

Antybiotyki aminoglikozydowe w praktyce farmaceuty szpitalnego na wybranych przykładach

mgr farm. Adam Naczyński¹

¹Dział farmacji szpitalnej. Szpital Chorób Płuc im. Św. Józefa w Pilchowicach, Polska

Streszczenie

Antybiotyki aminoglikozydowe stanowią ważną grupę chemioterapeutyków stosowaną w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, zarówno tlenowe jak i beztlenowe. W połączeniu z innymi antybiotykami wykazują również skuteczność w stosunku do wybranych bakterii Gram-dodatnich. Ich działanie przeciwbakteryjne zależy od stężenia. Wykazują efekt poantybiotykowy, synergizm z antybiotykami beta-laktamowymi, charakteryzują się również niskim kosztem stosowania. Pomimo swoich licznych zalet powodują poważne działania niepożądane. Wydalane są głównie w formie niezmienionej przez nerki. Zaburzenie tego procesu wpływa na zwiększenie ich toksyczności albo na osłabienie efektu przeciwbakteryjnego. Czynniki zaburzającymi proces eliminacji mogą być: wiek (zarówno bardzo młody, jak i podeszły), oparzenia, sepsa, dializa otrzewnowa, obrzęki, niewydolność nerek. Z uwagi na to, istotne jest odpowiednie dawkowanie antybiotyków aminoglikozydowych. W niniejszym opracowaniu zebrano informacje związane z różnymi sposobami dawkowania antybiotyków aminoglikozydowych, zamieszczono również wyniki retrospektywnej analizy stosowanych antybiotyków aminoglikozydowych na oddziale szpitalnym.

Słowa kluczowe: antybiotyki aminoglikozydowe, terapia monitorowana, amikacyna, gentamycyna, tobramycyna

Wstęp

Antybiotyki aminoglikozydowe należą do antybiotyków hamujących biosyntezę białek bakteryjnych. Stanowią grupę chemioterapeutyków do których zaliczane są antybiotyki pochodzenia naturalnego, takie jak gentamycyna i tobramycyna, oraz półsyntetycznego do których zaliczana jest m.in. amikacyna. Aminoglikozydy silnie działają na bakterie tlenowe, głównie na Gram-ujemne oraz niektóre Gram-dodatnie. Szczególnie silne działanie bakteriobójcze wykazują wobec szczepów takich jak *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*. Tobramycyna jest szczególnie skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych *Pseudomonas aeruginosa*. Gentamycyna natomiast wykazuje dużą skuteczność wobec *Enterobacteriaceae*, a zwłaszcza dla rodzaju *Serratia spp.* Amikacyna wykazuje podobną skuteczność w leczeniu zakażeń szczepami opornymi na gentamycynę i tobramycynę. Poniżej przedstawiono główne wskazania do stosowania wyżej wymienionych antybiotyków aminoglikozydowych [1,2,3].

Tabela 1: Wskazania do stosowania antybiotyków aminoglikozydowych.

Antybiotyk	Wskazania do stosowania antybiotyków aminoglikozydowych [6]
Amikacyna	• zakażenie późne u noworodków w terapii skojarzonej • w terapii skojarzonej ciężkiego zakażenia szpitalnego w oddziale gdzie wrażliwość bakterii Gram-ujemnych na antybiotyki β-laktamowe oraz fluorochinolony jest niewystarczająca • nie należy jej stosować w leczeniu zakażeń pozaszpitalnych
Gentamycyna	• w terapii skojarzonej ciężkiego zakażenia szpitalnego w oddziale gdzie wrażliwość bakterii Gram-ujemnych na antybiotyki β-laktamowe oraz fluorochinolony jest niewystarczająca • zakażenie wczesne u noworodków w skojarzeniu z ampicylina • zakażenie późne u noworodków w terapii skojarzonej • zakażenia układu moczowego w monoterapii lub terapii skojarzonej • bakteryjne zapalenie wsierdzia w terapii skojarzonej • zakażenia OUN w terapii skojarzonej • zakażenia powodowane przez wrażliwe szczepy <i>Enterobacterales</i> produkujące karbapenazy w terapii skojarzonej
Tobramycyna	• zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • terapia wziewna w mukowiscydozie • nie powinna być stosowana empirycznie

Aminoglikozydy są substancjami zawierającymi struktury tri- lub tetrasacharydowe, których wspólną częścią jest streptamina lub ich pochodne. Mechanizm działania antybiotyków aminoglikozydowych polega na nieodwracalnym łączeniu się z podjednostką 30 S rybosomu, co utrudnia przyłączenie aminoacylo-tRNA i prowadzi do błędnego odczytu informacji. Dochodzi do wbudowania fałszywych aminokwasów, zaburzenia syntezy białek enzymatycznych i strukturalnych, co zapoczątkowuje nieodwracalne uszkodzenie błon komórek bakteryjnych. Antybiotyki aminoglikozydowe wykazują niewielką skuteczność wobec bakterii beztlenowych, prawdopodobnie ze względu na to, że wnikanie aminoglikozydów do wnętrza komórki bakteryjnej wymaga udziału systemu nośników zależnego od tlenu. Antybiotyki aminoglikozydowe cechuje silne działanie toksyczne, które obok rozwoju oporności drobnoustrojów, jest głównym powodem ich ograniczonego stosowania. Oporność na antybiotyki aminoglikozydowe może wytwarzać się bardzo szybko. Polega na tworzeniu enzymów inaktywujących antybiotyki aminoglikozydowe. Informacja genetyczna o tych enzymach przechowywana jest w plazmidach. Innym możliwym mechanizmem powstawania oporności drobnoustrojów na antybiotyki aminoglikozydowe jest zmiana sekwencji aminokwasowej niektórych białek rybosomalnych, co powoduje brak możliwości połączenia się antybiotyku z podjednostką 30 S rybosomu. Amikacyna jest antybiotykiem stosunkowo opornym na rozkład enzymatyczny. Z uwagi na to, znajduje zastosowanie w przypadku oporności na inne aminoglikozydy.

