

临床价值和实际意义。

表 2 两种 CBZ 缓释片的药动学参数(n=8)

名称	$T_{1/2}$	$T_{1/2}(h)$	V/F(L)	K(h ⁻¹)	MRT(h)	AUC*	F(%)	$T_{max}(h)$	$C_{max}(\mu g/ml)$
自制片	0.22±0.23	42±10	65±14	0.017±0.004	68±12	320±52	109±22	14.30±5.56	3.72±0.85
进口片	0.13±0.16	40±6	69±9	0.0178±0.0027	66±11	300±68		14.40±3.73	3.34±0.56
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

* AUC 的单位 ug·h/ml

本文研制的自制缓释片与进口缓释片的各项药动学参数,经 t-检验证明均无显著性差异,这表明在正常人体内,上述两种缓释片具有相似的缓释效果,自制缓释片符合缓释制剂的要求。

参考文献

- [1]Höppener RJ, Kuyser, A, Meijer JWA, et al. Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia*, 1980, 21: 341
- [2]Eichelbaum M, Ekblom K, Bertilsson L, et al. Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol*, 1975, 8: 337

庆大霉素在肾衰血透病人中的药动学研究

王润帮 辛华雯 吴笑春 张雪梅* 彭仕优

(广州军区武汉总医院药理科 武汉 430070)

摘要 本文利用微生物法,对 6 例慢性肾衰尿毒症期血透病人庆大霉素的血药浓度进行了监测,并对其药动学参数进行了研究,结果显示:6 例患者的药-时数据均符合单室开放模型,庆大霉素的平均半衰期及消除速率常数分别为 $1.55 \pm 0.75h$ 和 $0.56 \pm 0.29h^{-1}$,表现分布容积与清除率的总平均值分别为: $3.92 \pm 1.15L$ 、 $2.15 \pm 1.13L \cdot h^{-1}$ 。透析毕庆大霉素的平均透析下降率为 $83.43 \pm 7.88\%$,这表明庆大霉素能被透析器清除。实验还显示:患者透析前以 8 万 u 庆大霉素静滴,透析结果时(4.5h)的血浓度为 $3.12 \pm 1.24\mu g/ml$,在有效治疗范围内,而 1 例以 16 万 u 静滴给药的患者于透析结束时(5.0h)的血药浓度为 $13.52\mu g/ml$,仍高于中度血药浓度值。在以后的临床应用中透析前均以 8 万 u 庆大霉素静滴,5 例中,1 例原感染患者得到治愈,其余 4 例均未发生感染,也未发生中毒现象,从而为肾衰血透患者使用庆大霉素提供了依据。

关键词 庆大霉素;微生物法;血浓监测透析;药动学参数

庆大霉素(GTM)是一种抗菌作用较强的广谱抗生素,但是其有效治疗浓度的范围较窄,因用药不当而导致耳毒性的发生率 2%^[1]、肾毒性的发生率则高达 10%^[1]。为使肾衰病人安全使用 GTM,我们对 6 例慢性肾衰尿毒症期血透患者 GTM 的血浓度、透析下降率及药动学参数进行了研究。现将结

果报道如下。

一、材料和方法

病例 均为本院肾内科病员,男性 4 例,女性 2 例,平均年龄为 44.3 ± 12.4 岁,平均体重为 $55.17 \pm 6.01kg$ 尿素氮值为 $12.00 \sim 35.07mmol/L$,血清肌肝值为 $422.9 \sim 536.8\mu mol/L$ 。除 1 例肺部原有感染外,余者均未见感染,只用于预防。透析器为 $1.2m^2$ 铜氨膜透析器(gambro 公司产),负压为 100

