

• 医院药学 •

FPIA 法测定不同日龄新生儿庆大霉素药代动力学与肾功能关系的探讨

浙江医科大学附属儿童医院 药剂科 江海碧 王珏 钟雅珍 任鼎泰

新生儿病区 谷淑贞 贾士林

提要 新生儿肾功能发育不全是影响药代动力学的重要因素,庆大霉素主要经肾排泄;本文运用荧光偏振免疫分析法(FPIA)对24例不同日龄新生儿患者分组测得血清庆大霉素浓度,数据按一室模型回归分析求得每例的药动学参数,探讨与肾功能的关系。数据表明: V_d 值各组之间无显著性差异($P>0.05$), K_e , $t_{1/2}$, Cl 值A组较B组有显著性差异($P<0.05$),A组较C组有非常显著性差异($P<0.01$),B、C两组间无显著性差异($P>0.05$)。从而得出初步结论:A组肾脏发育很不完全,肾功能低下,B组已有较明显变化,C组肾功能显著增强。

关键词 庆大霉素 新生儿 药代动力学

新生儿时期的生理特点与年长儿及成人不同,药物在新生儿体内的生物转化过程和肾脏发育随着日龄的增长每日均在变化中,这些变化必然影响到抗菌药物在新生儿体内的药物代谢动力学过程^[1]。

新生儿肾功能发育不全,是影响药代动力学的重要因素,是病人出现药物中毒危险的主要因素。庆大霉素>95%以原形由肾小球滤过排出^[2]。出生七天的新生儿,其肾小球的滤过率约为成人的30%(35 ml/分/1.73 m²),至一足岁时才达到成人水平^[3]。新生儿与年长儿及成人间的庆大霉素药动学研究已有报道^{[4][5]}。本文进一步探讨新生儿不同日龄段庆大霉素药动学与肾功能关系,对合理用药有一定的临床意义。

本文运用荧光偏振免疫分析法(Fluorescence Polarization Immunoassay 简称 FPIA)测定24例不同日龄新生儿患者静滴庆大霉素血药浓度,求得药动学参数,探讨与肾功能的关系供临床参考。

材料与仪器

庆大霉素注射液 杭州民生药厂出品
小儿葡萄糖氯化钠注射液 本院灭菌制剂室制备
快速血药浓度监测仪(TDx)

美国ABBOTT公司出品
Regent Pack LOT NO 10577 AZ
Calibrators LOT NO 96017 AZ
Controls LOT NO 10537 AZ

方法与结果

在新生儿病区选择患者24例,其中肺炎12例,败血症3例,早产儿生活力低下伴感染5例,上感3例,先心1例,分三个日龄组:A组8例(日龄1~7天),B组8例(日龄11~20天),C组8例(日龄21~28天)。

庆大霉素均为首次给药,剂量均按4 mg/kg.d iv gtt q.d,加入小儿葡萄糖氯化钠注射液中(10 ml/kg),30 min 静滴完

毕，间隔0.5 h，6 h，24 h 分别从股静脉采血0.5~1 ml，按FPIA 法测得每例患者血
清庆大霉素浓度，数据按一室模型回归分析得药动学参数见表 1。

Table 1. The Pharmacokinetic Parameters of Gentamycin of neonates in different day-age after Gentamysin Infnsion

Groups	No of patients	Sex	Fetal age (Weeks)	Age (day)	Weight (kg)	Vd (L/kg)	Ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	Cl (L/kg h)
A n = 8	1	M	34	1	1.7	0.71	0.084	8.25	0.060
	2	F	36	1	2.2	0.86	0.077	9.00	0.066
	3	M	32	1	1.9	0.71	0.048	14.53	0.034
	4	M	32	1	1.9	0.60	0.072	9.56	0.043
	5	M	40	4	2.95	0.80	0.11	6.29	0.088
	6	M	38	3	3.1	0.68	0.044	15.6	0.030
	7	F	30	7	1.75	0.69	0.054	12.9	0.037
	8	M	40	7	3.4	0.99	0.14	5.04	0.14
$\bar{x}$						0.755	0.0786	10.15	0.0623
$\pm SD$						± 0.1232	± 0.03288	± 3.8311	± 0.03698
B n = 8	9	M	36 ⁺	11	2.6	0.82	0.18	3.91	0.15
	10	M	40	15	3.9	0.82	0.14	4.79	0.12
	11	F	39	13	3.4	0.89	0.14	4.92	0.13
	12	F	34	16	2.0	0.65	0.11	6.25	0.072
	13	M	40	18	3.1	0.97	0.062	11.20	0.06
	14	F	39	20	2.6	0.90	0.14	4.95	0.13
	15	M	40	12	2.5	0.86	0.094	7.35	0.081
	16	M	42	12	4.7	0.57	0.13	5.34	0.074
$\bar{x}$						0.81	0.125	6.089	0.102
$\pm SD$						± 0.1342	± 0.03561	± 2.3114	± 0.03399
C n = 8	17	F	41	24	2.36	0.85	0.14	4.84	0.12
	18	M	40	27	4.14	1.0	0.14	5.12	0.14
	19	M	40	24	4.0	0.94	0.14	4.97	0.13
	20	M	40	25	3.1	1.10	0.13	5.21	0.15
	21	M	37	23	3.15	0.87	0.10	6.60	0.091
	22	M	40	21	3.58	0.81	0.12	5.55	0.097
	23	M	36	22	2.25	0.46	0.19	3.65	0.087
	24	M	34	23	1.77	0.74	0.15	4.68	0.11
$\bar{x}$						0.846	0.139	5.078	0.116
$\pm SD$						± 0.1924	± 0.02588	± 0.83018	± 0.02332

