

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 605–611. 2006.

AZ ANTIMIKRÓBÁS TERÁPIA ALAPELVEI

Béta-laktámok és aminoglikozidok

Dr. Máthé András

A béta-laktámok és az aminoglikozidok a legrégebben alkalmazott antibiotikumok közé tartoznak. A penicillin G-t és a sztreptomocint több mint 60 éve kezdték gyártani, sőt a karbapenemeket is már 20 éve alkalmazzák a gyógyításban. Újdonságot csak az utóbbi években nálunk is megjelent új karbapenem, az ertapenem, illetve az Egyesült Államokban bevezetés alatt álló faropenem fog majd jelenteni. Az aminoglikozidok esetén új gyógyszerekről nem beszélhetünk, itt az utóbbi időben a farmakokinetika jobb megértésén alapuló napi egyszeri alkalmazás az egyetlen újdonság. Régi, jól ismert gyógyszerekről lévén szó – amelyek irodalma bőséges – a jelen összefoglalóban szükségszerűen ki kellett emelni egyes pontokat, míg másokat csak érinteni lehetett. Így nagyobb hangsúlyt kapott a rezisztencia kérdése, melyet az Országos Epidemiológiai Központ 2005. I. félévi adatain keresztül is szeretnénk demonstrálni.

Béta-laktámok

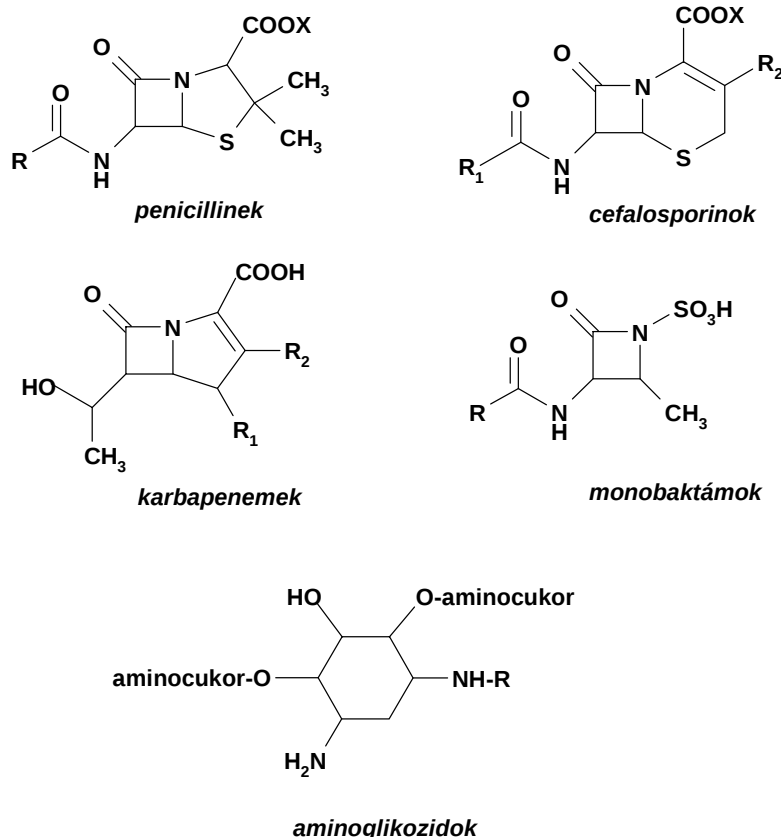
Penicillinek

A penicillinek tiazolidin és béta-laktám kettős gyűrűből, valamint oldalláncból állnak. A béta-laktám gyűrű alapvetően fontos az antibakteriális hatáshoz. Az oldalláncok az antibakteriális spektrumot és a farmakológiai tulajdonságokat határozzák meg [3].

A penicillinek a sejtfal penicillin-kötő fehérjéihez (penicillin-binding protein-PBP) való kapcsolódás után a sejtfal bioszintézisének az ún. transz-peptidációs folyamatát gátolják, vagyis a peptidoglikán-fonalak közötti peptidhidak kialakulását. A baktericid hatásához hozzájárul emellett a sejtfalban lévő autolitikus enzim inhibitorának eltávolítása is [14]. Csak azon mikroorganizmusokra hatnak, melyek osztódásukkor aktív peptidoglikán szintézist folytatnak; a nem szaporodó, illetve a sejtfal nélküliek nem érzékenyek [6].

Rezisztenciát több mechanizmus eredményezhet. A béta-laktám gyűrű felhasítása és a molekula hidrolízise a leggyakoribb, ezt a béta-laktamázok végzik [14]. A több mint száz különböző béta-laktamáz csoportosítása több szempont szerint (pl. kémiai szerkezet – Ambler-féle beosztás [A-D]; funkcionális jellemzők – Bush-Jacoby-Medeiros-féle beosztás [1-2a, 2b, stb.-3]) történt [1]. Vagyis ez egy rendkívül heterogén csoport, melyben a különböző enzimeknek más a szubsztrátspecifitásuk és a béta-laktamáz-gátlókkal (klavulánsav, tazobaktám, szulbaktám) való gátlhatóságuk is [4]. A béta-laktamázok mellett a megváltozott szerkezetű PBP-k képzése (pl. penicillin-rezisztens *S. pneumoniae*, meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* – MRSA esetén) és a permeabilitás-csökkenés (valamint ezek kombinációja) vezethet béta-laktám rezisztenciához [14].

