

庆大霉素应用的临床调查和实验研究

第二军医大学一附院药材料 朱亚峰 冯永求 罗国平 高申 石力夫 王世祥

庆大霉素疗效较好,无过敏性,临床应用广泛,但其安全范围却较狭窄,容易引起耳肾毒性。为此,研究和寻找最佳给药方案引起了医药人员的极大重视。国外七十年代、国内八十年代以来,不断有人进行庆大霉素药物动力学研究和给药方案的设计,上海第六人民医院药剂科实验室通过五名正常人静脉滴注庆大霉素测出 K 值 $=0.387\text{h}^{-1}$ V_d 值 $=0.265\text{L/kg}$ ⁽¹⁾,国外各家参数不一,常用者 k 值 $=0.3\text{h}^{-1}$; V_d 值 $=0.2\text{L/kg}$, k_a 值文献报道很少,国外常用的为 2.47h^{-1} ,一般认为庆大霉素的最佳血浓度峰值应在 $4\sim 9\mu\text{g/ml}$ 之间⁽²⁾,若峰值大于 $10\sim 12\mu\text{g/ml}$ 或谷值较长时间超过 $2\mu\text{g/ml}$ 以上⁽³⁾都

易引起毒性。又根据细菌在每次受冲击后到再度生长繁殖仅有 $3\sim 4$ 小时的生长抑制期[4],因此给药次数以每日 $2\sim 3$ 次为好,3次优于2次。为了推行优良给药方案,我们对本院庆大霉素的临床应用进行了调查,同时开展了测定血药浓度的实验研究,现分述如下:

二、临床调查

根据对本院住院病人某日24小时内应用抗菌素人数的统计,在当日应用抗菌素注射剂的326名患者中,有62名应用庆大霉素,占19%,仅次于青霉素,与链霉素相差不多,具体方案见表1:

表1 本院某日庆大霉素给药方案调查表

百分比	给药途径		静脉滴注 (每次剂量 80-120mg)				肌肉注射 (每次剂量 80mg)							
	每日次数		每日三次	每日二次	每日一次	合计	每日三次	每日二次	每日一次	合计				
给药总人数	病例	百分比	病例	百分比	病例	百分比	病例	百分比	病例	百分比	病例	百分比		
数 = 62	12	19.4%	7	11.2%	6	9.7%	25	40.3%	15	24.2%	22	35.5%	37	59.7%

通过调查,发现我院烧伤病房长期按每日三次每次80mg给予庆大霉素,比较符合要求,具体分析见本文“讨论”。

一、实验研究

在调查基础上,我们开展了庆大霉素血药浓度的临床监测工作,通过4名正常人肌肉注射庆大霉素测出了平均 K 值为 0.389h^{-1} , V_d 值为 0.286L/kg ,与上海第六人民医院参数接近(表2)。另外对九名病员肌肉注射庆大霉素一小时的血药浓度实测值与国内外三种不同参数计算值进行了比较(表

3)。九名病员的维持血液与谷浓度测定符合要求,在此从略。

以下介绍庆大霉素血液测定的实验内容:

1、测定方法:采用微量微生物测定法⁽⁵⁾。

2、给药对象:给药方法与采血时间:

①参数拟合:男3名女1名正常人肌肉注射庆大霉素80mg,于给药后0.2、0.5、1、2、3、4小时取血,在消除相取三点求出 K 值及 V_d 值。

表 2

四名正常人庆大霉素药动学参数的测定 $D_0 = 80\text{mg}$

受试者	性别	年龄	体重(Kg)	K值 (h^{-1})	Vd值 (L/kg)	备	注
1	男	28	60	0.48	0.171		
2	男	29	67	0.328	0.299		
3	男	30	55	0.496	0.275		
4	女	51	56	0.251	0.328		
$\bar{X} \pm \text{SD}$				0.389 ± 0.12	0.268 ± 0.07		

②血液监测：男7名女2名肝肾功能正常患者按上述方法肌注后于1、3、6小时取血三次。

参数：本院参数：K值 = 0.389h^{-1}

Vd值 = 0.268L/kg

六院参数：K值 = 0.387h^{-1}

Vd值 = 0.265L/kg

3. 计算公式与参数：

肌肉注射庆大霉素计算值均采用单室开放模型，公式如下：

国外参数：K值 = 0.3h^{-1}

Vd值 = 0.2L/kg

国外参数Ka值 = 2.47h^{-1} ，为便于比较这里均采用 2.47h^{-1} 。

$$C = \frac{D_0 F K_a}{(K_a - K) V_d} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

