

· 临床研究 ·

地高辛与中成药联用临床血清药物浓度监测

沈源, 张忠华*, 王淑云 (南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 观察地高辛与中成药联用对其血清药物浓度及临床疗效的影响。方法 取我院心血管内科符合充血性心衰诊断标准的住院患者 30 例, 随机分为 2 组, 每组 15 例, 选择用丹参注射液与刺五加注射液分别与地高辛联用, 观察 2 者对地高辛血清药物浓度及临床疗效的影响。结果 2 种中药注射液对地高辛的血清药物浓度没有影响, 无 1 例不良反应发生, 对心功能不全的病人的临床症状如胸闷等有所改善, 这 2 种中药注射液分别与地高辛合用于心衰的治疗, 对患者的肝、肾功能无明显影响。结论 地高辛与中成药联用对其血清药物浓度影响不大。

关键词:地高辛; 血清药物浓度; 肌酐清除率; 肾清除率; 丹参注射液; 刺五加注射液; 心力衰竭

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2011)04-0322-04

Monitoring Serum Concentration of Digoxin Combined with Chinese Patent Medicine

SHEN Yuan, ZHANG Zhong-hua*, WANG Shu-yun

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the serum concentration of digoxin combined with Chinese patent medicine and their clinical effects. **METHODS** 30 hospitalized patients conforming to congestive heart failure were chosen to be administered with digoxin accompanied by Danshen Injection and Ciwujia Injection respectively to observe their effects on the serum concentration of digoxin. **RESULTS** Neither of the injections exerted influence on digoxin's concentration in serum or the function of liver and kidney. They both improved clinical symptoms like chest stiffness without any case of side effects. **CONCLUSION** There is little effect of Danshen Injection and Ciwujia Injection on digoxin's concentration in serum. They, on the contrary, can improve clinical therapeutic effects, indicating a certain synergism.

KEY WORDS: digoxin; drug's concentration in serum; creatinine clearance; renal clearance; Danshen Injection; Ciwujia Injection; heart failure

目前地高辛与部分西药联用体内血清药物浓度的变化已经研究的比较多, 但与部分中成药联用时血清药物浓度的变化报道较少。因此我们选择了部分经常会与地高辛联用的中成药, 在临床使用时, 对地高辛的血清药物浓度进行监测, 以明确其在相互作用时血清药物浓度的变化, 为临床使用提供更准确的剂量、设计更合理的给药方案。

1 临床资料

入选的病例均系我院心血管内科有完整资料的心力衰竭(HF)住院患者, 共 30 例, 其中男性 12 例, 女性 18 例, 男女比例为 1:1.5; 年龄最小 46 岁, 最大 84 岁, 平均(71.7±11.5)岁; 体质量

44~78.5 kg, 平均(61.6±9.6) kg; 心功能 II 级 6 例、III 级 20 例、IV 级 4 例; 冠状动脉硬化性心脏病 17 例、高血压性心脏病 4 例、风湿性心脏病 7 例、肺源性心脏病 2 例。病例的选择除符合心功能不全的标准外, 并同时具备年龄 41~84 周岁的慢性心衰病人: 心功能 II~IV 级; 近 1 周内未用过影响地戈辛代谢的药物(维拉帕米、胺碘酮、心痛定、红霉素、利尿剂等); 血清电解质无明显异常; 无明显肝肾功能不全。病例排除年龄 <41 岁或 >84 岁; 并排除有下列疾病之一者: ①冠状动脉血管性心脏病早期出现心衰; ②肺心病伴急性肺功能不全; ③严重二尖瓣狭窄伴窦律而发生肺水肿者; ④肥

收稿日期: 2011-01-10; 修稿日期: 2011-03-20

基金项目: 江苏省卫生厅科研基金资助课题(P200402)