A természetes penicillinek (penicillin-G, penicillin-V és penamecillin) hatékonyak egyes béta-laktamáz nem termelő Gram-pozitív aerob coccusok (pl. *Staphylococcus*ok, *Streptococcus*ok), néhány Gram-



negatív aerob coccus (*Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*) valamint számos anaerob baktérium (Clostridiumok, Fusobacteriumok, *Actinomyces israelii* és több Bacteroides spp. ellen, kivéve a *B. fragilis*) és a spirocheták ellen. Fő indikációs területük a Streptococcus infekciók (a *S. pyogenes* okozta infekciók, a penicillinre érzékeny streptococcusok által okozott endocarditis), az actinomycosis, a clostridiumok okozta infekciók, a reumás láz szekunder profilaxisa, a Lyme-kór és a szifilisz [6, 7, 13]. Magyarországon 2005-ben az OEK adatai alapján a korábban érzékeny *S. pneumoniae* törzsek 4–6%-a rezisztens és 30%-a mérsékelten érzékeny volt penicillinre, a *S. aureus* törzseknek pedig több mint 90%-a penicillinre rezisztens [11].

Az amino-penicillinek (amoxicillin, ampicillin) hatékonyak a béta-laktamáz nem termelő Gram-pozitív baktériumok (fokozott aktivitásuk van enterococcusok ellen), számos bélbaktérium, *Neisseria*, valamint *Haemophilus influenzae* törzs ellen. Az amino-penicillinek béta-laktamáz érzékenyek, ezért számos Staphylococcus, Klebsiella, *H. influenzae* törzs ellen nem hatnak. A Pseudomonas és az anaerob kórokozók ellen hatástalanok [6, 13]. Az ampicillin és az amoxicillin antibakteriális hatékonysága lényegében azonos, némi különbség azonban észlelhető. Az amoxicillin hatékonyabb a csökkent penicillin érzékenységgű *S. pneumoniae*-val és a salmonellákkal, míg az ampicillin a shigellákkal szemben [7]. Indikációs területük az enyhe, közepesen súlyos otthon szerzett alsó és felső légúti infekciók, a nem komplikált húgyúti infekciók, az Enterococcus infekciók, a B csoportú Streptococcus infekciók és a *Listeria monocytogenes* okozta fertőzések kezelése [7]. A béta-laktamáz-gátlóval kombinált származékok (amoxicillin–klavulánsav, ampicillin–szulbaktám) antibakteriális hatékonysága jelentősen nagyobb, mint az amoxicilliné vagy az ampicilliné. A hatékonyságnövekedés különösen a Staphylococcusok, a *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, a bélbaktériumok és anaerobok esetén igen jelentős [13]. Ezt tükrözik a rezisztencia adatok is, például az *Escherichia coli* törzseknek csak 52%-a érzékeny ampicillinre, míg 82%-uk amoxicillin–klavulánsavra [11]. A béta-laktamáz-gátlóval kombinált származékok alkalmazhatóak szintén otthon szerzett alsó és felső légúti infekciókban, továbbá kórházban szerzett korai pneumonia, aspirációs pneumonia, cholecystitis, cholangitis, bőr-lágyrész infekciók és húgyúti fertőzések kezelésében is [7].

A karboxi- és ureido-penicillinek (karbenicillin, tikarcillin illetve piperacillin) elsősorban a Gram-negatív pálcák, köztük is a *P. aeruginosa* okozta fertőzések, valamint a *B. fragilis* ellen hatékonyak. Monoterápiában a gyorsan kialakuló rezisztencia miatt nem alkalmazhatóak és a *P. aeruginosa* okozta fertőzések kivételével nem első választandó szerek. Miután béta-laktamáz érzékenyek, a hatékonyságukból sokat vesz-

tettek és a terápiából kiszorultak. A béta-laktamáz gátlóval kombinált származék (piperacillin–tazobaktám) viszont a Gram-pozitív, Gram-negatív és anaerob kórokozók ellen egyaránt hatékony [13]. A *P. aeruginosa* törzsek 87%-a (intenzív osztályokon 79%-uk) bizonyult piperacillin–tazobaktám érzékenynek [11]. Polimikrobás fertőzések és súlyos nosocomiális fertőzések kezelésére használható, azaz hasüregi, kismedencei fertőzésekben, kevert aerob bőr- és lágyrész fertőzésekben, súlyos otthon szerzett és nosocomiális pneumonia, komplikált húgyúti infekciók, súlyos fejnagyfélék, ismeretlen eredetű septicus állapotok, neutropeniás betegek lázas állapotának terápiájában használható [7, 13].

A penicillináz-rezisztens penicillinek (meticillin, oxacillin, flukloxacillin) hatékonyak ugyan a *S. pyogenes*, a penicillin-érzékeny *S. pneumoniae* és a penicillin érzékeny anaerobok ellen is (a penicillinnél kevésbé), de csak a meticillin-érzékeny *S. aureus* (MSSA) fertőzések kezelésében első választandó szerek [7, 13].

