

我院101例地高辛中毒临床相关因素分析

李倩*,王雪明#,西娜(解放军第309医院药剂科,北京 100091)

中图分类号 R972.1;R197.323;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)02-0209-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.23

摘要 目的:探讨导致地高辛中毒浓度的因素,为临床安全、有效、合理使用强心苷类药物提供参考。方法:采用微粒酶免疫测定法测定地高辛的血药浓度,对达地高辛中毒的101例患者病历进行分析。结果:60岁以上患者的血药浓度显著高于60岁以下的患者;随着给药剂量的增加,患者血药浓度增加;多数患者伴有电解质紊乱、高血压、肾功能不全、心功能不全、糖尿病、甲状腺功能减退、慢性阻塞性肺疾病,其地高辛的平均血药浓度分别为(2.87±0.72)、(2.80±0.69)、(2.80±0.64)、(2.75±0.62)、(2.69±0.62)、(2.57±0.27)、(2.54±0.56)ng/ml,合并以上疾病种类越多,对地高辛浓度影响越大;与硝苯地平、去乙酰毛花苷、呋塞米、胺碘酮、螺内酯、氢氯噻嗪、伏立康唑、托拉塞米合并用药时,地高辛平均血药浓度分别为(3.17±0.82)、(3.06±0.68)、(2.86±0.71)、(2.80±0.62)、(2.79±0.65)、(2.57±0.46)、2.41、2.12 ng/ml。结论:年龄对地高辛血药浓度有显著影响,随着年龄增大,地高辛血药浓度呈增高的趋势。除此之外,给药剂量和各种病理、生理状态以及合并用药等均对地高辛血药浓度有影响。

关键词 地高辛;中毒浓度;影响因素

Analysis of Related Clinical Factors of 101 Cases of Digoxin Toxication in Our Hospital

LI Qian, WANG Xue-ming, XI Na (Dept. of Pharmacy, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the factors of toxic concentration of digoxin, and to provide safe, effective and rational use of cardiac glycoside. METHODS: MEIA was developed for the determination of blood concentration of digoxin, and the clinical data of 101 patients with toxic blood concentration of digoxin were analyzed. RESULTS: The blood concentration of patients over 60 years old was significantly higher than that of patients less than 60 years old. The blood concentration of patients increased with the increasing of the dose. Most patients was accompanied by electrolyte disorders, hypertension, renal insufficiency, cardiac insufficiency, diabetes mellitus, hypothyroidism, chronic obstructive pulmonary disease, and the average blood concentration of digoxin were (2.87±0.72), (2.80±0.69), (2.80±0.64), (2.75±0.62), (2.69±0.62), (2.57±0.27) and (2.54±0.56) ng/ml. The more combined the above diseases, the greater impact on blood concentration of digoxin. When digoxin combined with nifedipine, deslanoside, furosemide, amiodarone, spironolactone, hydrochlorothiazide, voriconazole or torasemide, the average blood concentration of digoxin were (3.17±0.82), (3.06±0.68), (2.86±0.71), (2.80±0.62), (2.79±0.65), (2.57±0.46), 2.41 and 2.12 ng/ml, respectively. CONCLUSIONS: Blood concentration is influence by ages significantly; along with increasing age, blood concentration of digoxin is increasing. In addition, drug dosage, pathological and physiological changes and drug combination all influence the blood concentration of digoxin.

KEYWORDS Digoxin; Toxic concentration; Influential factors

肠埃希菌和肺炎克雷伯菌肺炎亚种保持了90%以上的敏感,而以往常用的环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松及左氧氟沙星敏感率在70%以下,耐药率最高的复方磺胺甲噁唑达67.6%。故此类药物已不是婴幼儿尿路感染的首选药。而阿米卡星考虑到其明确的耳毒性及肾毒性,临床上使用受到限制。亚胺培南虽然药物敏感率为100%,但考虑到其价格昂贵,临床上使用须考虑患儿的家庭经济条件,适用于急诊抢救及危重病的治疗。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌肺炎亚种都是产ESBLs酶的常见菌,本研究资料显示,产ESBLs酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌肺炎亚种分布为45.9%、23.8%,已明显高于以往报道^[1],情况比较严重,为临床用药带来了极大的困难。

