

Nefrotoksyczność aminoglikozydów jako poważny problem w grupie pacjentów geriatrycznych

Aminoglycoside nephrotoxicity as a serious issue in geriatric patients

Kornelia Kaczmarek, Piotr Kulczewski, Hubert Krzewiński

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Streszczenie

Aminoglikozydy (AG) to grupa antybiotyków o silnym działaniu bakteriobójczym, stosowanych głównie w leczeniu zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. Mimo wysokiej skuteczności ich stosowanie wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności. Mechanizm toksycznego działania AG opiera się na ich zdolności do kumulacji w kanalikach proksymalnych nefronów, co może prowadzić do martwicy cewkowej, zmniejszenia filtracji kłębuszkowej i zaburzeń elektrolitowych. W patogenezie uszkodzeń kluczową rolę odgrywają mechanizmy takie jak stres oksydacyjny, uszkodzenie mitochondriów oraz zaburzenia transportu jonowego w komórkach nerek. Szczególnie narażeni na uszkodzenie nerek są pacjenci geriatryczni, u których wraz z wiekiem dochodzi do pogorszenia ich funkcji. Jednym z głównych powikłań nefrotoksyczności AG jest polekowe ostre uszkodzenie nerek (D-AKI). Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów nefrotoksyczności AG, strategii zapobiegania ich niekorzystnym skutkom oraz omawia możliwe kierunki rozwoju terapii mniej obciążających nerki. *Geriatrics* 2025;19:175-182. doi: 10.53139/G.20251918

Słowa kluczowe: nefrotoksyczność, aminoglikozydy, gentamycyna, geriatria, AKI, nerki

Abstract

Aminoglycosides (AG) are a group of antibiotics with strong bactericidal activity, primarily used in the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria. Despite their high effectiveness, their use is associated with the risk of serious adverse effects, including nephrotoxicity. The toxic mechanism of AG is based on their ability to accumulate in the proximal tubules of nephrons, which can lead to tubular necrosis, decreased glomerular filtration, and electrolyte disturbances. Key mechanisms involved in the pathogenesis of kidney damage include oxidative stress, mitochondrial injury, and disruptions in ion transport within renal cells. Elderly patients are particularly susceptible to kidney damage, as renal function tends to decline with age. One of the main complications of aminoglycoside-induced nephrotoxicity is drug-induced acute kidney injury (D-AKI). This paper presents the current state of knowledge regarding the mechanisms of AG nephrotoxicity, strategies to prevent their adverse effects, and discusses possible directions for the development of therapies that place less burden on the kidneys. *Geriatrics* 2025;19:175-182. doi: 10.53139/G.20251918

Keywords: nephrotoxicity, aminoglycosides, gentamicin, geriatrics, AKI, kidney

Wstęp

Aminoglikozydy (AG) to względnie stara grupa antybiotyków działających bakteriobójczo, w zależności od stężenia. Wiążą się z podjednostką 30S, zaburzając odczyt kodu genetycznego oraz hamując syntezę białek w komórce bakteryjnej. Posiadają szerokie spektrum

działania, działając głównie na bakterie Gram (-) (oraz Gram (+), w szczególności plazmocyta). Znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu ciężkich zakażeń, jednak z początkiem lat 80-tych XX wieku ich zastosowanie znacząco zmalało na rzecz innych antybiotyków, takich jak fluorochinolony, cefalosporyny III generacji oraz

karbapenemy. [1] Wzrost wielolekooporności wśród bakterii w ostatnich latach przyczynił się do odrodzenia zainteresowania AG i rozwoju ich nowych pochodnych. Stosowanie AG ze względu na ich działania niepożądane zostało ograniczone do ciężkich infekcji, takich jak terapia empiryczna w sepsie, gruźlica, zakażenia dolnych dróg oddechowych, a nawet tularemia. [1] Co ciekawe prowadzone są szersze badania nad wziewnym podaniem AG w przypadkach zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą [1]. Ze względu na niemal zerowe wchłanianie z przewodu pokarmowego, podawane są wyłącznie parenteralnie. Czas półtrwania u dorosłego pacjenta z prawidłowym BMI i bez chorób nerek wynosi średnio 2 godziny, a słaba penetracja przez błony biologiczne powoduje, iż charakteryzują się małą objętością dystrybucji. Posiadają długi efekt poantybiotyczny, co oznacza „supresję wzrostu bakterii pomimo spadku stężenia AG w surowicy poniżej minimalnej wartości hamującej”. Wydalane są przez nerki w formie niezmienionego leku [2].

