

抗生素后效应在临床给药方案中的合理应用

李景苏, 蔡长春, 冯超英

(白求恩国际和平医院药剂科, 石家庄 050082)

[摘要] 抗生素后效应(PAE)的研究,给抗菌药物用药方案的合理制定提供了科学依据,PAE参数提供了更多药物、细菌与机体3者之间作用关系的信息。提示药物在血清和组织浓度低于MIC时仍可抑制细菌生长,使药物的有效性得以延长。临床可根据各类抗菌药PAE的长短,结合药动力学参数,确定新的用药剂量、间隔时间和次数,优化给药方案。降低药物的毒副作用和医疗费用,提高抗菌药物的治疗水平。

[关键词] 抗生素后效应;给药方案;合理应用

[中图分类号] R978.1;R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)01-0058-02

抗生素后效应(post-antibiotic effects,PAE)是指细菌与抗生素短暂接触后,细菌生长受到持续抑制的效应。传统的抗生素临床给药方案主要依据平均抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)与血药浓度半衰期、清除率、组织分布等药动力学参数,强调药物的血药浓度必须超过MIC才能杀灭或抑制细菌生长,当血药浓度低于MIC时应再次给药。对于一些半衰期短、消除速率快的抗生素,大多采用1d多次或持续静脉滴注给药维持体内稳定的血药浓度。PAE参数提供了更多抗生素、细菌与机体3者之间作用关系的信息,提示药物在血清和组织浓度低于MIC时仍可抑制细菌生长,使药物的有效性得以延长。笔者着重对国内抗生素后效应研究和临床给药方案中的应用作一简要综述,旨在为优化临床给药模式,设计更加有效合理的抗生素给药方案提供理论依据。

1 β -内酰胺类药物

β -内酰胺类抗菌药物,对不同种类的细菌,在不同药物浓度下,产生的PAE有很大差别。青霉素类和头孢菌素类对 G^+ 球菌显示较长的PAE,并随药物浓度增加和接触时间延长,PAE也相应延长,但有极值,在5~10MIC,接触2h为最高值,此时杀菌效应便达到饱和。但对 G^- 杆菌的PAE却很短或呈负值^[1]。而碳青霉烯类对 G^+ 球菌和 G^- 杆菌均有明显的PAE,并呈明显的浓度依赖性。在4MIC时PAE延长明显,可达1~3h。但过高浓度并不能使PAE延长。当美罗培南血药浓度 $>75\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,PAE不再延长。伊米培南对金黄色葡萄球菌的PAE在20MIC达最大值(4.5h)^[2]。由于各类药物间的PAE具有差异性,临床对不同细菌引起的感染,选择不同的 β -内酰胺类药物治疗,设计给药方案时要区别对待。对 G^+ 球菌引起的感染,青霉素类和头孢菌素类对其杀菌活性主要依赖于药物浓度与细菌接触的时间,加之有较长的PAE,目前主张适当增加药物的给药剂量,采取快速静脉滴注(1h内滴入),相对减少给药次数(bid),以获得最佳抗菌效果^[3]。对于 G^- 杆菌引起的感染,因 β -内酰胺类(除碳青霉烯类)不具有明显的PAE,最适合给药间隔为血药浓度超过MIC时间,临床仍然应该采用多次给药方法维持血药浓度高于MIC^[4]。碳青霉烯类临床给药不同于其他 β -内

酰胺类药物,在治疗 G^+ 球菌和 G^- 杆菌引起的感染时,国内有报道,亚胺培南对金黄色葡萄球菌的MIC为 $0.125\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,药物浓度在20MIC,接触2h,PAE可达4.5h,静脉滴注每30min 0.5g,其血药峰浓度为 $30\sim 35\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,虽然半衰期仅0.9h,但是因药物浓度相当于480MIC,有效血药浓度可维持8.3h,若使用单剂量0.5g,则给药间隔至少 $>13\text{ h}$,此类药物适当提高首次剂量,采用每天1次给药的治疗方案是可行的^[5,6]。

