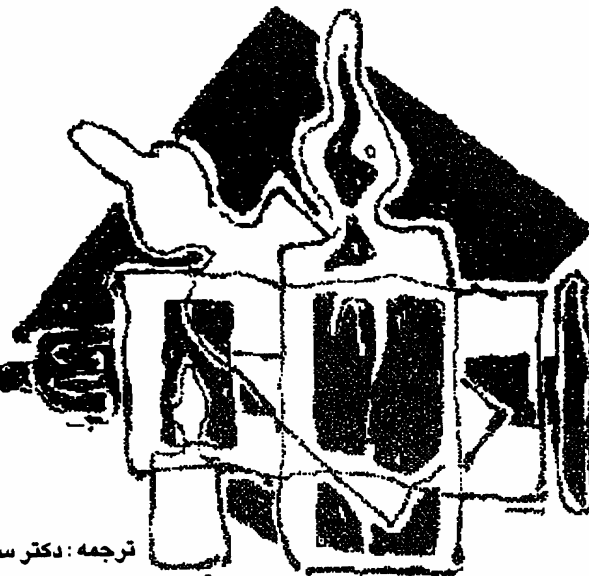


آمینو گلیکوزیدها، یک بار در روز؟



ترجمه: دکتر سید محمد صدر

آمینو گلیکوزیدها بررسی می‌شود.

تأثیرات بر روی تکرار مصرف

در یک بیمار عفونی که عفونتش حساس به آمینو گلیکوزید می‌باشد، آثار هر یک از آمینو گلیکوزیدها تحت تاثیر غلظت پلاسمایی دارو، اثر باکتری کشی آن‌تی بیوتیک (اثر بعدی آن‌تی بیوتیک) و تجمع دارو در محل‌های مخصوص مثل کلیه می‌باشد.

اثر باکتری کشی وابسته به غلظت

یک عامل اساسی که میزان کشته شدن باکتری را تعیین می‌کند، غلظت دارو در محل عفونت است. در درمان عفونت شدید خون، حداکثر غلظت سرمی آمینو گلیکوزید باید حدود هشت برابر کمترین غلظت مهارتی مورد نیاز پاتوژن باشد. روش‌های چند دوزی تا زمانیکه

شش آمینو گلیکوزید (آمی‌کاسین، جنتامایسین، کانامایسین، نتیل مایسین، استرپتومایسین و توبرامایسین) جهت مصرف تزریقی در انگلستان مجاز می‌باشند. به عنوان یک گروه، آمینو گلیکوزیدها هنوز در مقابل عفونتهایی که توسط میکروب‌های هوازی گرم منفی و استافیلوکوکوس اوره‌ئوس ایجاد می‌شوند از جمله گونه‌های مقاوم به بتالاکتام، موثر هستند. با این وجود به علت شدت آثار ناخواسته، راه مصرف و تکرار مصرف، کاربرد آنها محدود شده است. بطور معمول، آمینو گلیکوزیدها دو تا چهار بار در روز و به صورت داخل وریدی مصرف می‌شوند. علاوه بر این به منظور ساده نمودن درمان بدون کاهش اثر و افزایش سمیت، آمینو گلیکوزیدها را به صورت یک بار در روز مصرف می‌کنند. در این مقاله امتیازات و نقایص مصرف یکبار در روز

چند دوز مصرف گردد اغلب نمی‌توانند چنین سطحی از دارو را ایجاد نمایند و به منظور دسترسی به سطح مورد نظر در بیماران با حال وخیم، یک دوز بالا برنده در ابتدای درمان داده می‌شود.

اثر بعدی آنتی‌بیوتیک

در آزمایشگاه، ممکن است رشد باکتری تا مدتی بعد از حذف آنتی‌بیوتیک در محیط کشت مهار شود. برای بعضی از آمینوگلیکوزیدها این اثر بعدی بر روی ارگانسیم‌های گرم منفی ظاهر می‌شود.

●● یک عامل اساسی که میزان کشته شدن باکتری را تعیین می‌کند، غلظت دارو در محل عفونت است. ●●

موضوعی که فعلاً مورد بحث است این است که طولانی بودن اثر بعدی یک آنتی‌بیوتیک منجر به طولانی شدن مدت اثر درمانی آن خواهد شد و زمینه را برای کاهش تکرار مصرف دارو (مثلاً یکبار در روز) آماده می‌کند. عوامل متعددی می‌توانند بر روی اثر بعدی آنتی‌بیوتیک تاثیر بگذارند. این عوامل شامل غلظت دارو در پلاسما و طول مدتی است که باکتری در معرض دارو قرار می‌گیرد. ترکیب دو یا چند داروی ضد میکروبی ممکن است در این رابطه موثر باشد.