Farmakokinetyka antybiotyków aminoglikozydowych

Farmakokinetyka większości antybiotyków aminoglikozydowych jest zbliżona do siebie. Mniej jak 1% wchłaniania się z przewodu pokarmowego. Z tego powodu stosowane są drogą parenteralną w postaci iniekcji domięśniowych (i.m.), wlewów dożylnych (i.v.) lub inhalacji (tobramycyna). Bardzo słabo wiążą się z białkami osocza, gentamycyna 25%, amikacyna < 20%, tobramycyna nie wiąże się. Aminoglikozydy mają charakter hydrofilny, słabo przenikają przez błony komórkowe do przestrzeni wewnątrz komórkowej. Ich dystrybucja odbywa się głównie w przestrzeni pozakomórkowej. Odnaczają się małą objętością dystrybucji. Może ona ulegać zwiększeniu w pewnych przypadkach takich jak: sepsa, rozległe oparzenia, gorączka, zastoinowa niewydolność serca, zapalenie otrzewnej. W tych przypadkach obserwowano spadek stężenia aminoglikozydów w surowicy. Wydalane są z moczem, w postaci niezmienionej, czynnej mikrobiologicznie, $T_{0,5}$ wynosi ok. 2–3 h. U pacjentów z niewydolnością nerek lub osób starszych czas eliminacji ulega wydłużeniu. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 mL/min obserwowano $T_{0,5}$ od 30 do 56 h. U noworodków również tempo wydalania jest mniejsze ze względu na niedojrzałą czynność nerek. W modelach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) aminoglikozydy zaliczane są do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (concentration-dependent killing). Oznacza to, że w celu zapewnienia skutecznego działania przeciwbakteryjnego, powinny być stosowane w wysokich dawkach raz na dobę. Parametrem PK/PD najlepiej charakteryzującym tą grupę antybiotyków jest iloraz stężenia maksymalnego antybiotyku we krwi C_{max} do minimalnego stężenia hamującego MIC. Dla antybiotyków aminoglikozydowych ustalono, że powinien być większy niż 8 ($C_{max}/MIC > 8$) [12]. Czas utrzymywania się wysokiego stężenia dla tej grupy antybiotyków ma mniejsze znaczenie, głównie ze względu na efekt poantybiotykowy (PAE). MIC (*minimum inhibitory concentration*), minimalne stężenie hamujące [mg/ml] – jest to najmniejsze stężenie w serii kolejnych rozcieńczeń antybiotyku, w których nie uzbrojonym okiem nie stwierdza się wzrostu bakterii. Wyznaczane jest w laboratorium mikrobiologicznym w trakcie wykonywania antybiogramu. Nie jest wartością stałą dla danego chemioterapeutyku, przyjmuje różne wartości dla różnych gatunków i szczepów bakterii. Inni autorzy podają wartość C_{max}/MIC w przedziale 8-10. Innym parametrem PK/PD dla aminoglikozydów jest AUC/MIC o zalecanych wartościach 30–50 dla niekrytycznie chorych i 80–100 dla krytycznie chorych [15].

Działania niepożądane oraz interakcje antybiotyków aminoglikozydowych

Do najpoważniejszych działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym należy uszkodzenie słuchu (ototoksyczność), oraz uszkodzenie czynności nerek (nefrotoksyczność). Czynniki sprzyjającymi wystąpieniu lub nasileniu nefropatii są: duże dawki i częste podawanie antybiotyków, jednoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych, towarzyszące choroby nerek, odwodnienie, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, podeszły wiek. Jednym ze sposobów na ograniczenie toksyczności antybiotyków aminoglikozydowych jest podawanie ich w wysokich dawkach, jeden raz na dobę. Pomimo, że ich biologiczny okres półtrwania jest stosunkowo krótki, dla amikacyny, gentamycyny i tobramycyny $T_{0,5}$ wynosi 2-3 h, możliwe jest zachowanie ich skuteczności antybakteryjnej. Jest to spowodowane tzw. efektem poantybiotykowym (PAE, *post-antibiotic effect*), który polega na zahamowaniu wzrostu bakterii,

pomimo spadku stężenia antybiotyku w surowicy do wartości poniżej minimalnego stężenia hamującego (MIC). Innym sposobem zapewniającym zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo farmakoterapii jest terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (TDM, *Therapeutic Drug Monitoring*). Innym równie istotnym działaniem niepożądanym jest porażenie mięśni spowodowane blokadą przekąźnictwa nerwowo-mięśniowego. Aminoglikozydy blokują wejście jonów wapnia do zakończeń presynaptycznych złącza nerwowo-mięśniowego, hamując uwalnianie acetylocholiny. Efekt jest nasilony w przypadku chorób płytki motorycznej np. takiej jak miastenia gravis lub w wyniku interakcji z innymi lekami. Antybiotyki aminoglikozydowe przenikają przez barierę łożyska i mogą uszkadzać narząd słuchu i równowagi u płodu, prowadzić do wrodzonej głuchoty, a także wywoływać nefrotoksyczność. Stosowanie aminoglikozydów w ciąży powinno być ograniczone tylko do sytuacji zagrażających życiu matki, jeśli istnieje brak możliwości zastosowania innych, bardziej bezpiecznych antybiotyków. Aminoglikozydy przenikają w małych ilościach do mleka matki. Równoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych z innymi antybiotykami lub innymi lekami, może prowadzić do interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych, które mogą prowadzić do osłabienia lub nasilenia działania leków i wystąpienia działań niepożądanych. Problem będzie szczególnie widoczny u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii dużymi dawkami aminoglikozydów przez długi czas, jednocześnie z innymi lekami, u pacjentów leczonych długotrwale, niemowląt i małych dzieci. Równoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych ze środkami zwiotczającymi mięśnie, takimi jak np. pankuronium, tubokuraryna, nasila i przedłuża ich działanie zwiotczające mięśnie, które może prowadzić do niebezpiecznego bezdechu. Blok płytki motorycznej można odwrócić przez dożylne podanie glukonianu wapnia. Jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych z furosemidem powoduje nasilenie działania ototoksycznego. Podawanie chlorpromazyny i dimenhydrynatu z aminoglikozydami może maskować ich działanie ototoksyczne. Z kolei łączne stosowanie aminoglikozydów z: cyklosporyną, cisplatyną, furosemidem, amfoterycyną, wankomycyną, cefalotyną, cefradyną, nasila działanie nefrotoksyczne antybiotyku. Nie należy łączyć antybiotyków aminoglikozydowych, które są chemioterapeutykami o działaniu bakteriobójczym, z lekami o działaniu bakteriostatycznym, ponieważ może to prowadzić do osłabienia skuteczności antybiotykoterapii. Chemioterapeutykami o działaniu bakteriostatycznym są: sulfonamidy, tetracykliny, makrolidy, chloramfenikol, linkozamidy, trimetoprym, etambutol.

