

AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTIKI

Morgan T¹, Oblak E¹, Locatelli F², Mrhar A²

¹Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

²Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

PRIMER - 1. del

*Bolnica, stara 74 let, je bila hospitalizirana zaradi zagona vnetja v bronhiektazijah z nabiranjem gnoja. Ima znano kolonizacijo dihalnih poti s *Pseudomonas aeruginosa*.*

Odločijo se za zdravljenje z gentamicinom 120mg/12h (30-min IV infuzija) in cefepimom 2g/8h.

VPRAŠANJA: Na kaj moramo biti pozorni pri uvedbi terapije z aminoglikozidnimi antibiotiki?

1. MEHANIZEM DELOVANJA

Aminoglikozidi (AG) ireverzibilno zavirajo sintezo proteinov v bakterijah, vendar natančen mehanizem njihovega delovanja še ni popolnoma pojasnjen. AG s pasivno difuzijo prehajajo skozi porinske kanalčke v zunanji membrani gram-negativnih bakterij v periplazemski prostor. Iz tega prostora se nato z aktivnim transportom, ki je od kisika odvisen proces, prenesejo preko notranje celične membrane v citoplazmo. Energijo za ta prehod zagotavlja elektrokemijski gradient, ki je sklopljen s protonsko črpalko. Nizek ekstracelularni pH, hiperosmolarnost (hiperosmolarni kisel urin) ter anaerobni pogoji (npr. absces) zmanjšujejo gradient in s tem omejujejo prehajanje AG v citoplazmo. **Aminoglikozidi posledično ne učinkujejo na anaerobe.** Transport v bakterijsko celico se lahko izboljša s hkratnim zdravljenjem z antibiotiki, ki uničujejo bakterijsko steno, npr. z **beta-laktami ali vankomicinom.**

Aminoglikozidi se v citoplazmi vežejo na 30S-podenoto ribosomov in s tem preprečijo začetek prepisovanja mRNA v proteine, povzročijo razpad ribosomov, zaradi napačnega branja mRNA pa verjetno nastanejo tudi za celico toksični proteini. Končni učinek je smrt bakterijske celice. AG imajo torej baktericidno delovanje. Hitrost in obseg baktericidnega

delovanja je odvisna od koncentracije antibiotika; večja kot je koncentracija, hitreje in v večjem obsegu nastopi smrt bakterij.(1) Občutljivost povzročitelja infekcije na antibiotik lahko izrazimo z minimalno inhibitorno oz. minimalno baktericidno koncentracijo:

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK, ang. MIC)

- Najmanjša koncentracija antibiotika, ki po 18-24h izpostavljenosti prepreči vidno rast mikroorganizmov pri T=35-37°C.
- Merilo za bakteriostatično aktivnost
- Poznamo: MIK50, MIK75, MIK90, MIK100, pri čemer številke predstavljajo odstotek izolatov iz populacije določene vrste bakterije, pri katerih je bila rast bakterij zavrta.

Minimalna baktericidna koncentracija (MBK, ang. MLC)

- Najmanjša koncentracija antibiotika, ki povzroči uničenje mikroorganizmov oz. jih v začetni kulturi ob standardnih pogojih preživi do 0,01% (2).

MIK in MBK se določata v *in vitro* pogojih. Koncentracija antibiotika na mestu delovanja, torej *in vivo*, pa je odvisna od mnogo dejavnikov (npr. mesto okužbe, klinično stanje bolnika, farmakokinetične lastnosti antibiotika,...) in je rutinsko ni mogoče meriti. Podatki za napovedovanje *in vivo* delovanja na podlagi *in vitro* raziskav so pri antibiotikih zelo omejeni. V literaturi se pogosto navaja indeks učinkovitosti AG: $C_{max}/MIK = 8:1$ do $10:1$; maksimalna plazemska koncentracija AG po končani intravenski infuziji mora biti torej 8 do 10-krat večja od MIK izoliranega patogena. V klinični praksi se MIK za posamezen izolat redko določa.

2. REZISTENCA

Pridobljena rezistenca na AG antibiotike lahko nastane zaradi zmanjšane sposobnosti AG za prehajanje v celico, spremenjene afinitete za vezavo na proteine ali zaradi encimske deaktivacije učinkovine.

