

利多卡因儿童骶管给药的药代动力学研究

浙江医科大学附属儿童医院临床药学室 王珏 江海碧

利多卡因是目前临床上应用最广的局部麻醉药之一,其主要优点是稳定,起效快和组织穿透力良好^[1],但它在体内代谢缓慢,中毒反应发生率比普鲁卡因高^[2],尤其是在多次硬膜外注射或者连续硬膜外滴注以后,因此有必要了解硬膜外注射后利多卡因的药代动力学特性。有关利多卡因的药代动力学参数国外已有报道^[4-8],国内报道甚少,儿童的利多卡因药代动力学研究目前还未见有文献报道。本研究采用荧光偏振免疫分析法测定利多卡因血浓度,按残数法求得儿童在骶管麻醉期间利多卡因的各种药代动力学参数,为临床合理用药提供依据。

材料与方 法

一、材料

6例均为本院外科住院病人,其中男4例,女2例,年龄4—8岁(5.5±1.52),体重13—17.5 kg(15.9±1.56 kg),心、肝、肾功能均正常。

药物 2%盐酸利多卡因注射液,江苏省泰兴县制药厂生产,批号861009。

荧光偏振免疫分析仪(TDX) 美国ABBOTT公司出品。试剂盒批号: Reagent Pack, 01404; Calibrators: 02—945; Controls: 96—824。

二、方法

按10 mg/kg的剂量单次骶管给药后,分别于2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360 min取静脉血1 ml于干燥试管内,离心分离血清,立即测定血药浓度。

血清利多卡因浓度用荧光偏振免疫分析法测定,灵敏度0.1 mg/L,变异系数<5%。

结 果

骶管给利多卡因后5 min以内所有病人的血中都已出现,血药浓度—时间曲线符合一级吸收和消除的单室模型,其动力学参数按残数法^[3]计算,结果见附表。

附表 利多卡因的神经阻滞特性与药代动力学参数

编号	达最高阻滞时间 (min)	最高阻滞水平	全部恢复时间 (min)	AUC _{0-t} (μg·min·ml ⁻¹)	K _a (min ⁻¹)	K _e (min ⁻¹)	t _{1/2a} (min)	t _{1/2e} (min)	CL/F (ml/kg/min)	V/F (L/kg)
1	1	T ₁₂	120	712.77	0.04240	0.007332	16.34	94.52	14.03	1.913
2	2.5	T ₁₂	180	779.05	0.04321	0.007030	16.04	98.58	12.84	1.826
3	3	T ₁₂	90	466.06	0.1136	0.006366	6.10	108.85	21.46	3.370
4	1	T ₁₀	252	652.38	0.04694	0.006091	14.76	113.77	15.33	2.517
5	5	T ₁₁	180	618.14	0.1059	0.008297	6.54	83.52	16.18	1.950
6	5	T ₁₂	134	996.56	0.04665	0.003812	14.85	181.79	10.03	2.632
X	2.92	11.5	159.33	704.16	0.06645	0.006488	12.44	113.505	14.98	2.368
±SD	1.800	0.8367	57.336	177.737	0.033677	0.0015239	4.7826	35.1194	3.8350	0.59522
CV%	61.73	7.28	35.99	25.24	50.68	23.49	38.45	30.94	25.60	25.01

讨 论

国外文献报道利多卡因的药代动力学模式主要与给药途径有关, 静脉给药多以二室模式处理^[6,8], 而硬膜外给药包括骶管给药则以一级吸收和消除的单室模式处理^[4,7]。本文的实验数据也采用血管外给药的单室模式拟合, 经相关系数的显著性检验表明相关有显著意义, $P < 0.05$, 故认为利多卡因骶管给药在中国儿童体内的药动力学模式符合单室模型。

本文测得的吸收半衰期($t_{1/2a}$)为 12.44 ± 4.78 min, 消除半衰期($t_{1/2e}$)为 113.5 ± 35.1 min, 表观消除率Cl为 14.98 ± 3.835 ml/kg/min, 表观分布体积 V_d 为 2.368 ± 0.5952 L/kg, 与M. Yaster^[4]等报告的 $t_{1/2a}$ (8.2 min), $t_{1/2e}$ (103 min), Cl(13.6 ± 3.6 ml/kg/min), V (2.23 ± 0.81 L/kg)比较接近。

本文测得的消除半衰期平均113.5 min, 与D. A. Finholt^[6]报道的儿童静脉给利多卡因测得的消除半衰期(55 ± 18 min)差异较大, 可能与利多卡因的二相吸收有关。A. G. L. Burn^[6]报道了利多卡因在硬膜外给药后吸收速度开始很快, 以后逐渐减慢, 其二相吸收的半衰期为9.3 min和82 min, 说明利多卡因在硬膜外给药后到达全身循环的

慢吸收速度限制了它从体内消除, 也就解释了为什么硬膜外给药后得到的表观消除半衰期比静脉给药后的实际消除半衰期长。

由于硬膜外给药后摄取到全身循环关系到利多卡因潜在地引起全身副作用和毒性, 因此需要控制剂量与血药浓度低于毒性阈值。本实验中, 儿童在外周骶管部位给10 mg/kg利多卡因后, 迅速吸收到血中, 在15—60 min内达血清峰浓 $2.4—4.0$ $\mu\text{g/ml}$, 显著低于中毒浓度阈 6 $\mu\text{g/ml}$ ^[3], 可以认为是比较安全的。

参 考 文 献

- [1] H. O. 席尔德著(周金黄等译), 应用药理学, 第一版, 北京, 人民卫生出版社, 1985; 385
- [2] 徐叔云、卞如濂主编, 临床药理学, 下册, 第一版, 上海, 上海科学技术出版社, 1986; 23
- [3] M. 吉伯尔迪、D. 佩里著(朱家璧译), 药物动力学, 第二版, 北京, 科学出版社, 1987; 402—412, 452
- [4] M. Yaster et al: Anesthesiology 1985; Vol. 63, No. 3A, A465—6
- [5] A. G. L. Burn et al.: Clinical Pharmacokinetics 1987; Vol. 13, No. 3, 191—203
- [6] D. A. Finholt et al.: Anesthesiology 1985; Vol. 63, No. 3A, A467
- [7] Ryuichi Inoue et al: Anesthesiology 1985; Vol. 63, No. 3, 304—310
- [8] A. G. L. Burn et al.: Biopharmaceutics & Drug Disposition 1988; Vol. 9, No. 1, 85—95