

Aminoglycoside 治療監測

一. 臨床用途與適應症

二. 藥理作用機轉

三. 藥物動力學參數及 TDM 資訊

四. 用法與劑量

4.1 起始劑量

4.2 劑量調整

4.3 一天一次給藥之禁忌

4.4 一天一次之給藥優點

五. 血中濃度監測

5.1 理想治療濃度

5.2 藥物濃度監控原因

5.3 抽血時間 (sample time)

5.4 常用藥物動力計算公式

六. 影響血中濃度的因素

6.1 疾病-藥物

6.2 藥物-藥物

七. 副作用

7.1 劑量相關

7.2 特異體質

八. 過量/毒性處理

九. 醫護人員注意事項

十. 參考文獻

一、臨床用途與適應症^{1,2}

Aminoglycoside 是目前治療 G(-)所造成嚴重感染的主要藥物，這些革蘭氏陰性菌包括有綠膿桿菌 (*pseudomonas aeruginosa*)、大腸桿菌 (*E coli*)及腸道菌 (*Enterobacter*)。所有 aminoglycoside 均屬於殺菌性藥物，因藥理機轉需要氧氣傳送，所以此類藥物僅對好氧菌有效，而對厭養菌無效。常用 aminoglycoside 的藥品為 amikacin、gentamycin、tobramycin 及 streptomycin 臨床可用在新生兒敗血症，中樞神經系統的嚴重感染 (腦膜炎)，敗血症，尿路感染，呼吸道感染，腸胃道感染，腹膜炎或骨盆腔感染，皮膚、骨、軟組織感染，燙傷感染。而這類藥品當中 streptomycin 通常可用於治療結核病 (*tuberculosis*)、鼠疫 (*plague*)、兔熱病 (*tularemia*) 以及合併 penicillin 治療因 *streptococcus viridans* 而導致的心內膜炎。口服之 neomycin 可以用在胃腸道外科手術預防性之使用及肝昏迷之病人。

二、藥理作用機轉^{1,2}

Aminoglycoside 的殺菌作用機轉主要是抑制細菌蛋白質的合成，此類抗生素需要有氧氣之傳送才能將藥物運輸至細胞膜內。然後 aminoglycoside 再與細菌的 30 S 核糖體結合，進而干擾核糖體之組合或引起 30 S 核糖體基因密碼錯亂，因為阻礙聚核糖體 (*polysome*) 分離及聚合的作用，而將聚核糖體耗盡。Aminoglycoside 可以增加 β -lactam 抗生素的治療效果，主要原因是後者的作用是抑制細菌細胞壁之合成，使得 aminoglycoside 可以更容易進入細菌內作用。Neomycin 會降低腸道中形成氨的細菌 (*ammonia forming bacteria*)，因此可減少血中的氨含量，這項作用可應用在改善肝昏迷患者之神經反應。

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊 (所有的 aminoglycoside)³

年齡	清除率 (L/hr/kg)	分佈體積 (L/kg)	半衰期 (hr)	到達穩定狀態之時間
新生兒 (≤4 weeks)	0.05 ± 0.01	0.45 ± 0.1	6 ± 2	20-40 hr
嬰兒 (>4 week-1 year)	0.10 ± 0.05	0.40 ± 0.1	4 ± 1	15-15 hr
孩童 (>1-≤13 years)	0.13 ± 0.03	0.35 ± 0.15	1.5 ± 1	3-12 hr
青少年 (>13-≤18 years)	0.11 ± 0.03	0.30 ± 0.1	1.5 ± 1	3-12 hr
成人 (>18-≤60 years)	0.08 ± 0.03	0.30 ± 0.13	0.45 ± 0.1	5-15 hr
老年人 (>60 years)	0.06 ± 0.03	-	3.5 ± 2	8-30 hr
腎衰竭	-	-	40-60	8-12 days
腹膜透析	-	-	10-20	
血液透析	-	-	5-8	

