

· 论著 ·

严重烧伤患者早期应用阿米卡星的药代动力学研究

华荣 荣新洲 张涛 杨荣华



【摘要】 目的 了解严重烧伤患者早期应用阿米卡星后水疱液和血清中的药物浓度及药代动力学变化。方法 将 20 例严重烧伤患者分成 4 组, 每组 5 例: A 组(伤后 3~4 h 用药)、B 组(伤后 10 h 用药)、C 组(伤后 20 h 用药)、D 组(伤后 30 h 用药), 每例患者在 30 min 内匀速静脉滴注阿米卡星 400 mg。于用药后 15、30 min 和 1、2、3、4、5、6、7 h 抽取创面水疱液, 同步抽取其中 9 例患者的静脉血, 以荧光偏振免疫法测定阿米卡星浓度。采用 3P97 实用药代动力学计算程序处理药物浓度数据, 拟合药代动力学模型并计算参数。结果 A 组患者用药后水疱液中阿米卡星浓度升高最快, 维持时间最长, B 组次之。A、B 组各时相点药物浓度值均明显高于 C、D 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中用药后 1 h 差异最明显 ($P < 0.01$); A、B 组为 (12.53 ± 1.76) 、 $(9.52 \pm 1.51) \mu\text{g/mL}$, C、D 组为 (4.65 ± 0.77) 、 $(3.10 \pm 0.41) \mu\text{g/mL}$ 。9 例患者血清阿米卡星浓度随时间延长呈逐渐降低的趋势。水疱液、血清的药物浓度-时间数据均以二房室模型拟合为最佳, 与阿米卡星消除相半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 的正常参考值比较, 患者血清中阿米卡星 $t_{1/2\beta}$ 较短, 水疱液中 $t_{1/2\beta}$ 较长。结论 严重烧伤患者尽早(伤后 10 h 内)应用阿米卡星, 可在创面基底和创周形成有效的、持久的抗生素屏障, 抗感染效果较好。

【关键词】 烧伤; 阿米卡星; 水疱; 血清; 药代动力学

Pharmacokinetics changes of amikacin in severe burn patients at early stage HUA Rong, RONG Xin-zhou, ZHANG Tao, YANG Rong-hua. Department of Burns, the First Municipal Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, P. R. China

Corresponding author: RONG Xin-zhou, Email: xinzhou@yahoo.com.cn, Tel: 020-81048263

【Abstract】 Objective To investigate the concentration and pharmacokinetics changes of amikacin in the serum and blister fluid in severe burn patients at early stage. Methods Twenty severe burn patients during early postburn stage were divided into four groups with five patients in each group. Each patient was given a single dose of 400 mg amikacin in 30 minutes during 3~4 postburn hour (PBH) in A group, at 10 PBH in B group, at 20 PBH in C group, and at 30 PBH in D group. The concentration of amikacin in blister fluid was examined at 0.25, 0.5 min and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 h after treatment by fluorescence polarization immunoassay, meanwhile, the venous blood of 9 patients among them was also collected to determine the concentration of amikacin at the same time points. Pharmacokinetics parameters of model were produced by program 3P97. Results Among all groups, the concentration of amikacin in blister fluid in A group increased quickest and maintained longest, that of B group ranked second. The amikacin concentration of blister fluid in A, B groups were obviously higher than those in C, D groups at each time point ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially at 1PBH ($12.53 \pm 1.76, 9.52 \pm 1.51 \mu\text{g/mL}$ vs $4.65 \pm 0.77, 3.10 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$, $P < 0.01$). The serum concentration of amikacin in 9 patients were decreasing along with elapse of time. The amikacin concentration-time curves in blister fluid and serum were best fit in two compartment models. Compared with that in normal value, $t_{1/2\beta}$ of amikacin from burn patient was shortened in serum and prolonged in blister fluid. Conclusion Early administration of amikacin in burn patients (within 10 PBH) may form an effective and continuous antibiotoxic barrier around the wound to prevent bacterial infection.

