

小儿地高辛血药浓度监测及影响因素分析

倪伟建, 方焱, 唐丽琴, 沈爱宗

作者单位: 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科, 安徽 合肥 230001

通信作者: 唐丽琴, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为医院药学与药代动力学、内分泌与代谢药理学, E-mail: tulcyl@vip.sina.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81773955); 安徽省自然科学基金资助项目(1708085QH207)

摘要:目的 探讨地高辛血药浓度监测结果与可能影响因素, 为小儿地高辛的个体化用药提供参考。方法 回顾性分析2017年7月至2018年7月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)因心脏功能异常等口服地高辛治疗的小儿病例资料56例, 收集并筛选小儿个体信息、用药信息等, 采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)测定小儿地高辛血清浓度, 通过多元线性回归方法分析影响血药浓度变化的可能因素。结果 小儿使用地高辛的临床给药剂量为 $(9.35 \pm 4.28) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 小儿地高辛血药浓度处于有效浓度(0.5~2.0 ng/mL)为46例, 占82.14%; 大于2.0 ng/mL为3例, 占5.36%; 小于0.5 ng/mL为7例, 占12.5%。地高辛的血药浓度变化与性别因素无相关性($P > 0.05$), 与年龄和体质量因素呈负相关($r = 0.182; r = 0.105, P < 0.01$), 与疾病种类、联合用药和地高辛用量呈正相关($r = 0.098; r = 0.243; r = 0.196, P < 0.01$), 因抽血时间基本一致, 暂未纳入血药浓度影响因素分析范围。结论 小儿地高辛的个体化药学指导应从小儿个体的药理学、药动学出发, 结合血药浓度监测及临床观察, 在注重防止地高辛中毒反应的同时, 促进小儿的治疗安全、有效、合理。

关键词: 地高辛; 血药浓度监测; 个体化药学; 影响因素; 儿童

Therapeutic drug monitoring of digoxin in children and the analysis of influential factor

NI Weijian, FANG Yan, TANG Liqin, SHEN Aizong

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Anhui Provincial Hospital, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To analyze the blood concentration of digoxin and explore the possible influence factors, and provide important reference for the individualized and rationalized administration of digoxin in children. **Methods** We performed the serum blood concentration of digoxin of children in our hospital by using chemiluminescence microparticle immunoassay. The individual information and combination medication information of children were collected and screened by retrospective analysis, and the possible influence factors were analyzed by multivariate linear regression method. **Results** The dose of digoxin given to children was $(9.35 \pm 4.28) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Among 56 child patients, there were 46 cases within the effective blood concentration (0.5~2.0 ng/mL), accounted for 82.14%; 7 cases below 0.5 ng/mL, accounted for 12.5%; and 3 cases higher than 2.0 ng/mL, accounted for 5.36%. In this study, we found that there was no correlation between blood concentration of digoxin and gender factor ($P > 0.05$). In the meantime, the analysis showed that blood concentration of digoxin negatively correlated with age and weight factor ($r = 0.182; r = 0.105, P < 0.01$), but positively correlated with the variety of disease, combination medication and dosage of digoxin ($r = 0.098; r = 0.243; r = 0.196, P < 0.01$). **Conclusion** All the children's pharmacodynamics, pharmacokinetics, blood concentration monitoring and clinical observations should be taken into consideration to get the effective, rational and safe results and prevent the drug poisoning of digoxin.

