

AMINOGLYKOSIDY

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)*

* členové SKAP (v abecedním pořadí): Alfréd Hera, Jozef Hoza, Stanislav Konšťacký, Jiří Marek, Vilma Marešová, Otakar Nyč, Michal Prokeš, Tomáš Sechser, Jan Švihovec, Pavla Urbášková, Jiří Vlček, Helena Žemličková

ÚVOD

Aminoglykosidy jsou širokospektrá baktericidní antibiotika, dlouhodobě používaná zejména v nemocniční praxi. Rychlý a baktericidní účinek aminoglykosidů, aplikovaných výlučně parenterálně, je provázen rizikem toxicity. Proto aminoglykosidy postupně nahradila antibiotika s nižší frekvencí vzniku nežádoucích reakcí (nejčastěji beta-laktamy a fluorochinolony), z nichž některá bylo možno podávat i perorálně. V důsledku rostoucí rezistence a multirezistence gramnegativních bakterií k těmto novějším antibiotikům získaly aminoglykosidy opět významnou pozici v léčbě, která spolu s pravidly pro jejich účinnější i bezpečnější používání umožnila jejich „renesanci“.

Indikace aminoglykosidů a jejich dávkování vycházejí z relevantních zdrojů pro dospělé (1,2,3,4,12,14,15,18,21) a dětské pacienty (4,6,15,18,20), a opírají se o farmakokineticko-farmakodynamické vztahy aminoglykosidů včetně údajů o terapeutickém monitorování sérových koncentrací (4,8,9,12,14,15,17). Volba aminoglykosidů se opírá především o recentní údaje o stavu rezistence získané standardními postupy (7,11) u nejvýznamnějších původců infekcí v ČR a zemích Evropy (10,16) pro něž připadá použití těchto léčiv do úvahy.

V textu jsou uvedeny jen základní informace o lékových interakcích a nežádoucích účincích jednotlivých aminoglykosidů. Podrobné údaje je nutno vyhledat v relevantních zdrojích (5,13,19).

Základní informace o aminoglykosidových antibioticích jsou pro přehlednost a snadné použití zpracovány v tabulkách, které vymezují indikace volby a indikace alternativní, obvyklé dávkování u dospělých a dětí, způsob podání, interval a délku podávání. Pro léčbu příslušných infekcí jsou uvedeny jednotlivé a celkové denní dávky.

STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA

Aminoglykosidová antibiotika jsou přirozené produkty plísní. Obvykle se klasifikují do dvou skupin: antibiotika pocházející z rodu *Streptomyces* s koncovkou – mycin (streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, tobramycin) a antibiotika vytvářená rodem *Micromonospora* s příponou – micin (gentamicin, netilmicin, isepamicin). V ČR jsou k dispozici amikacin, gentamicin a k lokálnímu podávání tobramycin (SÚKL).

Aminoglykosidy se charakteristicky vyznačují

- 1) rychlým **letálním účinkem** na bakterie, který závisí na koncentraci daného aminoglykosidu,
- 2) **postantibiotickým účinkem**, který po krátké expozici umožňuje prodloužit interval mezi dávkami,
- 3) schopností **synergického působení** kombinace aminoglykosidů s jinými antibiotiky inaktivujícími syntézu stěny bakteriální buňky (beta-laktamy, glykopeptidy); tato schopnost se vztahuje jen na určité bakterie, zejména na streptokoky, stafylokoky (s výjimkou kmenů stafylokoků rezistentních k meticilinu/oxacilinu), enterokoky (s výjimkou kmenů s vysokou hladinou rezistence k aminoglykosidům) a na *Pseudomonas aeruginosa*.

Účinek všech aminoglykosidů je výrazně snížen při nízkém pH (bronchiální sekret při pneumonii), v anaerobním prostředí (abscesy), a nízkou koncentrací ve tkáni prostaty.

Tato skutečnost může být příčinou rozdílné aktivity aminoglykosidů *in vitro* a *in vivo*.

MECHANISMUS ÚČINKU

U citlivých bakterií inhibují aminoglykosidy RNA-dependentní syntézu proteinů reverzibilní pevnou vazbou na 30S podjednotku ribozomu, jejíž podstatou je interakce mezi kladně nabitou amino- skupinou aminoglykosidu a negativně nabitou fosfátovou skupinou RNA.

REZISTENCE

Rezistence k aminoglykosidům vzniká nejčastěji z těchto příčin nebo z jejich kombinace:

- 1) inaktivací specifickými bakteriálními enzymy (acetylací, nukleotidací, fosforylací),
- 2) snížením vstupu aminoglykosidu do buňky bakterie aktivním efluxem nebo v důsledku alterace bakteriální membrány; v obou případech se současně vyskytuje rezistence i k jiným antibiotikům,
- 3) alterací vazby aminoglykosidu bodovou mutací nebo methylací vazebního místa na rRNA.

SPECIÁLNÍ POZNÁMKY K AMINOGLYKOSIDŮM

Podávání aminoglykosidů v jedné denní dávce

Aminoglykosidy lze u většiny infekcí způsobených **gramnegativními bakteriemi** podávat v jediné denní dávce (*once daily* - OD, nebo též *pulse dosing*). Tento způsob podávání, který se prosadil do klinické praxe, je výstižným příkladem významu farmakokineticko-farmakodynamických vztahů a jejich použití v praxi. Podávání aminoglykosidů v jedné denní dávce umožňuje rychlý baktericidní **účinek závislý na koncentraci** aminoglykosidu, ověřený farmakodynamickým parametrem (poměr špičkové koncentrace aminoglykosidu k minimální inhibiční koncentraci na gramnegativní bakterie je asi 10:1), a uplatňuje se také klinicky významný **postantibiotický účinek a efekt první dávky** (8,9,12,17,18). Podávání aminoglykosidů v jedné denní dávce je při nižším výskytu ototoxicity a nefrotoxicity stejně účinné, jako tradiční způsob aplikace několika dílčích dávek denně v kratších intervalech (8,12,18). Výjimky, kdy **nelze** aminoglykosidy podávat v jedné denní dávce, jsou uvedeny v následujícím odstavci.

Podávání aminoglykosidů v několika dávkách denně

Při léčbě bakteriální meningitidy, endokarditidy a u pacientů se zvýšeným distribučním objemem (s otoky, s výpotkem, v těhotenství), s clearance kreatininu < 60 ml/min nebo s nestabilní funkcí ledvin se denní dávka aminoglykosidu tradičně rozděluje do několika dílčích dávek (1,2,4,15,20,21). Léčba bakteriálních endokarditid způsobených grampozitivními koky (enterokoky, stafylokoky) je založena na **synergii aminoglykosidů s antibiotiky inhibujícími stěnu bakteriální buňky**. V těchto případech se denní dávka aminoglykosidu, rozdělená do příslušných dílčích dávek, podává vždy v kombinaci s beta-laktamovými, nebo výjimečně s glykopeptidovými antibiotiky (2,4,15,21).

Monitorování sérových koncentrací a funkce ledvin i sluchu

Dlouhodobě známé úzké terapeutické rozmezí aminoglykosidů s rizikem nefrotoxicity a ototoxicity si vynucuje důslednou implementaci monitorování funkcí ledvin i sluchu a sérových koncentrací podávaného aminoglykosidu zejména u osob s poruchou renálních funkcí a u pacientů starších než 65 let. Monitorovat tyto hodnoty je zapotřebí také při podávání vysokých dávek aminoglykosidů. Stupni poruchy ledvin, respektive naměřeným sérovým koncentracím, je nutné přizpůsobit dávkování příslušného aminoglykosidu.

V souvislosti s podáváním aminoglykosidů se neurotoxicita manifestuje jako vestibulární a/nebo oboustranné postižení sluchu. Riziko ototoxicity aminoglykosidů je vyšší u pacientů s poškozenou funkcí ledvin a u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky nebo u těch, kteří jsou aminoglykosidy léčeni dlouhodobě. Prvním příznakem bývá ztráta vnímání vysokých tónů, zjistitelná pouze audiometricky. Mohou se objevit závratě způsobené vestibulární lézí. Další příznaky neurotoxicity mohou zahrnovat znečitlivění, brnění, cukání ve svalech a křeče. Kochleární i vestibulární poškození se může objevit až po ukončení terapie jako úplná nebo částečná ireverzibilní bilaterální hluchota nebo invalidizující závratě. Ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy je obvykle ireverzibilní.

Dávkování aminoglykosidů u obézních pacientů

Nedostatečná distribuce do tukové tkáně vyžaduje úpravu dávek aminoglykosidů u obézních pacientů, jejichž tělesná hmotnost je o 20 % vyšší než ideální tělesná hmotnost. Dávky se vypočítají následovně:

1. Vypočte se ideální tělesná hmotnost - IBW (ideal body weight)

- a) $IBW \text{ muži} = 50 + [0,9 \text{ krát (výška v cm - 154)}]$
- b) $IBW \text{ muži} = 45 + [0,9 \text{ krát (výška v cm - 154)}]$

2. Vypočte se tělesná hmotnost pro dávkování - DBW (dosing body weight)

$$DBW = IBW + 0,4 \text{ (skutečná tělesná hmotnost v kg - IBW)}$$

GENTAMICIN**Spektrum účinku**

Gentamicin je *in vitro* účinný na některé aerobní gramnegativní tyčky z čeledi Enterobacteriaceae (s výjimkou *Providencia stuartii*, která přirozeně produkuje choromozomální transferázu), a dále na *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter spp.* a některé další neferementující tyčky, dále na *Brucella spp.*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Franciscella tularensis*, a na *Staphylococcus spp.* Přirozeně rezistentní jsou *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex a anaeroby.

Enterokoky a streptokoky mají přirozeně nízkou hladinu rezistence, avšak gentamicin se používá v synergicky působící baktericidní kombinaci s beta-laktamy (evtl. glykopeptidy) v léčbě endokarditid způsobených těmito kmeny. Podobně lze využít synergii oxacilinu s gentamicinem u závažných stafylokokových infekcí.

Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními tyčkami, v kombinaci s piperacilinem nebo ceftazidimem/cefepimem	alternativa monoterapie piperacilinem nebo cefepimem nebo karbapenemem	počáteční léčba neutropenických febrilních pacientů bez známého ložiska infekce, v kombinaci s piperacilinem nebo cefepimem nebo karbapenemem
endokarditida způsobená <i>Enterococcus spp.</i> , v kombinaci s ampicilinem (s vankomycinem je-li způsobená VRE nebo při přecitlivělosti k penicilinům)	alternativa monoterapie penicilinem	endokarditida způsobená viridujícími streptokoky, v kombinaci s penicilinem
endokarditida způsobená <i>Staphylococcus spp.</i> , v kombinaci s oxacilinem (s vankomycinem je-li způsobená MRSA nebo MRSE, nebo při přecitlivělosti k penicilinům)	alternativa monoterapie jinými antibiotiky proti pseudomonádám	močové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
počáteční léčba celkových infekcí vzniklých v komunitě (před znalostí původce) v kombinaci s oxacilinem (s vankomycinem při přecitlivělosti k penicilinům)		
závažné zánětlivé infekce pánve, v kombinaci s klindamycinem		
infekce způsobené <i>Listeria monocytogenes</i> (sepsa, meningitida) v kombinaci s ampicilinem		
infekce způsobené <i>Brucella spp.</i> (brucelóza), v kombinaci s doxycyklinem		
závažné infekce způsobené <i>Franciscella tularensis</i> (tularemie)		

při rezistenci

Vysvětlivky:

VAP ventilátorová pneumonie

VRE vankomycin-rezistentní enterokoky

MRSA meticilin/oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

MRSE meticilin/oxacilin rezistentní koaguláza-negativní *Staphylococcus spp.*

Obvyklé dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce. Podrobné dávkování, viz **Dávky u jednotlivých infekcí**).

Obvyklá dávka	dospělí		5-7 mg/kg/den, cystická fibróza až 10 mg/kg/den; maximálně 500 mg při podávání jednou denně
	děti	≥ 60 kg	jako dospělí
		> 60 dnů	4,5-7,5 mg/kg/den, cystická fibróza 7-10 mg/kg/den
	novorozenci	0-60 dnů	4 mg/kg/den
Způsob podání			nitrosvalově, nitrožilně
Interval			24 h, 8 h (viz Dávky u jednotlivých infekcí a Dávky u nedonošených dětí)
Délka podání			není-li uvedeno jinak, pak 48 -72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

Dávky u nedonošených dětí

	Gestační věk					
	< 32 týdnů		32-36 týdnů		≥ 37 týdnů	
věk	0-14 dnů	14 dnů	0-14 dnů	> 7 dnů	0-7 dnů	> 7 dnů
dávka	5 mg/kg	5 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg/
interval	48 h	36 h	36 h	24 h	24 h	24 h

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí o hmotnosti > 60 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka*	Interval**	Celková denní dávka	Délka podání
závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními tyčkami v kombinaci s cefepimem nebo ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ²	gentamicin úvodní dávka 3 mg/kg, pak 2 mg/kg	8 h	6-7 mg/kg/den	10-14 dnů
	+ cefepim 2 g	8 h	6 g	
endokarditida způsobená <i>Enterococcus</i> spp., v kombinaci s ampicilinem (s vankomycinem ³ je-li způsobená VRE, nebo při přecitlivělosti k penicilinům)	ampicilin 2 g	4 h	12 g	≥ 4 týdny
	+ gentamicin 1 mg/kg	8 h	3 mg/kg/den	2 týdny
endokarditida způsobená <i>Staphylococcus</i> spp., v kombinaci s oxacilinem (s vankomycinem ³ je-li způsobená MRSA nebo MRSE, nebo při přecitlivělosti k penicilinům)	oxacilin 2 (3) g	4-6 h	12-18 g	≥ 4 týdny
	+ gentamicin 1 mg/kg	8 h	3 mg/kg/den	2 týdny
počáteční léčba celkových infekcí vzniklých v komunitě (před znalostí původce) v kombinaci s oxacilinem (s vankomycinem ³ při přecitlivělosti k penicilinům)	oxacilin 2 g	4-6 h	8-12 g	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak ≥ 10 dnů)
	+ gentamicin 2 mg/kg	8 h	6 mg/kg/den	
závažné zánětlivé infekce pánve, v kombinaci s klindamycinem	klindamycin 900 mg	8 h	2,7 g	14 dnů
	+ gentamicin úvodní dávka 2 mg/kg, pak 1,5 mg/kg	8 h	4,5 mg/kg/den	
závažné infekce způsobené <i>Listeria monocytogenes</i> (sepsa, meningitida ⁴) v kombinaci s ampicilinem	ampicilin 2 g	4-6 h	8-12 g	≥ 3 týdny
	+ gentamicin 2 mg/kg	8 h	6 mg/kg/den	2 týdny
infekce způsobené <i>Brucella</i> spp. (brucelóza), v kombinaci s doxycyklinem	doxycyklin 100 mg	12 h	200 mg	4-8 týdnů
	+ gentamicin 2 mg/kg	8 h	6 mg/kg/den	7-14 dnů
závažné infekce způsobené <i>Franciscella tularensis</i> (tularemie)	gentamicin 6 mg/kg	24 h	6 mg/kg/den	10 dnů
počáteční léčba neutropenických febrilních pacientů bez známého ložiska infekce, v kombinaci s cefepimem nebo s ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ² nebo karbapenemem ^{5,6} (alternativa monoterapie těmito antibiotiky)	cefepim 2 g	8 h	6 g	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak ≥ 10 dnů)
	+ gentamicin 5 mg/kg	24 h	5 mg/kg/den	
endokarditida způsobená viridujícími streptokoky, v kombinaci s penicilinem (alternativa monoterapie penicilinem)	penicilin 3 MIU	4 h	18 MIU	4 týdny
	+ gentamicin 3 mg/kg	24 h	3 mg/kg/den	2 týdny
močové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (alternativa monoterapie jinými protipseudomonádovými antibiotiky)	5 mg/kg	24 h	5 mg/kg/den	10-14 dnů

Vysvětlivky:

* u závažných infekcí nitrožilně

** u méně závažných infekcí způsobených gramnegativními tyčkami lze podat celkovou denní dávku jednou denně

VAP ventilátorová pneumonie

VRE vankomycin-rezistentní enterokoky

MRSA meticilin/oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

MRSE meticilin/oxacilin rezistentní, koaguláza-negativní *Staphylococcus* spp.

¹ ceftazidim 1-2 g každých 8 h

² piperacilin 3-4 g i.v. každých 6 hodin; piperacilin je v ČR k dispozici pouze v kombinaci s tazobaktamem (který inhibuje beta-laktamázy produkované některými bakteriemi, **je však neúčinný proti beta-laktamázám produkovaným *P. aeruginosa***). Dávce 3 g (4 g) piperacilinu odpovídá 3,375 g (4,5 g) piperacilinu/tazobaktamu

³ vankomycin 30-40 mg/kg/den, rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h; u endokarditidy způsobené MRSA nebo MRSE 40-60 mg/kg/den, rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h

⁴ u meningitidy +/- 5 mg gentamicinu bez konzervantů každé 24 h intraventrikulárně nebo intratekálně po 3-7 dnů; dávku lze zvýšit až na 8-10 mg

⁵ imipenem 1 g každých 6 h

⁶ meropenem 2 g každých 8 h

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ve věku > 60 dnů

Onemocnění	Celková denní dávka*	Interval**	Délka podání
závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními tyčkami v kombinaci s cefepimem nebo ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ²	gentamicin 6-7,5 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	10-14 dnů
	cefepim 150 mg/kg/den		
endokarditida způsobená <i>Enterococcus</i> spp., v kombinaci s ampicilinem (s vankomycinem ³ je-li způsobená VRE, nebo při přecitlivělosti k penicilinům)	ampicilin 300 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	4-6 týdnů
	+ gentamicin 3 mg/kg/den	rozděleně v 6 (4) dávkách každé 4 (6) h	
endokarditida způsobená <i>Staphylococcus</i> spp., v kombinaci s oxacilinem (s vankomycinem ³ je-li způsobená MRSA nebo MRSE, nebo při přecitlivělosti k penicilinům)	oxacilin 150-200 mg/kg/den	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h	6 týdnů
	+ gentamicin 3 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	2 týdny
počáteční léčba celkových infekcí vzniklých v komunitě (před znalostí původce) v kombinaci s oxacilinem (s vankomycinem ³ při přecitlivělosti k penicilinům)	oxacilin 150 mg/kg/den	rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak ≥ 10 dnů)
	+ gentamicin 6 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	
závažné infekce způsobené <i>Listeria monocytogenes</i> (sepsa, meningitida) v kombinaci s ampicilinem	ampicilin 200 mg/kg/den	rozděleně v 6 (4) dávkách každé 4 (6) h	≥ 3 týdny
	+ gentamicin 6 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	2 týdny
infekce způsobené <i>Brucella</i> spp. (brucelóza), v kombinaci s kotrimoxazolem ⁴	kotrimoxazol ⁵ 10 mg/kg/den	rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h	4-8 týdnů
	+ gentamicin 6 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	7-14 dnů
závažné infekce způsobené <i>Franciscella tularensis</i> (tularemie)	gentamicin 6-7,5 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	10 dnů, v závažných případech déle
počáteční léčba neutropenických febrilních pacientů bez známého ložiska infekce, v kombinaci s piperacilinem ¹ nebo ceftazidimem ² nebo karbapenemem ^{6,7} (alternativa monoterapie těmito antibiotiky)	cefepim 150 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak ≥ 10 dnů)
	+ gentamicin 6 mg/kg/den		
endokarditida způsobená viridujícími streptokoky, v kombinaci s penicilinem (alternativa monoterapie penicilinem)	penicilin 200 000 J/kg/den	rozděleně v 6 (4) dávkách každé 4 (6) h	2 týdny
	+ gentamicin 6 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	
močové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (alternativa monoterapie jinými antibiotiky)	5 mg/kg/den	24 h	10-14 dnů

Vysvětlivky:

- * u závažných infekcí nitrožilně
- ** u méně závažných infekcí způsobených gramnegativními tyčkami lze podat celkovou denní dávku jednou denně
- VAP ventilátorová pneumonie
- VRE vankomycin-rezistentní enterokoky
- MRSA metilicilin/oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*
- MRSE metilicilin/oxacilin rezistentní *Staphylococcus spp.*
- ¹ ceftazidim 150 mg/kg/den, rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h
- ² piperacilin 240-300 mg/kg/den, rozděleně ve 3-4 dávkách každých 8-6 h; piperacilin je v ČR k dispozici pouze v kombinaci s tazobaktamem (který inhibuje beta-laktamázy produkované některými bakteriemi, **je však neúčinný proti beta-laktamázám produkovaným *P. aeruginosa***).
- ³ vankomycin 30-40 mg/kg/den, rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h; u endokarditidy způsobené MRSA nebo MSSE 40-60 mg/kg/den, rozděleně ve 2 dávkách každých 12 h
- ⁴ u dětí starších než 7 let doxycyklin 4 mg/kg/den, rozděleně ve dvou dávkách každých 12 h, nejvýše 200 mg denně
- ⁵ dávka je vztažena na trimetoprim
- ⁶ imipenem 60-100 mg/kg/den, rozděleně ve 4 dávkách každých 6 h
- ⁷ meropenem 60 mg/kg/den rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h, nejvýše 3 g denně

Monitorování koncentrace gentamicinu při obvyklém dávkování: doba odběru a očekávané koncentrace

Zjišťovaná koncentrace	Doba odběru*	Dávkování	Očekávaná koncentrace
údolní	bezprostředně před další dávkou	jednou denně**	< 1 mg/l
		tradiční (2-3 x denně)**	< 2 mg/kg
vrcholová	30' po konci infuze, 60' po nitrosvalovém podání	dávka 6-7 mg/kg	> 8 mg/l
		dávky < 6 mg/kg	> 6 mg/l
		dávka 1 mg/kg***	3-5 mg/l

Vysvětlivky:

- * odběry se doporučuje zahájit po 3 dávkce
- ** bez ohledu na velikost dávky
- *** k dosažení synergie s beta-laktamy

Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

Dávkování při snížené funkci ledvin

Bez ohledu na funkci ledvin je úvodní dávka shodná s dávkou používanou u příslušné infekce. Další dávky v mg/kg se vypočítají podle pacientovy funkce ledvin, která se vynásobí příslušným koeficientem.

Clearance endogenního kreatininu Cl_{cr} ml/min	Dávka	Interval
> 70	normální	24 (8) h
50-69	naměřená Cl_{cr} x 0,045 = dávka v mg/kg	12 h*
40-49	naměřená Cl_{cr} x 0,045 = dávka v mg/kg	12 h*
20-39	naměřená Cl_{cr} x 0,09 = dávka v mg/kg	12 h*
< 20	2-2,5 mg/kg	24 h*

- * monitoruje se údolní a vrcholová koncentrace (odběr krve před další dávkou, resp. 2 h po dávce); případně se dávky upraví

Dávkování a očekávané koncentrace gentamicinu při dialýze a hemofiltraci

Typ	Velikost dávky	Očekávaná koncentrace	
		údolní*	vrcholová**
hemodialýza	úvodní obvyklá dávka pro léčbu dané infekce, další dávky na konci dialýzy 1,7-2 mg/kg	3-5 mg/l	7-10 mg/l
	pro synergii s beta-laktamy 1 mg/kg další dávky na konci dialýzy 1 mg/kg		
hemofiltrace	úvodní dávka 3 mg/kg, pak 2 mg/kg každých 24-48 h	***	7-10 mg/l
peritoneální dialýza	2-4 mg do 1 l dialyzačního roztoku/den		

Vysvětlivky:

* odběr bezprostředně před dalším výkonem

** odběr za 2 h po dávce

*** pokud je po 24 h koncentrace < 2 mg/l, dávka se upraví

Lékové interakce

Farmakodynamické interakce	Léčiva podávaná současně s gentamicinem
zvýšení rizika nefrotoxicity a/nebo ototoxicity	amfotericin B cyklosporin cidofovir cisplatina foskarnet vankomycin kličková diuretika (furosemid) kontrastní látky podávané nitrožilně methotrexát takrolimus a další potenciálně nefrotoxicke a/nebo ototoxické léky
zvýšení nefrotoxického účinku methoxyfluranu	methoxyfluranová anestézie
zvýšení neuromuskulárního účinku gentamicinu	látky blokující neuromuskulární přenos (tubokurarin, sukcinylcholin), éter
zvýšení kochleární toxicity	jiné potenciálně ototoxické léky, např. kličková diuretika (furosemid)
snížení účinku současně podávaných léčiv	agalsidáza alfa

Farmakokinetické interakce	Léčiva podávaná současně s gentamicinem
zvýšení plazmatické koncentrace současně podávaných léčiv	digoxin o 132-212 %, nedochází však k projevům toxicity digoxinu

**Při současném podávání gentamicinu s blokátory neuromuskulárního přenosu se může vyskytnout neuromuskulární blokáda a paralýza dechu.
Antidotem pro sukcinylcholin je kalcium, antidotem pro tubokurarin je neostigmin.**

AMIKACIN

Spektrum účinku

Jako gentamicin, včetně většiny kmenů gramnegativních tyček rezistentních ke gentamicinu*, dále *Mycobacterium fortuitum* komplex, většina kmenů *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*-komplex, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. goodii*, a další mykobakterie, dále *Nocardia* spp. (s výjimkou *N. transvalensis*). Přirozeně rezistentní jsou *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex a anaeroby.

***Gram pozitivní koky rezistentní ke gentamicinu jsou v důsledku produkce bifunkčního enzymu Aac(6')-Aph(2'') rezistentní i k amikacinu a k dalším aminoglykosidům s výjimkou streptomycinu.**

Indikace

Indikace volby	Indikace alternativní	
závažné celkové infekce způsobené gramnegativními tyčkami rezistentními ke gentamicinu, v kombinaci s beta-laktamy (s účinností proti pseudomonádám) nebo s karbapenemy	alternativa klaritromycinu*	diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem případně i s rifabutinem
závažné infekce způsobené <i>Nocardia</i> spp. **, v kombinaci s kotrimoxazolem, nebo s karbapenemy	alternativa monoterapie jinými antibiotiky	komplikované nebo opakované močové infekce způsobené gramnegativními tyčkami rezistentními ke gentamicinu

Vysvětlivky:

* při rezistenci

** s výjimkou nokardiózy způsobené *N. transvalensis* (přirozená rezistence)

Obvyklé dávkování

Velikost dávek, interval a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce. Podrobné dávkování, viz **Dávky u jednotlivých infekcí**.

Obvyklá dávka	dospělí		15-20 mg/kg/den (obvykle 1000 mg/den), život ohrožující infekce krátkodobě 22,5 mg/kg/den (obvykle 500 mg každých 8 h)
	děti	≥ 60 kg	jako dospělí
		> 60 dnů	15-20 mg/kg/den (závažné infekce 22,5 mg/kg/den)
	novorozenci	0- 60 dnů	15-17,5 mg/kg/den
Způsob podání			nitrosvalově, nitrožilně
Interval			24 h, 8 h (viz Dávky u jednotlivých infekcí a Dávky u nedonošených dětí)
Délka podání			není-li uvedeno jinak, pak 48 -72 h po poklesu teploty a ústupu známek infekce

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí o hmotnosti > 60 kg

Onemocnění	Jednotlivá dávka*	Interval**	Celková denní dávka	Délka podání
závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními tyčkami v kombinaci s cefepimem nebo ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ²	amikacin: úvodní dávka 8-12 mg/kg, pak 7 mg/kg	8 h	20 mg/kg/den	10-14 dnů
	nebo amikacin: úvodní dávka 8-12 mg/kg, pak 7,5-10 mg/kg	12 h		
	+ cefepim 2 g	8 h	6 g	
počáteční léčba neutropenických febrilních pacientů bez známého ložiska infekce, v kombinaci s cefepimem nebo s ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ² nebo karbapenemy ^{3,4} (alternativa monoterapie těmito antibiotiky)	cefepim 2 g	8 h	6 g	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak ≥ 10 dnů)
	+ amikacin 15 mg/kg	24 h	15 mg/kg/den	
závažné infekce u imunokompromitovaných pacientů způsobené <i>Nocardia</i> spp. ^{***} , v kombinaci s kotrimoxazolem, nebo s karbapenemy ^{3,4}	amikacin 7,5-10 mg/kg	12-24 h	15-20 mg/kg/den	3-6 týdnů (> 6 měsíců)
	+ kotrimoxazol 5-6 (10) mg/kg	8-12 h	10-15 mg/kg/den	
diseminovaná infekce <i>Mycobacterium avium</i> komplex, v kombinaci s ethambutolem případně i s rifabutinem (alternativa při rezistenci ke klaritromycinu)	amikacin 15 mg/kg	3 krát týdně		18-24 měsíců
	+ ethambutol 15mg/kg/den každé 24 h případně + rifabutin 300 mg každé 24 h			
komplikované nebo opakované močové infekce způsobené gramnegativními tyčkami rezistentními ke gentamicinu	15 mg/kg	24 h	15 mg/kg/den	7-14 dnů

Vysvětlivky:

* u závažných infekcí nitrožilně

** u méně závažných infekcí způsobených gramnegativními tyčkami lze podat celkovou denní dávku jednou denně

*** s výjimkou nokardiózy způsobené *N. transvalensis* (přirozená rezistence)

VAP ventilátorová pneumonie

¹ ceftazidim 1-2 g každých 8 h² piperacilin 3-4 g i.v. každých 6 hodin; piperacilin je v ČR k dispozici pouze v kombinaci s tazobaktamem (který inhibuje beta-laktamázy produkované některými bakteriemi, **je však neúčinný proti beta-laktamázám produkovaným *P. aeruginosa***). Dávce 3 g (4 g) piperacilinu odpovídá 3,375 g (4,5 g) piperacilinu/tazobaktamu⁵ imipenem 1 g každých 6 h⁶ meropenem 2 g každých 8 h

Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dětí ve věku > 60 dnů*

Onemocnění	Celková denní dávka**	Interval***	Délka podání
závažné nemocniční celkové infekce včetně VAP způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nebo multirezistentními tyčkami v kombinaci s cefepimem nebo ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ²	amikacin 15-20 mg/kg/den + cefepim 150 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	10-14 dnů
počáteční léčba neutropenických febrilních pacientů bez známého ložiska infekce, v kombinaci s ceftazidimem ¹ nebo piperacilinem ² nebo karbapenemem ^{3,4} (alternativa monoterapie těmito antibiotiky)	cefepim 150 mg/kg/den + amikacin 15-20 mg/kg/den	rozděleně ve 3 dávkách každých 8 h	3-5 dnů (do zjištění etiologie, jinak ≥ 10 dnů)
močové infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (alternativa monoterapie jinými antibiotiky)	15 mg/kg/den	24 h	10-14 dnů

Vysvětlivky:

* další případné indikace, viz tabulka: **Dávky u jednotlivých infekcí a délka léčby u dospělých a dětí s hmotností > 60 kg**

** u závažných infekcí nitrožilně

*** u méně závažných infekcí způsobených gramnegativními tyčkami lze podat celkovou denní dávku jednou denně

VAP ventilátorová pneumonie

¹ ceftazidim 1-2 g každých 8 h

² piperacilin 3-4 g i.v. každých 6 hodin; piperacilin je v ČR k dispozici pouze v kombinaci s tazobaktamem (který inhibuje beta-laktamázy produkované některými bakteriemi, **je však neúčinný proti beta-laktamázám produkovaným *P. aeruginosa***). Dávce 3 g (4 g) piperacilinu odpovídá 3,375 g (4,5 g) piperacilinu/tazobaktamu

³ imipenem 1 g každých 6 h

⁴ meropenem 2 g každých 8 h

Dávky u nedonošených dětí

	Gestační věk					
	< 32 týdnů		32-36 týdnů		≥ 37 týdnů	
věk	0-14 dnů	14 dnů	0-14 dnů	> 7 dnů	0-7 dnů	> 7 dnů
dávka	15 mg/kg	15 mg/kg/den	15 mg/kg/den	15 mg/kg/den	15 mg/kg/den	17,5 mg/kg/den*
interval	48 h	24 h	24 h	24 h	24 h	24 h

Monitorování koncentrace amikacinu při obvyklém dávkování: doba odběru a očekávané koncentrace

Zjišťovaná koncentrace	Doba odběru*	Dávkování	Očekávaná koncentrace
údojní	bezprostředně	jednou denně**	< 4 mg/l

	před další dávkou	2-3 x denně**	< 10 mg/kg
vrcholová	30´ po konci infuze	5 mg/kg/den, 3 x denně	> 20-30 mg/l
		7,5 mg/kg/den, 3 x denně	> 25-35 mg/l

Vysvětlivky:

* odběry se doporučuje zahájit po 3 dávce

** bez ohledu na velikost dávky

Dávkování při snížené funkci jater

Beze změny.

Dávkování při snížené funkci ledvin

Bez ohledu na funkci ledvin je úvodní dávka shodná s dávkou používanou u příslušné infekce. Další dávky se vypočítají podle pacientovy funkce ledvin, která se vynásobí příslušným koeficientem.