作者简介: 沈源(1957-), 男, 江苏南京人, 南京中医药大学附属医院副主任中药师。* 通信作者: zzh6807@163.com

厚梗阻性心脏病;⑤合并糖尿病、甲亢等疾病者,不合作未按规定留取标本影响试验者。随机分为2组,每组15例,基本情况经统计学处理, $P>0.05$,有可比性。

2 材料与方 法

2.1 材 料

2.1.1 药品与试剂

地高辛片(上海信宜药厂有限公司);丹参注射液(正大青春宝有限公司);刺五加注射液(黑龙江乌苏里江制药有限公司);地高辛试剂盒(由美国雅培公司提供)。

2.1.2 仪 器

美国雅培公司生产的荧光偏振免疫仪 TDX-FLX。

2.2 方 法

2.2.1 实施步骤与给药方法

采取自身对照的实验方法。

1)丹参组:病人用药前测定地高辛血清药物浓度,给予常规剂量地高辛 0.125 mg,口服,每日1次,1周达稳态后测地高辛血清药物浓度,同时予静滴 5%葡萄糖 250 mL 加丹参针 60 mL 注射液,1周后再测地高辛血清药物浓度。

2)刺五加组:病人用药前测定地高辛血清药物浓度,给予常规剂量地高辛 0.125 mg,口服,每日1次,1周达稳态后测地高辛血清药物浓度,同时予静滴 5%葡萄糖 250 mL 加刺五加针 60 mL 注射液,1周后再测地高辛血清药物浓度。

2.2.2 地高辛标本留存

每次测定血清药物浓度之前 30 min,用普通试管抽取静脉血 2 mL,立即高速离心,取血清用美国雅培公司荧光偏振免疫仪 TDX 测定地高辛血清药物浓度。

2.2.3 观察指标

2组患者于治疗前和治疗后均查:主要的症状与体征(心率、血压等);心功能情况;血清电解

质;地高辛肾清除率、地高辛全身总清除率;血清肌酐、尿素、尿酸及内生肌酐清除率;肝肾功 能变化;记录不良反应。

2.3 统计学方法

数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,资料采用 t 检验。

3 结 果

3.1 疗效评定标准

总疗效参照《中药新药治疗慢性心力衰竭的临床指导原则》^[1]制定如下。

显效:症状消失,心功能提高Ⅱ级以上;好转:症状减轻,心功能提高Ⅰ级;无效:未达上述标准。

心功能疗效评定参照 NYHA 分级标准^[2-3]。

1)地高辛血清药物浓度的测定方法

荧光偏振免疫法。病人血样离心,准确吸取地高辛沉淀剂 200 μ L 于沉淀管中,加 200 μ L 待测血清,振摇 10 s,离心 5 000 r/min(定标、质控同法操作)。用数字转盘,依编号顺序依次放上样品杯和反应杯,将上述上清液倒入样品孔中,锁紧转盘,放入仪器内,将地高辛试剂盒摇匀,开盖,排气泡,放入仪器中试剂槽内。盖上机门,开机测试。

2)肌酐清除率、肾清除率计算^[4]

(1)肌酐清除率计算:参照 Cusaok 报道^[5],依照年龄、性别按下列公式计算,其中 60 岁以上老年妇女再乘以 0.85。公示如下:

$$\text{肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}}{72 \times \text{血清肌酐值}} \times 100\%$$

(2)地高辛肾清除率、地高辛全身总清除率的计算:地高辛肾清除率与肌酐清除率呈线性关系^[5],可按下列公式计算:

$$\text{地高辛肾清除率} = 1.303 \times \text{肌酐清除率};$$

$$\text{地高辛全身总清除率} = 1.303 \times \text{肌酐清除率} + 41.$$

3.2 治疗结果

3.2.1 总疗效比较

1)心功能改善情况比较

结果见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后心功能情况比较($n=15$)

组别	治疗前				治疗后			
	I 级	II 级	III 级	IV 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
丹参组	0	4	11	0	13	2	0	0
刺五加组	0	2	9	4	8	4	3	0