Dawkowanie i sposób podania antybiotyków aminoglikozydowych

Antybiotyki aminoglikozydowe zazwyczaj dawkuje się raz na dobę. W szczególnych sytuacjach zaleca się stosowanie aminoglikozydów w dawkach podzielonych 2 lub 3 razy na dobę (co 12 lub 8 h). Ma to miejsce:

- w zakażeniach u kobiet w ciąży,
- u chorych z wodobrzuszem,
- u pacjentów z obniżoną odpornością (gorączką neutropeniczną),
- w przypadku ran oparzeniowych o powierzchni większej niż 20%,
- podczas leczenia zapalenia wsierdza,
- u pacjentów z mukowiscydozą,
- u noworodków i dzieci,
- u chorych, u których $Cl_{cr} < 40$ lub > 120 ml/min.[6].

Dawkowanie raz na dobę zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności mikrobiologicznej (efekt poantybiotykowy). Warunkiem powodzenia tej strategii jest zastosowanie odpowiedniej dawki antybiotyku, tak aby uzyskać możliwie wysokie stężenie maksymalne C_{max} i możliwe niskie stężenie minimalne C_{min} . W tabelach zamieszczonych poniżej zestawiono sugerowane dawkowanie aminoglikozydów u pacjentów powyżej 12 r.ż. z prawidłową czynnością nerek ($Cl_{cr} > 50$ ml/min).

Tabela 2: Dawkowanie antybiotyków aminoglikozydowych.

Antybiotyk	Dawkowanie według ChPL przy prawidłowej czynności nerek u pacjentów > 12 r.ż. [7,8,9]	Dawkowanie według tabeli interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości zgonie z zaleceniami EUCAST 2020 [W. Hryniewicz][17]	Dawkowanie według szpitalnej listy antybiotyków 2020 [W. Hryniewicz][6]
Amikacyna	15 mg/kg co 24 h lub 7,5 mg/kg co 12 h 15-20 mg/kg co 24 h – całkowita dopuszczalna dawka dobową - ZDM inne niż <i>Pseudomonas</i>- 7,5 mg/kg co 12 h	25-30 mg/kg co 24 h i.v.	10-20 mg/kg co 24 h i.m., i.v.
- prawidłowa czynność nerek - Clcr >50 ml/min, - podczas leczenia zapalenia wsierdza i u pacjentów z neutropenią przebiegającą z gorączką dawkowanie 2 x dobę, - ZDM – zakażenie dróg moczowych, - całkowita dawka dobową 1,5 g, - maksymalna całkowita dawka dla dorosłych 15 g, - czas terapii 7 – 10 dni.			
Gentamycyna	3-6 mg/kg co 24 h lub 1,5-3 mg/kg co 12 h	6-7 mg/kg co 24 h i.v.	3-7 mg/kg co 24 h i.m., i.v. lub 3 mg/kg co 8 h
- podawanie raz na dobę nie jest zalecane u pacjentów z: osłabioną odpornością (neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, mukowiscydozą, wodobrzuszem, zakaźnym zapaleniem wsierdza, w oparzeniach powyżej 20% powierzchni ciała), u kobiet w ciąży, - podając gentamycynę u dorosłych w dawkach podzielonych, należy, niezależnie od czynności nerek, rozpoczynać leczenie od dawki 1,5 do 2 mg na kg masy ciała.			
Tobramycyna	3-5 mg/kg co 24 h lub 1-1,66 mg/kg co 8 h	6-7 mg/kg co 24 h i.v.	3-7 mg/kg co 24 h i.v. Inhalacje: 300mg co 12h
- czas terapii 7 – 10 dni, - podawanie raz na dobę nie jest zalecane u pacjentów z: osłabioną odpornością (neutropenią), ciężką niewydolnością nerek, mukowiscydozą, wodobrzuszem, zakaźnym zapaleniem wsierdza, w oparzeniach powyżej 20% powierzchni ciała), u kobiet w ciąży.			

W tabeli poniżej zestawiono ze sobą dane dotyczące sposobu podawania antybiotyków aminoglikozydowych.

Tabela 3: Sposób podawania antybiotyków aminoglikozydowych.

Antybiotyk	Sposób podania według ChPL [7,8,9]	
	Droga podania	Rozcieńczalnik do przygotowania infuzji
Amikacyna	• domięśniowo (i.m.) - brak konieczności rozcieńczania, • bolus 2-3 min., • infuzja 30-60 min.	• stężenie 2,5-5 mg/ml • 0,9% NaCl • 5% Glukoza • 5% Glukoza z 0,9% NaCl (2:1) • 5% Glukoza z 0,2% NaCl • Płyn Ringera z mleczanami
Gentamycyna		• stężenie < 1 mg/ml • 0,9% NaCl • 5% Glukoza
Tobramycyna	• infuzja 30-60 min.	• nd – roztwór do infuzji

Z uwagi na fakt, że antybiotyki aminoglikozydowe słabo przenikają do tkanki tłuszczowej, kumulują się głównie w płynach zewnątrzkomórkowych, to u osób otyłych, do obliczenia dawki antybiotyku aminoglikozydowego należy posłużyć się skorygowaną masą ciała ABW (*Adjusted Body Weight*). Uważa się, że ABW należy stosować u osób, u których aktualna masa ciała BW (*Actual Body Weight*) przekracza 30% należnej masy ciała IBW. ABW można obliczyć korzystając ze wzoru (1)[11]

$$ABW = IBW + 0,4 \times (BW - IBW) \quad (1)$$

gdzie:

ABW – *Adjusted Body Weight* – skorygowana masa ciała [kg]

IBW- *Ideal Body Weight* – należna masa ciała [kg]

