

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**MUDr. Pavla Pokorná**

**2014**

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program:  
**Lékařská farmakologie**

Název práce (česky):

**Kineticky řízená léčba gentamicinem  
u septických novorozenců v prvním týdnu života**

Název práce (anglicky):

**Kinetically guided therapy with gentamicin  
In neonates with sepsis during the first week of life**

Titul, jméno, příjmení autora:  
**MUDr. Pokorná Pavla**

Školitel: **Doc. Ing. Jaroslav Chládek PhD**  
Školitel konzultant: **Prof. MUDr. Jiřina Martínková CSc.**

**Hradec Králové, 2014**

**Obhajoba dne: .....**

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, dne 29. 05. 2014**

# PODĚKOVÁNÍ

**Tato práce vznikla jedině díky spolupráci a podpoře týmu spolupracovníků, kterým bych ráda touto cestou poděkovala:**

- *školitelům* - prof. MUDr. Jiřině Martínkové, CSc. a doc. Ing. Jaroslavu Chládkovi, PhD za odborné vedení postgraduálního studia v oboru klinické farmakologie.
- prof. MUDr. Vladimíru Geršlovi, CSc., předsedovi Oborové rady klinické farmakologie za vytvoření podmínek postgraduálního studia.
- *vedení na pracovišti* KDDL VFN a JIRP KDDL VFN a I. LF UK Praha - prof. MUDr. Jiřímu Zemanovi, DrSc. doc. MUDr. Jozefu Hozovi, CSc. a MUDr. Václavu Vobrubovi, PhD, za významnou podporu, bez které by tato práce nevznikla.
- *kolegům a zdravotním sestřám* na pracovišti JIRP KDDL VFN a I. LF UK Praha za spolupráci a nadšení, bez kterého by tato práce nebyla v klinické praxi uskutečnitelná. Jmenovitě (dle abecedy): Mgr. Martina Bašková, MUDr. Olga Černá, MUDr. Karolína Hronová MUDr. Linda Hřídlová, MUDr. Jan Hřídel, MUDr. Petr Klement PhD, MUDr. Václav Kredba CSc., MUDr. David Lorenčík, MUDr. Rut Nečasová, MUDr. Pavel Srnský a MUDr. Šárka Studená.
- všem *dalším spolupracovníkům* Katedry farmakologie, biofyziky Lékařské fakulty LF UK v Hradci Králové, biochemie a mikrobiologie VFN a I. LF UK Praha, jmenovitě statistikům Mgr. Ivě Selke-Krulichové, PhD, Mgr. Jiřímu Záhorovi, PhD a Mgr. Lence Blažkové (Posch), postgraduální studentce I. LF UK Praha, prim. MUDr. Václavě Adámkové a týmu Ústavu mikrobiologie a Ing. Drahomíře Springer z Ústavu biochemie VFN a I. LF UK Praha.

Poděkování patří také sekretářce paní Haně Kalhousové za pomoc při finálním zpracování rešerše a disertační práce postgraduálního studia.

Ve finálním zpracování bylo použito výsledků a matematického zpracování výsledků spolupracovníků se svolením obou odborných školitelů a týmu spoluautorů této práce.

Motto mého postgraduálního studia:  
„Tí všichni jsou pro mne motivací pokračovat v začátku...“

věnováno rodině, přátelům  
a mým učitelům

# OBSAH

<b>1.</b>	<b>ÚVOD</b>	<b>11</b>
1.1	AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA VE 21. STOLETÍ -modelové léčivo gentamicin	11
1.2	ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK - modelové léčivo gentamicin	12
1.2.1	HISTORIE	
1.2.2	CHEMICKÉ SLOŽENÍ	
1.2.3	MECHANIZMUS ÚČINKU	
1.2.4	ANTIMIKROBIÁLNÍ SPEKTRUM	
1.2.5	KLINICKÉ POUŽITÍ V SEPSI - obecně	
1.2.6	KLINICKÉ POUŽITÍ V SEPSI - u novorozenců	
1.3	FARMAKOKINETIKA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK - modelové léčivo gentamicin	16
1.3.1	ABSORPCE	
1.3.2	DISTRIBUCE	
1.3.3	ELIMINACE	
1.3.4	FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY - u dospělých	
1.3.5	FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY - u novorozenců	
1.4	FARMAKODYNAMIKA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK -modelové léčivo gentamicin	21
1.4.1	ÚČINNOST A BEZPEČNOST	
1.4.2	TERAPEUTICKÉ OKNO - obecně	
1.4.3	TERAPEUTICKÉ OKNO - u novorozenců	
1.5	TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ LÉČIV (TDM) - modelové léčivo gentamicin	26
1.5.1	TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ LÉČIV - obecně	
1.5.2	PRINCIPY PREDIKCE DÁVKOVÁNÍ - obecně	
1.5.3	PRINCIPY PREDIKCE DÁVKOVÁNÍ - aminoglykosidová antibiotika	
1.5.4	TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ GENTAMICINU - MW PHARM	
1.5.5	TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ GENTAMICINU - v ČR 2005 - retrospektivní dotazníková studie	

1.6	TOXICITA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK - modelové léčivo gentamicin	36
1.6.1	NEFROTOXICITA – obecně	
1.6.1.1	ČASNÁ NEFROTOXICITA - obecně	
1.6.1.2	POZDNÍ NEFROTOXICITA - obecně	
1.6.2	NEFROTOXICITA - u novorozenců	
1.6.2.1	ČASNÁ NEFROTOXICITA - u novorozenců	
1.6.2.2	POZDNÍ NEFROTOXICITA - u novorozenců	
1.6.3	OTOTOXICITA - obecně	
1.6.4	OTOTOXICITA - u novorozenců	
1.7	KOVARIÁTY FARMAKOKINETIKY A FARMAKODYNAMIKY - modelové léčivo gentamicin u novorozence	47
1.7.1	RŮST A VÝVOJ (MATURACE)	
1.7.2	RENÁLNÍ FUNKCE A DYSFUNKCE	
1.7.3	SEPSE A MULTIORGÁNOVÉ SELHÁNÍ	
1.7.4	PERZISTUJÍCÍ DUCTUS ARTERIOSUS, IBUPROFEN	
1.7.5	PERINATÁLNÍ ASFYXIE, ŘÍZENÁ HYPOTERMIE	
<b>2.</b>	<b>CÍLE</b>	71
<b>3.</b>	<b>METODIKA</b>	72
3.1	ČASOVÝ HARMONOGRAM	72
3.2	SOUBOR NEMOCNÝCH, STATISTICKÁ ANALÝZA	76
3.2.1	DEMOGRAFICKÁ CHARAKTERISTIKA SOUBORU	
3.2.2	TERAPEUTICKÝ REŽIM	
3.2.3	KINETICKY ŘÍZENÁ LÉČBA (KINETICALLY GUIDED THERAPY)	
3.2.4	KOMORBIDITY A JEJICH HODNOCENÍ	
3.2.5	TOLERABILITA LÉČBY A JEJÍ HODNOCENÍ	
3.2.6	STATISTICKÁ ANALÝZA	
<b>4.</b>	<b>VLASTNÍ VÝSLEDKY</b>	83
4.1	ČASOVÝ HARMONOGRAM	83
4.2	SOUBOR NEMOCNÝCH, STATISTICKÁ ANALÝZA	83

4.2.1	DEMOGRAFICKÁ CHARAKTERISTIKA SOUBORU	
4.2.2	TERAPEUTICKÝ REŽIM	
4.2.3	KINETICKY ŘIZENÁ LÉČBA (KINETICALLY GUIDED THERAPY)	
4.2.4	KOMORBIDITY A JEJICH HODNOCENÍ	
4.2.5	TOLERABILITA LÉČBY A JEJÍ HODNOCENÍ	
<b>5.</b>	<b>DISKUZE</b>	<b>125</b>
	-modelové léčivo gentamicin u novorozence	
5.1	KINETICKY ŘIZENÁ LÉČBA (KINETICALLY GUIDED THERAPY)	126
5.2	SROVNÁVACÍ ANALÝZA VLIVU KOVARIÁT NA FARMAKOKINETIKU/ FARMAKODYNAMIKU (PK/PD)	129
5.3	TOLERABILITA LÉČBY	133
5.4	ANALÝZA VLIVU KOVARIÁT NA TOLERABILITU LÉČBY	138
<b>6.</b>	<b>ZÁVĚRY</b>	<b>140</b>
<b>7.</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA</b>	<b>142</b>
<b>8.</b>	<b>PŘÍLOHY</b>	<b>149</b>



