

我院436例/次地高辛血药浓度监测结果分析

郭健雄*,李超,袁进#,石磊(广州军区广州总医院药剂科,广州 510010)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1499-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.20

摘要 目的:为临床制订个体化给药方案提供参考。方法:采用化学发光免疫分析法对我院2013年监测的436例/次地高辛血药浓度监测结果进行统计和分析。结果:患者以男性为主,占65.36%;65岁以上患者占84.17%;血药浓度在0.5~2.0 ng/ml范围的有281例,占64.45%;血药浓度>2.0或<0.5 ng/ml的分别占22.25%和13.30%;女性平均血药浓度高于男性,其中血药浓度>2.0 ng/ml的女性患者占30.46%,亦高于男性患者(17.89%)。结论:地高辛血药浓度受患者年龄、性别等因素影响。血药浓度监测结果应与患者的生理、病理情况及临床表现结合,以制订个体化给药方案。

关键词 地高辛;性别;血药浓度监测;年龄

Analysis of the Results of 436 Cases/Times of Digoxin Serum Concentration Monitoring

GUO Jian-xiong, LI Chao, YUAN Jin, SHI Lei (Dept. of Pharmacy, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the results of digoxin blood concentration monitoring and provide references for clinical rational drug use. METHODS: Chemiluminescence immunoassay technique was conducted to count and analyze 436 cases/times of digoxin blood concentrations monitoring results of our hospital in 2013. RESULTS: Most patients were male, accounting for 65.36%, and the patients over 65 years old accounted for 84.17%. Concentration in the range of 0.5-2.0 ng/ml accounted for 64.45%, 22.25% were >2.0 ng/ml and 13.30% were <0.5 ng/ml. The average drug concentration of female was higher than that of male, which female patients >2.0 ng/ml accounted for 30.46%, and higher than male patients (17.89%). CONCLUSIONS: Digoxin blood concentration is influenced by age, gender and other factors. The individualized regimen should be developed on the basis of blood concentration monitoring, physiology, pathology and clinical manifestations.

KEYWORDS Digoxin; Gender; Blood concentration monitoring; Age

地高辛具有促心力、抑制交感活动、抑制肾素-去甲肾上腺素-醛固酮分泌作用,是强心苷类治疗心力衰竭的主要药物之一,长期使用有减少心衰恶化,降低入院率,提高患者生命价值的价值。地高辛的半衰期为1.6 d,达稳态血清浓度需4~7个半衰期^[1-2]。地高辛起效快,但是口服吸收不完全,也不规则;安全范围窄,即治疗浓度与中毒浓度接近;药动学及药效学个体差异大。因此,监测地高辛血药浓度,从病理生理、药物相互作用等方面综合分析影响地高辛血药浓度的因素,对避免或减少不良反应的发生、提高疗效、指导个体化用药等具有重要意义。笔者对我院436例/次地高辛血药浓度监测结果进行分析,旨在为临床制订个体化给药方案提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

我院2013年监测地高辛血药浓度共436例/次。其中,女

性为151例/次(34.64%),男性为285例/次(65.36%),年龄最小者为12岁,年龄最大者为99岁。主要患高血压、冠心病、风湿性心脏病、心律失常、慢性阻塞性肺疾病等。成人均常规服用维持量,即0.0625~0.25 mg, qd;儿童按体质量计算。

1.2 仪器与试剂

Architect i1000SR全自动免疫分析仪(美国雅培公司);高速离心机(美国雅培公司);移液枪(法国吉尔森公司);地高辛试剂盒(美国雅培公司,批号:02212B000,04612I000);标准曲线液(美国雅培公司,批号:42K06001);质控液(美国伯乐公司,批号:57191,57192,57193)。

1.3 方法

于下次服药前抽取空腹患者静脉血2~3 ml,置于普通干燥管中。采用化学发光免疫分析法,按照血药浓度监测操作的基本流程进行测定。试剂盒标准曲线质量浓度范围为0~

[12] Paglia G, D'Apolito O, Garofalo D, et al. Development and validation of a LC/MS/MS method for simultaneous quantification of oxcarbazepine and its main metabolites in human serum[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 860(2): 153.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:020-36652002。E-mail: guojianxiong1990@163.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:020-36654464。E-mail: yujin@163.com

[13] 刘伟忠,陈清霞,石红梅. 高效液相色谱法测定人血浆中舍吡啶浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(18): 1570.