A penicillinek gyorsan eloszlanak az extracelluláris térben, az intracelluláris térbe minimális mennyiségben jutnak be. A központi idegrendszerbe, szembe, prosztatába csak gyulladás esetén kerülnek be, a letöltött tályogokba pedig egyáltalán nem. Az epe penicillinszintje a széruménak 5–10-szerese. A placentán áthaladnak és az anyatejben is megtalálhatóak. A kiürülés elsősorban a vesén keresztül történik, 50–70%-ban változatlan formában, 30–40%-ban penicilloilsavként. A penicillinek felezési ideje 0,5–1,5 óra között van. Az újszülötteknél a felezési idő hosszabb, míg a kisgyermekeknél rövidebb [3].

A penicillinek leggyakoribb mellékhatásai az allergiás reakció (anaphylaxiás reakciók, urticaria, láz, ízületi duzzanat, angioneuroticus oedema, interstitialis nephritis), a gasztrointesztinális panaszok, a pseudomembranosus colitis, hematológiai reakciók, epilepszia és az oxacillin esetén GOT emelkedés [3].

Cefalosporinok

A cefalosporinok szerkezete a penicillinéhez hasonló, egy béta-laktám gyűrűhöz kapcsolódó dihidrothiazin gyűrűből állnak (7-amino-cefalosporánsav). Az alapvegyület különböző pontjaihoz kötött oldalláncok nagyszámú különböző antibakteriális spektrumú és farmakológiai tulajdonságú vegyületet eredményeztek [3]. Elsősorban az antibakteriális hatásspektrumukra alapozva négy generációba osztjuk őket. Az egymást követő generációk aktivitása nő a Gram-negatív és általában csökken a Gram-pozitív baktériumokkal szemben. Enterococcus-fertőzésekben nem alkalmazhatók. A *B. fragilis* laktamáza a legtöbb cefalosporint bontja, csak a cefoxitint nem [6].

A rezisztencia mechanizmusai azonosak a penicillinekkel és észleltekké; ilyen az impermeabilitás (pl. *P.*

aeruginosa-ban), a penicillinkötő protein megváltozása (enterococcusok, MRSA) és a leggyakoribb a béta-laktamáz termelése [14]. Kiemelnék közülük is két fajtát, a kiterjedt spektrumú béta-laktamázokat (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) és az 1. osztályú béta-laktamázokat (Bush-Jacoby-Medeiros felosztás alapján), vagy cefalosporinázokat [1], amelyek közül a kromoszómális AmpC a legismertebb.

Az ESBL termelés a penicillinekkal, a cefalosporinokkal (kivéve a cefamicinekkal) és az aztreonammal szembeni rezisztenciát okoz. Elsősorban a Gram-negatív baktériumokra jellemző a termelése (*K. pneumoniae*, *E. coli*). Ezen törzsek okozta fertőzések kezelését nehezíti, hogy az ESBL génje általában polirezisztenciát kódoló plazmidon található, így sokszor aminoglikozid, tetraciklin és trimetoprim–szulfametoxazol rezisztenciával is együtt jár [4, 15].

Az AmpC típusú béta-laktamáz kis mennyiségben, nem indukálható módon termelődik pl. az *E. coli* törzsek többségénél. Ebben az esetben az ampicillinnel és az első és második generációs cefalosporinokkal szemben is érzékeny marad a törzs. Klinikai szempontból az AmpC termelése az *Enterobacter spp.*, a *Citrobacter freundii*, a *Serratia spp.*, a *Morganella morganii*, a *Providencia stuartii* és a *P. rettgeri* esetében válik jelentőssé, mert ezek a fajok az AmpC indukálható formáját termelik. Ez az ampicillint, az első és második generációs cefalosporinokat lebontja. Ezekből az indukálható enzimekből spontán mutáció révén ritkán, harmadik generációs cefalosporinok szelekciós nyomására viszont elég gyakran (*E. cloacae* bacteriaemia esetén akár 20%-os gyakorisággal) alakulnak ki ún. derepresszált mutánsok. A derepresszált mutánsok az enzim állandó nagy mennyiségét termelik, ezáltal a harmadik generációs cefalosporinokat is inaktívják. Az ezen törzsek okozta fertőzések kezelésére a karbapenemek és a cefepim használható [4].

Az első generációs cefalosporinok (cefazolin, cefalexin, cefadroxil) hatékonyak a Gram-pozitív cocci ellen és néhány Gram-negatív bacillus ellen. A *H. influenzae* elleni hatásuk csekély és a penicillin rezisztens *S. pneumoniae* ellen hatástalanok. Aktivitásuk nem elégséges a legtöbb nosocomiális Gram-negatív pálca ellen [13]. A cefazolin kitűnő Staphylococcus ellenes hatása és viszonylag hosszú kiürülése miatt kiterjedten alkalmazott steril vagy tiszta kontaminált műtétek profilaxisában [6, 7]. Továbbá enyhe-középsúlyos *S. pyogenes* és meticillin érzékeny *S. aureus* okozta bőr- és lágyrész fertőzésben, valamint érzékeny kórokozók által kiváltott húgyúti infekciókban alkalmazhatóak [7].