## POUŽITÉ ZKRATKY

AH aktuální hmotnost  
AMG aminoglykosidy  
ABR acidobazická rovnováha  
AS skóre hodnocené podle Apgarové  
ARF akutní renální selhání (acute renal failure)  
AKI akutní renální dysfunkce (acute renal injury)  
AUC plocha pod koncentrační křivkou (area under the curve)  
BAEP sluchové evokované potenciály (brain otoacoustic evoked potentials)  
BIPAP bifázická umělá plicní ventilace pozitivním přetlakem (biphasic positive airway pressure ventilation)  
BSI infekce krevního oběhu (bloodstream infection)  
 $C_{peak}/MIC$  poměr vrcholové koncentrace/minimální inhibiční koncentraci  
 $C_{peak}$  vrcholová koncentrace  
 $C_{peak,1}$  (1) vrcholová koncentrace 1 hodinu od začátku první infúze  
 $C_{peak,4}$  (4) vrcholová koncentrace 1 hodinu od začátku čtvrté infúze  
 $C_{peakSS}$  vrcholová koncentrace v rovnovážném stavu (steady state)  
 $C_{peak} - C_{trough}$  terapeutický rozsah plazmatických koncentrací (terapeutické okno)  
 $C_{trough}$  údolní koncentrace  
 $C_{trough,1}$  (1) údolní koncentrace 0,5 hodiny před podáním druhé infúze  
 $C_{trough,3}$  (3) údolní koncentrace 0,5 hodiny před podáním čtvrté infúze  
 $C_{troughSS}$  údolní koncentrace v rovnovážném stavu (steady state)  
 $C_{pl}$  plazmatická koncentrace  
 $C_{pl,ss}$  plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu (steady state)  
CL (nebo Cl) clearance  
CLA-BSI infekce krevního oběhu asociována centrálním žilním katetrem (central line-associated bloodstream infection)  
 $CL_1$  (nebo  $Cl_1$ ) clearance gentamicinu odhadnutá po první dávce  
 $CL_{Ge}$  (nebo  $Cl_{Ge}$ ) clearance gentamicinu  
 $CL_{Ge1}$  (nebo  $Cl_{Ge1}$ ) clearance gentamicinu odhadnutá po první dávce gentamicinu  
 $CL_{inulin}$  (nebo  $Cl_{inulin}$ ) clearance inulinu  
 $CL_{krea}$  (nebo  $Cl_{krea}$ ) clearance kreatininu  
CLS kapilární leak syndrom  
CPB cardiopulmonary bypass  
CRP reaktivní protein C  
CTV celková tělesná voda  
CTT celková tělesná tekutina  
ECHO echokardiografie  
ECMO extrakorporální membránová oxygenace  
ECT extracelulární tekutina  
ECV extracelulární voda  
EF-Na nebo FE-Na exkreční frakce natria (sodík)  
EF-Mg nebo FE-Mg exkreční frakce magnézia (hořčík)  
EF-P nebo FE-P exkreční frakce fosforu  
EF-Ca nebo FE-Ca exkreční frakce kalcia (vápník)  
EF-K nebo FE-K exkreční frakce kalia (draslík)  
GV gestační věk  
GT gestační týden  
GFR glomerulární filtrace  
HFOV vysokofrekvenční oscilační ventilace (high frequency oscillatory ventilation)  
HT hypotermie (řízená hypotermie)

ICT intracelulární tekutina  
ICV intracelulární voda  
i. m. intramuskulární  
I/T index (poměr) nezralých a zralých neutrofilů  
i. v. intravenózní  
IUGR růstová retardace plodu a novorozence (intrauterine growth retardation)  
MIC minimální inhibiční koncentrace (minimal inhibitory concentration)  
MODS syndrom multiorgánové dysfunkce (multiorgan dysfunction syndrome)  
MAP střední arteriální tlak (mean arterial pressure)  
NCPAP nazální kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (nasal continuous positive airway pressure)  
NO oxid dusnatý  
OAE otoakustické emise (otoacoustic emission)  
PA perinatální asfyxie  
PDA perzistující ductus arteriosus (persistent ductus arteriosus)  
PD farmakodynamika (pharmacodynamics)  
PCV postkoncepční věk  
PH porodní hmotnost  
PICC-BSI infekce krveního oběhu asociovaná periferně zavedeným centrálním žilním katetrem (peripherally inserted central venous catheter)  
PK farmakokinetika (pharmacokinetics)  
PK/PD farmakokinetika/farmakodynamika (pharmacokinetics/ pharmacodynamics)  
PMV postmenstruační věk  
PNV postnatální věk  
RFI index pro postižení ledvin (renal failure index)  
SF srdeční frekvence  
S-Na sérová koncentrace natria (sodík)  
S-K sérová koncentrace kalia (draslík)  
S-Ca sérová koncentrace kalcia (vápník)  
S-P sérová koncentrace fosforu  
S-Mg sérová koncentrace magnézia (hořčík)  
S-krea sérová koncentrace kreatininu  
S-urea sérová koncentrace močoviny (urea)  
 $t_{1/2}$  biologický poločas  
TDM terapeutické monitorování léčby (therapeutic drug monitoring)  
TOAE tranzitorní otoakustické emise  
TK krevní tlak  
TKs (nebo sTK) krevní tlak (střední)  
U-Ca/U-krea index koncentrace kalcia/kreatinin v moči  
U-Ca koncentrace kalcia (vápník) v moči  
U-Na koncentrace natria (sodík) v moči  
U-K koncentrace kalia (draslík) v moči  
U-P koncentrace fosforu v moči  
U-Mg koncentrace magnézia (hořčík) v moči  
U-krea koncentrace kreatininu v moči  
UPV umělá plicní ventilace  
UZ ultrazvuk  
Vd distribuční objem  
Vd<sub>Ge</sub> distribuční objem gentamicinu  
Vd<sub>Ge1</sub> distribuční objem odahdnutý po první dávce gentamicinu

# 1. ÚVOD

## 1.1 AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA VE 21. STOLETÍ -zaměřeno na gentamicin

Gentamicin (Ge) je aminoglykosidové antibiotikum často používané u novorozenců k léčbě sepse (Barriere, 1992; Edwards *et al.*, 2002a; Edwards *et al.*, 2002b; Metzger *et al.*, 2009). Aminoglykosidy (AMG) se obvykle používají v kombinaci s  $\beta$ -laktamovými antibiotiky a v současnosti představují – s až 43% antibiotik podávaných novorozencům se sepsí (Pacifci, 2009). Protože účinek Ge závisí více na plazmatické koncentraci ( $C_{pl}$ ) Ge než na dávce samotné (Garcia *et al.*, 2006), byly definovány cílové terapeutické hodnoty pro vrcholové ( $C_{peak}$ ) a údolní koncentrace ( $C_{trough}$ ) Ge v plazmě (Mc Cormack *et al.*, 1992, Hoogh *et al.*, 2002, Garcia *et al.*, 2006). V literatuře byly popsány jak vztahy mezi vrcholovou  $C_{peak}$  Ge v plazmě, které jsou doporučené v závislosti na typu infekce a patogenu (gram-pozitivní nebo gram-negativní infekce) a terapeutickým účinkem (Murphy 1993, Nicolau *et al.*, 1995), tak vztahy mezi údolní  $C_{trough}$  Ge v plazmě a toxicitou Ge (Gilbert *et al.*, 1998, Barclay *et al.*, 1999). V mnoha klinických studiích byla u novorozenců doložena významná interindividuální variabilita farmakokinetiky - zejména pro clearance gentamicinu ( $CL_{Ge}$ ); (Allegaert *et al.*, 2006, Allegaert *et al.* 2008) a predikce dávkování Ge byla označena spolu s účinkem jako nepředvídatelná (nepredikovatelná) i přesto, že bylo zvoleno standardní dávkování (Young *et al.*, 2006). Obdobná situace byla popsána u kriticky nemocných dospělých v sepsi (Bressolle *et al.*, 1996), dále u pacientů s polytraumaty (Hassan *et al.*, 1987) a u dialyzovaných pacientů (Jones *et al.*, 2009, Roberts 2010, Decker *et al.*, 2012, Petejová *et al.*, 2012) i přesto, že bylo zvoleno dávkování Ge jednou denně (once daily) podle doporučení pro léčbu sepse u kriticky nemocných (Goncalves-Pereira *et al.*, 2009). Příčiny interindividuální farmakokinetické (PK) variability Ge nejsou u novorozenců dosud zcela objasněny. Terapeutické monitorování (TDM) léčiv (Ge) je způsob, jak analyzovat PK parametry Ge a *identifikovat* zvažované kovariáty PK, jak *individualizovat* dávkování Ge a s využitím individuální predikce dávkování *optimalizovat* léčbu sepse s cílem maximální účinnosti a bezpečnosti léčby (Allegaert *et al.* 2008, Nielsen *et al.*, 2009, Martínková *et al.*, 2010).