四、用法與劑量

4.1 起始劑量^{1, 2, 4}

Aminoglycoside	一天多次(MDD) 起始劑量 (mg/kg)	一天一次(OD) 起始劑量 (mg/kg)
Gentamicin Tobramycin	1.5-2	5
Amikacin Kanamycin Streptomycin	5-7.5	15
Netilmicin	1.3-3.25	6.5
Neomycin-oral	胃腸道外科手術預防性使用： 每小時口服 1 gm，連續給予 4 小時後，再每 4 小時 1gm，連續給予 24 小時。 肝昏迷： 4-12 gm/day po	

MDD: Multiple daily dose

OD : Once daily dose

4.2 劑量調整(依照病人之腎功能調整)

4.2.1 傳統劑量之調整^{1, 2}

病人腎清除率調整劑量 = 正常的起始劑量×下列表格中的百分比，

並且依照下列表格選擇給藥間隔。

CrCl (ml/min)	給藥間隔(小時)		
	8	12	24
90	84 %		
80	80 %	91%	
70		88 %	
60		84 %	
50		79 %	
40		72 %	92 %
30			86 %
25			81%
20			75 %
17			70 %
15			67 %
12			61 %
10			56 %
7			47 %
5			41 %
2			30 %

4.2.2 一天一次劑量之調整(mg/kg/q24h)^{2, 4}

Aminoglycosdie	Clcr (ml/min)			
	> 80	60-80	40-60	30-40
Gentamycin/Tobramycin	5.1	4	3.5	2.5
Amikacin/Streptomycin	15	12	7.5	4
Isepamicin	8	8	8	8 (q48h)
Netilmicin	6.5	5	4	2

4.3 一天一次給藥之禁忌^{3, 5, 6}

1. 急性或慢性腎衰竭之病人($\text{Clcr} < 20 \text{ ml/min}$ 或透析之病人)
2. 腹水之患者
3. 燒傷之病人(面積 $> 20 \%$)
4. 囊腫性纖維化(Cystic fibrosis)
5. 懷孕

4.3 一天一次給藥之優點^{3, 5, 6}

1. 有最大的最高濃度/最小抑制有效濃度之比率，因此具備有較高之殺菌值。
2. Aminoglycoside 具有抗生素後期(post-antibiotic)效應可以對抗需氧的革蘭氏陰性菌，所以即使濃度低於最小抑制有效濃度仍然具有抑制細菌生長之作用。
3. 對於腎小管再回收及內耳之毒性較小，因為在相關的低濃度下已達到飽和，所以在較大最高血中濃度並不會增加其毒性。
4. 1993 年 Lancet 曾發表過傳統給藥及一天一次的給藥方式對病人腎毒性之影響，分別以肌酸酐、鈉離子排泄部分、尿液中 NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase)濃度及 β -microglobulin 排泄部分作為腎毒性之指標。實驗結果顯示一天一次的給藥方式病人鈉離子排泄部分及尿液中 NAG 濃度比傳統給藥之方式還低，而影響肌酸酐及 β -microglobulin 之排泄情形則是與傳統方式相同⁶。(見下表)

—	OD (n = 27)	TD (n = 27)	p
No with rise in creatinine*	5/27 (18.5%)	4/27 (14%)	NS
Rise in FENa†	0.27 (0.27)	0.86 (1.17)	< 0.05
Rise in urinary NAG excretion‡	40.83 (37.1)	89.8 (68.4)	< 0.05
Rise in FE β_2 M§	18.3 (28.5)	19.1 (62.2)	NS

Mean (SD) shown, unless otherwise indicated.

*Serum creatinine (Cr) $> 45 \mu\text{mol/L}$.

†FENa = $\text{Na}(\text{urine}) \times \text{Cr}(\text{serum}) / \text{Na}(\text{serum}) \times \text{Cr}(\text{urine})$, rise = (maximum FENa – minimum FENa)/minimum FENa.

