

# GENTAMICIN V LOKÁLNÍ APLIKACI – GENTAMICINOVÝ GEL 0,1%

**PharmDr. Dobroslav Šrámek,  
Mgr. Petr Mlynář**  
Nemocniční lékárna,  
FN Královské Vinohrady, Praha

riální aktivita se nemění při zahřátí do 100 °C, změnou pH v rozmezí 2,2–10 nebo působením bakteriálních enzymů.

## ANTIBIOTICKÁ AKTIVITA

Gentamicin má **široké spektrum účinku**, které zahrnuje: grampozitivní koky, zejména stafylokoky a *Streptococcus pyogenes*, event. *Diplococcus pneumoniae* a *Streptococcus viridans*. *Neisseria gonorrhoeae* je středně citlivá. Grampozitivní bakterie jsou většinou citlivé, až na některé kmeny *Mycobacterium tuberculosis* a většinu klostridií. Citlivá je i většina kmenů běžných druhů gramnegativních bakterií, dokonce i značná část *Pseudomonas aeruginosa*. Rezistentní jsou některé kmeny *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. rettgeri* a *P. vulgaris*. Za velmi citlivé považujeme kmeny s minimální inhibiční koncentrací do 2 µg/ml, a kmeny s minimální inhibiční koncentrací nad 10 µg/ml považujeme za necitlivé.

Gentamicin působí baktericidně v koncentracích o málo vyšších, než jsou minimální inhibiční koncentrace. Baktericidní účinek je rychlý a u citlivých mikroorganismů ho lze ho docílit i *in vivo* bez ohledu na to, zda jsou ve stadiu růstu, či klidovém.

Účinek gentamicinu *in vitro* je silně snižován různým solemi (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a Ca<sup>2+</sup>, chloridy, fosfáty apod.). Sérum snižuje jeho účinek poměrně málo.

Kombinace s ampicilinem a kanamycinem mají synergický účinek na protea, kombinace s kolistinem na *Pseudomonas aeruginosa*. Nejčastěji se však kombinuje s karbencilinem a příbuznými peniciliny. Při současném podání se roztoky obou látek **nesmějí před aplikací smíchat**. Při kombinaci s tetracyklinem vzniká antagonismus.

Mechanismus účinku je podobný jako u ostatních aminoglykosidových antibiotik: syntéza modifikovaných bílkovin následkem špatného čtení informace z mRNA.

## OSUD V ORGANISMU

Po perorálním podání se gentamicin absorbuje jen nepatrně (v moči nalezneme jen asi 0,2% podané dávky), koncentrace v krvi nelze prokázat. Po i. m. podání je absorpce rychlá, maximální hodnoty jsou dosaženy za 0,5–1 hodinu a klesají pak s polčasem asi 1,5 hodiny.

Při opakovaném podávání se gentamicin mírně kumuluje a sérové hodnoty se mírně zvyšují i u osob se zdravými ledvinami (nasycení organismu). Při snížení glomerulární filtrace je vylučování velmi zpomaleno (při anurii až 100 hodin).

Vazba na bílkoviny je nízká (20–30 %).

Gentamicin dostatečně proniká do tělesných dutin, intracelulární prostup je však nepatrný. Při meningitidách lze nalézt dosti vysoké koncentrace v cerebrospinálním moku (až přes 50% sérových hodnot).

Vylučování žlučí je nepatrné, poněkud se zvyšuje při sníženém vylučování ledvinami. Do moči se gentamicin vylučuje glomerulární filtrací, renální clearance je zhruba stejná jako clearance kreatininu. Celkově vyloučené množství činí 80 o více procent. Vylučování však je poměrně pomalé (vazba v organismu). Koncentrace v moči odpovídá podanému množství; první den je však zřetelně nižší. Dosahované koncentrace jsou stovky µg/ml.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Gentamicin se dobře snáší, jen i. m. injekce bývá někdy bolestivá. Toxické účinky jsou podobné jako u ostatních aminoglykosidových antibiotik, jsou však méně časté.

**Ototoxicita** gentamicinu se projevuje poškozením rovnováhy, mnohem méně poškozením sluchu a vyskytuje se u 5 a více procent pacientů, obvykle u těch, u nichž se nebrala v úvahu snížená funkce ledvin, nebo při současném podávání jiných ototoxických látek. Poškození je často jen přechodné, ireverzibilní změny byly pozorovány jen u 2,5% pacientů.