【Key words】 Burns; Amikacin; Blister; Serum; Pharmacokinetics

机体大面积烧伤后, 免疫功能下降, 创面坏死组织和大量体内渗出物为细菌提供了良好的生长环境和入侵机会。近年有学者提出“早期短程”和“重锤

猛击”的抗生素使用理念^[1], 但要把握合理的用药时机, 进行相关药代动力学研究甚为必要。大面积烧伤患者急性期往往出现急剧的病理生理变化, 多种药物在体内的药代动力学参数也随之明显改变, 如: 生物利用度、蛋白结合率、表观分布容积 (V_c)、清除率 (CLs) 等^[2]。阿米卡星 (amikacin) 属于半合成的氨基糖苷类抗生素, 抗菌谱广, 是烧伤病房常

基金项目: 广州市科技计划项目 (2003Z3-E0371)

作者单位: 510180 广州医学院附属市一人民医院烧伤科

通讯作者: 荣新洲, Email: xinzhou@yahoo.com.cn, 电话: 020-

81048263

用的抗感染药物。目前国内鲜见烧伤急性期使用阿米卡星的药代动力学资料,笔者就此进行如下研究,旨在为选择烧伤后早期抗生素的最佳使用时机提供参考。

1 资料与方法

1.1 主要材料

硫酸阿米卡星注射液由南京金陵制药厂提供,批号 060901,剂量:每支 2 mL(200 mg)。TDx 免疫分析仪、TDx 阿米卡星试剂盒、阿米卡星校正曲线试剂盒(校正曲线范围 0~50 μg/mL,最低检测浓度为 0 μg/mL)和阿米卡星质控试剂盒以及其他相关试剂均为美国 Abbott 公司生产。以阿米卡星校正曲线试剂盒绘制校正曲线,对其质控试剂盒作方法精确性和准确性测定:日内相对标准小于或等于 6.32%,日间相对标准小于或等于 7.31%,方法回收率为 92.76%~100.35%。

1.2 研究对象

选择我院 2006 年 4—12 月收治的 20 例大面积烧伤休克期患者(均自愿参与本研究),其中男 13 例、女 7 例,年龄(31±9)岁,体质量(59±7)kg,烧伤总面积 30%~94% TBSA [(52±21)% TBSA]。患者于伤后 2~10 h 入院,入院时检查肝、肾功能基本正常。既往无阿米卡星用药史。任选其中 9 例患者为后续试验中的静脉血采集对象,其一般资料如下:年龄(28±8)岁,体质量(56±7)kg,烧伤总面积(44±14)% TBSA。

1.3 研究分组、标本采集及检测

患者入院后按常规处理创面,经股静脉穿刺建立静脉输液通道,按第三军医大学补液公式进行抗休克治疗。根据使用阿米卡星的初始时间,将 20 例患者分成 4 组,每组 5 例:A 组(伤后 3~4 h 用药)、B 组(伤后 10 h 用药)、C 组(伤后 20 h 用药)、D 组(伤后 30 h 用药),均在 30 min 内匀速静脉滴注阿米卡星 400 mg(预先溶于 100 mL 等渗盐水中)。于用药后 15、30 min 和 1、2、3、4、5、6、7 h,从各例患者创面(主要是四肢和躯干)抽取水疱液约 2 mL;于相

同时相点抽取前所提及的 9 例患者的静脉血约 2 mL。所有标本离心,分离血清或水疱液,分装后于 -80 °C 保存。测定前解冻,取血清和水疱液各 50 μL 加入样品杯,用 TDx 免疫分析仪以荧光偏振免疫法测定阿米卡星浓度^[3]。

1.4 数据处理

用 3P87 实用药代动力学计算程序(中国药理学学会数学药理专业委员会编制)处理阿米卡星浓度数据,在 AST586 型计算机上拟合药代动力学模型并求算参数,作 R² 及 AIC 分析。最终结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 13.0 统计软件进行方差分析。

2 结果

2.1 阿米卡星浓度变化

2.1.1 血清中阿米卡星浓度变化 9 例患者用药后 15、30 min 和 1、2、3、4、5、6、7 h,血清中阿米卡星浓度分别为(25.9±3.8)、(19.3±2.2)、(13.7±1.2)、(8.7±1.4)、(6.1±0.8)、(4.1±1.1)、(2.3±0.5)、(1.6±0.3)、(1.0±0.4) μg/mL,呈逐渐降低的趋势。

2.1.2 水疱液中阿米卡星浓度变化 A 组患者用药后水疱液中阿米卡星浓度升高最快,维持时间最长,B 组次之。A、B 组各时相点药物浓度值均明显高于 C、D 组(P<0.05 或 P<0.01),其中用药后 1 h 差异最明显(P<0.01)。见表 1。

