

· 药物与临床 ·

氨基糖甙类的抗菌后效应及新给药方案

郭涛 杨毅 熊方武

(沈阳军区总医院 沈阳 110015)

摘要 本文引述了氨基糖甙类的抗菌后效应,为每日给药一次方案提供了理论依据。新方案通过减少细菌暴露于药物的时间,降低了肾毒性、耳毒性,并推迟了耐药性出现。其疗效则与传统方案相等。研究资料显示,氨基糖甙类采用一日给药一次是可行的,对患者尤其是肾功能不全患者是有益的。

关键词 氨基糖甙类/给药方案;抗菌后效应;耐药性;耳毒性;肾毒性

The postantibiotic effect and new administrative regimen of aminoglycosides

Guo Tao, Yang Yi, Xiong Fangwu

(Shengyang Military General Hospital Shengyang 110015)

ABSTRACT The postantibiotic effect (PAE) is reviewed in this article, which provides theory basis for once-daily administration of aminoglycosides. The new regimen has equally effective as traditional regimens. Also, it may delays the occurrence for postexposure resistance by reducing contact time between the organism and the drug, and reduces nephrotoxicity and ototoxicity that caused by the accumulation of drugs. The data on studies has shown that once-daily administration of aminoglycosides is advisable. Patients, especially the patient with renal dysfunction, may benefit from once-daily administration of aminoglycosides.

KEY WORDS aminoglycosides, postantibiotic effect, postexposure resistance, nephrotoxicity, ototoxicity

氨基糖甙类(aminoglycosides)是由链霉菌和小单孢菌产生或经半合成制取的一类易溶于水的碱性抗生素。这类药物自1944年问世以来,一直被临床用于治疗G⁻菌,肠球菌和葡萄球菌感染。对肾功能正常的病人,常规的给药方法是每8h给药一次,可获较佳的临床疗效。但是其毒副作用(主要是耳毒性、肾毒性)及耐药性问题却严重影响着这类药物的广泛应用。近些年来,氨基糖甙类一日给药一次的新方案曾进行过多项的研究^[1~9],俾使这类药物能更好地发挥其抗菌优势,并降低其毒性。经复习文献,拟对延长氨基糖甙类

给药间隔时间新方案的理论依据及其临床可行性、有效性作一概述。

一、每日给药一次的理论依据

(一)氨基糖甙类的抗菌后效应与给药新方案

近年来的研究表明氨基糖甙类药物对多种常见的G⁻和G⁺菌都具有抗菌后效应(postantibiotic effect, PAE)^[10~12],为临床合理应用氨基糖甙类药物,降低毒副作用提供了依据。

PAE^[1,11,12]是指抗生素的有效浓度使细菌受到抑制,而在抗生素血药浓度降至有效

抑菌浓度以下后的一段相当长的时间内细菌仍处于被抑制状态的作用。

尽管氨基糖甙类于肾功能正常病人的 $t_{1/2}$ 为 2~3h, 但由于氨基糖甙类具有 PAE, 采用每日给药一次的新方案, 仍可取得很好的临床疗效, 而且还会降低其毒性和耐药性。学者们对这种现象提出以下两种设想: (1) 氨基糖甙类的 PAE 可能是由于非杀灭量的药物与细菌核糖体结合而干扰蛋白质的合成而引起的; (2) PAE 是指细菌暴露于这类抗生素后直至恢复核糖体合成蛋白质能力所需要的时间^[1,13], 即对氨基糖甙类敏感的细菌受到药物打击后, 需要经过一段时间才能恢复其繁殖能力和致病作用。当然, PAE 也要受到菌株种类、暴露时间长短、环境因素(如组织内的含氧量、体内与体外)的影响, 血药浓度的影响也不容忽视。

(二) 药物高浓度的效应

Vogelman 等证实氨基糖甙类的杀菌作用及对致病菌的 PAE 都具有浓度依赖性^[14], 即这类药物的杀菌作用随着药物浓度的升高而增强。正是这种由浓度决定的 PAE 和杀菌作用, 为每日一次大剂量给药优于常规给药方案提供了又一种解释。文献认为, 氨基糖甙类药物血药峰值和 MIC 之间存在的大比值是与明确的临床效应相关的, 由于加大剂量所增加的作用可能是 PAE 和血药峰值/MIC 的大比值结合所产生的^[15]。

二、每日一次大剂量给药的意义

(一) 避免耐药性发生

体外试验证实, 传统常用的给药方法会使其经过多次给药后产生的杀菌作用越来越弱。原因是细菌持续暴露于低剂量的这类药物后, 主要通过质粒传导产生钝化酶而产生耐药性。已知的钝化酶有乙酰转移酶、核苷转移酶及磷酸转移酶, 它们分别作用于相关的碳原子上的 NH_2 或 OH 基团, 使之失效。一种氨基糖甙类药物能被一种或多种酶所钝化, 另一方面几种这类药物也能被同一种酶

所钝化。因此, 在不同的氨基糖甙类药物之间存在着不完全的交叉抗药性^[16]。一日一次大剂量给药正好是通过减少微生物和药物的接触时间, 尽量减少钝化酶的形成, 从而降低了给药后产生耐药性的可能性, 使药物的杀菌效果得到加强。

