

377-380

头孢唑肟的腹膜吸收及其在慢性肾衰病人体内的药物动力学

高 申、李 萍、刘皋林、王世祥、崔若兰¹、杨京平¹
(上海长海医院临床药理研究室, ¹肾内科, 上海 200433, 中国) R 983

Absorption of ceftizoxime from peritoneal dialysate and its pharmacokinetics in chronic kidney failure patients

GAO Shen, LI Ping, LIU Gao-Lin, WANG Shi-Xiang, CHUI Ruo-Lan¹, YANG Jin-Ping¹
(Department of Clinical Pharmacology, ¹Department of Nephrology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT The pharmacokinetics of ceftizoxime (Cef) and its diffusivity across the peritoneal membrane were studied in 10 chronic kidney failure patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Cef was determined by HPLC. The results showed that the disposition of Cef could be described with a 2-compartment open model after 1 g intravenous infusion. $V_D = 20 \pm 5$ L, $AUC = 1237 \pm 327 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$. $T_{1/2\beta} = 16.9 \pm 4.5$ h, which was much longer than that of patients with normal renal function. Therefore, the regulation of dose regimen was necessary when treating patients with renal failure. Cef was partly eliminated by peritoneal dialysis with the Cl_D of $2.9 \pm 1.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. The bidirectional exchange of Cef was seen between blood and dialysate. It is more suitable to describe the diffusive characteristics of Cef from dialysate (or blood) into blood (or dialysate) with a zero order constant rate model. The absorption percentage of Cef after 0.5 g instilled with peritoneal dialysate was $90.4 \pm 7.0\%$.

KEY WORDS ceftizoxime; pharmacokinetics; continuous ambulatory peritoneal dialysis; chronic kidney failure

提要 应用 HPLC 法研究了 10 例腹膜透析病人使用头孢唑肟(Cef)后的药动学, 结果表明 Cef 静脉滴注(VD)后, 体内处置呈二室开放模型, $V_D = 20 \pm 5$ L, $AUC = 1237 \pm 327 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$. $T_{1/2\beta}$ (16.9

± 4.5 h) 明显延长, 透析清除率为 $2.9 \pm 1.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, 可部分清除 Cef. 腹腔给药后, Cef 呈零级吸收, 吸收完全, 并具有双向性.

关键词 头孢唑肟; 药物动力学; 非卧床腹膜透析; 慢性肾功能衰竭

头孢唑肟 (ceftizoxime, Cef) 是日本 Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd 开发研制的第三代头孢菌素类抗菌素, 抗菌谱广, 杀菌力强, 尤对 G⁻菌所致感染疗效高⁽¹⁾, 具有较好的临床应用前景. Cef 主要经肾排泄, 肾功能的改变对其体内消除影响较大⁽²⁾. 关于 Cef 在肾衰病人体内的药动学以及腹透病人腹腔给药时腹膜吸收的特点, 文献报道甚少. 本文选择临床病例, 采用 HPLC 法测定 Cef VD 给药后的药物动力学和腹腔给药后的腹膜吸收特点, 探讨肾衰病人合理使用 Cef 的治疗方案及腹腔给药对腹膜和全身感染的防治作用.

MATERIALS AND METHODS

药品 Cef 粉针剂为日本 Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd 产品, 每瓶 1 g, 批号 901101.

病例选择 选择慢性肾衰病人 10 例, 自愿参加本试验, 均无腹腔感染, 均行腹膜透析治疗. 透析时间最短为 7 d, 最长为 38 wk, 平均 87 ± 96 d. 以上随机分为 A、B 两组, 每组 5 例. A 组进行 VD 后的药动学研究, 平均肌酐清除率 $Cl_{Cr} = 7.4 \pm 2.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$; B 组进行腹膜吸收研究, 平均 $Cl_{Cr} = 7.5 \pm 0.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

药物动力学研究 A 组病人都行连续腹膜透析 (CAPD), 每日 4 次, 每次 2 L, 透析液置换间隔分别为 3、4、5 和 12 h, 每例均于早晨置换新鲜腹透液后, 取 Cef 1 g 加入 100 ml 10% 葡萄糖液中, VD, 30 min 滴完, 于滴完后即刻, 3、7、12、24 h, 分别取静脉血样约 0.5 ml. 另取开始给药后 0.25、0.5、

Received 1991 Apr 19

Accepted 1992 Apr 7

1.0, 1.5, 2.5, 3.5, 7.5, 12.5 和 24.5 h 的腹透液标本, 记录每次透出液体积, 并分段收集 4 次透析间隔内的尿样, 记录尿量。以上血浆、腹透液及尿样均于 -30 °C 贮存待分析。