A második generációs cefalosporinoknak (parenterális: cefuroxim, cefamandol, cefoxitin; per os: cefuroxim-axetil, cefaklor, cefprozil) fokozottabb a Gram-negatív ellenes hatásuk az első generációs készítményekhez képest. A cefuroxim nagyon hatékony az ampicillin-érzékeny és rezisztens *H. influenzae*-val, *M.*

catarrhalis-sal, *N. gonorrhoeae*-vel, *P. multocida*-val szemben. A cefamandol és a cefuroxim hatékony a Gram-negatív aerob baktériumok nagy része ellen is. A cefuroxim kevésbé hat a meticillin-érzékeny *S. aureus*-szal szemben, mint az első generációs cefalosporinok [6, 13]. A cefaklorra az ampicillin-rezisztens *H. influenzae* törzsek 10–15%-a rezisztens és ezen túl a *S. pneumoniae* elleni aktivitása sem erős [13]. A második generációs cefalosporinok alkalmazhatóak ott, hon szerzett és korai nosocomiális pneumonia, komplikált felső légúti infekciók, cholecystitis, bőr- és lágyrész infekciók és húgyúti fertőzések kezelésében, valamint steril és steril-kontaminált műtétek perioperatív profilaxisára [7].

A harmadik generációs cefalosporinok (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefoperazon) hatékonyabbak a Gram-negatív baktériumok ellen és kevésbé hatékonyak a Gram-pozitív cocci ellen, különösen a *S. aureus* ellen. A cefotaxim és a ceftriaxon viszonylag megtartotta a Staphylococcus-ellenes hatását, emellett kifejezetten hatékonyak a Streptococcusok és penicillin-rezisztens *S. pneumoniae* ellen is [6, 13]. A *K. pneumoniae* törzsek 10%-a (intenzív osztályon 20%-a) volt tavaly harmadik generációs cefalosporinokkal szemben rezisztens, míg a *S. pneumoniae* törzsek közel 100%-a ceftriaxon érzékenynek bizonyult [11]. A cefotaxim és a ceftriaxon alkalmazható súlyos felső és alsó légúti infekciók, meningitis, endocarditis (streptococcusok), intraabdominalis fertőzések (többnyire anaerob ellenes antibiotikumokkal kombinálva), komplikált húgyúti infekciók, súlyos salmonellosis, typhus abdominalis, bőr- és lágyrész infekciók, gonorrhoea és Lyme-kór (ceftriaxon) kezelésére [7]. A ceftazidim a leghatékonyabb *P. aeruginosa* ellenes cefalosporin [13]. A *P. aeruginosa* törzsek 87%-a volt 2005-ben ceftazidim érzékeny, intenzív osztályokon ez az arány 79% volt [11]. Indikációs területe a malignus otitis externa, a nosocomiális pneumóniák, az intraabdominalis fertőzések, a neutropeniás betegek lázas állapotának empirikus kezelése, a Gram-negatív bakteriális meningitisek, a Gram-negatív kórokozók okozta bőr- és lágyrész infekciók és a komplikált húgyúti fertőzések kezelése [7]. A cefoperazon kevésbé hatékony a legtöbb Gram-negatív baktériumra mint a többi harmadik generációs szer, és a központi idegrendszerbe is kevésbé jut be. Azonban epeúti fertőzésekben jól alkalmazható [3]. A harmadik generációs orális cefalosporinok (ceftibuten, cefixim) hatása elsősorban a Gram-negatívok ellen irányul, nem hatnak a Staphylococcusokra és csökkent a hatékonyságuk a penicillin-rezisztens *S. pneumoniae*-vel szemben. Nagy hatékonysággal rendelkeznek a *H. influenzae*, a *M. catarrhalis* és a baktériumok többsége ellen, de nem hatnak a *P. aeruginosa*-ra [13]. Felső és alsó légúti infekciók, valamint húgyúti infekciók kezelésére használhatóak [7].

A negyedik generációs cefepim a ceftriaxonhoz hasonlóan hat a Gram-pozitív baktériumokra és a ceftazidimhez hasonlóan vagy még jobban a Gram-negatív aerobokra (beleértve a *P. aeruginosa*-t is) [13]. Szemben azonban a harmadik generációs cefalosporinokkal, a cefepim hatékony az AmpC derepresszált mutáns törzsekkel szemben [5]. Az ESBL-termelő törzsekkel szemben a cefepim is, ahogy a többi cefalosporin (a cefamicin kivételével) hatástalan [15]. Indikációs köre a ceftazidimével szinte megegyezik [7].