BW – *Actual Body Weight* – aktualna masa ciała [kg]

IBW można obliczyć korzystając z następujących wzorów (2)

$$\begin{aligned} IBW &= 50 + 0,9 \times (\text{wzrost w cm} - 152) - \text{dla męczyzn} \\ IBW &= 45,5 + 0,9 \times (\text{wzrost w cm} - 152) - \text{dla kobiet} \end{aligned} \quad (2)$$

Dawkowanie aminoglikozydów u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga odpowiedniej modyfikacji. W takiej sytuacji można zastosować jedną z dwóch metod, albo bez redukcji dawki wydłużyć przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami, albo zredukować dawkę i zachować ten sam przedział dawkowania. Parametrem pomocnym w ocenie funkcji nerek jest klirens kreatyniny obliczany ze wzoru Cockrofta-Gaulta (3)[10,11]

$$Cl_{Cr} [ml/min] = \frac{(140 - \text{wiek}) * \text{masa ciała} [kg]}{Scr * 72} - \text{dla mężczyzn}$$

$$Cl_{Cr} [ml/min] = \frac{(140 - \text{wiek}) * \text{masa ciała} [kg]}{Scr * 72} * 0,85 - \text{dla kobiet} \quad (3)$$

Gdzie:

Clcr – klirens kreatyniny [ml/min]

Scr – stężenie kreatyniny [mg/dl]

Dla gentamycyny, jako dawkę początkową, stosuje się taką samą dawkę jak u osób z prawidłową czynnością nerek, dopiero w dalszym ciągu leczenia redukuje się dawkę, albo wydłuża przerwy pomiędzy poszczególnymi dawkami. Dla tobramycyny dawka początkowa wynosi 1 mg/kg, modyfikacji ulega na podobnej zasadzie dawka podtrzymująca, a dla amikacyny jeżeli Clcr < 50 ml/min nie zaleca się stosowania zalecanej całkowitej dawki dobowej w pojedynczej dawce. W takiej sytuacji można również zastosować dwie metody modyfikacji dawkowania, albo dokonać redukcji dawki, albo wydłużyć przerwy między dawkami. Poniżej w formie tabel zebrano propozycje modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności.

Tabela 4: Modyfikacja dawkowania gentamycyny.

Tabela modyfikacji sposobu dawkowania gentamycyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek [8]				
Klirens kreatyniny		Stężenie kreatyniny w surowicy		Dawki i przerwy między dawkami
[ml/min]	[ml/s]	[mg/100 ml]	[μmol/l]	
>70	>1,16	<1,4	<124	80 mg* co 8 h
30-70	0,5-1,16	1,4-1,9	124-168	80 mg* co 12 h
		1,9-2,8	168-248	80 mg* co 18 h
10-30	0,16-05	2,8-3,7	248-327	80 mg* co 24 h
		3,7-5,3	327-469	80 mg* co 36 h
5-10	0,08-0,16	5,3-7,2	469-636	80 mg* co 48 h
* Pacjentom o masie ciała < 60 kg podaje się 60 mg gentamycyny				

Tabela 5: Modyfikacja dawkowania tobramycyny.

Tabela modyfikacji sposobu dawkowania tobramycyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek [7]				
Klirens kreatyniny [ml/min]	Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100ml]	Dawki zredukowane podawane co 8 h dla pacjentów o masie ciała		Dawki stałe, podawane w wydłużonych odstępach czasu
		50-60 kg	60-80 kg	
≥70	≤1,3	60 mg	80 mg	80 mg co 8 h *
69-40	1,4-1,9	30-60 mg	50-80 mg	80 mg co 12 h*
39-20	2,0-3,3	20-25 mg	30-45 mg	80 mg co 18*
19-10	3,4-5,3	10-18 mg	15-24 mg	80 mg co 24h*
9-5	5,4-7,5	5-9 mg	7-12 mg	80 mg co 38 h*
≤4	≥7,6	2,5-4,5 mg	3,5-6 mg	80 mg co 48 h*
* pacjentom o masie ciała < 60 kg podaje się 60 mg, - dawka początkowa 1mg/kg, - w zakażeniach zagrażających życiu można podawać dodatkowe dawki o połowę większe niż zalecane dawki, po poprawie, dawki zmniejszyć do normalnych wartości.				

Tabela 6: Modyfikacja dawkowania amikacyny

Tabela modyfikacji sposobu dawkowania amikacyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek [9]	
Zwykle dawki podawane rzadziej	
dawka = 7,5 mg / kg	$przerwa\ pomiędzy\ dawkami\ [h] = Scr\ [mg/100\ ml] \times 9 \quad (4)$
Zmniejszone dawki przy zachowaniu tego samego przedziału dawkowania	
dawka inicjująca = 7,5 mg / kg	$dawka\ podtrzymująca\ co\ 12\ h = \frac{Cl_{Cr}\ [ml/min] \times dawka\ inicjująca\ [mg]}{Cl_{Cr}\ prawidłowy\ [ml/min]} \quad (5)$

W celu zapewnienia bardziej precyzyjnego sposobu dawkowania oraz uniknięcia nadmiernego stężenia antybiotyków, najlepiej oznaczyć stężenie aminoglikozydów w surowicy pacjenta. Innymi słowy w sytuacji nieprawidłowej funkcji nerek, dobrze jest kontrolować stężenie aminoglikozydów w surowicy i na tej podstawie korygować odpowiednio sposób dawkowania.

Terapia monitorowana antybiotyków aminoglikozydowych

Z uwagi na możliwe działania niepożądane, interakcje z innymi lekami, nieprawidłową pracę nerek, bardzo młody wiek (nie rozwinięte mechanizmy eliminacji), oraz ciężki stan kliniczny w farmakoterapii antybiotykami aminoglikozydowymi zaleca się monitorowanie stężenia leku we krwi (TDM, *Therapeutic drug monitoring*). TDM polega na oznaczeniu stężenia leku w płynach biologicznych i koordynacji tych stężeń w zakresie terapeutycznym. Efekt ten uzyskuje się przez modyfikację dawki (zwiększenie, zmniejszenie) lub zmianę przedziału dawkowania (wydłużenie lub skrócenie czasu między kolejnymi dawkami). Dla aminoglikozydów odpowiednio wysokie stężenie maksymalne C_{max} odpowiada za skuteczność farmakologiczną, a stężenie minimalne C_{min} za efekt toksyczny. Im niższe C_{min}, tym ryzyko działań niepożądanych mniejsze. Zaleca się pomiar stężenia C_{max} 30 min po zakończeniu 30 minutowego wlewu, a pomiar stężenia C_{min} przed podaniem następnej dawki. W tabelach poniżej zestawiono docelowe stężenia terapeutyczne antybiotyków aminoglikozydowych stosowanych w dawkach podzielonych 2-3 razy dziennie.

