

Аміноглікозиди

Аміноглікозиди — природні та напівсинтетичні антибіотики, отримані з бактерій актиноміцетів. Вони були одними з перших антибіотиків, які увійшли в рутинну клінічну практику в середині XX ст. Їх широко застосовували як препарати першого вибору, але поступово вони втратили популярність через використання менш токсичних антибіотиків із ширшим спектром дії. Останнім часом спостерігається відродження інтересу до препаратів цієї групи: впроваджено нові ефективні засоби, а також комбінації аміноглікозидів з іншими антибіотиками, що чинять синергічну дію та ефективні проти мультирезистентних штамів бактерій

ЗНОВУ НА СЦЕНІ

Історично другим антибіотиком після пеніциліну та першим антибіотиком групи аміноглікозидів став стрептоміцин, який американський мікробіолог родом з України Зельман Ваксман виділив у 1943 р. із бактерій *Streptomyces griseus*. Вже наступного року стрептоміцин було схвалено до застосування у людей. Він виявився активним зокрема проти збудників чуми та туберкульозу. Згодом група поповнилася такими антибіотиками:

- перше покоління — неоміцин, канаміцин;
- друге покоління — гентаміцин, нетилміцин, тобраміцин;
- третє покоління — амікацин;
- четверте покоління — ізепаміцин;
- п'яте покоління — арбекацин, плазоміцин.

У 80-х роках минулого століття із поширенням цефалоспоринів третього покоління, карбапенемів та фторхінолонів аміноглікозиди втратили популярність, але проблема стійкості бактерій до сучасних антибіотиків знов вивела цей клас «на сцену»: аміноглікозиди п'ятого покоління ефективні проти багатьох мультирезистентних штамів патогенних бактерій і, зокрема, MRSA.

МЕХАНІЗМ БАКТЕРИЦИДНОЇ ДІЇ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Аміноглікозиди пригнічують синтез білка в бактеріальній клітині. Вони зв'язуються з прокаріотичними рибосомами, а точніше рибосомальною РНК (рРНК), у так званому А-сайті — в місці зв'язування транспортної РНК (тРНК), навантаженої залишком амінокислоти. Хоча різні представники групи зв'язуються з різними ділянками А-сайта, всі вони впливають на його просторову структуру. В результаті виникають помилки читування інформації при синтезі білка: з А-сайтом зв'язується не тРНК, яка потрібна, внаслідок чого до пептидного ланцюга приєднується неправильна амінокислота. Синтез дефектних білків призводить до руйнування різних систем бактерії.

Деякі аміноглікозиди можуть навіть блокувати процес синтезу білка на різних стадіях. Отже, всі аміноглікозиди чинять бактерицидну дію та зазвичай мають тривалий постантибіотичний ефект.

Аміноглікозиди потрапляють всередину бактерії в кілька етапів. Спочатку полікатіонна молекула антибіотика за рахунок електростатичних взаємодій приєднується до негативно заряджених компонентів мембрани бактерії, призводячи до відтоку іонів магнію, які стабілізують ліпідні компоненти мембрани, та підвищення проникності останньої. Пасивну дифузцію доповнює також енергозалежний активний транспорт антибіотика крізь мембрану. В цитоплазмі аміноглікозиди одразу втручаються в синтез білка. Дефектні білки, що синтезуються, вбудовуються в мембрану, підвищуючи її проникність для антибіотика. Потрапляння великої кількості молекул



При прийомі внутрішньо аміноглікозиди практично не всмоктуються, тому їх слід вводити парентерально (крім неоміцину)

аміноглікозидів у цитоплазму спричиняє значні порушення в синтезі білка та смерть бактерії.

СПЕКТР АКТИВНОСТІ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Аміноглікозиди активні проти різних грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, особливо представників родини *Enterobacteriaceae* — *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *K. oxytoca*, *Enterobacter cloacae* та *E. aerogenes*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.* Крім того, аміноглікозиди активні проти збудників чуми (*Yersinia pestis*) та туляремії (*Francisella tularensis*). Антибіотики цієї групи також використовують для лікування інфекцій *Staphylococcus aureus*, у тому числі стійких до метициліну та ванкомицину, *P. aeruginosa* та меншою мірою — *Acinetobacter baumannii*. До деяких аміноглікозидів чутливі мікобактерії і, зокрема, збудник туберкульозу *Mycobacterium tuberculosis*.

Аміноглікозиди неактивні проти анаеробів (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* тощо), більшості видів *Burkholderia* та *Stenotrophomonas*, а також стрептококів та ентерококів.

Згідно з результатами дослідження, проведеного у 2014 р. в США та країнах ЄС, чутливість до амікацину та гентаміцину зберігають більше 90 та 80% відповідно протестованих штамів *E. coli*, *Klebsiella spp.* та *P. aeruginosa*. Одночасно спостерігається низька чутливість до амі-

ноглікозидів штамів *K. pneumoniae*, що продукують карбапенемазу (42% штамів були чутливі до амікацину, 50% — до гентаміцину, 25% — до тобраміцину), та *A. baumannii* ($\leq 58\%$ чутливих штамів).

Аміноглікозиди широко застосовують у лікуванні нозокоміальних інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними збудниками, а також інфекційного ендокартиту.