## 1.2 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK

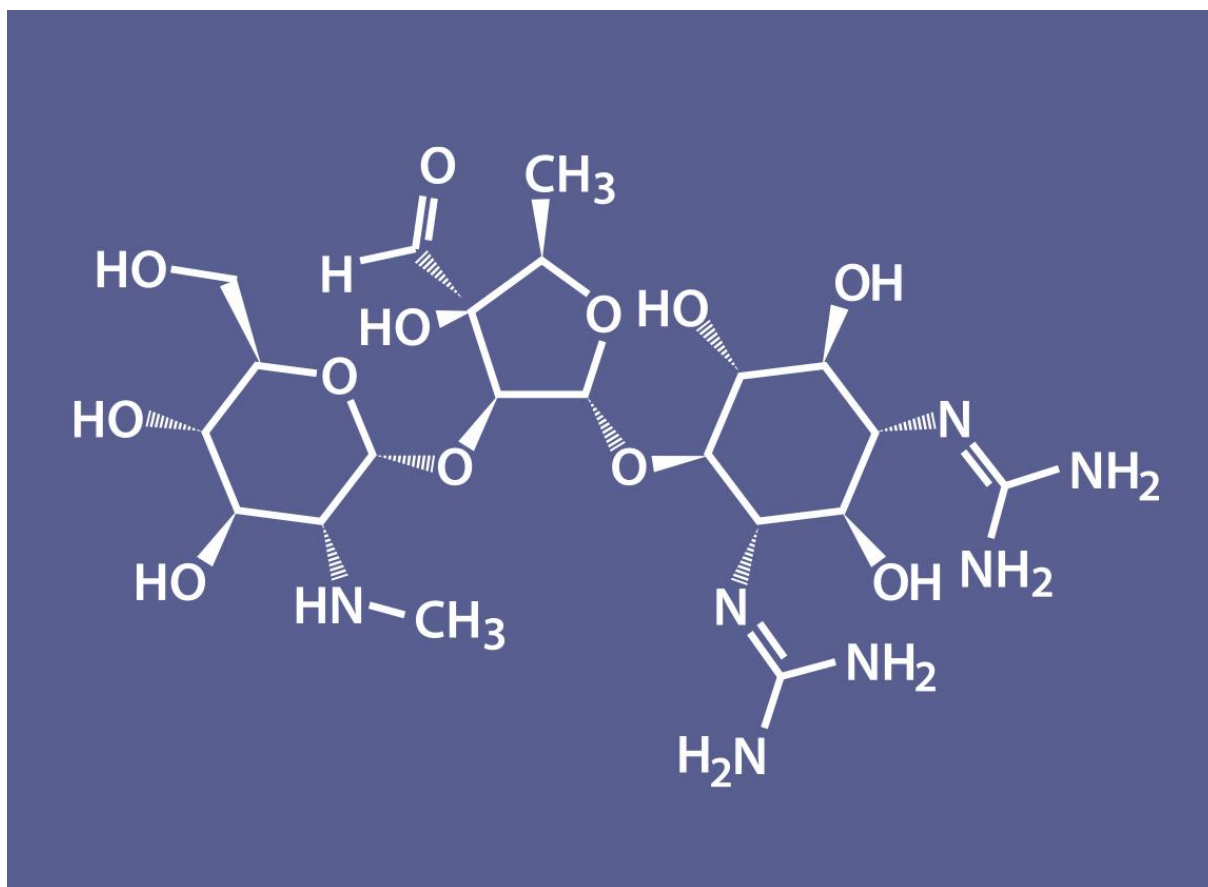
### 1.2.1 HISTORIE

Aminoglykosidová antibiotika (AMG) jsou přirozené látky nebo semisyntetické deriváty aktinomycet. První AMG byl streptomycin, který byl izolovaný z kmene *Streptomyces griseus* již v roce 1943. Antibiotikum bylo úspěšně použito v léčbě tuberkulózy (S.Walksman - Nobelova cena 1952). Jiné AMG např. gentamicin a netilmicin jsou odvozeny z druhu aktinomycet *Micromonospora*. Gentamicinu je nejbližší tobramycin produkovaný kmenem *Streptomyces tenebrarius* (Higgins *et al*, 1967), zatímco amikacin je derivát kanamycinu. Ostatní AMG - např. arbekacin, isepamicin a sisomicin patří mezi semisyntetické deriváty v praxi málo používané. Názvosloví je pro AMG určeno vždy jejich původem - všechny produkty bakterií kmene *Streptomyces* mají příponu *-mycin*, zatímco produkty bakterií kmene *Micromonospora* mají příponu *-micin* (Kroppenstedt *et al*, 2005, Dewick 2009). Gentamicin byl poprvé použit k léčbě enteritid a akutních průjmovitých onemocnění u novorozenců a kojenců v roce 1966 (Panero 1966, Donoso *et al* 1966, Bona *et al*, 1967), k léčbě pyodermií (Farah *et al*, 1967) a gram-negativních infekcí u novorozenců (Stone, *et al*, 1967).

### 1.2.2 CHEMICKÉ SLOŽENÍ

Základem AMG je chemicky hexózové jádro (tj. streptidin streptomycinu nebo streptidin deoxystreptaminu u ostatních AMG), na něž jsou glykosidickými vazbami připojeny aminocukry (**obrázek 1**). AMG patří fyzikálně chemickými vlastnostmi mezi hydrofilní léčiva (Lincová a Farghali *et al*, 2007).

Obr. 1: Základní struktura aminoglykosidových antibiotik (streptomycin).



Popis obr. 1: Na obrázku je znázorněno hexózové jádro streptomycinu (streptidin)

(Zdroj: Převzato z <http://cs.wikipedia.org/wiki/Aminoglykosidy>, poslední verze revidovaná dne 20. 7. 2013)

### 1.2.3 MECHANIZMUS ÚČINKU

Aminoglykosidová antibiotika - AMG (např. apramycin, amikacin, arbekacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin, paromomycin, rhodostreptomycin, streptomycin, tobramycin) jsou antibiotika používaná v léčbě sepse hlavně pro jejich rychlý baktericidní účinek na poměrně široké mikrobiální spektrum, zejména gram-negativní a některé gram-positivní bakterie (citlivost dle EUCAST - European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, <http://www.eucast.org/> poslední revize dne 6. 4. 2013). Mechanizmy účinku AMG a vznik rezistence na AMG jsou složitější a nejsou dosud zcela objasněny (Jana a Deb, 2006). Základní *baktericidní* mechanismus spočívá v inhibici syntézy bílkovin zásahem na různých místech ribosomu bakterie, např. v inhibici proteosyntézy vazbou na prokaryota v místě podjednotky 16S rRNA (Hancock, *et al* 1991). Avšak AMG mají také *bakteriostatické* vlastnosti. Vážou se ireversibilně na receptor umístěný na 30S podjednotce a blokují vazbu amino-acyl-tRNA na komplexu mRNA s ribozomem a tím zastaví růst a množení bakterií (Bryan a Kwan, 1983, Levison, *et al*, 2009). Obdobě i rezistence na AMG vzniká různými mechanismy. Základem pro vznik rezistence je intracelulární inaktivace antibiotika na podkladě: a. snížená intracelulární koncentrace AMG b. mutace endogenních nebo exogenních genů (např. organizmy, které produkují AMG produkují i metylázy, které modifikují 16S rRNA), c. enzymatická inaktivace AMG (např. acetyltransferáza snižuje afinitu AMG k receptoru 30-S amino-acyl-tRNA); (Walsh 2000, Azucena a Mobashery 2001, Walmsley 2001, Levings *et al*, 2005).

### 1.2.4 ANTIMIKROBIÁLNÍ SPEKTRUM

AMG jsou primárně citlivé k těmto mikroorganismům a spektrum je rozděleno podle klasické metody barvení podle Grama (H. CH. Gram, publikováno v roce 1884):

Aerobní gram-negativní mikroorganizmy (G-):

- *Campylobacter coli*
- *Campylobacter jejuni*
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Francisella tularensis*

- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus vulgaris*
- *Salmonella enterica species*
- *Serratia marcescens*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Yersinia pseudotuberculosis*

#### Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy (G+):

- *Listeria monocytogenes*
- *Staphylococcus aureus*

### 1.2.5 KLINICKÉ POUŽITÍ V SEPSI - obecně

AMG (Ge) jsou indikovány v léčbě sepse a septického šoku u novorozenců, dětí a dospělých, dále v léčbě závažných močových a kožních infekcí, peritonitid, intraabdominálních infekcí, endokarditid, mykobakteriálních infekcí, k lokální léčbě zánětu spojivek a zevního zvukovodu. Výhodou léčby AMG (Ge) je rychlý, výše popsaný baktericidní účinek, nízké náklady, chemická stabilita, široké antibakteriální spektrum, minimální výskyt alergických reakcí a synergický účinek. Nevýhodou léčby je primární rezistence anaerobů a úzké terapeutické okno, toxicita a nízká absorpce po perorálním podání (Jana a Deb, 2006).

### 1.2.6 KLINICKÉ POUŽITÍ V SEPSI - u novorozenců

Z AMG se v léčbě časně sepse u novorozence (tj. sepse do 72 hodin po porodu) používá Ge (Pacifci 2009). Nejčastějšími patogeny časně sepse novorozence jsou: *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus β haemolyticus* - skupiny B) a *Escherichia coli*. Incidence časně sepse způsobené *Streptococcus agalactiae* v současnosti klesá z důvodů prováděné peripartální profylaxe (Halsey *et al*, 1997, Schrag 2002, Schuchat 2000, Měchurová 2010), zatímco stoupá incidence časně sepse způsobené jinými patogeny, např. *Escherichia coli* (Stolk *et al*, 2002, Clark *et al*, 2006) citlivé primárně na AMG (Ge). Zatímco amikacin je z AMG preferován v léčbě pozdní novorozenecké sepse (tj. sepse od 72 hodin po porodu) nebo v léčbě infekce krevního oběhu označené jako *bloodstream infection* (BSI). BSI

jsou spojovány s centrálním žilním katétre, tzv. central line-associated bloodstream infections = CLA-BSI (tj.  $\geq 48$  hodin po zavedení katetru) nebo periferně zavedeným centrálním žilním katétre, tzv. peripherally inserted central venous catheter = PICC podle kritérií NHS - National Healthcare Safety Network, Linck 2007, Centres for Diseases Control and Prevention Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2002 (Linck *et al*, 2007). Riziko vývoje CLA-BSI a PICCs-BSI se zvyšuje u extrémně nezralých novorozenců (de Brito *et al*, 2010) a při dlouhodobě zavedených katetrech u všech novorozenců hospitalizovaných na JIP bez ohledu na gestační věk. Mezi časté patogeny pozdní sepse patří *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Pseudomonas species* aj. Doba léčby sepse je u novorozenců individualizována podle identifikace bakteriálního původce, klinických symptomů a výsledků laboratorních vyšetření (tzv. sepsis screen score). Léčba sepse trvá u novorozence obvykle 5 až 10 dnů, léčba meningitidy 14 - 21 dnů a doba léčby závisí na negativním mikrobiálním vyšetření. Pokud sepse není potvrzena, je doporučeno ATB vysadit po 48 hodinách léčby. Podle posledních doporučení pro léčbu novorozenecké sepse obecně platí, že empirická léčba ATB trávající více jak 5 dnů zvyšuje riziko jak nekrotizující enterokolitidy, tak mortalitu novorozenců (Polin, 2012).

