

妥布霉素防治呼吸道绿脓杆菌带菌与药物动力学特征

武若君 李 秦 张显杰 冯端浩(北京 100091 解放军 309 医院 ICU)

摘要 目的:观察应用妥布霉素消除气管内绿脓杆菌的作用。方法:应用痰培养及血药浓度监测,对静滴及气管内给予妥布霉素的效果进行监测。结果:应用妥布霉素组 7d 绿脓杆菌检出率 2.8%,对照组为 52.8%,给药后 2h 均能达到有效血药浓度 $2-12\mu\text{g/ml}$,但血药浓度及主要药物动力学参数个体差异较大,未有肝肾毒性反应发生。结论:气管切开患者应用妥布霉素短期内能有效的防治呼吸道绿脓杆菌感染。

关键词 妥布霉素;绿脓杆菌;药物动力学

The effect that Tobramycin defense pseudomonas aeruginos in the trachea and its pharmacokinetic characteristics

Wu Ruor-jun Li Qin Zhang Xian-jie Feng Duan hao(Beijing 100091 309th Hospital of PLA ICU)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effect that Tobramycin Sulfate defense pseudomonas aeruginos in the thetrachea. **METHOD:** Culture of sputam and drug concentration in blood is used to monitor the potency in intratracheal Tobramycin Sulfate. **RESULTS:** The detection rate of Pesendomonas aeruginosa in the trachea with intratracheal Tobramycin Sulfate in seven days is 2.8%, and the rate is 52.8% with intratracheal physiological salline. Drug concentration in the blood reach active dose($2-12\mu\text{g/ml}$) in two hours after venodysis, but the drug concentration in the blood and characteristic of drug dynamics is quite different, intratracheal Tobramycin Sulfate has no adverse effect to liver and renes. **CONCLUSION:** Tobramycin Sulfate may defense the infection of Pesendomonas aery in the trachea.

KEY WORDS Tobramycin; Pseudomonas aeruginos; Pharmacokinetics

ICU 收治的患者气管切开较多,虽然采取了严格消毒隔离措施,但呼吸道绿脓杆菌感染的患者仍很多,对其救治极为不利,我科应用静脉滴注或气管内滴入妥布霉素防治绿脓杆菌感染,现将观察体会报告如下。

1 资料与方法

全部病人经随机抽样分为两组:应用妥布霉素组(用药组);未用药组(对照组)。

1.1 应用妥布霉素组(用药组): 36 例,男性 26 例,女性 10 例,年龄 11y—66y,平均 $47.6y \pm 13.9y$ 。病种:脑挫裂伤 16 例,腹部大手术后 6 例,格林巴利综合征 2 例,多发伤 7 例,其他 5 例。

1.2 未用药用(对照组): 36 例,男性 25 例,女性 11 例,年龄 12—80 岁,平均 49.1 ± 14.2 岁,病种:脑挫裂伤 14 例,腹部大手术后 7 例,多发伤 5 例,脑出血 4 例,其他 6 例。

1.3 气管切开后按气管切开常规护理, 气管内定时滴入生理盐水加糜蛋白酶,严格无菌操作,6h 更换伤口敷料,机械通气者 3d 更换呼吸管道 1 次,管道应用 2% 戊二醛浸泡 2h 后干燥放入甲醛熏箱内熏蒸 12h。两组患者全身应用东北制

药总厂生产的头孢噻肟钠 $2g, 1/12h$ 。

1.4 方法 用药组 6 例,硫酸妥布霉素(广东清远新北江制药有限公司生产,批号 951117) 80mg 溶于生理盐水 100ml 静脉滴注,30min 滴完;30 例妥布霉素 80mg(2ml) 加生理盐水 10ml 稀释,气管内滴入,1ml/h,相当于妥布霉素 6.67mg/ml ,应用美国 TDx 血药浓度监测仪,妥布霉素试剂盒(美国 Abbott, LOTN093271 Q100), 0.25 0.5 1 2 4 6 8 12 24h 各取静脉血 1ml,分离血清后,FP1A 法测血药浓度。入院 7d 每 d 检验血 Bun, Cr。经气管导管采集痰液做细菌培养。

1.5 统计学处理 两组绿脓杆菌检出率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有显著统计学意义, $P < 0.01$ 具有高度统计学意义。

2 结 果

2.1 两组气管内每 d 检出绿脓杆菌情况 见表 1, 可见两组 7d 绿脓杆菌检测比较具有高度统计学意义。

2.2 两组 48h 后气管内检出绿脓杆菌情况 (ICU 内院内感染) 见表 2, 可见两组绿脓杆菌院内感染比较具有高度统计学意义。

武若君,男,38 岁。1985 年毕业于第四军医大学军医系,学士学位。现为副主任医师。任全军危重病专业学组委员,中国病理生理学会 ICU 学会北京分会委员。

表 1 两组 7d 中每 d 绿脓杆菌检出情况

痰培养(d)	用药组(例数)	对照组(例数)
1	2	3
2	2	3
3	2	7
4	2	12
5	4	13
6	1	17
7	1	19*

* $\chi^2 = 22.43$ $P < 0.01$

表 3 使用硫酸妥布霉素后的血药浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)