Останнім часом вчені активно вивчають антимікробну активність комбінацій аміноглікозидів із антибіотиками інших груп. Це дозволяє знизити дозування компонентів та відповідно зменшити їхній токсичний вплив. У певних комбінаціях, зокрема, з β -лактамами антибіотиками, спостерігається синергізм дії, за якого ефект двох засобів перевищує суму їхніх індивідуальних ефектів.

МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Стійкість бактерій до аміноглікозидів опосередкована різними механізмами, зокрема модифікацією самого антибіотика, його мішені або використанням ефлюксних систем, що виводять препарат із бактеріальної клітини.

Гени ферментів, що модифікують аміноглікозиди (aminoglycoside-modifying enzyme — AME), часто розташовуються в плазмідах, що містять гени бета-лактамаз і карбапенемаз, які зумовлюють стійкість до інших антибіотиків. Скоріш за все, гени AME шляхом горизонтального переносу потрапляють в патогенні бактерії із актиноміцетів, які продукують аміноглікозиди (за допомогою AME актиноміцети захищаються від власних антибіотиків). Описано більше 100 AME, які шляхом ацетилювання, фосфорилування або аденилювання молекул аміноглікозидів зменшують їхню здатність зв'язуватися з мішенями і таким чином знешкоджують.

Нечутливість бактерії до аміноглікозидів може бути зумовлена зміною мішені останніх, а саме 16S рРНК. Ферменти рРНК-метилтрансфераза (RMT) шляхом метилювання рРНК перешкоджають зв'язуванню антибіотика з рибосомою.

Деякі патогенні бактерії (наприклад, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Mycobacteria spp.*) виявляють первинну резистентність до аміноглікозидів, пов'язану з наявністю систем ефлюксу — ферментних систем, що, наче помпи, «викачують» антибіотик за межі клітини. Такі системи можуть бути множинними та виводити із бактерії антибіотики різних груп.

Поширення серед бактерій резистентності до традиційних аміноглікозидів стало поштовхом до створення арбекацину та плазоміцину — антибіотиків, які не чутливі до дії AME та досі зберігають високу активність.

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ*

Найбільшою проблемою при застосуванні аміноглікозидів є їхня нефро- та ототоксичність.

Основні побічні ефекти аміноглікозидів:

- нефротоксичний — підвищена спрага, збільшення або зменшення кількості сечі, зниження швидкості клубочкової фільтрації та підвищення рівня креатиніну в сироватці крові;
- ототоксичний — зниження слуху, шум, дзвін або відчуття закладеності у вухах;
- порушення координації рухів, запаморочення;
- пригнічення дихання аж до повного паралічу дихальних м'язів через нервово-м'язову блокаду. Ризик підвищують наявність неврологічних захворювань (паркінсонізм, міастенія, ботулізм тощо), одночасне застосування міорелаксантів, порушення функції нирок;
- головний біль, загальна слабкість, сонливість, судоми, парестезії, посмикування м'язів;
- алергічні реакції та місцеві реакції при в/в введенні (рідко).



Нещодавно у аміноглікозидів було виявлено протівірусну активність. Встановлено, що при місцевому застосуванні на слизовій оболонці піхви та легенів аміноглікозиди індукують у дендритних клітинах експресію інтерферон-стимулювальних генів і таким чином підвищують стійкість слизової оболонки до інфекції вірусами простого герпесу 1-го типу, грипу та навіть Зіка (Cohen J.I., Nature Microbiology, 2018)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ*

- Застосування аміноглікозидів у період вагітності можливе лише за життєвими показаннями. Аміноглікозиди проходять через плаценту та можуть чинити нефро- і ототоксичну дію на плід.
- У період грудного вигодовування аміноглікозиди використовують із обережністю, адже вони проникають в грудне молоко та можуть негативно впливати на кишкову мікрофлору дитини. Жінкам у період годування груддю протипоказаний неоміцин.
- У людей літнього віку аміноглікозиди застосовують за неможливості призначення менш токсичних антибіотиків; навіть у разі нормальної функції нирок можливі порушення слуху.
- При порушенні функції нирок спостерігається значне збільшення періоду напіввиведення аміноглікозидів, що потребує перерахунку їхньої дози.

Аміноглікозиди протипоказані пацієнтам із алергічною реакцією на них. Зазвичай алергічна реакція буває перехресною до всіх аміноглікозидів.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ*

- Аміноглікозиди не можна змішувати в одному шприці чи в одній інфузійній системі з β -лактамами антибіотиками або гепарином.
- До посилення нефро- та ототоксичної дії аміноглікозидів призводить одночасне застосування двох аміноглікозидів або поєднання з іншими нефро- та ототоксичними препаратами (поліміксином В, ванкомицином, петльовими діуретиками, циклоспорином тощо).
- При поєднанні аміноглікозидів із засобами для інгаляційного наркозу, опіоїдними анальгетиками, магнію сульфатом, а також при переливанні великої кількості крові з цитратними консервантами можливе посилення нервово-м'язової блокади.
- Індометацин, фенілбутазон та інші НПВП, що порушують нирковий кровообіг, можуть уповільнювати швидкість виведення аміноглікозидів.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук

* Повний перелік протипоказань, побічних реакцій та взаємодії дивіться в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.