

## 334例住院患者地高辛血药浓度的监测及影响因素分析<sup>△</sup>

钱懿轶<sup>1\*</sup>, 孟禄明<sup>2</sup>, 王晶晶<sup>3</sup>, 郭媛媛<sup>4#</sup>(1.云南省阜外心血管病医院药剂科, 昆明 650000; 2.昆明医科大学药学院/云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650031; 3.昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 昆明 650032; 4.云南省阜外心血管病医院血管外科, 昆明 650000)

中图分类号 R972.1; R541.61 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1816-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.21

**摘要** 目的:探讨影响地高辛血药浓度(SDC)的因素,为临床安全、有效、合理使用地高辛提供参考。方法:对昆明医科大学第一附属医院2014年1月—2016年12月收治的334例服用地高辛片(0.125 mg,每日1次,连续服用7 d及以上)并测定稳态血药浓度的住院患者的资料进行回顾性分析,以单因素方差分析患者年龄、血钾水平、肌酐清除率对SDC的影响,采用卡方检验分析患者性别、心功能分级、合并用药对SDC的影响,再对有显著影响的合并用药进行二分类Logistic回归分析。结果:单因素方差分析结果显示,不同水平肌酐清除率(<30 mL/min、30~<70 mL/min、≥70 mL/min)患者的SDC比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );经卡方检验结果显示,肌酐清除率≥70 mL/min(肾功能基本正常)患者合并使用非甾体抗炎药,以及肌酐清除率<70 mL/min(肾功能不全)患者合并使用β受体阻滞药、质子泵抑制剂、托拉塞米、螺内酯、布地奈德、茶碱类药物对SDC均有显著影响( $P<0.05$ )。二分类Logistic回归分析结果显示,肾功能不全患者合并使用螺内酯与SDC呈正相关,合并使用茶碱类药物与SDC呈负相关。结论:当患者肾功能基本正常时,除不能与非甾体抗炎药合并使用外,其他病理生理因素与合并用药几乎不影响SDC;当肾功能不全时,地高辛与螺内酯合并使用可增加SDC过高的几率,与茶碱类药物合并使用可降低SDC过高的几率。

**关键词** 地高辛;血药浓度监测;影响因素;合并用药

### Analysis of the Results and Influential Factors of 334 Inpatients of Digoxin Blood Concentration Monitoring

QIAN Yiyi<sup>1</sup>, MENG Luming<sup>2</sup>, WANG Jingjing<sup>3</sup>, GUO Yuanyuan<sup>4</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Yunnan Fuwai Hospital of Cardiovascular Disease, Kunming 650000, China; 2.School of Pharmacy, Kunming Medical University/Yunnan Key Lab of Natural Drug and Pharmacology, Kunming 650031, China; 3.Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 4.Dept. of Vascular Surgery, Yunnan Fuwai Hospital of Cardiovascular Disease, Kunming 650000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To discuss the factors that influence serum digoxin concentration (SDC), and to provide reference for the clinical safe, effective and reasonable use of digoxin. METHODS: A retrospective analysis was conducted to analyze medical information of 334 patients who received Digoxin tablets (0.125 mg, once a day, for consecutive 7 days or above) and determination of steady-state blood concentration in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University during Jan. 2014-Dec. 2016. One-way ANOVA was used to analyze the effects of patient's age, blood potassium level and creatinine clearance rate on SDC. Chi-square test was used to analyze the effects of gender, cardiac function grading and drug combination on SDC. Binary Logistic regression analysis was conducted for the drug combination with significant effects. RESULTS: One-way ANOVA showed that there was statistical significance in SDC among patients with different creatinine clearance rates (<30 mL/min, 30~<70 mL/min, ≥70 mL/min) ( $P<0.05$ ). By Chi-square test, patients with creatinine clearance rate≥70 mL/min (normal renal function) combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), patients with creatinine clearance rate<70 mL/min (renal insufficiency) combined with β blockers, proton pump inhibitors, torasemide, spironolactone, budesonide and theophylline had significance effects on SDC ( $P<0.05$ ). Results of Binary Logistic regression analysis showed that combined with spironolactone was positively correlated with SDC in renal insufficiency patients, and combined with theophylline was negatively correlated with SDC. CONCLUSIONS: When the renal function is basically normal, except for can not be combined with

NSAIDs, other pathophysiological factors and drug combination hardly affect the SDC. For patients with renal insufficiency, combined use of digoxin and spironolactone can increase the probability of excessive high SDC; combined use of digoxin and theophylline can reduce the probability of

<sup>△</sup> 基金项目:云南省科技计划项目[No.2017FE467(-129)]

\* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0871-68285877。E-mail:1270117602@qq.com

# 通信作者:讲师, 博士。研究方向:血管外科。E-mail:gyxyx@hotmail.com

excessive high SDC.