Streptokoki in enterokoki so relativno neobčutljivi na gentamicin, ker le-ta zaradi sprememb v membranah bakterij ne more prehajati v notranjost rezistentnih sevov bakterij. **Hkratno zdravljenje s penicilini ali vankomicinom, ki zavirajo sintezo bakterijske celične stene, ojača baktericidni učinek aminoglikozidov za te seve.**

Pri stafilokokih nastopi rezistenca hitro zaradi selekcije mutantov s slabo permeabilnostjo membrane za gentamicin. Rezistenca zaradi spremenjene vezave na ribosome je pri gentamicinu redka. Med gram-negativnimi bakterijami se rezistenca najpogosteje razvije zaradi prenosa genov med bakterijami s plazmidi. Ti geni nosijo zapis za transferaze, ki aminoglikozide inaktivirajo. Za delovanje teh encimov je najmanj dovzeten **amikacin, zato ga uporabljamo pri okužbah z gram-negativnimi bakterijami, ki so odporne na gentamicin. Enterokoki** so posebni zato, ker njihove transferaze lahko inaktivirajo vse učinkovine z izjemo **streptomicina**, ki ima sicer omejeno indikacijsko področje (3).

Visoki odmerki aminoglikozidov v enkrat dnevnem odmerku preprečujejo preživetje visoko odpornih bakterij (4).

3. POSTANTIBIOTIČNI UČINEK (PAE)

Postantibiotični učinek je pojav, ko je razmnoževanje bakterij zavrto tudi, ko koncentracija antibiotika pade pod MIK. Določa se *in vitro* in je podan v urah. Na pojav postantibiotičnega učinka in dolžino njegovega trajanja vplivajo različni dejavniki, to so: tip mikroorganizma, vrsta in koncentracija antibiotika, izbrana kombinacija antibiotikov ter čas izpostavljenosti antibiotiku. Za aminoglikozide velja, da višja, kot je maksimalna plazemska koncentracija AG, večji PAE je dosežen (5,6). Ker je PAE odvisen tudi od vrste mikroorganizma, trajanje postantibiotičnega učinka za aminoglikozide ni enoznačno določeno. **Postantibiotični učinek je eden od farmakoloških temeljev za možnost enkrat dnevnega odmerjanja aminoglikozidov, saj zaradi tega pojava učinek AG traja tudi ko plazemska koncentracija AG pade pod MIK.**

4. TOKSIČNOST

Poglavitni pojavi toksičnosti pri uporabi aminoglikozidov so:

- nefrotoksičnost
- okvara sluha
- vestibularna toksičnost

Podatki o prevalenci posameznih zapletov se v različnih virih zelo razlikujejo, najverjetneje zaradi metodoloških razlik v zasnovi raziskav. Predvsem imamo v mislih način detekcije in

definicije zapleta, različni ali neznan čas spremljanja bolnikov tudi po zaključeni terapiji z aminoglikozidi, različno ali celo neznano trajanje zdravljenja,... Vse to tudi otežuje primerjavo učinkovin med sabo (9,10,11).

Nefrotoksičnost

V različnih študijah in metaanalizah poročajo o prevalenci vse od 0 do 30%. Navadno je reverzibilna. V nekaterih študijah in metaanalizah uspejo dokazati, da manj pogosto dajanje zmanjša verjetnost tega zapleta oz. pokažejo, da se nefrotoksičnost pojavi kasneje pri manj pogostem dajanju (9, 10, 11). V primerjavi z okvarami sluha ali ravnotežja je ta zaplet lažje zaznati- najprej se pokaže kot upočasnjeno izločanje učinkovine- t.j. dvig minimalnih koncentracij, nato s porastom serumskega kreatinina in zmanjšano koncentracijsko sposobnostjo ledvic. Ni dokazano, vendar verjetno korekcija hipovolemije in izogib sočasnemu dajanju drugih nefrotoksičnih učinkovin (npr. nesteroidnih antirevmatikov, ACE inhibitorjev, furosemida,...) zmanjša verjetnost pojava nefrotoksičnosti.

Ototoksičnost

Pojav ototoksičnosti najverjetneje ni odvisen od plazemskih koncentracij, v določeni meri je verjetno povezana z gensko predispozicijo. Ena od poznanih mutacij je npr. A1555G na ribosomski DNA, ki močno poveča verjetnost za izgubo sluha že ob majhni izpostavljenosti aminoglikozidom (že po enkratni ali celo lokalni aplikaciji). Povezava z režimom odmerjanja je vprašljiva (9-12). Najverjetneje je okvara sluha trajna. V začetnih stopnjah jo je težko zaznati, saj avdiometrične preiskave v klinični praksi niso pogoste.

