

Optimalizácia dávkovacích režimov gentamicínu u špecifických skupín pacientov a informácie o lieku

Mária Göböová^{1,2}, Magdaléna Kuželová²

¹Oddelenie klinickej farmakológie, Fakultná nemocnica Nitra

²Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Optimalizácia dávkovacích režimov aminoglykozidového antibiotika gentamicínu, minimalizuje riziko vzniku nežiaducich účinkov a maximalizuje jeho účinok. Práca poukazuje na skutočnosť, že o vhodných dávkovacích režimoch gentamicínu u špecifických skupín pacientov, u ktorých sa mení farmakokinetika, je nedostatok údajov v súhrnoch charakteristických vlastností lieku, a preto si vyžadujú individuálny prístup. Do špecifickej skupiny pacientov sme zaradili: dialyzovaných pacientov, pacientov s BMI nad 25 kg/m² a pacientov s vysokým klírens kreatinínu. Práve u týchto pacientov je tvorba individuálnych liečebných schém v rukách skúsených klinických farmakológov, ktorí po zhodnotení zdravotného stavu a laboratórnych vyšetrení vedú napomôcť v individualizácii farmakoterapie a navrhnúť spolu s klinickými farmaceutmi individuálny liečebný plán vrátane potreby monitorovania koncentrácie liečiva. Klinickí farmakológovia a klinickí farmaceuti u pacientov so zmenenou farmakokinetikou musia získavať údaje z aktuálnych vedeckých článkov a opierať sa o výsledky monitorovania hladín gentamicínu. Iba zbieraním týchto údajov môže dôjsť k následnému doplneniu informácie o liečive aj v súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

Kľúčové slová: gentamicín, súhrn charakteristických vlastností lieku, terapeutické monitorovanie hladín.

Optimisation of dosage regimens of gentamicin on specific patient groups and information about drug

Optimisation of dosage regimens of aminoglycoside antibiotic of gentamicin minimises adverse events and maximises therapeutic effects. The paper refers to the fact that there is not enough data in the Summary of Product Characteristics on specific patients with altered pharmacokinetic and therefore require individual approach. The specific group of patients includes: dialysed patients, patients with BMI above 25 kg/m² and patients with augmented renal clearance. Creation of individual treatment scheme for these patients is in hands of skilled clinical pharmacologists who after evaluation of health status and laboratory examinations can contribute to individualization of pharmacotherapy and together with clinical pharmacist suggest individual treatment plan including therapeutic drug monitoring. In patients with altered pharmacokinetics, clinical pharmacologists and clinical pharmacists have to collect information from the latest scientific publications and utilize results from gentamicin levels monitoring. Collection of these data is essential for updated information on drug also in summary of product characteristics.

Key words: gentamicin, Summary of Product Characteristics, therapeutic drug monitoring.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 98–101

Úvod

Aminoglykozidy patria medzi antibiotiká, ktorých účinok sa zvyšuje so stúpajúcou koncentráciou zhruba až do 100 násobku minimálnej inhibičnej koncentrácie, obmedzením ich použitia sú závažné nežiaduce účinky (1). Signifikantný postantibiotický efekt je ich ďalšou farmakodynamickou vlastnosťou (2). Aminoglykozidové antibiotiká sú dôležitou súčasťou terapie závažných hlavne gramnegatívnych infekcií.

Gentamicín, aminoglykozidové antibiotikum II. generácie, si stále udržuje miesto v klinickej praxi. Vďaka svojej účinnosti a nízkej cene bude aj naďalej súčasťou antiinfekčnej terapie. Optimalizáciou dávkovacích režimov gentamicínu sa snažíme minimalizovať riziko vzniku nežiaducich účinkov a maximalizovať jeho účinok. Problémy s voľbou vhodného dávkovacieho režimu sú hlavne u špecifických skupín pacientov ako sú dialyzovaní pacienti, pacienti s BMI nad

25 kg/m² a pacienti s vysokým klírens kreatinínu (ClCr), o ktorých je málo údajov v súhrnoch charakteristických vlastností lieku (SPC).