**Nefrotoxický účinek** je pozorován u 1–3% pacientů. Hladina zbytkového dusíku bývá zvýšena, zřídka se objevuje proteinurie a patologický močový sediment. I tyto změny bývají často zaviněny nedostatečnou funkcí ledvin již před začátkem terapie nebo kombinací s dalšími látkami podobně jako u kanamycinu.

Další nežádoucí účinky, vyskytující se zřídka, zahrnují: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST), zvýšenou hladinu bilirubinu v séru, zvýšené počty retikulocytů, trombocytopenii, granulocytopenii, anemii, zarudnutí kůže, snížení kalcia v séru, kopřivku, svědění, zvýšení tělesné teploty, bolest hlavy, zvracení a bolest svalů.

Může se také objevit svalová slabost způsobená neuromuskulární blokádou.

V souvislosti s podáváním gentamicinu byly zřídka také zaznamenány tyto nežádoucí účinky: nauzea, zvýšené slinění, ztráta chuti k jídlu a váhový úbytek.

## LOKÁLNĚ ANTIBIOTICKÁ SLOŽKA

Gentamicin je poměrně často používané antibiotikum v lokální aplikaci. K dispozici je jak ve formě masti či krému v kombinaci s kortikosteroidy, tak i ve formě očních kapek. Ve formě očních kapek je gentamicin dostupný jak samotný, tak v kombinaci rovněž s kortikosteroidy. Jednou z forem, která se na trhu v České republice běžně nevyskytuje, je gel. Ten je vhodný především pro krytí zavedených kanyl a katetrů, kde se používá jako prevence bakteriálních infekcí, ale také k lokální léčbě již infikovaných vstupů.

Mimořádně vzácně, pouze v případě významné systémové absorpce gentamicinu, může dojít k poruchám sluchového ústrojí a vestibulárního aparátu provázených tinnitem a k poruchám funkce ledvin. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji při současném systémovém užívání ototoxických a nefrotoxických látek nebo při předchozích poruchách funkce ledvin.

Lokálně se používají roztoky, masti a zásypy v koncentraci 1 mg/g.

## VLASTNOSTI

Gentamicin se připravuje výhradně fermentací, produkovaný mikroorganismem *Micromonospora purpurea*.

Počítáno na bezvodou látku, účinnost je nejméně 590 m. j. v 1 mg.

Gentamicin se používá nejčastěji ve formě síranu, který je rozpustný ve vodě na bezbarvý roztok. Stejně dobře je rozpustný ve formamidu a ethylenglykolu. Málo nebo vůbec se nerozpouští v ostatních organických rozpouštědlech. V roztoku je velmi stálý. Protibakte-

Pro snížení především ototoxicity je vhodné podávat gentamicin v jedné denní dávce. Jeho negativní působení na sluchový nerv je slabší než při podávání rozděleně 3x denně.

**Alergické reakce** jsou poměrně vzácné, s příznaky hlavně kožními, včetně fotosenzibilizace.

**Rezistence** na gentamicin *in vitro* vzniká pomalu a postupně. *In vivo* bylo zvýšení rezistence pozorováno jen ojediněle při recidivách chronických infekcí a bylo relativně mírné.

Podobně jako u jiných antibiotik mohou nastat i po gentamicinu **superinfekce** rezistentními kmeny (hlavně kvasinkami či plísněmi).

#### TERAPEUTICKÉ UŽITÍ

Gentamicin se používá u infekcí, které jsou rezistentní na klasická antibiotika, po zjištění citlivosti – zejména u *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, u klebsií, proteů a *E. coli*.

Mezi nejvýznamnější indikace patří močové infekce. U nekomplikovaných infekcí (bez urolitiázy) citlivými bakteriemi bývá terapie v 70–80% případů úspěšná. Reakci moči je vhodné pokud možno přiblížit optimálnímu pH gentamicinu (7,8) alkalizací.

U sepsí gramnegativními mikroby je účinek méně spolehlivý. Gentamicin býval jediné antibiotikum použitelné u pseudomonádové sepse (se 60% úspěchem). U akutních plicních infekcí je účinek gentamicinu velmi dobrý, u chronických podstatně horší. U chirurgických infekcí gramnegativními zárodky (včetně pseudomonád) a stafylokoky jsou výsledky velmi dobré, zejména při kombinované celkové a **lokální terapii** (spáleniny, infikované rány, abscesy apod.). Neosvědčil se naproti tomu u infekcí žlučových cest, zřejmě pro nízkou koncentraci ve žluči. Perorální podávání gentamicinu (pouze k ovlivnění střevní flóry) se používá zcela výjimečně.

