

**ИН ВИТРО АКТИВНОСТ НА ГЕНТАМИЦИНА И АМИКАЦИНА ВЪВ  
ВЕТЕРИНАРНАТА МЕДИЦИНА: ОБЗОР**

**Тончо Динев**

*Катедра „Биохимия, микробиология и физика”, Аграрен факултет; Тракийски  
университет; Стара Загора; България  
e-mail: dinev\_sz@mail.bg*

**IN VITRO ACTIVITY OF GENTAMICIN AND AMIKACIN IN VETERINARY  
MEDICINE: A REVIEW**

**Toncho Dinev**

*Department of Biochemistry, Microbiology and Physics; Faculty of Agriculture; Trakia University;  
Stara Zagora; Bulgaria  
e-mail: dinev\_sz@mail.bg*

**ABSTRACT**

The aim of the present review is to investigate the antimicrobial activity of two aminoglycosides – gentamicin and amikacin in veterinary medicine. The results of the various studies showed that both antibiotics were highly effective against most isolates. In many cases the microorganisms expressed similar sensitivity to amikacin and gentamicin (MIC<sub>90</sub> 0.1-8 µg/ml). Nevertheless the microorganisms were more sensitive to amikacin, because the obtained MIC values almost always were below the referent CLSI's for resistance (MIC ≤ 16 µg/ml). The high effectiveness of gentamicin is probably resulting of the fact that resistance against gentamicin rarely occur in veterinary medicine. However, there were some gentamicin resistant strains (MIC<sub>90</sub> 16-128 µg/ml). On the other hand amikacin is hardly ever used in veterinary medicine and there are not many opportunities for developing of resistance. Also, cross-resistance with others aminoglycosides rarely occur. In conclusion both antibiotics are highly effective against broad spectrum of microorganisms.

*Key words: gentamicin, amikacin, MIC, antimicrobial activity, animals*

**Съкращения:** MIC – минимални подтискащи концентрации; CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute; ГНМ – гентамицин; АМК - амикацин

**Въведение**

Аминогликозидните антибиотици намират широко приложение във ветеринарната медицина за третиране на инфекции, причинени от аеробни Грам-отрицателни микроорганизми (Навашин и Фомина, 1982; Dinev et al., 2009; Dowling, 2013). От тях с най-голямо приложение е ГНМ. АМК се прилага много по-рядко и основно при домашните любимци. Добре известен е фактът, че честото използване на антибиотици води до развитие на лекарствена резистентност, което налага повишаване дозите на използваните антимикробни продукти. Особено значение в този аспект придобиват изследванията на MIC проведени през последните години поради все по-зачестяващите сигнали за развитие на резистентност към много антимикробни средства. Аминогликозидите и аминоциклитолите са сериозен проблем в това отношение поради лесното придобиване на резистентност спрямо много от техните представители (стрептомицин, спектиномицин). Счита се, че спрямо ГНМ сравнително трудно се създава резистентност. Честото му използване обаче води до създаване на такава. Особено значение има и фактът за появата на кръстосана резистентност към аминогликозидите, както и наблюдаваното предаване на резистентността от животински към човешки микробни изолати (Johnson et al., 1994). Познаването на фармакокинетичните особености на съответните антибиотици и наличие на данни за техните MIC ще даде

възможност на ветеринарните лекари да подберат най-ефективното средство в подходяща дозировка за съответния животински вид въз основа на фармакокинетичните / фармакодинамичните им съотношения (PK/PD).

Основната цел на това изследване е да се направи обзор на наличните данни от определяне на антимикробната активност на ГНМ и АМК спрямо микроорганизми, изолирани от различни животински видове, за да могат практикуващите ветеринарни лекари да изберат ефективно средство за съответните инфекции. Също така интерес представлява и разпространението на резистентността към тези антибиотици при животинските изолати, което може да се анализира до известна степен на основата на тези данни.

