

Terapeutické monitorování gentamicinu u novorozenců v kritickém stavu během prvního týdne postnatálního života

Jiřina Martínková¹, Pavla Pokorná², Jiří Záhora³, Iva Selke-Krulichová³, Jaroslav Chládek¹, Jiřina Cihládková⁴, Václav Vobruba²

^{1,3}Karlova Univerzita v Praze, LF v Hradci Králové, Ústav farmakologie a biofyziky, Hradec Králové

²JIRP Kliniky Dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice 1. lékařské fakulty Karlovy Univerzity, Praha

⁴Dětská klinika FN v Hradci Králové

Prospektivní studie porovnává standardní dávkování gentamicinu (GE) s individuálním, kineticky řízeným u 60 septických novorozenců v kritickém stavu během prvního týdne života. Jak baktericidní účinek GE, tak toxicita jsou determinovány více plazmatickými koncentracemi (Cpl), nežli dávkou. Plazmatické vrcholové koncentrace (Cpeak) požadované pro rychlý baktericidní účinek se pohybují v rozmezí 6–10 mg/l a údolní koncentrace (Ctrough) < 2 mg/l jako prevence toxicity.

Na základě čtyř plazmatických koncentrací GE (fluoroimunochemická detekce TDx Abbott) po první standardní dávce 4 mg/kg byly vypočteny individuální kinetické parametry (PK) GE s využitím dvoukompartmentového modelu v programu pro PC – MWPharm 3.15. Vrcholová koncentrace po 1. dávce (Cpeak1) nedosahovala dolní hranice rozmezí pro baktericidii u 6 subjektů, zatímco u jiných 6 převyšovala horní hranici (10 mg/l). Pro každého novorozence byla predikována fluktuace plazmatických koncentrací v čase po podání a dávkovací režim GE podle kinetiky individualizován tak, aby v ustáleném stavu (Css) byly navozeny Cpeakss a Ctroughss v odpovídajícím rozmezí. Individuální dávkovací režim byl indikován u 46/60 novorozenců (77 %). Predikce indikovala snížení rychlosti dávkování (velikost dávky, interval mezi podáními nebo oboje) u 44/60 novorozenců, zatímco u 2 ji zvýšit. Kontrola Cpeakss a Ctroughss ukázala, že u 22/44 novorozenců Cpeakss navozená dávkováním, řízeným kineticky nedosáhla dolního limitu cílového rozmezí (6 mg/l). U subjektů 4/14 na standardním režimu Cpeakss byla také subterapeutická. Na významné změně kinetických parametrů GE v raném věku se mohou podílet jak maturační a růstové kovariáty, tak ty, které vyplývají z patofyziologických mechanismů. Vliv některých z nich je identifikován, aby mohl být analyzován pomocí populačně kinetického modelu a využit k aktivnímu terapeutickému monitorování.

Klíčová slova: novorozenci v kritickém stavu, kovariáty, individuální dávkování řízené kineticky, gentamicin.

Therapeutic monitoring of gentamicin in critically ill newborns during the first postnatal week of life

In this prospective study, 60 septic neonates critically ill during the first week treated with gentamicin (GE) were enrolled. Both GE bactericidal effects and toxicity are more dependent on plasma concentrations (Cpl) than on the dose. GE peak plasma concentrations (Cpeak) within the range of 6–10 mg/l are needed for bactericidal effects while Ctrough < 2 mg/L are recommended to prevent toxicity.

GE individual pharmacokinetic (PK) parameters were estimated after the first standard dose (4 mg/kg) by 2-compartment modeling using the MWPHARM 3.15 computer program and four Cpl assayed by fluoroimmunochemistry (TDx Abbott). Cpeak1 exceeded 10 mg/l in six neonates while in another six ones was below 6 mg/l. The concentration-time profile and Cpl fluctuation was predicted for each child and dosage regimens individualized if needed to reach the target therapeutic range at the steady state (Css) mentioned above. Cpeakss predicted were compared with that assayed.

Outcome: the standard dosing regimen was substituted for the individualized one in 46/60 neonates (77 %). The rate of dosing was decreased in 44 neonates while in a couple of them a higher rate was to be used. Cpeakss assayed showed that in 22/44 of neonates, the PK-guided dosing resulted in Cpeakss concentrations below 6 mg/l. Cpeakss was also subtherapeutic in 4/14 neonates on standard dosing. Overprediction of the true steady-state Cpeak was probably associated with changes of the GE PK due to covariates. Some were identified. Therefore, improvement in efficacy and safety of gentamicin therapy of critically ill neonates during the first postnatal week requires active therapeutic drug monitoring based on population kinetic models which include main covariates of both maturational and pathophysiological origin due to sepsis.

Key words: critically ill neonates, covariates, kinetically guided therapy, gentamicin.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(1): 6–14

Úvod

Aminoglykosidová antibiotika jsou známa svým rychlým baktericidním účinkem zaměřeným především proti gram-negativním bakteriím a izolovaným koaguláza-negativním

stafylokokům. Jejich účinek koreluje více s plazmatickými koncentracemi nežli s dávkou (1). Baktericidie je podmíněna vrcholovou koncentrací (Cpeak) 6–10 mg/l (po první nasycovací dávce Cpeak, 7–8 mg/l) (2) a indexem Cpeak/

MIC (vrcholová koncentrace / minimální inhibiční koncentrace *in vitro*) v rozmezí 8–12 (3, 4, 5, 6). Analogicky je charakterizován vztah plazmatických koncentrací a nefrotoxicity primárně postihující proximální tubulus a ototoxicity vůči

orgánům vnitřního ucha (1). Riziko toxicity je podstatně nižší, klesne-li údolní koncentrace (C_{trough}) < 2 mg/l (1, 7, 8, 9). V indikovaných případech, kam patří i novorozenecký věk, se proto k zajištění účinku a bezpečnosti antibiotické léčby aminoglykosidy doporučuje terapeutické monitorování (TDM), jehož obsahem je vyšetření plazmatických koncentrací, odhad kinetických parametrů, návrh individuálního dávkovacího režimu, jeho praktické využití a následná kontrola novým vyšetřením plazmatické koncentrace po úpravě. Za indikované se považují případy, kdy dochází k významným změnám kinetiky aminoglykosidů spojených se zvýšeným rizikem toxicity nebo s nedostačnou baktericidií. U novorozenců je žádoucí zejména: 1. odhad první nasycovací dávky, která je nezbytná pro saturaci distribučního objemu (V_d) a navození účinné vrcholové baktericidní koncentrace (C_{peak}), 2. individuální úprava dávkovacího režimu na základě kinetických parametrů plazmatických koncentrací po první dávce (10).

Úloze a využití TDM aminoglykosidů u novorozenců byla věnována zvláštní pozornost na 8. konferenci EACPT pořádané koncem srpna 2007 v Amsterdamu. Na jednom ze sympozií byla řešena otázka, zda je TDM aminoglykosidů u novorozenců indikováno nebo nikoliv. Kladná odpověď se opírala o všeobecné požadavky pro TDM bez ohledu na specifické aspekty ontogeneze a patologických změn (11). Odmítnutí TDM bylo postaveno na empirickém závěru, že neexistuje lineární vztah mezi cílovým rozsahem terapeutických koncentrací (terapeutického okna) a počtem indikovaných vyšetření: rozšíření rozsahu terapeutických koncentrací o 1 mg/l znamená pokles indikace TDM o 50 % (12). Auditorium, které bylo vyzváno, aby vyjádřilo svůj názor, hlasovalo jednoznačně ve prospěch TDM. Nicméně sympozium bylo ukončeno bez jednoznačného doporučení, otázka zůstala otevřena.

Tato prospektivní studie je věnována TDM aminoglykosidu gentamicinu u novorozenců se sepsí v kritickém stavu hospitalizovaných na JIRP KDDL VFN 1. LF UK, a to během prvního týdne postnatálního života. Je průběžnou zprávou shrnující výsledky 2,5letého řešení výzkumného projektu. Hledá odpověď na následující otázky: 1. Navodí standardní dávkovací režim gentamicinu vrcholové i údolní plazmatické koncentrace v cílovém terapeutickém rozmezí již po první dávce? 2. Existuje důvod pro optimalizovaný, kineticky řízený odhad individuálního režimu? 3. Jaké faktory – maturační (růstové)

Tabulka 1. Demografická data novorozenců podle gestačního věku (GV)

	Skupina I (GV ≤ 30 týdnů)	Skupina II (GV > 30 týdnů)	Skupina I vs II
N	12	48	–
Gestační věk (týdny)	28 (26–30)	37 (31–42)	–
Porodní hmotnost (kg)	1,27 (0,83–2,40)	2,78 (1,50–4,56)	p < 0,001
Pohlaví (M/F)	7/5	29/19	–
Aritmetické průměry hodnot (rozsah)			

a patofyziologické kovariáty – významně ovlivňují kinetiku i dynamiku (účinek) gentamicinu v daných podmínkách?