Při terapii gentamicinem se doporučuje sledovat funkci vestibulárního ústrojí, ledvin, event. jater, a pokud možno kontrolovat i jeho koncentraci v krvi. Při překročení koncentrace 10–13 µg/ml je nutno snížit dávkování.



Gentamicin lze podávat lokálně, intramuskulárně, intravenózně, subdurálně i ve formě implantátu, např. v podobě kolagenové houby, kterou lze implantovat do kostí i měkké tkáně. Parenterální dávka nemá překročit 0,25 g denně (4 mg/kg). Po dosažení terapeutického účinku se dávka snižuje asi na polovinu. Kojencům a malým dětem se podává 1,8 mg/kg denně, větším dětem je možno podat i dávky relativně vyšší (v mg/kg) než dospělým (dávkování je obrazem ledvinové exkrece). Při snížení glomerulární filtrace je nutno dávkování omezit.

#### CHARAKTERISTIKA GELU.

V tomto případě je opět nevhodnější gelotvorný základ metylcelulóza nebo jiný derivát celulózy. Pro topické použití se tento gel hodí ve 2–4% koncentraci při zdánlivé viskozitě 2 % roztoku 369 mPa.s, s přídavkem glycerolu proti vysychání; tuto koncentraci lze samozřejmě modifikovat podle požadavků pracoviště, kde se bude používat, nebo podle uvedené zdánlivé viskozity konkrétně dodané metylcelulózy.

#### GELOTVORNÁ LÁTKA

Vzhledem k tomu, že přípravě metylcelulózových gelů jsme se již věnovali, nebudeme jejich přípravu podrobně uvádět. Je naprosto analogická jako v předchozích případech.

#### PŘÍPRAVA

##### Varianta A

Nejdříve připravíme metylcelulózový gel. V misce smísíme spolu gentamicin a glycerol 85% a na konec se přidá metylcelulózový gel.

##### Varianta B

V misce smísíme metylcelulózu a glycerol. (Tím metylcelulózu impregnujeme a zpomalíme přístup vody k jednotlivým částicím, a pokud ji rychle smícháme s vodou, vznikne homogenní gel bez hrudek za studena). Potom přidáme vodu s obsahem gentamicinsulfátu.

Za aseptických podmínek, při přípravě ze sterilních surovin, lze gel připravit také sterilně.



**Stabilita gelu: nejdéle 1 měsíc. Uchování gelu: při teplotě 2–8 °C**

#### POZNÁMKA

##### Příklady nevhodné receptury:

Rp.	
Acidum salicylicum	3,0
Beloderm Ing.	30,0
Gentamicin	0,08
Calcium panthotenicum	30,0

##### Antibiotická mast

Rp.	
Gentamicin	0,04
Calcium panthotenicum	30,0

#### ZÁVĚR

Přípravky (HVLP) s obsahem gentamicinu obsahují gentamycin ve formě sulfátu a jejich pH je lehce alkalické díky přítomným pomocným látkám. Výrobce odpovídá za deklarovaný účinek a trvanlivost. Dojde-li k použití přípravku jako suroviny při magistraliter přípravě, je žádoucí neporušit podstatným způsobem vlastnosti tohoto systému. K tomu využíváme znalosti vlastností jednotlivých složek a firemní literaturu. Ředění gentamicinových injekcí metylcelulózovým gelem je maximálně šetrnou technologickou operací respektující vlastnosti jednotlivých složek léčiva. Výše uvedené kombinace HVLP systémů nelze považovat za zcela ideální. Calcium panthotenát nabízí možnost interakcí se síranovým aniontem. Vzniklé produkty primárních interakcí nejsou identifikovány chemicky a nejsou známy jejich účinky, alergenní potenciál, biologická dostupnost apod. Rovněž kyselina salicylová neposkytuje pro gentamycin prostředí považované výrobcem za optimální. Kombinace různých HVLP nebo úprava jejich složení by měly být prováděny po důkladné rozvaze a při znalosti složení nejen z hlediska účinných látek, ale také po zvážení vlastností látek pomocných. Je to vhodné z hlediska terapeutického, ekonomického a konec konců i z hlediska forenzního.

#### Literatura u autorů

