

参考文献:

- [1] 刘瑶, 景霞, 孙芳等. 难治性肾病综合征患儿环孢素 A 血药浓度监测回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1093-1096.
- [2] GONZALEZ F, VALJALO R. Combining cytochrome P450 3A4 modulators and cyclosporine or everolimus in transplantation is successful [J]. World J Transplant, 2015, 5(4): 338-347.
- [3] 高洁, 崔桅, 孟庆杰, 等. 环孢素与其他药物相互作用的研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(8): 60-61.
- [4] ANNE M B, CARY R C, CHRISTOPHER K F, et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions [J]. Current medical research & opinion, 2013, 29(1): 1-12.
- [5] VALK-SWINKELS C G, ALIDJAN F, ROMMERS M K, et al. Low cyclosporin levels induced by the brief use of rifampicin; immunosuppression may fail for several weeks [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2013, 157 (28): A5667.
- [6] ZELUNKA E J. Intravenous cyclosporine-rifampin interaction in a pediatric bone marrow transplant recipient [J]. Pharmacotherapy, 2002, 22(3): 387-390.
- [7] WANDEL C, BOHRER H, BOCKER R. Rifampicin and cyclosporine dosing in heart-transplant recipients [J]. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 1995, 9(5): 621-622.
- [8] CASSIDY M J, VAN Z R, PASCOE M D, et al. Effect of rifampicin on cyclosporin A blood levels in a renal transplant recipient [J]. Nephron, 1985, 41(2): 207-208.
- [9] OFFERMANN G, KELLER F, MOLZAHN M. Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment [J]. Am J Nephrol, 1985, 5(5): 385-387.
- [10] HOWARD P, BIXLER T J, GILL B. Cyclosporine-rifampin drug interaction [J]. Drug Intell Clin Pharm, 1985, 19(10): 763-764.
- [11] LANGHOFF E, MADSEN S. Rapid metabolism of cyclosporin and prednisone in kidney transplant patient receiving tuberculostatic treatment [J]. Lancet, 1983, 2(8357): 1031.
- [12] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805-809.
- [13] 刘振威, 胡卓汉, 蔡映云. 异烟肼和利福平联合用药对健康成人原代肝细胞 CYP450 同工酶 1A2 和 3A4 活性的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(11): 785-788.
- [14] WANG X Q, WANG L, TU Y C, et al. Traditional Chinese medicine for refractory nephrotic syndrome: strategies and promising treatments [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018; 8746349. doi: 10.1155/2018/8746349.
- [15] QIN X L, YU T, LI L J, et al. Effect of long-term co-administration of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera extract) and prednisone on the pharmacokinetics of tacrolimus [J]. Phytomedicine, 2013, 20(3-4): 375-379.
- [16] WEI H, MIAO H, YUN Y, et al. Validation of an LC-MS/MS method for quantitative analysis of the 5 bioactive components of Wuzhi capsule in human plasma samples [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(6): 781-788.
- [17] 刘永光, 郭颖, 李留洋, 等. 五酯胶囊对肾移植受者环孢素全血浓度的影响[J]. 广东医学, 2010, 31(5): 641-642.
- [18] 张玲, 邓荣海, 刘龙山, 等. 五酯片在肾移植术后含利福平抗结核治疗中的应用 22 例[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(1): 29-33.
- [19] 祁雪, 田建岭, 孙琳, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染的筛查和预防性治疗[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(5): 447-454.
- [20] GETAHUN H, MATTEELLI A, ABUBAKAR I, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries [J]. Eur Respir J, 2015, 46(6): 1563-1576.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-07-21 修回日期:2021-11-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.006

• 论著 •

104 例新生儿地高辛的应用与治疗药物监测

刘漫漫, 张顺国 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要]目的:分析我院新生儿地高辛的使用与治疗药物监测(TDM)情况,为临床合理用药提供参考。方法:收集我院 2016-2020 年应用地高辛的新生儿病例,对患儿一般资料、地高辛用药剂量、给药频率、给药途径、治疗药物监测情况及临床结局进行回顾性分析。结果:共纳入 104 例应用地高辛的住院新生儿,其中早产儿 43 例,足月儿 61 例,维持剂量分别为(7.0±2.4)、(8.2±1.5)μg/(kg·d)。约 96.2%的患儿采用 q12h 给药,93.3%患儿口服给药。78 例(75.0%)患儿开展了 TDM,以 0.5~2.0 ng/mL 为谷浓度参考范围,有 25 例(24.0%)患儿血浆药物浓度超出参考范围上限,无低于参考范围下限的病例。早产儿与足月儿按推荐剂量给药时血药浓度均为(1.7±0.7)ng/mL,临床治愈率分别为 50.0%和 61.8%。结论:新生儿尤其早产儿对地高辛较为敏感,建议密切监测药物浓度与不良反应,临床药师可提供新生儿地高辛个体化药学服务,促进临床合理用药。