Działania niepożądane AG

AG mimo swego szerokiego spektrum posiadają kilka poważnych powikłań stosowania takich jak: ototoksyczność (uszkadzają komórki rzęsaty ucha wewnętrznego), blokada nerwowo-mięśniowa poprzez interakcje związane z nasileniem działania leków zwiotczających mięśnie [1,3]. Jednym z poważnych działań niepożądanych tej grupy leków jest nefrotoksyczność, ze względu na ich tropizm narządowy do kanalików proksymalnych w nefronach. Nefrotoksyczność wywołana lekiem to zaburzenie czynności nerek wynikające z ekspozycji na szkodliwe działanie leków [4]. Zdefiniowana jest jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) o 0,3 mg/dl w ciągu 48h lub 50% w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 7 dni [5]. Może prowadzić do niewydolności nerek, zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, zaburzeń elektrolitowych oraz uszkodzenia struktur nerkowych, głównie poprzez martwicę cewek nerkowych. Ze względu na różny stopień gromadzenia się AG w nerkach, ich siła toksycznego działania jest różna i przedstawia się następująco: neomycyna > paramomycyna > gentamycyna > amikacyna = kanamycyna > tobramycyna > netilmycyna. Streptomycyna rzadko powoduje uszkodzenie nerek [6]. Rodzaje zaburzeń będących następstwem działania AG mogą zależeć od wielu czynników, takich jak dawka, czas stosowania oraz indywidualne predyspozycje pacjenta (np. wiek).

Predyspozycje i przyczyny podwyższonego ryzyka nefrotoksyczności u pacjentów geriatrycznych

Jedną ze zmiennych mogących wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych AG są zmiany w budowie i funkcji nerek u pacjentów geriatrycznych. Wielkość i objętość nerek maleją wraz z wiekiem po czwartej dekadzie życia o około 20-30% i o około 40% do ósmej dekady, związane jest to ze zmianami w układzie krwionośnym. Mechanizmy odpowiedzialne za te procesy takie jak: spadek przepływu krwi przez nerki, w którego wyniku stosunek filtracji kłębuszkowej do przepływu nerkowego zostaje zaburzony, co z kolei prowadzi do podwyższenia ciśnienia w kłębuszkach i ich uszkodzenia; upośledzenie autoregulacji przepływu krwi, za którą odpowiedzialna jest odpowiedź miogenna oraz mechanizm TGF (kontrola stężenia sodu przez płamkę gęstą w kanalikule dystalnym i regulacja przepływu); pogrubienie ścian tętniczek doprowadzających, zmiany miażdżycowe w większych naczyniach nerkowych oraz uszkodzenia śródbłonna naczyń włosowatych mogą prowadzić do upośledzenia mikrokrążenia, a co za tym idzie – niedokrwienia, przyspieszonych procesów sklerotycznych i w konsekwencji atrofii narządu. [7-12] Do 80 roku życia liczba czynnych nefronów maleje progresywnie – ich liczba może zmniejszyć się z miliona do 600 000 lub mniej, co przekłada się na pogorszenie funkcji nerek ocenianej głównie na podstawie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Z wiekiem w kanalikach dystalnych mogą pojawiać się uchyłki, które mogą być siedliskiem dla bakterii [13]. Zgromadzone tam bakterie mogą powodować bezpośrednie uszkodzenie części nefronów przez toksyny wydzielane przez mikroby, substancje uwolnione z martwych komórek bakteryjnych oraz bezpośrednie działanie AG w tym miejscu. U starszych osób, oprócz fizjologicznych zmian w narządach, często występuje wielochorobowość oraz politerapia farmakologiczna, której komponenty mogą powodować dysfunkcje w układzie je wydalającym. U pacjentów w podeszłym wieku monitorowanie klirensu kreatyniny (ClCr), które jest również używane do oceny wydajności pracy nerek, powinno być brane pod uwagę w kontekście dostosowywania dawki, aby uniknąć ryzyka toksycznego wpływu leku na te narządy. [14]

Drug-Induced Acute Kidney Injury (D-AKI)