2.2 药代动力学指标的变化

经计算机处理,阿米卡星浓度-时间数据以二房室模型拟合为最佳(权重为 1/C²)。

2.2.1 血清中阿米卡星的主要药代动力学参数

药物在体内分布的表现一级速度常数为(1.6±1.6)/h,药物消除的表现一级速度常数为(0.46±0.09)/h,分布相半衰期为(0.6±0.3)h,消除相半衰期(t_{1/2β})为(1.6±0.3)h,周边室向中央室的转运速度常数为(0.6±0.3)/h,中央室的消除速度常数为(0.58±0.14)/h,中央室向周边室的转运速度常数为(0.3±0.7)/h,V_c为(17±3)L,曲线下面

表 1 各组烧伤患者使用阿米卡星后水疱液中该药物浓度的比较(μg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	用药后时间								
	15 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h
A 组	4.57 ± 1.65 ^a	9.00 ± 2.32 ^a	12.53 ± 1.76 ^b	10.68 ± 3.71 ^a	8.4 ± 2.28 ^a	6.53 ± 2.85 ^a	4.69 ± 2.06 ^a	3.67 ± 1.43 ^a	2.18 ± 0.61 ^a
B 组	4.96 ± 1.60 ^a	6.49 ± 1.95 ^a	9.52 ± 1.51 ^b	9.56 ± 1.13 ^a	7.21 ± 0.83 ^a	6.18 ± 0.74 ^a	4.42 ± 1.16 ^a	3.07 ± 1.03 ^a	1.99 ± 0.67 ^a
C 组	1.32 ± 0.34	2.53 ± 0.68	4.65 ± 0.77	5.73 ± 0.99	4.75 ± 0.64	3.72 ± 0.70	2.82 ± 0.55	2.04 ± 0.25	1.29 ± 0.50
D 组	1.08 ± 0.51	1.98 ± 0.35	3.10 ± 0.41	2.89 ± 0.23	2.39 ± 0.12	1.88 ± 0.12	1.48 ± 0.12	1.09 ± 0.24	0.86 ± 0.27

注:每组 5 例患者;A 组伤后 3~4 h 用药,B 组伤后 10 h 用药,C 组伤后 20 h 用药,D 组伤后 30 h 用药;与 C、D 组比较,^aP<0.05,^bP<0.01

表 2 各组烧伤患者使用阿米卡星后水疱液中药物代动力学参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	K ₂₁ (h^{-1})	K ₁₀ (h^{-1})	K ₁₂ (h^{-1})	V _c (L)	AUC ($mg \cdot h \cdot L^{-1}$)	CL _s (L/h)
A 组	4.36 ± 8.97	0.28 ± 0.04	1.7 ± 1.1	2.6 ± 0.5	1.27 ± 2.07	0.47 ± 0.41	2.910 00 ± 6.500 00	22 ± 9	55 ± 14	7.7 ± 1.6
B 组	2.85 ± 1.65	0.26 ± 0.04	1.7 ± 1.1	2.7 ± 0.4	1.11 ± 1.73	0.36 ± 0.15	1.650 00 ± 3.290 00	27 ± 12	49 ± 12	8.5 ± 1.9
C 组	0.22 ± 0.08	0.19 ± 0.07	3.6 ± 1.7	4.0 ± 1.7	0.21 ± 0.08	0.21 ± 0.08	0.000 30 ± 0.000 20	72 ± 19	30 ± 7	13.8 ± 3.3
D 组	0.28 ± 0.09	0.18 ± 0.05	2.7 ± 0.8	4.4 ± 2.0	0.21 ± 0.09	0.21 ± 0.09	0.007 00 ± 0.012 00	104 ± 16	17 ± 3	23.5 ± 4.2

注:每组 5 例患者;A 组患者伤后 3~4 h 用药,B 组伤后 10 h 用药,C 组伤后 20 h 用药,D 组伤后 30 h 用药; α 为药物在体内分布的表现一级速度常数, β 为药物消除的表现一级速度常数, $t_{1/2\alpha}$ 为分布相半衰期, $t_{1/2\beta}$ 为消除相半衰期,K₂₁ 为周边室向中央室的转运速度常数,K₁₀ 为中央室的消除速度常数,K₁₂ 为中央室向周边室的转运速度常数,V_c 为表观分布容积,AUC 为曲线下面积,CL_s 为清除率