A szájon át szedhető készítmények jól felszívódnak, a szérumban, légutakban, vizeletben terápiás szintet érnek el. A második generációs készítmények szöveti penetrációja jó, a harmadik generációsoké kitűnő. Terápiás szint mérhető a tüdőben, a légutakban, a bőrben, a lágyrészekben, sőt még a csontban is. Az epében valamennyi parenterális készítmény koncentrációja elegendő a terápiás hatás eléréséhez, azonban a cefamandol, a cefoperazon és a ceftriaxon különösen nagy mennyiségben választódik ki az epébe. A cefotaxim, ceftriaxon és ceftazidim a liquorba jól bejut. A cefalosporinok többsége változatlan formában ürül a vizelettel. A ceftriaxon felerészben, a cefoperazon kétharmad részben az epén keresztül választódik ki. A cefalosporinok felezési ideje általában 1 és 2 óra között van, de a ceftriaxoné kifejezetten hosszú, 6–8 óra [3].

A cefalosporinok mellékhatásai hasonlóak a penicillinekéhez, azaz allergiás és hematológiai szövődmények, májenzim emelkedés, gasztrointesztinális panaszok. A cefamandol és a cefoperazon a K-vitamin függő alvadási faktorok szintézisét gátolják, ezzel coagulopathiát okozhatnak, valamint alkohol fogyasztásakor diszulfiram-szerű mellékhatást okozhatnak [3].

A karbapenemek

A karbapenemek (imipenem, meropenem, ertapenem) kettős gyűrű struktúrája a penicillintől a S-atom elhelyezkedésében és az öttagú gyűrűben lévő kettős kötésben tér el. A meropenemnél található 1- β -metil szubsztitúció a vese dehidropeptidázal szembeni stabilitást eredményezi [9]. Mint a többi béta-laktám antibiotikum a karbapenemek is a baktériumfal felépítését gátolják. Rendkívül széles a hatásspektrumuk. Hatnak a Gram-pozitív kórokozók (kivéve a meticillin-rezisztens *Staphylococcus*ok, *E. faecium* és a *Corynebacterium Jk* ellen), a Gram-negatív baktériumokra (kivéve a Legionellák intracelluláris elhelyezkedésük miatt, valamint a *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) és az anaerobokra (kivéve a *C. difficile*). Emellett *Acinetobacter* spp. és *P. aeruginosa* törzsek is rezisztensek lehetnek. Az imipenem a Gram-pozitívokra, míg a meropenem a Gram-negatívokra hat kissé jobban [6, 13].

Az imipenem első választandó szer *Acinetobacter* okozta kórházi fertőzésekben. Az imipenem és a mero-

penem indikált súlyos, polimikróbás (így intraabdominális fertőzésekben, kismencedei fertőzésekben, súlyos bőr- és lágyrész, valamint súlyos alsó légúti infekciókban), illetve multirezisztens kórokozó (pl. ESBL-termelő *Enterobacteriaceae* törzsek, *P. aeruginosa*) által kiváltott kórházi fertőzésekben. Alkalmazhatóak továbbá neutropeniás betegek ismeretlen eredetű lázas állapotának kezelésében. A meropenem emellett meningitisben is adható (az imipenem görcsöt okozó hatása miatt nem javasolt) [13]. A *P. aeruginosa* törzsek 13%-a volt – az OEK adatai szerint – imipenem és meropenem rezisztens, 3%-ukban pedig mérsékelt érzékenységet észleltek. Intenzív osztályokon már 20% feletti rezisztencia fordult elő. *Acinetobacter* spp.-nél 95% feletti érzékenységet találtak, beleértve az intenzív osztályokat is. Az *E. coli* és *K. pneumoniae* törzsek közel 100%-a volt imipenem és meropenem érzékeny [11].

Az ertapenem a meropenemtől csak a 2' szubsztituensben különbözik (hordozza a dehidropeptidázal szemben védő metil-csoportot). Szemben az imipenemmel és a meropenemmel, kevésbé aktív a Gram-negatív nem fermentáló baktériumok ellen (pl. *Pseudomonas* spp.). Európában három indikációban, az intraabdominális fertőzések, a területen szerzett pneumonia és a kismencedei gyulladások kezelésében engedélyezték (az Egyesült Államokban emellett még bőr- és lágyrész fertőzésekben, továbbá a komplikált húgyúti fertőzések kezelésében is) [5].

A karbapenemekkel szemben is a már említett módokon alakulhat ki rezisztencia. Kromoszómális és plazmidon elhelyezkedő metallo-béta-laktamázok a béta-laktámok széles spektrumát képesek elbontani, köztük a karbapenemeket is. Ezeket először klinikailag kevésbé jelentős speciesekből izolálták, mint a *Flavobacterium odoratum*, vagy a *Legionella gormaii*. Később több jelentős fajban, mint a *Serratia* spp., *Bacteroides* spp., *S. maltophilia* és *Pseudomonas* spp.-ban is kimutatták. Emellett egyes szerin-béta-laktamázokat is izoláltak *E. cloacae*, *S. marcescens* törzsekből, amelyek képesek a karbapenemeket hidrolizálni. A külső membrán porinok a kis molekulású anyagok sejtbe bejutását segítik elő, így a tápanyagokét, de az antibiotikumokét is. A porinok csökkent mennyisége, hidrofobicitásuk megváltozása stb. révén sok antibiotikummal (karbapenemekkel, kinolonokkal) szembeni rezisztenciát okoznak. A permeabilitás-csökkenés az önmagában a karbapenemek elbontására nem képes béta-laktamázokkal rendelkező baktériumokat is karbapenem rezisztenssé tud tenni (pl. *E. cloacae* AmpC derepresszált mutáns). A PBP megváltozása a karbapenemekkel szembeni rezisztencia ritka oka Gram-negatívokban (egyes *P. aeruginosa*, *A. baumannii* törzsek), Gram-pozitív baktériumokban viszont jelentősebb (pl. MRSA) [8].