### Резултати

Според CLSI (2012) чувствителни към ГНМ са микроорганизмите, при които  $MIC \leq 4 \mu\text{g/ml}$ , при резистентните  $MIC \geq 16 \mu\text{g/ml}$ . Обобщените данни (табл. 1) разкриват, че микроорганизмите принадлежащи към *Actinobacillus spp.*, *Proteus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, както и *Bordetella bronchiseptica*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella canis*, *Campylobacter jejuni*, *Histophilus somni*, *Moraxella bovis*, *Rhodococcus equi* и *Bacillus anthracis* са чувствителни към действието на ГНМ (сред тях са докладвани и отделни случаи, при които е наблюдавана интермедиерна чувствителност). По-значителни вариации съществуват по отношение активността на ГНМ спрямо *Escherichia coli* ( $MIC_{90}$  0.1-32  $\mu\text{g/ml}$ ), като основния брой щамове *Escherichia coli* показват чувствителност към действието на ГНМ. Още по-големи различия са намерени при *Klebsiella pneumoniae* ( $MIC_{90}$  0.5-128  $\mu\text{g/ml}$ ). Повечето Грам-положителни микроорганизми от вида *Staphylococcus aureus* показват чувствителност към ГНМ ( $MIC_{90}$  0.39-64  $\mu\text{g/ml}$ ). При *Streptococcus spp.* е наблюдавана вариабилна чувствителност ( $MIC_{90}$  1-64  $\mu\text{g/ml}$ ). Резистентност към ГНМ проявяват микроорганизмите от *Mycoplasma spp.*, както и видовете *Erysipelothrix rhusiopathiae* и *Nocardia asteroides*.

По данни на CLSI (2012) чувствителни към АМК са микроорганизмите, при които  $MIC \leq 16 \mu\text{g/ml}$ , а при резистентните  $MIC \geq 64 \mu\text{g/ml}$ . Към чувствителните микроорганизми спадат представителите на *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Shigella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Yersinia spp.*, *Nocardia spp.*, както и видовете *Bordetella bronchiseptica*, *Campylobacter jejuni*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Rhodococcus equi* (табл. 2). При *Staphylococcus spp.* са налице и щамове с интермедиерна чувствителност. В относително широки граници се намират стойностите на минималните инхибиращи концентрации при представители на *Escherichia coli* ( $MIC_{90}$  1-25  $\mu\text{g/ml}$ ) и особено при *Streptococcus pyogenes* ( $MIC_{90}$  0.2-256  $\mu\text{g/ml}$ ), които са единствените микроорганизми, при които са намерени резистентни представители.

Табл. 1 Чувствителност на някои микроорганизми спрямо ГНМ

Микроорганизми	МИС <sub>90</sub> (µg/ml)	Вид, от който е изолиран микроорганизма	Източник
<i>Actinobacillus spp.</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Actinobacillus spp.</i>	1	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Bacillus anthracis</i>	≤4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Brucella canis</i>	0.12	кучета	Dowling (2013)
<i>Campylobacter jejuni</i>	0.5	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium preudotuberculosis</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium renale</i>	≤0.25	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium spp.</i>	0.1–2.5	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Enterobacter spp.</i>	0.5	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	≤64	свиня	Dowling (2013)
<i>Escherichia coli</i>	0.1	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Escherichia coli</i>	0.25	говеда и овце	Bozhkova et al. (2001)
<i>Escherichia coli</i>	16	дребни преживни	Cid et al. (1996)
<i>Escherichia coli</i>	12.5	говеда	Coates & Hoopes (1980)
<i>Escherichia coli</i>	25	свиня	Coates & Hoopes (1980)
<i>Escherichia coli</i>	>8	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Escherichia coli</i>	32	говеда	Orden et al. (2000)
<i>Escherichia coli</i>	2	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Escherichia coli</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Escherichia coli</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Escherichia coli</i>	1	птици	Haritova et al. (2004)
<i>Histophilus somni</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Listeria monocytogenes</i>	16	дребни преживни	Dowling (2013)
<i>Moraxella bovis</i>	0.5	говеда	Dowling (2013)
<i>Mycoplasma spp.</i>	>25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Nocardia asteroides</i>	16	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	0.1–2.5	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pasteurella multocida</i>	8	говеда	Dowling (2013)
<i>Pasteurella multocida</i>	0.1	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Pasteurella multocida</i>	2	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Pasteurella multocida</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Pasteurella multocida</i>	8	свиня	Dowling (2013)
<i>Pasteurella spp.</i>	2	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Proteus spp.</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Proteus spp.</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Proteus spp.</i>	4	лешояд	Bailey et al. (1998)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5-1	кон	Orsini et al. (1985)

Табл. 1 (продължение)

Микроорганизми	МИС <sub>90</sub> (µg/ml)	Вид, от който е изолиран микроорганизма	Източник
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas spp.</i>	6	лешояд	Bailey et al. (1998)
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Rhodococcus equi</i>	≤0.25	еднокопитни	Dowling (2013)
<i>Salmonella spp.</i>	>8	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Salmonella spp.</i>	0.75	лешояд	Bailey et al. (1998)
<i>Salmonella spp.</i>	≤0.35	неуточнен	Cox (1980)
<i>Salmonella spp.</i>	8	птици	Haritova et al. (2004)
<i>Salmonella spp.</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Serratia spp.</i>	1	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1–10	древни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.52	говеда и овце	Bozhkova et al. (2001)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.39	говеда	Yoshimura et al. (2002)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<64	кокошка	White et al. (2003)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0.5	кози	Dinev et al. (2009)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6.63	говеда и овце	Bozhkova et al. (2001)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	64	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1->25	древни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Streptococcus uberis</i>	2.4	говеда и овце	Bozhkova et al. (2001)