2 氨基苷类药物

氨基苷类药物对 G^+ 球菌的PAE较小,对 G^- 杆菌的PAE较大,尤其是对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌的PAE更长,可达6h。此类药物具有首次接触效应和明显的浓度依赖效应。PAE持续的时间长短与初始剂量正相关,给药后不同时间AUC与PAE正相关,血峰浓度 C_{max} 与MIC的比率同临床效果正相关^[7]。这些都为临床每日剂量给药1次提供了理论依据。杨福荫等^[8]报道,对35例下呼吸道感染患者采用阿米卡星全日剂量单次给药和常规2次给药方法对照评价,阿米卡星抗菌作用的强弱与剂量呈正比,毒副作用发生率与用药次数呈正比,2次用药曲线下面积及组织排泄率均低于单次给药。孙淑娟等^[9]报道,奈替米星每日1次给药对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷白菌的峰时体内杀菌活性(SBA)均高于每日2次给药,且 $\text{SBA}\geq 1:8$ 与临床治愈率密切相关。王京鹰等^[10]报道,氨基苷类的耳、肾毒性与谷值血药浓度的升高明显相关,因肾皮质和内耳组织细胞对氨基苷类摄取表现为快速摄取、早期饱和、长期蓄积。每日1次给药,可使谷浓度降至 $<2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,减少了药物在肾皮质和内耳的毒性。400例患者中,每日多次给药的耳、肾毒性发生率8.8%,而每日1次给药的耳、肾毒性发生率仅2.3%。可见氨基苷类采用每日1次给药方案既能提高抗菌作用,又能降低和延缓耳、肾毒性的发生,比多次给药方案具备更大的有效性和安全性,具有方便、经济、患者易于接受的优点。

3 喹诺酮类药物

喹诺酮类药物为速效杀菌药,其杀菌作用常在接触细菌15~120min内出现,对 G^+ 球菌和 G^- 杆菌均有明显的PAE且呈浓度依赖关系。环丙沙星、氧氟沙星、培氟沙星、氟罗沙星、洛美沙星的浓度在MIC时,其PAE为1~2h,浓度 $6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,各药的PAE可持续2~5h^[11]。此类药物在体内的体液及各组

[收稿日期] 2003-02-25 **[修回日期]** 2003-06-13

[作者简介] 李景苏(1952-),女,河北石家庄人,副主任药师,大专,从事临床药学工作。

织的运转、分布良好,全部脏器几乎均可获得与血清浓度接近或更高的组织内浓度。这种较高的组织浓度和长的 PAE 是喹诺酮药物治疗取得良好效果的关键。24 h AUC 是决定氟喹诺酮药物治疗的最重要参数。抗菌效果主要取决于药物总量,而不是作用频率,临床静脉应用环丙沙星治疗严重感染 AUC \geq 250 时,可取得最满意疗效,避免细菌耐药。美国 FDA 批准在重症感染时应用环丙沙星的剂量可提高到 $0.8 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[12],国外已对尿路感染和膀胱炎采用口服诺氟沙星 0.8 g、环丙沙星 0.5 g、依诺沙星 0.4 g, qd, 疗程 3 ~ 5 d。目前国内对氟喹诺酮类药物每日 1 次给药方案有争议,有待进一步研究。

4 大环内酯类药物

20 世纪 80 年代后相继开发的罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等新的大环内酯类抗生素,拓展了抗菌谱和胞内杀菌能力,延长了半衰期。如红霉素的半衰期 1.5 ~ 3.0 h,而罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素半衰期分别为 10.5 ~ 11.9, 4.7 ~ 5.9, 27 ~ 41 h,且有好的 PAE 作用。罗红霉素 1 倍 MIC 浓度时对流感嗜血杆菌、化脓性链球菌 PAE 分别为 6.0, 5.0 h,比红霉素大 3 倍。阿奇霉素对肺炎球菌的 PAE 为 3 h,克拉霉素对结核杆菌的 PAE 为 5.5 h,对大环内酯类 PAE 研究发现,药物浓度 \geq MIC 时才会出现 PAE 效应,且在 5 ~ 10 MIC 时 PAE 最长,药物在体内代谢过程中,从峰浓度到低浓度与 MIC 产生叠加的 PAE。大环内酯类药物还能增强中性粒细胞吞噬能力,有免疫协同作用,预测其在感染组织中将会产生较长体内 PAE。因此临床每日 1 次给药同样能收到良好效果^[13]。但对于半衰期和 PAE 较短的红霉素,临床应按半衰期推荐的给药时间间隔给药 (q 8 h),才能使药物浓度高于 MIC。

[参考文献]