ذخیره در کلیه‌ها

آمینوگلیکوزیدها که توسط گلوومرولها تصفیه شده و بخشی از آن دوباره در لوله پروگزیمال جذب منجد می‌شوند، بدون هیچ

گونه تغییری در ادرار ترشح می‌گردند. غلظت این داروها در بافت قشر کلیه ۱۰ تا ۵۰ برابر غلظت پلاسمایی آنها است. چنین غلظتی می‌تواند به ساختمان قشر کلیه آسیب برساند. برای مثال دوز یکبار در روز جنتامایسین و نتیل مایسین می‌تواند ذخیره شدن در بافت کلیه و در نتیجه سمیت کلیوی را کاهش دهد.

اثر بخشی بالینی و بی‌خطری

مصرف یکبار در روز آمینوگلیکوزیدها بیش از بیست سال است که مورد مطالعه قرار گرفته است. در سال ۱۹۷۴ میلادی گزارش گردید که در درمان عفونت دستگاه ادراری، ۱۶۰ میلی‌گرم از جنتامایسین به صورت یکبار در روز اثری معادل ۸۰-۶۰ میلی‌گرم از همین دارو به صورت هر ۸ ساعت یکبار را دارد. بعد از آن، حداقل نتایج بیست مطالعه در مورد مصرف یکبار در روز آمینوگلیکوزیدها منتشر شده است. در اکثر این مطالعات، مصرف یکبار در روز و چند بار در روز نتیل مایسین (۱۰ آزمایش) یا آمیکاسین (۸ آزمایش) مقایسه شده است. بطور کلی این آزمایشها بر روی تعداد کمی از بیماران مبتلا به عفونت غیر پیچیده (برای مثال عفونت دستگاه ادراری یا عفونت لگنی و یا عفونت دستگاه تنفسی تحتانی) انجام شد. فقط در ۴ مطالعه این مسئله در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی مورد بررسی قرار گرفته است. از آنجا که در تعداد کمی از این آزمایشها آمینوگلیکوزید به تنهایی استفاده شده، تشخیص میزان اثر بخشی هر یک از دو روش تجویز دارو امری دشوار می‌باشد.

پنج بررسی بزرگ بالینی و یک مقاله مروری

بر روی مصرف یکبار در روز آمینوگلیکوزیدها در دو ساله اخیر منتشر شده است. هر یک از بررسی‌های بالینی بزرگ شامل ۱۲ تا ۲۴ مطالعه مجزا بوده است.

۹۹ آمینوگلیکوزیدها که توسط گلوپروکازولها تصفیه شده و بخشی از آن دوباره در لوله پروگزیمال جذب مجدد می‌شوند، بدون هیچگونه تغییری در ادرار ترشح می‌گردند. ۶۶

بطور کلی نتیجه این بررسی‌ها پیشنهاد می‌کند که مصرف یکبار در روز اثری مساوی مصرف چند بار در روز بر روی بیماران دارد و سمیت بیشتر هم ندارد. با این وجود اطلاعات مربوط به مصرف یکبار در روز آمینوگلیکوزیدها در گوش داخلی و آسیب‌های ناشی از آن محدود است، زیرا اولاً مطالعه بر روی تعداد کمی از بیماران انجام شده و ثانیاً روش استاندارد برای ارزیابی نقص دهلیز یا حلزون گوش وجود ندارد. حدود ۸۰٪ آزمایشها بر روی بیماران صورت گرفته است که دچار نقص کلیوی نبوده‌اند.

چه سطح سرمی؟

تاکنون هیچ راه توافقی برای ارزیابی غلظت آمینوگلیکوزیدها به منظور اطمینان از اثربخشی و بی‌خطری در روش یکبار مصرف در روز وجود ندارد. در اغلب مطالعات یکبار مصرف در روز، دوز آمینوگلیکوزیدها در پاسخ به حداقل غلظت سرمی دارو تنظیم نشده است. در بعضی از مطالعات، در صورت رسیدن غلظت حداقل

نتیل‌مایسین یا جنتامایسین به بیش از ۱mg/li یا ۲mg/li و برای آمیکاسین ۵mg/li مقدار مصرف دارو کاهش یافته و یا کلاً قطع گردیده است. با این وجود در بیماران مبتلا به نارسایی عملکرد کلیه تنظیم دوز بر مبنای حداقل غلظت سرمی به تنهایی ممکن است باعث آسیب گوش داخلی یا آسیب کلیه شود. یک راهبرد برای هدفگیری غلظتها عبارت است از دادن دوز ثابت آمینوگلیکوزید و سپس استفاده از یک نوموگرام، به منظور تعیین فاصله مناسب بین دوزها بر مبنای کلیرانس کراتینین بیمار در پی اولین دوز و سپس با استفاده از اندازه‌گیری سطح سرمی بدنال مصرف دوزهای بعدی تا آخر دوره درمان. چنین نوموگرامی با کاربرد اطلاعات بیش از دو هزار بیمار حاصل شده است. این نوموگرام مفید است ولی قطعی نیست.

