

# Hipotonia podczas stosowania amikacyny u chorej leczonej ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową

## Hypotonia during amikacine administration in a patient treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis

### Summary

The prevalence of hypotonia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CADO) is about 12%, and its pathophysiology is complex. The study presents a case of a patient on CADO, whose episodes of low blood pressure may be associated with the use of antibiotic amikacine (group of aminoglycosides). Female, aged 68, was admitted to the Clinic for CADO treatment of the renal failure. In the first week after the catheter implantation the patient complained of dysuric symptoms. Due to significant *E. coli* bacteriuria 250 mg amikacine and 1 g cefazolin was introduced according to antibiogram. In the third day of antibioticotherapy the patient fainted with the blood pressure of 90/60 mm Hg. In the following days the patient presented blood pressure falls to the values of 90/60–80/50 mm Hg 2- or 3-times a day. The patient was feeling ill. All anti-hypertensives were stopped. In the repeated urinalysis leukocyturia was not found. Two days following the cessation of antibiotics patient's state improved and the episodes of hypotonia disappeared. Blood pressure values increased and amlodipine and perindopril treatment was introduced in previously used doses. The mechanism of the hypotensive effect of aminoglycosides remains unclear. One of the hypotheses assumes that aminoglycosides are

one of ligands with the affinity to bind at calcium receptor and may influence the parathormone (PTH) and parathyroid hypertensive factor (PHF) via this path. The hypotensive effect could be indirectly associated with the lowered membrane calcium concentration. The blood pressure fall observed after intravenous administration of amikacine may be with high probability associated with calcimimetic operation of the aminoglycoside and simultaneous PHF inhibition.

**key words:** hypotensive effect, amikacine, parathormone

*Arterial Hypertension* 2006, vol. 10, no 3, pages 211–214.

W praktyce klinicznej niskie ciśnienie tętnicze wiąże się z występowaniem wielu niekorzystnych objawów klinicznych. Definicja hipotonii jest umowna; jako definiujące ją autorzy przyjęli wartości ciśnienia skurczowego poniżej 110 mm Hg dla mężczyzn i poniżej 100 mm Hg dla kobiet oraz ciśnienia rozkurczowego poniżej 60 mm Hg dla obu płci [1]. Niskie ciśnienie tętnicze może towarzyszyć wielu zespołom chorobowym, takim jak depresja, demencja, choroba Addisona, choroba Alzheimera, zespół Downa. Opisano pojedyncze przypadki występowania niskiego ciśnienia tętniczego, które wynikało z wrodzonych defektów genetycznych, na przykład niedoboru dopaminowej  $\beta$ -hydroksylazy lub niedoboru oksydazy monoaminowej [2]. Groźną dla życia hipotonię może wywołać stosowanie krótkodziałają-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii,  
Angiologii i Chorób Wewnętrznych,  
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań  
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86  
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428-5851

cych pochodnych dihydropirydyny. Na ten niekorzystny efekt narażeni są szczególnie chorzy z niewydolnością nerek, u których podanie wspomnianego leku nasila występujące już pobudzenie układu współczulnego, które może prowadzić do zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci sercowej [3].

Częstość hipotonii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii wynosi około 10–12% [4]. Jednocześnie wykazano, że niskie ciśnienie tętnicze u dializowanych osób wiąże się z pojawieniem się groźnych dla życia powikłań sercowo-naczyniowych. U chorych długotrwale hemodializowanych hipotonia występująca w czasie zabiegu może wynikać z zaburzeń hemodynamicznych obecnych w trakcie dializy i bywa stwierdzana u około 30–40% chorych [4]. Niskie ciśnienie tętnicze między zabiegami obserwuje się u 5–10% chorych; pojawia się ono zwykle u pacjentów poddanych wieloletniej dializoterapii.

U chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) częstość hipotonii jest podobna i wynosi około 12% [5, 6]. Patofizjologia niedociśnienia u chorych leczonych CADO jest złożona. Składają się na nią takie czynniki, jak hipowolemia, hiponatremia, neuropatia autonomicznego układu nerwowego, niewydolność serca, zmniejszona wrażliwość naczyń krwionośnych na czynniki presyjne, nadprodukcja czynników wazodylatacyjnych oraz terapia hipotensyjna [4–6]. W 15–20% przypadków przyczyną hipotonii jest nieznana [5, 7].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej leczonej CADO, u której epizody niskiego ciśnienia tętniczego można wiązać ze stosowaniem antybiotyku z grupy aminoglikozydów — amikacyny.