Vestibulotoksičnost

Retrospektivna analiza bolnikov, ki so utrpeli ta zaplet, nakazuje, da je povezan s trajanjem zdravljenja. Pojavi se lahko celo po končanem zdravljenju z aminoglikozidi. Najverjetneje je zaplet trajen. Klinično se največkrat pokaže z motnjami ravnotežja, bolnik lahko zazna nihanje predmetov, možna je sočasna prisotnost slabosti, glavobola, tinitusa,...

Ototoksičnost in vestibulotoksičnost lahko soobstajata, ni pa nujno. (12) Zadnja dva zapleta sta manj pogosta (prevalenca je verjetno nekaj odstotkov), vendar izjemno resna in trajna.

5. INDIKACIJE

Gentamicin je indiciran za zdravljenje hudih sistemskih okužb, ki so jih povzročile **aerobne, po Gramu negativne bakterije** (*P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, itd.) občutljive za gentamicin ter za **ostale okužbe, ki so rezistentne na druge manj toksične antibiotike**. Gentamicin večinoma kombiniramo s penicilini ali vankomicinom, izjemoma se predpisuje kot samostojna terapija (sekundarni peritonitis po predrtju želodca ali dvanajstnika, bolnik zboli doma, brez dodatnih dejavnikov tveganja (7)). Tobramicin ima podobne indikacije kot gentamicin. Amikacin se uporablja za zdravljenje okužb rezistentnih na gentamicin in tobramicin, navadno so to bolnišnične okužbe z gram-negativnimi bakterijami. Aktiven je tudi na streptomycin rezistentne seve *M. tuberculosis* ter okužbe z atipičnimi mikobakterijami in se uporablja pri bolnikih z AIDS-om. Streptomycin se uporablja za zdravljenje tuberkuloze ter v kombinaciji s penicilini za zdravljenje enterokoknih okužb (1).

Podrobnejše indikacije so opisne v literaturnem viru 7.

PRIMER - 2. del

Ob sprejemu je bila vrednost serumskega kreatinina $47\mu\text{mol/L}$, telesna masa 62 kg. 9. dan terapije se odločijo za TDM gentamicina. Rezultat je bil $1,8\mu\text{mol/L}$ (ref: $1-4\mu\text{mol/L}$). Bolnico so z antibiotiki zdravili 14 dni.

6. FARMAKOKINETIKA GENTAMICINA IN OSTALIH AMINOGLIKOZIDOV

6.1. Absorpcija

Aminoglikozidi so kemijsko polikationi (visoko polarne molekule), ki se po peroralni aplikaciji minimalno absorbirajo v sistemski obtok (manj kot 1%) in se nespremenjeni izločajo z blatom. Gentamicin se zato, tako kot tudi ostali aminoglikozidi, uporablja v intravenski ali intramuskularni obliki. Absorpcija iz gastrointestinalnega trakta se lahko poveča v primeru ulceroznih sprememb ali pri vnetju črevesja. Prav tako se absorpcija poveča pri topikalni uporabi na ranah ali opeklinah (1).

6.2. Porazdelitev

Volumen porazdelitve gentamicina je omejen na volumen ekstracelularne tekočine, ki je odvisna od telesne mase. Običajno je volumen porazdelitve gentamicina **0.26 L/kg** telesne mase oz. 18,2 L za 70-kg človeka. Pri ljudeh s **povečano telesno maso** (pribl. > 30% nad idealno telesno maso) v primerjavi z normalno težkimi k celokupni masi v večji meri prispeva maščobno tkivo, ki pa vsebuje manj ekstracelularne tekočine, zato oceno volumna porazdelitve prilagodimo.

V tem primeru lahko volumen porazdelitve za gentamicin izračunamo kot

$$V [L] = 0,26 \cdot [idelna\ telesna\ masa + 0,4 \cdot (telesna\ masa - idelna\ telesna\ masa)]$$

Idealno telesno maso (ITM) lahko ocenimo po naslednji enačbi (8):

$$ITM [kg] = 22 \cdot telesna\ višina [m]^2$$

Pri bolnikih z **močno povečanim volumnom ekstracelularne tekočine** (edemi, ascites, hudi opečenci, bolniki s cistično fibrozo, tudi dojenčki in majhni otroci,...) se volumen gentamicina poveča za razliko povečanja volumna te tekočine (razlika v telesni masi pred in med povečanjem). V tem primeru moramo aplicirati večji odmerek za dosego enakih plazemskih koncentracij. Pri zdravem človeku AG zelo slabo prehajajo v centralni živčni sistem (manj kot 10%) in se ne porazdeljujejo v oko.

