

我院2011—2012年164例次地高辛血药监测浓度回顾性分析

朱春香*,罗万慰,夏军,杨玉亚,张海燕*(江苏大学附属武进医院药剂科,江苏常州 213002)

中图分类号 R972;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0136-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.14

摘要 目的:监测地高辛血药浓度,为临床安全、有效、合理使用地高辛提供参考依据。方法:采用均相酶扩大免疫分析法,对2011—2012年我院164例次地高辛血药浓度进行监测。回顾性分析年龄、性别、病理状态、服药剂量、频次以及联合用药对地高辛血药浓度的影响。结果:监测数据在一般参考治疗浓度范围内占59.1%,平均血药浓度为 (1.22 ± 0.42) ng/ml,达到中毒浓度者占32.9%。年龄的增长、肾功能的减退、日剂量增加均可升高地高辛血药浓度,女性患者的血药浓度比男性患者略高,合并用药与地高辛血药浓度也有一定的相关性。结论:地高辛血药浓度的个体差异性较大,应结合患者生理病理、用药情况、血药浓度监测数据,综合评估地高辛药物浓度与其临床疗效的关系,制订个体化的给药方案,切实保证临床用药的合理性、安全性、有效性。
关键词 地高辛;血药浓度监测;影响因素;个体化给药

Respective Analysis of 164 Cases of Blood Concentration Monitoring of Digoxin in Our Hospital during 2011—2012

ZHU Chun-xiang, LUO Wan-wei, XIA Jun, YANG Yu-ya, ZHANG Hai-yan (Dept. of Pharmacy, Wujin Hospital of Jiangsu University, Jiangsu Changzhou 213002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To monitor blood concentration of digoxin, and to provide reference for safe, effective and rational use of digoxin in the clinic. **METHODS:** Homogeneous enzyme expand immunoassay was adopted to monitor 164 cases of blood concentration of digoxin in our hospital from 2011 to 2012. The effects of age, gender, pathological conditions, drug dose and frequency, drug combination on blood concentration of digoxin were analyzed. **RESULTS:** The results showed that 59.1% were within the normal referenced concentration range, with average concentration at (1.22 ± 0.42) ng/ml, and 32.9% reached toxic concentration. Age, decreasing of renal function, increasing daily dose could increase blood concentration of digoxin; the blood concentration of digoxin in female patients were slightly higher than in male; drug combination was also associated to blood concentration of digoxin. **CONCLUSIONS:** Due to individual difference of digoxin, we should consider about patients' physiology and pathology, drug use and blood concentration monitoring data, comprehensively evaluate the relationship between digoxin concentration and its clinical efficacy, and finally develop individualized dosing regimen to ensure reasonable, safe and effective clinical drug use.

KEYWORDS Digoxin; Blood concentration monitoring; Influential factors; Individual administration

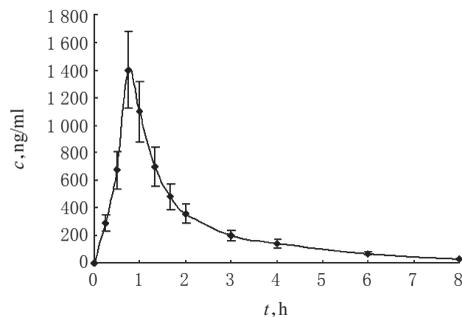


图2 受试者单次口服恩他卡朋片200 mg后恩他卡朋平均药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of entacapone in healthy volunteers after single dose of Entacapone tablet 200 mg

液的方法,虽然过程较为烦琐,但可以获得较满意的结果。恩他卡朋的最大吸收波长在315 nm附近,而且正己烷的极性非常小,所以血浆中杂质比较少,恩他卡朋和内标与血浆杂质之

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0519-85579117。E-mail: baxia_zcx@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0519-85579117。E-mail: zhyuan66@hotmail.com

表3 受试者单次口服恩他卡朋片200 mg后恩他卡朋平均药-时学参数

Tab 3 Mean pharmacokinetic parameters of entacapone in healthy volunteers after single dose of Entacapone tablet 200 mg

药动学参数	结果
峰浓度(c_{max}), ng/ml	1405.17 ± 191.27
达峰时间(t_{max}), h	0.91 ± 0.26
半衰期($t_{1/2}$), h	0.5
AUC_{0-8h} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	3528.19 ± 899.53
$AUC_{0-\infty}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	3831.01 ± 689.41