Jednym z poważniejszych powikłań polekowych jest D-AKI, którego powodem w 5-25% przypadków są AG. Występuje zwykle po 5-7 dniach od rozpoczęcia leczenia, często bez objawów skąpomoczu. Czynniki ryzyka dla wystąpienia AKI to: starszy wiek, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroby wątroby, posocznica, niewydolność serca, hipoalbuminemia, niedociśnienie [15]. W przypadku AG-AKI (ostre uszkodzenie nerek spowodowane AG) dodatkowo udowodniono, że pacjenci z hemoglobiną < 11,6 g/dL oraz poziomem albumin < 3,0 g/dL są istotnie bardziej narażeni na rozwój AKI. Może być to związane z hipoperfuzją i hipoksją nerek, prowadzącymi do uszkodzenia cewek nerkowych [16]. W ramach kontroli pacjentów z ryzykiem uszkodzenia nerek powinno się regularnie badać GFR oraz stężenie kreatyniny. Parametry krwi w AKI, które mogą pomóc w rozpoznaniu tej jednostki to:

- zwiększone stężenia kreatyniny i mocznika
- hiperkaliemia (przy oligourii)
- hipokalcemia i hiperfosfatemia [17].

Dane z badań klinicznych poruszających problem AG-AKI wskazują, że u pacjentów w wieku 74 ± 8 lat, z których 43% było leczonych przez ponad 7 dni, a 19% przez ponad 10 dni, aż 17% uczestników rozwinęło AG-AKI. Podkreślono również znacznie zwiększony odsetek śmiertelności wśród pacjentów, u których nie przywrócono zbliżonej do prawidłowej funkcji nerek po AG-AKI – aż 44% pacjentów bez poprawy zmarło [18]. Drugie badanie obejmowało pacjentów 75 ± 16 lat u których leczenie trwało poniżej 11 dni aż 12,4% rozwinęło wzrost poziomu kreatyniny o $\geq 50\%$, co pozwala na zakwalifikowanie schorzenia jako AG-AKI [19]. Te dane podkreślają powagę zagrożeń związanych ze stosowaniem AG u osób starszych. Podobne wnioski, iż terapia AG do 7 dni jest skuteczna i obniża ryzyko toksyczności leków dla nerek, udowodniono w badaniu klinicznym, gdzie z 51 pacjentów leczonych przez 7 dni lub mniej, u tylko 3,9% rozpoznano uszkodzenie nerek, w porównaniu z 30 i 50% odpowiednio w grupach leczonych 8-14 dni oraz ponad 14 dni. [20] Niestety brak jest jednoznacznych wskazań na temat długości stosowania AG, jednak powyższe badania sugerują preferencję krótszej terapii (tj. poniżej 7 dni). Dłuższe stosowanie AG jest uzasadnione, gdy inne formy terapii nie przynoszą skutku przez np. wielolekooporność drobnoustroju powodującego zakażenie lub przedłużenie ekspozycji na lek korzystnie wpłynie na odpowiedź kliniczną pacjenta.

Takie rozwiązanie stosowane jest głównie w poważnych, powikłanych zakażeniach zazwyczaj w połączeniu z innym antybiotykiem [21]. Jedną z takich sytuacji jest podawanie penicyliny G, amoksycyliny lub ceftriaksonu z gentamycyną przez 14 dni w terapii skojarzonej w infekcyjnym zapaleniu wsierdza. [22]

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie epidemiologii, mechanizmów nefrotoksyczności AG oraz metod zapobiegania jej u pacjentów geriatrycznych.

Budowa nefronu i kanalik proksymalnego

System kanalikowy nefronów jest podzielony na kilka segmentów: kanalik proksymalny, ramię zstępujące pętli Henlego, grube ramię wstępujące pętli Henlego, kanalik dystalny, kanalik łączący i przewód zbiorczy. Kanalik proksymalny można podzielić anatomicznie na dwie części. Początkowa, kręta część (pars convoluta) znajduje się całkowicie w korze, a następna, prosta część (pars recta) znajduje się w korze i zewnętrznej części rdzenia. Kanalik proksymalny można również podzielić na segmenty: S1, S2 i S3 [23]. Pars convoluta odpowiada S1 i pierwszej części S2.

Nefrotoksyczność aminoglikozydów

Nefrotoksyczność AG wynika z faktu, iż ich niewielka, lecz znacząca część dawki jest resorbowana zwrotnie w komórkach nabłonkowych segmentów S1 i S2 kanalików proksymalnych nefronu [24]. Prowadzi to do kumulacji leku w korze nerki (około 10% dawki) [6]. AG magazynowane są w wodniczkach lizosomalnych i endosomalnych oraz aparatach Golgiego. Za transport AG do komórek odpowiada duży kompleks endocytozy składający się z białek – megaliny i kubiliny [25].