Tabela 7: Zakres stężeń terapeutycznych aminoglikozydów stosowanych w dawkach podzielonych.

Zakres stężeń terapeutycznych aminoglikozydów stosowanych w dawkach podzielonych 2-3 razy na dobę [10]			
Antybiotyk	Wskazanie	Stężenie maksymalne C _{max} [mg/l]	Stężenie minimalne C _{min} [mg/l]
Amikacyna	• infekcja układu moczowego	15-20	< 4 - 8
	• ciężka infekcja	20-25	
	• infekcja zagrażająca życiu	25-30	
Gentamycyna i Tobramycyna	• infekcja układu moczowego	4-6	< 1 – 2
	• ciężka infekcja	6-8	
	• infekcja zagrażająca życiu	8-10	

Tabela 8: Stężenia terapeutyczne aminoglikozydów w surowicy według ChPL.

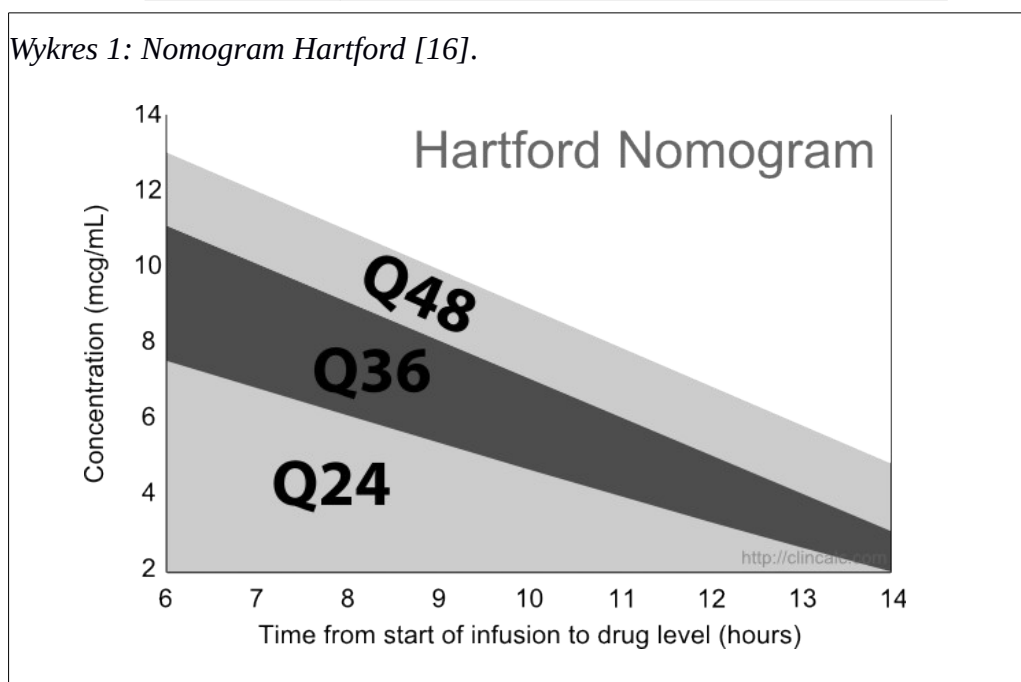
Stężenia terapeutyczne aminoglikozydów w surowicy według ChPL [7,8,9]		
Antybiotyk	C _{max} [mg/l] według ChPL	C _{min} [mg/l] według ChPL
Amikacyna	< 35 - u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek może być podawany raz na dobę, C_{max} może przekraczać 35 mg/l	< 10
Gentamycyna	5 - 10	< 2 – przy d. co 12 h < 1 – przy d. co 24 h
Tobramycyna	4 – 10	< 2

Do monitorowania terapii antybiotykami aminoglikozydowymi stosowanymi w wysokich dawkach raz na dobę znajduje zastosowanie metoda nomogramów: Nomogram Hartforda lub Nomogram Urban & Craig. Metoda z zastosowaniem nomogramu Hartforda polega na podawaniu antybiotyku aminoglikozydowego w stałej dawce, 7 mg/ kg (gentamycyna albo tobramycyna) lub 15 mg/kg (amikacyna). Przedział dawkowania wyznacza się na podstawie Clcr. Metoda nie jest zalecana jeżeli Clcr jest mniejszy niż 30 [ml/min], sytuacja ta wymaga zmiany sposobu dawkowania na model klasyczny (mniejsza dawka 2–3 na dobę) oraz monitorowanie stężeń z modyfikacją dawkowania np. metodą Sawchuka-Zaske. Po okresie 6–14 godzin od podania antybiotyku, dokonuje się pomiaru stężenia leku we krwi. Zmierzone stężenie nanosi się na wykres przedstawiony poniżej. Dla amikacyny wartość stężenia przed odniesieniem na wykresie, należy podzielić przez dwa. Gdy mierzone stężenie mieści się w odpowiednich polach Q24, Q36, Q48 to przedział dawkowania pozostaje bez zmian. Jeżeli stężenie leży w pobliżu linii na wykresie to należy wybrać dłuższy przedział dawkowania. Jeśli mierzone stężenie odczytane zostanie poza wykresem należy przerwać terapię, monitorować stężenia i rozważyć nowy przedział dawkowania tak, aby Cmin mieścił się w zakresie terapeutycznym.

Tabela 9: Przedział dawkowania - nomogram Hartford.

