

- [16] 张元. 实用内科杂志, 1989, 9(7):341  
 [17] 陈次和等. 中华内科杂志, 1987, 26(2):103  
 [18] 黄建平. 临床医学杂志, 1989, 5(2):106  
 [19] 杨国民. 新药与临床, 1991, 10(4):234  
 [20] 王文兴. 实用内科杂志, 1992, 12(2):88  
 [21] 佟成文等. 中华心血管病杂志, 1991, 19(2):113  
 [22] 李裕文. 新医学, 1985, 16(1):668  
 [23] 郭景东等. 新医学, 1989, 20(12):6  
 [24] 杨淑坤. 中西医结合杂志, 1988, 8(2):111  
 [25] 张孟雄. 贵州医药 1988, 12(3):186

## 新生儿使用庆大霉素的给药方案

解放军 23 医院(乌鲁木齐 830006) 耿东升

鉴于庆大霉素(GM)适宜的抗菌谱和对第八对颅神经的毒害小于链霉素的优点,临床上较常用于小儿呼吸及消化道等感染性疾病的治疗。但庆大霉素的肾毒性严重影响其使用,特别对肾功发育尚未成熟的新生儿更是如此。那么,临床上如何正确使用 GM 剂量,调整血药浓度在最适范围(峰浓度 5—12  $\mu\text{g/ml}$ ,谷浓度  $<2\mu\text{g/ml}$ )<sup>[1]</sup>,既保证疗效,降低毒性,本文就此情况作一简介。

### 一、GM 标准剂量与药动学因素

GM 标准剂量是指 2.5 mg/kg q 8—12 h。近来多篇报道:强调使用 GM 标准方案可使 91% 的孕期  $<35$  周的新生儿产生  $>2\mu\text{g/ml}$  的稳态谷血清浓度。Bloome 等认为这是新生儿体内药代动力学(药动学)的差异所致。他们的研究表明:GM 体内排泄速率常数和患儿的年龄、体重明显相关;药一时曲线下面积和药物半衰期在体重  $<1500\text{g}$  和  $>1500\text{g}$  的未足月新生儿间明显不同,反映出前者肾功的成熟性较低<sup>[2]</sup>。Keller<sup>[3]</sup>从 183 名肥胖、正常和患病新生儿的 GM 体内分布容积(V)和体重(W)的关系研究中发现:这种关系是非线性的,用幂函数  $V = 0.57 W^{0.79}$  表达更能反映 GM 血浓度对体重的依赖关系。Faura 等<sup>[4]</sup>亦证实新生儿的体重、年龄、孕期和血期肌酐是 GM 血浓度改变的主要因素。

### 二、GM 负荷剂量

Watterberg 等<sup>[5]</sup>用比较法,首先给 100 名新生儿静注 2.5mg/kg 的 GM,有 45% 的患儿 GM 血峰浓度  $\leq 5\mu\text{g/ml}$ ,当给一次负荷剂量 4mg/kg 时,92% 的患儿 GM 血峰浓度  $\geq 5\mu\text{g/ml}$ 。他们将这一负荷剂量作为 GM 治疗时的首次剂量用于临床,又比较了 50 名接受和 40 名未接受一次负荷剂量的新生儿的稳态血药浓度,在  $\geq 3$  个剂量后,峰、谷浓度没有明显不同,证明 GM 一次负荷剂量不影响其稳态血浓度,认为 GM 毒性与其在体内蓄积有关,早期获得治疗的峰血浓度可望疗效增强。Gal 等<sup>[1]</sup>用类似方法研究发现采用 5 mg/kg 的负荷剂量,可使 94% 新生儿的 GM 峰浓度在最适范围。

### 三、GM 分组给药

Faura 等<sup>[3]</sup>将新生儿按孕期小于或大于 37 周和年龄小于或大于 7d 分成 4 组,均按标准剂量方案治疗,结果发现各组的 GM 血液浓度和药动学参数有很大差异,认为新生儿应分组给药以提高疗效,降低潜在毒性。Nakae 等<sup>[6]</sup>的研究是  $<1500\text{g}$  组(20 名) 2.0 mg/kg iv q 24 h;  $\geq 1500\text{g}$  组(21 名) 2.0 mg/kg iv q 12 h,结果治疗第 4 天达到了较满意的峰(4.8  $\mu\text{g/ml}$ , 87.8%)、谷( $\leq 3\mu\text{g/ml}$ , 97.5%)浓度。Bloome 等<sup>[2]</sup>进一步提出了按孕后龄(postconceptional age PCA)的新给药方案:PCA  $>34$  周 2.5 mg, iv, q 12h; PCA 28—34 周 2.5mg/kg, iv, q 16h; PCA