[关键词]地高辛;新生儿;治疗药物监测;回顾性研究

[中图分类号]R725.4

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)05-0021-04

作者简介:刘漫漫(1994.04-),女,硕士,药师,主要从事临床药学工作,E-mail:cpu_lmm0406@163.com。

通讯作者:张顺国(1968.07-),男,大学本科,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:zsguocn@sina.cn。

Analysis of Digoxin Application and Therapeutic Drug Monitoring in 104 Newborns

Liu Manman, Zhang Shunguo (Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] Objective: To analyze the therapeutic drug monitoring and treatment situation of digoxin in neonates and provide references for clinical rational use of digoxin. **Methods:** The neonatal cases using digoxin in our hospital from 2016 to 2020 were collected, and the patient data, digoxin dosage, administration frequency, routes, therapeutic drug monitoring and clinical outcomes were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 104 hospitalized neonates treated with digoxin were enrolled, including 43 preterm infants and 61 term infants and the average maintenance dose of digoxin was (7.0 ± 2.4) and $(8.2 \pm 1.5) \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, respectively. About 96.2% of the children were administered with q12h frequency, and 93.3% were administered orally. And 78 children underwent therapeutic drug monitoring, with 0.5 to 2.0 ng/mL as the reference range of trough concentration, among which, the drug concentrations of 25 (24.0%) children exceeded the upper limit of the reference value, and no case was lower than the lower limit of the reference value. The average drug concentration of preterm infants and full-term infants at the recommended doses were both $(1.7 \pm 0.7) \text{ ng/mL}$, respectively, and the clinical cure rates were 50.0% and 61.8%, respectively. **Conclusion:** Neonates, especially premature infants, are sensitive to digoxin. It is recommended to closely monitor the drug concentration and adverse reactions. Clinical pharmacists can provide individualized pharmaceutical services for neonates to promote clinical rational drug use.

[Keywords] digoxin; neonate; therapeutic drug monitoring; retrospective study

地高辛是一种从洋地黄类植物中提取的强心苷,可选择性与心肌细胞膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶结合并抑制该酶活性,产生正性肌力作用,临床主要用于急慢性心功能不全及伴有快速心室率的心房颤动、心房扑动等。新生儿科常将地高辛应用于先天性心脏病所致心功能不全的患儿,但由于地高辛治疗指数低、安全范围窄、个体差异大的特点,加之新生儿肾功能发育不完全,药物的清除速率存在很大差异^[1]。此外,新生儿对地高辛耐受性不确定,尤其早产儿对地高辛更加敏感^[2]。地高辛治疗药物监测(TDM)的开展为新生儿个体化给药提供了依据,根据 TDM 结果估算患儿代谢情况并调整剂量是促进患儿用药有效性和安全性的重要途径。本文收集了我院 2016–2020 年应用地高辛的住院新生儿,回顾性分析患儿地高辛用药剂量、频次、途径、TDM 及临床结局方面的情况。