Výstupy jsou rozděleny do dvou souborů: 1. kinetika gentamicinu po první dávce a význam pro predikci dávkovacího režimu. Kovariáty, které ji mohou ovlivnit. 2. Kovariáty s potenciálním vlivem na rovnovážný stav plazmatických koncentrací. Populačně kinetický model a TDM. První soubor je prezentován v tomto článku. Má za úkol sledovat incidenci ototoxicity a nefrotoxicity, a to její sekundární (pozdní) manifestaci – nefrokalciozu, udávanou do souvislosti s podáváním gentamicinu a furosemidu zejména nedonošeným novorozencům (13, 14).

Metody

Kritéria pro přijetí a nepřijetí subjektů do studie

Hlavním kritériem pro přijetí novorozence donošeného nebo nedonošeného do studie v prvním týdnu života byla prokázaná nebo suspektní sepe a její komplikace (septický šok) s klinickými příznaky a laboratorními nálezy: klinický syndrom vyjádřen syndromem dechové tísně, případně závažnou apnoí nebo perzistující plicní hypertenzí, poruchami prokrvení, hemodynamickou nestabilitou, nestabilitou tělesné teploty, (> 38,5 °C nebo < 36,0 °C), letargií nebo nadměrnou dráždivostí; nezájemem o krmení; průměrný index nezralé formy/celkový počet neutrofilů > 0,2 (hodnoceno dle postnatálního věku); počet leukocytů > 25,000 nebo < 5,000/mm³, CRP > 10 mg/l. Mikrobiologická identifikace původce onemocnění.

Vylučující kritéria pro přijetí do studie: novorozenci se závažnou vrozenou vadou nebo diagnostikovaným renálním selháním.

Studie byla schválena Etickou komisí VFN 1. LF UK v Praze. Informovaný souhlas rodičů byl získán před vstupem do studie.

Charakteristika souboru

Do prospektivní studie bylo zahrnuto 99 novorozenců hospitalizovaných během první-

ho týdne života pro suspektní nebo prokázanou sepsi, případně adnatní pneumonii v období od ledna 2006 do července 2008. Během studie byli vyřazeni jedinci, jejichž data chyběla, nebo byla získána nevyhovujícími operačními postupy ve srovnání s Protokolem (chybný odběr nebo zpracování vzorků krve, ukončení invazivních vstupů a minimalizace traumatizování novorozence jednorázovými odběry –19 subjektů, nebo předčasné ukončení terapie gentamicinem z důvodů neprokázané sepse –16 subjektů). Čtyři novorozenci zemřeli pro orgánové selhání, které nesouviselo s léčbou gentamicinem. Finální kohorta zahrnuje 60 novorozenců. Demografická data jsou uvedena v tabulce 1. Gestační věk se pohyboval mezi 26.–42. týdnem a porodní hmotnost v rozsahu 0,83 až 4,56 kg. U novorozenců byly diagnostikovány následující komorbidity: syndrom dechové tísně (92%), multiorgánové selhání (90%), otevřená Botallova dučej (27%), perinatální asfyxie a její následky (10%) a perzistentní plicní hypertenze (8%).

Prokázaná sepe byla definována jako soubor klinických příznaků svědčících pro sepsi (viz kritéria pro přijetí do studie), laboratorních parametrů a pozitivního mikrobiologického vyšetření (hemokultura) se stanovením MIC před zahájením antibiotické léčby a v průběhu léčby, pokud nedošlo k očekávanému klinickému zlepšení. Laboratorní vyšetření bylo prováděno laskavostí Mikrobiologického oddělení VFN 1. LF UK, Karlov, Praha 1. Suspektní (klinická sepe) byla definována jako soubor klinických příznaků a laboratorních parametrů svědčících pro sepsi, avšak s negativním mikrobiologickým vyšetřením (15).

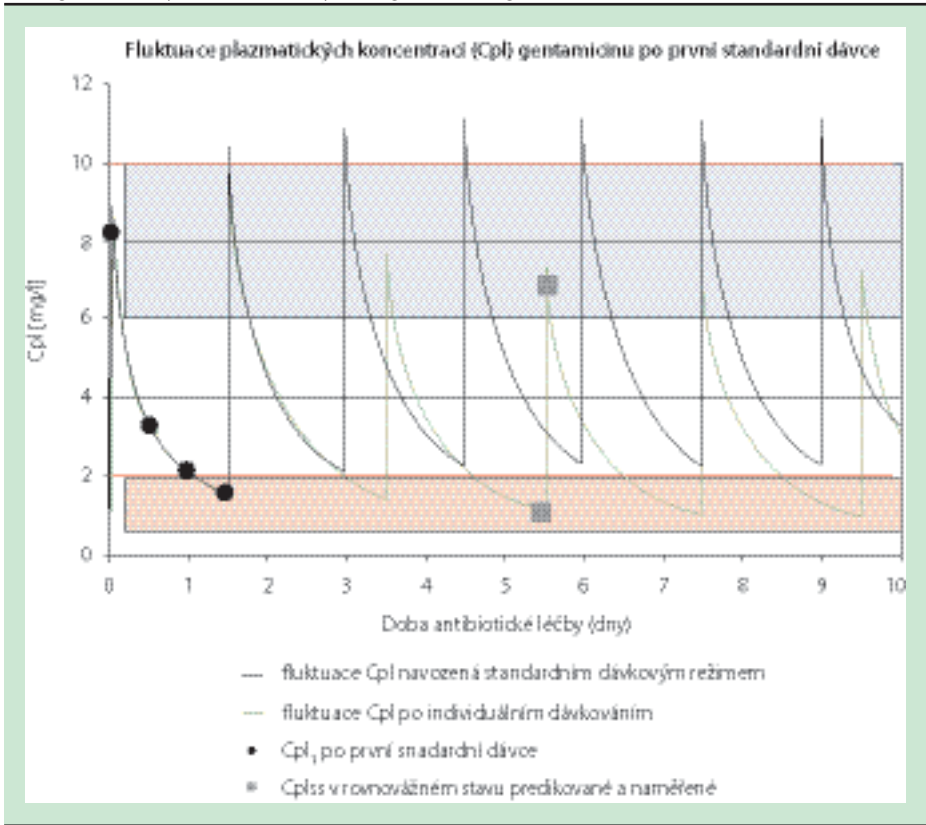
Novorozenci byli léčeni kombinací amoxicillin/klavulanát + gentamicin. Doba antibiotické léčby obvykle (7–10 dní) záležela na rozhodnutí ošetřujícího lékaře a řídila se klinickým průběhem a výsledky laboratorních testů nebo mikrobiologického vyšetření. Gentamicin byl podáván i. v. ve 30min infuzích. Terapie byla zahájena upraveným standardním dávkovacím režimem (16), který vycházel z gestačního a postnatálního věku a porodní hmotnosti (tabulka 2) a byl použit pro první dvě podání. Po první dávce byly stanoveny čtyři následu-

Tabulka 2. Standardní dávkování gentamicinu podle demografických dat novorozence

Skupina	Gestační věk (týdny)	Dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)	Dávkový interval (hod)
S-1	≤ 33 (+6)	4,0	48
S-2	≥ 34 (+0) – 37 (+6)	4,0	36
S-3 ₀	≥ 38 (+0)	4,0	24
S-3 _A	≥ 38 (+0) asfyxie	4,0	48

3₀ – novorozenci bez asfyxie, 3_A – novorozenci s perinatální asfyxií

Graf 1a. První dvě dávky gentamicinu byly predikovány podle standardního dávkového režimu založeného na gestačním věku a porodní tělesné hmotnosti. Po první dávce byly odebrány vzorky krve (250 µl) na stanovení koncentrací antibiotika, a to Cpeak₁ 1 hod od začátku i.v. 30 min infuze, C₂ a C₃ po 1- a 2násobku t_{1/2} a Ctrough₁ 0,5 h předcházející druhé dávce antibiotika. Na základě Cpl byly vypočteny kinetické parametry gentamicinu a predikován individuální dávkovací režim. Simulací fluktuace Cpls bylo možno posoudit, který z obou režimů více vyhoví základnímu požadavku: navodit cílové koncentrace v ustáleném stavu (Cpeakss 6–10 mg/l a Ctroughss 0,5–2 mg/l). V demonstrovaném případě by standardní dávkový režim vedl k překročení limitu Ctrough již po druhé dávce, proto byl nahrazen individuálním dávkovým režimem: interval mezi dávkami byl prodloužen a dávka redukována. Cpeakss a Ctroughss byly predikovány: 6,58 mg/l and 1,16 mg/l (čtverečky) a také naměřeny: 6,0 mg/l and 0,7 mg/l, neukázáno)



jící koncentrace: Cpeak₁ (hodinu od začátku 30 min i.v. infuze 1. standardní dávky), druhá a třetí eliminace přibližně po t_{1/2} (biologický poločas eliminace) a dvojnásobku t_{1/2} a údolní koncentrace (Ctrough₁ – 0,5 hod před podáním 2. standardní dávky) (graf 1a).

