

## 小儿静滴庆大霉素的血药浓度监测

第二军医大学长海医院 药剂科 高 申 刘泉林 周自永 朱亚峰 王世祥  
 小儿科 马则敏 方 凤

庆大霉素对第八对脑神经和肾脏的损害作用,一直是临床治疗药物监测的重要对象。尤其在儿科应用中,由于小儿肾脏发育尚不完善,更易诱发肾毒性和耳毒性,加之小儿语言表达能力差,不能诉说药物中毒的前兆症状,往往难以及时发现或为时已晚,造成药源性疾病。因此如何控制合适的给药剂量,保证用药的安全有效,具有一定的临床意义。

本文对我院儿科病房应用庆大霉素进行血浓度监测,并计算其有关药代动力学参数,探讨其给药方案的合理性,以供临床参考。

### 一、材料与方 法

选择我院儿科病房患儿7例,其中男5例,女2例,年龄7.5月~10岁,平均 $5.4 \pm 3.4$ 岁;体重9~33kg,平均 $17.6 \pm 8.6$ kg。所有患儿肝肾功能均正常。

给药剂量为3 mg/kg,每日一次,其中2例为4 mg/kg。全部剂量均加到100ml 10%葡萄糖输液中,静脉滴注,控制在1.5小时滴完。于滴注前和滴完即刻、2 h、4 h采集患儿手指血,离心分离血浆,  $-20^{\circ}\text{C}$ 贮存待测定。

采用微量微生物法<sup>(1)</sup>测定庆大霉素血浓度。所得数据用CASIO fx-3600p计算器按静脉滴注给药一室模型处理,计算出有关药代动力学参数。

### 二、结 果

7例患儿静脉滴注庆大霉素后体内平均

血浓度经时变化过程见图1,不同时间测得的血药浓度数据见表1。5例剂量为3mg/kg患儿的平均即刻血浓度为 $7.03 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ ; 2例剂量为4 mg/kg患儿的平均即刻血浓度为 $12.04 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ 。平均消除半衰期( $t_{1/2}$ )为 $1.48 \pm 0.48$ 小时。其余有关动力学参数见表2。

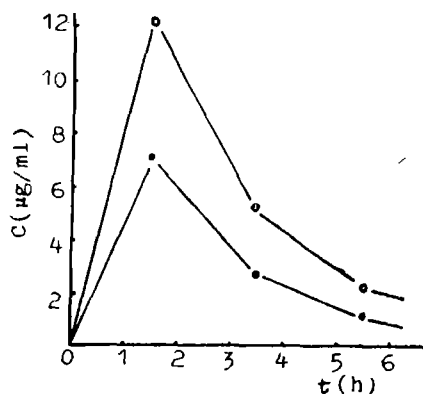


图1. 静滴庆大霉素的平均血药浓度

—○— : 4mg/kg  
 —●— : 3mg/kg

### 三、讨 论

一般认为血药浓度达 $1 \mu\text{g/ml}$ 时即有抑菌作用,而达 $4 \mu\text{g/ml}$ 时可抑制大部分细菌生长;当峰浓度大于 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ 或谷浓度较长时间维持在 $2 \mu\text{g/ml}$ 以上时都易引起毒性。因此庆大霉素治疗时,血药浓度最好控制在 $4 \sim 9 \mu\text{g/ml}$ 范围内,峰浓度应小于 $10 \mu\text{g/ml}$ ,谷浓度应小于 $2 \mu\text{g/ml}$ ,以确保治疗的安全和有效。以下根据本文血浓度监测结果,结合上述要求,对我院儿科病房庆

表1 静滴庆大霉素后不同时间的血药浓度

剂量 (mg/kg)	编号 性别	年龄 (Y)	体重 (kg)	即刻 ( $\mu\text{g/ml}$ )	2 h ( $\mu\text{g/ml}$ )	4 h ( $\mu\text{g/ml}$ )
3	1 M	0.6	9	7.53	1.54	0.31
	2 F	10	33	8.09	4.21	2.01
	3 M	9.0	26	10.19	3.71	1.31
	4 M	1.8	12	4.53	1.26	0.30
	5 M	6.0	15	6.83	3.70	1.93
	X $\pm$	5.5 $\pm$	19 $\pm$	7.03	2.76 $\pm$	1.15 $\pm$
	SD	4.2	1.1	$\pm$ 3.0	1.54	0.86
4	6 M	5.0	13	11.86	5.47	2.51
	7 F	5.0	15	12.12	4.85	1.89
	X $\pm$	5.0	14 $\pm$	12.04	5.16 $\pm$	2.2 $\pm$
	SD		1.4	$\pm$ 0.11	0.44	0.44

表2 小儿静滴庆大霉素的有关药动力学参数

编号	性别	年龄 (Y)	体重 (kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>d</sub> (L/kg)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )
1	M	0.6	9	0.86	0.23	16.23
2	F	10	33	1.87	0.26	31.25
3	M	9.0	26	1.33	0.20	28.85
4	M	1.8	12	0.96	0.35	11.86
5	M	6.0	15	2.13	0.33	28.04
6	M	5.0	13	1.78	0.25	30.93
7	F	5.0	15	1.47	0.23	24.59
X $\pm$		5.3	17.6	1.48	0.26	24.54
SD		$\pm$ 3.4	$\pm$ 8.6	$\pm$ 0.48	$\pm$ 0.06	$\pm$ 7.60