Zmiany w korze nerek

AG podawane w małej dawce mogą powodować zwiększenie stężenia białka, kreatyniny i fosfolipidów w moczu oraz wielomocz hipoosmotyczny. Zmianami histologicznymi występującymi w wyniku toksyczności AG w niskich dawkach są: rozpad cewkowy, proliferacja cewek, proliferacja śródmiąższowa oraz ogniskowe rozrosty komórek zapalnych [24]. Duże dawki powodują zmniejszenie wchłaniania zwrotnego wody, HCO_3 i glukozy. Zmniejsza się działanie kotransportera sodowo-fosforanowego oraz wymiennika Na/H w błonie apikalnej, a także hamowana jest ATP-aza w błonie podstawno-bocznej. Dawki te działają na mitochondria w następujący sposób: zaburzają transport

jonów i powodują upośledzenie aktywności kluczowych enzymów mitochondrialnych zaangażowanych w glukoneogenezę, amoniogenezę i utlenianie kwasów trójkarbonsowych. Leki te powodują również hamowanie syntezy białek [24].

Martwica cewkowa

Za główną przyczynę uszkodzenia nerek przez AG uznaje się martwicę cewek proksymalnych kanalików krętych. Mimo licznych badań naukowych mechanizm powstawania martwicy jest niejasny. Istnieją trzy hipotezy, które mogą wyjaśnić to zjawisko.

Pierwsza hipoteza zakłada, że toksyczność AG jest związana z lokalnym stężeniem leku. AG trafiają do lizosomów w procesie endocytozy, gdzie są gromadzone. Dzieje się tak, ponieważ AG, których cząstki są silnymi kationami, wiążą się z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błonowymi, mając silne powinowactwo do ujemnie naładowanych fosfolipidów błonowych [26]. Lizosomy, gdy są nadmiernie przepakowane, ulegają uszkodzeniu przez niszczenie ich struktur błonowych. W końcu rozpadają się, uwalniając toksyczne dla komórki enzymy lizosomalne.

Druga hipoteza głosi, że same AG, uwolnione z lizosomów z powodu ich nadmiernego gromadzenia, są nefrotoksynami.

Hipoteza trzecia sugeruje natomiast, że gromadzenie AG w lizosomach może chronić komórkę [24]. Uznaje się, że to właśnie mała część wolnych, niezmagazynowanych cząsteczek AG jest nefrotoksyczna. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że gentamycyna znacząco hamuje aktywność Na^+/K^+ -ATPazy w permeabilizowanych segmentach cewek proksymalnych i ramienia wstępującego pętli Henlego [27]. Zahamowanie tego wymiennika powoduje uwolnienie toksycznej dehydrogenazy mleczanowej, co doprowadza do martwicy komórek.

Uszkodzenie kłębuszkowe

Gentamycyna stymuluje skurcz i proliferację komórek mezangialnych, co prowadzi do zmniejszenia powierzchni filtracji kłębuszkowej i szybkości filtracji. W sytuacji uszkodzenia kanalików proksymalnych wzrasta dostarczanie jonów sodu do dystalnej części nefronu. Aktywuje to mechanizm sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego, a w konsekwencji prowadzi do zwężenia tętniczek doprowadzających i zmniejszenia przepływu krwi przez nerki. Proces ten zmniejsza szybkość filtracji kłębuszkowej oraz eGFR [28].

Stres oksydacyjny i uszkodzenie mitochondriów

Wiele dowodów wskazuje na fakt, że stymulacja stresu oksydacyjnego prowadzi do odpowiedzi apoptotycznej w komórkach mezangialnych. Proces ten jest wywołany przez interleukinę 1 α i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α). Apoptozę tę charakteryzuje szybki wzrost proapoptotycznego białka Bax, a późny wzrost antyapoptotycznego białka Bcl-2 [29]. Funkcją białka Bcl-2 jest ochrona komórek przed stresem oksydacyjnym i nadmierną apoptozą. Wzrost stosunku Bax/Bcl indukuje apoptozę komórek mezangialnych. W badaniach z 2008 roku na *E. coli* udowodniono, że interakcja pomiędzy gentamycyną a rybosomami komórki bakteryjnej w konsekwencji prowadzi do uwalniania reaktywnych form tlenu i jej śmierci [30]. Dzieje się tak za sprawą wzrostu niedopasowanych cząsteczek tRNA, co w procesie translacji prowadzi do syntezy wadliwych białek. Białka te zostają wbudowane do błony komórkowej, a ich nieprawidłowe pofałdowanie pobudza czujnik odpowiedzi na stres – Conjugative plasmid expression A (CpxA), który fosforyluje cytoplazmatyczny regulator odpowiedzi – Conjugative plasmid expression Regulator (CpxR). CpxR jest białkiem regulującym odpowiedź na stres. Jednakże CpxA może aktywować również czynnik transkrypcyjny Anoxic redox control A (ArcA), co prowadzi do zmian w metabolizmie. Zmiany te sprzyjają stresowi oksydacyjnemu, produkcji wolnych rodników i śmierci komórek [31]. Ludzkie rybosomy mitochondrialne, powstałe na drodze endosymbiozy, mają budowę bardzo zbliżoną do rybosomów bakteryjnych. Wyniki tego badania mogą być dowodem na to, w jaki sposób AG mogą toksycznie oddziaływać na rybosomy mitochondrialne.