Metody detekce plazmatických koncentrací (Cpl) a odhadu kinetických parametrů

Ke stanovení Cpl byla použita metoda fluorescenční polarizační imunoeseje (TDx, Abbott Lab, IL, USA). Citlivost metody dosahovala 0,3 mg/l, varia-

ční koeficient 4,5% pro koncentraci 1 mg/l, 2,7% pro 4mg/l a 2,4% pro 8mg/l. Na základě plazmatických koncentrací byly vypočteny individuální kinetické parametry s využitím dvoukompartmentového modelu (1) v programu MWPharm 3.15 (Mediware, Groningen, Holandsko). Aby bylo možno vyhodnotit kinetické parametry podle demografických charakteristik – kritérií – pro první standardní dávku (gestační věk, porodní hmotnost – tabulka 2), byla kohorta 60 novorozenců podle těchto kritérií rozčleněna do 3 podskupin.

Software umožnil simulovat fluktuaci Cpl a předpovědět rovnovážný stav (C_{ss}) se dvě-

ma cílovými hodnotami: vrcholovou Cpeakss a údolní Ctroughss obvykle v souvislosti se 4. dávkou (graf 1a). Individuální dávkovací režim byl zvolen tak, aby Cpeakss byla v rozsahu 6–10 mg/l a Ctroughss < 2 mg/l > 0,5 mg/l (dále jen < 2 mg/l) (2, 7, 17). Pokud simulace ukázala, že standardní dávkování povede k překročení zvoleného rozsahu plazmatických koncentrací, nebo naopak k subterapeutickým koncentracím, pak léčba pokračovala, počínaje 3. dávkou, jako individuální režim podle kinetického principu.

Kovariáty s možným vlivem na kinetiku gentamicinu

- Byly sledovány dvě skupiny kovariát:
- A) Kovariáty působící před podáním 1. dávky gentamicinu a během následujících 24 hod po podání: systolický a diastolický krevní tlak, srdeční frekvence a dýchání (umělá plicní ventilace), tělesná teplota a její abnormalita (> 38,5 °C a < 36 °C), saturace hemoglobinu O₂ a denní retence tělesných tekutin. Systolický a diastolický krevní tlak byl měřen invazivní cestou z periferních arterií. Kanylace arterií a doba monitorování byla vždy indikována dle závažnosti klinického stavu. Sřední krevní tlak (mTK) byl vypočten podle následující rovnice: mTK = 2/3 diastolického tlaku + 1/3 systolického krevního tlaku (18). Srdeční frekvence byla registrována pulzoxymetricky, dechová frekvence s využitím bioimpedance EKG křivky.
- Denní retence tekutin představovala rozdíl mezi příjmem tekutin a množstvím vyloučené moče. Měření nebralo v úvahu ztráty vody pocením, perspirací, metabolickými procesy i stolicí, známé u dospělých (19). Během seps až do konce léčby metoda každodenního stanovení vývoje retence tekutin odpovídala v klinice narůstajícím edémům a jejich ústupu vlivem léčby a dobře korelovala se změnami každodenně zaznamenávané tělesné hmotnosti (R = 0,64, p < 0,001). Prostředí JIRP bylo monitorováno pro kontrolu konstantní teploty prostředí i vlhkosti. Retence tekutin byla registrována každou hodinu po celý den (24 hod). Zaznamenávány byly také dávky léčiv: furosemidu, dopaminu, dobutaminu a ibuprofenu.
- B) Kovariáty uplatňující se v období od podání 1. dávky gentamicinu až k dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací (C_{ss} – v souvislosti se 4. dávkou) budou předmětem dalšího sdělení.

Cílené vyšetření na toxicitu gentamicinu

Metodika vyšetření sonografie ledvin (pozdní projevy)

Vyšetření se plánuje u všech pacientů ve studii. První vyšetření je organizováno před propuštěním z oddělení JIRP – tzv. screeningové sonografické vyšetření ledvin. Po propuštění z JIRP se provádí kontrolní sonografické vyšetření ledvin k posouzení vývoje nefrokalcinózy laskavostí MUDr. J. Langer, v nefrologické ambulanci KDDL VFN 1. LFUK. K vyšetření slouží přístroj ACUSON – Aspen v. č. 32770, vybavený sondou s minimální variabilitou odchylek nálezu 7,5 MHz. Časový harmonogram je následující: 1. vyšetření standardně u pacientů s odstupem 3–6 měsíců od propuštění z JIRP. 2. vyšetření po ukončení 1. roku – nejpozději však ve 2 letech věku pacienta. Pokud je zjištěna abnormalita echogenity ledvin, která ještě jednoznačně nemusí znamenat diagnózu nefrokalcinózy, provádí se vyšetření po propuštění častěji, tj. plán vyšetření ledvin je individuální. Známky nefrokalcinózy, tj. posouzení kortikomedulární diferenciace:

- a) kortikální nefrokalcinóza – definována jako multikrystalická, jemně granulární depozita, jejichž vlivem vzniká sonografický nálezhyperechogenity kůry,
- b) medulární nefrokalcinóza – definována jako papilární krystalické depozita, která vedou k sonografickému nálezu změny echogenity medully pyramid,
- c) nálezhyperechogenity v dutém systému ledviny.

Vyšetření ledvin zahrnovalo také časné laboratorní vyšetření: albuminurie, glykosurie, stanovování minerálů v krvi a v moči aj. (20). Kompletní rozbor těchto dat bude předmětem dalšího sdělení.

Vyšetření na ototoxicitu pomocí evokované otoakustické emise

TEOAE (transiently evoked otoacoustic emissions) – vyvolané krátkými přerušovanými impulzy – nejčastěji kliky, které je možno zaznamenávat pomocí zprůměrovací techniky (averaging). Vyšetření se považuje za dostatečně citlivé pro odhalení kochleární dysfunkce po expozici gentaminu (21). Měření se provádí v Ústavu pro péči o matku a dítě, Praha 4, Podolí za použití přístroje ILO 88 Otodynamics Ltd. Časový harmonogram: 1. vyšetření po propuštění z JIRP do ukončení 1. roku a 2. vyšetření od ukončeného 1. roku do ukončení 2. roku pacienta.

Statistické metody

Pro strukturální analýzu dat byly použity standardní statistické postupy. Jako první krok byl aplikován D'Agostino test normality dat, rozhodováno bylo na hladině významnosti 5%. Nebyl-li zamítnut předpoklad normality dat, pak pro popis dat byl použit aritmetický průměr a směrodatná odchylka, pro testování hypotéz dvouvýběrový t-test a pro popsání míry lineární závislosti Pearsonův korelační koeficient s odpovídající hladinou významnosti. V případech, kdy byl předpoklad normality dat zamítnut, byl pro popis dat použit medián a rozpětí, pro testování hypotéz Mann-Whitneyův test a pro popis míry lineární závislosti Spearmanův korelační koeficient s odpovídající hladinou významnosti. Rozhodováno bylo na hladině významnosti 5%. Pro popis shody mezi fitovací křivkou a změřenými hodnotami koncentrací byla použita střední chyba, střední absolutní chyba predikce a příslušné 95% intervaly spolehlivosti. Pro výpočty sloužily programy Kinetica 4.0 (Inna Phase, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA), MS Excel 2003 (Microsoft Corporation, 1985–2003), Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., 1984–2007).

