

·合理药物治疗·

庆大霉素与碳酸氢钠合用的药动学研究

上海嘉定县中心医院(上海 201800) 金循德 朱蓓德 庄建华

庆大霉素(GTM)的抗菌作用受 pH 的影响,在碱性环境中抗菌作用增强。据报道 GTM 在 pH 8.5 时的抗菌作用比 pH 5 时大 100^[1] 倍。碳酸氢钠(SB)可显著提高 GTM 对尿路感染的疗效,尿液 pH 7.5 时 GTM 抗菌效力比 pH 5.5 时提高 8—23 倍^[2]。临床治疗伴有酸中毒的感染病人及治疗泌尿系统感染时, GTM 常与 SB 合用。然而合用后尿 pH 值改变及 GTM 药动学的变化国内未见报道。我们在该药血浓监测中曾观察到,先肌注 GTM 后静滴 5% SB 注射液,当滴完 5% SB 250 ml 时, GTM 的血药浓度从 2.36 μg/ml 上升到 17.21 μg/ml (大于中毒浓度)。由于 GTM 安全范围较窄,峰值大于 12 μg/ml 或谷值大于 2 μg/ml 时易产生听觉及肾脏毒性。如两者合用(常用量)则 GTM 的血药浓度将明显超过中毒浓度,易引起毒性反应。因此调节用药剂量,控制血药浓度极为重要。为此,我们做了 5 名健康人单用 GTM 加服 SB 后体内药动学的研究,为临床用药提供参考。

受试者

本院健康职工(男 2,女 3)为受试者,年龄 22 岁~36 岁,体重 58.6±9.74 kg,身高 1.68±0.099M,肝肾功能正常。实验前未服其他药物。

实验方法

一、受试者尿 pH 值的测定

先测定 5 名受试者晨尿的 pH 值作空白对照,然后给 5 名受试者口服 SB 片,每次 1.5

g,一日三次。连服 3d 于次日复测晨尿 pH 值。

二、受试者血药浓度的测定

对 5 名受试者在 30~40 min 内静脉滴注 GTM 4 万 u (以 10% 葡萄糖注射液 100 ml 稀释),于静滴完毕即刻 0.25、0.5、1、2、3、4 h 时分别采取指血。采用井式扩散法测定血药浓度^[3]。

GTM 和 SB 合用的血药浓度测定,即在测定受试者晨尿 pH 值后,加服 SB 片 1.5g,再静脉滴注 GTM,并按上法测定 GTM 的血药浓度。

实验结果

一、受试者晨尿 pH 值的测定结果见表 1,对照组的平均尿 pH 值约为 6,服用 SB 片后约为 6.9,呈上升趋势。

表 1 5 名受试者尿 pH 值测定结果

组别	平均晨尿 pH 值
对照组	6.02±0.458
给药组	6.88±0.586

二、受试者单用 GTM 和加服 SB 血药浓度测定数据见表 2 平均药-时曲线见图 1

有关静脉滴注 GTM 的血药浓度-时间数据由 IBM 计算机按南京军区总医院药代动力学程序包 PKBP—N₁ 拟合曲线处理。用一室模型计算求得的主要药物动力学参数的平均数及标准差见表 3。

表 2 5 名受试者单用 GTM 和加服 SB 的平均血药浓度(μg/ml)

组别	时间(h)						
	即刻	0.25	0.5	1	2	3	4
GTM	3.161	2.415	1.979	1.248	0.7859	0.4846	0.3187
X±SD	±0.5342	±0.3973	±0.3070	±0.1707	±0.1521	±0.1538	0.1189
GTM+SB	6.664	5.679	4.533	3.364	2.167	1.534	1.033
X±SD	±0.8487	±1.074	±0.6932	±0.5446	±0.3872	±0.3753	±0.3836