大霉素滴注给药方案进行讨论(2-3)。

2例给药剂量为4mg/kg的患儿,滴注完毕时的即刻血浓度分别为11.86和12.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,已达中毒浓度,可见剂量偏高。若减慢滴速,虽可将其高峰浓度降至有效范围内,但滴注时间相对延长。根据本文参数计算,剂量不变时,欲使血浓度低于9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,滴注时间需延长至2.5小时以上。这时滴速太慢,不利于杀菌作用;而临床上难以控制,

因而用减慢滴速来调节血浓度是不可取的。

5例按3mg/kg给药后,血浆高峰浓度在1.5小时(滴完即刻)到达,平均为7.03 $\pm$ 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,滴完后4小时血浓度平均为1.15 $\pm$ 0.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,已低于2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,利用本文测得的有关动力学参数,按静脉滴注一室模型计算,公式为:

$$C(t) = \begin{cases} \frac{K_0}{K_e V_d} (1 - e^{-K_e t}) & (0 \leq t \leq \tau_0) \\ \frac{K_0}{K_e V_d} (e^{K_e \tau_0} - 1) e^{-K_e t} & (t \leq \tau_0) \end{cases}$$

可推算出达最佳治疗浓度 ( $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 的时间及低于  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  时的时间。计算结果分别为 0.59 小时和 4.54 小时。可见该方案的峰浓度恰好落在治疗浓度范围内, 最佳治疗浓度在滴注开始后的 0.59 小时到达, 血浓度维持在  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上可达 4.54 小时, 谷浓度低于  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 均符合治疗学要求。因此该方案的剂量和滴速都较合理。但从细菌学角度考虑, 每日一次剂量, 在 24 小时内细菌仅受到一次冲击, 而且低于  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  的血浓度长达 19~20 小时, 使细菌能有再次繁殖的机会。若是增加剂量, 虽可延长抑菌浓度时间, 但血浓度必然会相应升高, 甚至达中毒浓度, 亦不能满足治疗要求。由于细菌每次受治疗浓度冲击之后, 约有 3~4 小时的生长抑制期, 在此期间, 即使血药浓度低于有效水平, 细菌也不易繁殖。因此可采取间歇性给药。根据以上讨论, 将给药次数增加至每日三次, 每 8 小时一次, 可使血浓度小于  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  的时间正好维持在 3~4 小时左右, 每日有三次冲击, 每次血浓度变化均在治疗范围内, 可获最佳治疗效果。

从上述分析来看, 小儿静滴庆大霉素的最佳给药方案应是每日总量为  $9 \text{mg}/\text{kg}$ , 分三次给药, 每次剂量加于 100ml 糖水中, 静脉滴注, 全量控制在 1.5 小时左右滴完, 其输注速率为  $2 \text{mg}/\text{h}/\text{kg}$ , 有条件时最好用输液泵控制滴注速率。若三次滴注有困难, 在

病情允许下可改为二次滴注, 或将后一次或后二次滴注改为肌注。但需指出, 肌注给药时, 由于其吸收迅速, 血浓度上升较快, 仍以  $3 \text{mg}/\text{kg}$  剂量给药时, 很易产生中毒浓度。因此应当减少剂量, 国内刘氏<sup>(4)</sup>等研究了小儿肌注庆大霉素的剂量为  $2 \text{mg}/\text{kg}$ 。

小儿体内庆大霉素的消除似比成人略快, 本文测得其 ( $t_{1/2}$ ) 为 1.48 小时, 国内刘氏等测得其肌注后  $t_{1/2}$  为 1.13 小时<sup>(4)</sup>, 均低于国内成人报道值。但应注意到新生儿的代谢却远远慢于成人, 国内黄氏等用荧光偏振免疫法 (FPIA) 测定了 8 例新生儿庆大霉素的  $t_{1/2}$  为 7.789 小时, 而国外报道值约为 5—11 小时, 可见新生儿的  $t_{1/2}$  与成人相比相差较大。这可能由于新生儿器官发育尚未成熟, 并且主要表现在其肾血流量和肾小球滤过率均较成人低, 导致庆大霉素在体内消除明显延长。因而对于新生儿如何合理应用庆大霉素的问题尚需进一步研究。

#### 参 考 文 献

1. 朱亚峰等, 医院药学杂志, 2 (6): 1, 1982
2. 上海第一医学院华山医院: 临床抗菌药物手册, 第一版, 上海: 人民出版社, 1977: 159
3. Schumacher GÈ. Am J Hosp Pharm 32 (3): 299, 1975
4. 刘世英等, 中国医院药学杂志, 7 (2): 52, 1987

· 书 讯 ·

### 新书《中国刺五加》出版

《中国刺五加》系黑龙江省中医研究院与国内有关单位协作研究刺五加 *Acanthopanax Senicosus* 的总结。内容包括: 该植物资源蕴藏量分布状况、药用部分的生药鉴别、药理作用、化学成分及临床效果等, 均系我国研究人员对本国刺五加的最新研究成果, 数据可靠, 再现性好, 叙述简明扼要, 信息量大。可供生产厂家、科研单位及高等院校的引用和参考。

该书由傅克治研究员主编, 黑龙江省人民出版社出版, 每册订价 0.55 元, 平寄每册另加 0.15 元邮资费, 挂号 0.35 元。有需购者请向“哈尔滨市 150036 香坊区三辅街 72 号黑龙江省中医研究院”联系, 联系人: 傅密宁。

(本刊讯)