

Zastosowanie antybiotyku z grupy polimyksyn – Colistin proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 mln j.m. u 51-letniego mężczyzny z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* opornym na inne badane antybiotyki

The use of antibiotic polymyxin group – Colistin powder, solution for injection 1 million IU in 51 year old man with resistant to other antibiotics tested *Pseudomonas aeruginosa* infection

Krzysztof Kowalczyk^{1,2,3}, Marta Masłowska³, Grzegorz Śliwa²

¹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie

² Zakład Opiekuńczo-Leczniczy im. Sue Ryder, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Warszawie

³ Indywidualna Praktyka Lekarska „Prophmed” Krzysztof Kowalczyk w Warszawie

Streszczenie

Kolistyna jest antybiotykiem obecnie rzadko stosowanym, co zapobiega wytworzeniu lekooporności. Opisany poniżej przypadek dotyczy 51-letniego mężczyzny, po amputacji obu kończyn dolnych na poziomie ud, o masie ciała 33 kg, z zakażeniem dróg moczowych przez *Pseudomonas aeruginosa*, opornym na inne wykazane w antybiogramie antybiotyki. Pacjent bez objawów klinicznych ZUM (zakażenia układu moczowego), ale z objawową kamicą pęcherza moczowego i wyznaczonym terminem operacyjnego jej leczenia, w ciągu trzech tygodni od wykonania antybiogramu. (*Farm Współ* 2012; 5: 205-208)

Słowa kluczowe: kolistyna, *Pseudomonas aeruginosa*, kamica pęcherza moczowego, zakażenie układu moczowego (ZUM), wyniszczenie

Summary

Colistin is now rarely used antibiotic, which prevents the formation of drug resistance. Case described below, relates to patient, 51 years old man after amputation of the both lower legs, weighing 33 kg, the urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa*, resistant to other antibiotics disclosed in antibiogram. Patients without clinical symptoms of UTI (urinary tract infection), but symptomatic bladder stones and the date set for the operating its treatment, within three weeks after presenting antibiogram results. (*Farm Współ* 2012; 5: 205-208)

Keywords: colistin, *Pseudomonas aeruginosa*, bladder stones, urinary tract infection (UTI), wasting

Wstęp

Kolistymetat sodowy (Colistin) należy do grupy antybiotyków polimiksynowych. Częsteczką polimiksyn zbudowana jest z peptydów otrzymanywanych z hodowli szczepu *Bacillus polymyxa* v. *Colistinus*. Antybiotyki te różnią się od innych antybiotyków

polipeptydowych obecnością łańcucha kwasu tłuszczowego w cząsteczce. Kolistymetat sodowy wykazuje działanie bakteriobójcze. Działa jak kationowy detergent. Działając na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkadza błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmo-

tycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć.

Kolistymetat sodowy wydalany jest przez nerki - około 40% podanej dawki w ciągu pierwszych 8 godzin, a około 80% po 24 godzinach. Ponieważ zdecydowana większość antybiotyku wydalana jest przez nerki, u pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę, by zapobiec kumulacji.

Okres półtrwania po dożylnym podaniu u dorosłych pacjentów (>18 r.ż, bez niewydolności nerek i wątroby) wynosił około 1,5 godziny, zaś u pacjentów z mukowiscydozą po podaniu pojedynczej dawki w 30-minutowej infuzji - $3,4 \pm 1,4$ godziny.

Wydalenie kolistymetatu sodowego po podaniu w inhalacji nie było badane. U pacjentów z mukowiscydozą po podawaniu dawki 1 mln j.m. w postaci inhalacji dwa razy na dobę przez 3 miesiące nie wykryto kolistymetatu sodowego w moczu.

Kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna u dzieci i u dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku) z prawidłową czynnością nerek. Z ograniczonych badań u noworodków wynika, że kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna do kinetyki antybiotyku u dzieci i dorosłych. Jednak, z uwagi na możliwość osiągnięcia większych stężeń maksymalnych i dłuższego okresu półtrwania, należy monitorować stężenie antybiotyku w surowicy.

- U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę leku odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.
- Przekraczanie zalecanych dawek kolistymetatu sodowego może powodować niewydolność nerek lub neurotoksyczność.
- W czasie leczenia zaleca się kontrolowanie obrazu krwi oraz stężenia azotu pozabiałkowego w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą, noworodków i pacjentów otrzymujących wysokie dawki leku.
- U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji niekiedy może wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.
- Szczególną ostrożność podczas stosowania kolistymetatu sodowego należy zachować u pacjentów z porfirią [1].