Nomogram Hartforda – Ustalanie przedziału dawkowania na podstawie Clcr [10]		
Clcr [ml/min]	Gentamycyna lub Tobramycyna 7 mg/kg	Amikacyna 15 mg/kg
≥ 60	co 24 h	
40-59	co 36 h	
30-39	co 48 h	
≤ 30	metoda nie zalecana	

Wykres 1: Nomogram Hartford [16].

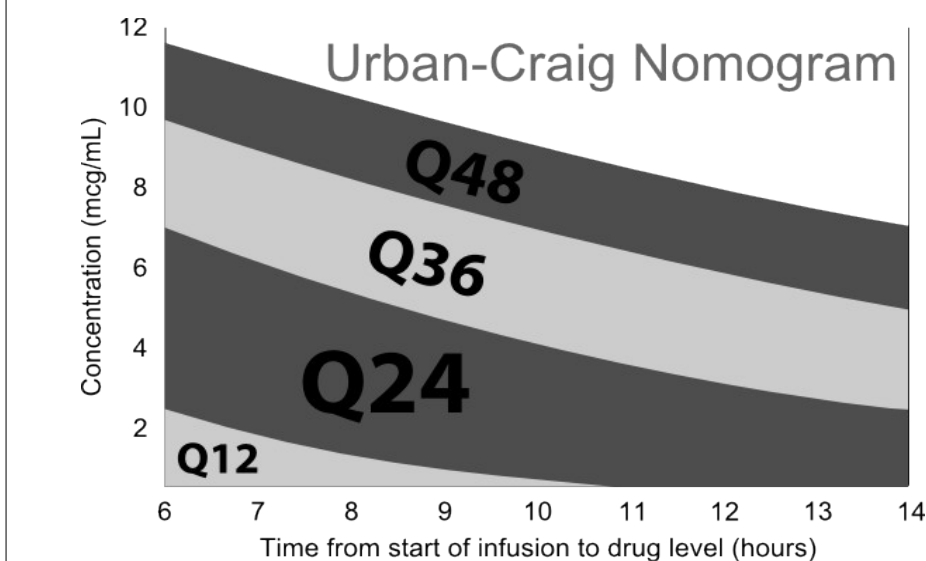


Monitorowanie terapii metodą nomogramu Urban & Craig opiera się na tych samych zasadach co metoda nomogramu Hartforda. Inna jest tylko dawka gentamycyny i tobramycyny, która wynosi 5 mg / kg, dawkowanie amikacyny pozostaje bez zmian.

Tabela 10: Przedział dawkowania - nomogram Urban & Craig.

Nomogram Urban & Craig – Ustalanie przedziału dawkowania na podstawie Clcr [10]		
Clcr [ml/min]	Gentamycyna lub Tobramycyna 5 mg/kg	Amikacyna 15 mg/kg
≥ 60	co 24 h	
40-59	co 36 h	
20-39	co 48 h	
≤ 20	metoda nie zalecana	

Wykres 2: Nomogram Urban & Craig [16].



Ocena zasadności zastosowania antybiotykoterapii

Przed zastosowaniem antybiotyku warto upewnić się, czy aby na pewno mamy do czynienia z infekcją o etiologii bakteryjnej czy tylko wirusowej. Pomocne w tym celu jest oznaczenie poziomu białka C-reaktywnego (CRP) lub prokalcytoniny (PCT). Natomiast w celu ułatwienia podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniego antybiotyku, pomocne jest pobranie materiału do badań mikrobiologicznych w celu wykonania antybiogramu. Stężenie PCT u osoby zdrowej jest mniejsze niż 0,1 ng/ml (może być nieoznaczalne). Wzrost stężenia PCT obserwuje się w przypadku infekcji bakteryjnej, czego nie obserwuje się podczas infekcji wirusowych lub chorób

autoimmunologicznych (brak lub bardzo nieznaczny). Po ok 3-4 h od wystąpienia infekcji stężenie PCT jest oznaczalne. Maksymalne stężenie obserwuje się po ok 14 h. Czynnikiem prognostycznym jest dynamika zmian w czasie, a nie bezwzględna jej wartość [14]. Białko C-reaktywne (CRP) należy do białek fazy ostrej. U osób zdrowych stężenie białka CRP w surowicy utrzymuje się poniżej 6 mg/l. W infekcji wirusowej poziom białka CRP nie ulega zmianie. W infekcji bakteryjnej jego poziom znacząco rośnie osiągając swój szczyt po ok. 2 dobach. Jeśli infekcja bakteryjna zostanie opanowana to poziom białka CRP ulega obniżeniu w ciągu kilku godzin [13]. Antybiogram dostarcza kilku istotnych informacji takich jak: kategoria wrażliwości (S, I, R), MIC, BMQ, ilość CFU.

Tabela 11: Kategoria wrażliwości według EUCAST.

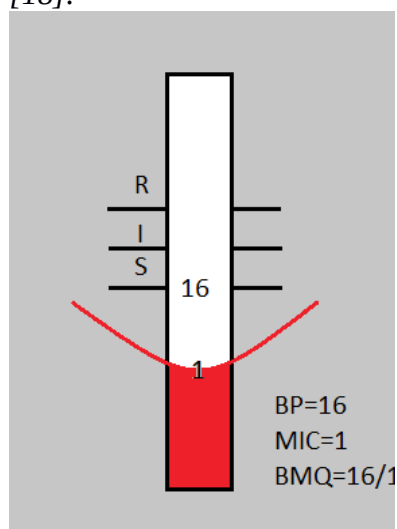
Kategoria wrażliwości drobnoustroju [17]	Opis
S – wrażliwy, standardowe dawkowanie	istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego przy użyciu standardowego dawkowania danego leku
I – wrażliwy, zwiększona ekspozycja	istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego przy zwiększeniu ekspozycji na dany lek, uzyskanej poprzez modyfikację schematu dawkowania w celu zwiększenia stężenia leku w miejscu zakażenia
R - oporny	istnieje wysokie prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego nawet przy zwiększeniu ekspozycji na dany lek.

$$BMQ = \frac{BP}{MIC} \quad (6)$$

Gdzie:

BP – Breakpoint- wartość odczytana na granicy stref I i S [18]

Rys. 1: Pasek Etest MIC [18].