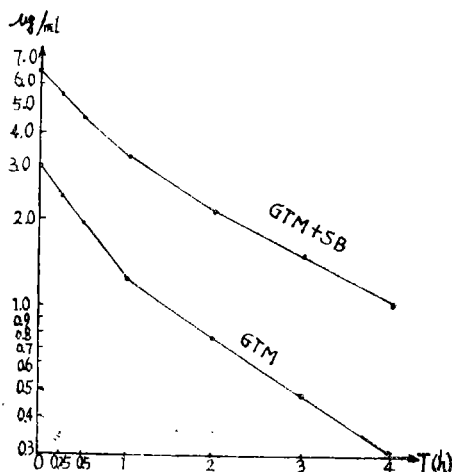


图 1 5 名受试者单用 GTM 和加服 SB 的平均血药浓度—时间曲线

表 3 5 名受试者单用 GTM 和加服 SB 后的药代动力学参数

受试者	C _{max} (ug/ml)		K _e (h ⁻¹)		t _{1/2} (h)		V _d (L)		AUC(mg·h/L)	
	GTM	GTM+SB	GTM	GTM+SB	GTM	GTM+SB	GTM	GTM+SB	GTM	GTM+B
1	3.799	6.635	0.7241	0.5470	0.96	1.27	11.10	6.670	4.937	10.12
2	2.583	5.472	0.5640	0.4539	1.23	1.53	15.19	6.961	4.277	11.00
3	3.604	7.582	0.4716	0.4197	1.47	1.65	12.42	5.504	6.275	14.45
4	2.713	6.282	0.5381	0.4934	1.29	1.40	13.51	5.678	5.360	12.47
5	3.104	7.350	0.5440	0.4958	1.27	1.40	15.20	4.555	4.595	16.68
\bar{x}	3.161	6.664	0.568	0.482	1.24	1.45	13.48	5.87	5.089	12.94
±SD	0.5342	0.8487	0.0936	0.0479	0.184	0.14	1.780	0.933	0.7756	2.655
P值	<0.01		<0.05		0.01		0.01		0.01	

讨论:

口服 SB 和 SB 与 GTM 两药合用,可

显著改变尿液 pH 值及 GTM 的药动力学参数 C_{max}、K_e、t_{1/2}、V_d、AUC 等。

1. 口服后 SB(1.5gtid), 5名受试者的尿 pH 值的平均值从 6 上升到 6.9, 有显著差异。因此, 常用量的 SB 口服后即能显著改变尿液 pH 值, 从而影响 GTM 的血药浓度。若要合用, 可减少 GTM 的剂量。

2. SB 与 GTM 合用后, GTM 的血浓峰值 C_{max} 明显升高, 可以提高疗效。但 SB 使常用量的 GTM 血液超过中毒浓度。因此合用后将增加毒性, 故临床用药应予注意, 若要合用, 必须调整 GTM 的剂量, 使既能提高疗效又不致引起中毒。

3. SB 与 GTM 合用后, GTM 的消除半衰期 $t_{1/2}$ 明显延长, 说明体内消除变慢, 对肾功能损害者和老年病人的用药要特别谨慎, 最好不合用。

4. SB 与 GTM 合用后, 药动学模型的

重要参数 AUC 增加一倍, V_d 值明显减小, 提示 GTM 在体内的药量增加, 在组织中分布可能减少, 引起血药浓度明显升高^{[4][5]}, 估计会有利于败血症的治疗。

致谢: 承上海医工院谢星辉研究员, 上海医科大学江文德教授审阅。

参考文献

- [1] 戴自英. 实用抗菌素学. 上海人民出版社: 1977: 202
- [2] 钱 漪主编. 儿科临床药物手册. 湖南科技出版社: 1986, 321
- [3] 朱亚峰. 医院药学期刊. 1982: 671
- [4] 吴莱文主编. 治疗药物监测. 人民卫生出版社: 1989 37
- [5] 陈 刚. 治疗药物监测理论与实践. 人民军医出版社: 1988, 61

顽固性呃逆的药物治疗现状

解放军第 117 医院(杭州 310013) 陈士景

呃逆(Hiccup)系膈肌痉挛现象, 是一种非特异症状。可见于正常人受精神或寒冷刺激后及进食太快时, 此时呃逆多为暂时性的, 非药物疗法常可迅速控制。此外也多见于多种疾病, 某些重症患者可出现顽固性呃逆, 其频率可高达每分钟数十甚至几百次, 时间可持续数小时至数月, 不但影响病人休息和饮食, 而且可加剧原发病影响预后, 非药物疗法往往难以奏效, 常需试用多种药物治疗方能制止呃逆。本文试就近年国内有关顽固性呃逆的药物治疗经验作一简介。

一、氯丙嗪

较多文献认为氯丙嗪是使用较多且较有效的治疗顽固性呃逆药物。张安译等将 43 例患者随机分成两组^[1]: 甲组, 20 例, 每次口服氯丙嗪 25mg, 3/d, 1d 后改为 2/d; 乙组, 23 例, 氯丙嗪(给药方案同甲组)加 654—2 肌注(10

mg/次, 2/d); 均 5d 一疗程, 并伴原发病的常规治疗。结果: 甲组服药 1d 呃逆消失 13 例, 服药 2~3d 呃逆消失 5 例, 一疗程症状明显减轻 2 例, 治愈率 90%; 乙组则相应为 14 例、6 例、2 例及 87%。组间疗效无显著差异, 随访 38 例 4 个月以上无复发, 其中 15 例恶性肿瘤患者至死未复发呃逆。他们认为氯丙嗪可能通过阻断网状结构上行激活系统而使功能紊乱, 兴奋性增强的膈神经得到抑制和调整, 从而终止呃逆。

二、氟哌啶醇

为目前治疗兴奋躁动症的首选药, 也可用于脑干下部病变、尿毒症或广泛烧伤等引起的顽固性呃逆。崔月河用其治疗 11 例(除首次发生呃逆的 4 例外均经其他多种疗法治疗效果不佳), 结果完全缓解 9 例, 用药后缓解停药后复发 1 例, 无效 1 例^[2]。其方法是: