

615.779.9(048.8)

AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA**Přehled a základní informace**

HEJZLAR, M.¹⁾, ŠTASTNÁ, L.¹⁾, PAROUBEK, M.²⁾, PELLAR, T.¹⁾, ŠILAROVÁ, J.¹⁾,
HÁJKOVÁ, L.²⁾, ŠAFRÁNKOVÁ, M.²⁾, SEDMIDUBSKÝ, V.²⁾, NEDVÍDKOVÁ, J.²⁾

¹⁾ Katedra mikrobiologie Lékařské fakulty hygienické v Praze

²⁾ Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha

Úvod

Tab. 1

Historicky prvním aminoglykosidovým antibiotikem byl streptomycin, popsán v roce 1943 Waksmanem a Lechevalierem. Rozšířil spektrum penicilinu směrem na gram-negativní tyčinky a původce některých antropozoonóz, později se stal hlavním lékem u tuberkulózních infekcí. Velkým přínosem byl v roce 1957 objevený kanamycin (Umezawa aj.), který měl o něco širší spektrum účinku než streptomycin a hlavně silnější baktericidní efekt. Dvacet let po streptomycinu přichází na scénu první zástupce nové skupiny gentamicin, jehož účinek postihuje široké spektrum gramnegativních bakterií a řadu grampozitivních koků, a to i takových, které získaly rezistenci na starší antibiotika této skupiny. Gentamicin se vyznačoval do té doby nejsilnějším baktericidním účinkem ze všech aminoglykosidů, což bylo na druhé straně poněkud deprivováno jeho relativně vysokou toxicitou. Koncem šedesátých a v sedmdesátých letech přichází na scénu řada nových přirozených, častěji však polosyntetickou cestou uměle připravených aminocyklitolů, které jednak obohatily náš léčebný arzenál, jednak zkomplikovaly život jak mikrobiologům, tak hlavně klinickým pracovníkům. Z velké plejády aminoglykosidů jen část je v běžném klinickém používání.

Cílem této práce je podat přehled aminoglykosidových antibiotik na současné úrovni a zároveň uvést základní charakteristiky klinicky významných zástupců této skupiny, vedle toho pak připojit další potřebné informace.

Společná charakteristika aminoglykosidů

V řadě odborných publikací jsou aminoglykosidy označovány jako skupina aminoglykosidových, aminocyklitolových antibiotik, dnes již méně často a nepřesně jako bazické oligosacharidy. Představují skupinu antibiotik, u nichž jsou v molekule přítomny bazické oligosacharidy. Všechny preparáty mají ve své molekule řadu bazických a hydroxylových substituentů.

Základní charakteristiky

1. Všechny aminoglykosidy obsahují v molekule speciální aminocukry (např. streptobiosamin u streptomycinu, kanosamin u kanamycinu, neamin u neomycinu, paromobiosamin

Historický přehled aminoglykosidových antibiotik

Antibiotikum	Rok objevení	Autoři publikace
Streptomycin	1943	Waksman, Lechevalier
Neomycin	1949	Waksman, Lechevalier
Micerin (neomycin)	1952	Planěles, Solovjeva
Hygromycin	1953	Pittenger aj.
Kanamycin	1957	Umezawa aj.
Paromomycin (aminosidin)	1958	pracovníci fy Parke Davis
Spektinomycin	1961	Oliver (Upjohn Co.)
Gentamicin	1963	Weinstein aj. (Schering)
Kasugamycin	1965	Umezawa aj.
Destomycin	1966	Kondo aj.
Tobramycin	1968	Hoggnes, Koch (Eli Lilly Co.)
Hybrimycin	1969	Shier, Rinehart a Gottlieb
Ribostamycin	1970	Shomura aj.
Butirosin	1970	Woo, Coffey (Parke & Davis Co.)
Sisomicin	1970	Weinstein, Waitz (Schering Co.)
Dibekacin	1971	Umezawa aj.
Lividomycin	1971	Kobayashi aj. (Kowa Co.)
Validamycin	1971	Iwasa aj.
Amikacin	1972	Kawaguchi aj. (Bristol-Banyu)
Sagamicin	1972	Okachi aj.
Apramycin	1973	O'Connor a Lam
Verdamycin	1973	Daniels aj. (Schering Co.)
G-418	1973	Wagman aj. (Schering Co.)
Mutamycin	1974	Testa aj. (Schering Co.)
Seldomycin	1975	Nara aj.
Netilmicin	1976	Rahal aj. (Schering Co.)

u paromomycinu, garosamin u gentamicinu atd.) a většinou také 2-deoxystreptamin, často glukosamin;

2. pro antibakteriální účinek jsou důležité funkčně volné hydroxylové skupiny, pro vazbu

Tab. 2

Charakteristiky klinicky užívaných aminoglykosidů

Antibiotikum	Nejčastější způsoby aplikace	Základní charakteristiky (spektrum, rezistence, zkřížená rezistence, toxicita, kinetika)
Streptomycin	i. m., i. v., (p. os) 1–1,5 g denně (výjimečně vyšší dávky)	inhibuje určité procento gramnegat. bakterií, francisely, yersinie, mykobaktérie; část bakteriálních kmenů je zcela rezistentní, zvláště gonokoky; sérový poločas 150 min, vazba na bílkoviny = 30 %, ototoxicita a nefrotoxicita relat. nízké; potencování účinku v kombinaci s peniciliny — zvláště vůči viridujícím streptokokům a enterokokům
Kanamycin	i. m., i. v. (p. os) 1,0–1,5 g/die	má výraznější účinek než streptomycin a patří v posledních patnácti letech k nejužívanějším aminoglykosidům; spektrum analogické jako streptomycin, vynikající účinek na francisely a část stafylokoků; se streptomycinem jen omezeně zkřížená rezistence; toxicita střední; po dávce 0,5 g i. m. jsou přibližně za 1 hodinu špičkové hladiny v séru kolem 20–30 mg/l, sérový poločas mezi 3–4 h, distribuční volem přes 20 %
Neomycin (micerin)	lokálně , per os (zcela výjimečně celkově)	má široké spektrum účinku proti gramnegat. bakteriím, ale mnoho rezistentních kmenů; s výhodou použitelný u infekcí intestinálního traktu; vysoká toxicita, značná alergenicita
Paromomycin (aminosidin) (monomicin)	per os , výjimečně lokálně	podobné spektrum účinku i problémy rezistence jako u neomycinu, ale výrazný účinek také na améby, neúplná zkřížená rezistence, vysoká toxicita; v posledních pěti letech v ČSSR užíván jen výjimečně
Lividomycin	lokálně , per os	podobné spektrum jako neomycin, neúplná zkřížená rezistence, lepší odolnost vůči destruktivním bakteriálním enzymům, ale vysoká toxicita; v ČSSR není používán
Kasugamycin	lokálně , per os, výjimečně celkově	spektrum analogické jako neomycin, ale podstatně méně rezistentních kmenů; silnější účinek baktericidní, vysoká toxicita; užíván hlavně v Japonsku a na Dálném východě; v ČSSR neužívaný
Butirosin	lokálně , per os, výjimečně celkově	derivát rezistentní vůči některým destruktivním enzymům — tedy použitelný u řady na starší aminoglykosidy rezistentních kmenů; vysoká toxicita; v ČSSR neužívaný
Spektinomycin (aktinospektacin)	celkově i. m. 2–6 g denně	výjimečný aminoglykosid s nízkou toxicitou, aplikovaný hlavně u onemocnění kapavkou (se suverénním účinkem); vzhledem k převážně bakteriostatickému účinku je vhodné jej v jiných indikacích kombinovat s peniciliny nebo cefalosporiny, kdy dosahuje často překvapivých účinků — zvláště u proteových infekcí; poločas 3 h
Gentamicin	celkově i lokálně 1,5–5 mg/kg a den	silně baktericidní preparát, účinkující v nízkých koncentracích na řadu grampozitivních koků a hlavně gramnegativních aerobních tyčinek, se zvláště významným efektem na Pseudomonas aeruginosa; silná toxicita; zkřížená rezistence se staršími aminoglykosidy vzácná, s novými častější; sérové koncentrace po dávce 80 mg i. m. dospělému dosahují za 1 hodinu 5,0–9,0 µg/ml, za 4 hodiny 1,5–4,0 µg/ml a za 8 hodin 0,4–1,0 µg/ml; sérový poločas je 90–110 minut, vazba na bílkoviny asi 25 %, distribuční volem 20–25 %
Sisomicin	celkově v dávkách jako gentamicin	v některých případech účinkuje lépe na proteové a pseudomonadové kmeny než gentamicin; rezistence na gentamicin je někdy překonatelná sisomicinem (v menším procentu případů); farmakokinetika je analogická jako u gentamicinu, podobně i toxicita
Tobramycin	celkově , analogicky jako gentamicin	patří k neúčinnějším aminoglykosidům vůči pseudomonádám , má částečně zkříženou rezistenci s předchozími deriváty; toxicita přibližně stejná jako u gentamicinu; distribuční volem tobramycinu je asi o 15–20 % menší, ale poločas je delší (125 min)

Tab. 2 (pokračování)

Antibiotikum	Nejčastější způsoby aplikace	Základní charakteristiky (spektrum, rezistence, zkřížená rezistence, toxicita, kinetika aj.)
Netilmicin	celkově , analogicky jako gentamicin	v některých případech účinkuje na bakterie rezistentní vůči gentamicinu, sisomicinu a tobramycinu, jindy má společnou rezistenci; jeho účinek je zčásti podmíněn rezistencí vůči bakteriálním fosfotransferázám, adenylázám a některým acetyltransferázám; při rezistenci na tzv. „silné“ aminoglykosidy účinkuje relativně nejspolehlivěji; na citlivé bakterie nemá vyšší účinek než gentamicin; toxicita je snad o něco nižší než u gentamicinu, farmakokinetika podobná, sérový poločas asi 120 minut
Amikacin (polosyntetický derivát kanamycinu)	celkově podobně jako kanamycin, někdy v nižších dávkách	je vzdorný vůči většině známých bakteriálních enzymů, účinkuje silněji než kanamycin, ale slaběji (u citlivých kmenů) než gentamicin; významné je, že postižuje řadu kmenů rezistentních na ostatní aminoglykosidy (počítaje v to enterobaktery, proteové kmeny a pseudomonády); sérový poločas je kolem 115 minut, dávka 0,5 g do svalu vede ke špičkovým sérovým koncentracím až 30,0 µg/ml se strmým poklesem 2,0–5,0 µg/ml za 6 hodin; toxicita amikacinu je výrazně nižší než u gentamicinu, ale vyšší než u mateřského preparátu (kanamycinu)
G-418 (Schering Co.)	?	velmi široké spektrum účinku zasahující protozoa a helminty vedle bakterií; klinické uplatnění?

antibiotik na bakteriální ribosomy pak mají význam aminoskupiny;

3. mechanismus účinku spočívá v zásahu do proteinosyntézy na úrovni 30S ribosomálních podjednotek;

4. ve spektru účinku se uplatňuje výrazný baktericidní účinek na stafylokoky, mikrokoky a řadu aerobních gramnegativních tyčinek včetně enterobacteriaceí a pseudomonád;

5. rezistence vůči aminoglykosidům je (podle současných poznatků) daleko častěji plazmidického než chromozomálního původu; v mechanismu rezistence se výrazně uplatňuje enzymatická inaktivace antibiotik prostřednictvím acylace, fosforylace a adenylace;

6. antibiotika této skupiny jsou relativně značně toxická, přičemž stupeň toxicity odpovídá zhruba i stupni účinku, tj. čím je antibiotikum účinnější, tím je také toxičtější a naopak; převládá nefrotoxicita a ototoxicita;

7. aminoglykosidy se zásadně nevstřebávají ze střevního traktu; po parenterální aplikaci vytvářejí za 35–70 minut maximální sérové koncentrace, které klesají na hraniční hodnoty za 6–10 hodin; vylučují se pomaleji než peniciliny, převážně ledvinami;

8. zkřížená rezistence je mezi aminoglykosidy dosti častá; bakterie rezistentní na starší aminoglykosidy jsou dosti často citlivé na novější deriváty, méně často je tomu naopak; jinak je rezistence ovládána především destruktivními bakteriálními enzymy (viz tab. 3);

9. při celkové aplikaci „těžkých“ aminoglykosidů (gentamicinu, sisomicinu, tobramycinu, netilmicinu) platí zásada, že maximální sérové koncentrace nemají překračovat potenciální toxický práh — tj. 10,0–12,0 mg/l antibiotika.

Pro aminoglykosidová antibiotika je charakteristické, že účinkují lépe při alkalické reakci. Intenzita jejich účinku je rovněž závislá

Tab. 3

Citlivost aminoglykosidových antibiotik na různé degradační bakteriální enzymy

Inaktivující enzym	Aminoglykosidové antibiotikum						
	NEO	PAR	KAN	TOB	GEN	SIS	AMI
APH (3')—1	+	+	+	—	—	—	—
APH (3')—11	+	++	+	—	—	—	—
ANT (2'')	—	—	+	+	+	+	—
AAC (2')	+	+	—	+	+	+	—
AAC (6')	+	—	+	+	+-	+	+
AAC (3')—1	—	—	—	—	+	+	—
AAC (3')—11	+	+	+	+	+	+	—
AAC (3')—111	—	—	+-	+	+	+	—

+ = aktivita antibiotika zcela zrušena nebo silně snížena

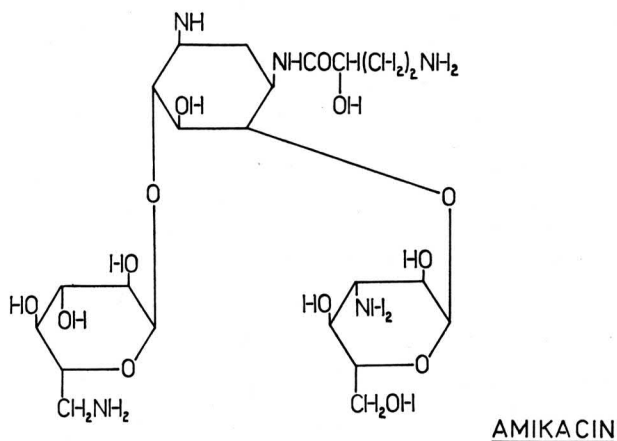
+- = aktivita antibiotika částečně (slaběji) redukována

— = účinek antibiotika enzymovou aktivitou nezměněn

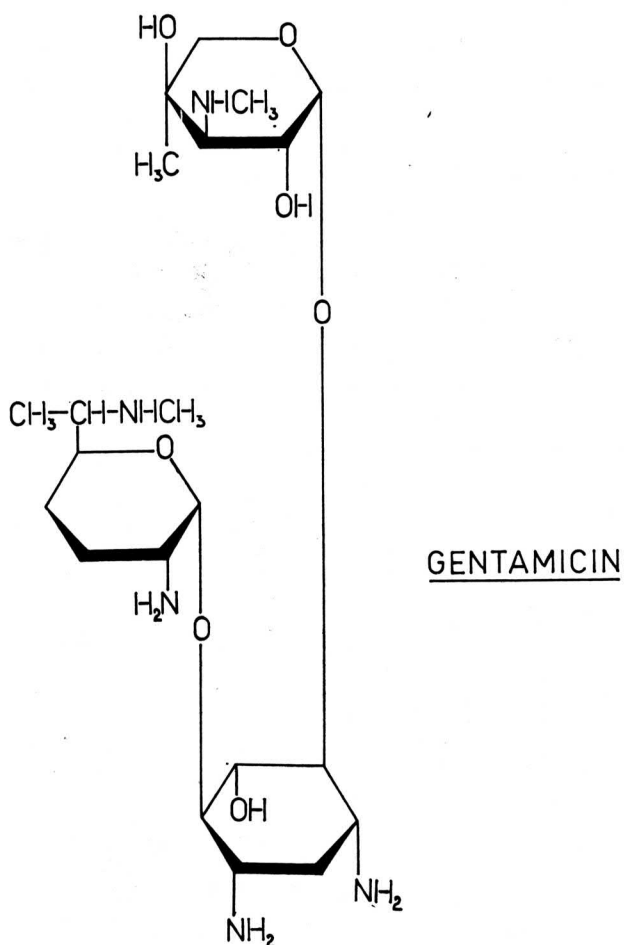
APH (3')—1 = fosfotransferáza —3 [1]
 APH (3')—11 = fosfotransferáza —3 [11]
 ANT (2'') = nukleotidyltransferáza —2
 AAC (2') = acetyltransferáza —2
 AAC (6') = acetyltransferáza —6
 AAC (3')—1 = acetyltransferáza —3 [1]
 AAC (3')—11 = acetyltransferáza —3 [11]
 AAC (3')—111 = acetyltransferáza —3 [111]

Zkratky antibiotik: NEO = neomycin
 PAR = paromomycin
 KAN = kanamycin
 TOB = tobramycin
 GEN = gentamicin
 SIS = sisomicin
 AMI = amikacin

Spektrum aminoglykosidů zasahuje stafylokoky, mikrokoky, dlouhou řadu gramnegativních aerobních bakterií a *Mycobacterium tuberculosis*. Řada aminocyklitolů účinkuje výborně nebo alespoň uspokojivě na mnoho pů-

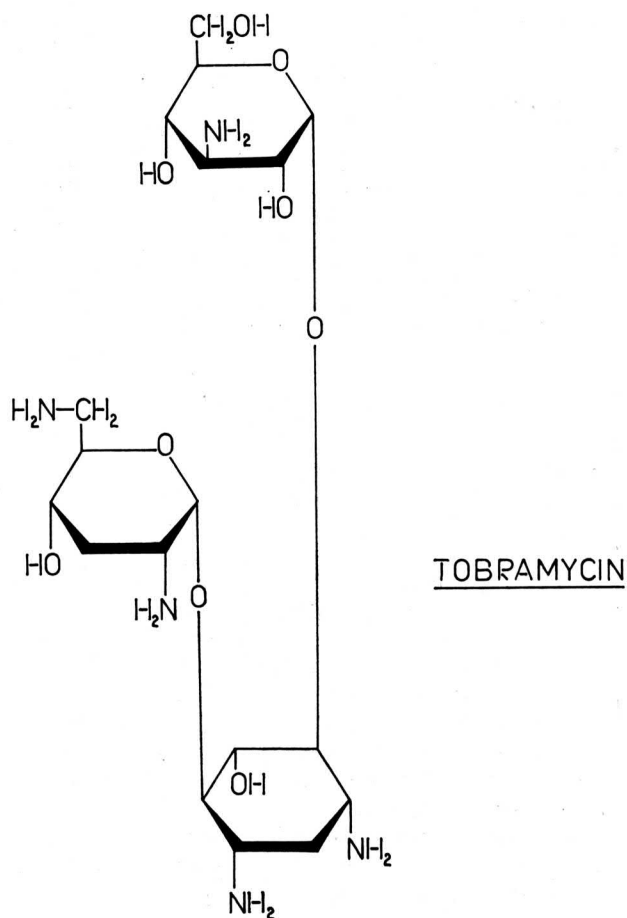


Obr. 3



Obr. 4

vodců antropozoonózy: *Francisella tularensis*, *Pasteurella* spp., *Brucella* spp. aj. Určitým defektem ve spektru účinnosti je slabá až nulová aktivita převážné většiny antibiotik této



Obr. 5

skupiny proti streptokokům, zvláště pak enterokokům.