Výsledky

Všichni novorozenci zahrnutí do studie byli vyléčeni, u žádného z nich nebylo nutno vysadit léčbu gentamicinem pro toxické projevy.

1. Cpeak₁ a Ctrough₁ navozená první standardní dávkou, interindividuální variabilita a kovariáty

Cpeak₁ vykazuje značnou interindividuální variabilitu (graf 1b, graf 2). U 42% subjektů dosahuje hodnoty < 7 mg/l, tj. nachází se pod rozmezím spojovaným s rychlou a mohutnou baktericidií (2), z toho u šesti subjektů (10%) nedosahuje ani dolní hra-

nice širšího rozmezí pro baktericidní Cpeak₁ (6 mg/l) a stává se tak rizikem pro nedostačnou antibiotickou léčbu (selhání). U čtyř z těchto subjektů simulace fluktuace Cpl ukázala, že opakování první dávky splní podmínku pro terapeutický Cpeak₂, u zbývajících 2 subjektů je třeba zvýšit 3. dávku.

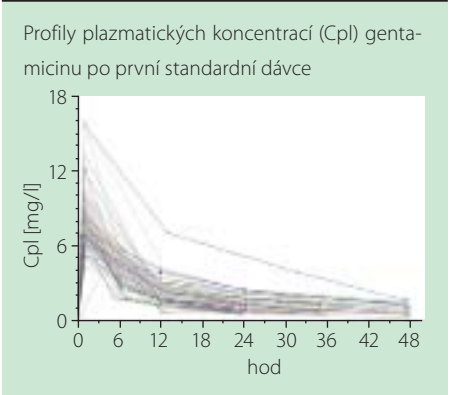
Naopak u dalších šesti subjektů Cpeak₁ přesahuje horní hranici pro terapeutickou baktericidní koncentraci (10 mg/l). Ctrough₁ však nejpozději do 48 hod klesá pod žádanou cílovou limit 2 mg/l. Cpeak₁ dosahuje nejvyšších hodnot u novorozenců gestačního věku > 38 týdnů (S-3) s nižším Vd₁ a vyšším mTK. Naopak nižší Cpeak₁ u subjektů s nižším gestačním věkem (< 38 týdnů) a větším Vd₁ může být důsledkem nezralosti a ve S-1 i větší retence tekutin (tabulka 3a).

Cpeak₁ přímo koreluje s Vd₁ a s rozdílem mezi Cpeakss predikovanou a skutečně naměřenou. Ctrough₁ s výjimkou dvou dětí klesá nejpozději do 48 hod pod hranici 2 mg/l.

2. Distribuční objem (Vd₁) a clearance po první standardní dávce (Cl₁)

Farmakokinetické parametry vypočtené na základě plazmatických koncentrací stanovených

Graf 1b. Vrcholové plazmatické koncentrace (Cpeak₁) gentamicinu po první standardní dávce vykazují velkou interindividuální variabilitu (viz text)



Tabulka 3a. Farmakokinetika gentamicinu po první standardní dávce a retence tělesné tekutiny po následujících 24 hod ve skupině 1–3 (S1–3)

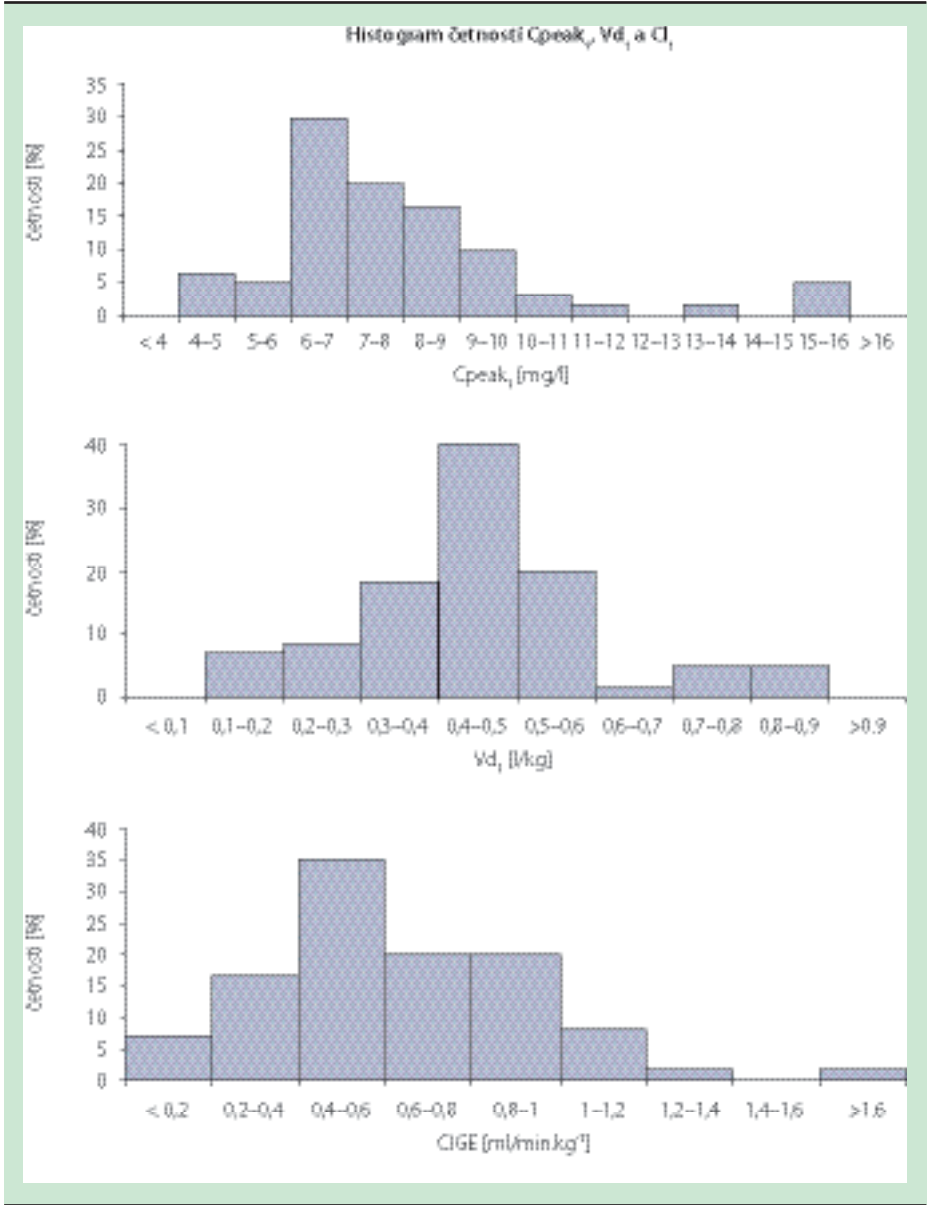
	Skupina 1 (S-1) No = 22	Skupina 2 (S-2) No = 17	Skupina 3 (S-3) No = 21	Statistická významnost
Gestační věk	< 33 (+6)	≥ 34 (+0)–37(+6)	≥ 38 (+0)	
Dávka [mg]	5,59 ± 1,50	10,40 ± 2,50	13,60 ± 2,60	p < 0,001
Cpeak ₁ [mg/l]	7,10 ± 0,60	7,14 ± 1,61	8,29 ± 2,13	1 vs. 3 p = 0,044 2 vs. 3 p = 0,063
Vd ₁ [ml/kg]	0,50 ± 0,10	0,50 ± 0,14	0,41 ± 0,17	1 vs. 3 p = 0,07 2 vs. 3 p = 0,07
Cl ₁ [ml/min]	0,438 ± 0,210	0,648 ± 0,240	0,717 ± 0,360	1 vs. 2 p = 0,006 1 vs. 3 p = 0,006
Denní retence tekutin [ml/kg]	103 ± 51,87	41,20 ± 41,83	59,86 ± 41,84	1 vs. 2 p = 0,0001 1 vs. 3 p = 0,01

po první standardní dávce (tabulka 3a) ukazují v soulase s literaturou (22), že Vd_l a zejména Cl_l gentamicinu u novorozenců souvisejí s gestačním věkem.