本组研究资料显示,革兰阳性菌中屎肠球菌达35.2%。肠球菌属是人体正常菌群,早前的文献资料显示婴幼儿尿路感染的革兰阳性球菌的比例在10%左右,而本研究资料表明革

兰阳性菌比例为39.7%,说明本地区婴幼儿尿路感染病原菌中阳性菌比例明显上升,肠球菌已经是婴幼儿尿路感染的主要病原菌之一,应引起临床足够的重视。本研究中87例屎肠球菌药敏试验表明,对β-内酰胺类抗生素的耐药率较高,而对利奈唑胺、替加环素的敏感率为100%,对万古霉素和莫西沙星的敏感率达95%以上,故建议临床使用这些药物。

总之,对疑似尿路感染的婴幼儿在使用抗生素前须留取尿标本,尽可能根据药敏试验结果选择抗生素,在药敏试验结果出来前根据本地区近几年病原菌的耐药情况选择用药。

参考文献

- [1] 刘海英,刘丹莉,高顺利,等. 衡阳地区近6年新生儿尿路感染病原菌分析[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(14): 1843.
- [2] 钱雅琴,杜玉海,叶金艳,等. 168例婴幼儿尿液培养病原菌分布及药物敏感性分析[J]. 海峡药学, 2013, 25(8): 137.
- [3] Lin IJ, Chi CS, Chen CH, et al. The follow-up on the training course of pediatric advanced life support[J]. *Acta Paediatr Taiwan*, 2000, 41(4): 205.
- [4] 胡斌飞,张琦,李白恩. 175例小儿尿路感染的病原菌分布及药敏结果分析[J]. 现代实用医学, 2011, 23(7): 814.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-01-29)

(编辑:余庆华)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:010-66767743。E-mail: liqian233234@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-66775099。E-mail:502365446@163.com

地高辛是从毛花洋地黄中提纯制得的一种中效强心苷,主要用于各种急性和慢性心功能不全及室上性心动过速、心房颤动和扑动等。但其治疗安全范围小,一般治疗量已接近60%的中毒剂量,而且个体差异较大,尤其对那些肝肾功能不全、合并用药过多、合并多种疾病、对强心苷的敏感性较高的患者,即使常规剂量也可能引起中毒,因此对地高辛进行血药浓度监测尤为重要。本文对我院101例服用地高辛或注射去乙酰毛花苷高于有效浓度范围的住院患者病历资料进行回顾分析,对达地高辛中毒浓度的因素进行探讨分析。

1 资料与方法

1.1 观察对象

对2011—2012年我院101例服用地高辛或注射去乙酰毛花苷出现中毒浓度的住院患者病历资料进行回顾分析,其中男性48例,女性53例,年龄21~91岁,平均年龄为(71.2±13.5)岁;冠状动脉粥样硬化性心脏病77例,风湿性心脏病9例,慢性肺源性心脏病5例,先天性心脏病2例,高血压性心脏病6例,扩张性心肌病2例。97例患者服用地高辛0.0625~0.25 mg/d,4例患者注射去乙酰毛花苷,同时根据需要联用其他药物。

1.2 仪器与试剂

采用微粒酶免疫测定(MEIA),应用美国雅培公司AxSYM快速血药浓度测定仪监测血药浓度,线性范围为0~4.0 ng/ml,灵敏度为0.3 ng/ml。地高辛试剂盒均由美国雅培公司提供,有效浓度为0.8~2.0 ng/ml。

1.3 测定方法

患者服用地高辛后,经7~8 d(5个半衰期)达稳态血药浓度后,于末次给药后8 h采血,分离血清,1 h内完成测定。当临床医师怀疑中毒时也可即刻为患者抽血测定。地高辛的血药浓度治疗窗为0.5~2.0 ng/ml,一般临床上认为地高辛稳态血药浓度低于0.5 ng/ml时无效;0.5~1.5 ng/ml时达到最大治疗效应而中毒可能性很小;2~3 ng/ml为治疗、中毒浓度的交叉范围;>3 ng/ml可视为中毒^[1]。