表 3 庆大霉素肌肉注射血药浓度实测值与计算值比较表

$t = 1\text{h}$
 $D_0 = 80\text{mg}$

病性	年体	每公 斤体 重	测 定 结 果	计 算 结 果							
				本 院 参 数 K = 0.389h^{-1} Vd = 0.268L/kg Ka = 2.47	六 院 参 数 K = 0.387h^{-1} Vd = 0.265L/kg Ka = 2.47	国 外 参 数 K = 0.3h^{-1} Vd = 0.2L/kg Ka = 2.47					
例 别	龄 (kg)	(mg)	($\mu\text{g/ml}$)	计 算 值	差 值	计 算 值	差 值	计 算 值	差 值		
1	男	45	67	1.19	3.75	3.14	0.61	3.18	0.57	4.48	-0.73
2	男	68	68	1.18	2.76	3.09	-0.33	3.13	-0.37	4.40	-1.64
3	男	44	75	1.1	1.91	2.80	-0.89	2.84	-0.93	3.99	-2.08
4	男	29	67	1.19	2.84	3.13	-0.29	3.18	-0.34	4.46	-1.62
5	男	25	59	1.4	2.47	3.56	-1.09	3.60	-1.13	5.07	-2.60
6	男	30	55	1.45	3.88	3.82	0.06	3.87	0.01	5.43	-1.55
7	女	51	56	1.4	2.8	3.75	-0.95	3.80	-1.00	5.34	-2.54
8	男	21	56	1.4	3.36	3.75	-0.39	3.80	-0.44	5.34	-1.98
9	女	36	53	1.5	2.34	3.96	-1.62	4.01	-1.67	5.64	-3.30
$\bar{X} \pm \text{SD}$		2.9 ± 0.65	3.44 ± 0.41	-0.54 ± 0.67	3.49 ± 0.41	-0.59 ± 0.67	-2 ± 0.75				

三、讨 论

1. 从表1可见我院庆大霉素给药方案目前已逐步过渡到每日三次，多数符合要求，但仍有部份病例按每日一次给药，不够合理需改进。还有个别病例每次用量

240mg，二小时滴完，血浓可达 $126\mu\text{g/ml}$ ，显然太高，应加以纠正。

2. 表2介绍了四例正常人肌肉注射庆大霉素的K值及Vd值的测定，其平均值分别为 0.389 ± 0.12 和 0.268 ± 0.07 。表3则介

绍了九例病人肌肉注射庆大霉素后一小时的血药浓度实测值与国内外介绍的常用参数计算值的对比, 实测值的平均血药浓度为 2.9 ± 0.65 , 表列实测值与“本院参数”计算值平均相差 -0.54 ± 0.67 , 与“六院参数”计算值平均相差 -0.59 ± 0.67 , 与“国外参数”计算值平均相差 -2 ± 0.75 , 数据处理证明“本院参数”计算值与“六院参数”计算值甚为接近, 无显著差异 ($P > 0.05$), 而与国外参数计算值则有显著差异 ($P < 0.01$); 同时也证明“本院参数”计算值与“六院参数”计算值均接近实测值, 而国外参数计算值则

距实测值较远 (均指绝对值)。

3. 通过临床调查, 发现我院烧伤病房长期以来持较优给药方案, 具体做法是每日上午八时、下午四时、晚十二时给庆大霉素三次, 每次80mg加入100ml输液中于半小时内滴完, 二次之间间隔八小时, 以普通输液维持, 根据我们求出的参数按药动学公式的计算, 该方案可保证每次静滴后血浓峰值在 $5.43-5.68 \mu\text{g/ml}$ 之间, 谷值在 $0.24-0.25 \mu\text{g/ml}$ 之间, 一天中细菌有三次冲击, 维持有效血液时间也基本符合要求, 这是目前较为理想的给药方案, 具体见表4。

表4 本院烧伤病房庆大霉素给药方案表 C_{max}
 C_{min}

给药途径	剂 量 (D.)	给 药 次 数 (K.)	滴 速 (K.)	间 隔 时 间	最 高 血 浓 (C _{max})			最 低 血 浓 (C _{min})			维 持 时 间 (24小时内)		
					($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/ml}$)	小时 (h)	小时 (h)	小时 (h)
静脉滴注	80mg	每 日 三 次	(160mg/h)	八 小 时	第一次 5.43	第二次 5.67	第三次 5.68	第一次 0.24	第二次 0.25	第三次 0.25	>4 μg	>2 μg	>1 μg
											0.58	7.93	13.30

注: 本表以静脉滴注单室开放模型公式计算参数: K 值 = 0.389h^{-1} , V_d 值 = 0.268L/kg

4. 在肯定静脉滴注的同时, 对于一般病人来说, 肌内注射庆大霉素也是良好的给药途径, 除操作简便、不需监护及少有配伍禁忌之外, 起效快也是一大优点。根据计算一个50kg体重的患者肌内注射80mg庆大霉素, 在12分钟时血液可达 $2.25 \mu\text{g/ml}$, 而静脉滴注同样剂量在同样时间内血液仅为 $1.16 \mu\text{g/ml}$ 。五名病人肌注80mg庆大霉素后12分钟时血液的测定值为3.42、2.5、3.29、2.69、2.58 ($\mu\text{g/ml}$) (本院测定) 证明了这一优点。