### 1.3 FARMAKOKINETIKA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK - modelové léčivo gentamicin

**Farmakokinetika** (PK) je vědní obor, který studuje osud léčiva v organismu (pohyb léčiva a chemická přeměna = biotransformace léčiva). Základním metodickým nástrojem PK je zjišťování časového průběhu koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách nebo tkáních a matematické zpracování těchto údajů. Osud léčiva v organismu popisují PK děje - absorpce, distribuce a eliminace (metabolismus a exkrece). V odborné literatuře jsou PK děje označovány zkratkou *ADME* (z angl. absorption, distribution, metabolism, and excretion). PK je u AMG (Ge) v literatuře dostatečně popsána jak u dospělých (Baylis *et al*, 1977, Lincová a Farghali *et al* 2007), tak u novorozenců a u dětí (Siegel *et al*, 1979, Williams *et al*, 1997, Izquierdo *et al*, 1992, Watterberg *et al*, 1987, Kildoo *et al*, 1984, Rodvold *et al*, 1993, Pons *et al*, 1988, Isemann *et al*, 1996, Petersen *et al*, 1991, Nahaat *et al*, 1984, Koren *et al*, 1985, Martínková *et al*, 1992, Martínková *et al*, 2009, Martínková *et al*, 2010).



### 1.3.1 ABSORPCE

**Absorpce.** Absorpce je PK děj, kdy dochází k přestupu léčiva z místa podání do systémové cirkulace. Rychlost absorpce popisuje absorpční konstanta  $k_a$ . Rozsah absorpce je vyjádřen veličinou - biologická dostupnost léčiva (F). Jde o poměr mezi množstvím léčiva, které pronikne do systémové cirkulace a jeho dávkou. Může nabývat hodnot v rozmezí 0 až 1,0 při vyjádření v procentech od 0 až 100 %.

Absorpce AMG (Ge) z gastrointestinálního traktu je velmi nízká a perorální cesta podání není schopná zajistit terapeuticky účinné plazmatické koncentrace, ačkoliv se v historii začal Ge používat perorálně v léčbě novorozeneckých a kojeneckých průjmů (Panero 1966, Donoso *et al* 1966, Bona *et al*, 1967, Martin, 1970). I v současnosti existují literární důkazy o úspěšné selektivní bakteriální dekontaminaci střeva u kriticky nemocných s využitím účinku AMG např. perorálně podávaného tobramycinu (Silvestri, *et al*, 2007). AMG se však většinou podávají parenterálně. Zejména u pacientů v kritickém stavu, kdy není zajištěna dostatečná perfúze svalů, není intramuskulární (i. m.) aplikace doporučena a AMG se přednostně podávají intravenózně (i. v.); (Chambers *et al*, 1988).

### 1.3.2 DISTRIBUCE

**Distribuční objem (Vd).** Zdánlivý distribuční objem je hypotetický objem, ve kterém by se muselo množství léčiva přítomné v organismu stejnoměrně rozptýlit, aby všude bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi. Vypočítá se jako poměr mezi množstvím léčiva v organismu a jeho koncentrací v krvi (C):

$$Vd = \text{množství léčiva v organismu} / \text{koncentrace (C)}$$

Jednotka: objem [litr]; běžně se uvádí jako poměr Vd a tělesné hmotnosti [litr/kg]

AMG (Ge) se po i. v. podání rychle distribuují v celém objemu intravaskulární tekutiny, přecházejí extravaskulárně do intersticiální tekutiny a do „třetího prostoru“, např. do pleurální, perikardiální, peritonální a synoviální tekutiny. Distribuční objem AMG odpovídá objemu extracelulární tekutiny, protože průnik AMG přes biologické bariéry a jejich intracelulární koncentrace jsou ve většině orgánů a tkání velmi nízké. Výjimkou je dobrý průnik do epiteliálních buněk renálních tubulů, kam AMG pronikají receptorově-

zprostředkovanou endocytózou za účasti membránového komplexu megalin-cubilin a současně průnik do struktury vnitřního ucha (Christensen a Birn, 2002).

### 1.3.3 ELIMINACE

**Clearance (CL).** Eliminace léčiva z organismu je matematicky popsána farmakokinetickým parametrem clearance (CL). Clearance léčiva je podíl rychlosti eliminace léčiva z organismu a jeho koncentrace v krvi (C):

$$CL = \text{rychlost eliminace} / \text{koncentrace (C)}$$

Jednotka: objem/čas [litr/hodina] nebo [mililitr/hodina]; často se však CL vztahuje k tělesné hmotnosti nebo povrchu těla [l/h/kg, l/h/m<sup>2</sup>]

AMG (Ge) se z těla eliminují v nezměněné formě renální cestou převážně glomerulární filtrací (Schentag *et al*, 1977). Močí se vyloučí během 24 hodin po podání AMG (Ge) až 80 až 95% dávky. Ke zpětné reabsorpci Ge dochází v proximálním tubulu. Podíl reabsorpce a aktivní tubulární sekrece na renální eliminaci Ge je minoritní a je přibližně 5% převážně v kůře ledvin 2% (Chiu *et al*, 1976). Podle jiných autorů může být podíl profiltrované frakce Ge do moče až 73 (±8)% a reabsorpce Ge 56 (±11)%, jak vyplývá z experimentálních studií (Brion *et al*, 1984). K tubulární reabsorpci dochází mechanismem receptorově zprostředkované endocytózy za účasti komplexu megalin-cubilin (Christensen a Birn, 2002) a tento děj je z hlediska tubulární toxicity pro AMG významný (Smith *et al*, 1980); (viz dále).

### 1.3.4 FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY - u dospělých

**FK děje** - absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece (ADME) jsou matematicky popsány FK parametry. PK parametry se u AMG (Ge) odlišují s ohledem na věk a klinický stav pacienta: u dospělých je Cl zrychlená a Vd je menší než u novorozenců. Cl<sub>Ge</sub> má u dospělých v sepsi značný variační rozptyl a uváděné hodnoty jsou pro Cl<sub>Ge</sub> = 3,14L/h (pro 95% interval spolehlivosti 1,26-4,54 L/h); (Rea *et al*, 2008). Vybrané FK parametry v praxi nejčastěji používaných AMG u dospělých jsou uvedeny v následující tabulce (**tabulka 1**).

### 1.3.5 FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY - u novorozenců

**Farmakokinetické parametry.** FK parametry AMG (Ge) liší s ohledem na gestační a postnatální věk novorozence: čím je novorozenec nezralejší tím je Vd širší a Cl zpomalená. Základní FK parametry AMG (Ge) jsou shrnuty podle výsledků klinických studií u novorozenců v další tabulce (**tabulka 2**). Vliv růstu a maturace na FK parametry Ge a jejich odlišnosti budou popsány podrobněji v jiné kapitole (viz dále).

**Tab. 1: Základní FK parametry v praxi nejčastěji používaných AMG u dospělých.**

AMG	Vazba na bílkoviny (%)	Vd (l/kg)	Frakce AMG/ v moči (%/24h)	t <sub>1/2</sub> (h)
amikacin	<10	0,27	50-60	3,0
gentamicin	<10	0,31	>90	2-3
kanamycin	0	0,26	90	2,5
netilmicin	<10	0,2	80-90	3,0
tobramycin	<10	0,33	90	3,0
streptomycin	48	0,25	50-60	2,6

(Zdroj: Převzato se souhlasem autorů Základní a aplikovaná farmakologie, Lincová a Farghali *et al*, 2007)

**Tab. 2: Základní FK parametry v praxi nejčastěji používaných AMG u novorozenců.**

<b>AMG</b>	<b>GV (týdny)/ PNV (dny)</b>	<b>Vd* (l/kg)</b>	<b>Cl* (ml/min/kg)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> * (h)</b>
<b>amikacin</b>				
Padovani 1993	32 (3,6)* / -	0,655(0,414)	1,08 (0,51)	7,6(4,4)
Kenyon 1990	30,5 (2,9)* / 1-3	0,57 (0,11)	0,83 (0,28)	8,4
	32 - 40 / 1-3	0,70 (0,27)	1,05 (0,30)	2,0
	32 - 38 / >8	0,73 (0,13)	1,78 (0,53)	5,1
	36 - 40 / 5-8	0,49 (0,11)	1,08 (0,42)	5,6
<b>gentamicin</b>				
Kildoo 1984	<33 /<7	0,53 (0,0,10)	0,38 (0,15)	11,1
	<33 /8-30	0,50 (0,11)	0,45 (0,17)	10,8
	<33 />31	0,50 (0,11)	1,18 (0,45)	4,4
Izquierdo 1992	28 - 33 / 2 - 30	0,597	1,00	
	35 - 38 / 2 - 30	0,538	1,22	
	39 - 40 / 2 - 30	0,542	1,15	10,2* (0,89)
Issemann 1996	30,6* (0,9) /<12h	0,57 (0,03)		
	29,2* (2,9) /<12h	0,58 (0,02)	-	12,0* (0,84)
<b>netilmicin</b>				
Granati 1985	27 - 40 /<16d	0,034 (0,11)	1,07 (0,28)	9,6
Kuhn 1986	28 - 33 /<28d	0,63 (0,24)	0,83 (0,27)	8,6
<b>tobramycin</b>				
Nahata 1984	28 - 30 / 2 - 6	0,84 (0,31)	1,04 (0,22)	9,3 (2,8)
	30 - 34 / 2 - 6	0,81 (0,20)	1,13 (0,35)	8,9 (3,0)
	34 - 40 / 2 - 6	0,61 (0,14)	1,28 (0,31)	5,6 (1,2)

Popis tab. 2: V tabulce jsou uvedeny závěry vybraných klinických studií - PK parametry AMG podle gestačního (GV) a postnatálního věku (PNV) novorozence