Zapobieganie nefrotoksyczności aminoglikozydów

Dawkowanie aminoglikozydów

Kluczowym aspektem zapobiegania nefrotoksyczności jest optymalne dawkowanie. AG można podawać jednorazowo w ciągu doby stosując większe dawki (once-daily aminoglycoside, ODA), jak i kilkakrotnie w mniejszych dawkach. Wykazano, że podawanie jednej dużej dawki w ciągu doby jest mniej szkodliwe dla nerek i wiąże się z szybszym osiągnięciem celów terapeutycznych [32,33]. Taki sposób dawkowania prowadzi do przesylenia kompleksu megaliny w proksymalnym kanalik krętym, co zmniejsza ilość AG wchłanianego zwrótnie przez nerki [34]. Należy jednak zaznaczyć, że o ile podawanie większej dawki leku raz na dobę może przynieść

korzyści, nie powinno się stosować ODA m. in. u pacjentów z niewydolnymi nerkami [35]. Niewydolność nerek może wydłużyć czas półtrwania AG z 2-4 godzin do 2-3 dni [36]. Wolniejsze wydalanie leku może powodować akumulację leku w cewkach nerkowych i w konsekwencji indukować nefrotoksyczność. W związku z tym bezpieczne i skuteczne stosowanie AG u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek wymaga indywidualizacji dawkowania, uwzględniającej ClCr. Przykładowe schematy dawkowania AG w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram ujemne, opracowane na podstawie *Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline*, przedstawiono w tabeli I [37].

W przypadku osób starszych z prawidłową funkcją nerek bez innych zaburzeń wpływających na farmakokinetykę leku, dostępne badania sugerują, że terapia ODA może przynieść korzyści, ale powinna być rozpatrywana indywidualnie dla każdego pacjenta. Przy obniżonej funkcji nerek ODA nie jest zalecana – dawkę należy zmniejszyć i dostosować do czynności nerek, co znajduje potwierdzenie również w Charakterystykach Produktu Lekcznego gentamycyny, amikacyny i tobramycyny [38-40].

U pacjentów, u których metabolizm leku może być zróżnicowany, tj. osób starszych, dzieci, noworodków, osób poddawanych dializie lub z niewydolnością wątroby zalecane jest terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) [41]. Jest to metoda monitorowania stężenia leku we krwi pacjenta, w celu dostosowania dawki i optymalizacji odstępu między nimi, aby osiągnąć maksymalną skuteczność leku przy minimalnym ryzyku działań niepożądanych. Niektóre prace naukowe sugerują, że TDM może zwiększać skuteczność terapii [42], inne wskazują, że mimo lepszego osiągnięcia celów farmakokinetyczno-

-farmakodynamicznych korelacja z sukcesem klinicznym nie jest do końca jednoznaczna [43]. Niemniej udowodniono, że w przypadku gentamycyny, stężenie minimalne leku we krwi przed podaniem następnej dawki niższe od 2 mg/L, a szczególnie w granicach 0,5-1 mg/L, zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności [44]. W metaanalizie z 2020 r. oszacowano, że gdy stężenie minimalne gentamycyny wynosiło poniżej 2 mg/L, ryzyko nefrotoksyczności było około 4,5 razy mniejsze w porównaniu do terapii z wyższymi stężeniami minimalnymi (OR = 0.22, 95% CI = 0,12-0,40) [44]. Ponieważ AG mają wąski indeks terapeutyczny, TDM jest rozwiązaniem, które zwłaszcza u starszych pacjentów może istotnie pomóc w zapobieganiu powikłaniom związanych z nerkami. Wymaga jednak wykwalifikowanego personelu i w mniejszych podmiotach leczniczych może nie być dostępne.