- [1] 方翼,王睿. β -内酰胺类药物抗生素后效应研究概况[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(4):170-172.
- [2] 梅开城,刘又宁,方翼,等. 国产美罗培南体外抗菌活性及抗生素后效应[J]. 解放军药学学报,1999,15(5):13-15.
- [3] 胡皓夫. 抗生素静脉给药的间隔时间问题[J]. 中国实用儿科杂志,1998,13(1):39-40.
- [4] 王睿. 抗生素后效应与合理用药[J]. 药物与临床,1999,14(4):30-33.
- [5] 梅开城,王睿. 碳青霉烯类药物抗生素后效应研究概况[J]. 中国新药杂志,1999,8(11):727-729.
- [6] 马季娜,雷振之. 亚胺培南/西司他丁的抗生素后效应及其影响因素的研究[J]. 中国抗生素杂志,1998,23(6):443-448.
- [7] 张沂,王洪武,王睿,等. 阿米卡星的临床药理学与体内抗生素后效应[J]. 中国药理学杂志,2000,35(5):321-323.
- [8] 杨福荫,刘法永,曲晓华,等. 阿米卡星全日剂量单次用药治疗下呼吸道感染的评价[J]. 中国抗生素杂志,1999,24(1):32-34.
- [9] 孙淑娟,李宏健,苏乐群,等. 奈替米星两种给药方案的临床疗效比较[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(5):279-280.
- [10] 王京鹰,李蔚,张媛媛. 氨基苷类抗生素后效应及临床观察(附 400 例报告)[J]. 中国医师杂志,2000,2(7):434-435.
- [11] 雷军,王浴生. 氟喹诺酮类药物每日 1 次疗法[J]. 国外医药抗生素分册,1996,17(1):56-57.
- [12] 何礼贤. 应用药代动力学/药效学原理指导肺部感染的抗菌治疗[J]. 医药导报,2001,20(1):13-14.
- [13] 刘庆峰. 大环内酯类药物的抗生素后效应[J]. 国外医药抗生素分册,1997,18(3):229-231.

口服诺氟沙星给药方案分析

孟祥锐,张晓曼

(内蒙古包头钢铁公司第三职工医院药械科,014010)

[摘要] 目的:找出诺氟沙星 3 种给药方案中最高稳态血药浓度与平均抑菌浓度(MIC)的比值,选择最佳给药方案。方法:运用药动学和抗菌后效应理论对各种给药方案进行计算。结果:诺氟沙星片 0.4 g, bid, po 优于 0.1 或 0.2 g, tid, po。结论:随着耐药菌的逐年增加,给药方案也应相应调整。

[关键词] 诺氟沙星;口服;给药方案

[中图分类号] R969.3;R978.11

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)01-0059-02

在处方调查与分析工作中笔者发现,临床医师对诺氟沙星片的给药方案与某些药物手册不同,各药物手册推荐的给药方案亦不一致。常见的有 0.1 或 0.2 g, tid, po 及 0.4 g, bid, po 3 种方案。为探讨哪种方案更合理,用药动学方法进行了如下计算。

1 口服诺氟沙星 0.1 或 0.2 g, tid, po 的最高稳态血药浓度

诺氟沙星的药动学参数为: $t_{1/2}$ 3.5 h, K 0.198 h^{-1} ^[1], F 0.4,

士,主要从事药剂学工作。

T_{\max} 1.2 h, 由 T_{\max} 和 K 可算出 K_a 为 2.09 h^{-1} , 由口服 400 mg 后 $AUC < 8 \text{ h} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 可算出 $V_d = FX_o / AUC \times K = 0.4 \times 400 / 7.99 \times 0.198 = 101 \text{ L}$ ^[2]。成人空腹口服 400 mg, C_{\max} 为 1.01 ~ 1.55 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[3], 用上述药动学参数计算, $C_{\max} = FX_o \times e^{-kT_{\max}} / V_d = 0.4 \times 400 \times e^{-0.198 \times 1.2} / 101 = 1.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 正好在 1.01 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 1.55 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间,看来这组药动学参数值可粗略作为大多数人的平均值使用。用这组药动学参数计算, 0.1 和 0.2 g 诺氟沙星片, tid, po, 最高稳态血药浓度 ($C_{\max, ss}$) ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分

[收稿日期] 2003-01-18

[修回日期] 2003-02-20

[作者简介] 孟祥锐(1961-),男,辽宁营口人,副主任药师,学