1 资料与方法

通过检索病历收集我院在 2016–2020 年使用地高辛的住院新生儿病例,检索关键词:入院日龄为 0~28 d;药物为地高辛;出院时间为 2016 年 1 月 1 日–2020 年 12 月 31 日。检索方法:电子病历系统检索。纳入标准:检索日期内,所有在住院期间开具过地高辛的住院新生儿。排除标准:(1)开具的地高辛为出院带药;(2)地高辛用药时间 ≤ 1 d;(3)地高辛开始使用时日龄 > 28 d。对纳入病例的入院日龄、体质量、性别、是否早产、用药剂量、治疗药物监测进行统计分析,按出院时患儿 Ross 心功能分级纠正至 I 级为治愈标准,心功能改善但未达到 I 级为好转标准,心功能无改善为未愈标准^[3-4],对临床结局进行统计分析。采用 Excel 软件对病例数据进行收集整理,SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 104 例新生儿病例,其中早产儿 43 例,足月儿 61 例;男 65 例,女 39 例;入院时日龄 < 1 d 的患儿占比最多,为 32.7%,其次为 1 d,占比 7.7%;住院时间最短 3 d,最长 144 d;出院诊断中符合地高辛适应证的诊断包括房室间隔缺损(33 例)、心功能不全(27 例)、先天性心脏病(13 例)、新生儿心律失常(7 例)、动脉导管未闭(5 例)、主动脉缩窄(3 例)、扩张性心肌病(2 例)、心力衰竭(2 例)、阵发性室上性心动过速(1 例)、心肌病(1 例)、先天性主动脉弓发育不良(1 例)、先天性主动脉瓣畸形(1 例)、先天性心脏畸形(1 例)、先天性心肌梗大(1 例)、先天性动静脉瘘(1 例)、完全性大动脉转位(1 例)、陶-宾综合征(1 例)、三尖瓣关闭不全(1 例)、肺静脉连接完全异常(1 例)、动脉导管结扎手术后残余漏(1 例)。

2.2 地高辛剂量

我院使用的品种为地高辛酞剂(北京华润高科天然药物有限公司,30 mL : 1.5 mg),根据药品说明书,本品用于早产儿或新生儿时,饱和总量为 $20 \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$,分 3~6 次完成饱和,每日维持剂量为饱和剂量的 1/4,即 $5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。104 例患儿用药剂量情况见表 1。104 例患儿中应用饱和剂量的共 3 例,均为足月儿,饱和剂量为 $(13.9 \pm 4.4) \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。早产儿维持剂量为 $(7.0 \pm 2.4) \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,足月儿维持剂量为 $(8.2 \pm 1.5) \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,足月儿维持剂量显著高于早产儿($P < 0.05$)。早产儿中超出说明书推荐剂量范围的有 2 例,低于推荐剂量的有 6 例,而足月儿有 11 例超出推荐剂量范围,无低于推荐剂量范围病例。

2.3 用药频率与途径

按 q12h 频率给药 100 例(96.2%),按 qd 频率给药

4 例(3.9%, $P<0.05$);口服给药 97 例(93.3%),鼻饲给药 7 例(6.7%, $P<0.05$);7 例鼻饲给药的患儿中有 5 例为早产儿,2 例最终死亡,1 例放弃治疗,均为无法口服给药的重症患儿。

表 1 地高辛用药剂量情况

组别	应用饱和剂量/ 例(%)	未用饱和剂量/ 例(%)	饱和剂量/ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	维持剂量/ [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	超出推荐剂量/ 例(%)	低于推荐剂量/ 例(%)
早产儿组	0(0.0)	43(100.0)	0	7.0 ± 2.4	2(4.7)	11(25.6)
足月儿组	3(4.9)	58(95.1)	13.9 ± 4.4	8.2 ± 1.5	6(9.9)	0(0.0)
合计	3(2.9)	101(97.1)	13.9 ± 4.4	7.7 ± 2.0	8(7.7)	11(10.6)

2.4 治疗药物监测

新生儿肾清除率较成人低,对地高辛的耐受不稳定,因此新生儿(尤其是早产儿和发育不全儿)使用地高辛更应开展 TDM,并在血药浓度及心电监测下调整剂量。中华医学会儿科学分会临床药理学组儿童治疗性药物监测专家共识(2015)^[5]推荐的地高辛稳态谷浓度范围为 $0.5\sim 2.0\text{ ng/mL}$, $>2.0\text{ ng/mL}$ 为中毒浓度。我院各病区开展 TDM 情况见表 2。104 例患儿中,78 例(75.0%)开展了地高辛 TDM,其中 25 例(32.1%)浓度 $>2.0\text{ ng/mL}$,主要分布在新生儿病区及 NICU 病区,未见 $<0.5\text{ ng/mL}$ 的情况,总复测率为 14.1%。

2.5 剂量与浓度的关系

对 78 例开展了地高辛 TDM 的患儿进行剂量与浓度关系分析,结果显示,早产儿按低于推荐剂量给药时的稳态血药浓度达标率为 88.9%,按推荐剂量给药时稳态

血药浓度达标率为 65.0%。足月儿中没有按低于推荐剂量给药的病例,按推荐剂量给药时的稳态血药浓度达标率为 65.9%,按超过推荐剂量时的稳态血药浓度达标率为 50.0%。见表 3。