[14] 于超,王志强,张梅君,等. 反相高效液相色谱法测定人血浆中奥卡西平的浓度[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(11): 2495.

[15] 焦正,钟明康,施孝金,等. 抗癫痫药物监测[J]. *中国临床药学杂志*, 2004, 13(6): 386.

(收稿日期:2015-01-13 修回日期:2015-02-28)

(编辑:李 劲)

5.0 ng/ml;低、中、高质控范围分别为0.75 ng/ml (0.55~0.95 ng/ml)、1.50 ng/ml (1.30~1.70 ng/ml)、3.50 ng/ml (3.15~3.85 ng/ml);灵敏度为0.2 ng/ml;血药浓度以0.5~2.0 ng/ml为有效治疗范围^[3]。

2 结果

2.1 地高辛血药浓度监测结果

《中华人民共和国药典·临床用药须知》规定,地高辛的有效血药浓度范围为0.50~2.00 ng/ml^[9]。在436例/次血药浓度监测中,浓度<0.5 ng/ml共58例/次;浓度为0.5~2.0 ng/ml共281例/次;浓度>2.0 ng/ml共97例/次。各浓度地高辛的分布及构成见表1。

表1 各浓度地高辛的分布及构成

Tab 1 Distribution and composition of different concentrations of digoxin

血药浓度范围,ng/ml	例/次	血药浓度($\bar{x} \pm s$,mg/ml)	构成比,%
<0.5	58	0.34±0.19	13.30
0.5~2.0	281	1.31±0.61	64.45
>2.0	97	4.56±0.87	22.25

2.2 年龄与性别

随着患者年龄的增长,血药浓度呈上升趋势。在436例/次监测样品中,其中65岁以下69例/次(15.82%),平均血药浓度(1.35±1.09)ng/ml;65~80岁122例/次(27.98%),平均血药浓度(1.47±1.18)ng/ml;80岁以上245例/次(56.19%),平均血药浓度(1.49±1.02)ng/ml;女性平均血药浓度高于男性。各浓度地高辛的年龄与性别分布见表2。

表2 各浓度地高辛的年龄与性别分布[例/次(%)]

Tab 2 Age and gender distribution of different concentrations of digoxin [case/time(%)]

项目	总例/次	浓度范围,ng/ml			血药浓度 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
		<0.5	0.5~2.0	>2.0	
年龄,岁	<65	69(15.82)	14(20.29)	41(62.32)	1.35±1.09
	65~80	122(27.98)	19(15.57)	70(50.38)	1.47±1.18
	>80	245(56.19)	25(10.20)	170(69.38)	1.49±1.02
性别	男性	285(65.36)	40(14.04)	194(68.07)	1.36±0.97
	女性	151(34.64)	18(11.92)	87(57.62)	1.60±1.16

3 讨论

3.1 年龄对地高辛血药浓度的影响

血药浓度监测的患者中,以老年人为主,65~80岁122例/次,占27.98%;>80岁245例/次,占56.19%。随着年龄的增加,患者体内地高辛血药浓度也相应升高^[4]。由表2可见,随着年龄的增大,地高辛血药浓度有增加的趋势,与相关报道结果相近;老年人心肌组织退化,对洋地黄敏感性增强,易使血药浓度增高以致中毒^[9]。所以,老年人应用地高辛时,应减少给药剂量或者延长给药时间,及时监测血药浓度,制订个体化给药方案。

