

抗菌药物后效应对临床抗感染治疗的指导意义

郭海新,吴兹景(浙江省洞头县人民医院,浙江 洞头 325700)

摘要:目的 探讨抗菌药物后效应的临床指导意义。方法 结合文献,归纳并综述。结果 应用抗菌药物后效应理论能科学地指导感染性疾病的治疗,设计临床治疗方案,合理地使用抗菌药物。结论 抗菌药物后效应对临床合理用药具有重要的指导作用。

关键词:抗菌药物后效应;治疗方案

中图分类号:R917.795

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2003)01-0075-02

The clinical instructive significance of post-antibiotic effect in anti-infectious treatment

GUO Hai-xin, WU Zi-jing (The Peoples Hospital of Dongtou County, Dongtou 325700, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To discuss the clinical instructive significance of Post-Antibiotic Effect (PAE). **METHOD** According to the reference and the significance, The PAE were reviewed. **RESULTS** PAE could instruct scientifically the treatment of anti-infectious diseases, designing therapeutic schemes and rationally antibiotics. **CONCLUSION** PAE has important instructive action in rational medication.

KEY WORDS: post-antibiotic effect; therapeutic scheme.

抗菌药物后效应(post-antibiotic effect, PAE)系指细菌和

抗菌药物短暂接触,当药物被清除后,细菌生长仍受到抑制

的效应,它对指导临床制订合理的给药方案具有积极的导向作用。

1 β -内酰胺类

体内外实验证明^[1],本类药物如青霉素、头孢菌素及万古霉素仅对 G^+ 球菌如金葡菌呈现后效应,PAE 约 1.5 ~ 3.5 h,对 G^- 菌的 PAE 非常短或无。其杀菌活性主要依赖于药物与细菌接触时间,与血药浓度无明显的依赖性,但其 PAE 为部分浓度依赖性^[2]。青霉素类一般半衰期短,消除速率快,其疗效与血药峰值有关,采用持续缓慢静滴,峰值大多低于 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。目前多主张快速静滴给药,即每日总量加入 100 ~ 200 mL 溶液中,于 30 ~ 60 min 快速滴入。采用这种大剂量少次间隔给药能迅速杀灭细菌,延长细菌抑制状态,经受了非致死性损伤的细菌很难快速恢复活力。唐荣福等^[3]在给小鼠敏感金葡菌感染治疗中,比较了两种青霉素给药方案,发现在给药总量相等时,qd 与 bid 给药效果相似,但 qd 给药减少了给药次数及不良反应发生的机会,同时也可降低医疗费用。这可能与青霉素对金葡菌呈现明显的 PAE,可以适当延长给药间隔时间有关。然而对于无明显 PAE 的头孢菌素类(头孢曲松钠除外),当血药浓度低于 MIC 时细菌即可与对照组一样的生长速度而繁殖,导致治疗失败。因此本类药物最适给药间隔为:超过 MIC 的时间。要想延长给药间隔时间依赖药物半衰期的延长(如加用丙磺舒)。

2 氨基糖苷类

本类药物对大部分 G^- 菌均有明显 PAE,且体内试验比体外试验测得的时间更长,且呈明显的浓度(剂量)依赖关系^[1],且在一定剂量范围内并不因剂量的加大而增加肾毒性。PAE 试验证实^[4],三种氨基糖苷类抗生素对绿脓假单胞菌的 PAE 随接触次数增多而减少,随接触浓度增大而延长。其抗菌效力与剂量成正比,而不良反应与用药次数成正比。而且本类药物在 MIC 以上时对大部分敏感菌能产生致死性损伤^[5]。PAE 药效学研究认为^[5],本类药物首次接触的杀菌作用在很大范围内呈剂量依赖性,最大杀菌活性取决于高的初始浓度,这样有一个高而长的清洗期,所产生的 PAE 可防止细菌再生长。据此设计了本类药物给药间隔为 qd。临床报道的结果也与此设计方案相符合。Prins JM 等^[5]应用庆大霉素治疗严重感染患者的实验表明,qd 给药方案同样取得很好疗效,而毒性比 tid 要小。Maller 等比较丁胺卡那霉素 qd 与 bid 给药方案,亦获得类似的结论^[5]。