Cl_l byla nejnížší ve skupině 1. U novorozenců S-2 s významně nižší retencí tekutin byla hodnota Cl_l významně vyšší a nelišila se od S-3. U asfyktických novorozenců S-3 byla

prokázána významně nižší Cl_l gentamicinu ve srovnání s novorozenci bez asfyxie, což potvrzuje oprávněnost standardního doporučení prodloužit interval mezi dávkami na 48 h (tabulka 2).

Graf 2. Histogram prezentuje distribuci kinetických parametrů gentamicinu po první dávce (4 mg/kg): vrcholové koncentrace (C_{peak_l}), distribučního objemu (Vd_l) a clearance (Cl_l) s významnou interindividuální variabilitou



Tabulka 3b. Farmakokinetika gentamicinu po první nárazové dávce a retence tělesné tekutiny po následujících 24 hod ve skupině S-3₀ a S-3_A

	Skupina 3 ₀ (S-3 ₀) No = 14	Skupina 3 _A (S-3 _A) No = 7	Statistická významnost
1. nárazová dávka [mg]	14,23 ± 2,83	12,00 ± 1,79	p = 0,028
C_{peak_l} [mg/l]	9,20 ± 3,3	9,34 ± 3,48	NS
Vd_l [ml/kg]	0,41 ± 0,20	0,416 ± 0,10	NS
Cl_l [ml/min]	0,815 ± 0,364	0,522 ± 0,230	3 ₀ vs 3 _A p = 0,05
Retence tekutiny [ml/kg]	62,0 ± 34	65,1 ± 53	NS

3₀ – novorozenci bez asfyxie, 3_A – novorozenci s perinatální asfyxií

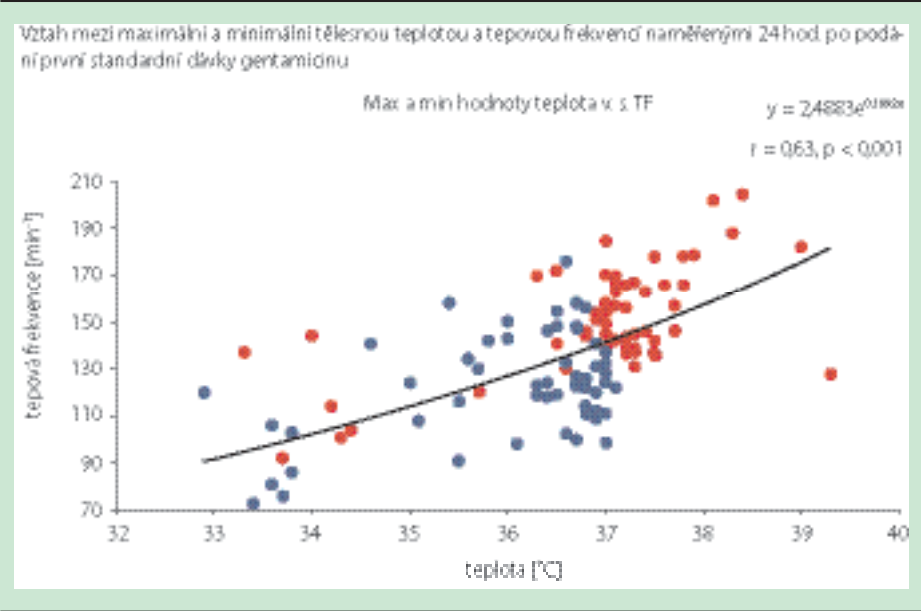
3. Kovariáty s potenciálním vlivem na C_{peak_l}

Analýza významu maturačních kovariát ukázala, že Cl_l gentamicinu pozitivně koreluje s porodní hmotností ($r = 0,526$; $p < 0,0001$), jak jsme dokázali dříve (23). Podobně je charakterizován vztah ke kovariátům, které mohou nabývat patofyziologického významu jako důsledek kapilárního leak syndromu, kardiovaskulárního selhání nebo hypoperfuze ledvin: korelace Cl_l gentamicinu se středním krevním tlakem ($r = 0,409$; $p = 0,0017$) a retencí tekutin ($r = -0,350$; $p < 0,01$). Některé kovariáty korelují navzájem: mTK s porodní hmotností ($r = 0,561$; $p < 0,0001$) a tepovou frekvencí ($r = -0,402$; $p < 0,005$), tělesná teplota s tepovou frekvencí ($r = 0,575$; $p < 0,0001$) a saturací hemoglobinu O_2 ($r = 0,299$; $p < 0,05$). Spontánní dechová frekvence koreluje s teplotou ($r = 0,348$; $p < 0,02$). V den podání první dávky gentamicinu byly hodnoty mTK interindividuálně rozdílné (rozmezí: 29,1 až 61,8 mmHg) jako projev variability funkce kardiovaskulárního systému v časně fázi sepse včetně krajních hodnot hypotenze a hypertenze. Intraindividuální kolísání charakterizovalo rozmezí variačních koeficientů od 1,5 do 22,6%. Také vztah mezi tepovou frekvencí a tělesnou teplotou (graf 3) dokládá velkou interindividuální variabilitu obou charakteristik. Patrná je terapeutická hypotermie (tělesná teplota $< 34^\circ C$) u novorozenců s perinatální asfyxií.

4. Význam kinetiky gentamicinu stanovené po první standardní dávce pro predikci plazmatických koncentrací ustáleného stavu

Pro dosažení terapeutických koncentrací ustáleného stavu (C_{ss}) byla indikována substituce standardních dávek individuálním režimem (vycházejícím z kinetiky po první standardní dávce) u 46 pacientů z celkového počtu 60 (77%). Ve 2/46 případů bylo třeba zvýšit rychlost dávkování pro subterapeutické C_{peak_l} , tj. zkrácení intervalu mezi dávkami nebo zvýšení dávky. U zbývajících 44/46 pacientů se rychlost dávkování naopak snižovala: ve 29 případech byla pouze redukována dávka (66%), ve 4 případech pouze prodloužen interval mezi dávkami (9%) a v 11 případech redukována dávka i prodloužen interval (25%). Kontrola

Graf 3. Exponenciála znázorňuje vztah tělesné teploty a tepové frekvence novorozence naměřené během 24 hod po 1. standardní dávce gentamicinu (0,5, 1, 2, 6, 12 a 24 hod). Ze všech měření je vybrána vždy maximální (červeně) a minimální hodnota (modře). Data představují jak novorozence v terapeutické hypotermii (< 34 °C), tak v horečce a k tomu odpovídající tepovou frekvenci. I u těchto kovariát je možno předpokládat vliv na clearance gentamicinu



Tabulka 4. Střední chyba predikce (MPE) a absolutní chyba predikce MAPE

Cpeak a Ctrough v ustáleném stavu s 95% intervalem spolehlivosti		
	MPE [mg/l]	MAPE [mg/l]
Vrcholová koncentrace (Cpeak)	1,15 (0,63–1,66)	1,78 (1,41–2,15)
Údolní koncentrace (Ctrough)	0,32 (0,17–0,46)	0,46 (0,35–0,57)

vrcholových koncentrací (Cpeakss) u těchto 44 pacientů ukázala, že u poloviny z nich se Cpeakss nachází pod dolní hranicí cílového terapeutického rozmezí 6–10 mg/l. Zbývajících 14 (23 %) novorozenců individuální úpravu nevyžadovalo. Přesto kontrola Cpeakss také u třetiny z nich zjistila, že se vrcholové hladiny nacházejí pod dolní hranicí cílového terapeutického rozmezí 6–10 mg/l.

Celkem ze souboru 60 subjektů byla u 26 (43 %) zjištěna hodnota Cpeakss pod dolní hranicí terapeutického rozpětí.

Údolní koncentrace v ustáleném stavu (Ctroughss) byla ve všech případech nižší než 2 mg/l.

Střední chyby predikce (rozdíl mezi predikovanou a naměřenou koncentrací v ustáleném stavu) Cpeakss a Ctroughss dosáhly 1,15 mg/l a 0,32 mg/l (tabulka 4). Chyby predikce Cpeakss pozitivně korelovaly s hodnotami farmakokinetických parametrů odhadnutých po první dávce (Vd_i: r = 0,413; p < 0,002; Cl_i: r = 0,318; p < 0,02).

5. Minimální inhibiční koncentrace (MIC)

Hemokultura byla vyšetřena u všech novorozenců před podáním 1. dávky. Pozitivní výsledek

byl zachycen primárně u čtyř subjektů (adnátní sepse). U dalších čtyř subjektů byla hemokultura sekundárně pozitivní při rozvoji sepse (tj. +2. až 13. den po první dávce gentamicinu). S výjimkou jediné MIC = 16 mg/l se hodnota MIC pohybovala v rozmezí 0,1–0,25 mg/l a svědčila o relevantní citlivosti vůči gentamicinu.