‡Rise = (maximum NAG/Cr – minimum NAG/Cr)²/minimum (NAG/Cr).

§FE β_2 M = fractional excretion of β_2 -microglobulin (β_2 M) (urine) $\times \text{Cr}(\text{serum}) / \beta_2\text{M}(\text{serum}) \times \text{Cr}(\text{urine})$, rise = (maximum FE β_2 M – minimum FE β_2 M)/minimum FE β_2 M.

五、血中濃度監測^{2, 3, 4}

5.1 理想治療濃度

Aminoglycoside	起始劑量 (mg/kg)	預期最高血中濃度 (µg/mL)	預期最低血中濃度 (µg/mL)
Gentamicin	MDD: 1.5-2	4-10	1-2
Tobramycin	OD: 5	16-24	< 1
Amikacin	MDD 5-7.5	15-30	5-10
Kanamycin Streptomycin	OD: 15	56-64	< 1
Netilmicin	MDD: 1.3-3.25	4-12	1-2
	OD: 6.5	23-30	< 1

MDD: Multiple daily dose

OD : Once daily dose

5.2 藥物濃度監控原因^{2, 3}

Aminoglycoside 若不易從腎臟排除容易在體內堆積而造成毒性，這些毒性包括有可逆性之腎毒性、不可逆性之耳毒性及較少發生之神經阻斷作用。Aminoglycoside 造成腎毒性之機轉主要是抑制近端小管細胞內之磷酸脂酶進而減少腎絲球之速率，通常其毒性發生在至少治療一週後。當停用 aminoglycoside 時，腎毒性之症狀會立即緩解。但是耳毒性確不同於腎毒性，一旦發生就會造成病人永久性的聽力喪失。臨床上評估耳毒性之發生有幾個困難點：(1)典型的聽力喪失會影響高頻率之聽力，因此在臨床上並不容易發現；(2)沒有一套普遍性且標準化之方法定義藥物引起耳毒性；(3)臨床上要評估住院病人之內耳前庭功能是否不良是很困難的。在整個治療期間除了監控病人之血中濃度之外，每三天就要評估病人之腎功能(監控病人 BUN、Scr 及每天尿量)及病人之聽力直到病人停用或是病人腎功能良好、沒有併用其他增加腎毒性或耳毒性之藥物及沒有危急性疾病(例如：ICU 之病人)時則可以停止監測。