Key words: Digoxin; Blood concentration monitoring; Individualized medication; Influential factor; Child

地高辛为洋地黄类中速强心苷药物, 用于治疗急、慢性充血性心力衰竭、室上性心动过速、心房纤颤等疾病, 因价格低廉、作用持久且不易产生耐药, 目前广泛应用于临床^[1]。研究发现, 地高辛的有效剂量已达中毒剂量的60%, 治疗窗较窄, 生物利用度与药代动力学个体化差异较大, 较易产生毒性反

应, 在用药期间需密切监测其血药浓度并根据监测结果与临床症状及时调整用量^[2]。儿童的肝脏、肾脏、神经系统等器官组织系统发育尚不完善, 在药物的吸收、分布、代谢与排泄等方面与成人均有一定的差异, 更容易受到药物损害或发生中毒反应, 因此, 监测地高辛的血药浓度对指导小儿进行安

全、有效与合理的地高辛个体化用药具有更加重要的意义^[3]。

临床研究表明,地高辛的血药浓度与多种影响因素相关:生理因素如年龄、骨骼肌重量等;合并使用药物如奎尼丁、血管紧张素转换酶抑制剂及其受体拮抗剂等^[4]。也有文献报道,地高辛的血药浓度与疾病种类也存在一定的相关性,但相关的数据分析验证较少^[5]。鉴于此,本研究通过监测口服地高辛小儿血药浓度,对地高辛血药浓度的可能影响因素进行综合分析,以期为临床安全、有效与合理使用地高辛提供一定的参考,促进临床用药个体化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过 HIS 病案系统与嘉和电子病历系统回顾性分析 2017 年 7 月至 2018 年 7 月,中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)因心脏功能异常等使用地高辛作为治疗药物且进行血药浓度监测的小儿病历资料,筛选样本来自新生儿室、新生儿重症监护室(NICU)、儿童重症监护室(PICU)、儿内科、急诊与综合儿科等科室的住院小儿,治疗药物为地高辛口服溶液(北京华润高科天然药物有限公司,生产批号:296045、296017 和 296027,规格:30 mL:1.5 mg)。收集并筛选小儿个体信息、用药信息等。

1.2 仪器与试剂 全自动免疫分析系统(ARCHITECT i1000_{SR},美国雅培);地高辛血清浓度测定试剂盒(ARCHITECT iDigoxin Reagent Kit, 1P32-25)、质控与标准品(ARCHITECT iDigoxin Calibrators, S1P32C),预激发液(ARCHITECT PRE-TRIGGER SOLUTION, 6E23-82)、激发液(ARCHITECT TRIGGER SOLUTION, 6C55-82)与浓缩清洗缓冲液(ARCHITECT CONCENTRATED WASH BUFFER, 6C54-82)均由美国雅培公司生产;低速离心机(SC-04)购于安徽中科中佳科学仪器有限公司,其他仪器与试剂均由中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)提供。

1.3 小儿地高辛的用法用量 地高辛口服溶液用量:①快速洋地黄化:每 6~8 小时用药 0.25 mg,一日总量 0.75~1.25 mg。②缓慢洋地黄化:0.125~0.5 mg,一日 1 次,共 7 日。③维持量:一次 0.125~0.5 mg,一日 1 次。④洋地黄化总量:早产儿 20~30 μg/kg;足月新生儿 30~40 μg/kg;1 个月至 2 岁 50~60 μg/kg;2~5 岁 30~40 μg/kg;5~10 岁 20~35 μg/kg;10 岁或 10 岁以上同成人常用量。洋地黄化总量分 3 次或每 6~8 h 服用。⑤儿童维持量:为洋地黄化总量的 1/5~1/3,分 2 次(每 12 小时 1 次)或一日 1 次。

1.4 地高辛血药浓度监测方法 采用美国雅培公司全自动免疫分析系统通过以化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)测定小儿地高辛血清浓度。该方法最低检测限仅为 0.09 ng/mL,线性范围为 0.30~4.00 ng/mL,为我院地高辛血药浓度检测方法。血液标本采集方法为连续服用地高辛 7 d 以上的小儿,在下一次服药前抽取静脉血 2~3 mL 置于真空促凝采血管中,采用 4 000 r/min×10 min 低速离心,取上清即待测血清置于反应杯中,通过化学发光法检测相对光单位(RLU_s),利用样本中地高辛含量与相对光单位的间接关系,得出待测血液样品中地高辛的血清浓度。若地高辛血清浓度检测结果 > 4.00 ng/mL 时,使用空白标准品进行手动稀释(1:10)后重新测定。该法进行地高辛校准品与质控品的所有批次质量控制结果均在可控范围内。