Clearance endogenního kreatininu Cl _{cr} ml/min	Dávka	Interval
> 70	normální	24 (8) h
50-69	naměřená Cl _{cr} x 0,18 = dávka v mg/kg	12 h*
40-49	naměřená Cl _{cr} x 0,18 = dávka v mg/kg	12 h*
20-39	naměřená Cl _{cr} x 0,36 = dávka v mg/kg	24 h*
< 20	10 mg/kg	24 h*

Vysvětlivky

* monitoruje se údolní a vrcholová koncentrace (odběr krve před další hemodialýzou, resp. 2 h po dávce); a případně se dávky upraví

Dávkování a očekávané koncentrace amikacinu při dialýze a hemofiltraci

Typ	Velikost dávky	Očekávaná koncentrace	
		údolní*	vrcholová**
hemodialýza	úvodní obvyklá dávka pro léčbu dané infekce, další dávky na konci dialýzy 8 mg/kg	12-16 mg/l	25-35 mg/l
	pro synergii s beta-laktamy 1 mg/kg další dávky na konci dialýzy 1 mg/kg		
hemofiltrace	úvodní dávka 10-12 mg/kg, pak 8 mg/kg každých 24-48 h	***	25-35 mg/l
peritoneální dialýza	9-20 mg do 1 l dialyzačního roztoku/den		

Vysvětlivky:

- * odběr bezprostředně před dalším výkonem
- ** odběr za 2 h po dávce
- *** pokud je po 24 h koncentrace < 10 mg/l, dávka se upraví

Lékové interakce

Farmakodynamické interakce	Léčiva podávaná současně s amikacinem
zvýšení nefrotoxicity	amfotericin B cyklosporin cidofovir cisplatina foskarnet vankomycin kličková diuretika (fusoremid) kontrastní látky podávané nitrožilně methotrexát takrolimus a další potenciálně nefrotoxické léky
zvýšení kochleární toxicity	jiné potenciálně ototoxické léky, např. kličková diuretika (furosemid)
zvýšení neuromuskulárního účinku, paralýza dechu	látky blokující neuromuskulární přenos (tubokurarin, sukcinylcholin), éter

Farmakokinetické interakce	Léčiva podávaná současně s amikacinem
zvýšení plazmatických koncentrací amikacinu	ceftazidim, o 50 %
zvýšení plazmatické koncentrace současně podávaných látek	imipenem, o 237 %

TOBRAMYCIN

Tobramycin je v ČR k dispozici pouze k lokálnímu podání.

Spektrum účinku

Jako gentamicin.

Indikace

Indikace
Chronické plicní infekce u cystické fibrózy, způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Dávkování

Dospělí a děti > 6 let	300 mg 2krát denně, ráno a večer po dobu 28 dnů
	cyklus 28 dnů léčby a 28 dnů přerušení léčby je třeba přesně dodržovat
	dávkování se neupravuje podle tělesné hmotnosti
Způsob podání	inhalačně
Interval	12 hodin
Délka podání	dlouhodobě

Lékové interakce

Tobramycin by se neměl podávat současně s látkami, které zvyšují nefrotoxicitu, neurotoxicitu a kochleární toxicitu (viz gentamicin a amikacin, Lékové interakce).

LITERATURA

- Adamis G, Papaioannou MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al:** Pharmacokinetic interactions of ceftazidime, imipenem and aztreonam with amikacin in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:144-149.
- Alkadi HO, Nooman MA, Raja' a YA:** Effect of gentamicin on serum digoxin level in patients with congestive heart failure. *Pharm World Sci* 2004; 26(2):107-109.
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America.** Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
- Bartlett, JG.** John Hopkins ABX Guide [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A.
- Baxer K, Preston CL. Stockley's drug interactions.** 10th ed., místo vydání: Pharmaceutical Press 2013.
- Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's pediatric antimicrobial therapy 2015. 21th ed., místo vydání: American Academy of Pediatrics 2015.
- Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty- sixth informational supplement. CLSI Document M100-S26. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, Pa, 2016.
- Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A.** Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007; 45:753–760.
- Ebert SC.** Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antibiotic selection. *Pharmacy and Therapeutics* 2004; 29 (4):244-250.
- European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) [on-line]. Dostupný z WWW: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Antimicrobial breakpoint tables for

interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, valid from 2016-01-01 [on-line]. Dostupný z WWW: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, český překlad dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/tabulky-breakpointu-eucast>.

12. **Hatala R, Dinh T, Cook DJ.** Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-725.
13. **INFOFARM.** Kompendium lékových interakcí INFOFARM, verze 2016.
14. **Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P.** Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnicích. Praha: Mladá Fronta, 2014.
15. **Leggett JE.** Aminoglycosides. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds), místo vydání Elsevier Saunders 2015, s. 311-321.
16. **Národní referenční laboratoř pro antibiotika.** Státní zdravotní ústav Praha. Surveillance antibiotické rezistence [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/surveillance-atb-rezistence-1>.
17. **Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M.** One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD005091. DOI: 10.1002/14651858.CD005091.pub3.
18. **Smyth AR, Bhatt J.** Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD002009. DOI: 10.1002/14651858.CD002009.pub5.
19. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků [on-line]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
20. **Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric /Neonatal Dosage Handbook, 20th ed, místo vydání: Wolters Kluwer, 2013.
21. **Tam VH, Preston SL, Briceland LL.** Once-daily aminoglycosides in the treatment of gram-positive endocarditis. *Ann Pharmacother* 1999; 33(5):600-606.

Datum vydání: 21.4.2016

Adresa pro korespondenci:
skap@cls.cz