Opis przypadku

Opisany przypadek dotyczy 51-letniego mężczyzny, po amputacji obu kończyn dolnych na poziomie ud, o masie ciała 33 kg, przewlekłe cewnikowanego, z zakażeniem dróg moczowych przez *Pseudomonas aeruginosa*, opornym na inne wykazane w antybiogramie antybiotyki. Pacjent nie miał objawów klinicznych ZUM (zakażenia układu moczowego), ale ze względu na objawową kamicą pęcherza moczowego i wyznaczony termin leczenia operacyjnego, w ciągu trzech tygodni od wykonania antybiogramu należało doprowadzić do uzyskania moczu jałowego. Cztery dni wcześniej, z powodu zakażenia dróg oddechowych i współistniejącego ZUM, nie potwierdzonego badaniem bakteriologicznym, pacjent zakończył 10-dniową antybiotykoterapię cefalosporyną (cefuroksym 2 x 1,0), skojarzoną z kotrimoksazolem (2 x 960 mg). Kontrolny posiew moczu wykazał obecność *Pseudomonas aeruginosa* (10^5), wrażliwego na kolistynę oraz częściowo wrażliwego na aztreonam. Mechanizm takiej oporności nie jest pewny, może mieć on związek z wytwarzaniem przez bakterie plazmidy zawierające geny oporności, które mogą być przekazywane między drobnoustrojami poprzez transdukcję i koniugację. Dotyczy to wytwarzania dużo większej ilości cefalosporynaz na skutek derepresji genu, wytwarzaniu karbapenemaz, syntezie pomp błonowych wypompowujących leki z wnętrza komórki (oporność wielolekowa na niskie stężenia leków) lub mutacji białek odpowiedzialnych za transport antybiotyku do komórek [2]. *Pseudomonas aeruginosa* wykazuje również naturalną oporność na antybiotyki betalaktamowe, w tym cefalosporyny oraz kotrimoksazol w związku z nieprzepuszczalnością ściany i błony komórkowej [3].

Pomimo że kolistyna była w tym przypadku jedynym możliwym do zastosowania antybiotykiem (aztreonam cechowała częściowa oporność), jej podanie budziło kontrowersje.

ZA	PRZECIWIW
Jedyny antybiotyk określony jako „wrażliwy” w antybiogramie.	Brak możliwości precyzyjnego ustalenia skutecznej dawki kolistyny. Pacjent po amputacji obu kończyn dolnych, ważący 33 kg. Dawki dla dorosłych podawane są od 60 kg m.c. Należało oprzeć się na dawkowaniu dla dzieci (różnice w farmakodynamice leku u dzieci i dorosłych).

Zbliżający się zabieg operacyjny, mający zlikwidować objawy kamicy pęcherza moczowego, wymagający jałowego moczu.	Brak możliwości podania innego antybiotyku, w przypadku braku skuteczności leczenia kolistyną, w okresie braku klinicznych objawów ZUM (antybiogram).
Ryzyko zakażenia innego układu, w tym sepsy, wywołanej opornym szczepem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	W przypadku niepowodzenia leczenia w okresie bezobjawowym, utrudnione postępowanie w późniejszym okresie.
Stan pacjenta, umożliwiający współpracę.	Brak doświadczenia i odpowiedniej liczby pielęgniarek kontrolujących prawidłowe i bezpieczne przygotowanie oraz podanie kolistyny.
Brak przeciwwskazań w wywiadzie i wielomiesięcznej obserwacji pacjenta.	Brak możliwości monitorowania czynności nerek, obliczenia klirensu kreatyniny i/lub GFR, związane z brakiem obu kończyn dolnych oraz niskiej masy mięśniowej pacjenta.

Po analizie stosunku korzyści do ryzyka zdecydowano się na podanie kolistyny w dawce 50 mg/kg/dobę, czyli 1,5 mln j.m. w trzech dawkach podzielonych, w formie 30-minutowych wlewów dożylnych co 8 godzin, przez 14 dni [4]. W decyzji przeważały argumenty o konieczności wykonania zabiegu operacyjnego, który nie mógłby się odbyć u pacjenta z zakażeniem dróg moczowych oraz względy bezpieczeństwa, ponieważ ZUM prowadzi często do bakteriemii, posocznicy, jak również może być punktem wyjścia dla innych powikłań septycznych.

Po 14-dniowej terapii uzyskano jałowy posiew moczu. U pacjenta wykonano zabieg ESWL (litotrypsja pozaustrojowa, laserowe kruszenie kamieni nerkowych laserem giętkim). Uzyskano poprawę samopoczucia chorego, w kolejnych konsultacjach urologicznych stwierdzono obecność drobnych złożeń, które prawdopodobnie nie będą wymagały dalszego usuwania metodami inwazyjnymi. Kolejny posiew moczu pobrany w jałowych warunkach również nie wykazał znamiennej bakteriurii.

