提高临床治疗的有效性及安全性。

3.5 内源性免疫活性物质对地高辛血药浓度的影响

近年来研究发现,人体血清中的地高辛免疫活性物质可与免疫分析法中的地高辛抗体产生交叉反应^[16]。正常人血清中含有少量的地高辛免疫活性物质,但其质量浓度要低于定量分析方法的检测限。有研究表明,近半数心衰患者血清中的地高辛免疫活性物质的质量浓度 $>0.26\text{ nmol/L}$,明显高于正常人,故可能会导致监测结果比真实血药浓度要高^[16]。因此在临床上,除考察地高辛血药浓度监测结果外,还应结合有无地高辛中毒症状,综合评价地高辛的临床疗效。

放射免疫分析法可检测人体内内源性免疫活性物质的质量浓度。该法是结合放射性同位素标记的高敏感性和免疫学抗体抗原血清反应的高特异性两大特点发展起来的在体外定量测定多种具有免疫活性微量物质的技术,即用放射性核素标记抗原后,使之与受检标本中的抗原共同竞争抗体,检测标记抗原抗体复合物的放射性强度,以此测定地高辛免疫活性物质的质量浓度^[17]。

3.6 联合用药地高辛血药浓度异常的分析

我院使用地高辛治疗的患者以老年人居多,而老年患者由于多种疾病共存,联合用药的状况十分普遍^[1]。而联合用药对地高辛血药浓度的影响较大,地高辛口服吸收后部分被肠内厌氧菌、双歧杆菌等细菌代谢为无强心作用的双氢地高辛和双氢地高辛苷元。所以当同时使用一些可抑制肠道菌群的药物时,便可一定程度地阻断地高辛的这一代谢过程,导致其血药浓度明显升高。卡维地洛、洛伐他汀、辛伐他汀、普萘洛尔及大环内酯类抗菌药物等均为磷酸蛋白抑制剂,而地高辛为P-糖蛋白(P-gp)的底物,这些药物可增加其在小肠的吸收及在肾脏的排泄,导致其血药浓度升高。另外,钙拮抗剂(如硝苯地平、尼索地平)在临床上常与地高辛联合用于治疗高血压合并左心衰,可改变地高辛的药动学特征,使其血药浓度上升^[18]。中药制剂如芪苈强心胶囊,也能显著增加地高辛血药浓度,使用芪苈强心胶囊的患者主要集中于心脑血管科,多用于慢性心衰的治疗,我院药师在临床使用中,发现该制剂与地高辛联合使用时,会导致地高辛血药浓度升高,但其作用机制尚不清楚,因此临床药师建议,医师应谨慎选择这两种药物的联合使用^[19]。

我院地高辛用药监测率逐年下降,表明疑似地高辛中毒的患者比例有所下降,地高辛的使用日趋合理。对慢性轻、中度心力衰竭患者,建议按“0.125 mg, qd”方案给药,以保证患者最大的安全性和有效性。对于地高辛血药浓度监测而言,内源性物质可能对监测结果产生一定的影响。对于联合用药,临床发现中药制剂(如芪苈强心胶囊)也可显著增加患者体内的地高辛血药浓度,临床应予以重视。近年来,我院地高辛年平均血药浓度在0.96~1.48 ng/ml范围内波动,其使用也趋于合理,这与我院积极开展TDM有关。地高辛治疗窗窄,患者个体化差异较大,应制订合理的个体化给药方案,以确保患者用药的安全性和有效性。

与内地高辛血药浓度监测的相关文献相比^[13-19],本研究有如下创新之处:(1)因只有在怀疑地高辛中毒时才需监测其血药浓度,故通过比较各年地高辛用药监测率来判断我院地高辛的临床使用是否合理;(2)通过绘制1996—2015年地高辛平均血药浓度变化趋势图来考察我院20年内高辛血药浓度监测的动态变化;(3)通过对比我院20年的血药浓度监测数据,较全面地考察患者性别、年龄、用药剂量对地高辛血药浓度的影响;(4)在实际临床工作中发现,内源性物质对地高辛血药浓度的测定有所影响,致使监测结果偏高,故临床上应结合实际症状来判断地高辛的给药剂量是否合理;(5)对于联合用药,我院研究发现中药制剂如芪苈强心胶囊,可显著增加患者地高辛血药浓度,在联合使用中药制剂时应注意。但对于联合用药、不良反应及内源性物质等因素对血药浓度的影响均缺乏相应的数据支持,有待于更进一步的研究。

参考文献

[1] 黄慧萍,吕慧仪. MIMS 心血管疾病用药指南:2014/2015[M]. 10版. 香港:美迪医讯亚太有限公司,2014:385-387.

[2] Elsa-Grace Giardina, Lynne Sylvia. *Treatment with digoxin: initial dosing, monitoring, and dose modification*[EB/

OL]. [2015-05-17]. <https://uptodate.bidmc.org/contents/treatment-with-digoxin-initial-dosing-monitoring-and-dose-modification>.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社,2010:1 421.

[4] 李艳,刘欣. 244例次地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(13):1 099.

[5] 丁全. 我院237例地高辛血药浓度监测分析[J]. 临床药物治疗杂志,2009,7(4):45.

[6] 孙文武. 404例地高辛血药浓度监测结果分析[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(20):1 732.

[7] 郭健雄,李超,袁进,等. 我院436例/次地高辛血药浓度监测结果分析[J]. 中国药房,2015,26(11):1 499.

[8] DiDomenico RJ, Bress AP, Na-Thalang K, et al. Use of a simplified nomogram to individualize digoxin dosing versus standard dosing practices in patients with heart failure[J]. *Pharmacotherapy*, 2014,34(11):1 121.

[9] Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, et al. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era[J]. *Arch Intern Med*, 2006,166(22):2 539.

[10] Flory JH, Ky B, Haynes K, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure[J]. *BMJ Open*, 2012,2(2):e000 888.

[11] Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure[J]. *JAMA*, 2003,289(7):871.

[12] Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2012,109(12):1 818.

[13] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1997,336(8):525.

[14] Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1988,61(4):371.

[15] Jay C, Morton H, Herbert L, et al. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure[J]. *JAMA*, 1988,259(4):539.

[16] 郭泽明,蔡爽,冯婉玉. 荧光偏振免疫法在地高辛血药浓度监测中的质控评价[J]. 中国医科大学学报,2009,38(2):148.

[17] 张碧华,李寅,杨莉萍,等. 芪苈强心胶囊与西药联用治疗心衰的临床数据分析[J]. 临床药物治疗杂志,2015,13(1):70.

[18] 肖晨,傅善基. 内源性物质对地高辛样物质的临床意义及其检测方法[J]. 生物医学工程研究,2010,29(3):206.

[19] 李艳,刘欣. 地高辛的药物相互作用与合理用药[J]. 药学服务与研究,2008,8(6):461.

(收稿日期:2015-09-07 修回日期:2016-03-02)

(编辑:张元媛)