间能良好分离。综上所述,本文测定血浆中恩他卡朋的方法具有灵敏度高、专属性强、对仪器要求较低的特点,回收率及日内、日间精密性均符合人体药理学试验的要求,适用于人体药理学和生物等效性研究。

参考文献

- [1] 袁莉娟,纪立伟.抗帕金森病药物恩他卡朋的药理作用与临床评价[J].中国新药杂志,2007,16(2):171.
- [2] Yadava M, Dixit P, Trivedi V, et al. Chromatographic separation of (E)- and (Z)-isomers of entacapone and their simultaneous quantitation in human plasma by LC-ESI- MS/MS[J]. *Journal of Chromatography B*, 2009(877):533.

(收稿日期:2013-09-09 修回日期:2013-10-10)

地高辛属于洋地黄类强心苷类药物,能抑制强心苷受体 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性而加强衰竭心脏收缩力、减慢心率,临床上常用于治疗急、慢性充血性心力衰竭、室上性心动过速、心房纤颤等疾病。地高辛价格低廉、作用持久、不易产生耐药,但由于其生物利用度及药动学的个体差异大、治疗窗窄、治疗剂量与中毒剂量接近,易发生中毒反应,用药期间需监测其血药浓度,并及时根据监测结果及临床症状调整剂量,以保证患者安全、有效用药^[1]。笔者对我院164例次地高辛血药浓度监测结果进行回顾性分析,旨在为临床安全、有效、合理使用地高辛提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

资料来源于我院2011—2012年门诊及住院患者,共计120例。其中,男性45例(66例次),女性75例(98例次);患者年龄分布从31岁到98岁,平均年龄为(71.1±13.0)岁;原发疾病包括冠状动脉粥样硬化、心力衰竭、心房纤颤、风湿性心脏病、扩张型心肌病、心律失常、高血压等,所有患者都有2种或2种以上疾病。

1.2 仪器与监测方法

检测方法:采用均相酶扩大免疫分析法,按标准操作规程测定。Viva-E临床化学分析仪和地高辛试剂盒、质控盒均为西门子子公司生产,质控品为美国Bio-Rad公司生产。

样本采集:患者服用地高辛(0.125 mg, qd或qod或bid; 0.25 mg, qd或bid; 0.5 mg, qd),连续服用至少5个半衰期($t_{1/2}$),于当天服药后6 h采静脉血,测定其血药浓度。若患者有症状难以鉴别或怀疑有药物中毒者可立即采血测定。

1.3 统计学处理

地高辛血药浓度数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本均数比较的 u 检验,判断两组差异是否有统计学意义,假设检验的水准均为 $\alpha=0.05$ 。

1.4 中毒反应判断依据^[2]

(1)用药过程中出现其他原因不能解释的恶心、呕吐、厌食等消化道症状;(2)出现新的心律失常,不能用原有心脏病变及其他原因解释;(3)神经系统症状,包括头晕、视物模糊;(4)停用地高辛后心律失常症状好转或消失。

2 结果与分析

2.1 地高辛血药浓度监测结果概况

地高辛血药浓度采用《中国药典·临床用药须知》(2010年版)规定的地高辛血药浓度范围治疗窗0.5~2.0 ng/ml为参考^[3],并结合临床症状判断药物是否过量。其血药浓度监测结果及中毒比例见表1。

表1 地高辛血药浓度监测结果及中毒症状比例

Tab 1 Results of blood concentration monitoring of digoxin and the ratio of patients with toxicity symptom

地高辛血药浓度范围, ng/ml	例次(比例, %)	平均血药浓度, ng/ml	中毒症状例次(比例, %)
<0.5	13(7.9)	0.28±0.09	0
0.5~2.0	97(59.1)	1.22±0.42	5(5.2)
>2.0	54(32.9)	3.31±0.99*	33(61.1)

*有6例血药浓度超过曲线定标范围,均按5.0 ng/ml计算

* 6 cases of digoxin blood concentration which exceed the calibration curve range were calculated as 5.0 ng/ml

由表1可见,多数患者(59.1%)地高辛血药浓度范围在一

般参考范围内,但在参考血药浓度范围的患者仍有5例出现了地高辛中毒症状,占正常范围监测例次的5.2%;有32.9%达到中毒浓度,其中伴发地高辛中毒症状的例次占61.1%。中毒症状以胃肠道反应及心律失常为主,同一患者可出现多种症状。在38例次中毒患者中,出现消化道症状的占70.3%,出现心律失常的占54.1%,另外有3例患者出现头晕、视物模糊甚至黄绿视等中枢神经系统反应。