## Opis przypadku

Chorą M.K. w wieku 68 lat (nr historii choroby 7566/05) przyjęto do kliniki w celu leczenia niewydolności nerek metodą CADO. Przyczyną niewydolności nerek było prawdopodobnie nadciśnienie tętnicze trwające od około 25 lat. Przy przyjęciu stan chorej był dobry, ciśnienie tętnicze wynosiło 170/100 mm Hg; stwierdzono: miarową czynność serca — 88 uderzeń/min, prawidłowy szmer pęcherzykowy nad płucami, brzuch miękki, niebolesny, okolice lędźwiowe niebolesne i śladowe obrzęki na kończynach dolnych. W badaniach laboratoryjnych wykazano w surowicy podwyższone stężenia mocznika (220 mg/dl), kreatyniny (6,5 mg/dl), kwasu moczowego 7,8 mg/dl oraz obniżony klirens kreatyniny (15 ml/min). Stwierdzono także miernie nasiloną niedokrwistość: stężenie he-

moglobiny (Hb) wynosiło 6,8 mmol/l, hematokryt — (Htk) 33%, a liczba erytrocytów — 2,4 T/l.

W badaniu moczu wykazano śladowy białkomocz, pojedyncze leukocyty i erytrocyty w osadzie. Posiew moczu był jałowy. Stężenie parathormonu (PTH, *parathormone*) w surowicy wynosiło 256 pg/ml, fosforanów — 7,6 mg/dl, wapnia całkowitego — 8,5 mg/dl, a iloczyn Ca i P — 56,6 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Chora otrzymywała następujące leki: amlodipinę (Amlozek 2 × 5 mg), perindopril (Prestarium 1 × 4 mg), furosemid (Furosemidum 1 × 80 mg), węgiel wapnia (Calperos CaCO<sub>3</sub> 3 × 1 g). Wszczepiono cewnik Tenckhoffa do jamy otrzewnej. W pierwszym tygodniu po wszczęciu cewnika chora zgłaszała objawy dysuryczne; ze względu na znamionną bakterię *E. coli*, zgodnie z antybiogramem podawano dożylnie 250 mg amikacyny i 1 g cefazoliny raz na dobę. W 3. dniu stosowania antybiotyków chora zasłała, ciśnienie tętnicze wynosiło 90/60 mm Hg. W trakcie kolejnych dni 2- lub 3-krotnie w ciągu dnia występowały spadki ciśnienia tętniczego do wartości 90/60–80/50 mm Hg. Odstawiono wszystkie leki hipotensyjne. Chora czuła się źle, była bardzo osłabiona, zgłaszała zawroty głowy, bała się samodzielnie poruszać. W kontrolnym badaniu moczu nie stwierdzono leukocyturii. Po 2 dniach od odstawienia antybiotyków stan pacjentki poprawił się, ustąpiły epizody hipotonii. Wartości ciśnienia tętniczego podwyższyły się, ponownie wdrożono leczenie amlodipiną i perindopilem w uprzednio stosowanych dawkach. Po 2 tygodniach od implantacji cewnika Tenckhoffa rozpoczęto program dializ, który chora znosiła bardzo dobrze. Przebieg techniczny dializy był dobry. Pacjentkę w stanie dobrym wypisano do domu.

## Omówienie

U przedstawionej pacjentki leczonej CADO wystąpienie hipotonii wiązało się prawdopodobnie z wdrożeniem leczenia antybiotykiem z grupy aminoglikozydów — amikacyną.

Mechanizm działania hipotensyjnego aminoglikozydów nie jest do końca wyjaśniony. Jedną z hipotez zakłada, że aminoglikozydy są jednym z ligandów wykazujących powinowactwo do receptora wapniowego [8, 9]. Przynajmniej oprócz PTH syntetyzują przynajmniej czynnik nadciśnieniowy (PHF, *parathyroid hypertensive factor*), który jest częściowo odpowiedzialny za rozwój nadciśnienia tętniczego, między innymi w pierwotnej nadczynności przynajmniej [10, 11]. Wyniki badań Panga i wsp. [12, 13] potwierdziły te obserwacje, wskazując na istotny spadek ciśnienia tętniczego u szczurów po chirurgicznej paratyroidektomii.

Poznanie właściwości receptora wapniowego występującego w komórkach przytarczyc pozwoliło na wprowadzenie nowej generacji leków hamujących sekrecję PTH — kalcymimetyków. Kalcymimetyki, które „naśladują” działanie wapnia zewnątrzkomórkowego i poprzez ten sam mechanizm hamują wydzielanie PTH przez komórki główne przytarczyc, nawet w przypadku nieobecności wapnia zewnątrzkomórkowego, określono mianem agonistów receptora wapniowego, inaczej kalcymimetyków typu I [14]. Kalcymimetyki typu II zwiększają wrażliwość receptora wapniowego na wapń zewnątrzkomórkowy poprzez jego allosteryczną modulację [14]. Kalcymimetyki typu I działają na domenę zewnątrzkomórkową receptora wapniowego, natomiast kalcymimetyki typu II — na wewnątrzblonową domenę receptora [14]. U chorych z niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc doustne leczenie kalcymimetykiem N-568 powodowało szybki, odwracalny spadek stężenia PTH w surowicy. Zaobserwowano jednocześnie, że u tych pacjentów pogłębiła się istniejąca już hipokalcemia [15]. Ze względu na znaczne różnice osobnicze w odpowiedzi farmakokinetycznej lek ten wycofano z dalszych prób klinicznych [15].

