

· 药物评价 ·

抗 生 素 的 后 效 应

海军总医院药剂科 鲍燕燕

抗生素的后效应 (Post-antibiotic effect简称Pae)即细菌短暂接触抗菌药物后其生长所受到的持续性抑制。Pae是1977年才有人明确提出的,但早在1948年Parker等就报道葡萄球菌接触青霉素20分钟后移至不含药物的肉汤时,其生长按1~3小时后才重新开始。但是直到最近10年,人们才对其后研制的抗生素及G⁻杆菌进行研究,并将这种现象称为Pae。所有的抗菌药物几乎对所有常见致病菌都有Pae。但致病菌种类、抗菌药物的种类和浓度以及药物与细菌的接触时间都会影响Pae持续的时间和产生与否。

Pae可通过细菌脱离药物后测定菌落形成单位或光密度或细菌内ATP的生长动力学来确定,在此不多讨论。

一、何时产生Pae

只有当细菌接触的药物浓度接近或超过其MIC时,脱离接触后细菌生长才会持续受抑。增加药物浓度和延长接触时间都可以显著延长Pae。一般来说体外最大Pae的产生是在细菌接触5~10倍MIC的药物后2小时。在此浓度范围内,抑制细菌蛋白质和核酸合成的药物(如氯霉素、四环素、氯林肯霉素、氨基糖甙类、利福平和新喹诺酮类)对G⁺球菌和G⁻杆菌Pae均延长(2~6小时)。反之,作用于细菌细胞壁的药物(如青霉素、先锋霉素、Carbapenems)单菌霉素类和万古霉素)以及TMP使G⁺球菌产生的2小时的Pae,而对G⁻杆菌则无Pae。只有unipenem例外,它对某些绿脓杆菌可产生显著的Pae。有限的资料亦证明氯林肯霉素、氯霉素和甲硝唑对厌氧菌以及两性霉

素B对酵母菌在体外都有数小时的Pae,抗结核药物Pae可持续数天。

二、怎样预测Pae

体内Pae的有无常可由体外实验来预测,但青霉素G和氯青霉素却例外,二者在体外对链球菌有Pae而在体内则没有。其β-内酰胺类对链球菌的作用在体外还没有验证,总的来说,Pae在体内比在体外持续时间长,这可能是细菌在实验性感染环境中比在肉汤中生长速度慢的缘故。而且大多数体内Pae都是在中性白细胞减少或宿主防卫系统受限的部位测得的,宿主本身的因素可能增强Pae,因为Pae对体内细菌对中性细胞的吞噬和杀灭作用比未接触药物的细菌更敏感。

三、Pae产生的机制

虽然各种药物产生Pae的机制还不清楚,但目前有两种最可能的解释即药物在细胞作用部位有限的持续停留以及药物引起的非致死性损伤。因氯林肯霉素、红霉素和四环素与核糖体的结合是可逆的,因此Pae可以反映这些药物从核糖体扩散出来需要的时间。而氨基糖甙类与核糖体亚单位的结合是不可逆的,其Pae的产生可能是由于它对细胞的非致死性损伤。β-内酰胺产生Pae的机制亦如此。

四、临床Pae的应用

了解Pae对确立抗菌药物给药频度很有益。抗菌药物的给药方案基本都是凭经验确立的,目的是使给药间隔期间抗菌药物的浓度大大超过其抗菌谱范围内绝大多数致病菌的MIC。虽然这样的给药方案对大多数感染

都有效,但从效果、毒性和成本来说,这种“最佳推测”方案未必是最佳的。持续的Pae可以允许组织和血清的抗菌药物浓度长时间低于其对致病菌的MIC,而不改变其抗菌效果。这种持续抑制作用可使给药间隔比目前新建议的长。抗结核药物间歇性每周二次的给药方案就在动物模型和人身上获得了成功,并由临床采用。

氨基糖甙类对G⁻杆菌的杀菌作用是浓度依赖性的,并有长时间的Pae。在动物感染模型中,相同的总量每12小时和每天给药一次结果与使药物浓度持续高于抑菌浓度的给药方案效果一样,甚至更好。临床实验亦证明持续滴注并不比目前所用的每6小时或8小时给药一次的方案效果更好。氨基糖甙类每12小时或24小时给药一次治疗严重感染的大剂量给药方案对人是不是也和对动物一样有效?似乎应该如此,因为氨基糖甙类在人体内生物半衰期更长。但其缺点是大剂量时氨基糖甙类会导致可能产生毒性的高浓度。但动物研究却证明间歇性的高浓度产生的肾和耳中毒性的可能比持续性的常用浓度要少。就效益和毒性来说,临床实验表明每天一次的氨基糖甙类给药方案似乎更好,但由于涉及例数较少,因此还无法做出有益的结论。

与氨基糖甙类不同, β -内酰胺类的杀菌作用不依赖于其浓度,而且除了链球菌也不

产生显著的Pae。因此应该使此类药物在感染部位的浓度维持在抑菌或杀菌范围,数个动物实验及临床实验均证明 β -内酰胺类持续性给药对G⁻杆菌更有效。由于青霉素和老的先锋霉素类半衰期相对较短,要持续杀菌就必须每4小时到6小时给药一次,或持续静滴,目前许多新的 β -内酰胺类给药间隔较长也是合理的,因此它的比老的 β -内酰胺类半衰期更长,MIC也更小。然而对于免疫受损又易感染的 β -内酰胺类敏感性不高的致病菌的患者,为了达到最佳疗效,就需要增加 β -内酰胺类的给药频度或持续性给药,从而使血清浓度最长时间地维持在有效浓度范围内。

Pae和其它药效学参数(如杀菌速率、高浓度时是否杀菌作用更强)对抗菌药物活性持续的描述比MIC更准确,而且可为最佳治疗方案确定合适的剂量提供更合理的根据,目前已有资料表明抑制细菌蛋白质和核酸合成的药物其给药频度应比目前的少。根据药效学参数如Pae等确定的新给药方案只有当大规模的临床试验证明其效果更好。毒性更少或能以较低的成本达到相似的治疗效果时,新方案才能为人们所接受。目前只有氨基糖甙类给药间隔延长的方案在动物感染模型上进行了足够的研究,可以进入临床试验。

(参考文献17篇略)

舒肝灵丸在健康人和肝炎病人血清中微量元素含量的探讨

药剂科	贾子军	皮凤山	史玉芳
解放军230医院	传染科	张嘉盛	李殿友
	内二科	张 玫	陈玉芬

舒肝灵丸是中药复方制剂,临床上主要用于治疗慢性乙型活动性肝炎。该药由茵陈、

山豆根、柴胡、大黄、青黛、白术等组成。我们临床应用一年共164例收到了较好的效果。