5.3 抽血時間 (sample time)^{3,5}

Aminoglycoside 之抽血時間基本上依照給藥之方法不同而有所不同，主要可以分成兩種：

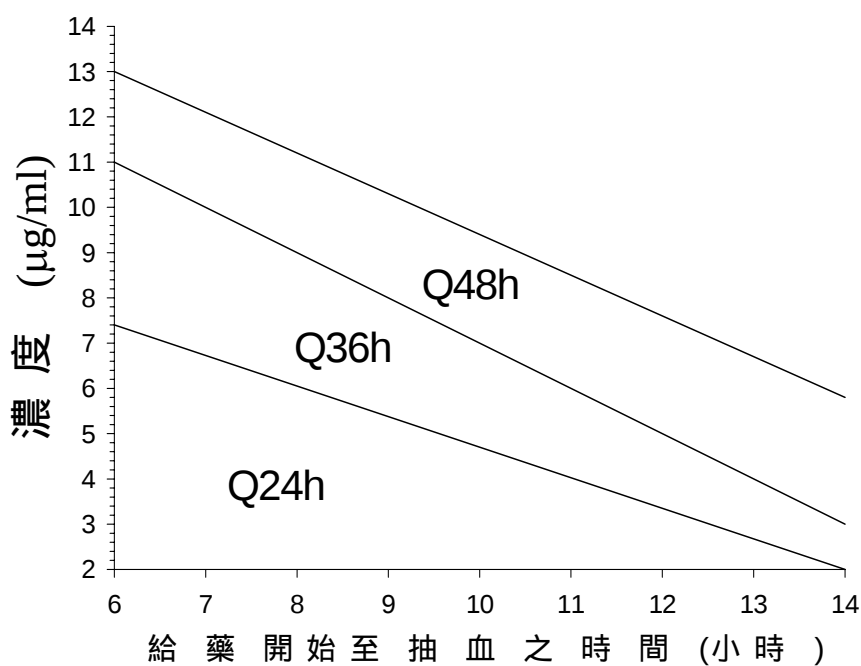
1. 傳統給藥方式之抽血時間(一天多次給藥)³

- (1) 正常或穩定腎功能之患者 - 可以在第三個給藥劑量以前及給完藥後之 30 分鐘抽血，這樣就可以收集到完整的最高及最低血中濃度。
- (2) 腎功能不穩定或嚴重腎衰竭之病人 - 在起始劑量後觀側兩個時間點之血中濃度，再依照不同的維持給藥間隔作採血：(如下列表格)

給藥間隔	抽血之時間點(起始劑量後)
Q8h	1, 5
Q12h	1, 5, 8
Q24h	2, 12

2. 一天一次給藥之抽血時間⁵

- (1) 在第一次給藥後之 8-10 小時內採血
- (2) 依照所測出之濃度調整其給藥間隔 (如下圖)



5.4 常用藥物動力計算公式^{3, 7}

$$\text{IBW male} = 50 + 2.3 \times [(\text{cm}/2.54) - 60]$$

$$\text{IBW male} = 45.5 + 2.3 \times [(\text{cm}/2.54) - 60]$$

$$\text{AdjBW} = \text{IBW} + 0.4 (\text{TBW} - \text{IBW})$$

$$\text{Clcr male} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{Kg}}{72 \times \text{Scr}}$$

$$\text{Clce female} = \text{estimated Clcr male} \times 0.85$$

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

$$k = \ln (C_{p2}/C_{p1})/\Delta T$$

$$C_{\text{max extrapolated}} = C_p \text{ measured} / e^{-kt} \quad (t = \text{time since end of infusion})$$

$$C_{\text{min extrapolated}} = C_p \text{ measured} / e^{-kt} \quad (t = \text{time until start of next infusion})$$

$$\tau = -1/k \times [\ln (\text{desired trough} / \text{desired peak})] + t$$

t - 輸注時間；τ - 給藥間隔

$$\text{New dose} = k \times V_d \times \text{desired peak} \times (1 - e^{-k\tau} / 1 - e^{-kt})$$

六、影響血中濃度的因素^{1, 2, 3, 8}

6.1 疾病-藥物

病人狀態	影響 aminoglycoside 之情形
腹水及胰臟炎	增加約 25 % 的分佈體積
嚴重疾病狀態	增加 25-50 % 分佈體積(超過正常人)及清除率
生產後	增加分佈體積，應計算病人的 IBW
手術後或使用人工呼吸器	增加分佈體積
燒傷	增加清除率或縮短半衰期
肥胖	減少分佈體積，應使用 AdjBW 作換算
囊泡性纖維症	增加分佈體積或清除率
血液或腹膜透析	縮短半衰期及增加清除率
明顯的動脈管病變	增加 13 % 體積及減少 11 % 之清除率
硬化	肝硬化及敗血症之病人與非肝硬化之病人相比，只有 40 % 體積及 38 % 清除率。

懷孕	Aminoglycoside 會造成胎兒的傷害(例如：streptomycin 及 kanamycin 引起的耳毒性)。雖然目前還未知 amikacin、gentamycin、netilmicin 及 tobramycin 是否會對胎兒造成傷害，但還是要注意可能會對胎兒有所影響。
----	--