Kalcymimetyki, aktywując receptor wapniowy, korygują wydzielanie PTH, jak również wpływają na sekrecję PHF [16]. Leczenie chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc i nadciśnieniem tętniczym za pomocą kalcymimetyku typu I R-568 spowodowało zmniejszenie stężenia PTH w surowicy i istotne obniżenie ciśnienia tętniczego [17]. Spadek ciśnienia tętniczego po leczeniu wspomnianym kalcymimetykiem cytowani autorzy obserwowali również u szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym (SHR, *spontaneously hypertensive rat*). Wyniki badań eksperymentalnych Boblewskiego i wsp. [18] u szczurów SHR i szczurów z prawidłowym ciśnieniem wykazały, że dożylnie podawanie gentamicyny powodowało hipokalcemię, spadek frakcyjnego wydalania fosforanów z moczem i obniżenie średniego ciśnienia tętniczego aż o 15 mm Hg po 35 minutach od chwili podania leku. Obserwacja ta potwierdza wcześniej przedstawioną hipotezę, że aminoglikozydy, poprzez powinowactwo do receptora wapniowego, mogą wpływać na sekrecję PTH i PHF. Wyniki wielu badań eksperymentalnych potwierdziły agonistyczny wpływ aminoglikozydów na receptor wapniowy przytarczyc [8, 9, 19, 20]. Doniesienia z piśmiennictwa pozwalają także przypuszczać, że efekt hipotensyjny mógłby się pośrednio wiązać z obniżeniem stężenia wapnia błonowego [21].

McLarnon i wsp. [9] oraz Ward i wsp. [8] porównywali wpływ kilku najczęściej stosowanych antybiotyków aminoglikozydowych — gentamicyny, neomi-

cyny i tobramicyny — na funkcję receptora wapniowego. Autorzy ci wykazali, że powinowactwo leku do receptora wapniowego zależy od ilości posiadanych przez lek grup aminowych i od stężenia leku. Breitwieser i wsp. [22] oraz Hagiwara i wsp. [19] odkryli, że powinowactwo do receptora jest największe dla związków zawierających 6 grup aminowych (neomicyna-B, neomicyna-C), mniejsze dla gentamicyny, która posiada 5 grup aminowych, a dla związków z 4 grupami aminowymi (kanamicyna, amikacyna) jest najmniejsze.

W świetle przytoczonych faktów, spadek ciśnienia tętniczego, jaki autorzy niniejszej pracy zaobserwowali u opisanej chorej po dożylnym podawaniu amikacyny, można z dużym prawdopodobieństwem wiązać z kalcymimetycznym działaniem aminoglikozydu i z jednoczesnym zahamowaniem PHF.

## Streszczenie

Częstość hipotonii u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) wynosi około 12%, a jej patofizjologia jest złożona. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej leczonej za pomocą CADO, u której epizody niskiego ciśnienia tętniczego można wiązać ze stosowaniem antybiotyku z grupy aminoglikozydów — amikacyny. Chorą w wieku 68 lat przyjęto do kliniki w celu leczenia niewydolności nerek za pomocą metody CADO. W pierwszym tygodniu po wszczępieniu cewnika chora zgłaszała objawy dysuryczne. Ze względu na znamienne bakterię *E. coli* zgodnie z antybiogramem podawano dożylnie 250 mg amikacyny i 1 g cefazoliny raz na dobę. W 3. dniu stosowania antybiotyków chora zasłała, ciśnienie tętnicze wynosiło 90/60 mm Hg. W trakcie kolejnych dni 2- lub 3-krotnie w ciągu dnia występowały spadki ciśnienia tętniczego do wartości 90/60–80/50 mm Hg. Chora czuła się źle. Odstawiono wszystkie leki hipotensyjne. W kontrolnym badaniu moczu nie stwierdzono leukocyturii. Po 2 dniach od odstawienia antybiotyków stan pacjentki poprawił się, ustąpiły epizody hipotonii. Wartości ciśnienia tętniczego podwyższyły się, ponownie wdrożono leczenie amlodipiną i perindoprilem w uprzednio stosowanych dawkach. Mechanizm działania hipotensyjnego aminoglikozydów nie jest do końca wyjaśniony. Jedną z hipotez zakłada, że aminoglikozydy są jednym z ligandów wykazujących powinowactwo do receptora wapniowego i tą drogą mogą wpływać na sekrecję PTH i PHF. Efekt hipotensyjny mógłby się pośrednio wiązać z obniżeniem stężenia wapnia błonowe-

go. Spadek ciśnienia tętniczego, po dożylnym podaniu amikacyny, z dużym prawdopodobieństwem można wiązać z kalcymimetycznym działaniem aminoglikozydu i z jednoczesnym zahamowaniem PHF.