腹膜吸收研究 B 组病人均以 Cef 0.5 g 加入 2 L 腹透液中, 1 次灌入腹腔, 12 h 后放置新鲜腹透液。于给药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h 分别取静脉血样约 0.5 ml, 另于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取腹透液标本, 记录 12 h 透出液体积, 并收集 0-6 h 和 6-12 h 尿样, 记录尿量。所有样本同前贮存待分析。

Cef 的含量测定 采用 RP-HPLC 法, 内标法定量。取待测血浆 0.2 ml, 加入内标(乙酰唑胺)后, 再加 6% 高氯酸 90 μ l, 旋涡混合 20 s, 离心 3 min, 取上清液 10 μ l, HPLC 进样分析。尿样经稀释 10 倍后, 进样 5 μ l, 腹透液取 10 μ l 直接进样分析。分析柱固定相为 C₁₈, 5 μ m 颗粒, 流动相为乙腈: 水: 磷酸: 二乙胺 = 1 : 9 : 0.013 : 0.017 (vol, pH = 3.0), 流速 1 ml \cdot min⁻¹。血样和腹透液样本于 uv 254 nm 处检测, 尿样于 uv 290 nm 处检测。灵敏度 0.02 AUFS。方法的线性范围分别为 1-160 μ g \cdot ml⁻¹ (血浆), 10-1600 μ g \cdot ml⁻¹ (尿样) 和 6-250 μ g \cdot ml⁻¹ (腹透液), 相关系数 0.9996-0.9999, 平均回收率 99-103%, 日内及日间变异均 < 5%。

数据处理 测得的血药浓度-时间数据用 MCPKP 程序⁽³⁾经计算机处理, 自动拟合其体内处置的房室模型, 并计算有关药动学参数。Cef 的透析清除率(*Cl_D*)和肾清除率(*Cl_R*)由下式计算, *Cl_D* or *Cl_R* = $U_{t_1-t_2} / AUC_{t_1-t_2}$ 。式中 U 表示一定时间间隔内 Cef

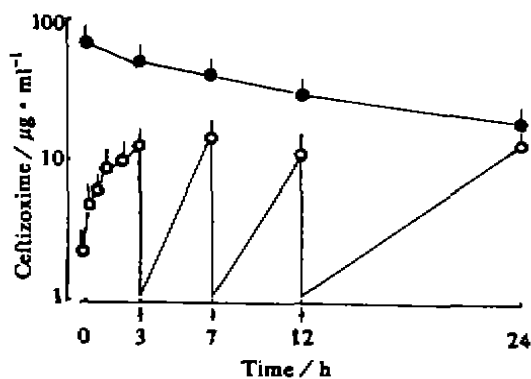


Fig 1. Ceftriaxone concentrations in plasma (●) and peritoneal dialysate (○) after 1 g intravenous infusion in 5 continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. $\bar{x} \pm s$, (↑: replacing dialysate).

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of ceftriaxone after 1 g intravenous infusion in 5 continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.

Parameters	$\bar{x} \pm s$
AUC / μ g \cdot ml ⁻¹ \cdot h	1237 \pm 327
<i>C</i> ₀ / μ g \cdot ml ⁻¹	73 \pm 31
<i>A</i> / μ g \cdot ml ⁻¹	24 \pm 21
<i>B</i> / μ g \cdot ml ⁻¹	49 \pm 12
α / h ⁻¹	0.52 \pm 0.35
β / h ⁻¹	0.0430 \pm 0.0096
<i>T</i> _{1/2α} / h	1.9 \pm 1.3
<i>T</i> _{1/2β} / h	16.9 \pm 4.5
<i>K</i> ₁₂ / h ⁻¹	0.13 \pm 0.18
<i>K</i> ₂₁ / h ⁻¹	0.37 \pm 0.19
<i>K</i> ₁₀ / h ⁻¹	0.061 \pm 0.023
<i>V</i> _c / L	16 \pm 7
<i>V</i> _D / L	20 \pm 5
<i>Cl</i> _B / ml \cdot min ⁻¹	15 \pm 5
<i>Cl</i> _R / ml \cdot min ⁻¹	4.3 \pm 2.5
<i>Cl</i> _D / ml \cdot min ⁻¹	2.9 \pm 1.0

从腹透液和尿中排泄量; AUC 表示相应时间间隔内血药浓度曲线下面积。

腹腔吸收率等于 $(X_0 - X) / X_0$, 式中 *X*₀ 表示给药量, *X* 表示 12 h 时腹透液中剩余药量。

RESULTS

A 组病人 VD Cef 1 g 后, 药-时数据经计算机拟合, 结果表明 Cef 体内处置符合二室开放模型, 其血药浓度曲线 (Fig 1) 可用如下方程描述, $C = 24e^{-0.521t} + 49e^{-0.043t}$ 。VD 后, 即刻浓度 *C*₀ = 73 \pm 31 μ g \cdot ml⁻¹, *V*_D = 20 \pm 5 L, *T*_{1/2 β} = 16.9 \pm 4.5 h, AUC = 1237 \pm 327 μ g \cdot ml⁻¹ \cdot h, 其它药动学参数详见 Tab 1。