2 结果

2.1 不同年龄、给药方案地高辛血药浓度监测结果

住院患者中97例服用地高辛,给药剂量0.0625~0.25 mg/d,年龄21~91岁,血药浓度范围为2.01~4.0 ng/ml,其余4例患者注射去乙酰毛花苷。不同年龄、给药方案地高辛血药浓度监测结果见表1。

2.2 不同生理、病理状态地高辛血药浓度监测结果

患者心肾功能不全、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、甲状腺功能减退以及电解质紊乱等均可改变机体对地高辛的敏感性,诱发地高辛中毒。在101例达中毒浓度的患者中,心、肾功能不全患者最多,分别占69.31%、76.24%。不同生理、病理状态地高辛血药浓度监测结果见表2。

2.3 合并以上生理、病理疾病状态地高辛血药浓度监测结果

心血管疾病患者一般年龄较大,合并疾病种类较多,同时合并以上生理、病理疾病状态的种类越多,对地高辛血药浓度

的影响越大。合并以上生理、病理疾病状态地高辛血药浓度监测结果见表3。

表1 不同年龄、给药方案地高辛血药浓度监测结果

Tab 1 Results of blood concentration of digoxin in different age and dosage regimen groups

给药方案	剂量	频次	年龄组	例次	最低值, ng/ml	最高值, ng/ml	平均血药浓度, ng/ml
方案一	0.0625 mg/次	1次/d	≥60岁	1		4	4
方案二	0.125 mg/次	1次/隔日	<60岁	2	2.25	3.16	2.71±0.46
			≥60岁	3	2.42	4	3.11±0.66
方案三	0.125 mg/次	1次/d	<60岁	6	2.16	2.77	2.41±0.18
			≥60岁	54	2.01	4	2.69±0.61
方案四	0.125 mg/次	2次/d	≥60岁	3	2.08	2.84	2.52±0.32
方案五	0.25 mg/次	1次/d	<60岁	7	2.17	3.32	2.62±0.41
			≥60岁	21	2.03	4	2.99±0.74

表2 不同生理、病理状态地高辛血药浓度监测结果

Tab 2 Results of blood concentration of digoxin in patients with different pathological and physiological status

因素	异常患者例数	百分比, %	血药浓度, ng/ml
肾功能不全	77	76.24	2.80±0.64
心功能不全	70	69.31	2.75±0.62
糖尿病	54	53.47	2.69±0.62
高血压	57	56.44	2.80±0.69
电解质紊乱	18	17.82	2.87±0.72
甲状腺功能减退	7	6.93	2.57±0.27
慢性阻塞性肺病	9	8.91	2.54±0.56

表3 合并以上生理、病理疾病状态地高辛血药浓度监测结果

Tab 3 Results of blood concentration of digoxin in patients with poisoning complicating with above pathological and physiological status

给药日剂量, mg	血药浓度, ng/ml	合并相关疾病的种类	例数	血药浓度, ng/ml
0.125	2.64±0.56	0	2	2.22±0.08
		1	10	2.52±0.49
		2	11	2.61±0.37
		≥3	37	2.70±0.63
0.25	2.80±0.63	0	1	2.17
		1	2	2.55±0.27
		2	9	2.60±0.43
		≥3	16	2.92±0.72

2.4 合并用药时地高辛血药浓度监测结果

心血管疾病患者一般年龄较大,病程较长,地高辛作为多种药物相互作用的目标药,合并用药较为普遍。有些药物能延缓地高辛的消除、有些药物能增加地高辛生物利用度,有些药物能使心肌敏感性增高,有些药物能影响地高辛小肠吸收,还有肝药酶诱导剂或抑制剂能影响地高辛代谢,并不同程度地使地高辛血药浓度升高,导致中毒。合并用药时地高辛血药浓度监测结果见表4。

3 讨论

3.1 年龄、给药方案对地高辛血药浓度的影响

表1共有5种给药方案。因本次调查数据有限,方案一和方案四只涉及60岁以上的老年人,无法进行年龄段的对比。从方案二、三和五分别可以看出,给药剂量、用药频次相同时,60岁以上患者的血药浓度显著高于60岁以下的患者。可见,年龄对地高辛血药浓度有显著的影响,随着年龄增高,患者体