MikroRNA i białka w wykrywaniu nefrotoksyczności

Złotym standardem diagnostycznym uszkodzenia nerek jest pomiar stężenia kreatyniny we krwi. Ostatnie badania naukowe sugerują, że określone cząsteczki miRNA (m. in. miR-21, miR-155 i miR-192-5p) mogą być skuteczniejsze. Badanie wykazało, że oprócz cząsteczek miRNA, biomarkerami uszkodzenia nerek mogą być również określone białka takie jak cystatyna C, klasteryna, KIM-1 oraz TTF-3. Wykazano zmiany w ich poziomach ekspresji w odpowiedzi na ekspozycję na gentamycynę zarówno in vitro jak i w modelach in vivo, a także w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów poddawanych terapii tym antybiotykiem. Jednocześnie udowodniono, że biomarkery te pozwalają wcześniej wykazać uszkodzenie nerek niż pomiar poziomu standardowych markerów diagnostycznych

Tabela I. Przykładowe dawkowanie gentamycyny, tobramycyny i amikacyny w zależności od klirensu kreatyniny
Table I. Po angielsku - Example dosages of gentamicin, tobramycin, and amikacin depending on creatinine clearance

ClCr [mL/min]	Sposób dawkowania	Dawka Gentamycyny / Tobramycyny na kg. m. c.	Dawka Amikacyny na kg m. c.
>60	Wysokie dawki w wydłużonych odstępach czasu	7 mg, Q24h	15 mg, Q24h
40-59	Wysokie dawki w wydłużonych odstępach czasu	7 mg, Q36h	15 mg, Q36h
30-39	Wysokie dawki w wydłużonych odstępach czasu	7 mg, Q48h	15 mg, Q48
20-29	Konwencjonalne dawkowanie	1.7 mg, Q24h	5-7.5 mg, Q24h
<20	Dawkowanie z monitorowaniem stężenia leku we krwi	Pierwsza dawka: 2 mg Kolejna dawka: gdy stężenie minimalne leku spadnie poniżej 1 mg/mL	Pierwsza dawka: 5 mg Kolejna dawka: gdy stężenie minimalne leku spadnie poniżej 1 mg/mL

takich jak azot mocznikowy (BUN) czy kreatynina [41]. Dzięki wcześniejszej diagnostyce możliwe jest szybsze dostosowanie leczenia, co może przyczynić się do ograniczenia uszkodzeń nerek i występowania AKI. Należy jednak zauważyć, że obecnie oznaczanie miRNA wiąże się z wyższymi kosztami niż tradycyjne badania diagnostyczne, co stanowi istotne ograniczenie w ich powszechnym zastosowaniu.

Antyoksydanty

Reaktywne rodniki tlenowe odgrywają znaczącą rolę w patofizjologii nefrotoksyczności wywołanej AG. W metaanalizie z 2025 r. wykazano, że stosowanie N-acetylocysteiny u ludzi znacząco zmniejszało częstość występowania nefrotoksyczności wywołanej przez antybiotyki. W badaniach odnotowano zmniejszenie poziomów kreatyniny już w drugim dniu, co sugeruje wczesny pozytywny wpływ N-acetylocysteiny na funkcję nerek. Sami autorzy podkreślają jednak, że ograniczona liczba badań oraz mała liczebność uczestników mogły mieć wpływ na wiarygodność wyników [45]. W badaniu z 2022 r. dowiedziono, że szczury którym podczas antybiotykoterapii amikacyną podano dodatkowo kwas elagowy i cilostazol cechowały się znacznie niższymi poziomami kreatyniny i BUN, w stosunku do grupy otrzymującej sam antybiotyk [46]. Na modelach zwierzęcych udowodniono nefroprotekcję takich antyoksydantów jak witamina C, pentoksyfilina, kwas rozmarynowy, a także wielu innych substancji o działaniu przeciwutleniającym [47]. Zdecydowana większość badań dotyczących wpływu antyoksydantów na AKI indukowane AG to badania przedkliniczne. Obiecujące efekty tych badań sugerują potencjalne korzyści antyoksydantów w zapobieganiu uszkodzeniom nerek wywołanym AG, jednak aby potwierdzić ich skuteczność i bezpieczeństwo u ludzi, konieczne są dalsze badania kliniczne.

