

氨基苷类抗生素不同给药方案的血药浓度及肾功能变化

袁 成 曹晓芝¹ 朱丽青 王景祥 贾 暖²(济南 250031 济南军区总医院药理科;¹ 山东建材工业学院医院;² 第二军医大学研究生队)

摘要 目的:观察3种氨基苷类抗生素庆大霉素(GTM)、丁胺卡那霉素(AMK)和乙基西羧霉素(NTM)在日剂量相同时 bid 和 qd 给药法时的血药浓度和肾功能变化。方法:62例应用3种抗生素的住院病人在不同给药方法时,采用荧光偏振免疫或 HPLC-IPD 测定其血清药物浓度,同时观察其肾功能。结果:日剂量相同时 bid 法给药时3种药物的血药浓度峰值均明显低于 qd 法给药时($P < 0.01$),而谷浓度相反;qd 法对 Cr 和 BUN 几乎无影响,而 bid 法则使发生显著性变化。结论:qd 给药法可提高氨基苷类抗生素的抗菌效果,并可降低肾毒性。

关键词 氨基苷类抗生素;血药浓度;肾功能

The relationship between serum concentration and the kidney function change for 3 aminoglycosidic antibiotics with different administration

Yuan Cheng(Yuan C), Cao Xiaozhi(Cao XZ), Zhu Liqing(Zhu LQ), et al (General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the relationship between serum concentration and the kidney function change for 3 aminoglycosidic antibiotics - gentamicin (GTM), amikacin (AMK) and netilmicin (NTM) with different administration. **METHODS:** 62 inpatients were given 3 drugs, and the therapeutic drug's concentrations were monitored with a TDx and HPLC-IPD method. The kidney function was also monitored. **RESULTS:** The results showed the serum drug's concentration peak value was marked lower in divided 2 times than 1 time in & ivd for 5 days ($P < 0.01$) and the valley value was opposite to peak value. Kidney function, Cr and BUN had almost no changes in divided 1 time but they had marked rised in divided 2 times. **CONCLUSION:** The result indicated that 1/d administration method may raise the antibiotic effects and reduce the nephrotoxic actions of aminoglycosidic antibiotics.

KEY WORDS aminoglycosidic antibiotics, serum drugs concentrations, kidney function

庆大霉素(gentamycin, GTM)、丁胺卡那霉素(amikacin, AMK)是氨基苷类抗生素中应用最广泛的品种,乙基西羧霉素(netilmicin, NTM)是近年该类抗生素中应用较多的品种,这几种药物用药后达到的血药浓度与临床疗效间有一致关系^[1]。但迄今未有可靠的方法防止或预测该类药物的耳、肾等毒性。近年临床多主张 qd 的给药方法以代替 bid 给药法,并认为疗效可靠且耳、肾毒性下降^[2],但关于这方面的临床资料和药动学资料还较缺乏。我们对应用 GTM, AMK 和 NTM 的病人测定不同给药方法时的血药浓度,并观察用药前后的肾功能,为临床合理应用该类药物提供依据。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器

硫酸 GTM 注射液(济南永宁制药公司, 960710), 硫酸 AMK 注射液(齐鲁制药厂, 9608091), 硫酸 NTM 注射液(青岛第二制药厂, 961203); 荧光偏振免疫分析仪、GTM 和 AMK 试剂盒(Abbott 公司), 高效液相色谱仪(Waters 公司), NTM 标准对照品(山东医学科学院), 全自动生化分析仪(P&E 公司), 实验中所用试剂均为 HPLC 纯或 GR 纯。

1.2 受试病人

袁成, 35 岁, 1984 年毕业于第二军医大学, 副主任药师, 主要从事临床药理学工作

本院呼吸内、肾内及血液科等住院感染病人 62 例,男 33 例,女 29 例,年龄 $38 \pm 10(21 \sim 57)$ 岁,体重 $63 \pm 8(55 \sim 79)$ kg,肾功能检查无异常,无其他脏器疾病,1 周内未服用其它药物,女性为非妊娠或哺乳者并不服用避孕药。病人按给药方案随机分组。

1.3 给药与取样

GTM 组:160mg/d, im, bid 者 7 例、qd 者 8 例。AMK 组:400mg/d, im, bid 者 9 例、qd 者 8 例;400mg, ivd, bid 和 qd 者各 8 例。NTM 组:4mg/(kg·d), ivd, bid 和 qd 者各 7 例。各组均在连续用药至第 5 天时,于给药后 1h 及下次给药前取上肢静脉血供测定, GTM 组和 AMK 组取 1ml, NTM 组取 2ml。各组于治疗前和第 5 天给药后取上肢静脉血测定血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)。

1.4 样品测定

1.4.1 GTM 和 AMK:血样经离心后分离血清,用荧光偏振免疫分析仪及 GTM 和 AMK 试剂盒按操作规程测定。

表 1 患者在不同药物、不同给药方法的血药平均峰、谷浓度(mg/L)($\bar{x} \pm s$)

药物	给药方法	给药剂量	bid			qd		
			例数	C_{max}	C_{min}	例数	C_{max}	C_{min}
GTM	im	160mg/d	7	3.87 ± 1.05	0.48 ± 0.31	8	$7.68 \pm 0.96^{*1}$	
AMK	im	400mg/d	9	7.73 ± 1.68	0.64 ± 0.35	8	$17.9 \pm 1.89^{*1}$	<0.05
AMK	ivd	400mg/d	8	7.36 ± 2.30	0.45 ± 0.25	8	$17.5 \pm 4.07^{*1}$	<0.05
NTM	ivd	4mg/(kg·d)	7	8.89 ± 1.22	0.38 ± 0.24	7	$20.0 \pm 3.52^{*1}$	$0.35 \pm 0.24^{*2}$