表4 合并用药时地高辛血药浓度监测结果

Tab 4 Results of toxic blood concentration of digoxin in drug combination

相关药物	例数	百分比, %	血药浓度, ng/ml
螺内酯	36	35.64	2.79 ± 0.65
氢氯噻嗪	16	15.84	2.57 ± 0.46
呋塞米	24	23.76	2.86 ± 0.71
托拉塞米	1	0.99	2.12
胺碘酮	16	15.84	2.80 ± 0.62
硝苯地平	6	5.94	3.17 ± 0.82
去乙酰毛花苷	14	13.86	3.06 ± 0.68
伏立康唑	1	0.99	2.41

内的血清地高辛浓度也相应升高。60%~90%的地高辛以原型经肾小球滤过及肾小管分泌,从尿中排出^[1]。由于老年人特殊的生理特点,随着年龄的增长,功能性肾单位数目进行性减少,肾血流量减少,肾小球率过滤下降,肾排泄能力降低,从而导致地高辛清除率下降, $t_{1/2}$ 延长;同时,老年人肌肉组织减少,与地高辛的结合也相对减少,药物易在体内蓄积,从而导致血药浓度上升,易发生毒性反应。而且老年人细胞膜上的 Na^+/K^+ -ATP 酶活性降低,使其对地高辛更加敏感^[1],故老年人应用地高辛应适当减少剂量,以免中毒。

此次调查中多数患者服药日剂量为 0.125 mg,对比方案三和方案五可以看出,随着给药剂量的增加,患者血药浓度平均值增加。同时,对比方案四和方案五发现,60 岁以上老年人每日服 0.25 mg 剂量,分次给药比一次给药血药浓度值明显偏低。可见,服用高剂量的地高辛易出现中毒,分次给药更安全一些。Slatton ML 等^[2]的研究结果表明,轻中度心衰患者,口服地高辛 0.25 mg/d 对血流动力学和窦房结自律性的改善与 0.125 mg/d 比较无差别,而且剂量增加,患者中毒的危险性增高,与本次调查结果相一致。对比方案二和方案三亦发现,对于同一年龄段的老年患者,每日 0.125 mg 剂量,隔日给药比每日一次给药的血药浓度值偏高。查阅病历发现,选择隔日给药方案的患者多为肾功能严重损害的老年患者。肾功能的损害成为主要因素,严重影响地高辛的排泄,导致血药浓度过高。此次调查病例数过少,有待进一步研究。

3.2 各种生理、病理状态对地高辛血药浓度的影响

由表 2 可见,在地高辛中毒的患者中,肾功能不全的患者占大多数,这也是使地高辛血药浓度增高的主要原因。地高辛绝大部分以药物形式通过肾脏从尿中排出,肾功能正常时, $t_{1/2}$ 为 36 h,但在肾功能受损时, $t_{1/2}$ 可增加至 87~110 h^[3],清除率下降,排泄减慢,半衰期延长,可造成血药浓度升高。故肾功能不全的患者使用地高辛时应根据血清肌酐清除率来调整给药剂量。

心脏是地高辛发生药理作用的靶器官,当心肌受损时,不仅使地高辛药动学发生改变,而且对地高辛的分布、消除也产生影响。本次调查中 70 例患者伴有心功能不全,血药浓度为 (2.75 ± 0.62) ng/ml。随着心功能的恶化,心脏泵血功能不足,交感神经和肾素-血管紧张素系统被激活,血液中去甲肾上腺

素和肾素水平升高使外周血管收缩,血流产生代偿性再分布,为保持心、脑血流正常,而使肾血流量和骨骼肌等外周组织的血流量减少。肾血流量不足使肾组织缺血、缺氧而加重肾功能的损害,同时地高辛清除也随之减少,半衰期延长,加重地高辛中毒。因此,临床医师在用药时还应关注患者的心功能状况^[4]。此外,心肌在缺血、缺氧、炎症等情况下,自律性增强,对洋地黄耐受性降低、敏感性增加,如肺心病、冠心病、严重感染等全身性疾病累及心肌时,较易中毒^[5]。