Podsumowanie

AG wciąż stanowią jedną z najważniejszych grup antybiotyków stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Jednym z najpoważniejszych powikłań tych leków jest nefrotoksyczność, która jest szczególnie niebezpieczna dla osób w podeszłym wieku. Procesy prowadzące do nefrotoksyczności obejmują szereg różnorodnych mechanizmów, które wspólnie przyczyniają się do martwicy cewkowej, uszkodzenia kłębuszkowego i w konsekwencji mogą doprowadzić do D-AKI. Bezpieczne stosowanie AG wymaga odpowiedniego dostosowania dawek leku. U wszystkich pacjentów z upośledzoną funkcją nerek kluczowe jest ustalanie dawek na podstawie ClCr. Dodatkowo, w grupach pacjentów o niestandardowej farmakokinetyce AG, istotnym narzędziem zapobiegającym nefrotoksyczności jest TDM, ponieważ zapobiega osiągnięciu niebezpiecznych stężeń leku we krwi. Nowe markery oparte m. in. na cząsteczkach mikroRNA są obiecującą perspektywą wcześniejszej diagnostyki uszkodzenia nerek. Ponadto, leczenie skojarzone z antyoksydantami może znacząco chronić nerki w trakcie terapii AG, choć w tym zakresie konieczne są dalsze badania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Kornelia Kaczmarek

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ul. Chodkiewicza 19e/9, 95-065 Bydgoszcz

☎ (+48) 537 687 099

✉ kaczmarekornelia@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Krause R: Aminoglycosides: An Overview. *J Med Microbiol* 2013; 62(9):1471-19.
2. Gruchlik A, Myśliwiec M, Rudzki PJ i wsp. Farmakokinetyka antybiotyków aminoglikozydowych. Ustalenie dawki początkowej, podtrzymującej oraz przedziału dawkowania na podstawie danych farmakokinetyki populacyjnej. *Farm Pol* 2019;75(3):160-5.
3. Bhattacharyya S, Darrah R, Snyder B, et al. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(3):381-393.
4. Błasiak K, Skotnicka-Klonowicz G, Karolczyk J i wsp. Nefrotoksyczność leków – krótkie kompendium dla pediatrów. *Farmakol Klin* 2015;21(4):123-8.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2(1):1-138.
6. Konopska B, Warwas M: Molekularne aspekty nefrotoksyczności antybiotyków aminoglikozydowych. *J Antimicrob Chemother* 2010;