Cef VD 后, 在腹透液中的浓度随时间推移而逐渐升高, 至 3 h 时因置换腹透液使浓度下降为零, 然后又逐渐升高。尽管透析间隔时间不同, 但每次最终透出液中浓度均相近 (Fig 1), 表明透出液和血中浓度已基本达平衡。24 h 腹透液和尿中排泄量分别为 182 \pm 110 mg 和 131 \pm 26 mg (Tab 2), 其 *Cl*_D 和 *Cl*_R 分别为 2.9 \pm 1.0 和 4.3 \pm 2.9 ml \cdot min⁻¹。

Tab 2. Ceftizoxime excreted in urine and peritoneal dialysate after 1 g intravenous infusion in 5 continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. $\bar{x} \pm s$.

Internal time / h	Dialysate / mg	Urine / mg
0-3	31 ± 10	46 ± 36
3-7	36 ± 12	50 ± 33
7-12	31 ± 10	32 ± 25
12-24	33 ± 9	53 ± 28
Total	131 ± 26	182 ± 110
% of dose	13.1 ± 2.6	18 ± 11

Cef 腹腔给药后, 初始 1 h, Cef 血浓度上升明显, 4 h 后上升逐渐减慢, 趋于平衡。最终 12 h 时, 平均血浆浓度为 $12.7 \pm 2.3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$; 透出液浓度平均为 $20.9 \pm 11.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 透出液体积平均为 $2140 \pm 611 \text{ ml}$; 腹腔吸收百分率达 $90 \pm 7\%$ (Fig 2)。Cef 在腹透液中浓度变化, 经 MCPKP 程序拟合, 呈血管内二室开放模型, $C = 64.3e^{-1.690t} + 76.0e^{-0.124t}$ 。尿中排泄量甚少, 0-6 h 为 $11 \pm 3 \text{ mg}$, 6-12 h 为 $12 \pm 6 \text{ mg}$, 12 h 累计尿排量为 23 mg , 仅占剂量的 4.5%。Cl_R 和 VD 给药后相似, 为 $2.88 \pm 0.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

DISCUSSION

本研究结果表明, Cef 在肾衰病人体内的分布并未发生明显改变, 只是消除减慢。本文测得 $T_{1/2\beta}$ 为 $16.9 \pm 4.5 \text{ h}$, 约为正常人的 10 倍⁽⁴⁾。24 h 尿中排泄量亦由正常人的 90-100% 降至 18%。因此肾衰病人应用 Cef 时, 必须调整剂量, 以防蓄积。以下根据本文药动学参数, 评价肾衰病人用药方案。

以 Cef 1 g VD 后, C_{max} 达 $73.3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 24 h 后, $C = 18.0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 48 h 后, 预测 C 仍有 $6.17 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。Cef 对大多数 G⁻ 菌的 MIC₉₀ 均在 $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以下, 因此其作用至少可持续 48 h。对于一般感染, 按 1 g / 48 h 给药较合适, 既可保证疗效, 又不会引起蓄积。严重感染时, 可增加剂量至 1 g / 24 h, 预测

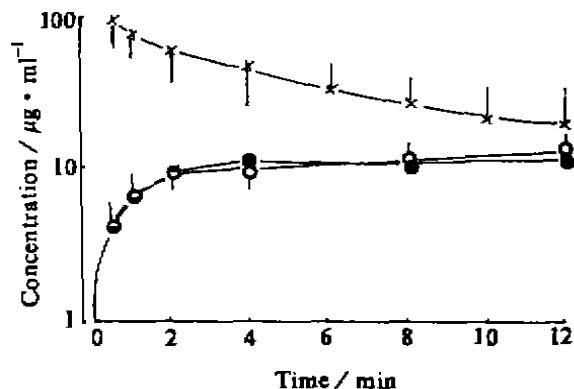


Fig 2. Plasma (○ determined; ● fitted) and peritoneal dialysate (×) concentrations of ceftizoxime in 5 continuous ambulatory peritoneal dialysis patients after 0.5 g intraperitoneal instillation. $\bar{x} \pm s$.