Dialyzovaní pacienti Peritoneálna dialýza

Peritonitída je závažnou komplikáciou peritoneálnej dialýzy (PD) (3). Býva často dôvodom využitia hemodialýzy miesto PD (4). Antibiotiká, ktoré sa používajú pri liečbe peritonitídy, sa môžu podávať intraperitoneálne, intravenózne alebo orálne. V praxi sa preferuje intraperitoneálne podávanie. Touto cestou podania sa dosiahne maximálna koncentrácia antibiotika v mieste zápalu (5). Antibiotiká sa pridávajú do dialyzačného roztoku, ktorý musí byť s nimi kompatibilný (6, 7). Absorpcia a klírens intraperitoneálne podávaných liekov nie sú dobre popísané, zvlášť pri patologických procesoch ako je zápal a infekcia (8). Podľa Sheimina a spoluautorov sa gentamicín neodpor-

úča používať u pacientov na peritoneálnej dialýze s reziduálnymi renálnymi funkciami z dôvodu rizika ďalšieho zhoršenia stavu (9). Novšie štúdie však ukázali, že krátkodobé podávanie aminoglykozidových antibiotík (7–10 dní) je bezpečné (10).

Dávky gentamicínu pri peritoneálnej dialýze: Podľa odporúčaní International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) sa gentamicín podáva počas intermitentnej dialýzy v dávke 0,6 mg/kg telesnej hmotnosti. Počas kontinuálnej dialýzy je nárazová dávka 8 mg/l a udržiavacia dávka 4 mg/l dialyzačného roztoku (3). V SPC platnom v Slovenskej a Českej republike sú informácie o dávke pri peritoneálnej dialýze rozdielne. V praxi sa nefrológovia opierajú o spomínané medzinárodné odporúčania.

Hemodialýza

Podľa U.S. Renal data System sú u hemodialyzovaných pacientov infekcie príčinou nielen

Informácia o dávke gentamicínu pri peritoneálnej dialýze v SPC platnom v Slovenskej republike:

SPC 1: Pri peritoneálnej dialýze sa 10 mg gentamicínu pridá do 2 litrov dialyzačného roztoku.

SPC 2: Táto informácia nie je uvedená v SPC o gentamicíne od iného výrobcu (11).

Informácia o dávke gentamicínu pri peritoneálnej dialýze v SPC platnom v Českej republike:

SPC 1: Pri peritoneálnej dialýze má byť do 2 l dialyzačného roztoku dán 1 mg gentamicínu.

SPC 2: V SPC o gentamicíne od iného výrobcu táto informácia chýba (12).

morbidity, ale aj mortality (13). U týchto pacientov sa popisuje bakteriemia. Febrilní pacienti s bakteriemiou na hemodialýze (HD) sa často liečia empiricky, súčasťou antibiotických kombinácií býva aj gentamicín (14). Gentamicín a ostatné aminoglykozidové antibiotiká majú úzku terapeutickú šírku. Optimalizácia terapie a minimalizácia rizika toxicity týchto antibiotík na reziduálne renálne funkcie a vestibulárny aparát sú veľmi dôležité u pacientov s renálnym zlyhaním, ktorí sú vystavení ich dlhšej expozícii. Dosiahnuť to však nie je jednoduché u pacientov na hemodialýze (13, 15). Farmakokinetické parametre sú u pacientov na intermitentnej hemodialýze veľmi variabilné. Odstránenie gentamicínu za pomoci dialyzačného prístroja závisí od permeability membrány, dĺžky dialýzy, charakteristiky dialyzačného procesu a charakteristiky pacienta.

Odporúčania pre dávkové režimy gentamicínu navrhujú podať polovicu konvenčnej dávky po dialýze alebo počas posledných 30 až 60 minút hemodialýzy (16, 17). Žiadne údaje nedefinujú vhodné vrcholové a reziduálne koncentrácie u dialyzovaných pacientov. Sowinski a spolu-

autori vo svojej práci navrhujú podanie vyššej dávky aminoglykozidových antibiotík (4–2,75 mg/kg telesnej hmotnosti) 1 hodinu pred dialýzou, ktorá by pravdepodobne viedla k vyššiemu účinku v dôsledku dosiahnutia vyšších vrcholových koncentrácií a menšej toxicity ako dávka podaná po dialýze (13). Štúdie by mali v budúcnosti vyhodnotiť efektívnosť podania dávky aminoglykozidových antibiotík pred dialýzou a prepracovať tradičný koncept konvenčného podávania aminoglykozidových antibiotík po dialýze (2, 13). Monitorovanie plazmatických koncentrácií gentamicínu u pacientov s renálnym zlyhaním nám umožňuje vyhnúť sa nežiaducej kumulácii liečiva a minimalizovať jeho toxicitu (8).