Vysvětlivky tab. 2: \*hodnoty jsou vyjádřeny jako aritmetický průměr a směrodatná odchylka průměru (S. E. M.), GV gestační věk, PNV postnatální věk (d - dny, h - hodiny);

(Zdroj: Převzato a upraveno z: Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice. Yaffe a Aranda, *et al*, 2005)

## 1.4 FARMAKODYNAMIKA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK - modelové léčivo gentamicin

**Farmakodynamika** (FD) je vědní obor, který studuje účinek podaného léčiva na organizmus. AMG jsou nejčastěji kombinovány s ampicilinem nebo ampicilinem/sulbactamem z důvodů synergického baktericidního účinku a z důvodů snižování primární rezistence k ampicilinu, která je udávána např. u kmene *Escherichia coli* 16% (Watanabe *et al*, 2004). V literatuře je dokázáno, že včasné zahájená léčba kombinací antibiotik ( $\beta$ -laktamová antibiotika v kombinaci s AMG, fluorochinolony nebo makrolidy) významně zvyšuje přežití u kriticky nemocných pacientů v septickém šoku ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií (Kumar *et al*, 2010). Antibakteriální účinek aminoglykosidů je charakterizován: rychlou baktericidií (schopnost bakterie usmrtit) a bakteriostázou (tzv. „postantibiotický efekt“ - PAE). U AMG (Ge) se využívá tzv. baktericidního koncentračně dependentního účinku s prolongovaným PAE, který je pro AMG = 6-8 h, pro Ge = 4-6 h. PAE trvá od okamžiku, kdy plazmatická koncentrace ( $C_{pl}$ ) klesne pod baktericidní koncentraci tj.  $Ge \leq 2 \text{ mg/l}$  (McCormack *et al* 1992, Nicolau *et al* 1995, Hansen *et al* 2001, Garcia *at al* 2006), která je současně označována jako bezpečná koncentrace Ge v plazmě (Barclay *at al*, 1999, Sweetman *et al*, 2004).

### 1.4.1 ÚČINNOST A BEZPEČNOST

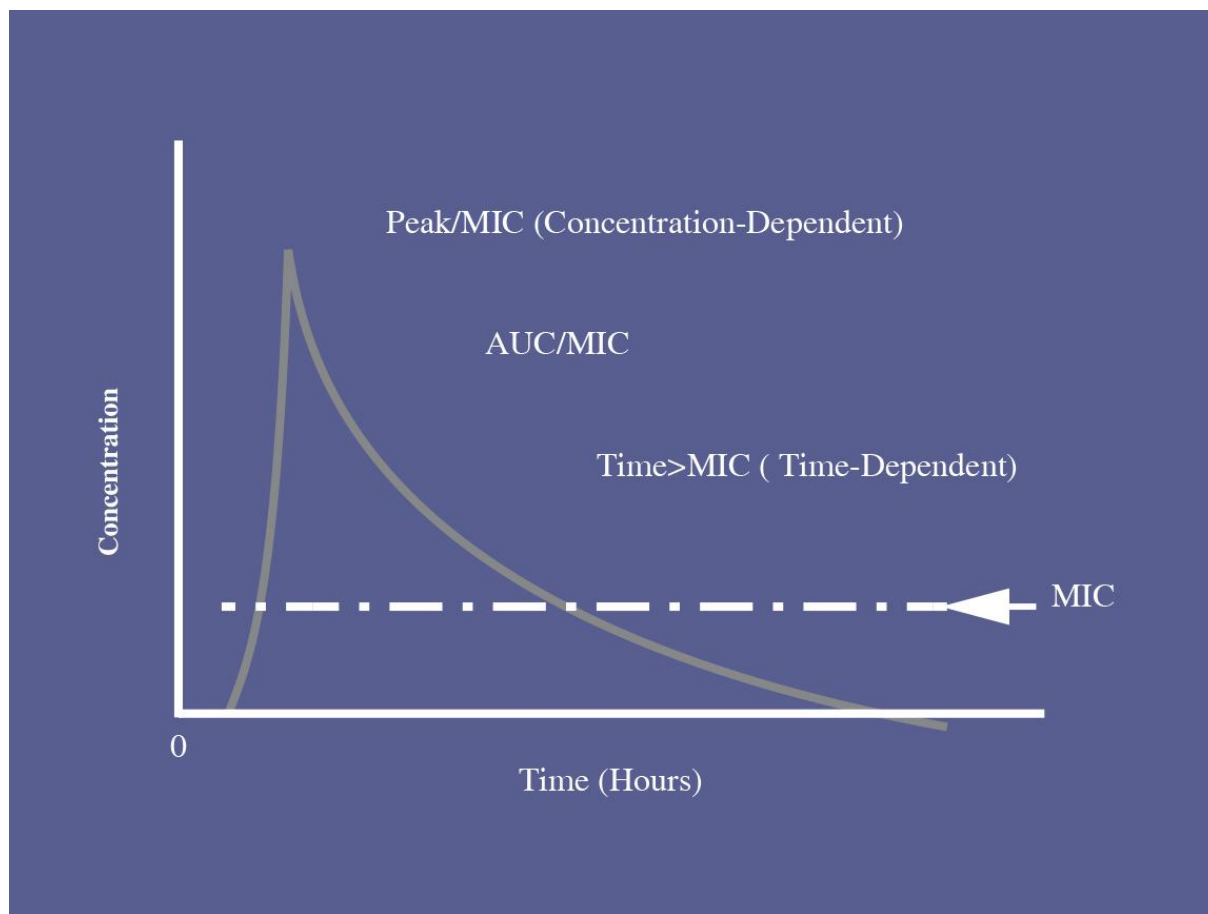
**Účinnost léčby.** Pro hodnocení účinnosti léčby se u AMG (Ge) kromě samotného parametru plazmatické koncentrace  $C_{peak}$  používá farmakodynamický parametr, tj. poměr (index) vrcholové koncentrace Ge v plazmě a minimální inhibiční koncentrace -  $C_{peak}/MIC$  (Quintiliani 2004, Mc Kinnon *et al* 2004). Nejvyšší incidence odpovědi se dostaví, dosahuje-li  $C_{peak}$  pro Ge 8-12ti násobku MIC identifikovaného bakteriálního původce (Moore 1984 - a, Moore *et al*, 1984 - b, Moore 1987, McCormack *et al* 1992 Begg *at al*, 2001). Podle jiných zdrojů je doporučeno pro  $C_{peak}/MIC$  Ge = 10-12ti násobku MIC (**obrázek 2**), nebo pro  $C_{peak1} = 7-8 \text{ mg/l}$  po první dávce Ge a pro  $C_{peakSS} = 6-10 \text{ mg/l}$  v rovnovážném stavu, tj. v době, kdy je dosaženo 4 až 5 ti násobku biologického poločasu Ge (Glover *et al*, 2001). Podrobněji jsou doporučení pro cílové terapeutické rozmezí Ge uvedena v kapitole „terapeutické okno“ a „terapeutické monitorování“. Typické  $MIC_{90}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) Ge jsou predikovány pro různé bakteriální původce:

- *Enterobacter* spp. (0,5)
- *Escherichia coli* (0,5)
- *Citrobacter freundii* (0,5)
- *Klebsiella pneumoniae* (0,5)
- *Staphylococcus aureus* (0,5)
- *Serratia* spp. (4,0)
- *Proteus mirabilis* (4,0)
- *Enterococcus faecalis* (32)

**Bezpečnost léčby.** Z hlediska prevence nežádoucích účinků (např. nefrotoxicita, ototoxicita, neuromuskulární poruchy aj.) je pro AMG (Ge) důležitý pokles koncentrace antibiotika v intervalu mezi jednotlivými dávkami z hodnoty terapeutické (baktericidní) na bezpečnou údolní koncentraci před následující dávkou (Barclay *at al*, 1999, Sweetman *et al*, 2004).

(Zdroj: Godman a Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, eleventh edition, 2005, podle Wiedemann a Atkinson, 1991):

**Obr. 2: Farmakodynamické parametry pro hodnocení účinnosti antibiotické léčby.**



Popis obr. 2: Obrázek znázorňuje schematicky farmakodynamické parametry (Peak, MIC, AUC) v čase po jednorázovém podání antibiotika: např. Peak/MIC - v literatuře se pro AMG (Ge) označuje jako  $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$

Vysvětlivky obr. 2: Peak/MIC poměr (index) vrcholové koncentrace antibiotika v plazmě po podání (Peak) a minimální inhibiční koncentrace; AUC/MIC poměr (index) plochy pod koncentrační křivkou (AUC) a minimální inhibiční koncentrace (MIC); osa x - time čas po jednorázovém podání antibiotika v hodinách (time - hours); osa y - koncentrace antibiotika v plazmě po podání

(Zdroj: převzato podle doporučení American Society of Health-System, Pharmacists: Antibiotic Pharmacokinetic Monitoring, poslední revize - May 2011, Devabhakthuni 2011)

## 1.4.2 TERAPEUTICKÉ OKNO - obecně

**Terapeutické okno** (*syn.* farmakoterapeutické okno, cílové terapeutické rozmezí) je pro léčiva obecně definované jako rozmezí mezi minimální terapeutickou koncentrací (tj. nejnižší koncentrace zajišťující terapeutický účinek; pod touto koncentrací je dosažení benefitu nepravděpodobné) a minimální toxickou koncentrací (tj. nejvyšší ještě bezpečná koncentrace). Výhodou je tzv. široké terapeutické okno, tj. pokud je minimální toxická koncentrace mnohem vyšší než minimální terapeutická koncentrace. Vyšší koncentrace jsou spojeny s nárůstem nežádoucích účinků (NÚ) a snížením bezpečnosti léčby. Klasický koncept farmakoterapeutického okna však nelze použít pro AMG (Ge). Místo toho je definováno cílové rozmezí pro vrcholovou koncentraci  $C_{peak}$ , určující terapeutický účinek a pro údolní koncentraci  $C_{trough}$ , která souvisí s bezpečností léčby a toxicitou. Definice pro vrcholové ( $C_{peak}$ ) a údolní ( $C_{trough}$ ) koncentrace AMG (Ge) v plazmě ( $C_{pl}$ ):

- $C_{peak}$  (vrcholová  $C_{pl}$ ) tj. 1 hod po startu 30min i. v. infúze antibiotika
- $C_{trough}$  (údolní  $C_{pl}$ ) tj. 0,5 hod před zahájením následující i. v. infúze antibiotika

Cílové rozmezí terapeutické vrcholové koncentrace Ge v plazmě ( $C_{peak}$ ) a bezpečné údolní koncentrace ( $C_{trough}$ ) Ge v plazmě ( $C_{pl_{Ge}}$ ), které se používá pro dospělé, je uvedeno v následující tabulce (**tabulka 3**).

