

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第??一號

三軍總醫院臨床藥學部藥物諮詢室主編

藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 91 年 6 月

楊瑛碧藥師

淺談 Aminoglycosides 的腎毒性：

? 藥理分類：

Aminoglycosides 仍是目前廣為使用的抗生素之一，它對 G(+)、G(-)廣泛之抗菌能力，化學結構的穩定及快速有效的作用，使得此類藥物為治療細菌性感染之首選藥物。但常合併有副作用的發生，尤其『腎毒與耳毒』，常是無可避免的。

根據文獻報導，病患所發生的急性腎衰竭病例當中，因藥物不當使用而引發者，佔有相當大的比率，尤其是 Aminoglycosides 類更是罪魁禍首。綜合各學者研究報告，在使用此類抗生素的病人中，約有 10-16% 會併發急性腎臟病變。

? 作用機轉：

Aminoglycosides 作用機轉乃抑制細菌體內蛋白質及核酸之生成。主要途徑乃經由腎絲球過濾，於近端腎小管再吸收，而腎小管的分泌作用只是一小部份。經由腎絲球過濾後，帶“正電”的 Aminoglycoside 離子，便與近端腎小管及細胞刷狀邊緣中的磷脂接受器(phospholipids receptor)接合，再經胞飲作用

(pinocytosis)蓄積於溶小體(lysosome)及其它胞器內。因此腎皮質細胞內 Aminoglycosides 濃度大為提高，雖然其血中半衰期只有數小時，但若就腎臟組織內之半衰期而言，可達 2-5 星期之久，故有多篇文獻報告指出 Aminoglycosides 之腎毒性與其血中濃度的關係並無絕對性，但卻與此類藥物之”累積的總量”有絕對的關聯。

? 對腎臟細胞及整個腎臟的損傷：

1. Aminoglycosides 腎毒性之腎細胞膜變化

✍ 細胞漿膜變化：

- ◆ Phospholipids：Aminoglycosides 與 membrane 上酸性磷脂結合，使得 Ca^{++} 無法與磷脂結合，影響磷脂 enzyme 的活動性，造成脂質代謝異常，過度累積而形成髓樣小體，堆積於細胞內各胞器中。
- ◆ 磷脂代謝的改變，影響 Na^+-K^+ ATPase 的活性，同時抑制 adenylate cyclase 作用，對 PAH(氨馬尿酸)排泄增加及 organic acid 分泌運輸作用的改變，使得腎臟對 K^+ 及 Mg^{++} 排泄增加，造成 cell membrane 上電位差改變，導致腎細胞膜活性的破壞，對 membrane 之運輸功能及通透性有非常大的影響。

✍ 粒腺體 membrane 變化：

- ◆ Mg^{++} 在細胞內會限制單價陽離子對 membrane 的通透性，同時亦限制 Ca^{++} 的吸收作用，而 Aminoglycosides 會與 Mg^{++} 競爭 receptor，使得陽離子運輸機轉發生改變，造成粒腺體的膨脹及細胞呼吸功能的衰退。
- ◆ Aminoglycosides 使得 粒腺體胞膜改變，因而 oxidative phosphorylation 受阻，細胞內的”氧”供給發生問題，使得腎小管上皮細胞無法執行運輸與尿液濃縮的功能。

✍ 溶小體胞膜之變化：

- ◆ Aminoglycosides 抑制磷脂酵素 A、B 之活性，增加 lysosome 之不穩定性，如此影響到腎小管細胞之再生能力。

2. Aminoglycosides 之腎臟損傷：

藥物或缺血所造成的腎臟損害共同的致病機轉均為腎小管細胞之損壞，包括 ✍ 管腔阻塞 ✍ 腎絲球過濾液經由受損之柱狀上皮細胞回滲(back leak) 及 ✍ 腎絲球小體過濾速率降低。

壞死的腎小管細胞剝落後，同時在腎小管之柱狀上皮留下間隙，因而過濾液可經由此空隙回流入體循環中，造成腎絲球過濾速率的減低，進一步使得腎絲球體之血管內壓力減低。所以腎功能衰減所呈現的就是血管通透性的改變及過濾面積的減少。