Pacienti s nadváhou a obézni pacienti

Dávkovacie režimy aminoglykozidových antibiotík sa určujú podľa celkovej hmotnosti pacienta a obličkových funkcií. Avšak určiť vhodnú dávku pre obéznych pacientov a pacientov s nadváhou je komplikovanejšie (18). Nadbytočné tukové tkanivo sa môže správať

ako rezervoár aminoglykozidových antibiotík po jednorazovej dávke a môže sa saturovať počas viacnásobného podávania. Obézni pacienti sú často vylúčení aj z klinických štúdií (19).

Obezita je definovaná percentuálne vysokým nadbytkom tukového tkaniva. Pri obezite je BMI (body mass index) nad 30 kg/m² (20). **Nadváha** je definovaná ako zvýšená telesná hmotnosť oproti štandardnej hmotnosti vzhľadom k výške. Nadváhu definuje BMI v rozpätí od 25 – 29,9 kg/m². Distribučný objem a klírens je signifikantne väčší u obéznych pacientov (21). Obezita sa spája s glomerulárnou hyperfiltráciou, zatiaľ čo vplyv obezity na tubulárnu sekréciu nie je dostatočne známy (22). Dávkové režimy sa často opierajú o hodnotu klírens kreatinínu (ClCr), ktorá vychádza z Cockcroft – Gaultovej rovnice (23). Obezita je jedným z faktorov, ktorý ovplyvňuje aj odhad klírens kreatinínu podľa Cockcrofta a Gaulta (24). Ak by sa použila u obéznych pacientov v tejto rovnici celková telesná hmotnosť (TBW), mohol by byť výsledok skreslený (23). Obézni pacienti môžu mať viac svalovej hmoty ako predpokladá **ideálna hmotnosť** (IBW), ktorej výpočet vychádza z výšky (tabuľka 1).

V praxi sa preferuje použitie ideálnej hmotnosti pred celkovou telesnou hmotnosťou (TBW). Najpresnejšie je použitie upravenej telesnej hmotnosti (ABW), ktorá vychádza z IBW a TBW: $ABW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$ (24, 25).

Výpočet podľa Cockcrofta a Gaulta sa považuje za zastaraný a namiesto toho sa odporúča výpočet podľa Leveyho rovníc označované ako MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Rovnice MDRD neberú do úvahy hmotnosť a dávajú nižšie hodnoty ako rovnica Cockcrofta a Gaulta (26). Táto rovnica zahŕňa hladinu sérového kreatinínu, vek, pohlavie a rasu. Neuskutočnili sa však rozsiahlejšie štúdie s obéznymi pacientmi (23).

Konvenčné dávky gentamicínu majú podľa rôznych odporúčaní nasledujúce hodnoty. Za predpokladu normálnych hodnôt klírens kreatinínu je podľa odporúčaní National Health Service (NHS) vo Veľkej Británii štandardná dávka gentamicínu pre profylaxiu 3 mg/kg telesnej hmotnosti a štandardná denná terapeutická dávka 5 mg/kg telesnej hmotnosti, u septických pacientov je odporúčanou dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti (27, 28). Pri obličkovej nedostatočnosti sa dávky upravujú podľa hodnôt klírensu kreatinínu znížením jednotlivých dávok alebo predĺžením dávkového intervalu. U obéznych pacientov sa používa na výpočet dávky upravená telesná hmotnosť podľa vyššie uvedených vzťahov alebo ideálna telesná hmotnosť (24).

Informácia o dávke gentamicínu po hemodialýze v SPC platnom v Slovenskej republike:

Na konci hemodialýzy sa má podať 1–1,5 mg gentamicínu na kg telesnej hmotnosti. Informácia o hemodialýze od iného výrobcu gentamicínu: Gentamicín je dialyzovateľný. V prípade 4–5 hodinovej hemodialýzy je očakávaná 50%–60% redukcia koncentrácie a v prípade 8–12 hodinovej hemodialýzy je očakávaná 70%–80% redukcia koncentrácie. Dávkovanie musí byť individuálne upravené po každej dialýze v závislosti od koncentrácie gentamicínu v sére v tom čase. Normálne odporúčaná dávka po dialýze je 1–1,7 mg/kg telesnej hmotnosti.

Informácia o dávke gentamicínu po hemodialýze v SPC platnom v Českej republike: Informácia je zhodná s informáciou slovenského ŠÚKLu.