其稳态血浓度 $(C_{ss})_{\text{max}} = 113.9 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, $(C_{ss})_{\text{min}} = 40.9 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。该浓度对除绿脓杆菌以外的各种 G⁻ 菌都是有效的。

本文结果提示腹膜透析可有效地将 Cef 从体内清除, 但 Cl_D 并不高, 约占 Cl_B 的 20%, 尚不如血透有效⁽¹⁾。肾清除仍有一定作用, Cl_R 约为 Cl_B 的 30%。腹膜吸收研究表明, Cef 的腹腔吸收迅速而完全, 并具双向性。这与氨基甙类抗生素的腹膜吸收不同。假设血浆为中央室 (V_C)、腹透液为外周室 (V_{PD})。则 Cef 可在 V_C 和 V_{PD} 间自由通过, 而庆大霉素和妥布霉素却只能从 V_{PD} 到 V_C⁽⁵⁾。因此 Cef VD 可治疗腹腔感染。对于 Cef 的腹膜转运特点, 根据其 VD 和腹膜给药后, 在腹腔和血中浓度变化数据, 用 MCPKP 程序拟合, 结果表明以零级过程来描述其腹膜转运为佳。即 Cef 以恒定速率透过腹膜, 药时方程分别为:

$$C = 11.75 (1 - e^{-0.8475t}) \quad [1]$$

$$C_{PD} = 12.54 (1 - e^{-0.8079t}) \quad [2]$$

1 式描述了腹透液置留 12 h 的吸收情况, 对于临床上通常置留 2, 3, 4 或 6 h 等情况, 均可用上式来预测 Cef 的吸收过程 (Fig 2)。其

预报值和实测值相关方程为 $\hat{Y} = 0.60 + 0.98X$ ($r = 0.97$).

根据 Cef 腹膜吸收特点, 腹腔给药可作为一个有效的给药途径来治疗局部或全身感染, 尤适用于 CAPD 病人. 腹腔感染时, 可用 Cef 125 mg, 每天 4 次, 于置换新鲜腹透液时加入, 预测腹腔中 C_{max} 为 $62.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, C_{min} 为 $6.25 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 完全满足 Cef 细菌治疗学要求. 非腹腔感染时, 可以 Cef 1 g / 2 L 灌入腹腔, 预测 3 h 和 4 h 的血浓度分别为 22 和 $23 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. 可于每日最后一次置换透析液时加入, 每日一次即可.

REFERENCES

- 1 Richards DM, Heel RC. Cefuzoxime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1985; 29 : 281-329
- 2 Kowalsky SF, Echols RM, Venezia AR, Andrews EA. Pharmacokinetics of ceftizoxime in subjects with various degrees of renal functions. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24 . 151-5.
- 3 Xia WJ, Cheng ZR. MCPKP - a microcomputer program specialized for pharmacokinetic compartment analysis. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 188-92.
- 4 Li XT, Wang QN, Jiang YF. Pharmacokinetic study of ceftizoxime in man. *Chin J Antibiot* 1989; 14 : 425-31
- 5 Somani P, Shapiro RS, Stockard H, Higgins JT. Unidirectional absorption of gentamycin from the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32 . 113-21.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Jul; 13 (4) . 380-384

380-384

地塞米松和肾上腺素对甲状腺功能亢进大鼠的肝糖原和肝胞液糖皮质激素受体的影响¹

米增慧, 田英², 丛铮³

R 933¹⁶

(北京医科大学药理教研室, 北京 100083. ²军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850, 中国)

Influence of dexamethasone and epinephrine on glycogen content and cytosol glucocorticoid receptors in hyperthyroid rat liver¹

Mi Zeng-Hui, TIAN Ying², CONG Zheng³
(Department of Pharmacology, Beijing Medical University, Beijing 100083; ²Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT The influence of hyperthyroidism on the action of drugs affecting rat liver glycogen content and its mechanism were investigated. The thyroid-

induced hyperthyroidism of rat served as the model. In normal rats, dexamethasone ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) increased the content of liver glycogen and decreased the B_{max} of glucocorticoid receptors (GCR) in liver cytosol. These effects were minimized or even disappeared in hyperthyroid rat models. On the other hand, in normal rats, epinephrine ($0.20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) decreased the content of liver glycogen. This effect was potentiated in hyperthyroid rat models. Epinephrine did not affect the B_{max} of GCR in liver cytosol of normal and hyperthyroid rats. These results suggested that hyperthyroidism may be one of the causes effecting the individual differences of drug action, and that the influence of hyperthyroidism on the glycogen-increasing action of dexamethasone correlated well with the changes in glucocorticoid receptor. The mechanism of the influence of hyperthyroidism on the glycogen-decreasing action of epinephrine is to be further explored.

Received 1991 Sep 28 Accepted 1992 Jan 29

¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 2230744.

³ To whom correspondence should be sent.