Účinek především starších derivátů aminoglykosidové řady je narušován působením několika bakteriálních enzymů, jejichž produkce je zpravidla řízena plazmidicky lokalizovanými geny. Citlivost aminoglykosidových antibiotik vůči destruujiícím bakteriálním enzymům je přehledně znázorněna v tab. 3.

Systémového účinku aminoglykosidů lze docílit pouze parenterální aplikací, protože tato skupina antibiotik se perorální cestou nevstřebává a vylučuje se v nezměněné formě stolicí. Této skutečnosti lze využít k „lokální“ léčbě u enterálních infekcí. Topická aplikace má svůj význam zvláště u komplikací popálenin, jinak ji nelze příliš doporučovat. Nejčastější způsob podání streptomycinu, kanamycinu, gentamicinu a některých dalších důležitých aminoglykosidů je cestou nitrosvalové aplikace. Tento způsob vede k rychlé absorpci antibiotika a vzniku terapeutických hladin v krevním séru, extracelulárních tekutinách i řadě tkání. Aminoglykosidy jsou vylučovány ledvinami v nezměněné formě.

Pokud se týče klinického použití, novější aminoglykosidy (gentamicin, tobramycin, dibekacin, amikacin, netilmicin, sisomicin) mají značný význam při léčbě sepsí, infekcí močो-

vého a plicního traktu vyvolaných kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a řadou dalších gramnegativních aerobních tyčinek.

Existuje dostatek prací, které spolehlivě dokládají příznivý účinek **kombinací aminoglykosidů** s penicilinovými, někdy i cefalosporinovými deriváty — a to nejen v experimentu na zvířatech, ale i v klinice. Vcelku spolehlivě je doložený synergický účinek penicilinu G či ampicilinu v kombinaci se streptomycinem, kanamycinem nebo gentamicinem proti viridujícím streptokokům i řadě enterokoků, což je zvláště důležité v terapii bakteriálních endokarditid. Bylo sneseno dostatek důkazů, že MIC aminoglykosidového antibiotika přitom musí být pod 2000,0, někdy 800,0 mikrogramů na mililitr. Méně pravidelně, ale většinou alespoň aditivně, funguje kombinace aminoglykosidů s linkomycinem a zvláště klindamycinem — a to především vůči gramnegativním koliformním mikrobům a pseudomonádám. Tyto kombinace mají velký význam především při komplikacích chirurgických operací v abdominální krajině, případně u gynekologických infekcí. Není přitom zanedbatelná skutečnost, že klindamycin má vynikající účinek na anaerobní bakterie, které jsou v těchto lokalitách dominující flórou a často mají spoluúčast na zánětlivých procesech.

Aminoglykosidová antibiotika jsou v různém stupni potenciálně **toxická**. Nejzávažnější manifestací je ototoxicita, postihující kochleární i vestibulární funkci v různém stupni. Ototoxické poškození je ireverzibilní a kumulativní, což znamená, že sukcesivní léčba různými aminoglykosidy může vést k progresivně se zvětšujícímu funkčnímu poškození. Poškození vestibulární funkce je zpravidla parciální a po odeznění léčby bývá překryto kompenzatorními mechanismy. Individuální preparáty se velmi různí co do ototoxicity. Např. o gentamicinu jsou publikovány zprávy, že daleko častěji vyvolává poškození vestibulární funkce než ztrátu sluchu, zatímco o kanamycinu je právě opačné tvrzení. Další nepříznivou vlastností této skupiny antibiotik je **nefrotoxicita**. Ta je však zpravidla méně výrazná a reverzibilní, pokud se nejedná o nešetrnou aplikaci aminoglykosidů u výrazně poškozených ledvin. Proto je nanejvýše vhodné provádět při terapii aminoglykosidy sledování sérových koncentrací antibiotik a funkce ledvin.