Tabuľka 1. Výpočet ideálnej hmotnosti

Výpočet ideálnej hmotnosti pre mužov	Výpočet ideálnej hmotnosti pre ženy
$IBW (kg) = 50 + (0,9 (výška - 152))$	$IBW (kg) = 45,5 + (0,9 (výška - 152))$

Informácia o dávke gentamicínu pre obéznych pacientov v SPC platnom v Slovenskej republike:

SPC 1: Zvyčajná denná dávka gentamicínu u pacientov s mierne závažnou infekciou je 3 mg/kg telesnej hmotnosti, podaná intramuskulárne alebo intravenózne, rozdelená do 1–3 dávok. Zvyčajná dávka u pacientov s telesnou hmotnosťou > 60 kg s normálnou renálnou funkciou je 80 mg každých 8 hodín. Pri ťažkých infekciách sa dávka zvýši na 5 mg/kg denne. Revízia textu sa uskutočnila v roku 2009.

SPC 2: Informácia o dávkach gentamicínu od iného výrobcu, ktorého SPC je aktualizované v roku 2012 už poskytuje údaje aj o obéznych pacientoch a vyššej dennej dávke. Odporúčaná denná dávka u mladistvých a dospelých s normálnou funkciou obličiek je 3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti na deň vo forme 1 (preferované) alebo v 2 jednorazových dávkach. Maximálna denná dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti je určená na liečbu závažných infekcií a v prípade relatívne slabšej citlivosti patogénu. Pre obéznych pacientov je počiatková dávka odvodená od ideálnej telesnej hmotnosti, ku ktorej sa prirátá 40 % nadváhy (11).

Informácia o dávke gentamicínu pre obéznych pacientov v SPC platnom v Českej republike

SPC 1: Obvyklá denná dávka gentamicínu býva 3 mg/kg telesnej hmotnosti, prípadne až 5 mg/kg telesnej hmotnosti, podaná intramuskulárne alebo intravenózne v 1 až 3 jednotlivých dávkach. Obvyklé dávkovanie u pacientů s hmotnosťou vyšší než 60 kg a s normální funkcí ledvin je 80 mg každých 8 hodin. Revízia textu bola v roku 2008. SPC 2: Informácia o dávkach gentamicínu od iného výrobcu, ktorého oficiálna registrovaná informácia je aktualizovaná v roku 2008 je identická s informáciou slovenského ŠÚKLu aj s informáciou o dávke pre obéznych pacientov (12).

Informácie o dávke gentamicínu pre pacientov s vysokou hodnotou renálneho klírensu v SPC: O úprave dávkových režimov pre pacientov so zvýšeným renálnym klírens v SPC nie sú žiadne údaje. Uvádza sa iba informácia o pacientoch s rozsiahlymi popáleninami, ktorým sa neodporúča podávať gentamicín jednorázovo (11, 12).

Pacienti s vysokou hodnotou renálneho klírensu

Zvýšený renálny klírens (augmented renal clearance – ARC) sa popisuje ako zvýšená renálna eliminácia, ktorá sa často vyskytuje u kriticky chorých pacientov. Príčinou tohto procesu je pravdepodobne odpoveď na infekciu a zápal, zaťaženie tekutinami a použitie vazoaktívnych látok, ktoré vyúsťuje do zvýšenej srdcovej činnosti, k zvýšenému renálnemu prietoku krvi a následne k vyššej glomerulárnej filtrácii. Z farmakokinetického hľadiska zvýšený renálny klírens vedie k zvýšenej renálnej eliminácii a k subterapeutickým plazmatickým hladinám liekov. Dokonca u pacientov s normálnym klírensom kreatinínu sa môže prejaviť zvýšená glomerulárna filtrácia (29). Napriek limitáciám zostáva hodnota klírensu kreatinínu vhodnou metódou hodnotenia glomerulárnej filtrácie u kriticky chorých pacientov so zvýšeným klírensom ako sú pacienti s popáleninami, sepsou, po operáciách a úrazoch (30, 31).