Antybiogram informuje o etiologii infekcji, czy jest bakteryjna, wirusowa, grzybicza lub mieszana. Identyfikuje patogen chorobotwórczy. Informacja ta pozwala na wstępne wybranie sposobu terapii na podstawie rekomendacji. Dodatkowo otrzymujemy informację na jaki konkretny chemioterapeutyk dany patogen jest wrażliwy (S), a na jaki oporny (R). Informacje ilościowe o wartości MIC i BMQ ułatwiają podjęcie decyzji, który lek daje większą szansę na sukces terapeutyczny, spośród chemioterapeutyków oznaczonych jako S. BMQ to iloraz Breakpoint (BP) do MIC. BP jest to stężenie graniczne, oddzielające strefę S (wrażliwy), od strefy I (potencjalnie wrażliwy). BMQ pozwala na wybranie leku o najlepszej oczekiwanej skuteczności. Ogólnie można przyjąć zasadę, że im MIC jest niższe, a BMQ wysokie, to dany chemioterapeutyk rokuje większą skuteczność. [18].

Przykładowe stosowanie aminoglikozydów na oddziale szpitalnym.

W poniższym opracowaniu zaprezentowano przypadki hospitalizacji, w których stosowano antybiotyki aminoglikozydowe, takie jak amikacyna i gentamycyna. Zebrane dane przedstawiono w postaci tabel (Tabele 12 i Tabela 13). Z analizy niżej wymienionych przypadków, nasuwają się następujące wnioski:

- w zaprezentowanych przypadkach stosowano schemat dawkowania raz 24 h,
- w większości przypadków uwzględniając masę ciała, można było stosować większe dawki,
- dla większości pacjentów, za wyjątkiem pacjenta nr 4, nie było konieczności redukcji dawki z powodu ograniczonej funkcji nerek,
- u pacjenta nr 4, ze względu na ograniczoną funkcję nerek ($Cl_k < 50$ ml/min), wskazana jest modyfikacja dawkowania. Można zaproponować: dawka inicjująca = 500 mg, następnie 500 mg co 12 h, lub 1000 mg co 36 h (nomogram Hardforda,) – wskazanie do TDM.
- Dla pacjentów otyłych przy ustalaniu dawki lepiej posługiwać się skorygowaną masą ciała,
- proponowana dawka dla pacjenta nr 1, 2 i 5 to 1500 mg co 24 h,
- proponowana dawka dla pacjenta nr 3 to 875 mg co 24 h,
- proponowana dawka dla pacjenta nr 6 to 750 mg co 24 h,
- proponowany zakres dawek dla pacjenta nr 7 zawiera się w przedziale od 240 mg do 440 mg co 24 h lub od 120 mg do 200 mg co 12 h lub 80 mg co 8 h,
- proponowany zakres dawek dla pacjenta nr 8 zawiera się w przedziale od 320 mg do 600 mg co 24 h lub od 160 mg do 280 mg co 12 h..

Tabela 12: Analiza pacjenci otrzymujący amikacynę.

Pacjent nr	Masa ciała [kg]	Płeć [M/K]	Wiek [lata]	Stężenie kreatyniny [mg/100ml]	Dawka podana [mg] / [h]	Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka przy prawidłowym klirensie kreatyniny obliczona na podstawie masy ciała 7,5 mg / kg mc co 12 h [mg]	Dawka przy prawidłowym klirensie kreatyniny obliczona na podstawie masy ciała 15 mg / kg mc co 24 h [mg]	Zakażenie dróg moczowych (inne niż Pseudomonas) 7,5 mg / kg mc w dwóch dawkach podzielonych [mg co 12 h]	Dawkowanie amikacyny przy niewydolności nerek Ck < 50 ml/min		
										Dawka nasycająca 7,5 mg / kg mc [mg]	Przerwa pomiędzy dawkami 7,5 mg / kg mc obliczona na podstawie stężenia kreatyniny [h]	Dawka podtrzymująca obliczona na podstawie klirensu kreatyniny co 12 h [mg]
1	96	M	68	1,16	1000 / 24	82,75862069	720	1440	360	720	10,44	1192
	96	M	68	1,16	1000 / 24	82,75862069	720	1440	360	720	10,44	1192
	96	M	68	0,98	1000 / 24	97,959183673	720	1440	360	720	8,82	1411
2	124,6	M	45	0,79	1000 / 24	208,104782	935	1869	467	935	7,11	3889
	103,8	M	45	1,41	750 / 24	97,13356974	779	1557	389	779	12,69	1512
	102	M	45	1,58	750 / 24	85,179324895	765	1530	383	765	14,22	1303
3	58,3	M	63	0,88	1000 / 24	70,850694444	437	875	219	437	7,92	620
	58,3	M	63	1,22	1000 / 24	51,105418944	437	875	219	437	10,98	447
4	63	M	79	1,13	500 / 24	47,234513274	473	945	236	473	10,17	446
	63	M	79	1,08	500 / 24	49,421296296	473	945	236	473	9,72	467
	63	M	79	0,98	750 / 24	54,464285714	473	945	236	473	8,82	515
	63	M	79	1,06	750 / 24	50,353773585	473	945	236	473	9,54	476
5	100	M	61	1,04	1000 / 24	105,50213675	750	1500	375	750	9,36	1583
	100	M	61	1,04	750 / 24	105,50213675	750	1500	375	750	9,36	1583
6	47,5	M	58	0,42	500 / 24	128,80291005	356	713	178	356	3,78	918

Tabela 13: Analiza pacjenci otrzymujący gentamycynę.