**KEYWORDS** Digoxin; Blood concentration monitoring; Influential factor; Drug combination

地高辛是临床治疗充血性心力衰竭的经典药物,是经安慰药物对照试验评估有效的洋地黄制剂<sup>[1]</sup>,在心律失常的治疗中发挥着无法替代的作用。但地高辛在临床上应用时,存在着使用安全范围小、治疗指数低、药动学和药效学个体差异大的问题<sup>[2-4]</sup>,因此临床上需要对地高辛血药浓度(Serum digoxin concentration, SDC)进行监测以保障患者药物治疗安全有效。据有关文献报道,SDC可受患者病理生理因素及药物相互作用的影响,尤其当多个影响因素同时具备时,患者服用地高辛后SDC发生过高的风险更高<sup>[5]</sup>。本研究采用单因素分析、卡方检验和二分类Logistic回归分析方法分析了不同因素对患者服用地高辛后SDC的影响,以期明确影响SDC的因素,为临床安全、有效、合理地使用地高辛提供参考。

## 1 资料来源与排除标准

选择昆明医科大学第一附属医院2014年1月—2016年12月收治的服用地高辛片(上海上药信谊药厂有限公司)0.125 mg,每日1次,连续服用7 d及以上并监测了地高辛稳态血药浓度的住院患者。应用全自动生化仪(美国西门子公司,型号:VIVA-E),采用地高辛酶联免疫试剂盒(美国西门子公司,货号:4H019UL)测定SDC。质控品为伯乐450复合质控(美国西门子公司,货号:57340),样品测定每批均带入高、中、低质控,符合质控范围后方可进行样品测定。排除标准:(1)年龄<18岁的患者;(2)住院资料不完整,无法查询研究所需信息的患者;(3)合并使用含有去乙酰毛花苷、蟾酥制剂、芪苈强心胶囊等药物的患者(因均相酶免疫法测定SDC专属性不高,与上述药物合并使用会对SDC造成明显干扰)。最终入选符合条件的病例334份。

## 2 方法

### 2.1 指标判定标准的确定

2.1.1 SDC SDC的正常范围为0.8~2.0 ng/mL,<0.8 ng/mL为SDC不达标,>2.0 ng/mL为SDC过高<sup>[6]</sup>。

2.1.2 肾功能 以肌酐清除率为肾功能的衡量指标,计算公式为:肌酐清除率=[(140-年龄)×体质量(kg)]/肌酐值( $\mu\text{mol/L}$ )×1.234(女性再×0.85);体质量为去脂体质量(LBW, kg),男性LBW=50+0.9×[身高(cm)-152.4]、女性LBW=45.5+0.9×[身高(cm)-152.4]。判定标准:肌酐清除率<30 mL/min为肾功能中度损伤,肌酐清除率30~<70 mL/min为肾功能轻度损伤,肌酐清除率≥70 mL/min为肾功能基本正常<sup>[7]</sup>。

2.1.3 血钾水平 血钾水平分级:3.5~5.5 mmol/L为血钾正常水平,<3.5 mmol/L为低血钾水平,>5.5 mmol/L

为高血钾水平<sup>[8]</sup>。

2.1.4 心功能 心功能分级:根据病历资料记录,按美国纽约心脏病协会(NYHA)将患者的心功能划分为4个等级标准I、II、III、IV级<sup>[9]</sup>。I级:患者体力活动不受限,日常活动不引起过度乏力、呼吸困难或心悸,即心功能进入代偿期;II级:患者体力活动轻度受限,休息时无症状,日常活动即可引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛,亦称I度或轻度心衰;III级:患者体力活动明显受限,休息时无症状,轻于日常的活动即可引起上述症状,亦称II度或中度心衰;IV级:患者不能从事任何体力活动,休息时亦有充血性心衰或心绞痛症状,任何体力活动后加重,亦称III度或重度心衰。

### 2.2 病理生理因素分析

使用SPSS 20.0软件进行单因素分析,所有变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。入选患者按性别、年龄、肌酐清除率、血钾水平和心功能分级进行分组,比较各组患者SDC差异。性别和心功能分级采用卡方检验,年龄、肌酐清除率和血钾水平采用单因素方差分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 2.3 合并用药