Табл. 2 Чувствителност на някои микроорганизми спрямо АМК

Микроорганизми	МИС <sub>90</sub> (µg/ml)	Вид, от който е изолиран микроорганизма	Източник
<i>Acinetobacter spp.</i>	2-8	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Actinobacillus spp.</i>	8	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Actinobacillus spp.</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Bacillus spp.</i>	≤1	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	8	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Campylobacter jejuni</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.5-5	неуточнен	Навашин и Фомина (1982)
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤1	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Enterobacter spp.</i>	1-4	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Enterobacter spp.</i>	≤1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Escherichia coli</i>	1-8	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Escherichia coli</i>	4	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Escherichia coli</i>	25	говеда	Coates & Hoopes (1980)
<i>Escherichia coli</i>	25	свиня	Coates & Hoopes (1980)
<i>Escherichia coli</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Escherichia coli</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1-4	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Nocardia spp.</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pasteurella multocida</i>	8	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Pasteurella multocida</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Proteus mirabilis</i>	1-8	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Proteus spp.</i>	4	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Proteus spp.</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4-8	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Rhodococcus equi</i>	≤0.25	еднокопитни	Dowling (2013)
<i>Salmonella spp.</i>	4	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Salmonella spp.</i>	≤1.33	неуточнен	Cox (1980)
<i>Salmonella spp.</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Serratia spp.</i>	1	кон	Orsini et al. (1985)
<i>Shigella spp.</i>	1.6-6.2	неуточнен	Навашин и Фомина (1982)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1-16	птици	Gronwall et al. (1989)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0.1	кози	Dinev et al. (2009)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	256	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2-8	неуточнен	Навашин и Фомина (1982)
<i>Vibrio cholerae</i>	3.2-12.5	неуточнен	Навашин и Фомина (1982)
<i>Yersinia spp.</i>	1.6-6.2	неуточнен	Навашин и Фомина (1982)

### Обсъждане

Анализът на литературните данни, цитирани в табл.1, показва големи разлики в стойностите на МИС за ГНМ. Повечето изследвания се отнасят за Грам-отрицателни

микроорганизми, докато при Грам-положителните тези опити са значително по-малко (Cox et al., 1981; Bozhkova et al., 2001; Yoshimura et al., 2002; White et al., 2003). Повечето изследвани Грам-отрицателни микроорганизми показват чувствителност към действието на ГНМ (Ziv & Soback, 1989; Dowling 2013). Много Грам-положителни микроорганизми (предимно коки) също са чувствителни, като при тях обаче понякога се срещат резистентни щамове (White et al., 2003; Dowling, 2013). При преживните се наблюдава вариране в активността на ГНМ спрямо изследваните изолати – в някои случаи активността е много висока (Bozhkova et al., 2001; Yoshimura et al., 2002; Dinev et al., 2009), но понякога се срещат и резистентни микроорганизми (Cid et al., 1996; Orden et al., 2000). От друга страна при птици активността на този антибиотик най-често не е висока с наличие на резистентни щамове и такива с интермедиерна активност (White et al., 2003; Haritova et al., 2004). Слабата активност по отношение на микоплазми и нокардии съвпада с тенденциите, описани в литературата (Dowling, 2013).

Литературните данни показват висока чувствителност към АМК при почти всички изследвани микроорганизми (Навашин и Фомина, 1982; Cox et al., 1981; Dowling, 2013). В сравнение с ГНМ много по-рядко са намирани резистентни щамове (Dowling, 2013). Твърде ограничената му употреба във ветеринарната медицина, т.е. слабия селекционен натиск, е вероятната причина за високата чувствителност към него, както и рядкото придобиване на кръстосана резистентност (Adwan et al., 1998). Запазва се тенденцията, проявена при ГНМ за висока чувствителност при почти всички Грам-отрицателни микроорганизми и при много Грам-положителни бактерии (предимно коки). Липсва обаче достатъчно информация за стойностите на МИС при Грам-положителни микроорганизми (Навашин и Фомина, 1982; Gronwall et al., 1989). Резистентни към антимицробното действие на амикацина са анаеробите и някои стрептококи (Dowling, 2013). С изключение на изследванията на активността на АМК спрямо *Escherichia coli* при говеда и *Staphylococcus spp.* при кози, осъществени от Coates & Hoopes (1980) и Dinev et al. (2009), липсват данни за активността му спрямо изолати от преживни животни. Въпреки тези пропуски в изследванията АМК се счита за аминокликозида с най-широк спектър на действие (Dowling, 2013).