Pokud se týče farmakokinetiky aminoglykosidů, účinné sérové koncentrace například gentamicinu se pohybují v rozmezí 2,0–6,0 mikrogramů/mililitr a nemají překračovat mezní koncentraci 12,0 mg/ml, což platí pro všechny novější „těžké“ aminoglykosidy s výjimkou amikacinu. U pacientů s renálním poškozením je třeba řídit se příslušnými nomogramy, které jsou i u nás dobře propracovány například Modrem aj.

Co se týče taktiky použití zvláště nových aminoglykosidů, **gentamicin** je u nás stále ještě účinným lékem u řady těžkých gramnega-

tivních infekcí, případně u infekcí neznámé etiologie, kde jej kombinujeme podle potřeby s peniciliny nebo linkomyciny. **Sisomicin** má s gentamicinem jen částečně zkříženou rezistenci, takže jej někdy můžeme s úspěchem použít u infekcí vyvolaných gentamicin rezistentními kmeny, zvláště u infekcí proteových a koliformních. **Tobramycin** patří bezesporu k nejspolehlivějším protipseudomonádovým derivátům, zatímco **dibekacin** má variabilní pozici. K **relativně** nejspolehlivějším derivátům pro použití k terapii „na slepo“ patří **amikacin** a **netilmicin**, které často účinkují při rezistenci původců onemocnění na řadu jiných aminoglykosidů včetně gentamicinu.

Souhrn

Práce podává současný (1980) přehled aminoglykosidových antibiotik, mechanismu jejich účinku, spektra, toxicity, základních farmakokinetických dat a klinického použití v mono- i kombinované terapii. Je doplněna přehledem historie objevů jednotlivých aminoglykosidů od roku 1943 do roku 1976, tabelární charakteristikou nejdůležitějších vlastností lékařsky používaných derivátů s přehledem citlivosti či odolnosti vůči různým destruuji- cím bakteriálním enzymům. Jsou uvedeny strukturní vzorce nejvýznamnějších aminoglykosidových antibiotik a rozsah spektra účinnosti jednotlivých derivátů této řady.

Literatura

1. Sammes, P. G.: Topics in antibiotic chemistry. Vol. 1: Aminoglycosides and ansamycins. N. York, John Wiley & Sons 1977.
2. Garrod, L. P. - Lambert, H. P. - O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. London, Churchill Livingstone Ltd. 1973, s. 102–132.
3. Hitzemberger, G.: Aminoglykosid-Antibiotika. Wien, Urban & Schwarzenberg Verlag, 1978.
4. Krčmery, V. - Výmola, F. - Vacek, V.: Rezistencia na antibiotiká v teorii a klinickej praxi. Bratislava, Osveta 1974.
5. Hewitt, W. L. - Seligman, S. - Deigh, R. A.: Kinetics of the synergism of penicillin-streptomycin and penicillin-kanamycin for enterococci and its relationship to L-phase variants. J. Lab. Clin. Med., 1966, s. 792.
6. Köditz, H.: Allgemeine Grundlagen der antimikrobiellen Therapie im Kindesalter. Leipzig, VEB G. Thieme Verlag 1978.
7. Linzenmayer, G. et al.: Gentamycin. Wien, Urban & Schwarzenberg 1976.
8. Stupp, H.: Verhütung ototoxischer Nebenwirkungen der Antibiotika. Pädiat. Praxis, 16, 1976, s. 477.
9. Bartmann, K.: Antimikrobielle Chemotherapie. Berlin, Suringer Verlag 1974.
10. Otten, H. - Plempel, M. - Siegenthaler: Antibiotika-Fibel. 4. Auflage. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1975.
11. Glasby, J. S.: Encyclopaedia of Antibiotics. Second Edition. N. York, John Wiley & Sons 1979.
12. Modr, Z. - Heřmanský, M. - Vlček, V.: Antibiotika a jejich léčivé formy. Praha, SZdN 1969.
13. Hejzlar, M. - Hylmar, B. - Teplý, M.: Antibiotika a jejich použití v potravinářství a zemědělství. Praha, SNTL 1980.

Klíčová slova: Aminoglykosidová antibiotika; Přehled.

Doc. M. Hejzlar
Zavadišova 44

160 00 Praha 6