<28周 2.5mg/kg iv q 24h, 此方案与标准方案相比, 使新生儿谷浓度  $>2\mu\text{g/ml}$  的人数从 63.4% 降低到 33—40%。

#### 四、GM 个体化给药

以一定的群体药动学为基础, 通过个体用药后 1—2 个血样估算其药动学来制定个体化给药方案, 既符合实情, 又便于临床应用。是目前药物治疗的趋势。常用的方法有参数法。它的特点是群体分布(个体药动学变异的概率分布)已知, 通过采集一定数量的个体数据(如血药浓度)求算群体药动学参数, 根据参数确定给药剂量。目前广泛应用的是 Beal 和 S. Liner 的一级近似非线性杂效应模型(nonlinear mixed-effects model NONMEM)。Thomson<sup>[7]</sup>对 113 名用 GM 的新生儿实施常规药物监测, 数据用 NONMEM 程序分析, 得清除率正常值为  $0.053\text{L/h}\cdot\text{kg}$ , 当孕期  $\leq 34\text{wk}$  其值降低 ( $\times 0.83$ ); 5 min Apgar 评分  $<7$  者 ( $\times 0.82$ )。这种参数变异的确定为合理给药方案提供了依据。Mallet 等<sup>[8]</sup>描述的非参数法的特点是: 群体分布未知, 须由群体数据来评估, 由此计算出群体参数——均值及协方差。Schumitzky 近来提出非参数期望最大法(nonparametric expected maximum algorithm, NPEM 法)是非参数法的另一代表形式。Dodge 等<sup>[8]</sup>同时用 NPEM 法和标准二步法, 对二组孕周  $\leq 31$  周(71人)和 32—34 周(58人)体重轻的新生儿使用 GM 后的药动学进行了分析。结果参数值无明显差异, 认为 NPEM 法不仅在鉴别药动学参数方面等同于二步法, 而且能更有效的利用临床数据, 数学最优。Lui 等<sup>[9]</sup>用 Bayesian 预测(用基于最大或然理论的权

重函数校正个体间的药动学变异, 通过最大概率(Bayesian)药动学预测给定的药物剂量的稳态浓度)对  $\leq 1000\text{g}$  的体重轻的新生儿个体化的 GM 剂量进行了评价。实验组 26 名, 对照组 23 名。对照组采取“标准”治疗方案:  $<7\text{d } 3.5\text{mg/kg, q } 24\text{h}, >7\text{d } 2.5\text{mg/kg, q } 8-12\text{h}$ ; 实验组用 Bayesian 预测给药方案。结果, 二组 GM 给药剂量类似; 由 Bayesian 预计的给药间期是  $<7\text{d}$  者 18—36 h,  $>7\text{d}$  者 12—24h; 二组稳态时的峰浓度无明显差异, 均在治疗范围, 但谷浓度 Bayesian 预测的给药方案和标准方案相比, 前者较稳定 ( $1-2.4\text{mg/L}$ ), 减少了 GM 中毒倾向, 作者认为: 尤其在刚出生的几天, 新生儿体液成份和肾血流量变化明显的情况下, 用 Bayesian 预测 GM 给药方案更好。

#### 参考文献

- [1] Gal P et al. Am J Perinatol, 1990, 7(3):254
- [2] Bloome MR et al. Drug Intell Clin Pharm, 1988, 22(7-8):618
- [3] Keller F. Br J Clin Pharmacol, 1989, 28(4):479
- [4] Faura CC et al. Ther Drug Monit, 1991, 13(3):268
- [5] Watterbery KL et al. Ther Drug Monit, 1989, 11(1):16
- [6] Nakae S et al. Tohoku J Exp Med, 1988, 155(3):213
- [7] Thomson AH et al. Dev Pharmacol Ther, 1988, 11(3):173
- [8] Dodge WF et al. Clin pharmacol Ther, 1991, 50(7):25
- [9] Lui K et al. Am J Dis Child, 1991, 145(4):463

---

《药学情报通讯》征订仍在继续, 需订阅者可向本刊编辑部索取订单。