6.3. Eliminacija

Glavnina apliciranega gentamicina se v nespremenjeni obliki **izloča** skozi ledvici z glomerulno filtracijo, zato je njegov plazemski očistek zelo odvisen od ledvične funkcije. V kliničnih raziskavah so ugotovili, da je konstanta eliminacije (k_{el}) linearno odvisna od hitrosti glomerularne filtracije (GFR):

$$k_{el} [h^{-1}] = 0,00293 \cdot GFR \left[\frac{mL}{min} \right] + 0,014$$

Razpolovno dobo izločanja ($t_{1/2\ kel}$), ki znaša pri bolniku z normalno ledvično funkcijo, okoli 2h lahko izračunamo kot:

$$t_{1/2\ kel} = \ln 2 / k_{el}$$

Hitrost glomerularne filtracije lahko ocenimo z očistkom kreatinina, ki ga lahko ocenimo na več načinov. Najpogosteje ga izračunamo na podlagi meritve serumske koncentracije kreatinina. Obstaja več metod za izračun očistka kreatinina iz podatka o njegovi serumski koncentraciji. Najpogosteje uporabljan je izračun po Cockcroft-Goult-u:

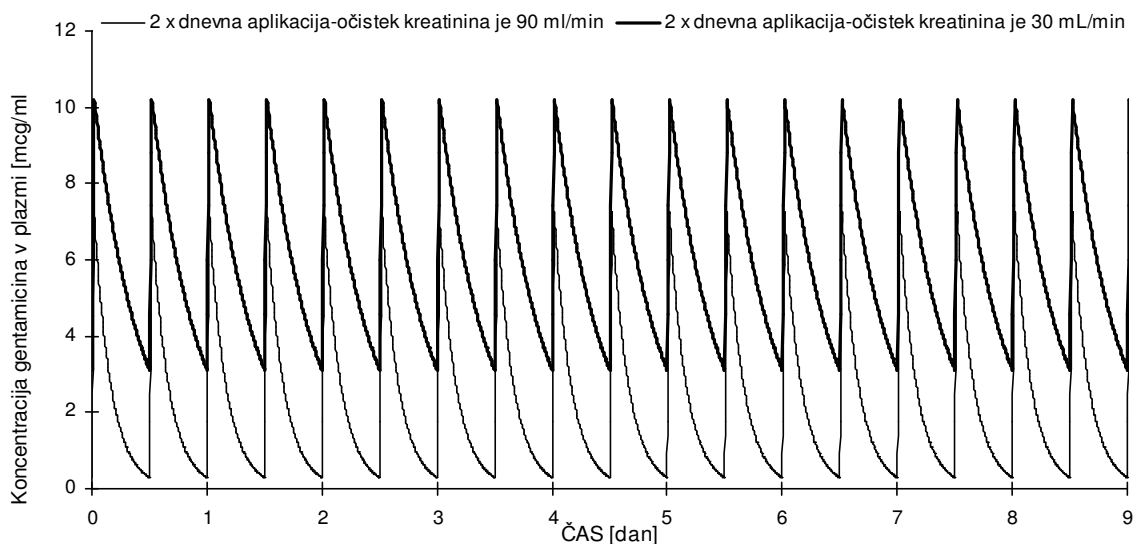
$$CL_{cr} = \frac{0,85^{za\ ženske} \cdot (140 - starost [leta]) \cdot Telesna\ masa [kg]}{0,815 \cdot serumski\ kreatinin [\mu mol / L]}$$

Novejša metoda za izračun očistka kreatinina je enačba MDRD (ang. *modification of diet in renal disease*). Daje bolj natančno oceno za bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo (GFR < 60 mL/min):

$$CL_{cr} = 186,3 \cdot (serumski\ kreatinin [\mu mol / L] / 88,89)^{-1,154} \cdot (starost [leta])^{-0,203} \cdot 0,742^{za\ ženske} \cdot BSA / 173 m^2$$

$$BSA = 0,007184 \cdot telesna\ masa^{0,425} \cdot višina^{0,725}$$

Pri okrnjeni ledvični funkciji je zaradi zmanjšane vrednosti Kel gentamicina oz. podaljšane razpolovne dobe izločanja potrebno povečati odmerni interval. V nasprotnem primeru pride do kumulacije v telesu oz. koncentracije gentamicina ne padejo pod 2 µg/mL, kar močno poveča nevarnost za pojav nefrotoksičnosti. Na sliki 3.1. je prikazana ta primerjava za zgoraj navedeni primer.