Súčasný poznatky predpokladajú, že u mladých pacientov bez existujúcej komorbidity alebo orgánovej dysfunkcie, ktorí sú hospitalizovaní pre traumy, sa prejaví zvýšený renálny klírens. V literatúre sa tomuto problému venuje malá pozornosť. Nie je konsenzus, ktorý určuje hornú hranicu normálnych hodnôt. V práci Baptistu, a spol. sa považuje za zvýšený klírens kreatinínu hodnota nad 130 ml/min/1,73 m² (32). Udy, a spol. vo svojej práci definujú zvýšený klírens kreatinínu nad 150 ml/min/1,73 m² u žien a 160 ml/min/1,73 m² u mužov (31). So stúpajúcim počtom údajov o subterapeutických koncentráciách liekov u kriticky chorých pacientov so zvýšeným renálnym klírensom sa uvažuje o alternatívnych dávkových režimoch, ktoré by viedli k úspešnej antibakteriálnej liečbe a k redukcii vzniku rezistencie (30). Dosiahnuť optimálne koncentrácie liekov u pacientov s vysokou hodnotou renálneho klírensu empirickými dávkovými režimami je veľmi nepravdepodobné. Viedli by k nesprávnej liečbe. Postupné získavanie údajov o zvýšenej hodnote renálneho klírensu si vyžaduje určenie nových alternatívnych dávkových schém na základe klinického skúšania (29).

Patologické procesy prebiehajú u pacientov s popáleninami v 2 fázach. V druhej metabolickej fáze sa zvyšuje srdcová činnosť a prietok krvi obličkami. Aminoglykozidové antibiotiká sú vďaka svojmu spektru účinku súčasťou antibiotických kombinácií u kriticky chorých pacientov. Klírens

kreatinínu úzko koreluje s ich renálnou elimináciou. Weinbren vo svojej práci navrhuje u pacientov s popáleninami individuálne dávkové režimy gentamicínu s iniciálnou dávkou 5 mg/kg telesnej hmotnosti pravidelným monitorovaním hladín gentamicínu aj po 7 hodinách od podania. Ak je hladina gentamicínu po 7 hodinách pod 1 mg/l, tak sa môže podať ďalšia dávka gentamicínu (33).

Význam monitorovania terapeutických hladín aminoglykozidových antibiotík u špecifických skupín pacientov

Aminoglykozidové antibiotiká sú malé hydrofilné molekuly s distribučným objemom podobným objemu extracelulárnej tekutiny a klírensom proporcionálnym ku glomerulárnej filtrácii (34).

Meranie koncentrácií aminoglykozidových antibiotík v sére sa používa na individualizáciu dávkových režimov s cieľom dosiahnuť optimálne terapeutické rozpätie tak rýchlo ako je to možné (35). Terapeutické monitorovanie hladín (Therapeutic drug monitoring – TDM) maximalizuje terapeutický benefit, minimalizuje toxicitu a zlepšuje kompliance pacienta k dávkovaciemu režimu (36).

Dialyzovaní pacienti sa často liečia gentamicínom. Monitorovanie hladín gentamicínu u pacientov s renálnym poškodením umožňuje vyhnúť sa akumulácii gentamicínu a následnej toxicite (8).

Obézni pacienti majú väčší distribučný objem a klírens. Farmakokinetika aminoglykozidových antibiotík je u týchto pacientov zmenená. Dosiahnutie maximálne účinných koncentrácií býva u týchto pacientov často problémom. Z týchto dôvodov má monitorovanie hladín u obéznych pacientov svoj význam (37, 21).

Pacienti s vysokou hodnotou renálneho klírensu môžu pri liečbe liekmi, ktoré sa vylučujú obličkami ako je aj gentamicín, dostávať neadekvátne dávky. Pre týchto pacientov sa ešte neustanovili dávkovacie schémy, a tak terapeutické monitorovanie hladín je nevyhnutnou súčasťou v optimalizácii dávkovacích režimov (31).

Záver

Práca poukazuje na to, že SPC gentamicínu nie sú dostačujúce pre racionálne dávkovanie všetkých pacientov. Klinickí farmakológovia a klinickí farmaceuti musia pri optimalizácii dávok gentamicínu najmä u špecifických skupín pacientov so zmenenou farmakokinetikou získavať relevantné údaje z aktuálnych vedeckých článkov a využí-

vať výsledky monitorovania hladín gentamicínu. TDM umožní personalizovať dávku gentamicínu s cieľom dosiahnuť želaný terapeutický účinok, minimalizovať možnosť vzniku toxicity a rezistencie.