3.2 性别对地高辛血药浓度的影响

蔡泳^[6]、Rathore等^[7]报道,地高辛的疗效存在性别差异,女性患者的心衰控制效果不如男性患者,服用地高辛的致死率高于男性患者。由表2可见,男性患者多于女性,但是>2.0 ng/ml的女性患者占30.46%,高于男性患者(17.89%)。这可能与女性患者脂肪组织比例高有关。脂肪组织不摄取地高辛,因而常规给药剂量时中老年女性患者的血药浓度较高。

也有可能与性激素有关,但临床上未得到证实^[8]。

3.3 病理生理因素对地高辛血药浓度的影响

地高辛约80%~85%以原形从尿中排出,肾功能异常可使地高辛在体内蓄积,血药浓度升高^[9]。3例患者血药浓度>5.0 ng/ml,查看病历得知,患者心力衰竭合并肾功能衰竭,肌酐值均在400 mol/L以上,用量为0.125 mg/d,由于患者肾功能衰竭,导致地高辛清除率下降,地高辛蓄积中毒。所以应用地高辛期间,应密切关注患者的肾功能情况。

3.4 联合用药对地高辛血药浓度的影响

老年患者对药物的吸收、分布、代谢和排泄能力都较成年人差,而且老年人机体功能减退,并同时患有多种疾病,合并用药较常见,存在药物相互作用的风险,导致其药物浓度升高或降低^[10]。呋塞米、螺内酯等排钾利尿药及糖皮质激素等都可使血钾降低^[11],低血钾使心肌对地高辛的敏感性增强,与地高辛合用时应注意血钾浓度,补充钾盐,在低血钾或低血镁症的患者中,尽管维持血药浓度在2.0 ng/ml以下,但对心肌的毒性反应仍然会发生^[12]。3例患者血药浓度>5.0 ng/ml,查看病历得知,患者在住院期间联用奥美拉唑、加替沙星、呋塞米、螺内酯等药物,导致出现严重的地高辛中毒。

开展治疗药物监测(TDM)的同时,临床药师不能仅仅提供监测结果给患者,应该更加深入临床,结合患者具体情况分析并解释结果,提高药学服务质量。地高辛的安全治疗范围窄,个体差异大,影响地高辛血药浓度及疗效的因素多而复杂^[13],因此监测地高辛血药浓度能很好地反映地高辛临床疗效,为临床提供用药依据,但临床医师不能简单地根据浓度来判断中毒还是剂量不足,血药浓度监测应与患者的生理、病理情况及临床表现结合,制订个体化给药方案。

参考文献

- [1] Chekman IS. Pharmacotherapy of patients with chronic heart failure Analysis of multicenter international studies[J]. *Lik Sprave*, 2008(1/2): 60.
- [2] 于慧斌,孙成春.阿奇霉素对地高辛小肠吸收及其P-糖蛋白表达影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(9): 758.
- [3] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典·临床用药须知* [S]. 2005年版.北京:人民卫生出版社, 2005: 142.
- [4] 丁全,陈世才.影响地高辛作用的相关因素[J]. *临床药物治疗杂志*, 2011, 9(4): 51.
- [5] 陈富超,朱军,李开俊.影响地高辛血药浓度及监测的因素分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2006, 1(2): 101.
- [6] 蔡泳.196例地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J]. *海峡药学*, 2011, 23(5): 250.
- [7] Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(18): 1 403.
- [8] Juilliere Y, Berder V, Brembilla-Perrot B, et al. Response to drug therapy of cardiac failure according to gender[J]. *Cardiology*, 2005, 1(6): 42.
- [9] 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.
- [10] The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(8): 525.

