

· 调查报告 ·

108 例口服地高辛患者血药浓度监测结果分析*

刘娟, 周媛志, 向萍[△]

(重庆医科大学附属永川医院 402160)

摘要:目的 对本院 2007~2010 年地高辛血药浓度监测结果进行回顾性分析,为临床合理用药提供参考。方法 采用放射免疫法对 108 例口服地高辛的患者进行血药浓度的监测,并对结果进行统计、分析。结果 地高辛血药浓度在有效治疗浓度 0.5~2.0 ng/mL 的有 69 例(63.9%);低于有效治疗浓度的有 32 例(29.6%);高于有效治疗浓度的有 7 例(6.5%)。结论 及时有效的监测地高辛血药浓度,对制定个体化给药方案,确保临床疗效,减少不良反应的发生,具有重要的意义。

关键词:地高辛;血药浓度;回顾性研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.029

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)30-3087-02

Results of serum drug concentration monitoring of digoxin and retrospective analysis

Liu Juan, Zhou Yuanzhi, Xiang Ping[△]

(Yongchuan Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To summarize the results of serum drug concentration monitoring of digoxin in the hospital for clinical rational use. **Methods** Serum concentrations of digoxin(98 cases) was determined by Radio-immunoassay method and the results were statistically analyzed. **Results** Among 108 cases, there was 69 cases with the serum concentrations in the therapeutic window (0.5-2.0 ng/mL), which was 63.9%, whereas there was 32 cases with the serum concentrations below the minimum effective concentration, which was 29.6%, and there was 7 cases with the serum concentrations higher than the maximum effective concentration, which was 6.5%. **Conclusion** Timely and effective monitoring of digoxin serum concentration should be established, to individualize the treatment programs, ensure the efficacy and reduce the occurrence of toxicity.

Key words: digoxin; plasma concentration; retrospective studies

地高辛(digoxin, Dig)作为中效强心苷类药物,能够加强衰竭心脏收缩力、减慢心率,临床常用于治疗慢性或充血性心力衰竭以及心房纤颤、心房扑动等^[1],其有效治疗血药浓度为 0.5~2.0 ng/mL^[2],因其治疗窗范围窄,安全范围小和药动学、药效学个体差异大,治疗剂量与中毒剂量接近,易发生中毒反应,是临床上遇到的最普遍的血药浓度监测品种之一^[3]。本文通过放射免疫法对 108 例口服 Dig 的患者进行血药浓度监测,并对其测定结果进行临床回顾性分析,旨在为 Dig 的使用提供科学依据,为患者提供个体化给药方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本来源于本院药剂科临床药学室 2007~2010 年门诊及住院应用 Dig 的 108 例(男 58 例,女 50 例)患者进行血药浓度监测。年龄 16~91 岁,平均(68.2±13.0)岁。其年龄构成中小于 18 岁的 1 例(0.9%),18~<50 岁的 7 例(6.5%),50~<60 岁的 17 例(15.7%),60~<70 岁的 27 例(25.0%),70~<80 岁的 34 例(31.5%),≥80 岁的 22 例(20.4%)。原发疾病主要为冠心病、心力衰竭、缺血性心脏病、风湿性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、心肌梗死、高血压、糖尿病、心律失常、慢性支气管炎等。患者主要分布于老年科、心内科、肾内科、肿瘤科、胸外科及消化科。

1.2 实验仪器 XH-6020C 型四探头全自动放射免疫计数器(中国西安国营二六二厂);Dig 试剂盒、质控盒、标准盒(北京北方生物技术研究所);VXH-3 微型旋涡混合器(上海跃进医疗器械厂);DL-5M 型低速冷冻离心机(长沙湘仪集团);微量移液器(上海求精生化试剂仪器有限公司)。所有患者均服用

Dig 片(上海信谊药厂有限公司生产,每片 0.25 mg)。

1.3 检测方法 患者多以常用维持剂量服用 Dig,即 0.125~0.25 mg,每日 1 次(qd)或隔日 1 次(qod)给药。所有患者口服 Dig 片 6~24 h 后,取静脉血 2 mL 3500 r/min 离心 15 min,分离血清,采用免疫分析法测定 Dig 血药浓度。该法标准曲线范围 0~4 ng/mL,最低监测浓度 0.2 ng/mL,日内精密度小于 10%、日间精密度均小于 15%。

1.4 统计学处理 查阅监测患者的血药浓度监测记录,定量资料采用两样本均数比较的 *t* 检验进行统计分析,而定性资料运用 χ^2 检验,判定两组是否有统计学差异。所有假设检验的检验水平均采用 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Dig 血药浓度测定值的分布及频数 采用《中华人民共和国药典临床用药须知》(2005 年版)规定的 Dig 有效血药浓度 0.5~2.0 ng/mL 为参考^[2],在 108 例患者中,测得的血药浓度为 0.2~10.1 ng/mL。在有效血药浓度范围的有 69 例(63.9%),低于有效血药浓度的有 32 例(29.6%),高于有效血药浓度的有 7 例(6.5%)。

2.2 性别对 Dig 血药浓度的影响 按性别分组比较,男性 Dig 血药浓度的均值为(0.92±0.65)ng/mL,女性为(0.90±1.29)ng/mL,表明性别因素对 Dig 血药浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。统计分析结果见表 1。

2.4 给药剂量及频率和中毒病例结果 从统计结果分析可见,患者大多以常用维持剂量 0.125 mg qd 或 qod 服用 Dig,同一剂量组中,给药频率增加,出现中毒症状的概率随着增加;在

相同给药频率的条件下, 给药剂量增加, 出现中毒症状的概率也随着增加。

表 1 性别对 Dig 血药浓度的影响

观测值	标本量	平均值	标准差	T	P
1	50	0.922 3	0.648 66	0.122	0.903
2	58	0.897 7	1.292 50	0.128	0.899

2.3 年龄对 Dig 血药浓度的影响 将监测数据按年龄分成小于或等于 50 岁、>50~<70 岁及大于或等于 70 岁的 3 组进行统计学分析, 结果显示随着年龄段增大, Dig 血药浓度差异无统计学意义 ($P>0.05$), 方差分析结果见表 2。在监测的样本中, 以 ≥ 70 岁的年龄组例数最多, 共 56 例 (51.9%), 同时由表 3 可见随着年龄组增大, 血药浓度未在 0.5~2.0 ng/mL 内的构成比呈上升趋势。不同年龄组 Dig 血药浓度监测结果见表 3。

表 2 年龄对 Dig 血药浓度的影响

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
组间(因素影响)	0.471	2	0.236	0.215	0.807
组内(误差)	115.383	105	1.099	—	—
总和	115.855	107	—	—	—

—: 表示无数据。

表 3 不同年龄组 Dig 血药浓度监测结果 [$n(\%)$]

年龄组/岁	监测人数 [$n(\%)$]	平均血药 浓度(ng/mL)	血药浓度($\mu\text{g/L}$)		
			<0.5	0.5~2.0	>2.0
≤ 50	10(9.3)	0.84 \pm 0.53	1(10.0)	8(80.0)	1(10.0)
>50~<70	42(38.9)	0.84 \pm 0.54	12(28.6)	28(66.7)	2(4.8)
≥ 70	56(51.9)	0.97 \pm 1.35	18(32.1)	34(60.7)	4(7.1)
合计	108	—	31	70	7

—: 表示无数据。

3 讨 论

临床监测 Dig 血药浓度的主要目的是判断 Dig 用量是否达到治疗浓度或未达到治疗浓度, 甚至超过治疗浓度而达到中毒浓度, 并将血药浓度监测结果作为观察临床疗效的指标。一般以临床用药参考 2000 年版中的 0.5~2.0 ng/mL 或 0.8~1.7 ng/mL 作为有效治疗浓度范围, 本文按前者统计标本, 本文临床标本在治疗窗内的共 69 例 (63.9%), 高于文献[4]报道的 55.6%, 表明临床大多数病例使用维持剂量 0.125 mg/d 或 0.25 mg/d 服用 Dig, 给药方法基本合理, 能够使血药浓度维持在有效治疗浓度范围内。而低于有效治疗浓度有 32 例 (29.6%), 可能原因是用药剂量不够, 医师常常担心用量过大而引起不良反应, 所以采用低于维持剂量给药, 这样有的病例反而达不到治疗浓度, 所以往往测出的结果显示血药浓度低于治疗浓度下限; 或者是患者存在漏服现象, 特别是高龄患者, 时常出现不定期服药的状况。高于有效治疗浓度有 7 例 (6.5%), 从临床标本来看超过中毒浓度一方面是有患者给药频率为每日 2 次 (bid), 由于 Dig 平均半衰期为 1.6 d, 半衰期较长, 给药频率过高, 容易产生中毒症状; 另一方面是联合应用去乙酰毛花苷或咪噻米^[5], 明显增高 Dig 的血药浓度, 以至于超过有效治疗浓度而产生不良反应。所以要求对 Dig 进行血药浓度监测, 对临床确定其给药方案、判断其疗效起到重要的参考作用。