6. Toxicita

Sonografická vyšetření ledvin byla provedena u 45/60 novorozenců. Sonografické abnormality (definované odchylky od normy) byly zachyceny při vyšetření ledvin do 1. roku života u 2 subjektů v roce 2007. Nález se v obou případech upravil do 4 měsíců k normě. Nefrokalcinóza nebyla v souboru prokázána.

Vyšetření OAE bylo dosud provedeno do konce prvního roku života u 40/60 subjektů, do konce 2. roku 11/60 subjektů. Pouze v jednom případě byla diagnostikována porucha sluchu, a to u novorozence se závažnou perinatální komorbiditou.

Diskuze

Účinnost a bezpečnost léčby sepse aminoglykosidy je složitá, dosud nevyřešená otázka jak

z hlediska patofyziologie sepse, tak nedostatečně popsanych vlastností antibiotik pod vlivem proměnlivých patologických podmínek. Sepse je systémovou odpovědí na infekci. Jestliže nabývá charakteru orgánové dysfunkce, pak je označována jako septický šok (24). Septický šok je hemodynamicky charakterizován častěji jako hyperdynamický stav pro zvýšený srdeční výdej a nízkou cévní periferní rezistenci, zatímco hypodynamický stav se manifestuje jako pokles srdečního výdeje a zvýšená systémová periferní rezistence (25).

Důležitou roli mají rychle proměnlivé patofyziologické mechanismy:

- redistribuce srdečního výdeje ve prospěch životně důležitých orgánů – srdce a mozku z ledvin, sleziny a GIT (26). Důsledkem může být pokles distribučního objemu a nižší koncentrace gentamicinu v malých periferních cévách ve srovnání s centrální cirkulací (27), která v mikrocirkulaci nezajistí baktericidii, a proto žádoucí ochrana pacienta může být v časně fázi septického šoku nedostatečná (28, 29),
- zvýšená permeabilita kapilár a intersticiální edém (kapilární leak syndrom a kardiovaskulární selhávání) může mít za následek naopak zvýšení distribučního objemu gentamicinu. Pokud by distribuční objem nebyl saturován vyšší (nasycovací) dávkou, pak nízká vrcholová koncentrace je rizikem pro selhání léčby zejména při gram-negativní sepsi. O tom nepřímo svědčí významný pokles mortality, dosahuje-li vrcholová koncentrace terapeutických hodnot již po první dávce (3).

Rychlá proměnlivost patofyziologických mechanismů může vyvolat změny kinetiky léčiv s velkou interindividuální i intraindividuální variabilitou, potažmo i účinku. Například během septického stavu se distribuční objem, biologická dostupnost a eliminace krátce působících sedativ ve srovnání s hodnotami získanými ze studií se zdravými dobrovolníky natolik mění, že se jejich účinek prodlužuje a nabývá charakteru sedativ dlouhopůsobících (30). Tento příklad, v odborné literatuře opakovaně zmiňován, lze chápat jako výzvu ke studiu patofyziologických mechanismů sepse a dosud neznámých důsledků pro farmakoterapii.

O vlastnostech aminoglykosidů v podmínkách sepse existuje jen málo dat. Nejsou známy ucelené informace o vlivu důležitých faktorů – kovariát – na kinetiku, potažmo i účinek aminoglykosidů. Účinek aminoglykosidů – baktericidie – je determinován více Cpl nežli

dávkou, proto C_{peak} determinuje terapeutickou účinnost.

Kovariáty uplatňující se v podmínkách sepsy je třeba rozlišit na ty, které ovlivňují kinetiku (V_d a clearance) jako přirozený běh růstu a maturace na jedné straně a patofyziologické kovariáty spojené s mechanizmy uplatňujícími se při sepsi na straně druhé.

Růst a maturace jsou dva hlavní aspekty novorozeneckého věku. Z tohoto pohledu je první kovariátou tělesná porodní hmotnost, která významně koreluje s hodnotou clearance gentamicinu (23). Dalšími je gestační (postmenstruační) a postnatální věk (31). Potvrzuje to i tato studie – nezralí novorozenci během prvního postnatálního týdne byli charakterizováni nižší porodní hmotností i relativně nízkou clearance gentamicinu. Ve shodě s literárními údaji (22) byl distribuční objem gentamicinu pouze nevýznamně vyšší a kreatininová clearance se neprosadila jako spolehlivý biomarker glomerulární filtrace.

U novorozenců v kritickém stavu se prosazují zejména patofyziologické kovariáty, které mohou mít za následek komplikace sepsy (septický šok), a to hypoperfuzi ledvin až renální selhání, kardiální dysfunkci, kapilární leak syndrom. Determinují hyperdynamickou septickou cirkulaci nebo dehydrataci. V průběhu prvních 24 hod. antibiotické léčby byly vyhodnoceny jako změny srdeční frekvence, středního krevního tlaku, frekvence dechu, tělesné teploty, saturace hemoglobinu kyslíkem a retence tělesných tekutin. K vyhodnocení významu partikulárních kovariát je počet 60 subjektů ve skupině nízký. Není vyloučeno, že s přibývajícím počtem zařazených subjektů se zmíněné hodnoty prosadí jako dynamické ukazatele predikující průběh onemocnění a účinek léčby. Platí to zejména o retenci tekutin. Studie současně prokázala, že monitorovaná retence tekutin během sepsy, klinicky se projevující jako narůstající edémy na počátku léčby i ústup jejím vlivem, odpovídá nejen vývoji klinických symptomů, ale také dobře koreluje se změnami každodenní tělesné hmotnosti ($R = 0,64$, $p < 0,001$). Retence dosahuje nejvyšších hodnot u novorozenců s nízkým gestačním věkem a porodní hmotností a prakticky vymizí s léčbou sepsy nejpozději do dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací (se 4. dávkou gentamicinu).

Uvedený počet kovariát s potenciálním významným vlivem nepřekvapuje. V literatuře jich je uvedeno až 15 (1), není vyloučeno více. Jejich skutečný význam odhalí populačně kinetické modelování. V přípravné fázi je třeba

je identifikovat a rozpoznat jejich vliv i časovou ko-incidenci vzhledem k dávkovacímu režimu gentamicinu.

Praktickým důsledkem variability kinetiky aminoglykosidů je při zvážení rizik (toxicity) doporučení indikovat aminoglykosidy na krátkou dobu (3–5 dnů) (8) v kombinaci s beta-laktamy nebo i skepse: účinek aminoglykosidů u kriticky nemocných, zejména v sepsi, je považován v praxi za nejistý až nepredikovatelný (25), ačkoliv existují různé modely a programy, deklarující individuální úpravu dávkovacího režimu. Stále zůstává nezodpovězená otázka, zda aminoglykosidy používat v kritickém septickém stavu ano či ne, zda TDM je ekonomicky rentabilní nebo nikoliv.

Farmakokinetika aminoglykosidů je poměrně jednoduchá. Gentamicin je charakterizován dobrou rozpustností ve vodě, nízkou vazbou na plazmatické bílkoviny a eliminací ledvinami – především glomerulární filtrací s příspěvkem tubulární sekrece. Distribuční objem se blíží objemu extracelulární tekutiny, clearance rychlosti glomerulární filtrace (32). U novorozenců je kinetika aminoglykosidů ve srovnání s dětmi a dospělými charakteristická větším distribučním objemem a nižší clearance. Tyto vlastnosti obou primárních kinetických parametrů jsou zejména vyjádřeny u jedinců nedonošených (33). Důsledkem je, že ustálený stav plazmatických koncentrací (C_{ss}) je dosažen později, proto první nasycovací dávka, která má distribuční objem saturovat a zároveň zajistit baktericidii, by měla být dostatečně vysoká (3, 10, 29, 34, 35, 36, 37, 38). Za cílovou baktericidní, s minimálním rizikem selhání léčby i toxicity, je považována vrcholová koncentrace C_{peak}, 7–8 mg/l (2). V této studii je za cílovou C_{peak} zvolena hodnota v širším rozmezí: 6–10 mg/l, které vyhovuje více interindividuální variabilitě kinetiky gentamicinu u novorozence v kritickém stavu. Ukazuje se, že C_{peak} dosahuje nejvyšších hodnot u novorozenců gestačního věku > 38 týdnů s nižším V_d, a vyšším mTK. Naopak nižší C_{peak} u subjektů v gestačním věku < 38 týdnů a větším V_d může být důsledkem nezralosti a v gestačním věku < 33 týdnů také významně větší retence tekutin.