1.5 统计学方法 查阅地高辛血药浓度监测小儿病历,采用 Excel 2007 软件收集并统计小儿年龄、性别、体质量、疾病诊断、用药方案、合并用药、肝肾功能指标等信息。文中所涉及计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对计数资料进行分级/分类,然后赋值,转化为二分类变量形式后进行统计学分析(同时剔除离群数值),采用 SPSS 软件(Version 16.0)进行多元线性回归分析,变量筛选方法为逐步筛选法,单因素方差分析与独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地高辛血药浓度监测小儿一般资料比较 化学发光微粒子免疫检测法进行地高辛血药浓度监测已成为我院地高辛血药浓度监测最主要方法,因地高辛血药浓度监测在我院开展时间短,监测例数相对较少,加之本研究旨在探讨小儿地高辛的血药浓度监测与影响因素,通过筛选后,我们选取基本信息、合并用药以及抽血时间无残缺且可追溯的小儿 56 例。年龄均处于 0~6 岁范围内,其中 <1 月 [(0.7±0.2)月] 9 例,1 月~12 月 [(4.5±2)月] 18 例,12 月~36 月 [(18±4)月] 15 例, > 36 月 [(44±5)月] 14 例,地高辛临床给药剂量为 (9.35±4.28) μg·kg⁻¹·d⁻¹,地高辛血药浓度处于有效浓度 (0.5~2.0 ng/mL) 46 例,占 82.14%;大于 2.0 ng/mL 3 例,占 5.36%;小于 0.5 ng/mL 的 7 例,占 12.5%。男性 34 例,地高辛血药浓度为 (1.3±0.2) ng/mL;女性 22 例,地高辛血药浓度为 (1.4±0.1) ng/mL。体质量 < 5 kg [(3.8±0.65)kg] 共 16 例;5~10 kg [(6.7±1.2)kg] 共 29 例; > 10 kg [(11.6±1.3)kg] 共 11 例。其中心脏功能不全 33 例,心肌病 14 例,获得性心脏病(细菌感染和炎症等引

起)9例。联合使用其他药物48例,其余为未联合使用其他药物。见表1。

表1 地高辛血药浓度监测小儿一般资料比较/($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/ 例(%)	血药浓度/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	不同血药浓度小儿例数例(%)		
			<0.5 ng/mL	0.5~2.0 ng/mL	>2.0 ng/mL
性别					
男性	34(60.7)	1.52±0.61	3(8.83)	29(85.29)	2(5.88)
女性	22(39.3)	1.54±0.55	4(18.18)	17(77.27)	1(4.54)
年龄					
<1个月	9(16.1)	1.49±0.58	1(11.11)	7(77.78)	1(8.82)
1~12个月	18(16.1)	1.27±0.47	1(5.56)	16(88.89)	1(5.56)
12~36个月	15(16.1)	1.08±0.40	2(13.33)	12(80.00)	1(6.67)
>36个月	14(16.1)	0.84±0.41	3(21.43)	11(78.57)	0(0.00)
体质量					
<5 kg	16(16.1)	1.63±0.62	1(6.25)	13(81.25)	2(12.50)
5~10 kg	29(16.1)	1.39±0.44	2(6.90)	26(89.66)	1(3.45)
>10 kg	11(16.1)	1.15±0.37	4(36.36)	7(63.63)	0(0.00)
疾病种类					
先天性心脏病	33(16.1)	1.32±0.52	2(6.06)	29(87.88)	2(6.06)
心肌病	14(16.1)	1.43±0.44	3(21.43)	11(78.57)	0(0.00)
其他获得性心脏病	9(16.1)	1.05±0.37	2(22.22)	6(66.67)	1(11.11)
地高辛用量					
5~8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	21(16.1)	0.83±0.41	4(19.05)	17(80.95)	0(0.00)
8~11 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	17(16.1)	0.99±0.53	3(17.65)	14(82.35)	0(0.00)
11~13 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	18(16.1)	1.32±0.58	0(0.00)	15(83.33)	3(16.67)