监测的病例中有 18 例伴有电解质紊乱,平均血药浓度达 (2.87 ± 0.72) ng/ml。可见,患者体内的电解质水平对地高辛浓度的影响占有重要地位。血钾低时,地高辛的肾小管主动排泄显著减少,使其 $t_{1/2}$ 延长,血药浓度升高,当血钾低至 2~3 ng/ml 时,肾小管几乎已停止排泄地高辛^[6]。又因低钾血症时,心肌细胞 Na^+/K^+ -ATP 酶受抑制,对强心苷的结合量增加,更易诱发强心苷的毒性反应^[6]。低镁血症患者,由于 Mg^{2+} 缺失,使心肌对洋地黄敏感性增强,也有可能发生地高辛中毒,而高钙血症患者由于钙和洋地黄在毒性作用和增加心肌收缩力上协同一致,使洋地黄毒性加强,可能引起严重心律失常^[7],因此在使用地高辛之前,应把各种电解质水平调节到正常范围内。

甲状腺功能降低时,洋地黄代谢能力降低,易诱发强心苷毒性反应;糖尿病及肺部疾病患者发生地高辛中毒的危险性增强^[7]。对患有以上疾病的患者可以适当减少地高辛的用量。

3.3 合并以上生理、病理疾病状态对地高辛血药浓度的影响

服用地高辛的多为老年患者,合并基础疾病较多,各器官功能明显地差于普通患者,如冠心病、高血压病、糖尿病、脑梗死、肺部感染等,因而不可避免的联合用药,进而导致肾功能不全、电解质紊乱等,这些都是地高辛发生中毒的危险因素。由表 3 可以看出,在给药剂量相同的情况下,合并 3 种以上疾病的患者血药浓度明显高于合并疾病种类较少的患者。所以,当合并以上生理、病理时更应加强地高辛血药浓度的监测。

3.4 合并用药对地高辛血药浓度的影响

螺内酯抑制远曲肾小管对地高辛的分泌,减少地高辛的清除,使其血药浓度显著升高。本次调查中,联合使用螺内酯的患者地高辛血药浓度达 (2.79 ± 0.65) ng/ml。据文献报道,螺内酯可使地高辛的血药浓度上升 25.7%,另一方面其代谢产物 7 α -甲硫基螺内酯等,可与地高辛抗体产生交叉反应,使地高辛测定结果增高^[8]。呋塞米能抑制肾小管对地高辛排泄,使其半衰期延长到 86 h,多次给药时易导致血药浓度明显升高^[9]。合并使用排钾利尿剂呋塞米、托拉塞米、氢氯噻嗪等,易出现低钾血症,低钾状态下,心肌摄取地高辛的量增加,机体对其敏感性增高^[10],从而增强地高辛的不良反应。因此,合用利尿剂时,应注意监测患者的血钾水平。

地高辛为 P 糖蛋白 (P-gp) 的底物,一些 P-gp 抑制剂通过抑制其介导的药物排泄,升高其血药浓度。胺碘酮为 P-gp 抑制剂,与地高辛合用时导致肾脏及肾外排泄减少,并可在地高辛从组织中置换出来,使其血药浓度升高^[7]。硝苯地平也可减少

地高辛排泄,增加其血药浓度。因此,与胺碘酮、硝苯地平合使用时,应减少地高辛的剂量。

有14例患者合用去乙酰毛花苷,测定血药浓度为 (3.06 ± 0.68) ng/ml,远高于治疗上限,其可能原因为部分病例因病情变化注射去乙酰毛花苷。由于去乙酰毛花苷半衰期与地高辛半衰期相近,长达33~36 h,且去乙酰毛花苷在体内可转化为地高辛,故两者合用会使地高辛血药浓度升高。有些医师误认为去乙酰毛花苷是速效制剂,体内代谢快,对血药浓度影响不大,在抢救心衰伴房颤患者时,往往短时间内多次给药,导致地高辛浓度过高。