2.2 年龄与地高辛血药浓度的关系

将164例次监测数据按照年龄段分为<60岁组、60~<75岁组和≥75岁组,不同年龄组患者地高辛血药浓度监测结果见表2。

表2 不同年龄组患者地高辛血药浓度监测结果

Tab 2 Results of blood concentration monitoring of digoxin in different age groups

年龄组	例次(比例, %)	平均血药浓度, ng/ml	地高辛血药浓度范围, ng/ml					
			<0.5		0.5~2.0		>2.0	
			例次	比例, %	例次	比例, %	例次	比例, %
<60岁	33(20.1)	1.33±0.81	4	12.1	22	66.7	7	21.2
60~<75岁	57(34.8)	1.70±1.17*	6	10.5	34	59.6	17	29.8
≥75岁	74(45.1)	2.19±1.40**	3	4.1	41	55.4	30	40.5
合计	164		13		97		54	

与<60岁组比较: * $P>0.05$; 与60~<75岁组比较: ** $P<0.05$

vs. <60 year-old group: * $P>0.05$; vs. 60~<75 year-old group:

** $P<0.05$

由表2可见,随着年龄段增大,地高辛平均血药浓度逐渐升高,≥75岁组的平均血药浓度已经达到中毒血药浓度,各年龄段组中血药浓度超过2.0 ng/ml的比例也呈递增趋势。对不同年龄组血药浓度数据采用统计学方法进行分析,结果提示:≥75岁组的地高辛血药浓度较60~<75岁组差异有统计学意义($P<0.05$), 60~<75岁组的地高辛血药浓度较<60岁组差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 性别与地高辛血药浓度的关系

因164例次监测血药浓度患者中采用日剂量0.125 mg的患者居多,将采用这种给药方式的患者按性别进行分组,比较不同性别组地高辛血药浓度,结果显示女性患者的地高辛平均血药浓度略高于男性患者,但差异无统计学意义。鉴于有些患者是中毒停药后复查的,血药浓度较低,对数据统计有一定的影响,为保证数据的一致性,故再次统计所有患者的首次监测结果,不同性别组结果统计情况同前,差异无统计学意义(见表3)。该结果与文献报道^[4]一致。

表3 不同性别患者地高辛血药浓度监测结果

Tab 3 Results of blood concentration monitoring of digoxin between male and female

性别	例次	平均血药浓度, ng/ml	例次(首次)	平均血药浓度, ng/ml
男性	51	1.52±1.15*	36	1.68±1.27*
女性	76	1.75±1.12	58	1.77±1.14

与女性患者组比较: * $P>0.05$

vs. female group: * $P>0.05$

2.4 日剂量与地高辛血药浓度的关系

根据患者主观服用地高辛的剂量及频次,排除中毒后停药复查结果,共计128例次,大致将其分为0.125 mg, qd组, 0.125 mg, bid组, 0.25 mg, qd组及0.5 mg, qd或0.25 mg, bid组。地高辛服用剂量及频次对血药浓度监测结果的影响见表4。

由表4可见,日剂量0.125 mg组平均血药浓度尚在参考治

表4 地高辛服用剂量及频次对血药浓度监测结果的影响

Tab 4 Effect of oral dose and frequency of digoxin on blood concentration

剂量与频次	例次	平均血药浓度,ng/ml	地高辛血药浓度范围,ng/ml					
			<0.5		0.5~2.0		>2.0	
			例次	比例,%	例次	比例,%	例次	比例,%
0.125 mg,qd	93	1.74±1.20	7	7.5	60	64.5	26	28.0
0.125 mg,bid	5	2.07±1.49	1	20.0	2	40.0	2	40.0
0.25 mg,qd	25	2.55±1.41*	2	8.0	6	24.0	17	68.0
0.25 mg,bid/0.5 mg,qd	5	2.94±1.69	0	0	1	20.0	4	80.0