2.2 地高辛血药浓度的影响因素分析 本次对地高辛的血药浓度与其可能影响因素进行多元线性回归分析发现,地高辛的血药浓度变化与小儿的年龄、体质量、心脏疾病种类、地高辛的用量以及是否联合使用其他药物均存在一定的关系,与性别因素和抽血时间无明显关系,具体影响关系如回归方程所示:

$$Y = 0.642 - 0.106X_1 - 0.172X_2 + 0.105X_3 + 0.302X_4 + 0.128X_5 \quad (R^2 = 0.813)$$

其中 Y 为地高辛的血药浓度, X_1 (年龄)、 X_2 (体质量)、 X_3 (心脏疾病种类)、 X_4 (地高辛用量)、 X_5 (是否联合使用其他药物)为进入该回归方程的所有自变量。由上述回归方程可见,MTX血药浓度与年龄因素呈负相关,与体质量因素呈负相关,与心脏疾病种类因素呈正相关,与地高辛用量呈正相关,与联合使用其他药物呈正相关。根据表2中的标准化回归系数可知,上述影响因素中第一位影响因素是地高辛的用量,第二位影响因素为联合使用其他药物,第三位影响因素为小儿的年龄,多元线性回归结果见表2。

表2 回归系数估计及检验结果

变量	B 值	标准误	β 值	t 值	P 值
常数项	0.642	0.406	—	1.583	0.216
X_1	-0.106	0.032	-0.182	-3.324	0.008
X_2	-0.172	0.080	-0.105	-2.151	0.012
X_3	0.105	0.052	0.098	2.024	0.017
X_4	0.302	0.067	0.243	4.478	<0.001
X_5	0.128	0.033	0.196	3.818	0.004

3 讨论

3.1 个体因素对地高辛血药浓度的影响 目前,地高辛在我院主要用于成人(尤其老年病人)与小儿的心脏相关疾病的治疗。老年病人地高辛主要用于治疗心力衰竭、冠心病、房颤、心肌病与风湿性心脏病,小儿地高辛主要用于治疗先天性心脏病如室间隔缺损和动脉导管未闭以及获得性心脏病如风湿性心脏病、感染与炎症引起的心脏病以及心肌病。由于所收集的医嘱数据中,心肌病均与其他获得性心脏病分开诊疗,因此本研究将小儿疾病种类分为先天性心脏病、心肌病与其他获得性心脏病,上述所有小儿均给予不同剂量的地高辛口服溶液治疗。临床实践认为地高辛口服溶液克服了地高辛片剂的多种缺点,给药口感好,剂量更准确,服用方便,更易吸收,血药浓度相对稳定,但是由于小儿呕吐、腹泻等合并疾病的发生率远高于成人,尤其是婴幼儿服药后的吐奶或合并腹泻导致了药物的大量丢失,此种情况可使小儿服用地高辛后不能达到有效的血药浓度,需注意监测。同时,新生儿对本药的耐受性不定,肾清除减少;早产儿对本药具有较强的敏感型,应按其不成熟程度进行评估以适当减少本品的使用剂量^[6]。

3.1.1 给药剂量对地高辛血药浓度的影响 我院小儿地高辛的给药剂量可分为低、中、高剂量3个区间,分别为5~8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、8~11 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和11~13 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 区间段。多元线性回归分析发现,地高辛的给药剂量与血药浓度高低呈正相关,且是影响血药浓度变化的首要因素($r = 0.243$, $P < 0.01$)。通过SPSS单因素方差分析与 t 检验分析发现,随着药物剂量的增加,小儿体内血药浓度显著性升高,三区间段平均血药浓度差异有统计学意义($P < 0.01$)。同时,分析还发现,高剂量地高辛(11~13 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)毒性作用发生率为16.67%(3例,症状轻微主要为恶心与呕吐,停用后症状消失或好转),与低剂量和中剂量地高辛治疗相比,毒性作用发生率显著升高($P < 0.01$)。上述结果提示,适当的给药剂量是临床治疗的关键,在使用地高辛进行治疗