此外,抗生素可减少地高辛片剂在肠道的降解,增加生物利用度,从而使血药浓度升高,本次调查中联合应用伏立康唑的只有1例患者,血药浓度达2.41 ng/ml。

以上药物可使地高辛血药浓度不同程度增高,所以联合用药时应严密观察患者症状,及时监测地高辛血药浓度,合理选择给药剂量。

3.5 影响地高辛血药浓度过高的其他因素

3.5.1 采血时间是否正确 采血时间的适当与否,与地高辛血药浓度高低有非常密切的关系。成人地高辛消除半衰期平均约36 h,口服后大约需要5~7个半衰期才能达到稳定状态。药物在血中的浓度随着药物的吸收、分布、生物转化和排泄过程的变化而变化,血样需在口服用药后至少8 h采取。用药不规范或者未按要求采取血样,都有可能造成假性偏高或偏低,因过低的地高辛血药浓度值而误导医师增加剂量致其中毒。所以,只有在正确的时间采血,才能获取有临床参考价值的血药浓度。但如果患者达稳态前即出现中毒表现,则应立即取血测定。此外,运动可使地高辛与肌肉组织的结合增加,致其血药浓度下降可达33%,故对门诊患者,血样的采集应在休息1 h后进行^[11]。

3.5.2 患者的依从性影响 本次调查的病例中,有些患者曾经监测的地高辛血药浓度接近2.0 ng/ml,但是自觉疗效不佳,便自行增加剂量而致地高辛中毒,其中有1例因漏服在第2天增加一倍剂量,导致血药浓度过高;还有一些患者担心地高辛的毒副作用而自行减量,以致达不到有效血药浓度。因此,保证用药剂量和用药间隔时间,遵循医嘱和提高患者依从性,是确保治疗效果的一个重要举措。

3.5.3 服药时间长短的影响 本次调查的中毒患者中,部分患者入院一开始服用地高辛便是7~10 d;另一部分患者虽然服用剂量很小,基础疾病少,并无合并用药,但多具有长期用药史。调查提示,初服者或长期服药者易中毒,可能与初服者个体差异、长期服药易于蓄积中毒有关。

3.5.4 其他因素的影响 地高辛在凌晨毒性较大,在暴风雨夜气压低的条件下,不良反应发生率也大大增加,故应尽量避免

凌晨用药,必需时剂量宜减^[12];空腹服用地高辛血药浓度峰值比饭后服用高得多,因此口服剂宜在饭后半小时服用^[12];地高辛不能通过血液透析排出,所以长期进行血液透析的患者应加强地高辛血药浓度的监测^[11]。

4 结语

在临床治疗有效的同时,地高辛的给药剂量和血药浓度应尽量控制在较低水平为好。研究证实,地高辛诱发心律失常与血药浓度密切相关,当地高辛血药浓度为1.7 ng/ml时,诱发心律失常率为10%,当血药浓度上升为2.5 ng/ml时,则发生率高达50%以上^[13]。提示临床给药时,要随时观察患者症状和体征的改善情况,反复调整维持量,防止地高辛中毒。

参考文献

- [1] 李金恒.临床治疗药物监测的方法和应用[M].北京:人民卫生出版社,2003:80.
- [2] Slatton ML, Irani WN, Hall SA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29(6):1 206.
- [3] 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2006:161.
- [4] 李景苏,蔡长春,侯艳宁.地高辛在临床治疗中的合理应用[J].临床误诊误治,2006,19(7):83.
- [5] 栾献亭.地高辛中毒30例分析[J].河南医学研究,2009,18(2):126.
- [6] 曹洪富.110例地高辛中毒临床相关因素分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2005,26(8):894.
- [7] 李艳,刘欣.244例次地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2008,28(13):1 099.
- [8] 乔华,贾兴平,刘继保.地高辛尿药浓度与血药浓度关系探讨[J].内蒙古中医药,2009,28(15):67.
- [9] 王建宇,邹前芽,张澜.地高辛药物浓度检测结果分析[J].临床合理用药杂志,2009,2(8):56.
- [10] 丰艳梅,张怡青,王春梅.49例地高辛中毒原因分析[J].西北药学杂志,2005,20(6):266.
- [11] 丁全.我院237例地高辛血药浓度监测分析[J].临床药物治疗杂志,2009,7(4):45.
- [12] 吴杰,梁英姿.380例地高辛血药浓度监测结果及用药分析[J].医学信息,2010,5(8):2 180.
- [13] Gheorghiadu M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders[J]. *Circulation*, 2004, 109(24):2 959.

(收稿日期:2013-12-18 修回日期:2014-03-24)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——《乌利希期刊指南》(UPD)收录期刊,欢迎投稿、订阅