Slika 3.1.: Simulacija plazemskih profilov gentamicina za zgornji primer ($k_{el}=0,28\ h^{-1}$) ter v primeru, če bi bolnica imela okrnjeno ledvično funkcijo ($k_{el}=0,10\ h^{-1}$) in enako terapijo (120mg/12h v obliki 30-min intravenske infuzije). Volumen distribucije gentamicina je v obeh primerih 16L.

7. ODMERJANJE AMINOGLIKOZIDOV PRI ODRASLIH

Pri določanju odmerka vseh aminoglikozidov upoštevamo:

1. volumen ekstracelularne tekočine (ocenimo na podlagi telesne mase, višine, kliničnega stanja - razlaga v poglavju farmakokinetika)
2. ledvično funkcijo- z oceno GFR

3. občutljivosti povzročitelja- MIK (če je ta znana)

Vpliv starosti in spola na farmakokinetiko zajamemo s prvima dvema parametroma.

Aminoglikozide običajno apliciramo v obliki kratkotrajne, 30- minutne infuzije, (v 100-200 mL fiziološke raztopine ali 5% glukoze). Pri intramuskularni injekciji uporabljamo enake odmerke kot pri intravenski.

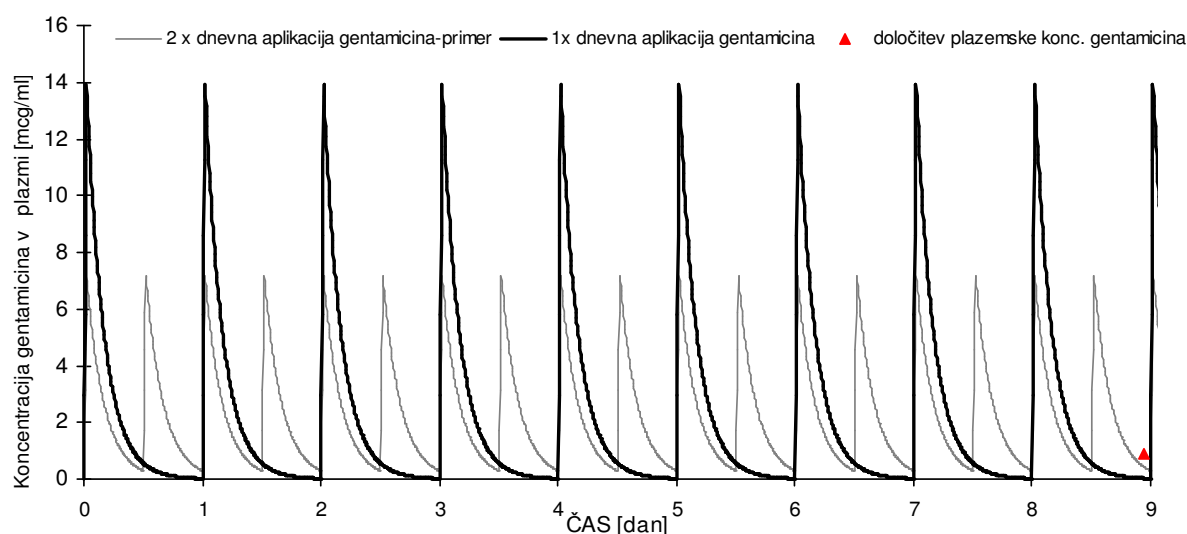
Aplikacija velikih odmerkov v bolusu (injekciji) ni priporočljiva zaradi nenadnega doseganja zelo visokih koncentracij in posledične možnosti zaviranja živčno-mišičnega prenosa.

Preglednica 3.1.: Odmerjanje aminoglikozidov pri odraslih z normalno ledvično funkcijo:

	manjši odmerek	večji odmerek	največji priporočljiv odmerek**
gentamicin	3 mg/ kg TM*	5 mg/ kg TM	7,5 mg/ kg TM
tobramicin	3 mg/ kg TM	5 mg/ kg TM	
netilmicin	3 mg/ kg TM	6 mg/ kg TM	7,5 mg/ kg TM
amikacin		15 mg/ kg TM	

* TM= telesna masa

** ne velja za stanja, ko je povečan volumen porazdelitve (glej poglavje Farmakokinetika)



Slika 3.2.: Simulacija plazemskih profilov gentamicina za zgornji primer (sivo) ter primer spremenjenega odmerjanja gentamicina pri isti bolnici na 1x dnevno odmerjanje (črno 240mg/24h), obakrat v obliki 30-min intravenske infuzije. Volumen distribucije gentamicina je v obeh primerih 16L, k_{el} pa 0.28 h^{-1} .