时,须认真评估小儿的个体因素与临床症状,防止用药剂量过大导致毒性作用的发生,选择合适的给药剂量,及时监测血药浓度,是获得最佳血药浓度的先决条件。

3.1.2 性别因素对地高辛血药浓度的影响 对地高辛的血药浓度与其可能影响因素的多元线性回归分析发现,性别因素对小儿体内地高辛的血药浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),可能原因在于新生儿、婴幼儿与儿童时期,体质量因素、年龄因素以及机体病理生理等的变化较性别因素更加显著,掩盖了性别因素带来的影响^[7]。但更多的解释在于该时期性别因素对身体器官组织与功能的影响以及脂肪组织比例的影响并无明显差异。

3.1.3 体质量因素对地高辛血药浓度的影响 多元线性回归分析发现地高辛的血药浓度与体质量因素呈显著负相关性($r = 0.105, P < 0.01$),随着体质量的增长,虽然地高辛的总用量有所增加,但血药浓度并未出现升高趋势,反而呈下降趋势,可能在于小儿体质量影响着地高辛的分布。研究发现,小儿骨骼肌重量大小影响地高辛的体内分布浓度。地高辛在骨骼肌内的分布浓度较心肌浓度低,但由于骨骼肌的重量远大于心脏,因此肌肉重量的减轻导致地高辛的分布容积降低所占比重较大,药物的分布容积减小,导致血药浓度增高,因此,根据体质量因素计算小儿地高辛用量的同时,需考虑肌肉萎缩与消瘦程度^[8]。但研究还发现,地高辛在脂肪组织中的分布较少,相同用量的地高辛在肥胖儿童体内血药浓度并未明显降低,上述研究表明体质量因素为影响小儿体内地高辛血药浓度的重要因素之一,但用药过程中,在考虑体质量因素时,最好结合体脂测定结果共同分析^[9]。

3.1.4 年龄因素对地高辛血药浓度的影响 多元线性回归分析还发现地高辛的血药浓度与小兒月龄增长呈显著负相关($r = 0.182, P < 0.01$),在婴幼儿期,随着小儿年龄的增长,机体快速发育,肾脏功能逐渐增强。研究表明,地高辛在体内的代谢受机体肾脏功能的影响颇大,其清除率与肌酐清除率呈线性相关,当机体的肾脏功能较弱时,本品的表观分布容积降低 35%~50%,血药浓度相对增高,此时需及时调整地高辛的用量。婴幼儿及新生儿肾脏功能较弱,清除率低,用量亦偏小^[10]。肾脏功能的个体差异是影响地高辛药代动力学与药效动力学的另一重要因素,尤其患病儿童肾脏功能差异更是显著,治疗所需的地高辛剂量个体差异较大,因此应特别注重个体化给药^[11]。

3.1.5 疾病因素对地高辛血药浓度的影响 除体质量和年龄因素外,本研究还发现疾病状态也是影响地高辛血药浓度的因素之一($r = 0.098, P < 0.01$)。结合收集的数据资料,本文将疾病种类分为先天性心脏病、心肌病与其他获得性心脏病三大类。有研究显示约 80%~85% 的地高辛以原形从尿中排出,肾功能异常导致地高辛在体内显著蓄积,血药浓度显著升高^[11]。本研究中,先天性心脏病与心肌病小儿地高辛平均血药浓度显著高于其他获得性心脏病小儿,先天性心脏病以及心肌病小儿主要来自 ICU、PICU、CCU 及 NICU 等重症监护科室科,小儿病情较一般来自于儿内科与儿科门诊的其他获得性心脏病(细菌感染和炎症等引起)小儿病情复杂,同时常伴有多个器官组织与系统功能障碍,特别是当肾脏功能受损时将直接影响到地高辛的排泄^[12]。因此在应用地高辛期间,应密切关注小儿的器官组织与系统功能障碍,尤其肾脏功能的异常变化。