注: *1 与 bid 组相比 $P < 0.01$; *2 与 bid 组相比 $P > 0.05$

2.4 Cr 和 BUN 血清浓度:在给予 3 种药物后, bid 时均使病人 Cr 和 BUN 明显上升($P < 0.01$ 或 $0.02 < P < 0.05$),表明氨基苷类药物 bid 给药将导致肾功能的下

表 2 病人给药前后 Cr 和 BUN 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	给药方案	Cr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
		用药前	用药后	用药前	用药后
GTMim	bid	54.6 ± 10.8	$74.5 \pm 23.5^{*1}$	4.5 ± 1.3	$5.2 \pm 1.6^{*2}$
	qd	55.9 ± 13.5	$52.6 \pm 14.6^{*3}$	4.5 ± 1.4	$4.7 \pm 1.2^{*3}$
AMKim	bid	59.8 ± 11.8	$63.2 \pm 15.3^{*1}$	4.7 ± 1.0	$5.6 \pm 1.3^{*1}$
	qd	56.3 ± 17.1	$55.5 \pm 12.0^{*3}$	5.0 ± 2.1	$5.1 \pm 1.6^{*3}$
AMKiv	bid	52.1 ± 13.3	$76.6 \pm 10.7^{*1}$	4.5 ± 1.2	$5.3 \pm 1.5^{*2}$
	qd	55.6 ± 17.3	$60.4 \pm 15.0^{*2}$	5.3 ± 1.2	$5.5 \pm 1.7^{*3}$
NTMiv	bid	48.5 ± 11.1	$59.0 \pm 14.3^{*1}$	4.3 ± 1.3	$4.3 \pm 1.5^{*3}$
	qd	50.7 ± 15.0	$49.1 \pm 10.3^{*3}$	4.8 ± 1.3	$4.5 \pm 1.5^{*3}$

注:与用药前相比, $^{*1}P < 0.01$, $^{*2}0.02 < P < 0.05$; $^{*3}P > 0.05$

氨基苷类抗生素 im 吸收迅速,有效血药浓度 GTM 为 4~8mg/L, AMK 为 15~25mg/L。一般临床均按 bid 法给药,由本实验可见, bid im 给药时, GTM 血药浓度峰值为 $2.90 \sim 5.68(3.87 \pm 1.05)$ mg/L, AMK 为 $4.83 \sim 10.13(7.73 \pm 1.68)$ mg/L,均未达到有效浓度。即使是

1.4.2 NTM:血样经离心后分离血清,按作者建立的 HPLC-IPD 法^[3]进行测定。

1.4.3 Cr 和 BUN:血样经离心后分离血清,用全自动生化分析仪进行测定。

2 结果

2.1 GTM 血药浓度

im 时 qd 给药比 bid 给药时血清药物峰浓度显著增加($P < 0.01$),由 3.87 ± 1.05 mg/L 上升至 7.68 ± 0.96 mg/L,而谷浓度正相反, qd 给药时谷浓度几乎均已低于检测下限,结果见表 1。

2.2 AMK 血药浓度

不论 im 还是 ivd 时 qd 给药比 bid 给药时血清药物峰浓度显著增加($P < 0.01$),谷浓度相反, qd 给药时谷浓度几乎均已低于检测下限,结果见表 1。

2.3 NTM 血药浓度

ivd 时 qd 给药峰浓度明显高于 bid($P < 0.01$),但谷浓度 qd 与 bid 结果无显著性差异($P > 0.05$),结果见表 1。

降,但 NTM 未导致 BUN 的明显改变; qd 时则 Cr 和 BUN 均未发生明显改变($P > 0.05$)。结果见表 2。

3 讨论

AMK 和 NTM 在 ivd 给药时, bid 给药也同样使峰浓度达不到有效浓度,如 AMK 的峰浓度为 $4.22 \sim 11.62(7.36 \pm 2.30)$ mg/L, NTM 为 $7.08 \sim 10.69(8.89 \pm 1.22)$ mg/L。可见 bid 给药方案的不合理。

近年来研究发现,氨基苷类抗生素给药次数对其

杀菌活力、疗效和毒性反应有显著影响,尤其是对肾功能的影响。实验结果发现,在日剂量相同时,qd 法对 Cr 和 BUN 几乎无影响,而 bid 法则使其发生显著性变化,虽然这种变化未超出正常范围。由于氨基苷类抗生素具有剂量依赖性,即临床抗菌效应更依赖于峰浓度,而谷浓度则于耳、肾毒性密切相关^[4],故 qd 法的高峰浓度低谷浓度正好使该类药物扬长避短,并且近年研究也表明,氨基苷类抗生素具有较强的后效应^[5,6],提出该类物质不必始终保持较高血药浓度,并可以适当延长给药间隔,且以 im 给药为好。本实验初步表明,氨基苷类抗生素 qd 法给药值得进一步研究,并在体内药物监测条件下在临床应用,以保证用药的安全有效。

致谢:本院检验科李仕国主管技师帮助测定 Cr 和 BUN,特此感谢。

参考文献

- 1 郭瑞臣,傅平主编.现代临床药理学.赤峰:内蒙古科学技术出版社,1995:121.
- 2 郑法雷,陈兰英.氨基苷类抗生素 1 日 1 次给药法.中国医院药学杂志,1990,10(1):20.
- 3 袁成,王景祥,薛作英.头孢拉定对奈替米星药代动力学的影响.中国临床药理学与治疗学杂志,1997,2(2):111.
- 4 戴自英.实用抗菌药理学.上海:上海科学技术出版社,1992:174.
- 5 Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. Scand J Infect Dis, 1991, 41(6):433.
- 6 Spivey JM. The postantibiotic effect. Clin Pharm, 1992, 11(10):865.

收稿日期:1997-10-10