

茚丙胺合用安定的血浓度监测及药物相互作用研究

江西省肿瘤医院药剂科 郑为吉

提 要 本文通过茚丙胺合用安定的临床病例血浓监测、心电监护及临床效应结果分析研究,认为安定能较有效地减少茚丙胺所致的大脑神经系统毒性,且对茚丙胺的治疗有效血浓度没有影响。两药合用之药理相互作用是有利的。

关键词 茚丙胺;安定;血液;药物相互作用

茚丙胺对使用某些抗心律失常药物治疗无效的顽固性频发性早搏及室性心动过速往往有效,且具有作用持久,静注、口服均可奏效,对心肌抑制作用小,适于长期用药等优点^{[1][2]}。但茚丙胺的治疗有效血浓范围窄(0.5—2.0 μg/ml),按常用剂量(大于100 mg/d)给药,副反应较为多见。血浓超过2 μg/ml,副反应发生率高,出现眩晕、手指震颤;血浓超过3 μg/ml,可出现共济失调、幻觉、惊厥(罕见),其它尚有头痛、疲倦、恶心、呕吐、口干,但不常见。少数人尚出现暂时性肝功异常^{[2][3]}。鉴于上述情况,我们设想在不影响茚丙胺治疗作用的前提下,联合应用一些与其药理作用相似,又能拮抗或减少其副作用的药物,以期更广泛地发挥茚丙胺治疗室性心律失常作用的目的。本文对临床应用茚丙胺及安定治疗室早的病例用高效液相色谱(HPLC)法监测其血药浓度,并通过心电监护仪及心电图将其用药前后心功能变化情况及中枢神经系统副作用进行对照,研究和探讨两药合用的药理相互作用。

一、实验仪器与药品

仪器 KYS高效液相色谱仪(中科院上海有机实验厂)

紫外检测器(254 nm)(同上)

XWC-100台式自动平衡记录仪(上海

大华仪表厂)

KISTA心电监护仪(美国Manners)

微量进样器(1 μl, 10 μl, 20 μl, 50 μl, 100 μl)

药品 茚丙胺药粉(上海第一医学院红旗制药厂合成,批号:830202)

安定药粉(上海第十三制药厂,批号:851204)

葡萄糖粉(上海产品)

茚丙胺胶囊20 mg/粒(自制)

茚丙胺安定胶囊含两药各20 mg/粒(自制)

安慰剂胶囊含葡萄糖粉(自制)

试剂 甲醇、二氯甲烷、碳酸氢钠、醋酸铵、氨水等均为分析纯规格。

二、病例选择

21例患者(男14人,女7人)年龄:22—59岁(平均 $\bar{x} \pm S_D = 39.5 \pm 10.5$ 岁),病程四个月至十三年不等(平均 $\bar{x} \pm S_D = 4.85 \pm 3.87$ 年),均为频发室早或室早(部分Ⅱ联律),曾用过三种以上(平均 $\bar{x} \pm S_D = 4.5 \pm 0.9$)抗心律失常药治疗,如慢心律,双异丙吡胺、潘生丁、心律平、心得安、异搏停等。试验前一周停药其他药物。

三、给药方案

试药编号 A: 茚丙胺胶囊 含茚丙胺20 mg/粒

P: 安慰剂胶囊 含葡萄糖粉
B: 茚丙胺安定胶囊 两药各含
20 mg/粒

给药方案 采用双盲法、随机口服给药。

第一周: 服A或B药 2# Tid

第二周: 服P药 1# Tid

第三周: 服B或A药 2# Tid

服药、取血时间: 第一天中午1:00, 晚7:00,

第二至七天分别为早7:00, 中午1:00, 晚7:00服药, 第八天早7:00服完药后于9:00来院取血3 ml, 同时记录心电图, 并用心电监护仪计算30分钟早搏次数。(首次服药前亦取空白血3 ml, 并记下心电图和30分钟内早搏次数。)

四、疗效评定标准

显效 心律失常消失或早搏次数较治疗前下降95%以上;

有效 早搏次数比治疗前下降50%以上;

无效 用A或B药后未达上述标准。

五、服用A、P、B药后出现副作用对照标准

(1) 心电图改变 有无房室传导阻滞, T波改变等。

(2) 中枢神经系统毒性(患者自身感觉) 如 睡眠不佳、疲倦、口干、恶心、耳鸣、胸闷、头痛、头昏、眩晕等。

六、血药浓度测定(HPLC法)

标准溶液 茚丙胺二氯甲烷溶液(0.5 mg/ml)

内标心律平二氯甲烷溶液(0.5 mg/ml)