3.2 联合用药对地高辛血药浓度的影响 SPSS 软件进行多元线性回归分析发现联合用药可显著影响小儿地高辛血药浓度水平,具体表现为小儿地高辛血药浓度水平与联合用药存在正相关($r = 0.196, P < 0.01$),但不同种类药物对地高辛血药浓度的影响不尽相同。通过 HIS 系统与嘉禾电子病历查询得出我院心脏功能不全儿童用药中常与地高辛一起使用的药物包括利尿药(氢氯噻嗪与呋塞米等)、消化系统药物(奥美拉唑等)、心血管药物(胺碘酮与维拉帕米等)以及抗生素等,原因可能为药物联合使用可影响地高辛在体内的代谢与排泄,进而影响地高辛的血药浓度。有文献指出,保钾利尿药螺内酯能抑制肾小管对地高辛的分泌,减少地高辛的清除,从而使地高辛的血药浓度显著增加,故合用此类药物时应适量减少用量^[13]。抑酸药奥美拉唑能显著增加胃内 pH 值,联合使用该类药物时地高辛生物利用度增加,提高地高辛的血药浓度,而氢氧化铝、氢氧化镁等胃黏膜保护剂会覆盖住胃黏膜,减少地高辛吸收,最终导致地高辛血药浓度降低,因此,联合使用上述两种药物时,亦需适当减少或者增加剂量^[14]。我院常用抗生素类治疗药物中,与地高辛相互作用较为明显的主要有大环内酯类。研究表明大环内酯类抗生素为磷糖蛋白(P-gp)抑制剂,而地高辛为 P-gp 底物,大环内酯类抗生素通过抑制 P-gp 介导的地高辛跨细胞膜转运,增加其在小肠的吸收,减少其在肾脏的排泄,导致血药浓度升高 50%^[15]。地高辛口服后部分被肠道双歧杆菌、厌氧菌等代谢成无强心作用的二氢类衍生物,联合使

用抗生素如大环内酯类红霉素,该药可通过抑制肠道细菌生长与繁殖阻断这一代谢过程,导致地高辛的血药浓度显著增加,因此联合使用抗生素类药物时应适当减少地高辛的用量。同时,联合使用其他药物虽不显著导致地高辛血药浓度增加或者降低,但可提高地高辛毒性作用发生率^[16]。临床实践也证明,与胺碘酮、维拉帕米和硝苯地平心血管药物可使地高辛血药浓度及中毒概率增加。与噻嗪类利尿药联用时极易引起低血钾的发生,导致洋地黄中毒,联用时应注意调整地高辛的剂量及补充钾盐,并监测地高辛血药浓度及血钾水平,避免因血钾过低而加重房室传导阻滞^[17]。对本院老年病人的数据资料分析发现,联合使用噻嗪类利尿药导致部分老年病人出现低血钾等异常情况,但本文收集病程数据显示,小儿未出现低血钾等异常症状,查询医嘱认为可能与儿童噻嗪类利尿药的使用剂量较低有关。因此,小儿使用地高辛治疗心脏功能不全时,如有联合应用其他药物,需掌握药物间相互作用,适当减少或者增加地高辛的用量,保证地高辛血药浓度处于有效浓度范围内^[18]。

