

利多卡因和苯甲醇对人体肌注青霉素的 药动学及生物利用度的影响

济南军区第一五五医院 王高峰 苏桂兰 胡冠时

临床肌注青霉素常以注射用水作稀释溶媒,由于注射部位产生难以忍受的疼痛和硬块,目前多以2%苯甲醇代替注射用水使用。苯甲醇虽有一定的止痛作用,但引起注射部位产生硬结。1983年以来,我院使用0.25%利多卡因代替苯甲醇和注射用水作青霉素肌注溶媒,使用表明这种溶媒具无疼痛,不使局部产生硬块,病人乐于接受等优点。近来已有0.25%利多卡因作青霉素无痛溶媒的报道,体外实验证明利多卡因、苯甲醇对青霉素抑菌作用和注射用水无差别,对薄层层析试验影响也无差异,而刺激性和溶血作用以利多卡因为优。呼吁以0.25%利多卡因代替苯甲醇作无痛溶媒使用^[1]。但两者对青霉素肌注后的药动学及生物利用度影响如何这一临床评价却未见报道,本文将报道这一研究结果。

材料及方法

1. 材料与仪器

青霉素G-Na 山东济宁抗生素厂(861114)

0.25%利多卡因 本院制剂室自制(870228)

苯甲醇注射液 江苏武进制药厂(850905-1)

751紫外分光光度计 上海分析仪器厂

2. 实验方法

健康自愿受试者6人,年龄18—24岁,

实验前后一周内未服任何药物。自身交叉以0.25%利多卡因和2%苯甲醇作溶媒肌注青霉素。精确计标注入药量,分别以1/6、1/3、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8 hr集尿。准确量取尿液体积,离心后测尿中原型青霉素含量。每次排尿后饮水100 ml。一种溶媒试验结束后5至7日方可进行另一种溶媒试验。

3. 尿中原型青霉素的含量测定

参考 Bundgaid 等人^[2]的方法,以含Cu⁺⁺磷酸盐缓冲液(pH5.2)作催化剂,在75℃水解40分钟使青霉素β-内酰胺环开环,在322 nm波长处测A值。由回归方程计算尿中原型青霉素含量。本室实验室测得尿中原型青霉素含量在8—64 ug/ml范围符合Beel定律,回归方程为 $C(\text{ug/ml}) = 162.5A - 1.050$ (n=5) r=0.9998 平均回收率为97.57±3.14%。

实验结果

1. 实验测得青霉素尿排数据 and 以二室模型计算理论数据列表1。表明青霉素在体内以二室模型分布。实测值和计算值比较接近,为此以苯甲醇作溶媒肌注青霉素后体内过程可以

$$x_d = 772.03e^{-1.072t} + 23.322e^{-0.268t} - 827.01e^{-4.219t}$$

描述;以0.25%利多卡因作溶媒青霉素体内过程可以

$$x_d = 1026.01e^{-1.076t} + 59.079e^{-0.4629t}$$

描述。式中 x_d 为尿排原型青霉素速率 $\Delta x_u / \Delta t$ (mg/hr), t 即 t 中。其动力学参数见表 2。

2. 以两种不同溶媒肌注青霉素后尿中回

收原型药物占投药百分率 (Fe%) 列于表 3。青霉素主要以原型从尿中排出, 此类药物 Fe% 可作为绝对生物利用度标准^[3]。将表 3 中数据作方差分析结果表明两种溶媒对青霉素生物利用度影响有显著性差异, $P < 0.05$ 。

表 1 青霉素实测值与计算值比较

t 中 (hr)	溶 媒	苯 甲 醇		利 多 卡 因	
		($\Delta X_u / \Delta t$) 测	($\Delta X_u / \Delta t$) 算	($\Delta X_u / \Delta t$) 测	($\Delta X_u / \Delta t$) 算
0.08		108.0	108.0	65.3	65.0
0.25		242.0	242.0	328.8	328.8
0.67		240.3	222.3	307.4	279.6
1.25		114.0	108.0	119.4	118.7
1.75		54.6	55.5	59.5	58.9
2.25		28.7	30.7	35.6	33.4
2.75		23.0	19.0	20.9	21.5
3.5		8.5	11.4	11.9	13.1
4.5		7.3	7.4	7.7	7.8
5.5		6.3	5.4	5.1	4.9
6.5		3.7	4.1	3.8	3.1
7.5		3.8	3.5	1.9	2.0

表 2 药 动 学 参 数

溶 媒	参 数	a	β	ka	$t_{1/2a}$
苯 甲 醇		1.672	0.2688	4.219	0.1643
利 多 卡 因		1.9760	0.4529	5.344	0.1297

表 3 尿中回收原型青霉素占投药量百分率 (Fe%)

No	1	2	3	4	5	6	$\bar{x} \pm SD$
利多卡因	75.95	82.90	91.66	95.63	97.38	96.63	90.0 \pm 2.73
苯 甲 醇	69.42	95.68	76.78	77.88	77.75	82.47	78.3 \pm 5.54

讨 论

研究表明 0.25% 利多卡因和 2% 苯甲醇作溶媒对肌注青霉素生物利用度影响有显著性差异, 前者优于后者。其机理可能是由于苯甲醇使注射部位组织坏死, 产生硬块影响吸收所致。本实验测得利多卡因作溶媒的 K_a 大于苯甲醇, 后者的吸收半衰期较前者长。由药代动力学过程进一步说明肌注青霉素生物利用度的差异是由于苯甲醇影响药物吸收所致。近来有人报道苯甲醇、利多卡

因在体外对青霉素化学影响与注射用水相比无差异, 均不影响效价。本实验结果证实, 苯甲醇显著影响青霉素的生物利用度。2% 苯甲醇溶液用作青霉素溶媒于近年已引起临床工作者争议, 认为是否值得采用, 需进一步研究^[4]。

主要参考文献

- [1] 赵佩丽等: 药学通报 1985, 20(8): 474
- [2] Bundgard H, J Pharma Pharmacol 1972; 24 790
- [3] 孙其荣: 药物动力学 解放军出版社 1984, 198
- [4] 陈新谦等: 新编药理学 第12版 人民卫生出版社 1985, 288