5. 目前庆大霉素成人一次量通常是80mg, 由于体重的原因, 实际血浓往往偏低, 表3中九名病人庆大霉素血浓实测值的偏低原因除了峰值已过、 F 值小于1外, 剂量不足也是原因之一, 因此, 根据体重调节庆大霉素用量是非常必要的, 一般认为以

1.5mg/kg较为合适。

四、小 结

本文对我院庆大霉素应用情况进行了调查总结, 介绍了我院烧伤病房较好的给药方案, 同时开展了庆大霉素的血药浓度的临床监测工作, 通过四名正常人血药浓度的测定, 求出了本院庆大霉素消除速率常数 (K 值) 为 0.389h^{-1} , 半衰期 ($t_{1/2}$) 为1.78h, 表观分布容积 (V_d 值) 为 0.268L/kg , 并对九名患者肌内注射庆大霉素血药浓度实测值与国内外三种常用参数计算值进行了对比, 结果认为国内二种参数与实测值比较接近, 更适于预报中国人的庆大霉素血药浓度, 可为开展临床血药浓度的监测提供参考和依据。此外对今后庆大霉素的给药剂量提出了建议。

参 考 文 献

- [1] 顾茂瑜等: 中国医院药学杂志, 2(1): 2, 1983
[2] 张楠森等: 中国医院药学杂志, 20(8): 356, 1984

- [3] 徐铭甫等: 中国医院药学杂志, 1(5): 193, 1984
[4] 黄仲义等: 中国医院药学杂志, 8(2): 56, 1983
[5] 朱亚峰等: 中国医院药学杂志, 1(6): 329, 1982
[6] 高鸿慈第: 中华医学杂志, 62(10): 626, 1982

全身性药物的鼻内给药法

Shyi-Feu Chang and yie W Chien (美国, Rutgers大学药学院)

全身性药物治疗常规方法是通过口服和非肠道(静注、肌注或皮下)的途径。最近发现全身性有效的药物也能应用局部透皮给药而通过完整的皮肤达到全身的作用。当要求全身性药物治疗, 因为潜在着胃肠道刺激和(或)肝脏首过作用与全身生物利用度相关的问题, 以致非肠、道给药可能不满意或不现实, 而口服给药也可能是不适当的。鉴于血管分布、绕过肝脏、胃肠首过代谢的可能性以及投药方便, 鼻道途径对于每天应用全身性有效的药物, 似乎是个理想的替代办法。最近一次专题讨论会, 报告了这是可能的(1984年6月21—22日于美国新泽西州新布伦斯威克城举行的鼻内投药法讨论会)。

专题会第一部分讨论的是鼻内投药法原理。Proctor博士论述了鼻生理学对鼻内用药的作用并讨论了鼻的结构和机理、吸收和清除的因素以及用鼻吸入微粒的大小范围。Colaizizi博士对不同途径给药药物动力学作了理论比较, 同时论述了临床药物动力学的概况、某些药物进入全身吸收前的代谢和吸收动力学, 如催产素、促黄体生成激素释放激素类似物(LHRH)、胰岛素、心得安、黄体酮和可卡因。对改善药物全身性生物利用度和降低与全身吸收前广泛代谢有关的血浆水平差异的可能也都作了阐述。

Hussain博士概括了鼻内给药的物理化学问题, 他的演讲在如下几方面进行了广泛的论述: 药物在鼻内吸收的速率和范围的物

理和化学性质的重要性; 药物的物理和化学性质问题(即pH、分配系数、在酸溶液中的稳定性、吸收部位, 代谢部位和特性)的考虑, 这些对发展处方设计和改善生物利用度是关键性的; 应用鼻内给药法降低生物利用度的因素; 鼻内用药药物选择; 心得安、黄体酮、纳洛酮、胰岛素、左旋酪氨酸及左旋酪氨酰酪氨酸的原位灌注和鼻内吸收的体内研究。

会议的第二部分集中讨论了临床实践方面的进展和鼻内给药系统的评价。首先发言者Kenneth S. E. su博士详细阐述鼻内给药系统的设计方案。他概括了药物的理化性质和开发鼻内药物处方需要的添加剂; 原位鼻内灌注技术的应用和整体动物模型鼻内吸收动力学的研究, 以及经鼻用药后在体内的药物处置和分布、利用药用气溶胶作为鼻内给药系统的要求(处方设计的内容和阀、驱动器及涂药器、容器和质量控制的标准); 与使用气溶胶相关的毒理学和药理学作用; 鼻内用药后鼻粘膜的组织学研究。

Petri博士论述了几种药厂产品的鼻内给药的计算剂量喷雾器的一些实际经验, 包括促黄体生成激素释放激素类似物, 促甲状腺释放激素(TRH)和buserelin acetate(一种LHRH类似物)。他概括了开发计算剂量喷雾器参数的重要性的提出计算剂量喷雾器和计算剂量气溶胶在测量精确度的比较研究。