3 氟喹诺酮类

新氟喹诺酮类药物对临床常见致病菌具有良好的抗菌活性,且多数有较长的 PAE,且具明显的浓度依赖性。临床多采用每日 1 ~ 2 次的给药方案也基于此。环丙沙星(CPFX)对金葡菌及多种 G^- 菌的 PAE 达 1 ~ 4 h^[1]。尤其是氟洛沙星(FLRX)^[6]对常见的四种致病菌接触 1 h (4 MIC),即可显示 3 ~ 4 h PAE,且对大肠杆菌的 PAE 长于金葡菌。体内试验表明 FLRX 给药 12 h 后,血药浓度仍等于

或高于大多数致病菌 MIC,提示 FLRX 在体内可获得较长的 PAE,据此,可采用 qd 给药。本类药物尿中杀菌浓度大多可维持 48 h 以上,故临床对单纯的膀胱炎患者可采用 qd 给药。本类药物 CPFX,氧氟沙星,司帕沙星在抗分支杆菌方面被推荐为 qd 给药,已体现出良好的优越性^[4]。

4 其它

体内试验表明^[1],红霉素对 3 种常见 G^+ 球菌的 PAE 达 4.2 ~ 6.8 h,对金葡菌最长 PAE 为氯林可霉素,达 7.1 h。四环素对 3 种常见 G^+ 菌达 4.1 ~ 4.7 h,它们的 PAE 与剂量也有明显的正相关。罗红霉素在 5 ~ 10 MIC 时,对金葡菌的 PAE 达 2.5 ~ 5.2 h,由于其半衰期长,同样日剂量 qd 与 bid,疗效相同^[4]。异烟肼对结核菌的 PAE 可达数日,且由于结核分枝杆菌比较缓慢的复制率,因此,抗结核药物间隔给药和每日给药同样有效。

5 小结

近年来认识到,多种通过抑制细菌细胞内蛋白质或核酸合成的抗菌药物,特别是氨基糖苷类及氟喹诺酮类在 MIC 以上的浓度对多种 G^- 菌作用后,与药物脱离接触一段时间内,仍保持有抗菌药物后效应(PAE),依菌种及药物的品种、浓度、接触时间不同,PAE 的时间可由 1.4 ~ 7.5 h 不等。过去认为药物只有维持在 MIC 以上才有抑菌作用,用药间隔完全是依赖有效血药浓度、半衰期、清除率等药动学参数,而忽略了药物对细菌生长繁殖规律的影响以及人体免疫机制的重要作用,由于 PAE 现象的发现,已发生了根本性的动摇。对 PAE 较长的药物作间隔给药,其疗效不逊于甚至优于连续低剂量给药,这为给药方案的设计提供了新的参数,然而,对于干扰细菌细胞壁合成的 β -内酰胺类抗生素,除对金葡菌有 PAE 外,对多数 G^- 均无 PAE,它的给药间隔必须取决于血药浓度高于 MIC 的时间,一旦低于 MIC 后延迟给药,可致抗感染治疗的失败。故建议临床进行抗感染治疗时应借鉴 PAE 理论,以便更好地发挥抗菌药物的临床疗效。

参考文献

- [1] 王浴生. 抗生素后效应及临床意义[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 8, 21(4): 306.
- [2] 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): 171.
- [3] 唐荣福, 于星, 尹武华. 青霉素两种不同给药方法的比较研究[J]. 中国药房, 1997, 8(4): 163.
- [4] 宁美诚, 王开翔. 抗菌药物后效应与临床合理用药[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(4): 238.
- [5] 王艳. 氨基糖苷类药物的抗生素后效应研究概况[J]. 中国药房, 1999, 10(5): 235.
- [6] 王睿, 方向群, 刘皈阳, 等. 氟罗沙星体内外抗菌活性及抗生素后效应研究[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 33(10): 620.

收稿日期: 2001-09-24