表 1 结果显示,治疗前后 2 组间心功能分级比较, $P>0.05$,2 组都有较好的改善患者心功能的作用,但两者之间差异没有显著性。

2)临床疗效比较

结果见表 2。

表 2 结果显示,2 组间总疗效比较, $P>0.05$ 。

3.2.2 地高辛的血清药物浓度^[5-6]

结果见表 3。

表 2 2 组患者总疗效比较 (n=15)

组别	显效	好转	无效	总有效率/%
丹参组	9	6	0	100.00
刺五加组	8	6	1	93.33

表 3 结果显示,丹参组和刺五加组间地高辛血清药物浓度用药前、单用地高辛和合用中药注射剂之间比较差异无显著性 ($P > 0.05$),提示合并用丹参组和刺五加组对地高辛的血清药物浓度的影响差别不大。

表 3 2 组患者治疗前后地高辛的血清浓度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}, n=15$)

组别	用药前	单用地高辛	合用中药注射剂
丹参组	0.603 ± 0.294	0.739 ± 0.302	0.807 ± 0.352
刺五加组	0.686 ± 0.479	0.791 ± 0.499	0.790 ± 0.360

3.2.3 肾功能变化情况

结果见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后肾功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}, n=15$)

组别	用药前		单用地高辛		合用中药注射剂	
	尿素	肌酐	尿素	肌酐	尿素	肌酐
丹参组	8.921 ± 4.114	87.100 ± 23.007	8.473 ± 3.224	92.967 ± 30.611	9.233 ± 3.558	93.707 ± 46.600
刺五加组	8.921 ± 4.114	87.100 ± 23.007	7.856 ± 1.930	83.527 ± 20.710	7.563 ± 1.958	81.287 ± 14.619

表 4 结果显示,治疗前后 2 组患者血清、尿素均无显著性意义 ($P > 0.05$),提示丹参注射液和刺五加注射液用于心衰的治疗对患者的肾功能无明显影响。

3.2.4 肌酐清除率和地高辛肾清除率

1) 肌酐清除率 (Ccr) 比较

结果见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后肌酐清除率 (Ccr) 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}, n=15$)

组别	用药前	单用地高辛	合用中药注射剂
丹参组	71.484 ± 29.332	70.221 ± 33.953	112.988 ± 178.334
刺五加组	74.260 ± 13.782	73.670 ± 20.680	74.929 ± 22.236

表 5 结果显示,治疗前后 2 组患者用药前后肌酐清除率差异均无显著性 ($P > 0.05$),提示 2 组用于心衰的治疗用药前后对患者的肌酐清除率无明显影响。2 组患者之间比较肌酐清除率差异

均无显著性 ($P > 0.05$),提示丹参组和刺五组用于心衰的治疗对患者的肌酐清除率无明显区别。

2) 地高辛肾清除率比较

结果见表 6。

表 6 2 组患者治疗前后地高辛肾清除率比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}, n=15$)

组别	用药前		单用地高辛		合用中药注射剂	
	肾清除率	全身总清除率	肾清除率	全身总清除率	肾清除率	全身总清除率
丹参组	87.265 ± 28.883	128.265 ± 28.883	82.847 ± 45.815	123.847 ± 45.815	82.845 ± 48.144	123.845 ± 48.144
刺五加组	92.891 ± 21.362	133.891 ± 21.362	91.145 ± 31.855	132.145 ± 31.855	93.006 ± 32.501	134.006 ± 32.501

表 6 结果显示,治疗前后 2 组患者用药前后地高辛肾清除率及全身总清除率比较差异均无显著性 ($P > 0.05$),提示丹参组和刺五组用于心衰的治疗对患者的地高辛清除率的作用无明显区

别。

3) 地高辛血清药物浓度与地高辛肾清除率的关系

结果见表 7。

表7 患者治疗后地高辛血清药物浓度与地高辛肾清除率的关系($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)