表 2 TDM 情况

病区	例数	开展 TDM 例数	浓度超出上限/ 例(%)	浓度低于下限/ 例(%)	复测/ 例(%)
新生儿病区	36	29	9(31.0)	0(0.0)	3(10.3)
NICU 病区	33	25	9(36.0)	0(0.0)	6(24.0)
心内科病区	1	1	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
心胸外科病区	34	23	6(26.1)	0(0.0)	1(4.4)
合计	104	78	25(32.1)	0(0.0)	11(14.1)

表 3 地高辛剂量与血药浓度的关系

组别	维持剂量/ [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	例次 (%)	稳态浓度/ (ng/mL)	浓度达标 例次(%)
早产儿组	<5	9(30.0)	1.7 ± 0.7	8(88.9)
	$5\sim 10$	20(66.7)	1.7 ± 0.7	13(65.0)
	>10	1(3.3)	3.1	0(0.0)
	总计	30(100)	1.7 ± 0.7	21(70.0)
足月儿组	<5	0(0.0)	0	0(0.0)
	$5\sim 10$	44(91.7)	1.7 ± 0.7	29(65.9)
	>10	4(8.3)	1.7 ± 0.7	2(50.0)
	总计	48(100)	1.7 ± 0.7	31(64.6)

2.6 剂量与临床结局的关系

早产儿应用低剂量和推荐剂量时的临床治愈率与足月儿应用推荐剂量和超剂量时的临床治愈率相当,早产儿的病死率略高于足月儿。见表 4。

表 4 地高辛剂量与临床结局

组别	维持剂量/ [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	例数	临床结局/例(%)				
			治愈	好转	死亡	未愈	其他
早产儿组	<5	11	9(81.8)	2(18.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	$5\sim 10$	30	15(50.0)	8(26.7)	2(6.7)	0(0.0)	5(16.7)
	>10	2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)
	总计	43	24(55.8)	10(23.3)	2(4.7)	0(0.0)	7(16.3)
足月儿组	<5	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	$5\sim 10$	55	34(61.8)	16(29.1)	1(1.8)	2(3.6)	2(3.6)
	>10	6	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	总计	61	40(65.6)	16(26.2)	1(1.6)	2(3.3)	2(3.3)

3 讨论

地高辛在新生儿体内呈现出与成人不同的药动学及药效学特点。地高辛主要以原形经肾脏排泄,新生儿肾脏发育尚未成熟,使得地高辛的总体清除率和肾清除率在出生早期较低^[6],且当新生儿发生急性肾功能减退时,地高辛蓄积产生中毒的可能性大大增加。地高辛通过与身体各组织上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶结合而发挥药理作用,已有研究证明年幼儿童体内的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性较成人更高^[7],新生儿每单位体质量需要更多剂量的地高辛才能达到与成人相当的药理或毒理作用。因此,新

生在应用地高辛时应全面考虑其生理特点及疾病状态选择给药剂量,在获得临床有效的同时避免药物蓄积产生中毒反应。

我院 2016–2020 年新生儿地高辛应用统计显示,早产儿维持剂量较足月儿低($P<0.05$),但两组患儿的稳态血药浓度比较差异无统计学意义,饱和剂量在两组患儿中的应用率均很低,表明地高辛在新生儿患者中的临床应用较为谨慎。早产儿较足月儿对地高辛更加敏感,低剂量给药时即可在血中监测到较高浓度的药物,发生蓄积的可能性更大,这可能与早产儿肾清除率低有关。75.0%的患儿在用药期间开展了 TDM,结果显示患儿稳

态血药浓度均在正常及偏高范围内,且有>1/3 的患儿稳态血药浓度超出上限(>2.0 ng/mL),与研究^[8]结果基本一致。对于浓度偏高的患儿,剂量调整及复测比例并不高,这可能与患儿治疗方案的调整有关。对于血药浓度超过参考范围上限的患儿,临床医师通常选择立即停药。经查阅病史,尽管有较多患儿的血清药物浓度偏高,但纳入的病例中没有患儿出现明显的洋地黄中毒反应,这可能与新生儿对地高辛的耐受程度与成人不同有关。有研究者认为心衰患儿地高辛血清浓度<2.0 ng/mL 属于治疗浓度,2.0~3.0 ng/mL 则属临界浓度,>3.0 ng/mL 为中毒浓度。