۹۹ تاکنون هیچ راه توافقی برای ارزیابی غلظت آمینوگلیکوزیدها به منظور اطمینان از اثر بخشی و بی‌خطری در روش یکبار مصرف در روز وجود ندارد. ۶۶

میزان کلیرانس یک آمینوگلیکوزید در بین بیماران حتی در نبود نارسایی کلیوی تغییر می‌کند. اقدام دیگر این بوده که کل مقدار داروی مورد نیاز در ۲۴ ساعت را مشخص کنند تا به تعیین غلظت حداقل نیاز نباشد.

کدام روش مصرف؟

بروشورهای داخل جعبه مربوط به آمینوگلیکوزیدها روش یکبار مصرف در روز را

به شرح زیر توصیه می‌کنند: جنتامایسین در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری ۱۶۰ میلی‌گرم در روز. نیتل مایسین در عفونت‌های دستگاه ادراری ۱۵۰ میلی‌گرم در روز و برای سوزاک یک تک دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی. توبرامایسین برای عفونت‌های دستگاه ادراری ۲ تا ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز. روش یکبار

درمان یک بار در روز با آمینو گلیکوزیدها دارای اثر مساوی با درمان چند دوز در روز در بیماران مبتلا به عفونت غیر پیچیده ادراری، شکم، لگن و دستگاه تنفسی می‌باشد و سمیت بیشتری ایجاد نمی‌کند.

مصرف در روز برای موارد دیگر مشخص نشده است. بیماران مبتلا به نارسایی کلیه (برای مثال آنهایی که نیمه عمر پلاسمایی یک آمینوگلیکوزید در آنها بیش از ۴ ساعت باشد) در دوران درمان در صورت مصرف یک دوز در ۲۴ ساعت افزایش غلظت آمینوگلیکوزید خواهند داشت. همانطور که در انفوزیون مستمر این داروها دیده شده با شیوه یکبار در روز نیز احتمال بروز عوارض سمی آمینوگلیکوزیدی در این دسته از بیماران بیشتر می‌باشد. در بیماران مبتلا به برون‌ده قلبی بالا (آنمی یا بیماری paget) احتمالاً نیمه عمر پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها کوتاه است (کمتر از ۲ ساعت) و احتمالاً مصرف دارو با فواصل ۱۲ ساعتی مناسب‌تر می‌باشد. همانگونه که در بالا بحث شد تنها اطلاع قطعی در مورد اثر و بی‌خطری یکبار مصرف در روز آمینوگلیکوزیدها، در بیمارانی است که مبتلا به

عفونت‌های غیر پیچیده در دستگاه ادراری، معده، لگن و دستگاه تنفسی بوده‌اند. در اکثر این موارد، آنتی‌بیوتیک‌های دیگر از جمله بتالاکتام مورد نیاز است. اطلاعات کمی در مورد بیماران مبتلا به نوتروپنی و دیگر بیماری‌های همراه با نقص ایمنی در دست است ولی بسیاری از مراکز، مصرف یکبار در روز را برای چنین بیمارانی نیز تجویز می‌کنند. بسیار مهم است که احتیاط لازم در مورد بیماران مبتلا به آندوکاردیت، نارسایی عملکردی کلیه، نارسایی کبد، کودکان، حاملگی و زنان شیرده به عمل آید.

نتیجه

درمان یکبار در روز با آمینوگلیکوزیدها دارای اثر مساوی با درمان چند دوز در روز در بیماران مبتلا به عفونت غیر پیچیده در دستگاه ادراری، شکم، لگن و دستگاه تنفسی می‌باشد و سمیت بیشتری ایجاد نمی‌کند. احتمالاً این روش در عفونت‌های حساس در محل‌های دیگر نیز موثر و بی‌خطر است. با این وجود در کودکان، زنان حامله یا شیرده و بیماران مبتلا به آندوکاردیت باید با احتیاط کامل همراه باشد. اطلاعات کافی برای روشن نمودن روش یکبار مصرف جدای از مجوزهایی که برای مصرف یکبار در روز جنتامایسین، نیتل مایسین و توبرامایسین برای بعضی از عفونت‌ها وجود دارد، در دست نیست. توافق روی غلظت‌های سرمی مورد نظر دارو در شیوه مصرف یکبار در روز ضروری است.

منبع:

Aminoglycosides once daily? DTB. 1997; 35 (5): 36 - 37