停用第四代头孢菌素与革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的相关性研究

林志强*,傅新阳,陈婷婷(福建医科大学附属泉州第一医院药剂科,福建泉州 362000)

中图分类号 R446.5;R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1501-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.21

摘要 目的:揭示停用第四代头孢菌素与革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的影响。方法:分析我院2009—2011年每年第四代头孢菌素的使用强度以及2012—2013年停用第四代头孢菌素与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对头孢吡肟耐药率的相关性。结果:铜绿假单胞菌对头孢吡肟的耐药率与第四代头孢菌素的使用强度呈显著正相关。停用第四代头孢菌素后,可恢复铜绿假单胞菌对头孢吡肟的敏感性,而对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌的耐药率无影响。结论:临床及时了解细菌耐药率变迁及抗菌药物使用情况,有规律地轮换使用抗菌药物,可保持抗菌药物的疗效,减少细菌耐药的发生。

关键词 头孢吡肟;革兰阴性菌;耐药

Study on the Correlation between the Fourth-generation Cephalosporins Withdrawal and Resistance Rates of Gram-negative Bacteria to Cefepime

LIN Zhi-qiang, FU Xin-yang, CHEN Ting-ting (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Quanzhou First Hospital of Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To reveal the effect of the fourth-generation cephalosporins and Gram-negative bacteria withdrawal on the resistance rates. **METHODS:** Antibiotic use density (AUD) of the fourth-generation cephalosporins and the correlation of the resistance rates of the fourth-generation cephalosporins withdrawal, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to cefepime were analyzed every year from 2009 to 2011. **RESULTS:** The susceptibility of *P. aeruginosa* to cefepime could recover and the resistance rate of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* were unchanged after withdrawing the fourth-generation cephalosporins. The resistance rates of *P. aeruginosa* to cefepime were significantly positively associated with the AUD of the fourth-generation cephalosporins. The sensitivity of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* to cefepime can recover by reducing or withdrawing the use of the fourth-generation cephalosporins. **CONCLUSIONS:** The efficacy of antibacterials can be maintained and the incidence of bacterial resistance can be reduced by timely knowing the changes of bacterial resistance rate and regularly rotation use of antibacterials.

KEYWORDS Cefepime; Gram-negative bacteria; Resistance

国家卫生与计划生育委员会(原卫生部)从2011年起展开为期三年的全国抗菌药物临床应用专项整治活动,2011年的专项整治活动方案即要求^[1]:三级医院抗菌药物品种原则上不超过50种,第3代及第四代头孢菌素(含复方制剂)类抗菌药物口服剂型不超过5个品规,注射剂型不超过8个品规。我院抗菌药物管理工作组于2011年10月组织开展抗菌药物遴选,最终头孢吡肟、头孢噻利、头孢匹罗等第四代头孢菌素未进入采购目录,因此自2012年起医院未再使用第四代头孢菌素。既往的研究已显示,细菌耐药率变迁与抗菌药物用量存在相关性^[2];第四代头孢菌素的用量可影响大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌对其他抗菌药物的耐药率^[3];大肠埃希菌对头孢吡肟的耐药率与头孢吡肟的用量呈正相关^[4]。

因此,及时了解细菌耐药率变迁及抗菌药物使用情况,有规律地轮换使用抗菌药物,可保持抗菌药物的疗效,减少细菌耐药的发生。笔者通过分析停用第四代头孢菌素与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等革兰阴性菌对头孢吡肟耐药率的相关性,揭示停用第四代头孢菌素对革兰阴性菌耐药率的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用WHO推荐的限定日剂量(DDD)^[5],未查询到的药物根据《中国药典》^[6]、《新编药物学》(16版)^[7]及药品说明书推荐的常用剂量确定DDD。以年为时间段,通过医院信息系统(HIS)药物管理程序自动汇总2009—2013年第四代头孢菌素

[11] 孙成春,贾暖,董玉波,等.济南军区总医院10年血清地高辛浓度监测分析[J].医药导报,2012,31(2):252.

[12] 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,2003:79-83.

[13] 迟丹怡,王大.口服地高辛药理学监护的几点认识[J].中南药学,2003,1(2):115.

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0595-22277221。E-mail:lin-zhiqiang@163.com

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2014-11-23)

(编辑:李劲)