3.3 不同采血时间对地高辛血药浓度的影响 虽然我院小儿地高辛的血药浓度监测采血时间基本合理(>95%),且经多元线性回归分析发现采血时间因素并未影响地高辛的血药浓度($P>0.05$),但查询文献发现,采血时间是影响地高辛血药浓度的另一重要因素,因此本文在此一并阐述。进行地高辛血药浓度监测的采血时间为距上次给药至少6 h(即地高辛分布相后)或距地高辛初次给药或剂量调整后至少6 d(地高辛在正常人体内半衰期为38 h,4个 $t_{1/2}$,即经6 d时间体内地高辛可达到稳态血药浓度),地高辛每日给予一定剂量经4~5个 $t_{1/2}$ (6~7 d)可达稳定而有效的血药浓度,未达到稳态血药浓度前进行血药浓度测定均会使血药浓度监测结果偏低^[19]。因此,采血时间的不标准亦是影响地高辛血药浓度的重要因素之一,临床测定地高辛血药浓度时,严格执行标准的采血时间将对于提高小儿体内地高辛血药浓度监测准确度具有重要的意义。

综上所述,地高辛的有效治疗浓度为0.5~2.0 ng/mL,药动学、药效学个体差异较大,治疗窗较窄,体内血药浓度超过2.0 ng/mL时,极易导致地高辛中毒,而低于最低有效浓度时,可能达不到理想的治疗效果。在小儿使用地高辛作为治疗药物时,由于小儿较成人病情更加复杂多变,器官发育尚未成熟,功能尚未稳定,机体状态个体差异性较大,加之

不同的心脏疾病、心力衰竭的严重程度、合并使用不同的药物等均可影响地高辛的药代动力学及药效动力学。同时,小儿的表达能力以及毒副作用观察指标的复杂性导致儿童地高辛中毒反应的判定具有更高的难度。因此,在临床治疗时,应综合考虑上述多种影响因素,严格控制给药剂量,密切监测血药浓度,随时观察病人症状与体征的变化情况,在达到治疗作用的同时,注重防止地高辛中毒反应,从个体的药效学、药动学出发,结合血药浓度监测及临床观察,保证小儿的治疗安全性、有效性与合理性。

参考文献

- [1] VAN VELDHUISEN DJ, RIENSTRA M, VAN DER MEER P. Value of digoxin in patients with heart failure: new pieces to the puzzle[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(7): 1146-1147.
- [2] GRZESK G, STOLAREK W, KASPRZAK M, et al. Therapeutic drug monitoring of digoxin-20 years of experience[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(1): 184-189.
- [3] 李文静,徐进,许静,等.儿童医院4种治疗药物监测数据结果及分析[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(13): 1587-1592.
- [4] GARCIA-IRANZO EM, RODRIGUEZ-LUCENA FJ, MATOSES-CHIRIVELLA C, et al. Pharmacokinetic monitoring of chronic treatment with digoxin from Primary Health Care[J]. *Farm Hosp*, 2017, 41(4): 527-532.
- [5] ONCU S, GELAL A, ASLAN O, et al. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2018, 28(1): 010901. DOI: 10.11613/BM.2018.010901
- [6] 李琴,黄钺,曹迪,等.儿童地高辛血药浓度监测结果与影响因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(10): 795-797.
- [7] MOFFETT BS, GARNER A, ZAPATA T, et al. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population[J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(3): 493-498.
- [8] YUKAWA M, YUKAWA E, SUEMATSU F, et al. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese infants and young children[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(6): 857-863.
- [9] EL-DESOKY ES, MADABUSHI R, SEI DA, et al. Application of two-point assay of digoxin serum concentration in studying population pharmacokinetics in Egyptian pediatric patients with heart failure: does it make sense?[J]. *Am J Ther*, 2005, 12(4): 320-327.
- [10] MOFFETT BS, GARNER A, ZAPATA T, et al. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population[J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(3): 493-498.
- [11] 汪琳,陶云松.我院313例地高辛血药浓度监测结果分析[J]. *安徽医药*, 2011, 15(7): 909-910.
- [12] 王梓坤,陈舒晴,周颖,等.合并用药对有无肾损伤患者地高辛血药浓度影响因素分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(1): 71-76.
- [13] KOVACEVIC M, VEZMAR K S, MILJKOVIC B, et al. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-section

