

• 临床检验研究论著 •

阿奇霉素对地高辛血药浓度的影响*

吴 薇^{1,2}, 李 艳^{1,2△}, 包安裕^{1,2}, 童永清^{1,2}, 鲁志兵³

(武汉大学人民医院: 1. 检验科; 2. 临床分子诊断中心; 3. 心内科, 湖北武汉 430060)

摘要:目的 探讨阿奇霉素对地高辛血药浓度的影响。方法 长期口服地高辛且血药浓度稳定在 0.5~2.0 ng/mL 的心力衰竭患者 316 例, 其中 158 例纳入试验组(口服或静脉滴注阿奇霉素), 余下 158 例纳入对照组(未接受阿奇霉素治疗); 酶放大免疫法测定试验组使用阿奇霉素前后的外周血地高辛浓度, 并与对照组进行比较。结果 试验组患者在使用阿奇霉素 5 d 后地高辛血药浓度由(1.1±0.5)ng/mL 升高至(1.5±0.5)ng/mL($P<0.05$), 大于 2.0 ng/mL 者 13 例(占 8.2%); 老年(≥ 60 岁)患者地高辛浓度增高尤其明显($P<0.01$)。试验组地高辛浓度为(1.5±0.5)ng/mL, 高于对照组的(1.1±0.3)ng/mL($P<0.05$)。结论 阿奇霉素可导致地高辛血药浓度升高, 尤其是老年患者; 应避免同时使用阿奇霉素和地高辛, 减少毒性反应。

关键词:地高辛; 血药浓度; 阿奇霉素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.003

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)19-2309-02

Effects of azithromycin on serum concentration of digoxin*

Wu Wei^{1,2}, Li Yan^{1,2△}, Bao Anyu^{1,2}, Tong Yongqing^{1,2}, Lu Zhibing³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Molecular Diagnostic Center; 3. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of azithromycin on serum concentration of digoxin. Methods 316 patients with heart failure who were on long-term treatment with digoxin and were stable within the therapeutic range(0.5–2.0 ng/mL) were enrolled, and half of them, who were administrated with azithromycin, were enrolled into experiment group and the other 158 patients were as controls. In experiment group, serum digoxin concentration was measured before and after the use of azithromycin by enzyme-multiplied immunoassay technique, and was compared with that in control group. Results Digoxin concentration in experiment group was significantly increased at the 5th day after taking azithromycin[(1.1±0.5)ng/mL vs (1.5±0.5)ng/mL, $P<0.05$], and 13 patients(8.2%) were with digoxin concentration even higher than 2.0 ng/mL. In patient of experiment group, those equal to or more than 60 years old were more sensitive to azithromycin($P<0.01$). Compared with control group, serum digoxin concentration in experiment group was significantly increased[(1.5±0.5)ng/mL vs (1.1±0.3)ng/mL, $P<0.05$]. Conclusion Azithromycin could lead to the increase of serum digoxin concentration, especially in patients more than 60 years old. Thus, the co-administration of digoxin with azithromycin should be avoided to reduce the risk of digoxin toxicity.

Key words: digoxin; serum digoxin concentration; azithromycin

地高辛是治疗心力衰竭和心律失常的常用药, 但治疗安全范围小, 患者反应个体差异大; 血药浓度过低时不能达到治疗目的, 但水平过高可导致毒性作用及不良反应, 严重时甚至导致死亡。体外细胞试验提示大环内酯类药物阿奇霉素可能影响地高辛血药浓度^[1], 但其临床影响尚无定论。本研究以临床患者作为研究对象, 探讨了阿奇霉素对地高辛血药浓度的影响, 以期为临床安全合理应用强心类药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 需长期服用地高辛(0.125 mg, 每天 1 或 2 次)的心力衰竭患者 316 例(见表 1), 排除肝肾功能异常、地高辛血药浓度超标(>2.0 ng/mL)或未达标(<0.5 ng/mL)、曾有地高辛中毒史或正在服用影响地高辛血药浓度药物(如吡喹酮、胺碘酮等)者; 其中 158 例患者因支原体感染而使用阿奇霉素(0.5 g, 每天 1 次, 口服或静脉滴注, 疗程 3~5 d)^[2]。另 158 例患者纳入对照组(未服用阿奇霉素)。试验组患者在使用阿奇霉素治疗前及对照组患者整个观察期内, 地高辛浓度均稳定在有效治疗范围内(0.5~2.0 ng/mL); 在观察期内, 地高

辛及阿奇霉素均未改变剂量。所有临床资料及标本均在取得患者知情同意后采集。

表 1 研究对象临床资料比较

项目	试验组(n=158)	对照组(n=158)	P
男/女(n/n)	86/72	81/77	0.57
年龄(岁)	52±14	54±17	0.45
射血分数(%)	35±7	34±7	0.91
左室舒张末内径(mm)	63±10	61±8	0.66
血肌酐(mg/dL)	55±17	54±15	0.87
血钾(mmol/L)	3.9±0.2	3.8±0.3	0.88
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	25±7	28±10	0.37
地高辛浓度(ng/mL)	1.1±0.5	1.0±0.4	0.72