临床药师近年来逐渐在临床开展了新生儿地高辛药物应用的药学监护及药学服务工作,对患儿药物联用及剂量调整给予建议,如地高辛与钙剂联用时应间隔>4 h,以防产生心律失常等严重不良反应。地高辛与能抑制窦房结或房室结功能的药物(如胺碘酮、 β -受体阻滞剂)联用时,可使地高辛血药浓度升高,增加药物中毒风险,此时提醒医师可酌情将地高辛减量^[10]。临床药师在用药期间监测患儿血钾水平及心电图,记录药物不良反应。对开展治疗药物监测的患儿,指导护士进行采血,如使用饱和剂量时,可于给药 12 h 后采血观察药物浓度与疗效的关系,若未使用饱和剂量,则应根据患儿胎龄在用药 7~10 d 后于下次给药前采血;对监测结果进行分析,建议医师在情况允许及治疗需要时及时调整药物剂量,并尽量提高复测率,使患儿体内药物浓度维持在安全有效的范围内。

参考文献:

- [1] MUTLU M, ASLAN Y, KADER S, et al. Clinical signs and symptoms of toxic serum digoxin levels in neonates [J]. The Turkish journal of pediatrics, 2019, 61(2): 244-249.
- [2] YAO S H, TSAI H T, LIN W L, et al. Predicting the serum digoxin concentrations of infants in the neonatal intensive care unit through an artificial neural network [J]. BMC pediatrics, 2019, 19(1): 517.
- [3] ROSS R D. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision [J]. Pediatr Cardiol, 2012, 33(8): 1295-1300.
- [4] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 第 2 版. 北京:人民军医出版社, 1998: 2.
- [5] 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 儿童治疗性药物监测专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(9): 650-659.
- [6] YOUNG T E. Therapeutic drug monitoring-the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate [J]. Clinics in perinatology, 2012, 39(1): 25-31.
- [7] VASARHELYI B, VER A, NOBILIS A, et al. Functional and structural properties of Na^+/K^+ -ATPase enzyme in neonatal erythrocytes [J]. European journal of clinical investigation, 1998, 28(7): 543-545.
- [8] 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]. 中国药理学杂志, 2012, 47(10): 795-797.
- [9] SUEMATSU F, YUKAWA E, YUKAWA M, et al. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese neonates and infants by multiple-trough screen analysis [J]. European journal of clinical pharmacology, 2001, 57(1): 19-24.
- [10] 杨杰孚, 张建, 霍勇. 心力衰竭合理用药指南[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(9): 19-66.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-08-23 修回日期:2021-11-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.007

· 论 著 ·

儿童家长抗菌药物用药知识科普需求调查分析

张云霞, 李妍, 赵瑞玲 (山西省儿童医院, 太原 030013)

[摘要]目的:了解家长在儿童抗菌药物合理使用方面存在的疑惑、难点及误区,为针对性开展科普宣传活动,促进儿童抗菌药物合理使用提供参考。方法:采用开放式问卷调查在国内 11 所医疗机构就诊儿童的家长抗菌药物应用相关咨询频率最高的 20 个问题,采用专家咨询法筛选出适宜科普、亟待解决的问题,采用数据分层法对问题进行分析。结果:收集的 220 个问题中筛选出 127 个,共涉及 12 大类 27 种儿科、妇产科常见疾病,涉及 11 类共 29 种抗菌药物。反映出家长在儿童抗菌药物基本常识、用法用量及使用注意事项、用药指征、品种选择、用药疗程、与食物药物的相互作用、不良反应、组织分布、家庭自备药等 9 个方面存在困惑和认识误区。结论:家长对儿童抗菌药物合理使用存在较多困惑和认知误区,有较高的科普需求,以需求为中心的、形式多样的科普活动对促进儿童用药安全有重要意义。

[关键词]儿童;抗菌药物;科普

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)05-0024-04

基金项目:中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会立项课题。

作者简介:张云霞(1986.03-),女,硕士,主管药师,主要从事孕产妇及儿童合理用药研究,E-mail:zyxia.cafe@163.com。

通讯作者:赵瑞玲(1967.05-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药理学与医院药学研究,E-mail:ruiling.zhao@163.com。