Pacjent był jeszcze dwukrotnie konsultowany i kontrolowany w poradni specjalistycznej, celem ustalenia dalszego postępowania. Istnieje możliwość, że zabieg będzie jeszcze powtórzony, jeśli nie osiągnie się akceptowalnej poprawy jakości życia pacjenta.

Podsumowanie

W opisywanym powyżej przypadku, oprócz kolejnego doniesienia o braku działań niepożądanych i skuteczności rzadko stosowanego w Polsce antybiotyku – Colistin (w czasie leczenia nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych a samo leczenie było przez pacjenta bardzo dobrze tolerowane), pojawił się problem monitorowania leczenia i ustalenia dawki kolistyny u części osób dorosłych. Problem ten może dotyczyć również innych leków wymagających monitorowania czynności nerek, a idąc dalej - ujawnia problem monitorowania przewlekłej niewydolności nerek u osób dorosłych z masą ciała < 60kg i/lub znaczącymi deformacjami ciała (stany po amputacjach, guzy, wyniszczenie, otyłość, anoreksja, ciąża i wszelkie inne wrodzone i nabyte deformacje).

Monitorowanie standardowymi metodami (klirens kreatyniny, eGFR) zostało opracowane na potrzeby monitoringu dzieci [4], gdzie stosuje się odpowiednie modyfikatory, zależne od wieku i masy urodzeniowej, bierze się pod uwagę również informację, czy dziecko zostało urodzone o czasie. Modyfikatory stosuje się również przy obliczaniu parametrów wydolności nerek u kobiet i mężczyzn. Są to jednak wzory standardowe, które nawet przy dokładnym przeliczeniu zakładają dokładność +/-20% a u dzieci nawet +/-30% [4].

U osób dorosłych metabolizm znacznie odbiega od metabolizmu dzieci, jednocześnie zmiany deformacyjne (a nawet zwykła zmienność w populacji) są procentowo znaczniejsze.

Opisywany przypadek jest dowodem na niemożliwość kontrolowania parametrów nerkowych (amputacja objęła obie kończyny dolne a pacjent jest osobą o szczupłej budowie ciała, nie ma możliwości określenia nawet przybliżonej wartości obecnej masy mięśniowej).

Stosowane alternatywne metody, np. określanie poziomu/przepływu markerów: cystatyny C, białka beta-śladowego, może być bardziej precyzyjne [4]. Określenie klirensu nowych substancji egzogennych wymaga kolejnych badań. Jeśli są to substancje o nieznanym kinetyce i ewentualnej toksyczności, takie badania budzą obawy natury etycznej. Są to więc metody niestosowane rutynowo, można się na nich opierać w dużych ośrodkach klinicznych i badawczych.

Niezbędne jest zatem znalezienie innego taniego i szybkiego markera lub parametru możliwego do szerokiego zastosowania a jednocześnie niezależnego od czynników endogennych, nietoksycznego i nie-

drogiego. Wymaga to oczywiście badań klinicznych i standaryzacji. Wymienione poniżej są jedynie propozycjami, wymagającymi oceny i zbadania w różnych przypadkach, np.: określenie różnicy zakwaszenia moczu w czasie, po podaniu bezpieczniejszej substancji zakwaszającej mocz (np. kwasu askorbinowego) lub określenie współczynników opartych na wydalaniu substancji endogennych (białka, kreatyniny lub innych) w stosunku do wybranych objawów klinicznych (np. masa ciała lub określenie obwodu kończyn lub innych skutków obrzęków) w czasie (np. co 24 godziny).

Innym niezbędnym działaniem jest uzupełnienie druków informacyjnych produktów leczniczych o wysokim ryzyku nefrotoksyczności i/lub będących przeciwwskazanych u osób z niewydolnością nerek, o informację dotyczącą ich stosowania u pacjentów,

u których - z różnych przyczyn - nie można określić ani klirensu kreatyniny, ani eGFR, jedynie w przypadku wyraźnej przewagi spodziewanych korzyści leczniczych nad ryzykiem stosowania. Opisany przypadek odzwierciedla taką sytuację – Colistin był jedynym antybiotykiem z określoną w antybiogramie pełną wrażliwością.

Adres do korespondencji:

✉ Krzysztof Kowalczyk
05-092 Łomianki, ul. Michałowicza 5

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ krzysztof@kowalczyk.mail.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Colistin TZE, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
2. Cornelis P (edr.). *Pseudomonas: Genomics and Molecular Biology* (1st ed.). Caister Academic Press; 2008.
3. <http://www.uniprot.org/uniprot/Q03170>.
4. Kurpas D. Zakażenia układu moczowego (ZUM). Szetela B (oprac.). <http://infekcje.mp.pl/problemywpraktyce/show.html?id=68731>. 26.04.2012.