与0.125 mg,qd组比较: * $P<0.05$

vs. 0.125 mg,qd group: * $P<0.05$

疗血药浓度范围内,其余3组平均血药浓度均超过参考治疗浓度范围上限,且随着地高辛日剂量的增加,监测的平均血药浓度呈上升趋势。采用统计学方法分析比较监测例次较多0.125 mg,qd组及0.25 mg,qd组,结果表明,两组服药方式血药浓度监测结果差异有统计学意义。从各组中血药浓度分布情况显示,在0.125 mg,qd组中,大多数患者(64.5%)的血药浓度在有效治疗浓度范围内,>2.0 ng/ml的监测结果占28.0%;日剂量超过0.125 mg的3组,随着日剂量增加,在有效治疗浓度范围的比例逐渐减少,而达到中毒浓度的比例逐渐增加。

2.5 病理因素对地高辛血药浓度的影响

许多病理因素对地高辛血药浓度有一定的影响,而监测病历中大多数患者都合并2种或2种以上的疾病,因此,我们将其中按照0.125 mg,qd服药方式的93例病历进行病理因素归类,其中合并低血钾患者共计11例,糖尿病患者共计26例,肺部疾病(包括肺部感染、慢性阻塞性肺病等)患者共计40例,肾功能不全患者共计32例,肝功能不全患者共计13例。通过SPSS 16.0软件采用多因素方差分析考察相关病理因素对地高辛血药浓度的影响情况,结果表明,肾功能不全患者的地高辛血药浓度显著高于正常值($P<0.05$),低血钾、糖尿病、肺部感染及肝功能不全患者的血药浓度与正常值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,将监测患者按照肌酐清除率分成4组,分别是<40 ml/min组、40~<70 ml/min组、70~<103 ml/min组、≥103 ml/min组,不同肌酐清除率时地高辛血药浓度范围分布见表5。

表5 不同肌酐清除率时地高辛血药浓度范围分布

Tab 5 Distribution of blood concentration range of digoxin in the states of different creatinine clearance rate

肌酐清除率, ml/min	例次	平均血药浓度,ng/ml	地高辛血药浓度范围,ng/ml					
			<0.5		0.5~2.0		>2.0	
			例次	比例,%	例次	比例,%	例次	比例,%
<40	45	2.09±1.41	2	4.4	25	55.6	18	40.0
40~<70	31	1.42±0.97*	3	9.7	24	77.4	4	12.9
70~<103	13	1.41±0.18	2	15.4	9	69.2	2	15.4
≥103	4	1.37±0.26	0	0	3	75.0	1	25.0

与<40 ml/min组比较: * $P<0.05$

vs. <40 ml/min group: * $P<0.05$

由表5可见,肌酐清除率<40 ml/min组的地高辛血药浓度最高,达到(2.09±1.41)ng/ml,监测血药浓度超过参考治疗范围上限的例次最多。随着肌酐清除率的升高,地高辛平均血药浓度呈下降趋势,均在正常参考血药浓度范围内,中毒的例次也逐渐减少。统计学分析结果显示,肌酐清除率40~<70 ml/min组与<40 ml/min组相比,地高辛血药浓度差异有统计

学意义($P<0.05$)。

2.6 联合用药对地高辛血药浓度的影响

我院服用地高辛的所有心血管疾病患者中,基本都采用联合用药,且联合用药的品种较多,这些药物可能通过影响地高辛的吸收或消除,使地高辛血药浓度发生偏差。在我院监测地高辛血药浓度的患者中,共计58例次患者地高辛血药浓度达到中毒浓度或伴有中毒症状,而排除非药物性肾损因素影响的按常规剂量服用的中毒患者有16例,其中因合并使用去乙酰毛花苷导致中毒者有6例,因合并使用对肾有影响的药物导致肾功能恶化引起中毒者有2例。

3 讨论

地高辛作为临床开展治疗药物监测的主要品种之一,监测其血药浓度可指导临床上给药方案调整、维持有效血药浓度、预防药物中毒。

根据《中国药典·临床用药须知》(2010年版)关于地高辛血药浓度治疗窗规定,我院2011—2012年监测的164例次地高辛血药浓度中,在参考血药浓度范围的监测例次占59.1%,超过治疗范围上限的监测例次占32.9%,女性患者监测的平均血药浓度较男性稍高,年龄对地高辛血药浓度有显著影响。高龄患者,由于生理性的肾小球清除率降低使得地高辛清除率能力减弱;加之骨骼肌肉组织减少,表现分布容积降低,可导致游离的地高辛血药浓度升高。由表2可以看出,随着患者年龄的增加,地高辛血药浓度也相应升高,尤其是年龄≥75岁的患者,平均血药浓度已超过参考治疗浓度范围上限,因此老年患者是地高辛血药浓度监测的重要人群。