Az imipenemet a vese dehidropeptidáza elbontaná, ezért az inhibitor cilastatin hozzáadása volt szükséges. A karbapenemek vízdoldékonyak, jól eloszlanak az intersticiális térben. Vesén keresztül választódnak ki, az imipenem és a meropenem felezési ideje 1 óra körül van, míg az ertapenemé 4 óra [3, 5].

Az imipenem gasztrointesztinális mellékhatásokat okozhat, így hányingert, hányást, hasmenést, ami a meropenem esetén ritka. Az epébe alig választódnak ki, így a pseudomembranosus colitis előfordulása ritka [3].

Monobaktámok

A monobaktámok (aztreonam) monociklikus béta-laktám gyűrűt tartalmaznak, mely rezisztens a béta-laktamázokkal szemben. A Gram-negatív baktériumok (beleértve a *P. aeruginosát*) ellen hatékonyak, de Gram-pozitívokra és anaerobokra hatástalanok. A Gram-negatívok közül nem alkalmazható a *Citrobacter freundii*, az *E. aerogenes*, néhány *E. cloacae*, *Legionella pneumophila* és *Acinetobacter spp.* ellen [3, 13]. Az aztreonam Magyarországon csak egyedi importtal elérhető antibiotikum, jelentőségét az adja, hogy hatékony lehet más antibiotikumokra rezisztens Gram-negatívok, elsősorban *P. aeruginosa* törzsek okozta fertőzésekben. Az aztreonamot célzott terápiában más antibiotikumokra rezisztens Gram-negatívok okozta fertőzések (húgyúti fertőzések, nosocomiális pneumonia, szepszis, intraabdominális fertőzések) kezelésére alkalmazhatjuk. Az aztreonam és a penicillin közti szerkezeti hasonlóság ellenére a keresztallergia előfordulása csekély [7].

Aminoglikozidok

Az aminoglikozidokat (amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramicin) egy aglikonhoz glikozidkötéssel kapcsolt aminocukrok alkotják [3]. Baktericidek, antibakteriális hatásuk több lépésben zajlik le. Egy kezdeti ionos kapcsolódással a sejt külső felszínéhez kötődnek, majd két energiadependens felvételi fázis és végül a riboszómákhoz kapcsolódás következik. A 16S riboszomális RNS-hez kötődés a fehérjeszintézis befejezését, illetve hibáját okozza. Mindemellett azonban valószínűleg más mechanizmusok is közrejátszanak az aminoglikozidok hatásában, hiszen a fehérjeszintézist gátló más antibiotikumok – mint a klindamicin – csak bakteriosztatikusak. Az energiadependens fázisokhoz szükséges transzmembrán elektromos potenciált csökkentő állapotok, mint az anaerob körülmények, az alacsony pH és a magas ozmolaritású közeg csökkenti az aminoglikozidok hatását [2].

Az aminoglikozidok hatékonyak számos Gram-negatív pálca, enterococcus, *S. aureus* fertőzésben, va-

lamint mycobacteriumokkal (*Mycobacterium tuberculosis* és atípusos mycobacterium) és Nocardiókkal szemben. Egyes speciosekkel szemben a különböző aminoglikozidok nem egyformán hatásosak. *P. aeruginosa*-val szemben a tobramicin hatékonyabb a gentamicinnél, míg a *S. marcescens*-sel szemben a gentamicin a hatásosabb. *M. tuberculosis* fertőzésben sztreptomycin és időnként az amikacin választható. A *M. avium-intracellulare*-val és a Nocardiókkal szemben az amikacin alkalmazható. A Gram-pozitív baktériumok többségére és az anaerobokra nem hatnak [13]. Önmagukban csak húgyúti fertőzésekben ajánlottak, minden más indikációban kombinált kezelés részeként jönnek szóba. Általában súlyos Gram-negatív fertőzésekben alkalmazhatók (szepszis, hasi, kismencedei fertőzések). A gentamicin szinergista hatása miatt Staphylococcusok, *E. faecalis* ellen második, potenciáló szerként használhatóak (pl. szepszisben, endocarditisben) [13].

Rezisztenciát a sejtfal impermeabilitás, a receptorhiányos mutánsok kialakulása, illetve inaktíváló enzimek termelése okozhat [14]. Az egyes aminoglikozid származékok között részleges keresztrezisztencia áll fenn. A gentamicin-, tobramicin-rezisztens törzsek még amikacinra érzékenyek lehetnek, viszont az amikacin-rezisztens törzsek nagy valószínűséggel gentamicinre is rezisztensek [3]. Gentamicin érzékeny volt az *E. coli* törzsek 95%-a és a kórházakban izolált *S. aureus* törzsek 89%-a. A *P. aeruginosa* törzsek 70%-a volt érzékeny gentamicinre és 90%-a amikacinra (intenzív osztályokon 91% volt az amikacin érzékenysége) [11].