**Tab. 3: Obecná doporučení pro cílové rozmezí vrcholové  $C_{peak}$  ( $C_{max}$ ) a údolní  $C_{trough}$  Ge v plazmě u dospělých (Winter 2010).**

Parametr	$C_{pl_{Ge}}$ (Gram-pozitivní sepse)
$C_{peak}$	3,0-5,0 mg/l
$C_{trough}$	< 1,0 mg/l <sup>*1</sup>
Parametr	$C_{pl_{Ge}}$ (Gram-negativní sepse)
$C_{peak}$	8,0-10,0 mg/l <sup>*2</sup>
$C_{trough}$	< 2,0 mg/l <sup>*1</sup> (< 0,5 - 1,0 mg/l) <sup>*3</sup>
$C_{max}$	16-24 mg/l <sup>*4</sup>



Popis tab. 3: tabulka uvádí obecná doporučení pro cílové rozmezí vrcholové  $C_{\text{peak}}$  ( $C_{\text{max}}$ ) a údolní  $C_{\text{trough}}$  Ge v plazmě s ohledem na patogena (Gram-negativní vs. Gram-pozitivní) při různých způsobech dávkování Ge (once-daily vs. tradiční dávkování; viz dále).

Vysvětlivky tab. 3:  $C_{\text{plGe}}$  koncentrace Ge v plazmě;  $C_{\text{peak}}$  vrcholová koncentrace Ge v plazmě;  $C_{\text{trough}}$  údolní koncentrace Ge v plazmě; \*<sup>1</sup>tradiční dávkování Ge 1 mg/kg/dávku; \*<sup>2</sup>tradiční dávkování Ge 1,5-2,0 mg/kg/dávku; \*<sup>3</sup> $C_{\text{peak}}/\text{MIC}=10-12$  ti násobku při dávkování once-daily (tj. 7,0 mg/kg/dávku) se hodnotí jako index vrcholové koncentrace Ge ( $C_{\text{peak}}$ ) a minimální inhibiční koncentrace (MIC);  $C_{\text{max}}$  koncentrace Ge v plazmě naměřena 30 min po první dávce gentamicinu; \*<sup>4</sup> při dávkování once-daily (tj. 5,1 mg/kg/dávku)

### 1.4.3 TERAPEUTICKÉ OKNO - u novorozenců

Cílové rozmezí terapeutické vrcholové koncentrace Ge v plazmě ( $C_{\text{peak}}$ ) a bezpečné údolní koncentrace ( $C_{\text{trough}}$ ) Ge v plazmě ( $C_{\text{plGe}}$ ) je uvedeno v následující tabulce pro novorozence podle současné literatury (**tabulka 4**).

**Tab. 4: Doporučení pro cílové rozmezí vrcholové  $C_{\text{peak}}$  a údolní  $C_{\text{trough}}$  Ge v plazmě u novorozenců (Young *et al*, 2011).**

Parametr	Cílové rozmezí pro $C_{\text{plGe}}$ (sepse novorozence)
$C_{\text{peak}}$	5-12 mg/l (Hoogh <i>et al</i> , 2002) <sup>§</sup>
$C_{\text{trough}}$	≤ 2 mg/l (Mc Cormack <i>et al</i> , 1992, Garcia <i>et al</i> , 2006)
$C_{\text{trough}/24\text{h}}$ po dávce	≤ 1 mg/l (dávkování Ge po 24 h)
$C_{\text{trough}/24\text{h}}$ po dávce	1,1-2,3 mg/l (dávkování Ge po 36 h)
$C_{\text{trough}/24\text{h}}$ po dávce	2,4-3,2 mg/l (dávkování Ge po 48 h)

Popis tab. 4: tabulka uvádí obecná doporučení pro cílové rozmezí vrcholové  $C_{\text{peak}}$  a údolní  $C_{\text{trough}}$  Ge v plazmě s ohledem na populaci novorozenců při různém dávkování Ge

Vysvětlivky tab. 4:  $C_{\text{peak}}$  vrcholová koncentrace Ge v plazmě;  $C_{\text{trough}}$  údolní koncentrace Ge v plazmě;  $C_{\text{trough}/24\text{h}}$  po dávce údolní koncentrace Ge v plazmě za 24 hodin od začátku infúze Ge;  $C_{\text{plGe}}$  koncentrace Ge v plazmě nebo <sup>§</sup> nebo poměr  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  (8:1), tj. poměr (index) koncentrace Ge v plazmě a minimální inhibiční koncentrace;

(Zdroj: Převzato a upraveno podle Young, *et al*, 2011; twenty fourth edition, Neofax 2011)

## 1.5 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ LÉČIV (TDM) -modelové léčivo gentamicin

**Terapeutické monitorování léčiv** (z angl. literatury therapeutic drug monitoring - TDM) má za cíl doporučit optimální dávkový režim pro konkrétního nemocného (individualizovat dávkování) na základě vyšetření plazmatických koncentrací léčiva v biologických tekutinách nejčastěji stanovených v plazmě nebo v séru a to v určitém časovém intervalu známém po podání léčiva. TDM je indikováno, jsou-li splněny následující podmínky týkající se PK a PD léčiva: PK léčiva charakterizuje vysoká interindividuální variabilita, účinek léčiva více koreluje s plazmatickou koncentrací než s dávkou, farmakoterapeutické okno je úzké a definované a není možné jednoduše řídit léčbu podle farmakodynamických ukazatelů (např. léčba epilepsie, imunosupresivní léčba v transplantačních programech apod.). Navíc musí být dostupná spolehlivá a cenově přijatelná analytická metoda na vyšetření koncentrace léčiva. TDM v praxi znamená obecně využití plazmatických koncentrací léčiva ( $C_{pl}$ ) s cílem:

- individuální predikce dávkování léčiva
- stanovení závažnosti intoxikace léčivem
- odhadu dávkování antagonisty v léčbě intoxikace a prevenci toxicity
- kontroly compliance nemocného během léčby

### 1.5.1 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ LÉČIV (TDM)

**Časový plán pro podání léčiva** se pro určitou dávku a interval nazývá *dávkový režim*, (*syn.* dávkové schéma nebo dávkování, z angl. dosage regimen). Dávkový režim musí být takový, aby v rozmezí intervalu mezi dvěma dávkami navodil žádoucí terapeutické koncentrace léčiva ( $C_{pl}$ ) v plazmě. Od zahájení podávání se plazmatická koncentrace zvyšuje až do okamžiku, kdy je rychlost eliminace léčiva (úměrná koncentraci) stejná jako rychlost přívodu léčiva (rychlost dávkování). Plazmatická koncentrace ( $C_{pl_{ss}}$ ) dosahuje svého ustáleného stavu (*syn.* rovnovážný stav z angl. steady state). Nezmění-li se rychlost dávkování nebo farmakokinetické parametry léčiva - např. indukci metabolismu, změnou renálních funkcí, je  $C_{pl_{ss}}$  konstantní při podávání kontinuálním, nebo kolísá mezi maximální a minimální hodnotou ( $C_{max}$  a  $C_{min}$ ) při podávání intermitentním.  $C_{pl}$  lze využít v těchto situacích:

- v akutních stavech, kdy je nutné navodit  $C_{pl_{ss}}$  rychle, lze predikovat větší nasycovací dávku (nárazová dávka)
- ve všech stavech, kdy je doporučeno predikovat dávkování pro dávky udržovací, které jsou vypočteny z clearance CL a  $C_{pl_{ss}}$

### 1.5.2 PRINCIPY PREDIKCE DÁVKOVÁNÍ - obecně

Individuální predikce dávkování léčiva je obecně a obdobně pro AMG (Ge) řízena dvěma základními principy:

- *farmakodynamický princip* je princip, kdy dávkování je založeno pouze na vyhodnocování účinku léčiva. Používá se u všech léčiv s přesně definovaným a kvantitativně měřitelným účinkem (antibiotika, antihypertenziva, diuretika, antikoagulancia)
- *farmakokinetický princip* je princip, při kterém se dávkování se opírá o vyšetření koncentrace léčiva a o definovaný vztah mezi koncentrací a terapeutickým a/nebo toxickým účinkem. Léčiva, jejichž dávkování je prováděno podle farmakokinetického principu, musí splňovat určité podmínky, týkající se jejich PK a PD vlastností (viz dále). Zejména platí, že korelace mezi plazmatickou koncentrací a účinkem je u nich těsnější než mezi dávkou a účinkem.