**słowa kluczowe: efekt hipotensyjny, amikacyna, parathormon**

*Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 3, strony 211–214.*

## Piśmiennictwo

1. Januszewicz W., Sznajderman M. Niskie ciśnienie krwi — norma czy choroba? *Choroby Serca i Naczyń* 2004; 1: 81–85.
2. Robertson D., Mosqueda R., Robertson M., Biaggiono I. Chronic hypotension in the shadow of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 200S–205S.
3. Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. *Via Medica, Gdańsk* 2001.
4. Cases A., Coll E. Chronic hypotension in the dialysis patient. *J. Nephrol.* 2002; 15 (4): 331–335.
5. Shetty A., Afthentopoulos I.E., Oreopoulos D.G. Hypotension on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. Nephrol.* 1996; 45 (6): 390–397.
6. Malliara M., Passadakis P., Panagoutsos S. i wsp. Hypotension in patients on chronic peritoneal dialysis: etiology, management and outcome. *Adv. Perit. Dial.* 2002; 18: 49–54.
7. Anastasiades E., Howarth H., Howard J. i wsp. Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8 (7): 621–625.
8. Ward D., Larnon S.J., Riccardi D. Aminoglycosides increase intracellular calcium levels and ERK activity in proximal tubular cells expressing the extracellular calcium-sensing receptor. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (6): 1481–1489.
9. McLarnon S., Holden D., Ward D., Jones M., Elliott A., Riccardi D. Aminoglycosides antibiotics induce pH-sensitive activation of the calcium-sensing receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297: 71–77.
10. Sutherland S.K., Benishin C.G. Regulation of parathyroid hypertensive factor secretion by  $Ca^{2+}$  in spontaneously hypertensive rat parathyroid cells. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (3): 266–272.
11. Benishin C.G., Lewanczuk R.Z., Shan J.J., Pang P.K. Parathyroid hypertensive factor secretion from subcultured spontaneously hypertensive rat parathyroid cells. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1260–1263.
12. Pang P.K., Benishin C.G., Shan J., Lewanczuk R.Z. PHF: the new parathyroid hypertensive factor. *Blood Press.* 1994; 3: 148–155.
13. Benishin C.G., Lewanczuk R.Z., Shang J., Pang P.K. Purification and structural characterization of parathyroid hypertensive factor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23 (supl. 2): S9–S13.
14. Hoppe A., Rybczyńska A. Receptor wapniowy (CaR): nowe spojrzenie na regulację gospodarki wapniem. *Przeg. Lek.* 2000; 57, 2: 77–83.
15. Goodman W.G., Frazao J.M., Goodkin D.A. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000; 58: 436–445.
16. Rybczyńska A., Hoppe A. Kalcymimetyki i kalcylityki: nowe perspektywy korekcji zaburzonej sekrecji parathormonu (PTH). *Przeg. Lek.* 2003; 60, 6: 418–422.
17. Rybczyńska A., Boblewski K., Lehman A. Calcimimetic NPS R-568 induces hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (3): 364–371.
18. Boblewski K., Lehmann A., Rybczyńska A., Hoppe A. Wpływ kalcymimetyczny i hipotensyjny gentamycyny na szczury z prawidłowym i wysokim ciśnieniem. *Ann. Acad. Med. Gedanensis* 2003; 33 (supl. 1): 98–99.
19. Hagiwara M., Inagaki M., Kanamura H. i wsp. Inhibitory effects of aminoglycosides on renal protein phosphorylation by protein kinase C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244: 355–361.
20. El Mouedden M., Laurent G., Mingeot-Leclercq M.P. i wsp. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 665–675.
21. Kosch M., Hausberg M., Barenbrock M., Posadzy-Malaczynska A., Rahn K.H., Kisters K. Increased membrane calcium concentrations in primary hypertension: a causal link to pathogenesis? *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 37–40.
22. Breitwieser G.E., Miedlich S.U., Zhang M. Calcium sensing receptors as integrators of multiple metabolic signals. *Cell. Calcium* 2004; 35: 209–216.