Absolutní hodnota C_{peak} však není jedinou podmínkou baktericidie. Moore a spol. (4, 5, 6) dokázali, že určujícím faktorem pro úspěšnou léčbu aminoglykosidy hodnocené jako % odpovědi na gram-negativní infekci je index C_{peak}/MIC. Odpověď 90 % subjektů se dostaví v případě, že se index pohybuje v rozmezí 8–12. Jestliže se průměrný rozsah

MIC gentamicinu pro běžné infekce vyvolané gram-negativními střevními bakteriemi pohybuje mezi 0,8–1,6 mg/l, pak index 8–12 a klinická odpověď na léčbu odpovídá rozmezí C_{peak} 6–12 mg/l. Je však třeba připomenout, že incidence pozitivních vyšetření hemokultury u septických novorozenců je nízká (39). Tak je tomu i v naší studii. Identifikace původce infekce a určení MIC bylo zaznamenáno v 8/60 případech. V jediném z nich byla hodnota MIC příliš vysoká (16 mg/l), u ostatních se pohybovala v rozmezí 0,1–0,25 mg/l. Jestliže C_{peak} nedosahoval dolní hranice terapeutických koncentrací (6 mg/l) u šesti novorozenců (10 %) a přitom léčba sepsy v těchto případech neselhala, pak se můžeme domnívat, že příčinou je dostatečně vysoký index peak: MIC při deklarované vyšší citlivosti původce sepsy na gentamicin (0,1–0,25 mg/l). Podobně tomu může být u subjektů, kdy C_{peak} dosahoval baktericidní koncentrace, ale C_{peak} se pohyboval pod hranici 6 mg/l.

Ideální cestou, jak postupovat při individualizaci dávkovacího režimu, by bylo využití plazmatických koncentrací po 1. dávce (10). Důvody:

1. Včasná informace o vysoké hodnotě C_{peak} umožní upravit dávkovací interval tak, aby C_{trough} dosahovalo hodnot < 2 mg/l u subjektů s velmi pomalou eliminací gentamicinu. Stanovení C_{pl} po 2. nebo i po 3. až 4. dávce gentamicinu u kriticky nemocných novorozenců s delším dávkovacím intervalem, neposkytuje možnost aktivního ovlivnění C_{pl} na začátku léčby, ale spíše až na jejím samotném konci.
2. Včasná informace o individuální kinetice gentamicinu po první dávce poskytuje časový prostor pro predikci plazmatických koncentrací ustáleného stavu.

Proto prvním úkolem této studie bylo zjistit, zda standardní dávka navodí cílovou C_{peak} v rozmezí 6–10 mg/l. Výsledky ukázaly, že první standardní dávka navodila u 42 % subjektů C_{peak} < 7 mg/l, z toho u šesti subjektů (10 %) pod stanoveným cílovým rozmezím pro C_{peak} (< 6 mg/l) s rizikem nedostatečné antibiotické léčby (selhání). Naopak u jiných šesti subjektů C_{peak} přesahovala cílovou horní hranici 10 mg/l.

Druhou důležitou otázkou je, zda u kriticky nemocných novorozenců můžeme spoléhat na využití individuálních kinetických parametrů gentamicinu získaných po první dávce k predikci koncentrací ustáleného stavu. Tato cesta byla úspěšně aplikována pro cílové rozpětí koncentrací 5–10 mg/l při aplikaci první nasycovací dávky

a testování toxicity (10). Ze studie však nevyplývá, o jak vážně nemocné subjekty se jednalo.

Aby mohla být zodpovězena 2. otázka, srovnávali jsme Cpeakss predikovanou s Cpeakss naměřenou. Substituce standardního dávkování za individuální podle kinetického principu byla indikována u 46/60 subjektů. U dvou byla podle predikce doporučena vyšší rychlost dávkování. Cpeakss uvnitř cílového rozmezí byla dosažena, ale baktericidní Cpeak, nikoliv. U 44/60 případů bylo naopak doporučeno snížení rychlosti dávkování. Kontrola Cpeakss však ukázala, že v případě 22/44 subjektů byl Cpeakss < 6 mg/l, tj. nacházel se pod dolní hranicí cílového terapeutického rozmezí. K tomu je třeba přičíst 4/14 subjektů, kteří nebyli indikováni k úpravě standardního dávkování, a přesto Cpeakss naměřený ve srovnání s predikovaným byl také nižší než 6 mg/l. Celkem v případě 26/60 novorozenců (43%) nebylo dosaženo účinné terapeutické Cpeakss, ačkoliv u většiny (46/60) bylo uplatněno TDM. Důvodem byl pravděpodobně počáteční kritický stav subjektů a jeho postupná kompenzace pod vlivem terapie. V kinetice se projevil nárůstem renální clearance gentamicinu při zvyšování rychlosti glomerulární filtrace během kompenzace orgánového selhávání – zejména kardiovaskulárního systému a jako důsledek korekce dehydratace a ústupu kapilárního leak syndromu.

Při hodnocení Ctrough v ustáleném stavu (Ctroughss) se dá říci, že individualizace dávkovacího režimu snížením rychlosti dávkování (redukce dávky, prodloužení dávkovacího intervalu nebo úprava obojího) splnila požadavek Ctroughss < 2 mg/l. Hranice pro Ctroughss je chápána do určité míry jako riziko toxicity (40, 41, 42, 43) v důsledku humorální kumulace antibiotika v cílovém orgánu. Ototoxicita (nejméně v 50% nevratná), byla popsána u 0,5–3% dospělých nemocných léčených gentamicinem, ale některé studie připouštějí i vyšší incidenci (44). Je spojována více s opakovanými expozicemi aminoglykosidům, nežli s vysokými přechodnými vrcholovými koncentracemi pro saturabilní uptake do cílové tkáně. Incidence nefrotoxicity u dospělých je popisována u 5–10% event. i v závislosti na definici toxicity, na typu aminoglykosidu, jeho dávce, době léčby a koncentraci Ctrough (45). Těžké postižení funkce ledvin je spíše vzácné, ale dobře dokumentovaná studie zabývající se tímto tématem chybí. Riziko poškození se týká zejména proximálního tubulu kortikální oblasti. Rovněž saturabilní uptake kortikální předpokládá, že vysoké krátkodobé vrcholové koncentrace jsou méně toxické nežli nízké, avšak perzistující hladiny. Nefrotoxicita je

reverzibilní pro regenerační schopnost buněk lemujících tubuly (7, 46).

Naše dosavadní výsledky nepotvrdily nefrotoxicitu manifestovanou formou nefrokalcinózy, ani ototoxicitu, a to za podmínek maximálně 10denní léčby a Ctrough < 2 mg/l. I když incidence nefrotoxicity a ototoxicity u novorozenců není zcela vyjasněna, není obtížné pochopit důvody, proč TDM a rutinní individualizace dávkování u novorozenců má své zastánce (1), kteří cíl spatřují jak v navození účinné vrcholové koncentrace, tak bezpečné údolní hodnoty. Z tohoto pohledu je možno souhlasit s názorem, že TDM je přínosné a u rizikových nemocných ekonomicky zdůvodnitelné (47, 48). Mělo by mít však novou formu.

Recentně se objevuje termín „aktivní terapeutické monitorování“, tj. kontinuální monitorování, které bere v úvahu častou průběžnou kontrolu vlivu důležitých známých kovariát, tj. monitorování, které vychází z individuální predikce pomocí populačně kinetických a *dynamic* dat dostupných v počítačovém programu (predikce na Bayesovském principu) (8, 49). Vzhledem k nedůvěře v účinek aminoglykosidů u kritických stavů a vysoké úmrtnosti na sepsi (20–80%) by měly být tyto nové postupy prověřeny, nikoliv předem odmítnuty, jak se to stává tradičnímu TDM.