### 1.5.3 PRINCIPY PREDIKCE DÁVKOVÁNÍ - aminoglykosidová antibiotika, modelové léčivo gentamicin

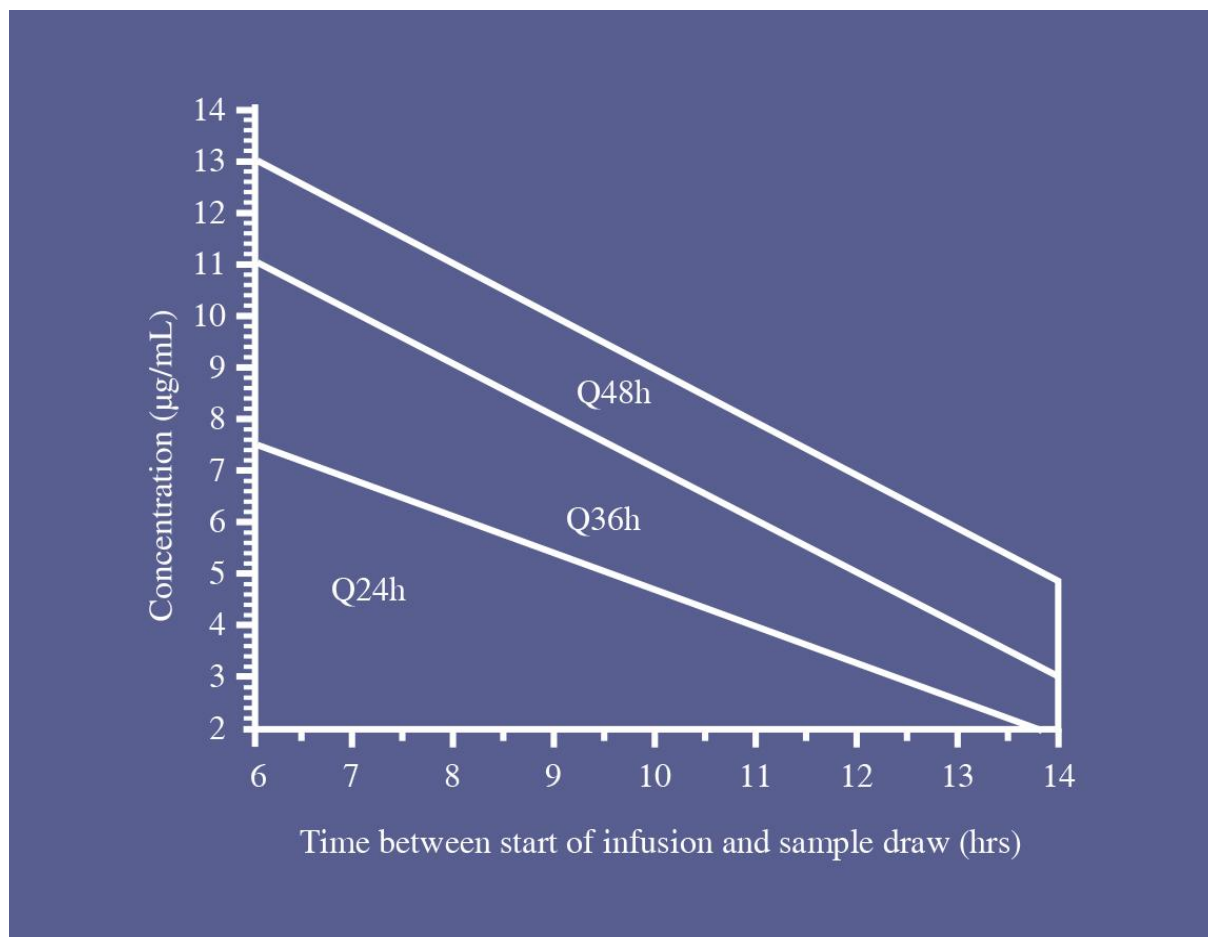
K predikci dávkování AMG (Ge) se využívá obou principů léčby s cílem *optimalizace léčby sepse*: farmakokinetický i farmakodynamický princip (v praxi úprava dávkování s využitím terapeutického monitorování léčby – TDM viz dále). Cílem optimalizace léčby je splnění požadavku pro maximální účinnost a bezpečnost léčby (tj. minimální toxicita). Požadovaný poměr  $C_{peak}/MIC$  předurčuje dávkování pro AMG (Ge):

- *tradiční dávkování* (tj. dávkování rozdělené do 2 až 3 denních dávek, tzv. multiple - dose regimen) navodí  $C_{peak}$  nižší

- *dávkování s prodlouženým intervalem* (tj. prodloužení intervalu mezi dávkami, tzv. once-daily nebo extended dose regimen) navodí  $C_{\text{peak}}$  vyšší (Murphy 1993, Nicolau *et al*, 1995)

Klinické studie u AMG (Ge) poukazují obecně na větší bezpečnost a menší toxicitu při podávání Ge *once-daily* ve srovnání s tradičním dávkováním *multiple-dose regimen* (Ferriols-Lisart *et al*, 1996, Bailey *et al*, 1997, Freeman *et al*, 1997, Deamer 1998). Riziko kumulace Ge je nižší a léčba bezpečnější pokud léčba trvá 3 - 4 dny (Leibovici *et al*, 1997, Bartal *et al*, 2003). U dospělých se podle doporučení řídí dávkování Ge nomogramy a doporučená dávka Ge je pro dávkování once-daily 5-7 mg/kg/den intravenózně (**obrázek 3a, 3b**).

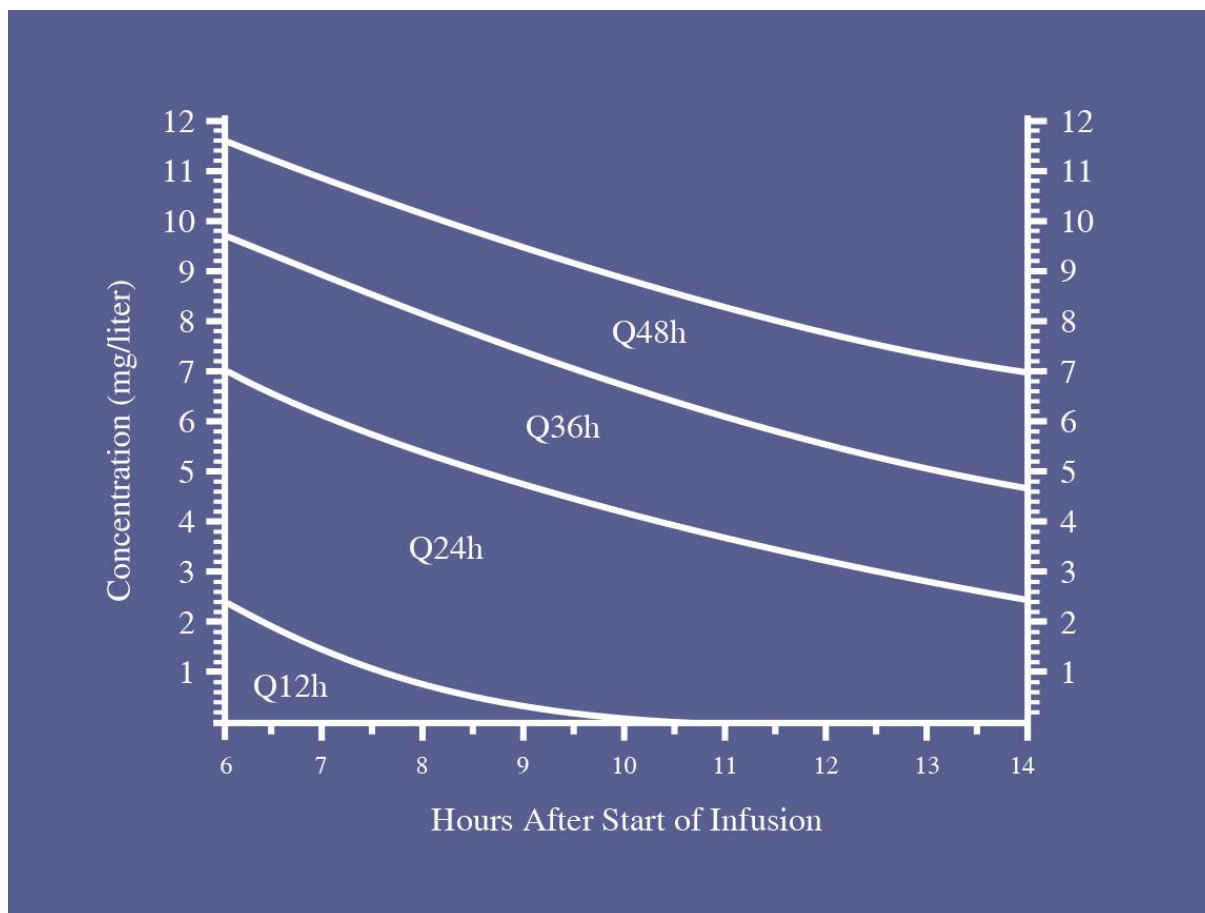
**Obr. 3a: Nomogram pro dávkování Ge a TDM podle Hartforda (7 mg/kg/den); (Nicolau *et al*, 1995, Winter 2010).**



Popis obr. 3a: Obrázek znázorňuje normogram dávkování Ge a průběh plazmatických koncentrací v uvedeném režimu dávkování 24, 36 a 48 hodin při režimu dávce 7 mg/kg/den.

(Zdroj: Převzato z literatury the National Electronic Library for Medicines: [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk); Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals; Date updated: 31<sup>st</sup> March 2011)

**Obr. 3b: Nomogram pro dávkování Ge a TDM podle Urban-Craig (5mg/kg/den);**  
(Nicoalu *et al*, 1995, Urban *et al*, 1997).