(二) 一日一次给药降低肾、耳毒性

最令人担忧的是氨基糖甙类药物的肾毒性和耳毒性。目前已经清楚, 氨基糖甙类是通过胞饮作用结合到近端肾曲小管细胞中的, 药物在这里抑制了溶酶体磷脂酶和鞘髓磷脂酶, 从而导致溶酶体磷脂病和髓细胞样体的蓄积。如酶抑制状态持续, 最终引起溶酶体膨胀破裂, 释放出细胞内容物, 损害近端肾曲小管^[17]。体内研究表明, 庆大霉素的血药峰值超过 $10\mu\text{g/ml}$, 谷值大于 $2\mu\text{g/ml}$ 时会增加肾毒性的可能性; 谷值超过 $4\mu\text{g/ml}$ 时就会出现耳毒性^[18]。动物实验还显示, 肾皮质的药物浓度与这类药物的吸收量有关, 特别是动物肾皮质对庆大霉素和奈替米星的吸收是可饱和的^[18,19]。尽管血药浓度升高, 也只能使量效关系保持在一定坪值^[19]。动物实验还表明, 妥布霉素和丁胺卡那霉素与肾皮质细胞亲和力比庆大霉素和奈替米星低得多^[20]。实验结果证明, 大剂量少次数给药后, 肾皮质中的药物浓度不会升高。有人对 45 例使用庆大霉素和丁胺卡那霉素的住院病人, 对其不同给药法进行了血药浓度监测, 同时监测肾功能。结果庆大霉素组 16 例 (160mg/d , bid, im, 连用 5d) 血浓度 C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) 4.0 ± 0.9 , 峰值偏低。丁胺卡那霉素组 29 例 (400mg/d , 分为 qd 与 bid, im 和 iv), 血药浓度 \bar{C}_{max} qd 与 bid 分别为 ($\mu\text{g/ml}$): im 组 18.6 ± 2.7 与 8.02 ± 2.0 ; iv 组 17.2 ± 4.0 与 7.2 ± 2.9 , 有显著性差异 ($P < 0.01$)。用药前后肾功能监测均在正常范围^[9]。由于治疗持续时间短, 所以, 氨基糖甙类短时间较高血药浓度的肾毒性比长时间较低血药浓度的要低。这说明氨基糖甙类一日大剂量给药一次确能降低其肾

毒性。

在耳毒性方面,本类药物的耳毒性取决于选用氨基糖甙类中的药物不同及其在耳蜗和外淋巴中的蓄积程度。与上述相同,一日大剂量给药一次,可降低药物在内耳蓄积产生耳毒性的可能性。实验证实,短期较高血药浓度的氨基糖甙类,在兔耳外淋巴不会产生药物蓄积^[21]。研究还发现,肾功不全的病人在使用这类药物后会使其耳毒性加剧。这种耳毒性与肾脏疾病的内在联系说明耳毒性主要是由于药物蓄积,而且主要可能是由于血液中药物谷浓度较高而缓慢渗入内耳淋巴内蓄积所致^[15]。其次才是暴露时间延长。而归咎于短时间较高血药浓度的观点似乎不能成立。

三、每日给药一次方案的可行性

(一)对肾功正常患者的研究

许多研究者对氨基糖甙类每日给药一次的方案与常用的给药方案的疗效、肾毒性和耳毒性进行了临床比较,以评价其可行性。对肾功正常者在日剂量不变情况下,以qd给药为宜,其体内外杀菌活性和疗效均优于多次给药,毒性则可减轻^[8]。Tulkens等^[3]用奈替米星治疗38名年轻盆腔炎患者(两组各19人),同时并用甲硝唑。两组均未出现肾毒性。新方案组无一人听力丧失(250~8000Hz),旧方案组则有2人听力丧失,两组差异并无统计学意义。如将听力范围定为10000~18000Hz,新组中有3人听力丧失,而旧组中则有9人,两组间具有显著性差异。

还有人^[4]用奈替米星治疗2组共141例G⁺菌感染的病人,一组旧法给药(1.3mg/kg,iv,q8h),另一组新法给药(3.9mg/kg,iv,1次/d),二组均并用头孢曲松。结果二组疗效相仿,但如以血清肌酐浓度增加50%作为肾毒性指标,旧组(第9天)出现肾毒性比新组(第12天)快,有显著性差异($P=0.032$)。

(二)对肾功不全患者的研究

对8例肌酐清除率为 42 ± 5 ml/min的老年病人,应用丁胺卡那霉素(11~15mg/

kg,iv,1次/d,治疗药理学研究表明^[22],虽半衰期延长,但无一例出现肾毒性。重要的是,要通过监测,对病人的血药谷值给予调节使之在下次给药前不超过2mg/dl。

还有人^[21]对123例轻中度肾功能损害的患者分二组用庆大霉素治疗(新组4mg/kg,iv,1次/d,旧组1.33mg/kg,iv,q8h)。新组显效率91%,旧组71%,无显著性差异。但血清肌酐浓度升高超过0.5mg/dl者,新组占15%,旧组占24%,差异显著^[21]。表明氨基糖甙类一日给药一次方案对肾功不全患者有利。