Závěr

Výsledky prospektivní studie zabývající se septickými novorozenci v kritickém stavu během prvního týdne postnatálního života ukázaly, že standardní dávka 4 mg/kg podaná 30min i.v. infuzí navodí vrcholovou plazmatickou koncentraci po prvním podání (Cpeak) v terapeutickém rozmezí potřebném pro baktericidii u 48/60 subjektů. V šesti případech Cpeak nedosahovala dolní hranici terapeutického rozmezí (u novorozenců gestačního věku < 38 týdnů), u dalších šesti subjektů naopak přesahovala horní hranici (u novorozenců gestačního věku ≥ 38 týdnů). V prvním případě je třeba se vyvarovat rizika selhání léčby, ve druhém eventuálního rizika toxicity. Predikce individuálního dávkovacího režimu na základě kinetiky po první standardní dávce s cílem navodit baktericidní vrcholové koncentrace v ustáleném stavu (Cpeakss 6–10 mg/l) a bezpečné údolní koncentrace (Ctroughss < 2 mg/l) se shodovala s příslušnými Cpeakss stanovenými u 50% subjektů a ve 100% s kontrolou Ctroughss. Výsledky upozorňují na okolnosti, které vedou k variabilitě plazmatických koncentrací a k nespolehlivým predikcím plazmatických koncentrací účinků aminoglykosidů

v podmínkách daných kritickým onemocněním novorozenců v prvním týdnu života.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ 1A 8671-5/05.

Poděkování: týmu lékařů: MUDr. Vobruba, MUDr. Černá, MUDr. Kredba, MUDr. Srnský, MUDr. Sádlo, MUDr. Klement, MUDr. Lorenčík a všem sestřám JIRP Kliniky Dětského a dorostového lékařství VFN 1. lékařské fakulty Karlovy univerzity v Praze a Laboratoři klinické biochemie (Ing. Springer, MUDr. Barcalová) a mikrobiologie – týmu lékařů pod vedením prim. MUDr. Jedličkové, MUDr. Langerovi (sonografie ledvin), MUDr. Čunátovi (vyšetřování TOAE).

Literatura

1. García B, Barcia E, Pérez F, Molina IT. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature newborns. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(2): 372–379.
2. Glover ML, Shaffer CL, Rubino CM, Cuthrell C, Schoening S, Cole E, Potter D, Ransom JL, Gal P. A multicenter evaluation of gentamicin therapy in the neonatal intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2001; 21(1): 7–10.
3. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155(1): 93–99.
4. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155(1): 93–99.
5. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77(4): 657–662.
6. Moore RD, Smith CR, et al. Association of aminoglycoside plasma level with mortality. *J Infect Dis* 1984; 149: 448–458.
7. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the „therapeutic range“ of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992; 14(1): 320–339.
8. Hansen M, Christrup LL, Jarlov JO, Kampmann JP, Bonde J. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(6): 734–740.
9. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(3): 650–655.
10. Isemann BT, Kotagal UR, Mashni SM, Luckhaupt EJ, Johnson CJ. Optimal gentamicin therapy in preterm neonates includes loading doses and early monitoring. *Ther Drug Monit* 1996; 18(5): 549–555.
11. Allegaert KA. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates – A must? Abstracts (1 77). 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, August 29–September 1, 2007 Amsterdam, Netherlands.
12. Touw DJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Abstracts (1 78). 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, August 29–September 1, 2007 Amsterdam, Netherlands.
13. Narendra A, White MP, Rolton HA, Alloub ZI, Wilkinson G, McColl JH, Beattie J. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(3): F207–213.
14. Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Forster I, Blau N, Leumann E. Urinary saturation and nephrocalcinosis in pre-

term infants: effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child*. 1993; 69(3 Spec No): 299–303.

15. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004; 292(19): 2357–2365.

16. Young TE. Guidelines. In: Neofax book, Manual drug used in neonatal care, 20th ed., Montvale New Jersey, 2002.

17. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 Suppl 1: 355–435.

18. Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. A Lange medical book, 1993.

19. Guyton AC. The body fluid compartments: Extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema. In: Textbook of medical physiology 10th ed. 2000, 264–278 p.

20. Martínková J, Selke-Krulichová I. Nefrotoxické účinky aminoglykozidových antibiotik. *Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové* 2007; 52(3): 129–138.

21. Stavroulaki P, Vossinakos IC, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128(2): 150–155.

22. Rocha MJ, Almeida AM, Afonso E, Martins V, Santos J, Leitão F, Falcão AC. The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. *J Pharm Pharmacol*. 2000 Sep; 52(9): 1091–1097.

23. Martínková J, Chládková J, Kopecká J, Chládek J, Tilšer I, Marešová J, Pařízková E. Kinetika gentamycinu u nedonošených dětí s nízkou porodní hmotností v průběhu čtřech dnů postnatálního života. *Čs. Pediatr*. 47: 210–216, 1992.

24. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991; 115(6): 457–469.

25. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(14): 1135–1151.

26. van Lambalgen AA, Bronsveld W, van den Bos GC, Thijs LG. Distribution of cardiac output, oxygen consumption and lactate production in canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res*. 1984; 18(4): 195–205.

27. Flournoy DJ, Beller BK, Archer LT, et al. Relationship of serum gentamicin levels and methylprednisolone sodium su-

ccinate treatment in baboons challenged with *Escherichia coli* LD100. *Clin Ther* 1983; 5: 417–421.

28. Oparaoji EC, Cornwell EE 3rd, Hekmat E, Lum Cheong R, Adir JS, Siram S. Aminoglycoside volume of distribution in postoperative patients with septic shock. *Clin Pharm*. 1993; 12(2): 131–134.

29. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis*. 1984; 149(3): 443–448.

30. Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2000; 342(20): 1520–1522.

31. Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH. Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects. *Eur J Pediatr*. 2006; 165(12): 819–829.

32. Benet LZ, et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics eds. Gilman AG, Rall TW, Nies AS. Taylor P. 8th edition. New York. Pergamon Press, 1990: 1650–1735.

33. Miranda JC, Schimmel MM, James LS, Spinelli W, Rosen TS. Gentamicin kinetics in the neonate. *Pediatr Pharmacol* (New York). 1985; 5(1): 57–61.

34. Berger A, Kretzer V, Gludovatz P, Rohrmeister K, Prusa AR, Kohlhauser C. Evaluation of a netilmicin-loading dose in very low birthweight infants. *Biol Neonate*. 2003; 83(1): 25–29.

35. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*. 1984; 100(3): 352–357.

36. Mattie H, Craig WA, Pechère JC. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother*. 1989; 24(3): 281–293.

37. Semchuk W, Shevchuk YM, Sankaran K, Wallace SM. Prospective, randomized, controlled evaluation of a gentamicin loading dose in neonates. *Biol Neonate*. 1995; 67(1): 13–20.

38. Gal P, Ransom JL, Weaver RL. Gentamicin in neonates: the need for loading doses. *Am J Perinatol*. 1990; 7(3): 254–257.

39. Thingvoll ES, Guillet R, Caserta M, Diczko R. Observational trial of a 48-hour gentamicin dosing regimen derived from Monte Carlo simulations in infants born at less than 28 weeks' gestation. *J Pediatr*. 2008; 153(4): 530–534.

40. Humes HD, Weinberg JM, Knauss TC. Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 1982; 2(1): 5–29.

41. De Broe ME, Paulus GJ, Verpooten GA, Roels F, Buyskens N, Wedeen R, Van Hoof F, Tulkens PM. Early effects of genta-

micin, tobramycin, and amikacin on the human kidney. *Kidney Int*. 1984; 25(4): 643–652.

42. Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1975; 8(1): 58–62.

43. Jaresko GS, Boucher BA, Dole EJ, Tolley EA, Fabian TC. Risk of renal dysfunction in critically ill trauma patients receiving aminoglycosides. *Clin Pharm*. 1989; 8(1): 43–48.

44. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1994; 13(4): 207–234.

45. Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am*. 1995; 79(4): 761–787.

46. Avent ML, Kinney JS, Istre GR, Whitfield JM. Gentamicin and tobramycin in neonates: comparison of a new extended dosing interval regimen with a traditional multiple daily dosing regimen. *Am J Perinatol*. 2002; 19(8): 413–420.

47. van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999; 21(1): 63–73.

48. Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics*. 1998; 14(4): 385–394.

49. Pons G, Tréluyer JM, Dimet J, Merlé Y. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther Drug Monit*. 2002; 24(1): 9–14.

prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Karlova Univerzita v Praze, LF v Hradci Králové
Šimkova 870, 500 11 Hradec Králové 11
martinkova@lfhk.cuni.cz