6.2 藥物-藥物

藥物	影響情形	處理方法
環狀利尿劑	增加耳毒性之發生，而造成永久性之聽力喪失	需時常監測聽力，腎功能不良之病人應降低其中一種或兩者藥物的劑量。避免大劑量使用。
NSAIDs	會增加 aminoglycoside 在早產兒血中的濃度	在使用 NSAIDs 之前應降低 aminoglycoside 之劑量。監測病人之腎功能並依照血中濃度調整劑量
Amphotericin B Cisplatin Vancomycin	增加 aminoglycoside 之腎毒性	隨時監測病人之腎功能
Penicillin	Penicillin 和 Aminoglycoside 同時輸注時可能會使 Aminoglycoside 失去活性	避免同時混合 Penicillin 和 Aminoglycoside 輸注，監測腎功能必要時調整劑量
Nondepolarizing muscale relaxant	可能會加強肌肉鬆弛劑的作用	當必須同時使用時，要根據神經肌肉的反應來調整肌肉鬆弛劑的劑量
Warfarin	Neomycin 會抑制維生素 K 之生合成，而增加出血之危險	監測 prothrombin time 及 INR 值，若有必要則降低 warfarin 之劑量。

七、副作用^{1, 2, 3}

7.1 劑量相關

毒性	毒性濃度
神經毒性 (眩暈、運動失調)	Gentamicin：毒性 (尤其是腎毒性)通常發生於 peak 值高於 12 mg/L 或 trough 值高於 2 mg/L Amikacin：毒性 (尤其是腎毒性)通常發生於 peak 值高於 20 - 35 mg/L 或 trough 值高於 8 mg/L
腎毒性	
耳毒性(聽力、內耳前庭)	

7.2 特異體質

過敏反應、皮膚發紅、紅疹或紅斑及嗜伊紅血球減少症

八、過量/毒性處理⁹

1.急性過敏反應：

輕度過敏反應可用 antihistamines 加入 epinephrine 來緩解。嚴重過敏反應則需要給予氧氣的支持, ECG monitoring 和 IV 補充電解質維持正常 urine output (3 to 6 ml/kg/hr)

2.對於急性過量處理以靜脈輸注液體維持病人良好之尿液輸出量(3-6 mL/kg/hr)。

3.透析：對於腎功能不好的病人使用血液透析或腹膜透析來移除過量的藥物，而腎功能正常的病人使用透析的方式移除仍然有爭議

4.腎功能正常的病人給予充足水分來利尿即可。

5.監控參數：病人之腎功能、液體狀態、電解質及聽力功能

九、醫護人員注意事項^{1, 2}

1.腎功能不好、高劑量使用或長期使用的病患可能會造成腎毒性或耳毒性的情形，須時常監控病人之肌酸酐、BUN 及聽力。

2.與下列常導致腎毒性或耳毒性的藥物如 Cisplatin, Enviomycin, Cyclosporin, Amphotericin B, Vancomycin, Polymycin B 併用時會增加腎毒性或耳毒性的機率。

3. Penicillin 和 aminoglycoside 同時輸注時可能會使 aminoglycoside 失去活性,避免

同時使用同一個管子輸注。

- 4.最高血中濃度之抽血是在靜脈輸注後的 30 分鐘或肌肉注射後 60 分鐘；而最低的血中濃度下次給藥前之 30 分鐘。

十、參考文獻

1. Drug Information Handbook. 9th ed., p55-56, 564-566 (2001-2002).
2. Aminoglycoside. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2003.
3. Anderson DM, Tallian KB. Aminoglycoside, 2nd ed. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference. 23-59, 2001.
4. Guide to antimicrobial therapy. 32th ed., p71, 125, 2002..
5. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob Agents Chemotherapy. 39(3): 650-5, 1995.
6. Gonzalez P. Aguado JM. Martin MA. Fernandez-Chacon T. Ortuno B. Once-daily aminoglycoside dosing. Lancet. 341(8849): 895, 1993.
7. Edson RS. Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clinic Proceedings. 74(5): 519-28, 1999.
8. Udall JA: Drug interference with warfarin therapy. Clinical Medicine.77:20-25, 1970.
9. Aminoglycoside. In: ToxPoints™ System, Micromedex, Inc.; 2003.