四、讨论

(一)氨基糖甙类治疗G⁻菌感染患者,采用一日给药一次的方案对肾功不全患者较为有益。既提高了抗菌效果,又明显降低或推迟了肾毒性、耳毒性的发生,还减少和延缓了耐药性的发生。对肾功能正常的病人来说,二法疗效虽相近,但新方案对病人和医护人员都带来了方便。新方案值得临床推广,国内已有这方面报道^[8,15]。

(二)潜在的肾病、流行性肝病、脱水、联用有肾毒性药物(如强利尿药、两性霉素B、万古霉素等)、以及长疗程、大剂量和近期使用氨基糖甙类等因素可使氨基糖甙类致肾毒性加强;而合并肾损伤,联用或事前应用耳毒性药物(阿斯匹林、襻利尿药、异烟肼、TMP-SMZ)、以及长疗程、大剂量和近期应用氨基糖甙类等因素均可使本类药耳毒性加强。这些因素及高龄老人应引起临床医师和药师们在采用新方案给药时加以足够重视。

(三)对氨基糖甙类清除快的病人来说,延长给药的间隔时间可能会出现测不出任何血药浓度的时间,该段时间可能会超过PAE^[23]。因此,对氨基糖甙类清除快和分布容积大的病人,可能不适用新方案,或至少应增加剂量,才能达到肾功正常者的有效血药浓度。因此,对这类药物开展血药浓度监测是有必要的,我们认为监测其血清谷值较之峰值可能更有实际意义。

(四)氨基糖甙类的新给药方案尽管有一定的临床价值,但研究的样本数还不够大,有的文献还并用了其它药物。因此,有待扩大临床观察,进一步求证其可靠性。

参考文献

- [1] Rodman DP, Maxwell AJ, Mcknight JT. Extended dosage intervals for aminoglycosides. *Am J Hosp Pharm*, 1994;51:2016
- [2] Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991;35:399
- [3] Tulkens PM, Clerckx-Braun R, Dounez J, et al. Safety and efficacy of aminoglycosides once-a-day, Experimental data and randomized, controlled evaluation in patients suffering from pelvic inflammatory disease. *J Drug Dev*. 1988;1(Suppl 3):71
- [4] Ter Braak EW, De Vries PJ, Bouter KP, et al. once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus beta-lactam combination therapy of serious infections; comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. *Am J Med*. 1990; 89:58
- [5] Maller R, Ahrne H, Eriksson I, et al. Efficacy and safety of amikacin in systemic infections when given as a single daily dose or in two divided doses. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 27(Suppl C):21
- [6] Rozdzinski E, Kern WV, Reichle A, et al. Once-daily versus thrice-daily dosing of netilmicin in combination with β -lactam antibiotics as empirical therapy for febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:585
- [7] International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Am J Med*. 1993; 119:584
- [8] 郑法雷,陈兴英. 氨基糖甙类抗生素 1 日 1 次给药法. *中国医院药学杂志*,1990;10:20
- [9] 黄祥,杨永革,杨学军,等. 氨基糖甙类抗生素不同给药法与血药浓度的关系. *中国药理学杂志*,1990;30:224
- [10] Vogelman BS, Craig WA. Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemother*. 1985; 15(Suppl A):37
- [11] Isaksson B, Nilsson L, Moller R, et al. Postantibiotic effect of aminoglycosides on gram negative bacteria evaluated by a new method. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22:23
- [12] 汤光. 有关抗生素的某些新概念. *辽宁药物与临床*, 1995;10:1
- [13] Vogelman B, Gundmundsson S, Turnidge J, et al. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* ,1988;157:287
- [14] Vogelman B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr*,1986; 108:835
- [15] 孙昕,王睿. 氨基糖甙类抗生素用药方案. *中国医院药学杂志*,1994;14:10
- [16] 陈新谦,金有豫主编. *新编药理学*. 第 13 版. 北京:人民卫生出版社,1992,77
- [17] De Broe ME, Guiliano RA, Verpooten GA. Choice of drug and dosage regimen; two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med*, 1986; 80 (Suppl 6B):115
- [18] Giuliano RA, Verpooten GA, Verbist L, et al. IN vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. *J Pharmacol Exp Ther*,1986; 236:470
- [19] Giuliano RA, Verpooten GA, De Broe ME. The effect of dosing strategy on kidney cortical accumulation of aminoglycosides in rats. *Am J Kidney Dis*, 1986; 8:297
- [20] Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, et al. once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther*, 1989;45:22
- [21] Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet*, 1993; 341:335
- [22] Vanhaeverbeek M, Siska G, Herchuelz A. Pharmacokinetics of once-daily amikacin in elderly patients. *J Antimicrob Chemother*, 1993; 31:185
- [23] Rotschafer JC, Zabinski RA, Walker KJ. Pharmacodynamic factors of antibiotic efficacy. *Pharmacotherapy*, 1992; 12(Suppl):64S