Az aminoglikozidok dózированияával kapcsolatban az elmúlt évtizedben változás történt: bevezetésre került a hagyományos osztott adagolás mellett a napi egyszeri dózирования. A naponta egyszeri adagolás hatékonysága legalább olyan jó, mint a hagyományos osztott dózированияé, ugyanakkor kevésbé toxikus. Az egyszeri adagoláshoz az aminoglikozidok koncentrációfüggő baktericid képességének és posztantibiotikus hatásának felismerése volt szükséges. Az egyszeri nagyobb adag magasabb szérumszintet eredményez, ami jobb baktericid hatást biztosít. A két adag közötti 24 órás intervallum a szer kumulálódását és így toxikus mellékhatásait kiküszöböli. A két adagolás között a gyógyszer szérumszintje a MIC érték alá csökkenhet, ekkor a baktericid hatást visszavetíti a posztantibiotikus hatás megakadályozza. A napi egyszeri adagolás nem alkalmazható súlyos veseelégtelenségben, endocarditisben, nephrotoxikus szerek együttdadásakor, valamint nem javasolható azon betegek esetén, akiknél a gyógyszer megoszlási térfogata és kiválasztása az ép viszonyoktól jelentősen eltér (pl. ascites, súlyos szepszis, kiterjedt égés, cysticus fibrosis). Amennyiben a naponta egyszeri adagolás nem alkalmazható, a konvencionális osztott adagolást lehet alkalmazni szérumszint monitorozással (**I. táblázat**). A dózis megállapítása az ideális

Javasolt aminoglikozid szérumkoncentrációk egyszeri és osztott adagolás esetén [6]

I. táblázat

Aminoglikozid	Napi dózis (mg/kg)	Dozírozás			
		Egyszeri		Osztott	
		Csúcskoncentráció (mg/l)	Minimum-koncentráció (mg/l)	Csúcskoncentráció (mg/l)	Minimum-koncentráció (mg/l)
Gentamicin	3–5	10–15	<1	6–10	<2
Tobramicin	3–5	10–15	<1	6–10	<2
Netilmicin	6–7	15–20	<2	6–10	<2
Amikacin	15	25–40	<4	15–20	<4

testsúlyon alapul. Amennyiben a tényleges testsúly 20%-kal meghaladja az ideális testsúlyt, akkor az ún. „kövér súllyal” kell számolni. Ideális testsúly nő esetén 45 kg + 2,3 kg/2,5 cm (150 cm testmagasság felett), férfi esetén pedig 50 kg + 2,3 kg/2,5 cm (150 cm testmagasság felett). A „kövér súly” az ideális testsúly feletti tömeg 40%-a. Emellett a dózis kiszámításához a kreatinin clearance figyelembe vétele is szükséges. Mindezek ellenére sem lehet eltekinteni az időszakos szérumszint-ellenőrzéstől. Konvencionális adagolás esetén 3–5 dózist, napi egyszeri dózis esetén a 3. dózist követően szükséges a csúcs- és a mélykoncentráció mérése. A csúcskoncentráció 30 perces infúzió után 30 perccel, 1 órás infúzió után azonnal mérhető. I.m. injekciót követően normál vesefunkció esetén 60 perccel, vesekárosodás esetén 120–150 perccel mérhetjük a csúcshintet. A mélykoncentrációt a következő adag beadása előtt kell meghatározni. Stabil állapotú betegnél 3–4 naponta, gyorsan változó állapot és nephrotoxikus gyógyszerek együttesadásakor gyakoribb monitorozás szükséges [6, 13].

Az aminoglikozidokat i.v. 15–30 perces infúziókban vagy nagyobb napi egyszeri dózis esetén 30–60 perc alatt adjuk be. Az i.m. alkalmazott aminoglikozidok teljesen felszívódnak. A gasztrointesztinális traktusból, a húgyhólyagból, aerosol formában és a bőrön keresztül minimális a szisztémás felszívódás. Méretük-nél, hidrofilitásuknál, polikation töltésük-nél fogva a biológiai membránokon alig jutnak át, kivéve a vese tubuláris és (talán) a belsőfűl sejtjeit. Alig jutnak át a vér-agy gáton és a bronchiális váladékba alacsony koncentrációban választódnak ki. Nem metabolizálódnak, a beadott adag 99%-a a vesén keresztül változatlan formában kiürül. Vizeletkoncentrációjuk 25–100-szorosa a csúcs plazmakoncentrációnak és hosszú ideig a terápia befejezése után is magas marad [2].

Az aminoglikozidok fontos mellékhatása a neuromuscularis paralysis, az ototoxicitás és a nephrotoxicitás. Az ototoxicitás gyakran irreverzibilis. Jelentkezhet a terápia alatt vagy utána is, az ismételt kezelés növeli a kockázatot. Vesekárosodást a kezelt betegek 5–10%-ánál írtak le. Megjelenhet kreatininszint növekedéssel,

proteinúriával, oligúriával. Kialakulásának kockázatát növeli a nephrotoxikus szerek együttesadása, vese- vagy májbetegség, időskor és a hypovolaemia [13].