Enkrat dnevna aplikacija

Klinične študije kažejo na enako ali večjo varnost in učinkovitost **1-krat dnevnega** odmerjanja, razen za zdravljenje bakterijskega endokarditisa, kjer pa ni dovolj dokazov. **V tem primeru uporabljamo večkrat dnevno odmerjanje.**

8. Spremljanje plazemskih koncentracij (ang. Therapeutic Drug Monitoring

TDM)

Spremljanje minimalnih plazemskih koncentracij (C_{min}) AG (odvzem vzorca tik pred aplikacijo) pri uporabi podaljšanega odmernega intervala (1x dnevna aplikacija) pri bolnikih z normalno funkcijo ledvic ni potrebno. Vendar pa je takšno spremljanje priporočljivo pri odraslih bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo (CLcr pod 40 mL/min) v primeru odmerjanja velikih odmerkov gentamicina (npr. 7mg/kg) (14). Prav tako je smiselno spremljati C_{min} pri večkrat dnevnem odmerjanju aminoglikozidov, saj je pri takšnem odmerjanju C_{min} večja.

Maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) AG je smiselno spremljati v primeru velikega povečanja volumna porazdelitve AG in pri hitro spreminjajočih se kliničnih stanjih (npr. septični šok).

Preglednica 3.2.: Razpredelnica referenčnih vrednosti koncentracij gentamicina in amikacina v serumu (13).

Antibiotik	C_{max} (Peak)*		C_{min} (Trough)	
	$\mu\text{g/mL}$ **	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$
Gentamicin	5 - 12,5	10 - 25	< 2***	< 4***
Amikacin	12,5 - 27,5	25 - 55	1 - 7	2 - 14
Odvzem krvi za določitev	30 min po končani 30-minutni infuziji antibiotika oz. 60 min pri i.m. injekciji		tik pred naslednjo infuzijo antibiotika oz. i.m. injekcijo	

* maksimalne koncentracije se lahko razlikujejo od navedenih, ker so odvisne od MIC izolirane bakterije in mesta okužbe (razmerje C_{max}/MIC)

** $\mu\text{g/mL} = \text{mg/L}$

*** referenčna vrednost na izvidu je 1-4 $\mu\text{mol/L}$

9. Literatura:

1. Chambers HF: Aminoglycosides, Chapter 45, V: Goodman & Gilman's Pharmacology 11th Ed. Philadelphia, The McGraw-Hill Companies, 2006
2. JM Andrews: Determination of minimum inhibitory concentrations. Journal of antibiobal chemotherapy, 2001;48:S1, 5-16
3. Lange: Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition,

4. K Lacy, P Nicolau, C Nightingale, R Quitiliani: The pharmacodynamics of aminoglycosides. *The infectious diseases*, 1989;27:23-7
5. GG Zhanel, DJ Hoban, GKM Harding: The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *AnnPharmacoter*, 1991;25:153-63
6. Mt Hessen, PG Pitsakis, ME Levison: Postantibiotic effect of penicillin plus gentamicin versus *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo. *Antimicrob agents chemother* 1989;33:608-11
7. M. Čižman, B. Beović: Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana, 2007
8. HJ Lemmens , JB Brodsky , DP Bernstein : Estimating ideal body weight-a new formula. *Obesity surgery*, 2005 Aug;15(7):1082-3
9. [Barza M](#), [Ioannidis JP](#), [Cappelleri JC](#), [Lau J](#): Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ*1996;312:338-45
10. [Lerner AM](#), [Reyes MP](#), [Cone LA](#), [Blair DC](#), [Jansen W](#), [Wright GE](#), [Lorber RR](#): Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. [Lancet](#). 1983;1(8334):1123-6
11. Peloquin CA et al: Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases. *Clin Infect Dis* 2004;38:1538-44
12. Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA: Aminoglycoside- Induced Vestibular Injury: Maintaining a Sense of balance. *Ann Pharmacother* 2008;42:1282-9
13. Inštitut za klinično kemijo in biokemijo – preiskave: www.kclj.si/kikkb/preiskave, dostop 10.10.2008
14. D Xuan, DP Niclau, CH Nightingale: Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 291-5.