腎病變時近端腎小管細胞呈塊狀壞死，且合併炎性細胞浸潤，間或有再生細胞之增生。腎細胞壞死的程度與所用 Aminoglycosides”累積劑量”成正比例關係。

腎病變初期有尿量增加及腎源性尿崩症的現象，這可能是腎小管及間質的傷害，造成尿液濃縮能力障礙，或血管激素作用受到干擾所致。更進一步損傷則是因腎絲球過濾速率的減低，使得血中 BUN 值及 creatinine 值上升。一般而言在腎衰竭發生之初，每天尿量仍可達 1-2 公升，故不可以每天尿液總量來判別腎功能的好壞。

腎臟損害多半發生在用藥 7-10 天，此時血中 creatinine 值開始爬升，但病人的臨床症候有時表現不明顯。

? Aminoglycosides 的腎毒性臨床表徵：

1. 無尿性急性腎衰竭：腎小管過濾速率減少、血中 BUN 值及 creatinine 值上升、高尿 鈉濃度。
2. 初期可逆性之變化：溶小體酵素尿、尿液沉澱物改變、多尿。

? 增加 Aminoglycosides 腎毒性之危險因子：

1. 病人身體狀況：❏ 年紀大的病人 ❏ 已存在腎功能不全 ❏ 女性 ❏ 肝臟疾病 ❏ 體液缺

失、低血壓 休克 原先已接受 Aminoglycosides 療程者。

2. 給藥狀態：❏ 累積總劑量較多者 ❏ 治療天數較長者 ❏ 給藥次數頻繁者 ❏ 所使用的

Aminoglycosides 種類。

3. 治療過程：❏ Aminoglycosides 血中濃度之波峰與谷底過高 ❏ 腎毒性藥物之合併使用

就腎毒性發生之預防而言，在使用 Aminoglycosides 同時，應避免以上之危險因子的存

在，對老年人及肝腎功能不全的病患，需注意給藥劑量與頻率，按時監測藥物血中濃度

，注意矯正血液容積，治療心臟衰竭及恢復腎臟血液流灌注為主要治療原則。若不幸發生急性腎衰竭，除一般處置外，須注意水份與電解值的平衡，也可考慮以短暫的血液透 析治療。

? 綜合分析比較各 Aminoglycosides 之腎毒性：

Neomycin > Sisomicin > Kanamycin > Gentamicin > Tobramycin > Amikacin >

Netilmicin

	Streptomycin	Kanamycin	Gentamycin	Tobramycin	Amikacin
Time in market	1948	1958	1969	1975	1976
Peak level(ug/mL)	30	15~20	6-8	4.5-7	15-25
Trough level(ug/mL)	4	4	0.8~1.2	0.4~0.8	4
Half life (hrs)	~3	~2	~2	~2	~2
Usual dose(mg/kg/day)	15	15	3~5	3~6	15

? Aminoglycosides 作用機轉乃抑制細菌體內蛋白質及核酸之生成。當 Aminoglycosides

血中濃度小於其最小抗菌濃度 (MIC) 時，仍能維持抑制細菌的繁殖，在這種能力與

”初次劑量之波峰濃度”有關，人體試驗上此能力可持續 10 小時左右。

◆ 已有文獻報告，提高單次給藥的劑量，減少給藥次數，可提高其藥效，降低腎毒性。

◆ Aminoglycosides 殺菌能力與投藥瞬間血中濃度成正比，故將一日所需劑量一次投與，可得較高血中波峰濃度與較低谷底濃度，如此可得到較好殺菌效果。

◆ 某些報告指出，持續偏高的谷底濃度較偶而偏高的波峰濃度更具腎毒性與耳毒性。

◆ 另一有趣現象為”first exposure effect”，約為 6-8 小時，就是第一次給藥時，如細菌沒被

殺死，則下次給藥時，Aminoglycosides 之殺菌效果便會降低很多，這種情形可藉由延

長給藥之間隔而獲得改善。

? 結論：

從 Streptomycin 上市以來，Aminoglycosides 經歷了半個世紀的臨床考驗目前仍是治療 G(-)