3.1 服药剂量与地高辛血药浓度的相关性

地高辛血药浓度与口服药物剂量有直接关系。从表4结果可以看出,随着每日口服地高辛剂量增加,其血药浓度呈显著上升,日剂量0.125 mg地高辛血药浓度平均值在正常范围内,因此,每日服用0.125 mg地高辛相对较为安全。日剂量0.25 mg服用时,地高辛血药浓度达到中毒浓度,在追问用药史过程中,发现有很大一部分患者存在因症状未改善而随意增加地高辛剂量的情况。因此,加强用药教育、提高患者用药依从性显得尤为重要。值得注意的是,在日剂量相同的情况下,采用0.25 mg,qd口服的患者地高辛血药浓度要较0.125 mg,bid者高,提示每日多次给药可降低药物吸收后的血药浓度峰值,减少地高辛血药浓度的波动性,增加安全性和有效性。目前,有专家学者提出,老年慢性心力衰竭患者采用0.0625 mg/d,或日剂量分2~3次服用,使地高辛血药浓度的谷浓度上升而峰浓度下降,从而使中毒率明显下降^[9]。

3.2 病理因素与地高辛血药浓度的相关性及其洋地黄敏感性的差异

在正常血药浓度范围内,有5例患者出现中毒症状,而超过参考范围上限的患者中,约有38.9%超过参考范围上限的监测患者并无中毒症状出现。患者个体差异导致对地高辛耐受性差异是一个重要原因。许多病理因素可增加机体对洋地黄药物的敏感性,导致患者地高辛血药浓度虽在正常范围,也出现中毒反应。比如,老年人组织中Na⁺-K⁺-ATP酶减少,使机体对地高辛的敏感性增强,易导致毒性反应^[6]。而水电解质紊乱的患者,如低血钾或低镁血症患者由于K⁺和Mg²⁺缺失,也能使心肌对地高辛敏感性增强,即使有效治疗浓度<2.0 ng/ml,也可能发生地高辛中毒。慢性心力衰竭的患者如并发肺部感染、肺通气功能受损,常引起组织细胞缺氧与酸中毒,使心肌

对洋地黄敏感性增加,还影响地高辛的排泄,易引起洋地黄中毒。当患者发生严重心功能不全、冠心病、肺源性心脏病、心肌炎时,心肌处于缺血、缺氧、炎症等情况下,通常会增加心肌的自律性,对地高辛的敏感性增加^[7]。我院5例正常浓度范围的中毒患者,2例是高龄患者,1例存在严重的心功能不全,1例患者合并肺源性心脏病。2010年陈静芬等^[8]也发现监测地高辛浓度患者中有5例血药浓度在正常范围内出现中毒症状。因此,综合目前临床上地高辛血药浓度及临床药效、中毒情况的整体情况,提示不同患者的地高辛血药浓度安全范围应有所差别,建议应对患者进行分层。对于无特殊生理病理因素的患者,可以参考《中国药典·临床用药须知》(2010年版)关于地高辛的治疗窗评估临床疗效;但对于特殊患者,即存在上述会提高洋地黄敏感性因素的患者,应将地高辛治疗窗的上限适当下移,才能更安全、更有效地保证地高辛的治疗效果。

病理因素还会增加地高辛血药浓度。从药物代谢动力学角度分析,地高辛在肝脏内代谢较少,主要以原型由肾脏代谢,只有25%药物进入肝肠循环,而且地高辛的半衰期较长,约32~48 h。因此,肾功能对地高辛血药浓度的影响是非常大的。有文献指出,血清地高辛浓度及最终效应与肾功能密切相关,肾小球滤过率 $<50\text{ ml/min}$ 会导致患者血清地高辛血药浓度明显升高,病死率也高于对照组,并且随着滤过率下降病死率进一步上升^[9]。我院93例常规服用地高辛的监测结果也表明,肾功能不全患者的地高辛血药浓度与非肾功能不全患者具有显著性差异。当患者肌酐清除率 $<40\text{ ml/min}$ 时,地高辛血药浓度较其余各组明显升高。糖尿病也可影响地高辛血药浓度。地高辛是弱酸性药物,糖尿病患者血清游离脂肪酸较高,能抑制内源性清蛋白结合率,使游离的地高辛血药浓度增加。但我院监测结果差异无统计学意义。