讨 论

一、表现分布容积(V_d)

本实验三组间统计学上无显著性差异(P>0.05)，显示新生儿期 V_d 值变化不大。

二、消除速率常数(Ke)

Ke 值可定量地描述一个药物体内过程

的快慢，从而反映出肾功能的水平；本实验 A 组与 B、C 两组相比，统计学上都有非常显著性差异(P<0.01)，B 组与 C 组间无显著性差异(P>0.05)。

三、消除半衰期(t_{1/2})

B 组与 C 组间无显著性差异(P>0.05)

A 组与 B 组间有显著性差异(P<0.05)

A组与C组间有非常显著性差异($P < 0.01$)

四、清除率(CI)

B组与C组间无显著性差异($P > 0.05$)

A组与B组间有显著性差异($P < 0.05$)

A组与C组间有非常显著性差异($P < 0.01$)

五、本实验测得的数据,可以得出如下初步结论:出生1~7天的围产期新生儿肾脏发育很不完全,肾功能低下,日龄11~20天已有较明显变化,日龄21~28天的新生儿随着肾脏发育的日趋完备,肾功能已显著增强。

新生儿因肾脏处于发育阶段,药动学差异较大,不但组与组之间有较明显差异,组内也存在差别,例如A组样品3号与4号,患者性别,胎龄,日龄,体重均相同,药动学也有差异。因此,新生儿期如按一种常规

剂量给药, $t_{1/2}$ 长的可能会积蓄中毒, $t_{1/2}$ 短的可能达不到治疗效果。如能对新生儿,尤其是出生七天内的围产期新生儿进行庆大霉素血液监测,从而制订个体给药方案是达到有效治疗血液和避免产生耳、肾毒性的较理想方法。

参 考 文 献

- [1] 戴自英主编:《临床抗菌药理学》 人民卫生出版社 1985; P456
- [2] 杨惠等译: D、C布兰特:《肾脏疾病时用药指南》 内蒙古人民出版社 1987; P.103
- [3] 王宝林主编:《小儿肾脏病学》
- [4] 白晨等:《中国医院药学杂志》1988; 8(9)389~394
- [5] 陈刚主编:《治疗药物监测》 人民军医出版社 1988; P.279~290
- [6] Applied Therapeutic Drug Monitoring P. 181~187
- [7] Clinical Pharmacology 1984; P. 1~17

The Relationship Between the Renal Function and the Gentamycin Pharmacokinetics Determined By FPIA in Different Day-age Neonates

Jiang Haibi Wang Jue Zhong Yazhen Ren Dingtai

Gu Shuzhen Jia Tumi

(Affiliated Children's Hospital of Zhejiang Medical University)

Abstract

Gentamycin Serum Levels were determined by FPIA method in 24 neonates patients of different day-age divided into three groups. Pharmacokinetic parameters were estimated according to an open one-compartment model. The results showed that there was a significant difference in Cl , $t_{1/2}$ and CL between group A with uncompleted renal function and group C with more grown renal function ($P < 0.01$), but there was no significant difference in these values between group B with growing renal function and group C ($P > 0.05$). The value of V_d was not different in these three groups ($P > 0.05$). It is indicated that hypoplastic renal function has a great effect on gentamycin pharmacokinetics in neonates.

Key words Gentamycin Neonates Pharmacokinetics FPIA