统计分析结果显示, 性别因素对 Dig 血药浓度无显著性影

响, 此结论同文献[6]报道相同。而随着年龄组增大, 被监测的标本数量呈增高趋势, 分别为小于或等于 50 岁组 10 例 (9.3%)、>50~<70 岁组 42 例 (38.9%) 及大于或等于 70 岁组 56 例 (51.9%), 提示运用 Dig 的以老年患者为主, 高龄患者是 Dig 血药浓度监测的主要对象^[7]。同时随着年龄组增大, 血药浓度未在 0.5~2.0 ng/mL 内的构成比呈上升趋势, 表明年龄越大, 运用 Dig 后出现潜在的中毒可能性也越大, 此结论与文献[8]报道相同。其原因可能是 Dig 主要 (80%) 经肾排泄^[9], 而老年人的肾单位仅为年轻人的一半, 肾小球出现纤维化和玻璃变性, 肾小球基底膜增厚, 肾小动脉壁弹力纤维明显增多增厚、弹性降低; 肾小管细胞脂肪变性, 基膜变厚, 部分肾小管萎缩或扩张, 肾小球、肾小管功能降低, 肾血流量减少^[10]。当老年人服用 Dig 后, 容易在体内蓄积, 产生不良反应或中毒。因此, 高龄患者肾功减退应调整给药剂量, 实行个体化给药方案。

Dig 出现中毒的临床症状^[11], 在心脏外主要表现为胃肠道反应, 如恶心、呕吐、腹泻、腹痛、纳差等; 神经系统症状, 如视物模糊、定向力障碍、视力模糊、复视、畏光等; 对心脏的毒性主要是引起各种心律失常。还有一些中毒症状不太明显, 仅表现为头痛、头晕、口干、嗜睡等。虽然引起 Dig 出现中毒症状的因素很多^[12-13], 但是从临床病例中作者分析得出, 患者多以常用维持剂量 0.125~0.25 mg qd 或 qod 服用 Dig, 同一剂量组中, 给药频率增加, 出现中毒症状的概率随着增加; 在相同给药频率的条件下, 给药剂量增加, 出现中毒症状的概率也随着增加。可能与 Dig 治疗窗范围窄, 安全范围小, 治疗剂量与中毒剂量接近有关。所以为了保持 Dig 血药浓度的稳定性, 有文献主张老年性衰患者可以采取少量多次服用 Dig 的给药方法, 从而增加其用药的安全性和有效性^[14]。

本文采用放射免疫法测定血清中 Dig 的含量, 是应用竞争抑制原理, 标准或标本中的 Dig 和加入的碘¹²⁵-地高辛 (Iodine¹²⁵-digoxin, ¹²⁵I-Dig) 共同与一定量的特异性抗体产生竞争性免疫反应, 并通过免疫分离剂的作用离心沉淀, 使游离部分和结合部分分开^[15]。¹²⁵I-Dig 与抗体的结合量与标准或样品中 Dig 的含量呈一定的函数关系。该方法具有重要的临床意义, 为临床服用地高辛药物后的血药浓度及疗效提供可靠依据。本方法具有操作简便、快速、特异性强、灵敏度高、稳定性好的特点。

参考文献:

- [1] 杨宝峰. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 259-265.
- [2] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 142.
- [3] 韩枫, 黄成琼. 地高辛血药浓度监测在临床中的应用[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(6): 823-824.
- [4] 兰静. 治疗药物监测概况及研究进展[J]. 天津药学, 2010, 22(3): 53-55.
- [5] Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, et al. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients[J]. Drugs Aging, 2000, 17(5): 353-362.
- [6] 夏东亚, 郭涛, 蒋苓, 等. 6 574 例次地高辛血药浓度监测结果分析[J]. 中国临床药学杂志, 2006, 15(6): 384-386.
- [7] 陈静芬, 方海琳. 地高辛血药浓度监测 505 例结果分析[J]. 安徽医药杂志, 2010, 1(4): 478-480.
- [8] 邱碧丽, 陈永现, 杜晓曦. 强心苷中 (下转第 3091 页)

患者对药物治疗的满意度较低与疾病自身性质及患者对治疗期望的主观要求有关^[7]。患者疾病严重,其要求治愈期望值就高。医务人员应帮助患者认识疾病的发生发展过程,加强健康教育,多介绍常见疾病和康服用药知识,可避免产生探究、焦躁求快心理,避免盲目轻信广告和听信祖传秘方等。提醒和讲解常见药物不良反应,使其对药物知识有更加全面的了解,避免产生抗药心理。在抗药心理中以不接受异味药物的不依从率最高,提示药学工作者在药物的剂型开发上要注重符合患者的心理需求,如对药物色彩、味觉、剂型、包装的喜好等,改进药物剂型,研制出符合“三小”“三效”“五方便”的新制剂^[8]。避免使用贵重药品,减轻患者经济负担,杜绝大处方,简化用药方案,明确诊断,准确用药,从而提高用药依从性。