工作液 茚丙胺0.5 μg/100 μl

心律平 2 μg/10 μl

(注: 心律平标准品为广州医药工业研究所合成)。

色谱条件 不锈钢色谱柱: 150×5 mmφ

固定相 YWG 10μm(青岛海洋化工

厂)

流动相 $\text{NH}_4\text{Ac}(1\text{M}):\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}(1\text{M}):\text{CH}_3\text{OH}=1.5:3.5:95$

流速 1 ml/min

泵压 40 kg/cm²

纸速 0.5 cm/min

检测波长 紫外254 nm

灵敏度 0.020 D

出峰时间 二氯甲烷(溶剂) 2'20"

心律平(内标) 4'5"

茚丙胺(样品) 5'20"

血浆样品预处理

分别取血浆样品和空白血浆各1 ml(血样加肝素抗凝经离心可得血浆), 置样品管和标准管中。在上述两种管中均加入内标心律平工作液2 μg/10 μl, 再于标准管中加入茚丙胺工作液0.5 μg/100 μl(或1 μg/100 μl), 然后两管均加碳酸缓冲液(pH=9~10)0.2 ml, 混匀, 加二氯甲烷2 ml, 振摇提取2分钟后于3000 rpm/min离心10~15分钟, 将下层有机相提取液移至另一试管中置30°-50°水浴, 通氮气吹干(挥尽溶剂), 残留物用二氯甲烷100 μl溶解, 各取40 μl进样。

七、临床效应及血药浓度测定结果

本实验通过对21例心律失常患者采用双盲法随机口服给药后的临床效应和血液测定结果观察分析, 认为:

(1) 服用A、B两药对室性早搏(包括频发室早)均有效, 且两药对患者心电图改变之副作用没有明显区别, 但服用B药可使病人中枢神经系统毒性大为减轻;

(2) B药中安定对茚丙胺治疗有效血液几无影响(经t检验P>0.05, 说明服用A、B两药后血液没有显著性差异)。

八、讨论

(1) 从21例患者服用A或B药的两周情况可见: 茚丙胺对室早有有效率达95.2%(其中显效17例, 有效3例)。血液测定结果:

21例患者血液均在0.63—2.19 $\mu\text{g/ml}$ 范围(平均血液: A药($\bar{x} \pm S_D$)为 $1.21 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$, B药($\bar{x} \pm S_D$)为 $1.19 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$, 与文献报道茚丙胺治疗有效血液为0.5—2.0 $\mu\text{g/ml}$ 相似^{[2][9]}。仅一例患者(郭×)血液为: 服A药1.23 $\mu\text{g/ml}$, 服B药0.63 $\mu\text{g/ml}$, 疗效不好。

(2) 茚丙胺合用安定后(B药)对茚丙胺几乎没有影响, 与单独应用茚丙胺(A药)比较血液无显著性差异(t检验: $P > 0.05$), 提示两药合用之相互作用不会降低茚丙胺的疗效。

(3) 据文献报道^{[3][4]}, 茚丙胺剂量超过100 mg/d., 血液超出2 $\mu\text{g/ml}$, 副反应常见, 其发生率为20—60%^[1], 本实验通过对21例病例观察, 将服用A、B两药加以对照, 认为茚丙胺合用安定对病人中枢神经系统毒性如睡眠不佳、口干、头痛、胸闷、眩晕等明显减轻, 但对心电图改变的副作用无明显拮抗作用。建议临床应用茚丙胺治疗室早患者时, 一方面合用安定, 同时另一方面为防止其心脏毒性仍应及时监测血液。

(4) 1例患者(郭×), 其血液虽在有效

范围内, 但疗效不好(服药后早搏次数减少不明显), 表明茚丙胺对不同患者疗效存在差异。(此例患者自述其早搏与精神因素有关, 提示对于某些由于精神因素引起的顽固性早搏疗效不够满意。)因此, 使用茚丙胺治疗心律失常患者时应力求做到给药方案个体化。

综上所述, 在应用茚丙胺治疗心律失常时与适量安定合用, 能较有效地拮抗茚丙胺所致的中枢神经系统副作用而疗效不减(不影响茚丙胺血液)。这与文献^[6]报道结果相同。提示临床使用茚丙胺治疗顽固性心律失常的同时与安定联合应用, 其药理相互作用对患者是有益的。

参 考 文 献

- [1] Andern JL: Drugs 1978; (16):271
- [2] Fasola AF: Acta Cardiol (Suppl) 1974; 18:317
- [3] 陈全林编: 心血管药物十讲, 第一版, 重庆出版社, 1982; 347页。
- [4] Damilo P: Am Heart J. 1979; 97:119
- [5] 王永铭等: 新药与临床, 1983; 1(1): 7。

致谢: 本文部分实验蒙上海医科大学附属华山医院王宏图、张静华、赵红等同志指导, 特致谢意。