感染症使用最廣、最有效的藥物之一。雖然直接或間接所引發的腎毒性約為 10-16% ,

臨床使用時，只要遵循下列幾點用藥原則，Aminoglycosides 仍是值得使用的。

1. 注意增加腎毒性的危險因子
2. 作好藥物血中濃度監測
3. 每天單一高劑量的投與方式，常常可以減低 Aminoglycosides 之腎毒性
4. 對腎功能不佳者，可藉由劑量調整及投藥間隔或次數的調整，以避免更嚴重的腎臟傷害。

資料來源取自:

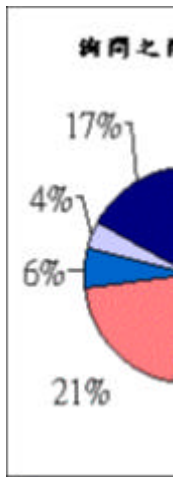
1. The pharmacological basic of therapeutics 12th edition ,2000, Hardman Limbird
2. Aminoglycosides nephrotoxicity Gerald BA. 2001
3. 臨床醫學
4. 應用藥理學
5. 當代醫學

DIS 回答藥物諮詢相關問題統計分析

DIS 自八十九 年一月至九十一年六月中旬共計回答藥物諮詢相關問題 590 件，細分各詢問者背景，主要為病患 396 件(67%)、醫師 85 件(14%)、護士 64 件(11%)及藥師 45 件(8%)。詢問之相關問題共計 590 件，細分為藥物選擇 59 件(10%)、適應症 72 件(12%)、副作用 124 件(21%)、安定性 100 件(17%)、用法 89 件(15%)、劑量 40 件(7%)、配伍禁忌 47 件(8%)、交互作用 34 件(6%)、及藥物動力學 25 件(4%)等。回答問題平均每次使用時間約 15 分鐘，接受率 98.7%。本部

藥物諮詢室充分的藏書是不可缺少之因素，參考書籍約近 300 本外，另尚有 IDIS、CCIS 兩套光碟藥物文獻資料庫提供藥物諮詢室的最新資料查詢工具。IDIS 包括藥物文獻光碟資料庫、國際藥學摘要(IPA)、毒物學摘要(Toxiline)；CCIS 包括藥品諮詢資料庫(DRUGDEX)、藥物交互作用(DRUGREX)、配伍禁忌與混合藥(IV INDEX)及醫師藥物參考書(PDR)等。

背景	比例(%)	件數	問題分類	比例(%)	件數
醫師	14%	85	適應症	12%	72
藥師	8%	45	藥物選擇	10%	59
護士	11%	64	劑量	7%	40
病患	67%	396	用法	15%	89
			配伍禁忌	8%	47
			副作用	21%	124
			交互作用	6%	34
			藥物動力學	4%	25
			安定性	17%	100
總計		590	總計		590



三軍總醫院 89 年藥物資訊服務統計表

醫師	藥師	護士	病人	合計
----	----	----	----	----

適應症	2	2	2	11	17
藥物選擇	4	3	2	6	15
劑量	3	1	3	6	13
用法	2	2	3	11	18
配伍禁忌	1	2	2	7	12
副作用	1	1	2	18	22
交互作用	2	2	0	6	10
藥物動力學	2	1	1	4	8
安定性	4	1	3	10	18
總計	21	15	18	79	133

三軍總醫院 90 年藥物資訊服務統計表

	醫師	藥師	護士	病人	合計
適應症	3	2	2	12	19
藥物選擇	4	2	2	8	16
劑量	3	1	2	5	11
用法	3	2	3	13	21
配伍禁忌	1	1	2	8	12
副作用	1	1	2	20	24
交互作用	2	2	0	6	10
藥物動力學	2	1	1	4	8
安定性	4	3	3	10	20
總計	23	15	17	86	141

三軍總醫院 91 年藥物資訊服務統計表

	醫師	藥師	護士	病人	合計
適應症	5	2	2	27	36
藥物選擇	6	3	2	17	28
劑量	8	1	2	5	16
用法	3	2	6	39	50
配伍禁忌	4	1	10	8	23
副作用	1	1	2	74	78
交互作用	3	2	0	9	14
藥物動力學	3	1	1	4	9
安定性	8	2	4	48	62
總計	41	15	29	231	316

請多利用【藥物諮詢專線：87923311 轉 17304】