* 为本院肾内科医师

~200mmHg,流速为 200~220ml/min。

表 1 肾衰血透病人 GTM 的血浓度($\mu\text{g/ml}$)与时间的关系

序号	性别	年龄	体重(kg)	剂量(万 u)	取血时间(h)							
					0.0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	4.5	5.0
1	男	62	58	8	17.84	13.68	8.62	6.54	5.51	4.52	3.42	
2	男	38	54	8	18.15	8.08	6.93	5.74	4.03	3.53	2.52	
3	男	54	60	8	21.78	7.93	7.03	4.53	4.00	3.43	1.92	
4	女	32	51	8	33.95	16.98	10.15	7.68	5.97	3.12	2.63	
5	女	32	46	8	18.27	16.66	15.73	11.32	8.56	6.05	5.12	
6	男	48	62	16	62.03	57.78	42.69	30.59	27.58	20.25		13.52
* $\bar{x}\pm s$				22.00	12.67	9.69	7.16	5.61	4.13	3.12		
				± 6.87	± 4.45	± 3.62	± 2.59	± 1.87	± 1.19	± 1.24		

※第 6 例病员之数据未统计在内。

测定方法 每位受试者均于透析前使用 GTM 8 万 u(1 例无感染患者用 16 万 u),加入 100ml 葡萄糖中静滴给药,滴完后即刻透析,并在透析中的 0.0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0h 及透析结束 4.5h(无感染患者透析结

束时间为 5.0h),于动脉端抽血 1.0ml。用微生物法(菌种为短小芽孢杆菌,63202),测 GTM 的血药浓度,所测数据用中国科学院计算中心 3p87 药代动力学程序进行拟合分析。

表 2 6 例肾衰血透病员的药动学参数

序号	性别	年龄	体重(kg)	$t_{1/2}$ (h)	K (h^{-1})	V (L)	CL 总($\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$)
1	男	62	58	1.69	0.41	4.82	1.97
2	男	38	54	1.29	0.54	5.32	2.86
3	男	54	60	0.74	0.94	4.12	3.87
4	女	32	51	0.77	0.90	2.53	2.30
5	女	32	46	2.57	0.27	4.20	1.13
6	男	48	62	2.22	0.31	2.55	0.80
$\bar{x}\pm s$				1.55 ± 0.75	0.56 ± 0.29	3.92 ± 1.15	2.15 ± 1.13

表 3 6 例病员透析末 GTM 的透析下降率(%)

	病例序号					
	1	2	3	4	5	6
下降率	80.83	86.11	92.25	91.18	71.98	72.20
$\bar{x}\pm s$	83.43 ± 7.88					

二、结果

所有 GTM 药一时数据经拟合分析均符合单室开放模型,其相互间的关系见表 1;药动学参数及透析末各病员 GTM 的下降率分别见表 2、表 3。以 5 例患者透析中所得 GTM 血浓度均值的对数对取血时间进行回归,求得相关方程为: $\ln c = 7.2733 - 2.5380t$,相关系数为 $r = -0.9751$,这表明两者之间有良好线性关系,透析器的流速适宜。

三、讨论

由表 2 看出,GTM 的平均半衰期 $1.55\pm 0.75\text{h}$ 及消除速率常数为 $0.56\pm 0.29\text{h}^{-1}$,与文献报道正常成人值 $2.8\pm 0.9\text{h}$, $0.27\pm 0.1\text{h}^{-1}$ [2] 结果基本一致。而表观分布容积为 $3.92\pm 1.15\text{L}$,平均清除率为 $2.15\pm 1.13\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 与文献报道结果 $23.1\pm 4.8\text{L}$ 及 $5.2\pm 1.1\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ [2] 有显著差异($P < 0.05$)。由表 3 看出 GTM 在透析毕时 6 例病员的透析下降率为 $83.43\pm 7.88\%$,这显示 GTM 能被透析清除。

表 1 所示,为观察 GTM 大剂量给药时透析毕在病员体内的存留情况及透析中 GTM 的药动学参数与其余 5 例以 8 万 u 给药者间的差异,我们选用 1 例无感染患者以 16 万 u 给 GTM,结果透析毕(下转 22 页)