根据入选患者整体情况,选择12类心血管常用药( $\beta$ 受体阻滞剂、质子泵抑制剂、托拉塞米、呋塞米、螺内酯、硝酸酯类药物、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、布地奈德、抗菌药物、茶碱类药物和非甾体抗炎药)作为本研究考察合并用药的因素,按肾功能基本正常(肌酐清除率 $\geq 70$  mL/min)和肾功能不全(肌酐清除率 $< 70$  mL/min)<sup>[8]</sup>分别分析患者合并使用上述12类心血管常用药对SDC超过正常范围( $\geq 2.0$  ng/mL)的影响。合并用药采用卡方检验,将存在显著差异的变量纳入二分类Logistic回归分析,经过对自变量的逐一引入和剔除,建立最终的回归模型。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 病理生理因素与SDC的相关性分析

在334例患者中,按性别、年龄、血钾水平、心功能分级等分组进行比较,各组患者SDC差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按肌酐清除率分组的患者SDC差异具有统计学意义( $P=0.015$ )。病理生理因素与SDC的相关性分析结果见表1。

### 3.2 合并用药与SDC的相关性分析

3.2.1 卡方检验 在肾功能基本正常的患者中,合并使用非甾体抗炎药时对SDC存在显著影响( $P=0.002$ ),合并使用其他11类心血管常用药时对SDC无明显影响

表1 病理生理因素与SDC的相关性分析

Tab 1 Correlation analysis of pathophysiological factors and SDC

影响因素	例次	地高辛SDC,ng/mL( $\bar{x}\pm s$ )	F	P
性别	男	205	1.19±0.83	0.838
	女	129	1.17±0.77	
年龄,岁	18~65	91	1.01±0.96	2.18
	>65	243	1.25±0.76	
肌酐清除率,mL/min	<30	66	1.43±0.83	0.94
	30~<70	173	1.16±0.83	
	≥70	95	1.01±0.82	
血钾,mmol/L	<3.5	184	1.17±0.35	0.15
	≥3.5	150	1.19±0.81	
心功能分级	II	68	1.23±0.83	0.552
	III	177	1.18±0.82	
	IV	89	1.21±0.85	

( $P>0.05$ )。在肾功能不全的患者中,合并使用 $\beta$ 受体阻滞剂、质子泵抑制剂、托拉塞米、螺内酯、布地奈德和茶碱类药物时对SDC均存在显著影响( $P<0.05$ ),合并使用咪塞米、硝酸酯类药物、他汀类药物、ACEI/ARB、抗菌药物和非甾体抗炎药时对SDC无明显影响( $P>0.05$ )。合并用药对SDC的影响见表2。

表2 合并用药对SDC的影响

Tab 2 Effects of drug combination on SDC

合并使用药物	合并例数	肾功能基本正常组( $n=95$ )				肾功能不全组( $n=239$ )			
		合并例数	未合并例数	$\chi^2$	P	合并例数	未合并例数	$\chi^2$	P
$\beta$ 受体阻滞剂	175	39	56	0.622	0.43	136	103	0.77	0.02
质子泵抑制剂	121	29	66	2.21	0.14	92	147	25.11	0.01
托拉塞米	70	23	72	2.32	0.13	47	192	21.74	0.01
咪塞米	185	45	50	0.02	0.87	140	99	2.26	0.13
螺内酯	205	40	55	1.32	0.25	165	74	8.84	0.01
硝酸酯类	51	27	48	0.93	0.34	24	215	1.12	0.29
他汀类	128	54	41	2.25	0.13	74	165	0.41	0.52
ACEI/ARB	77	37	58	0.18	0.67	40	199	0.05	0.82
布地奈德	86	33	62	0.86	0.36	53	186	0.53	0.02
抗菌药	95	66	29	1.50	0.22	29	210	1.37	0.24
茶碱类	96	53	42	0.95	0.33	43	196	5.57	0.02
非甾体抗炎药	76	27	68	9.50	0.002	49	190	0.44	0.509