1.2 地高辛溶度检测 试验组患者在使用阿奇霉素前和使用

* 基金项目: 国家重大技术专项资助项目(2009ZX10004-207)。 △ 通讯作者: E-mail: yanlitf@yahoo.com.cn。

后第 5 天分别采集外周血检测地高辛浓度,对照组亦间隔 5 d、分 2 次检测外周血地高辛浓度;试验组和对照组均在服用地高辛后的同一间隔时间点采集标本。地高辛检测采用 SYVA Viva-E 临床化学分析系统,检测步骤参照试剂及仪器说明书;2.0 ng/mL 为地高辛中毒浓度临界值。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用配对 χ^2 检验;显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 试验组及对照组地高辛浓度比较 阿奇霉素治疗前后,试验组患者外周血地高辛浓度比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且使用阿奇霉素治疗后,13 例患者地高辛浓度大于 2.0 ng/mL;对照组与试验组在入选时地高辛浓度无统计学差异($P > 0.05$);间隔 5 d 后,对照组患者地高辛浓度与入选时检测结果无统计学差异($P > 0.05$),但低于试验组应用阿奇霉素后的地高辛浓度($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 试验组与对照组高辛浓度检测结果 (ng/mL)

组别	n	入选时	5 d 后
试验组	158	1.1±0.5	1.5±0.5
对照组	158	1.0±0.4	1.1±0.3

2.2 年龄因素在阿奇霉素与地高辛相互作用中的影响 不同年龄段试验组患者地高辛浓度见表 3。

表 3 不同年龄段试验组患者地高辛浓度检测结果 (ng/mL)

检测时间	<45 岁 (n=45)	45~<60 岁 (n=55)	≥60 岁 (n=58)
应用阿奇霉素前	1.0±0.5	1.1±0.3	1.1±0.4
应用阿奇霉素后	1.3±0.4	1.4±0.4	1.7±0.5
P	0.16	0.09	0.003

2.3 其他因素在阿奇霉素与地高辛相互作用中的影响 分类或分层计算显示性别、射血分数、左室舒张末内径、血肌酐浓度、血钾浓度、丙氨酸氨基转移酶水平等与地高辛浓度升高无关。

3 讨 论

地高辛血药浓度易受其他药物干扰,如大环内酯类抗菌药物克拉霉素可抑制地高辛的肠内代谢,致使地高辛血药浓度升高^[3-4]。虽然已有地高辛与阿奇霉素联用引起不良反应的散在个案报道^[5],但也有研究显示阿奇霉素不会影响地高辛血药浓度^[6]。本研究系统地分析了阿奇霉素对地高辛血药浓度的影响,证实阿奇霉素可导致地高辛血药浓度显著升高。大环内酯类抗菌药物对地高辛血药浓度的影响机制可能包括:(1)大环内酯类抗菌药物可清除肠道中灭活地高辛的菌群(如迟缓真杆菌),导致地高辛血药浓度升高^[7-8];(2)大环内酯类抗菌药物通过抑制小肠黏膜的膜蛋白——P-糖蛋白介导的药物转运,从而

抑制地高辛从肠浆膜转运至肠黏膜而进入肠腔的作用,导致药物肠吸收增多,并最终引起地高辛血药浓度升高^[1,9-10]。

尤其重要的是,阿奇霉素更易影响老年患者(≥60 岁者)地高辛血药浓度,这与文献报道中老年人更易出现地高辛中毒的结论一致^[11],其原因可能是老年人肠黏膜上的迟缓真杆菌对阿奇霉素更敏感或肠黏膜 P-糖蛋白的表达更易受阿奇霉素的抑制,使地高辛在肠道中清除减少,而吸收增加,引起地高辛血药浓度升高。此外,虽然本研究排除了肌酐升高的肾功能不全患者,但由于老年患者肾功能下降,即使在肌酐水平正常的前提下,其对药物的清除能力已不如年轻患者。因此,服用地高辛的老年患者联用阿奇霉素后更易出现地高辛血药浓度升高,甚至中毒现象。因此,对老年患者应密切观察,并尽可能避免同时服用这两类药物。

本研究较为系统地证实阿奇霉素与地高辛同时使用可提高患者(尤其是老年患者)地高辛血药浓度,增加患者地高辛中毒的风险。因此,应避免同时使用阿奇霉素和地高辛以保证临床疗效,并减少地高辛毒性反应的发生。

参考文献

- [1] 于慧斌,孙成春.阿奇霉素对地高辛小肠吸收及其 P-糖蛋白表达的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(9):758-760.
- [2] 张璐霞,刘荟,朱名超.303 例支原体感染者耐药性监测及结果分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(4):454-455.
- [3] Nordt SP,Williams SR,Manoguerra AS,et al. Clarithromycin induced digoxin toxicity[J]. J Accid Emerg Med,1998,15(3):194-195.
- [4] Corallo CE, Rogers IR. Roxithromycin-induced digoxin toxicity [J]. Med J Aust,1996,165(8):433-434.
- [5] 崔红玉.地高辛与门冬氨酸阿奇霉素联用致心律失常 1 例[J].中国误诊学杂志,2006,6(16):3720.
- [6] Hughes J,Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics[J]. J Pharmacol Sci,2010,113(4):315-324.
- [7] Lindenbaum J,Rund DG,Butler VP Jr,et al. Inactivation of digoxin by the gut flora:reversal by antibiotic therapy[J]. N Engl J Med,1981,305(14):789-794.
- [8] Laberge P,Martineau P. Clarithromycin-induced digoxin intoxication[J]. Ann Pharmacother,1997,31(9):999-1002.
- [9] Rengelshausen J,Goggelmann C,Burhenne J,et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction[J]. Br J Clin Pharmacol,2003,56(1):32-38.
- [10] Eberl S,Renner B,Neubert A,et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions:evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies[J]. Clin Pharmacokinet,2007,46(12):1039-1049.
- [11] 胡毅坚,俞恩珠.地高辛超过中毒血药浓度的原因探讨[J].中国药物滥用防治杂志,2005,11(3):158-159.