4 结 论

良好的治疗依从性与患者积极健康向上的信念以及良好的心理状态密切相关。异常心理状态在加重躯体疾病的同时,还会导致特殊患者的行为退化和异常^[9]。所以纠正和调治用药倚赖心理,唤起社会对患者用药心理现状的关注与重视,是医务工作者的责任。施加平等^[10]利用文献计量学分析的方法统计国内心理治疗研究的平均效果是正向的。所以注重对患者的正确引导和指导是提高治疗依从性的关键。对偏见、偏信、依赖、固执这些人格特点的反映,医务人员应进行疏导式、矫正式的方法进行用药行为干预,纠正错误心理认知活动,引导正确的医疗行为(用药心理)和进行合适的心理治疗。

药物心理效应是一种综合效应,药物的生理效应与心理效应相互作用,相互依赖,积极的心理效应可增强药物的生理效应。精神因素直接影响心理活动,使之产生情绪变化^[11]。健康信念是人们接受劝导、改变不良行为、采纳健康促进行为的关键^[12]。加强健康信念可以增强患者积极的心理效应并转化为积极的健康行为而具有良好的依从性。患者积极主动的用药需求作为内因与家庭、医疗环境、医生、护士、药师、药品、信息等众多的外因共同影响患者用药心理以及整个治疗过程。如果在用药过程中产生和包含的促进因素越多,对患者的支持和帮助就越多,患者心理就会朝着良性、健康的方向发展。也就是要体现出医患互动关系中患者所具有的主动性^[13]。因此,医务人员需要利用积极的心理因素促使培养积极的情绪状

态,用积极的服药心理,激活内分泌和潜在的免疫功能,增强药物的生理效应,使之产生良好的心理效应,提高治疗依从性,提高用药质量和合理用药水平。

参考文献:

- [1] 唐平,汪强.异常心理病理机制的哲学思想[J].医学与哲学,2004,25(5):55-57.
 - [2] 陈永乐.药物治疗的依从性[J].国外医药抗生素分册,1997,18(2):159-161.
 - [3] 沈爱宗,陈飞虎,陈礼明.患者治疗依从性的研究进展[J].医药导报,2005,24(8):712-714.
 - [4] 何煦芳,曾婧.性病患者临床心理分析与治疗效果[J].中国热带医学,2008,8(2):268-269.
 - [5] 胡永年.医学心理学[M].北京:中国医药科技出版社,2000:3.
 - [6] 朱宇欢.药师如何利用心理药理学服务于患者[J].中国药房,2008,19(23):1835-1837.
 - [7] 彭程,孙浩,罗朝利,等.我院 2003 年度患者用药依从性调查及分析[J].中国药房,2005,16(6):474-475.
 - [8] 王晓钰,肖树雄,江荣高.中药现代剂型研究进展[J].中国药业,2006,15(5):64-65.
 - [9] 杜军丽,宋琳琳,杨华,等.癫痫患者治疗依从性与社会支持和心理状况关系的调查[J].护士进修杂志,2002,17(8):586-587.
 - [10] 施加平,邵亦冰,张英萍,等.国内心理治疗效果的文献计量学分析[J].中国健康心理学杂志,2008,16(2):233-235.
 - [11] 陈实.不良心理社会因素致病的原因分析[J].中国保健:医学研究版,2008,16(2):62.
 - [12] 周贇,陈利群.糖尿病病人治疗依从性的研究进展[J].全科护理,2010,8(6):1669-1671.
 - [13] 陈巧珠.高血压患者治疗依从性的研究进展[J].护理实践与研究,2009,6(4):96-98.
- (收稿日期:2011-04-12 修回日期:2011-05-30)
-
- (上接第 3088 页)
- 毒机制及规避措施[J].亚太传统医药杂志,2010,6(4):8-10.
- [9] Parker BM,Cusack BJ,Vestal RE. Pharmacokinetic optimisation of drug therapy in elderly patients[J]. Drugs Aging 1995,7(1):10-18.
 - [10] 李倩,潘桂湘.地高辛药动学相互作用的研究概述[J].辽宁中医杂志,2011,38(4):701-705.
 - [11] Aronow WS,Frishman WH,Cheng LA. Cardiovascular drug therapy in the elderly[J]. Cardiol Rev,2007,15(4):195-215.
 - [12] 黄芳,徐宏彬,李玲.同济大学附属第十人民医院 2003-2009 年血药浓度监测的回顾性分析[J].药学服务与研究,2010,10(6):437-439.
 - [13] 吴文珊,杨洪鸣,唐金宝.地高辛血药浓度测定方法的应用与分析[J].中国实用医药,2008,3(1):149-151.
 - [14] 李建芳,杨鸿,罗苑娇.老年病人地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J].实用医学杂志,2005,21(19):2196-2197.
 - [15] Shlipak MG,Smith GL,Rathore SS,et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial[J]. Am Soc Nephrol, 2004,15(8):2195-2197.
- (收稿日期:2011-04-14 修回日期:2011-05-30)