治疗后 Cr 水平/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	例数	地高辛血清药物浓度	地高辛清除率	
			肾清除率	全身清除率
≤ 59	3	0.920 \pm 0.312	423.859 \pm 475.826*	464.859 \pm 475.526
60~89	15	0.805 \pm 0.410	106.846 \pm 30.991 $\Delta\Delta$	147.846 \pm 30.991 $\Delta\Delta$
≥ 90	12	0.767 \pm 0.293	66.546 \pm 24.752	107.546 \pm 24.752

注:“ ≤ 59 ”与“60~89”、“ ≥ 90 ”比较,* $P < 0.05$,”60~89”与“ ≥ 90 ”, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表7结果提示地高辛肾清除率及全身清除率与心衰患者血清肌酐水平显著相关,随血清肌酐水平的升高而减小。地高辛血清药物浓度不受心衰患者的血清肌酐水平的影响。

4 讨论

地高辛是临床最常使用的强心苷类药物,该药属于中效强心苷,吸收较快,作用消失也较快,蓄积性较小。由于该药物治疗指数窄,用药个体差异大,容易发生过量中毒或剂量不足。消除方式包括肾途径和肝途径,其剂量设计必须考虑药物的肾清除率。地高辛又是一种长期服用的药物,经常会出现与其他药物联合应用的现象,特别是中成药,由于中药中各种成分复杂,因此,其体内的血清药物浓度变化情况也就更加复杂。故必须在用药期间对地高辛血清药物浓度进行监测,并及时根据监测结果及临床症状调整剂量,以保证患者安全、有效地使用地高辛。

地高辛分别与丹参注射液、刺五加注射液合用后对地高辛血清药物浓度没有显著性影响,无一例不良反应发生,对心功能不全的病人症状如胸闷等有所改善,2组都有较好的改善患者的心功能的作用,这2种中药注射液分别与地高辛合用用于心衰的治疗对患者的肝、肾功能无明显影响。地高辛肾清除率与心衰患者血清肌酐水平显著相关,随血清肌酐水平的升高而减小。地高辛清除率与心功能关系不大,各类不同心功能级别

的患者治疗前后对地高辛清除率的影响不大。研究表明,2种中药注射液对地高辛的稳态血清药物浓度没有影响,地高辛与中成药联用对其血清药物浓度及临床疗效没有影响,证明两者在体内无相互作用。

本研究通过这2种中药注射剂经验性配合使用从临床血清药物浓度监测及临床疗效方面得到理性的认识,为临床2种药与地高辛的有效、合理和安全合并用药提供可信的依据,将为真正揭示地高辛等洋地黄制剂的疗效和中西医结合的方式及心衰患者的治疗提供新途径和新方法。

参考文献:

- [1] 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:77-85.
- [2] 张子彬. 充血性心力衰竭[M]. 2版. 北京:科学技术文献出版社,1997:116-117.
- [3] 王佩显,刘美珍,丛洪良. 临床基础心脏病学[M]. 天津:天津科学技术出版社,1999:9-12.
- [4] 李金恒. 地高辛样免疫活性物质与治疗药物监测[M]. 现代应用药学,1995,12(2):14-15.
- [5] 陈富超,朱军,李开俊. 影响地高辛血清药物浓度及监测的因素分析[J]. 世界中西医结合杂志,2006,1(2):101-102.
- [6] 何志敏,丁志敏. 药物相互作用对地高辛血清药物浓度监测的影响[J]. 河北医学,2002,8(9):859-860.

(编辑:周建英)

· 投稿须知 ·

统计学 统计学方法部分,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法。统计结果应提供所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析等)和统计量的具体值和 P 值(如 $t=3.45, P < 0.05$);涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果同时,还应给出95%置信区间。统计学符号按中华人民共和国国家标准 GB3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定书写,一律用斜体。