组别	编号	年龄(a)	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24(h)
静滴组	1	30	24.40	8.65	6.10	4.01	1.20	-	0.99	0.99	-
	2	65	26.72	5.14	3.25	2.52	1.30	-	0.20	0.10	-
	3	50	19.00	4.82	-	3.54	3.02	-	1.09	0.73	-
	4	27	6.48	3.26	3.20	1.25	0.87	-	0.21	0.11	-
气管给药组	1	37	0.24	0.31	0.84	1.18	1.22	-	0.79	0.44	-
	2	38	0.59	0.99	1.37	1.52	0.59	0.28	low	low	-
	3	37	0.89	1.68	1.68	1.47	1.98	1.27	0.88	-	-
	4	56	0.35	0.42	0.50	0.36	0.18	-	0.10	-	-
	5	51	0.77	1.23	1.51	0.81	0.26	-	0.11	low	-
	6	67	0.61	0.92	0.99	1.32	1.23	1.09	0.93	0.67	0.20

2.3 两组患者清醒者均无听力受损,无肝肾功能损害。

2.4 用药组检测血药浓度数据见表 3。

3 讨 论

ICU 昏迷、呼吸衰竭患者多,进行人工通气是非常重要的措施,此类患者以气管切开为主,优点是易于吸痰,清醒者可耐受,不影响进食,防止喉头水肿,缺点是有创伤,上呼吸道抗感染屏障减低,有报道气管切开后痰绿脓杆菌阳性率可达到 80% - 100%^[1,2,3]。忽视防治常致严重后果。绿脓杆菌是条件致病菌,ICU 内患者大多应用较强的抗生素,菌群失调发生率高,应用皮质激素,机体抵抗力低,全身情况差,一旦发生全身绿脓杆菌感染预后不良。妥布霉素是氨基苷类抗生素,其优点是抗绿脓杆菌效果好,强于庆大霉素 3 - 5 倍,但具有肾功能损害的毒副作用,因危重患者一般肾功能都较差,极易受损,有条件应对危重患者进行药动力学监测。我们对 10 例患者行血药动力学监测,用药后血药浓度能达到有效治疗血浓度(2 - 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$)^[4]。6 例气管给药者约(1.70 $\pm$ 0.96) h 达峰浓度(1.34 $\pm$ 0.49) $\mu\text{g}/\text{ml}$,因药物大部分在支气管及肺泡等部位分布,血药浓度未达到有效治疗浓度,但气管分泌物(痰液)中平均药物浓度达到了有效浓度^[5]。用药组静滴患者 1 例第 5d 开始检出绿脓杆菌,气管给药者第 5d 检出 1 例绿脓杆菌,第 6d 消失,考虑为污染所致,2 例入院时检出的绿脓杆菌,6d 后消失。用药组 7d 时总检出率 2.8%,对照组检出例数逐日增加,7d 时总检出率 52.8%,3 例入院时检出的绿脓杆菌均未消失,两组对比具有高度统计学意义,表明妥布霉素防治绿脓杆菌效果好。同时从表 2 中可见妥布霉素预防绿脓杆菌院内感染(ICU 内院内感染)效果也很好。

表 2 两组 48h 后绿脓杆菌检出情况

痰培养(d)	用药组(例数)	对照组(例数)
3	0	4
4	0	9
5	2	10
6	1	14
7	1	16*

* $\chi^2 = 17.32$ $P < 0.01$

妥布霉素在体内不代谢,主要以原形药物从肾脏排除,约有 10% 从肾外排出,6 例气管内给药患者由于血药浓度低(表 3),药物经肾脏排除的速率减慢,我们测定气管内给药的平均 cl_s 较静滴患者明显偏高,观察 24h 血药浓度没有明显升高,说明气管内给药者肾外排出率增加(如痰液),这样既能有效的防治呼吸道绿脓杆菌感染,又减少药物经肾脏排泄所致的肾毒性。本试验结果表明,妥布霉素可有效的防治 ICU 内呼吸道绿脓杆菌感染,30 例气管内给药患者 7d 的绿脓杆菌总检出率 0%,6 例静滴患者第 5d 开始检出 1 例绿脓杆菌,后未消失,检出率 16.7%。说明气管给药疗效好及毒副作用少,可能优于静脉给药(因静脉给药例数少,两者不宜比较)。

10 例患者间的血药浓度及药物动力学参数差异较大,除年龄,体重不同等因素外,主要由于危重患者合并用药多,身体机能状况不同所致,表明危重患者要加强血药浓度监测,实行个体化给药。

参考文献

1 陈文彬 医院内绿脓杆菌感染的致病因素及其预防.中国实用内科杂志,1993,10:583.
2 刘双,姚天樵等.重症肺心病合并绿脓杆菌感染 24 例分析.中华传染病杂志,1997,15(2):120.
3 张福,王培福等.37 例老年人绿脓杆菌肺部感染诊治体会.临床荟萃,1996;11(12):540.
4 陈新谦,金有豫.新编药理学,第 13 版.1992,1:80.
5 [英]奥格雷迪等著;李继光主译.抗生素及化学药物治疗,第 7 版.辽宁教育出版社,2000,1:161.

收稿日期:2001 - 02 - 09