Összefoglalás

A béta-laktámok a sejtfallszintézis gátlása révén ható kiterjedt spektrumú antibiotikumok. A penicillinek alcsoportjai és a cefalosporinok különböző generációi más-más mértékben hatnak a Gram-pozitív és a Gram-negatív baktériumokra. A karbapenemek között is észlelhető hatásspektrum-különbség, elsősorban az imipenem/meropenem és az ertapenem között (az ertapenem kevésbé hatékony a Gram-negatív nem fermentáló baktériumokkal szemben). A béta-laktámokkal szembeni rezisztencia fő mechanizmusai a béta-laktamáz termelés, valamint a sejtfall-permeabilitás és a penicillinkötő fehérjék megváltozása. Többségük vesén keresztül választódik ki, veseelégtelenségben dózismódosítás szükséges.

Az aminoglikozidok a fehérjeszintézis gátlása révén ható baktericid antibiotikumok. Spektrumuk szűk, elsősorban a Gram-negatív baktériumokra hatnak, kevésbé a Gram-pozitívokra, és hatástalanok az anaerobokkal szemben (van még mycobacterium és nocardia ellenes hatásuk is). A klinikai gyakorlatban leginkább csak kombinációkban alkalmazzuk. A hagyományos osztott dózírozás mellett felismerték a napi egyszeri adagolás hatékonyságát, ami a toxikus mellékhatások csökkentése szempontjából is jelentős. A rendszeres szérumszint-monitorozás azonban így sem kerülhető el a változékony szérumszintek miatt.

IRODALOM

1. Bush, K., Jacoby, G. A., Medeiros, A. A.: A functional classifications scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 39, 1211–1233 1995. – 2. Gilbert, D. N.: Aminoglycosides, In: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R.: Principles and practice of infectious diseases, Churchill Livingstone, 2000.

- 3. *Graber, H., Ludwig, E.*: Antimikrobás kemoterápia. In *Fürst Zs.*: Farmakológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001. – 4. *Livermore, D. M.*: β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol. Reviews*, 8, 537–584 1995. – 5. *Livermore, D. M., Sefton, A. M., Scott, G. M.*: Properties and potential of ertapenem. *J. Antimicrob. Chemother.*, 52, 331–344 2003. – 6. *Ludwig, E.*: Antibiotikum terápia '97. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1997. – 7. *Ludwig, E.*: Antimikrobás terápia. In: *Szalka, A., Timár, L., Ludwig, E., Mészner, Zs.*: Infektológia. Medicina Könyvkiadó Rt., 2005. – 8. *Niebla-Perez, A., González-Bonet, I.*: Imipenem resistance mechanisms. In *Amabile-Cuevas C. F.*: Antibiotic resistance from molecular basics to therapeutic options. R. G. Landes Company, 1996. – 9. *Norrby, S. R., Faulkner, K. L., Newell, P. A.*: Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infect. Dis. in Clin. Pract.*, 6, 291–303 1997. – 10. *Okamoto, M. P., Nakhiro, R. K., Chin, A., Bedikian, A.*: Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, 25, 88–102 1993. – 11. Országos Epidemiológiai Központ 2005. I. félévében a monitor rendszerben jelentett antibiotikum érzékenysége (www.oek.hu). – 12. *Rasmussen, B. A., Bush, K.*: Carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 41, 223–232 1997. – 13. *Reese, R. E., Betts, R. F., Gumustop, B.*: Az antibiotikumok kézikönyve. B+V Lap és Könyvkiadó Kft., 2002. – 14. *Rozgonyi, F.*: Kemoterapeutikumok és antibiotikumok. In *Gergely, L.*: Orvosi mikrobiológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1999. – 15. *Szabó, D., Máthé, A., Filetóth, Zs., Anderlik, P., Rókus, L., Rozgonyi, F.*: *In vitro* and *in vivo* activities of amikacin, cefepim, and imipenem against an SHV-5 extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 45, 1287–1291 2001.
- A. Máthé: *Current principals of antimicrobial therapy. Beta-lactams and aminoglycosides.*

Szent László Kórház VII. Fertőző Belgyógyászati Osztály, Budapest, Gyáli út 5–7. – 1097

Felhívás

Gyógyszertári asszisztensképzés újabb évfolyammal indul a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán 2006. októberétől. Az oktatás egyetemünk oktatói által tartott heti 2 napos elméleti képzésből (péntek, szombat) és gyógyszerértárban töltött gyakorlati időből áll.

Első képzési nap: október 13.

Jelentkezését 2006. október 10-ig még fogadjuk a következő címre: Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Dékáni Hivatal, Szeged, Zrínyi u. 9., 6720.

Kérjük, mellékelje a következőket: önéletrajz, érettségi bizonyítvány másolata, 2 db 4x6 cm fénykép.

További részletek iránt a következő címen és telefonszámon lehet érdeklődni:

Dr. Csóka Ildikó (SZTE GYTK Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. 6720; tel.: 62-546162; E-mail: csoka@pharm.u-szeged.hu).