Literatúra

1. Šedivý J, Jedličková A, Černá O. Význam dávkového intervalu pri liečení time-dependentnými antibiotikami (příklady terapeutického monitorování). *Klin Farmakol Farm* 2007; 21: 99–102.
2. Nyak-Rao S. Aminoglycoside use in renal failure. *Indian J Nephrol* 2010; 20: 121–124.
3. Kam-Tao Li P, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson DW, Kuijper EJ, Lye WC, Salzer W, Schaefer F, Struijk DG. ISPD/Guidelines/Recommendations. Peritoneal dialysis – related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393–423.
4. Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29: 297–302.
5. Kuijper EJ, Bailie GR, Li PK, Lye WC, Mujais S, et al. Peritoneal dialysis – related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107–131.
6. Roberts DM, Fernando G, Singer RF, Kennedy KJ, Lawrence M, Talaulikar G. Antibiotic stability in commercial peritoneal dialysis solutions: influence of formulation, storage and duration. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3344–3349.
7. de Vin F, Rutherford, Faict D. Intraperitoneal administration of drugs in peritoneal dialysis patients: A review of compatibility and guidance for clinical use. *Perit Dial Int* 2009; 29: 5–15.
8. Ranganathan D, Varghese JM, Fasset G, Lipman J, D'Intini V, Healy H, Roberts JA. Optimising intraperitoneal gentamicin dosing in peritoneal dialysis patients with peritonitis (GIPD) study. *BMC Nephrology* 2009; 10: 1–6.
9. Shemin D, Maaz D, St Pierre D, Kahn SI, Chazan JA. Effect of aminoglycoside use on residual renal function. *Amer J Kidney Dis* 1999; 34: 14–20.
10. Baker RJ, Senior H, Clemenger M, Brown EA, Baker RJ. Empirical aminoglycosides for peritonitis do not affect residual renal function. *Amer J Kidney Dis* 2003; 41: 670–675.
11. www.sukl.sk.
12. www.sukl.cz.
13. Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 355–361.
14. Krol V, Cunha BA, Schoch P, Klein NC. Appropriateness of empiric gentamicin and vancomycin therapy for bacteremias in chronic dialysis outpatient units in the era of antibiotic resistance. *J Chemother* 2006; 18: 490–493.
15. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–12.
16. Aronoff GR, Bennett WM, Burns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, et al. Drug prescribing in renal failure: Dosing guidelines for adults and children, 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians 2007.
17. Mohamed OHK, Wahba IM, Watnick S, Earle SB, Bennett WM, Ayres JW, Munar MY. Administration of tobramycin in the beginning of the hemodialysis session: A novel intradialytic dosing regimen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 694–699.
18. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4006–4011.
19. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 27–36.
20. Varon J, Marik P. Management of the obese. Critically ill patient. *Crit Care Clin* 2001; 17: 187–200.
21. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 643–647.

22. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 642–648.
23. Pai MP, Barden DT. Estimating pharmacokinetic variables in obese patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1081–1091.
24. Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. 4th edition Bethesda, Maryland: American Society Health – System Pharmacists, Publishing, 2008: 11–17.
25. Leader WG, Tsubaki T, Chandler MH. Creatinine – clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 1994; 51: 2125–2130.
26. Rácz O, Lepej J, Lepejová K, Mocnejová I, Fedorová E. Je stanovenie glomerulárnej filtrácie naozaj také jednoduché? *Labor Aktuell* 2010; 4: 7–13.
27. www.ruh.nhs.uk Royal United Hospital Bath NHS 2010.
28. www.gp.westernsussexhospitals.nhs.uk Guideline for prescribing gentamicin to adults, Western Sussex Hospital NHS august 2011.
29. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–543.
30. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 1–16.
31. Udy A, Boots R, Senthuran S, Stuart J, RN, Deans R, Lassig-Smith M, Lipman J. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2010; 111: 1505–1510.
32. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, Lipman J. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011; 15: R139.
33. Weinbren MJ. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patient. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 319–327.
34. Kirkpatrick CM, Dufull SB, Begg EJ. Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 637–643.
35. Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 803–814.
36. Connors JE, DiPiro JT, Sisley JF. Use of serum drug concentrations in surgical patients. *Am J Surg* 1988; 156: 68–76.
37. Roberts JA, Norris R, Paterson L, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73: 27–36.

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 21. 6. 2012

PharmDr. Mária Göböová

Oddelenie klinickej farmakológie, FN Nitra

Špitálska 6, 950 01 Nitra

goboova@fnnitra.sk
