

375-376

## 气管切开病人气管内给庆大霉素的药物动力学

顾超宁, 单红卫<sup>1</sup>, 邢渝林, 朱才娟, 丁学华<sup>2</sup>, 顾秋平<sup>3</sup>

(上海长征医院临床药理室, 上海 200003, 中国)

R 978.12

## Pharmacokinetics of gentamicin after intratracheal administration in tracheotomy patients

GU Chao-Ning, SHAN Hong-Wei<sup>1</sup>, DENG Yu-Lin, ZHU Chai-Juan, DING Xue-Hua<sup>2</sup>, GU Qiu-Ping<sup>3</sup> (Department of Clinical Pharmacology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

**ABSTRACT** Seventeen tracheotomy patients were given gentamicin (Gen) into trachea at the dosage of 2 and 4 mg · kg<sup>-1</sup>. Gen concentration in serum was determined by fluorescence polarization immunoassay. Pharmacokinetic parameters were calculated by micro-computer pharmacokinetic program (MCPKP)  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_p$ , and  $C_{min}$  were 0.6 ± 0.3 h, 1.7 ± 0.7 h, and 4.6 ± 1.8 μg · ml<sup>-1</sup>, respectively in 4 mg · kg<sup>-1</sup> group and 0.3 ± 0.3 h, 0.9 ± 0.5 h, and 0.4 ± 0.2 μg · ml<sup>-1</sup>, respectively in 2 mg · kg<sup>-1</sup> group ( $P < 0.05$ ).  $T_{1/2\beta}$  was 30 ± 11 h in patients of serum creatine (Cr) > 2 mg% and 6 ± 5 h in patients of Cr < 2 mg% ( $P < 0.01$ ). No significant difference could be found between  $C_{min}$  of different renal function patients ( $P > 0.05$ ).

**KEY WORDS** gentamicins; tracheotomy; pharmacokinetics

**提要** 气管切开病人 17 例, 气管滴入庆大霉素 2-4 mg · kg<sup>-1</sup>, 荧光偏振免疫法测定血清庆大霉素浓度, 非线性最小二乘法计算药物动力学参数, 研究结果表明, 给药剂量、病人肾功能可影响庆大霉素气管给药的药动力学。

**关键词** 庆大霉素; 气管切开术; 药物动力学

Received 1990 Oct 17

Accepted 1992 Jan 9

<sup>1</sup> Intensive Care Unit, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China<sup>2</sup> Neurosurgery Department, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China<sup>3</sup> Student from Health School of Pu-tuo District in Shanghai, Shanghai 200061, China

氨基糖甙类抗生素庆大霉素 (gentamicin, Gen) 气管滴入给药, 可用于预防和治疗气管切开病人呼吸道感染<sup>[1]</sup>。迄今未见 Gen 气管给药后的临床药物动力学研究报道。本文通过 17 例气管切开病人 Gen 气管滴入后的药物动力学研究, 观察 Gen 气管给药剂量、病人肾功能对 Gen 药物动力学的影响。

## MATERIALS AND METHODS

1 病人与给药方法 脑部手术后伴有呼吸道感染的<sup>1</sup>气管切开病人 17 例(13 M, 4 F), 年龄 20-56 a, 体重 45-67 kg。Gen 注射液, (芜湖制药厂, 中国安徽, 批号 900216) 用生理盐水稀释成 24 mg · kg<sup>-1</sup> 在 10-15 min 气管内滴完。血清肌酐小于 2 mg% 4 人, 2 mg · kg<sup>-1</sup> 气管内给药, 4 mg · kg<sup>-1</sup> 13 人中有 8 人血清肌酐小于 2 mg%, 5 人血清肌酐大于 2 mg%。

2 血清 Gen 浓度测定 剂量 2 mg · kg<sup>-1</sup> 给药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 h; 剂量 4 mg · kg<sup>-1</sup> 给药后按上述时间外再加 10, 12, 24 h 各取静脉血 0.5 ml, 采用荧光偏振免疫分析法(FPIA)测定血清 Gen 浓度<sup>[2]</sup>。

3 数据处理 MCPKP 药物动力学程序计算 Gen 气管内给药后的动力学参数<sup>[3]</sup>,  $t$  检验比较给药剂量、病人肾功能对 Gen 气管给药后动力学参数的影响, 线性回归比较血清肌酐和 Gen  $T_{1/2\beta}$  的相关。

## RESULTS

不同剂量 Gen 气管给药后在不同肾功能人体内的动力学参数比较见 Tab 1, Gen 在 11 人体内的动力学处置属一房室模型, 6 人动力学过程可用二房室模型分析, 肾功能正常给药剂量不同, 给药剂量相同肾功能不同都对 Gen 体内动力学过程产生显著的影响。Gen  $T_{1/2\beta}$  和血清肌酐呈线性相关,  $T_{1/2\beta} = -5.17 \pm 7.95 \times \text{Cr h}$ , ( $r = 0.8$ ,  $n = 17$ ,  $P < 0.01$ ), 表

**Tab 1. Pharmacokinetic parameters of gentamicin after intratracheal administration in 17 tracheotomy patients.**  $\bar{x} \pm s$ , \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ .

	2 mg · kg <sup>-1</sup> Cr < 2 mg % n = 4	4 mg · kg <sup>-1</sup> Cr < 2 mg % n = 8	4 mg · kg <sup>-1</sup> Cr > 2 mg % n = 5
$T_{1/2\alpha}$ / h	0.3 ± 0.3	0.6 ± 0.3**	0.6 ± 0.3*
$T_{1/2\beta}$ / h	2.0 ± 1.3	6.0 ± 5.0*	29.6 ± 10.9***
$T_p$ / h	0.9 ± 0.5	1.7 ± 0.7*	2.9 ± 0.6**
$C_{max}$ / μg · ml <sup>-1</sup>	0.4 ± 0.2	4.6 ± 1.8**	5 ± 3*

Cr: serum creatine

明 Gen 体内消除主要与肾功能有关。

## DISCUSSION

Gen 易溶于水难溶于有机溶剂。一般认为 Gen 不易透过脂质结构的气管壁、肺泡膜，但研究表明，气管给药后 Gen 可迅速进入血液中，并可在血液中达一定治疗浓度，这与呼吸道庞大的吸收表面积、肺部丰富的血液循环及 Gen 在呼吸道内与血液中巨大的浓度差有关，当然也无法排除还有其它吸收机制存在。

Gen im 或 iv 的  $T_{1/2\beta}$  是 2-4 h<sup>(4)</sup>。Gen 以 2 mg · kg<sup>-1</sup> 气管给药的  $T_{1/2\beta}$  和 im, iv 给药相近。给药后  $T_{1/2\beta}$  和血清肌酐良好相关结果表明，气管给药后 Gen 体内消除主要取决于肾功，当肾功受损时  $T_{1/2\beta}$  可显著延长，这与 Gen 其它途径给药后消除情况一致。但给药剂量不同对 Gen 动力学过程影响机制尚不清楚。多数研究认为 Gen im 或 iv 后体内属一房室模型<sup>(4)</sup>，但本研究发现气管给药后有 6 人动

力学过程属二房室开放模型，Gen 快速分布相  $T_{1/2\alpha} = 0.4 \pm 0.3$  h ( $n = 6$ )，表明 Gen 从气管入血后，还可有一个向其它组织快速分布的过程。

通过测定一些病人尿液、脑脊液中浓度发现气管给药后，Gen 可在尿液中达较高浓度，并可很快分布至脑脊液中。

从 17 例气管切开病人 Gen 气管给药的临床观察来看，无一人发生 Gen 过敏反应及其它严重不良反应。这种给药方式可有效地控制病人的呼吸道感染，而且 Gen 在血清中峰、谷浓度值均低于其潜在中毒浓度。但 Gen 气管给药对病人气管的刺激作用，以及这种给药方式是否可引起病人气管壁组织学改变，是否易导致病人体内 Gen 耐药菌产生等机制尚不清楚，加之 Gen 体内毒副作用较多，有些病人还易发生过敏反应。因此在无明确治疗指征时不宜采用这种给药方式。

## REFERENCES

- 1 Steinhardt YN, Mishustina EL, Nemerov EV. The effect of intratracheal administration of gentamicin in exacerbations of purulent bronchitis caused by Gramnegative bacteria and Staphylococcus. *Ter Arkh* 1988; 60 (3) : 61-4
- 2 Jolley ME, Stroupe SD, Wang CJ, Panas HN, Keegan CL, Schmidt RL, et al. Fluorescence polarization immunoassay I. Monitoring aminoglycoside antibiotics in serum and plasma. *Clin Chem* 1981; 27 : 1190-7.
- 3 Xia WJ, Cheng ZR. MCPKP — a microcomputer program specialized for pharmacokinetic compartment analysis. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 188-92.
- 4 Cai WM, Chen G. Use of fluorescence polarization immunoassay and microbiological assay in the study of gentamicin pharmacokinetics in man and a comparison of the results. *Acta Pharm Sin* 1990; 25 : 81-4.