3.2.2 二分类 Logistic 回归分析 回归模型结果显示,患者肾功能基本正常时合并使用非甾体抗炎药未被纳入二分类 Logistic 回归方程的变量( $P=0.998$ );肾功能不全时纳入回归方程的变量有螺内酯和茶碱类药物,而 $\beta$ 受体阻滞剂( $P=0.099$ )、质子泵抑制剂( $P=0.855$ )、布地奈德( $P=0.294$ )均未被纳入二分类 Logistic 回归方程的变量。患者肾功能不全时,合并使用螺内酯与SDC呈正相关( $B=1.437, P=0.005$ ),即合并使用螺内酯的患者SDC高于未合并使用螺内酯的患者,合并使用时发生SDC $\geq 2.0$  ng/mL的风险为未合并使用患者的4.206倍(比值比=4.206);合并使用茶碱类药物与SDC呈负相关( $B=-0.997, P=0.039$ ),即合并使用茶碱类药物的患者SDC低于未合并使用茶碱类药物的患者,合并使用时发生SDC $\geq 2.0$  ng/mL的风险较未合并使用患者下降

36.9% (比值比=0.369)。回归模型为  $\text{Logit}(P) = -2.435 + 1.437 \text{螺内酯} - 0.997 \text{茶碱类}$  ( $B = -2.435$ )。

#### 4 讨论

虽然已有文献报道,女性发生心力衰竭时的治疗效果低于男性<sup>[10]</sup>;老年人由于生理功能减退致对地高辛的消除能力减弱可导致SDC增加<sup>[11]</sup>;低钾或高钾血症可导致电解质紊乱时从而影响SDC或临床疗效<sup>[12]</sup>;心衰患者较心功能正常患者对地高辛的敏感性增加<sup>[13]</sup>。但本研究通过考察334例患者性别、年龄、肌酐清除率、血钾水平及心功能分级对SDC的影响,发现按性别、年龄、血钾水平及心功能分级分组的患者的SDC差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),仅按肌酐清除率分组患者的SDC差异有统计学意义( $P=0.015$ ),表明性别、年龄、血钾水平及心功能分级对患者SDC无明显影响,仅肌酐清除率对SDC有显著影响。这可能是因为地高辛约有85%通过肾脏排出<sup>[14]</sup>,当患者的肾功能不全时,药物在体内的排泄能力下降,导致药物在体内蓄积,半衰期延长,由此可见药动学参数的改变是导致药物体内过程改变的重要因素,因此本研究结果提示对于肌酐清除率 $<70$  mL/min的患者在使用地高辛时需加强其血药浓度的监测。

合并用药可通过药动学及药效学机制影响地高辛的体内过程,从而导致SDC改变。本研究着重考察了合并用药对SDC超过正常范围的影响。结果显示,当患者肾功能基本正常时,合并使用非甾体抗炎药对SDC存在影响,但未能纳入二分类 Logistic 回归方程,提示肾功能不全患者使用小剂量地高辛(0.125 mg/d)合并使用本研究中12类药物时,只要肾功能基本正常,则合并用药造成SDC $\geq 2.0$  ng/mL的风险很小;当患者肾功能不全时,合并使用螺内酯引发SDC $\geq 2.0$  ng/mL的风险是未合并使用螺内酯患者的4.206倍,但合并使用茶碱类药物时能降低患者的SDC,与未合并使用茶碱类药物的患者比较,合并使用茶碱类药物的患者发生SDC $\geq 2.0$  ng/mL的风险下降36.9%。

螺内酯是心衰治疗中的常用药物,除保钾利尿作用外,还兼有醛固酮拮抗剂的作用,因此在近年来心衰的治疗中有着重要的地位。螺内酯可使SDC升高,一方面是螺内酯可抑制地高辛在肾小管的分泌,减少地高辛消除,另一方面是螺内酯及其代谢物7- $\alpha$ -甲硫基螺内酯等可与地高辛抗体发生交叉反应,使SDC升高。因此在地高辛合并螺内酯应用时,应在监测肾功能指标肌酐清除率的同时,密切监测SDC。

本研究推测对SDC影响存在显著差异的两类药物(螺内酯和茶碱类药物)均可能通过P-糖蛋白相关途径影响SDC。地高辛为P-糖蛋白的底物,螺内酯为P-糖蛋白抑制剂,螺内酯可通过抑制肠道内P-糖蛋白将地高辛从肠道上皮细胞主动转运到肠腔造成地高辛药动学参

# 我院质子泵抑制剂的合理用药评价与管控

邓靖中\*(太原市中心医院药剂科,太原 030001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1819-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.22