- 64:428-39.
7. O'Neill WC, Baumgarten DA, Cox EF. Aging kidney: vascular characteristics and assessment. In: Thoracic Key. Dostęp online: <https://thoracickey.com/aging-kidney-vascular-characteristics-and-assessment>.
8. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med.* 1986;80(3):435-42.
9. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age. *Hypertension.* 2004;43(6):1239-45.
10. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. *Hypertension.* 1987;10(2):133-9.
11. Kim Y, Park CW. Mechanisms of aging in the kidney: oxidative stress and inflammation. *Korean J Intern Med.* 2015;30(5):527-35.
12. Ruiz-Ortega M, Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, et al. *Inflammation and progressive renal damage in diabetic nephropathy and other progressive proteinuric kidney diseases.* *Kidney Int Suppl.* 2005;(99):S58-S62.
13. Lubran L, Myers CE, Taylor C, et.al.: Renal function in the elderly: implications for pharmacokinetics and safety of aminoglycosides. *Pharm Hung* 2014; 62(6):409-413.
14. Mörike K, Seifert G, Lode H, et.al. Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 103(5):755-766.
15. Chou PY, Lin YL, Cheng YW, et.al. Aminoglycosides use has a risk of acute kidney injury in patients without prior chronic kidney disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(1):17-22.
16. Chou CL, Chuang, NC, Chiu, HW, et al. Aminoglycosides use has a risk of acute kidney injury in patients without prior chronic kidney disease. *Sci Rep* 12, 17212 (2022).
17. Myśliwiec M, Drabczyk A. Farmakokinetyka i farmakodynamika aminoglikozydów. *Farm Pol* 2020;76(1):53-8.
18. Egelund GR, Steffensen LH: Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(8):577-81.
19. Rybak MJ, Korytkowski MT. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in the elderly: Risk factors and strategies for prevention. *J Clin Pharm Ther* 2014;39(6):507-12.
20. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, et.al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM* 2002;95(5):291-7.
21. Wale YM, Roberts JA, Wolie ZT, Sime FB. Is there evidence on the optimal duration of aminoglycoside therapy in β -lactam/aminoglycoside combination regimens used for the treatment of gram-negative bacterial infections? A systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2024; PMID: 39111709.
22. Krzych ŁJ, Czok M, Goździk W i wsp. Zalecenia dotyczące stosowania antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w infekcyjnym zapaleniu wsierdza u dorosłych. *Pol Heart J (Kardiol Pol)* 2022;80(12):1205-34. DOI:10.33963/KP.a2022.0231.
23. Lifton RP, Somlo S, Giebisch G, Seldin DW: *Genetic Diseases of the Kidney.* Academic Press, San Diego, 2009.
24. Mingot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1003-12.
25. Klementa V, Petejova N, Horak P, et.al. Acute kidney injury due to gentamicin nephrotoxicity and specific miRNAs as biomarkers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017;161(3):237-45.
26. Sancewicz-Pach K, Ogarek I. Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne. *Przegl Lek* 2008;65(4):176-81.
27. Fukuda Y, Malmberg AS, Aperia A. Gentamicin inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase in rat kidney cells. *Kidney Int* 1990;37(5):1325-30.
28. Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, et.al. Gentamicin nephrotoxicity in animals: current knowledge and future perspectives. *EXCLI J* 2017;16:388-99.
29. Gai Z, Gui T, Kullak-Ublick GA, et.al. The role of mitochondria in drug-induced kidney injury. *Front Pharmacol* 2020;11:626-40.
30. Kohanski MA, Dwyer DJ, Wierzbowski J, et.al. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death. *Cell* 2008;135(4):679-90.
31. Giergiel M, Posyniak A. Wpływ stosowania antybiotyków na stres oksydacyjny. *Życie Wet* 2016; 91(12):825-30.
32. Tilanus A, Drusano G. Inoculum-Based Dosing: A Novel Concept for Combining Time with Concentration-Dependent Antibiotics to Optimize Clinical and Microbiological Outcomes in Severe Gram Negative Sepsis. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1581.
33. Lee C, Walker SAN, Walker SE, et.al. A prospective study evaluating tobramycin pharmacokinetics and optimal once daily dosing in burn patients. *Burns* 2017;43:1766-1774.
34. Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity. *Kidney Int Rep* 2023;8(11):2211-25.
35. Stankowicz M, Patel N, Wong M, et.al. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. *J Clin Pharmacol* 2020;60(4):489-99.
36. Halouzková BA, Hartinger JM, Krátký V, et.al. Dosing of Aminoglycosides in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease Patients Treated with Intermittent Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2022;47:448-58.
37. Mui E, Meng L, Kuo J, et.al. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline. Stanford Health Care, Palo Alto, 2021.
38. B. Braun Melsungen AG. Tobramycin B. Braun 3 mg/ml, roztwór do infuzji: Charakterystyka Produktu Leczniczego. URPL; 2021.
39. Sandoz Sp. z o.o. Amikacin Sandoz 250 mg/2 ml, roztwór do wstrzykiwań: Charakterystyka Produktu Leczniczego. URPL; 2023.
40. MIP Pharma GmbH. Gentamicin MIP 80 mg/ml, roztwór do iniekcji: Charakterystyka Produktu Leczniczego. URPL; 2022.

41. Klementa V, Petejova N, Horak P, et.al. Acute kidney injury due to gentamicin nephrotoxicity and specific miRNAs as biomarkers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2025;169:1-8.
42. Narayanan N, Lewis JS: Aminoglycoside Therapeutic Drug Monitoring: On Paper vs in Practice. *Clin Infect Dis* 2023; 77:1737-1738.
43. Hodiamont CJ, van den Broek AK, de Vroom SL, et al. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:1075-94.
44. Yamada T, Fujii S, Shigemi A, Takesue Y. A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. *J Infect Chemother* 2021;27:256-61.
45. Qiu X, Yang S, Zhang Y, et.al.: Effect of N-acetylcysteine on antimicrobials induced nephrotoxicity: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2025;26:128.
46. Saeed ZM, Khattab MI, Khorshid NE, Salem AE. Ellagic acid and cilostazol ameliorate amikacin-induced nephrotoxicity in rats by downregulating oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *PLoS One* 2022;17:e0271591.
47. Mahi-Birjand M, Yaghoubi S, Abdollahpour-Alitappeh M, et.al. Protective effects of pharmacological agents against aminoglycoside-induced nephrotoxicity: A systematic review. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:167-86.