3.3 联合用药与地高辛血药浓度的相关性

合并用药也能不同程度地影响地高辛血药浓度。例如:胺碘酮可使地高辛血药浓度增加70%,奎尼丁增加70%~90%,维拉帕米增加70%~80%,硝苯地平增加45%,螺内酯、卡托普利、多种抗菌药物也可使地高辛血药浓度不同程度增加^[10]。除了常见的乙酰毛花苷联合用药导致的洋地黄效应大大增强外,合并使用对肾功能影响大的药物也不可忽视。我院有2例患者在地高辛服药期间因合并用药导致肾功能急性恶化,产生药物蓄积中毒反应。比如,某患者,女,76岁,入院时肾功能肌酐 $151\text{ }\mu\text{mol/L}$,尿素氮 11.30 mmol/L ,因存在肺炎,使用亚胺培南/西司他丁 $0.5\text{ g}\cdot\text{q}12\text{h}$,抗感染治疗导致肾功能进行性恶化,肌酐上升至 $321\text{ }\mu\text{mol/L}$,尿素氮上升至 22.5 mmol/L 。同时服用药物中还存在一些其他影响地高辛血药浓度的药物,如奥美拉唑能抑制地高辛被胃酸破坏,使地高辛生物利用度增加;螺内酯可使地高辛肾清除率减少,半衰期延长,血药浓度增加。患者出现恶心、呕吐,监测其血药浓度高达 4.06 ng/ml ,究其原因,关键还是合并用药导致的急性肾功能恶化、地高辛代谢减慢引起。

综上所述,作为一名临床药师,我们的工作不能局限于提供准确及时的治疗药物监测结果,还应积极地开展以用药监

护为目的的药学服务。在统计的病历中,我们发现有许多患者地高辛用药的依从性较差,特别是一些高龄患者因记忆力减退,又常常需要联合多种药物治疗,存在服药混乱的现象,甚至有些患者因临床症状控制不佳而随意增加地高辛剂量。由此可见,加强患者的用药教育、提高患者用药的依从性及安全性非常重要,不仅要使患者清楚服用地高辛的用量用法,强调规律用药、正确用药,还应讲明该药物在超量后的毒性作用,明确其利弊;加强出院后患者用药的随访,防止因服药剂量大而导致的地高辛中毒现象。其次应加强对特殊人群的用药监护,这些特殊人群包括高龄患者,糖尿病、肾功能不全、合并肺部疾病的患者等;积极开展血药浓度监测工作,提供临床治疗的参考意见。尤其是肾功能不全者,因为肾脏代谢能力强弱将直接关系到地高辛血药浓度的高低,需格外警惕其服药剂量,需根据肌酐清除率、血药浓度监测、临床疗效等制订合适的给药剂量。再次,应动态地监护患者用药的全过程,密切关注患者的病理因素、联合用药情况,适时地调整地高辛剂量。总之,为保证地高辛临床用药的合理性、安全性、有效性,我们应当深入临床,了解患者用药的情况及用药效果,规避一些地高辛中毒的高危因素,制订个体化的给药方案。

参考文献

- [1] 乔小云,王羽,王璐璐,等.均相酶扩大免疫分析法监测地高辛血浓度的质量控制与评价[J].中国药师,2010,13(3):387.
- [2] 刘增娟,董淑婷,段月鹏,等.110例心力衰竭患者地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J].中国药物应用与监测,2006(1):1.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:205.
- [4] 蒋艳,邹素兰,夏宗玲.886例次地高辛血药浓度监测结果的回顾性分析[J].海峡药学,2011,23(6):245.
- [5] 张新惠,刘敏,王本坚.疾病对老年人游离地高辛浓度的影响及意义[J].中国药业,2005,14(1):64.
- [6] 孙增先,王奎兴,李恭润,等.年龄对地高辛临床药代动力学的影响[J].数理医药学杂志,1998,11(1):57.
- [7] 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.
- [8] 陈静芬,方海琳.地高辛血药浓度监测505例结果分析[J].安徽医药,2010,14(4):478.
- [9] Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8): 2195.
- [10] 程丽静,熊晗晖,冯端浩.2010年解放军第309医院地高辛血清浓度监测分析[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(10):913.

(收稿日期:2013-06-04 修回日期:2013-07-09)