**摘要** 目的:评价我院的质子泵抑制剂在合理用药专项整治前后的使用情况,为其在临床上经济、合理、有效地使用提供参考,同时探索有效的合理用药管控手段。方法:随机抽取太原市中心医院2015年(整治前)的1 172份及2017年上半年(整治后)的588份使用质子泵抑制剂的患者病历,采集患者的相关用药信息,从适应证、药物品种遴选、药物用法用量、用药疗程、是否重复用药等方面对质子泵抑制剂的使用合理性进行评价和分析。结果与结论:针对出现的问题,我院采取的主要管控手段包括开展合理用药宣讲以提升医务人员对合理用药的全面认知;通过专项研讨与培训加强医护人员对药物的基本认识;定期进行各科室用药互评以加强医护人员临床用药能力;通过成立专项用药点评小组每月进行点评并即时公示结果、重点科室重点监控,以此促进药物合理应用;为医护人员和患者提供用药咨询和床边药学服务,及时解决用药过程中遇到的问题;用药点评结果与科室、医师绩效挂钩,通过惩处方式加强合理用药监管等。2015年的质子泵抑制剂使用不合理率为31.9%,经2016年合理用药专项整治后,2017年上半年的质子泵抑制剂使用不合理率降为12.1%。

**关键词** 质子泵抑制剂;临床用药分析;合理用药;管控措施

## Control and Evaluation of Rational Use of Proton Pump Inhibitors in Our Hospital

DENG Jingzhong(Dept. of Pharmacy, Taiyuan Center Hospital, Taiyuan 030001, China)

数变化,从而改变地高辛生物利用度。茶碱类药物则主要经细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)1A2和CYP2E1代谢,与地高辛合并使用时,通过CYP1A2和CYP2E1对P-糖蛋白的干扰(如抑制、诱导或同为底物)而产生竞争性抑制作用,影响地高辛的体内过程,使SDC降低。目前,P-糖蛋白基因多态性有可能对药物的体内过程影响产生药效学的差异,地高辛体内过程是否在P-糖蛋白水平存在差异而导致药效学差异,也有待进一步的探索和研究。在未有明确的研究结论用于临床用药指导前,对于合并上述病理生理因素及药物时,仍需动态监测SDC,以保障临床用药安全有效。

综上所述,在患者肾功能基本正常时间段服用地高辛0.125 mg,每日1次,不论其他病理生理因素与合并用药情况如何,均较为安全;而在患者肾功能不全(肌酐清除率≤30 mL/min)时使用地高辛0.125 mg,每日1次,再合并使用螺内酯可增加SDC过高的几率,合并使用茶碱类药物可降低SDC过高的几率。

### 参考文献

- [1] HARDMAN JG, LIMBIRD LE. 古德曼吉尔曼治疗学的药理学基础[M]. 10版.金有豫,译.北京:人民卫生出版社,2004:710.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:205.
- [3] 白玉国,魏国义,赵强.地高辛血清浓度影响因素及我院

合理应用情况分析[J].中国药房,2010,21(16):1514-1517.

- [4] 廖婧,胡丽玲,于丽秀,等.血清地高辛浓度的影响因素分析[J].医药导报,2012,31(1):96-99.
- [5] 郭健雄,李超,袁进,等.我院436例/次地高辛血药浓度测定结果分析[J].中国药房,2015,26(11):1499-1500.
- [6] 胡晋红.临床药师手册[M].上海:上海科学技术出版社,2005:77.
- [7] 李家泰.临床药理学[M].北京:人民卫生出版社,2007:125.
- [8] 杨跃进,华伟.阜外心血管内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2006:737.
- [9] 葛均波,徐永健.内科学:第八版[M].北京:人民卫生出版社,2013:163.
- [10] 刘泽辉,胡欣,张亚同,等.1996-2015年我院地高辛血药浓度监测情况及其影响因素分析[J].中国药房,2016,27(14):1921-1925.
- [11] 赵海艳,冯婉玉,于泽,等.2015年某院治疗药物浓度监测结果回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1513-1516.
- [12] 杨庆宇,刘秀梅,刘平.心房颤动合并地高辛中毒老年患者的药学监护[J].中国药师,2017,20(8):1425-1427.
- [13] 高磊,肖建强,何国平.78例地高辛中毒的临床特点及相关因素分析[J].中国药业,2017,26(10):66-69.
- [14] 张丽勤.肾功能与联合用药对地高辛血药浓度影响的回顾性分析[J].中国药物警戒,2016,13(10):591-594.

\*副主任药师。研究方向:临床药学,药事管理。电话:0351-5656312。E-mail:lcyx6382@163.com

(收稿日期:2017-11-07 修回日期:2018-03-16)  
(编辑:邹丽娟)