							Dawka przy prawidłowej czynności nerek obliczona na podstawie masy ciała podawana co 24 h [mg]		Dawka przy prawidłowej czynności nerek obliczona na podstawie masy ciała podawana co 12 h [mg]			Dawkowanie Gentamycyny u pacjentów z niewydolnością nerek
Pacjent nr	Masa ciała [kg]	Płeć [M/K]	wiek [lata]	stężenie kreatyniny [mg/100ml]	Dawka podana [mg] / [h]	Klirens kreatyniny [ml/min]	3 mg / kg mc co 24 h [mg]	6 mg / kg mc co 24 h [mg]	1,5 mg / kg mc co 12 h [mg]	2 mg / kg mc co 12 h [mg]	3 mg / kg mc co 12 h [mg]	Dawki i przerwy między dawkami – na podstawie tabelki z ChPL
7	77	K	36	0,93	160 / 24	101,65471924	231	462	115,5	154	231	80 mg* co 8 godzin
	77	K	36	0,8	160 / 24	118,17361111	231	462	115,5	154	231	80 mg* co 8 godzin
8	103	K	59	0,88	160 / 24	111,92471591	309	618	154,5	206	309	80 mg* co 8 godzin
	103	K	59	0,82	160 / 24	120,11432927	309	618	154,5	206	309	80 mg* co 8 godzin

Podsumowanie

Podsumowując, antybiotyki aminoglikozydowe stanowią ważną grupę chemioterapeutyków stosowaną w leczeniu ciężkich oraz zagrażających życiu zakażeń. Pomimo swoich zalet mogą powodować poważne działania niepożądane, do których zalicza się: ototoksyczność, nefrotoksyczność, zahamowanie przewodnictwa nerwowo mięśniowego, które może prowadzić do bezdechu. W celu zapewnienia skutecznego działania przeciwbakteryjnego, przy możliwie niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, ważny jest odpowiedni sposób dawkowania. Aminoglikozydy są chemioterapeutykami, których efekt działania zależy od stężenia, a nie czasu działania (C_{max}/MIC 8-10). W praktyce klinicznej stosowane są dwa sposoby dawkowania, raz na dobę, stosując duże dawki lub dawki podzielone co 8 lub 12 h. Wybór pomiędzy wymienionymi sposobami dawkowania uzależniony jest od stanu pacjenta i wskazań. Sposób podawania aminoglikozydów raz na dobę nie jest uniwersalny i ma swoje ograniczenia. Jako że proces eliminacji antybiotyków aminoglikozydowych odbywa się głównie poprzez nerki, a jego zaburzenie wpływa na zmniejszenie skuteczności lub zwiększenie toksyczności, warto przed rozpoczęciem terapii poznać Cl_{cr} pacjenta. Przy ustalaniu dawki u osób otyłych, zamiast masy ciała, lepiej jest posłużyć się ABW. U pacjentów w ciężkim stanie klinicznym (sepsa), u osób w podeszłym wieku (>65 lat), noworodków, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek ($Cl_{cr} < 50 \text{ ml/min}$), pacjentów z rozległymi ranami, oparzeniami, obrzękami zaleca się monitorowanie stężenia antybiotyku w surowicy TDM, w celu optymalizacji dawkowania. W tym wypadku optymalne dawkowanie można osiągnąć za pomocą metody Sawchuk'a-Zaske lub metody opartej na monogramach np. Hardford'a. Za ich pomocą można skutecznie modyfikować sposób dawkowania. Metoda z użyciem nomogramów znajduje zastosowanie przy dawkowaniu raz dziennie, wykorzystuje się jeden pomiar stężenia. W metodzie Sawchuk'a-Zaske potrzebne są minimum dwa pomiary, metoda ta może być wykorzystana w obydwu sposobach dawkowania aminoglikozydów.

Tabela 14: Wykaz używanych skrótów.

Symbol	Znaczenie
ABW	skorygowana masa ciała
AUC	pole powierzchni pod krzywą
BMQ	breakpoint MIC quotient
BP	breakpoint
BW	aktualna masa ciała
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
Clcr	klirens kreatyniny
Cmax	stężenie maksymalne
Cmin	stężenie minimalne
CRP	białko C-reaktywne
EUCAST	Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości
i.m.	podanie domięśniowe
i.v.	podanie dożylne
IBW	należna masa ciała
MIC	minimalne stężenie hamujące
PAE	efekt poantybiotykowy
PCT	prokalcytonina
PD	farmakodynamika
PK	farmakokinetyka
Scr	stężenie kreatyniny
TDM	terapia monitorowana

Piśmiennictwo:

1. Mutschler Farmakologia i Toksykologia Podręcznika. E. Mutschler. MedPharm Polska 2013
2. Kompendium farmakologii. W. Janiec PZWL 2005.
3. Farmakologia Kliniczna Znaczenie w praktyce medycznej. K. Orzechowska-Juzwenko. Górnicki Wydawnictwo Medyczne 2018.
4. A. Gruchlik, M. Kochan. Farmakokinetyka antybiotyków aminoglikozydowych. Ustalenie dawki początkowej, podtrzymującej oraz przedziału dawkowania na podstawie danych farmakokinetyki populacyjnej. Farmacja Polska, Tom 77 nr 2 2021
5. W. A. Craig. Optimizing Aminoglycoside Use. Crit Care Clin 27 (2011) 107-121
6. Szpitalna lista antybiotyków – 2020 Propozycja kierowana do szpitali. W. Hryniewicz 2020
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tobramycin B. Braun, 1 mg/ml, roztwór do infuzji.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gentamycin Krka, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Biodacyna, 125 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.
10. E. Mui, Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 05/2012 reviewed 06/2021 <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Aminoglycoside-Dosing-Guide.pdf>
11. Aminiclicoside Dosing in Adults Department of Helath May 2018 https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0019/713323/aminoglycoside-guidelines.pdf
12. E. Szalek, H. Tomczak, P. Smuszkiewicz, A. Kamińska, E. Grześkowiak, M. Skóra. Podstawowe Wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 88-93.
13. W. Kolańska, A. Jankowska-Kulawy. Prokalcytonina jako marker diagnostyczny infekcji i stanów zapalnych. Diagn Lab. 2018; 54(3): 179-184
14. B. J. Sapolak, E. Szablewski. M. Melon-Sapolak. M. M. Bujnowska-Fedak, A. Steciwko. Ocena przydatności oznaczeń białka C-reaktywnego metodami półilościową i ilościową w diagnostyce infekcji górnych dróg oddechowych. Family Medicine & Primary Care Review 2012, 14, 3: 431-433
15. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2018;38(12):1229-1238
16. <https://clincalc.com/Aminoglycoside/ExtendedIntervalNomograms.aspx>
17. Tabele interpretacji wyników oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST 2020. W. Hryniewicz, D. Żabicka
18. T. Walsh. The Gram-negative Threat Patients at Risk? Identifying Resistance International Newsletter, No 8, January 2009.