积为(43 ± 7) $mg \cdot h \cdot L^{-1}$,CL_s 为(9.5 ± 1.3) L/h。其中 $t_{1/2\beta}$ 值与健康成人血清 $t_{1/2\beta}$ 值(2.10 ± 0.20)h^[4] 比较明显缩短。

2.2.2 水疱液中阿米卡星的主要药代动力学参数结果见表 2,其中各组患者 $t_{1/2\beta}$ 值与健康成人血清 $t_{1/2\beta}$ 值比较,均明显延长。

3 讨论

烧伤创面是细菌入侵的重要途径,合理使用抗生素是防治创面感染的有效手段。本研究结果显示:抗生素应用越早,创面渗出液、水疱液中的阿米卡星浓度越高。伤后 3~4 h 用药的患者(A 组),用药后 1 h 水疱液中的药物浓度即达峰值;伤后 10 h 用药的患者(B 组)用药后 2 h 水疱液中药物浓度达峰值;伤后 20、30 h 开始用药的患者(C、D 组),用药后 1~2 h 水疱液中药物浓度均达峰值,但各时相点均明显低于 A、B 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。此外,A、B 组水疱液中的阿米卡星浓度大多高于抑制常见致病菌的最低抑菌浓度(MIC)^[5],如对于烧伤病房最常见的铜绿假单胞菌^[6],阿米卡星的最低半数抑菌浓度为 4.2 $\mu g/mL$ ^[5]。相反,C、D 组水疱液中的阿米卡星浓度大多低于抑制常见致病菌的 MIC,特别是 D 组基本上不能起到良好的抗菌、抑菌作用。由上可知:烧伤后 10 h 内全身应用抗生素,可在创面局部起到良好的抗感染效果,其中伤后 3~4 h 用药最佳;20 h 左右用药相对较差;30 h 后无明显效果。

本研究中血清与水疱液的同步观察结果表明,A、B 组患者用药后 2 h 水疱液中的阿米卡星浓度即高于血清中的浓度,并且持续至用药后 7 h。这一现象说明:(1)早期使用抗生素能够更好地在创周形

成抗生素屏障。(2)贮存于组织第三间隙的小分子抗生素可能向血液返释^[7]。水疱液中阿米卡星半衰期较血清明显延长,提示创面抗生素屏障维持时间会随之延长。此外,伤后 20 h 给药,抗生素以较慢的速度进入水疱液,浓度也较低,但维持时间长, $t_{1/2\beta}$ 明显延长。由此提示:对于入院较晚的严重烧伤患者,除使用高效敏感的抗生素外,通过适当加大抗生素剂量,可望在创面局部维持有效的抗生素浓度,但应注意短程使用。

总之,大面积烧伤患者伤后早期越早应用阿米卡星,渗出液、水疱液中的药物浓度就越高,有利于在创面基底和创周形成有效的抗生素屏障,且维持时间长,抗菌、抑菌效果较好。

参考文献

- [1] Rong XZ, Zhang WZ, Ren JL, et al. A clinical observation of early short term use of potent antibiotics in severely burned patients. J Med Coll PLA, 2001, 16(4): 252-254.
- [2] Varela JE, Cohn SM, Brown M, et al. Pharmacokinetics and burn eschar penetration of intravenous ciprofloxacin in patients with major thermal injuries. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(3): 337-342.
- [3] 杨荣华, 荣新洲, 张涛, 等. 严重烧伤患者应用万古霉素后创面水肿液的药代动力学变化. 中华烧伤杂志, 2007, 23(2): 94-96.
- [4] 施耀国, 张婴元, 张菁, 等. 抗菌药物在老年人的药代动力学. 中国抗感染化疗杂志, 2001, 1(1): 3-6.
- [5] 胡必杰, 陈雪华, 倪才妹, 等. 医院感染菌对 12 种抗菌药物药敏结果与评价. 中华医院感染学杂志, 1999, 9(2): 118-120.
- [6] 窦懿, 张勤, 廖镇江. 11 年间烧伤病房铜绿假单胞菌耐药率调查. 中华烧伤杂志, 2004, 20(1): 6-9.
- [7] 荣新洲, 贝春花, 黄晓桦, 等. 严重烧伤后亚胺培南在第三间隙代谢与滞留的临床评估. 中华烧伤杂志, 2003, 19(2): 75-77.

(收稿日期:2007-08-23)

(本文编辑:罗勤)