### Заклучение

Високата чувствителност на повечето от изследваните изолати от животни към ГНМ вероятно се дължи на сравнително по-трудното придобиване на резистентност спрямо този аминокликозид. На базата на експерименталните данни на много автори може да се твърди, че въпреки широкото му използване ГНМ си остава високоефективен антибиотик с широк антибактериален спектър. Все пак трябва да се има и в предвид създаването на резистентни щамове при продължителна употреба. От друга страна високата чувствителност на изследваните микроорганизми към АМК е следствие от слабият селекционен натиск. АМК предлага отлични перспективи при третиране на бактериални инфекции.

### Литература

1. Навашин, С. М. и И. П. Фомина, 1982. Рациональная антибиотикотерапия. IV<sup>оо</sup> переработенное и дополненное издание, Москва, Медицина.
2. Adwan, K., N. Abu-Hasan & H. Al-Asmar, 1998. Analysis of neomycin, kanamycin, tobramycin and amikacin resistance mechanisms in gentamycin-resistant isolates of Enterobacteriaceae. *Journal of Medical Microbiology*, **47**, 1019-1021.
3. Bailey, T. A., C. Silvanose, U. Wernery, J. H. Samour & J. Naldo, 1998. Antimicrobial resistance and minimum inhibitory concentrations of bacteria isolated from Bustards in the United Arab Emirates. *Avian Diseases*, **42**, 690-697.

4. Bottner, A., P. Schmid & R. Humke, 1995. *In vitro* efficacy of cefquinome (INN) and other anti-infective drugs against bovine bacterial isolates from Belgium, France, Germany, The Netherlands, and the United Kingdom. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, **42**, 377-383.
5. Bozhkova, G., P. Andreeva & Y. Petkov, 2001. Drug sensitivity of microbial agents isolated from cows with subclinical and clinical mastitis to some antibiotics. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, **4**, 87-92.
6. Cid, D., S. Piriz, J. A. Ruiz-Santa-Quiteria, J. Valle, S. Vadillo & R. De La Fuente, 1996. *In vitro* susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic lambs and goat kids to 14 antimicrobial agents. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **19**, 397-401.
7. CLSI, 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty – Second Informational Supplement. M100-S22. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Villanova, Pa.
8. Coates, S. R. & K. H. Hoopes, 1980. Sensitivities of *Escherichia coli* isolated from bovine and porcine enteric infections to antimicrobial antibiotics. *American Journal of Veterinary Research*, **41**, 1882-1883.
9. Cox, H. U., 1980. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Salmonellae* from animals in Louisiana. *American Journal of Veterinary Research*, **41**, 809-811.
10. Cox, H. U., D. G. Luther, S. S. Newman & A. F. Roy, 1981. Comparison of antibiograms determined by disk diffusion and microdilution methods for selected gram-negative bacilli. *American Journal of Veterinary Research*, **42**, 546-551.
11. Dinev, T., V. Urumova, M. Lyutskanov & L. Lashev, 2009. Comparative pharmacokinetics and PK/PD parameters of five aminoglycosides in goats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **33**, 223-228.
12. Dowling, P. M., 2013. Aminoglycosides and aminocyclitols. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5<sup>th</sup> edn, ed. Giguere, S., John Wiley & Sons Inc, Ames, USA, 233-256.
13. Gronwall, R., M. P. Brown & S. Clubb, 1989. Pharmacokinetics of amikacin in African gray parrots. *American Journal of Veterinary Research*, **50**, 250-252.
14. Haritova, A. M., H. A. Djeneva, L. D. Lashev, P. G. Sotirova, B. I. Gurov & V. N. Dyankov, 2004. Pharmacokinetics of gentamicin and apramycin in turkeys roosters and hens in the context of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **27**, 381-384.
15. Johnson, A. P., L. Burns, N. Woodford, E. J. Threlfall, J. Naidoo, E. M. Cooke & R. C. George, 1994. Gentamicin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* encoded by genes of veterinary origin. *Journal of Medical Microbiology*, **40**, 221-226.
16. Orsini, J. A., L. R. Soma, J. E. Rourke & M. Park, 1985. Pharmacokinetics of amikacin in the horse following intravenous and intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **8**, 194-201.
17. White, D. G., S. Ayers, J. J. Maurer, S. G. Thayer & C. Hofacre, 2003. Antimicrobial susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolated from commercial broilers in Northeastern Georgia. *Avian Diseases*, **47**, 203-210.
18. Yoshimura, H., M. Ishimaru & A. Kohma, 2002. Minimum inhibitory concentrations of 20 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine intramammary infections in Japan. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, **49**, 457-460.