胞。(2)纤维结肠镜检查。肠粘膜充血、水肿,有出血点,触及易出血或有浅表溃疡。活检病理报告为慢性非特异性炎症。

二、治疗方法与结果

1. 复方诺氟沙星灌肠液 (1)配方:诺氟沙星 1g,强的松 20mg,羧甲基纤维素钠(CMC-Na)1g,吐温-80 适量,蒸馏水 100ml。(2)配制:将上述药物配制成白色乳胶状混悬粘稠液,装消毒输液瓶内,加盖消毒胶塞,置阴凉处储存备用。

2. 治疗方法 (1)全部病例经纤维结肠镜及大便常规检查,大便培养 2 次以上排除其它疾患。(2)疗程结束后分别复查纤维结肠镜及病理活检,评定疗效。(3)采用双盲法进行对照。治疗组:复方诺氟沙星灌肠液 50ml,用乳胶管插入距肛门 20cm~25cm 注入。灌肠前排空大便,每日 1 次。对照组:诺氟沙星 0.2g 口服,每日 3 次。腹痛者加服 654-2 10mg,每日 3 次。两组均以 20 天为一疗程。

3. 疗效判断标准 治愈:疗程内腹痛、腹泻、便血消失。大便次数减至每日 1~2 次,成形。纤维结肠镜检查、活检病理结果、大便常规均正常。好转:超过疗程上述症状显著改善。肠镜检查炎症有所吸收或大部分吸收。病理检验炎症程度减轻。无效:治疗前后无变化。

4. 治疗结果 两组疗效情况见附表。

三、讨论

1. 慢性结肠炎和慢性溃疡型结肠炎,病因未完全阐明。是一种多病因引起的慢性肠

道疾病。可能与感染、自身免疫反应、过敏等因素有关。主要病变在直肠、乙状结肠。复方诺氟沙星灌肠液可使药物涂于病变部位肠粘膜表面,提高病变部位药物浓度,增强对局部致病菌的抑杀作用,减少口服药物的胃肠道反应。观察表明,与对照组比较,差异性非常显著($P < 0.01$)。

附表 两组治疗效果比较*

	总数	治愈	好转	无效	有效率(%)
治疗组	53	48	4	1	98.1
对照组	30	20	6	4	86.6

$P < 0.01$

2. 复方诺氟沙星灌肠液中的诺氟沙星是一种新型换代喹诺酮类抗菌药物,有很强的抗致病菌作用。强的松通过多种环节抑制自身免疫反应,抑制炎性介质,减少炎性细胞浸润,降低毛细血管通透性。羧甲基纤维素钠有乳化混悬粘合的效果,利于溶液均匀、稳定和粘膜涂布,提高局部药物浓度。吐温-80 除作为分散、稳定剂处,还可增溶、乳化药液,促进药物的吸收。我们用蒸馏水稀释使灌肠液处于低渗状态,进入肠腔不致扩容和刺激,能长时间保留肠内,从而提高了药物治疗效果。

3. 据药理研究及临床观察,复方诺氟沙星灌肠液具有抑菌、止泻、止血、镇痛、保护粘膜、促进血液循环、减轻水肿和渗出作用。治疗慢性结肠炎,慢性溃疡型结肠炎,疗效肯定,见效快,无副作用。该制剂具有配方合理,经济安全,给药方式简便,投药次数少等优点,极易为广大患者接受。

(上接 45 页)(5.0h)的血浓度为 13.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$,高于中毒浓度值(12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[1]),而药动学参数与透析下降率与其无差异($P < 0.01$)。给药剂量为 8 万 u 的 5 例病员透析结束时(4.5h)的血药浓度为 3.12 \pm 1.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$,这在有效治疗血浓范围内。在以后的临床应用中以 8 万 uGTM 静滴给药并进行透析,没有发生感染及中毒现象,1 例原有感染患者也

得到治愈。实验还提示 GTM 的血药浓度及药动学参数不受性别、年龄及体重的影响。这为肾衰透析病员使用 GTM 提供了依据。

参考文献

- [1]陈刚. 治疗药物监测. 第 1 版,人民军医出版社,1988, 279~87
[2]蔡为民. 药学报,1990,25(2):83