- tional study [J]. Int J Clin Pract, 2017, 71 (10) : e13005. DOI: 10.1111/ijcp.13005.
- [14] EDWARDS J E, ELIOT L, PARKINSON A, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions between obeticholic acid and caffeine, midazolam, warfarin, dextromethorphan, omeprazole, rosuvastatin, and digoxin in phase 1 studies in healthy subjects [J]. Adv Ther, 2017, 34(9): 2120-2138.
- [15] BOCCI G, MOREAU A, VAYER P, et al. New insights in the in vitro characterisation and molecular modelling of the P-glycoprotein inhibitory promiscuity [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 121: 85-94.
- [16] 林红. 儿童地高辛血药浓度监测及影响因素分析 [J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(3): 31-32.
- [17] 李倩, 王雪明, 西娜. 我院101例地高辛中毒临床相关因素分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(2): 209-212.
- [18] ANDREWS LM, PUIMAN PJ, VAN DER SIJS H, et al. A baby with digoxin toxicity [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2015, 159: A8706.
- [19] 瞿魏江, 倪慧. 我院地高辛血药浓度监测及结果分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(1): 129-130.
- (收稿日期: 2018-09-04, 修回日期: 2018-11-20)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.051

◇ 医院药学 ◇

医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 38 例分析

时荣同¹, 黄峰², 许元元²作者单位: 皖北煤电集团总医院, ¹药剂科, ²检验科, 安徽 宿州 234000

摘要:目的 分析医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的分布特征和耐药情况, 为临床抗菌药物合理使用预防和感染控制管理提供依据。方法 收集2017年1月至2017年12月皖北煤电集团总医院临床标本分离的38株CRKP, 通过回顾性调查、同源性分析, 运用Excel2007软件进行统计分析。结果 仅有5株在3月内未入住过重症医学科, 占13.16%, 其余33株均与重症医学科有关, 占86.84%。住院时间长、手术、病情危重、气管插管、抗菌药物使用时间长、抗菌药物使用种类均为危险因素。结论 重症医学科应针对其可能的危险因素, 加强操作过程管理、规范抗菌药物临床使用、强化医院感染监测等方法, 来预防与减少CRKP感染发生。

关键词:肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类; 回顾性; 抗生素; 重症医学科

Clinical investigation and analysis of carbapenem-resistant klebsiella pneumonia

SHI Rongtong¹, HUANG Feng², XU Yuanyuan²

Author Affiliation: ¹Department of Pharmacy, ²Department of Laborator Medicine, General Hospital of Wanbei Coal-eletric Group, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To understand the distribution and drug resistance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae (CRKP) in the General Hospital of Northern Anhui Coal and Electricity Group, and to provide evidence for the rational use of antibiotics, prevention and infection control. **Methods** 38 strains of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolated from clinical specimens from January 2017 to December 2017 were retrospectively investigated and analyzed by Excel 2007 software. **Results** Only 5 strains had not been admitted to ICM within 3 months, accounting for 13.16%. The remaining 33 strains were related to ICM, accounting for 86.84%. Long hospitalization time, operation, critical illness, tracheal intubation, long use of antibiotics and types of antibiotics were risk factors. **Conclusion** The critical care department should strengthen the management of operation process, standardize the clinical use of antibiotics and strengthen the monitoring of nosocomial infection in order to prevent and reduce the incidence of CRKP infection in view of its possible risk factors.

Key words: Klebsiella pneumoniae; Carbapenems; Retrospective; Antibiotics; Critical medicine

肠杆菌科革兰染色阴性肺炎克雷伯菌, 是呼吸道和肠道重要的条件致病菌, 可引起人体多部位感染。随着第三代头孢菌素广泛应用, 临床上产 β -内酰胺酶的多重耐药菌株所导致的严重感染较多^[1],

碳青霉烯类抗菌药物被认为是治疗该类菌感染的重要屏障^[2]。在我国境内, 肺炎克雷伯菌的耐药日趋严重, 对碳青霉烯类耐药率在肠杆菌科中居于首位, 以碳青霉烯酶 KPC-2 最为常见^[3]。本研究对 38