Popis obr. 3b: Obrázek znázorňuje normogram dávkování Ge a průběh plazmatických koncentrací v uvedeném režimu dávkování 24, 36 a 48 hodin při režimu dávce 5 mg/kg/den.

(Zdroj: Převzato z literatury the National Electronic Library for Medicines: [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk); Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals; Date updated: 31<sup>st</sup> March 2011)

U novorozenců nelze tyto nomogramy pro dávkování Ge použít a dávkování Ge je podřízeno maturaci (tj. vyšší nárazová dávka a prodloužený interval mezi dávkami). Standardní dávkování je pro novorozence doporučeno podle porodní hmotnosti (PH), gestačního (GV) a postnatálního věku (PNV) ale obdobně jako i u dospělých léčených Ge, je individualizováno s ohledem na komorbiditu - např. renální funkce (Jones *et al*, 2009, Roberts 2010, Decker *at al*, 2012, Petejová *et al*, 2012) nebo doprovodnou léčbu - indomethacinem/ibuprofenem (Allegaert *et al*, 2007). Standardní dávka Ge je pro novorozence v současnosti doporučena 4 - 5 mg/kg i.v. (Touw *et al*, 2009). Dávkování Ge u novorozence prošlo historickým vývojem a současné doporučení pro dávkování je uvedeno (**tabulka 5**).

**Tab. 5: Doporučení pro dávkování Ge u novorozenců v prvním měsíci života** (Young *et al*, 2011).

PMV (týdny)	Dávka (mg/kg)/interval (h) postnatálně (dny)
≤29*	5 mg/kg a 48h (den 0-7)
≤29	4 mg/kg a 36h (den 8-28)
≤29	4 mg/kg a 48h (den ≥29)
30-34	4,5 mg/kg a 36h (den 0-7)
30-34	4 mg/kg a 24h (den ≥8)
≥35	4,0 mg/kg a 24h (u všech)

Vysvětlivky tab. 5:\*doporučení platí u novorozenců po asfyxii, s dg. PDA nebo při léčbě indomethacinem, PMV postmenstruační věk (PMV = GV + PNV), PDA perzistující ductus arteriosus

(Zdroj: Převzato podle Young, *et al*,2011; twenty fourth edition, Neofax 2011)

#### 1.5.4 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ GENTAMICINU - MW PHARM

Pro terapeutické monitorování léčiv (TDM) se v klinické praxi se používají různé počítačové programy (Grundmann 2000, Mohamed *et al* 2012) a metody - podle Sawchuka and Zaskeho nebo podle Bayese, které jsou vysoce hodnocené metody individuální predikce dávkování - metody založené na stanovení  $C_{max}$  a intermitentně stanovených  $C_{pl}$  dříve než je

naměřena  $C_{\text{trough}}$ . v ČR je k dispozici program MW Pharm (Mediware, Groningen, Holandsko, např. verze 3.15 a novější verze); (Proost 1992). V klinické praxi se na analýze individuální kinetiky s využitím TDM účastní tým spolupracovníků - lékař, klinický farmakolog, farmakolog, biochemik, analytik, mikrobiolog. Příklad použití MW PHARM na našem pracovišti pro účely pregraduální a postgraduální výuky je uveden v příloze (příloha v 8.4: Simulace individuální predikce – TMD u novorozence léčeného Ge pro sepsi v prvním týdnu života).

### 1.5.5 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ GENTAMICINU - v ČR 2005 - retrospektivní dotazníková studie

**TDM v České republice.** Data o realizaci TDM jsou pro AMG (Ge) u novorozenců a dětí publikována v malém počtu originálních prací (Martínková *et al*, 1992, 2009 a 2010) ale také v kazuistice upozorňující na nefrotoxicitu po podání amikacinu u starších (Tsfaye *et al*, 2007). Informace o využití TDM v praxi u novorozenců léčených AMG (Ge) byly zjišťovány formou dotazníkové retrospektivní studie v roce 2005. Jednalo se o aktivitu iniciovanou naším pracovištěm Jednotkou intenzivní a resuscitační péče (JIRP) Kliniky dětského a dorostového lékařství (KDDL) VFN a 1. LF UK v Praze pod patronací České neonatologické společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČSNeoJEP). V dotazníku bylo osloveno celkem 12 perinatologických center a 5 intermediárních center v České republice. Závěr dotazníkové studie poukázal na skutečnost, že dávkování ATB bylo v běžné praxi realizováno pro AMG a vancomycin pomocí TDM u méně než jedné poloviny center v ČR a v době šetření se provádělo jen u malého procenta septických novorozenců. Monitorovány byly údolní plazmatické koncentrace Ge převážně v rovnovážném stavu před 3. nebo 4. dávkou antibiotika ( $C_{\text{troughss}}$ ). Situace na JIRP KDDL byla v roce 2005 obdobná. V denní praxi byly monitorovány pouze  $C_{\text{troughss}}$  u kriticky nemocných novorozenců léčených Ge ( $n=37$ ) v období posledních čtyř let.  $C_{\text{troughss}} \geq 2\text{mg/l}$  byla zjištěna u 13/37 novorozenců (35%). Uvedená četnost překročení cílové hodnoty pro  $C_{\text{troughss}}$  byla překvapivě vysoká, i přesto že bylo zvoleno standardní iniciační dávkování Ge podle literárních doporučení (Young *et al*, 2006) tj. s ohledem na demografické údaje (porodní hmotnost, gestační a postnatální věk novorozence). Závěry dotazníkové studie byly dokumentovány v Průběžné zprávě o řešení programových projektů GRANT MZ IGA 1A/8671-5/05 (**obrázek 4a, 4b**).

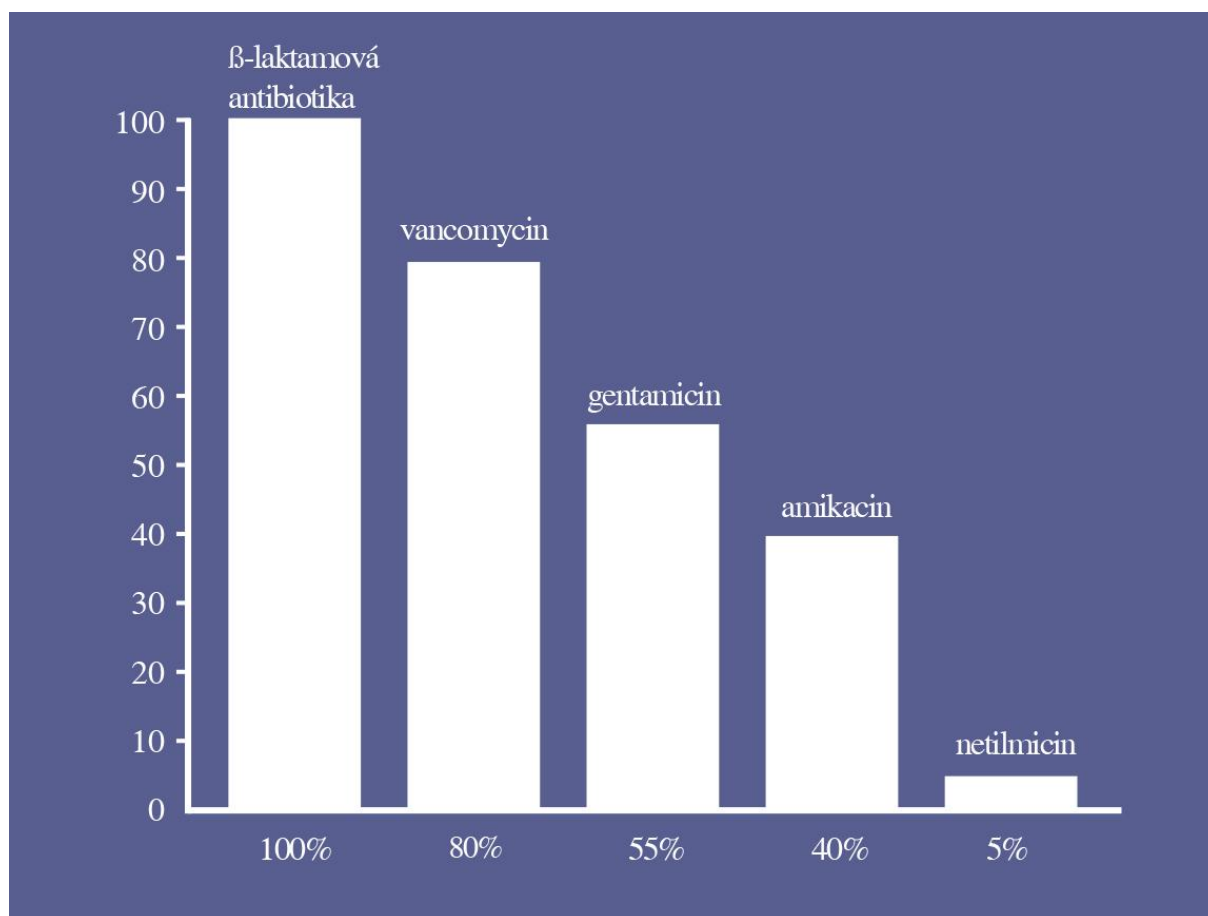
**Disertační práce** prezentuje také výsledky klinické studie organizované v rámci tohoto výzkumného projektu IGA, registrační číslo 1A/8671-5/05, řešeného v letech 2005-2009,



podpořeného Grantovou agenturou Ministerstva Zdravotnictví ČR. Anotace projektu vystihovala následující předmět řešení:

- U donošených a nedonošených novorozenců léčených Ge pro prokázanou nebo suspektní sepsi predikovat během prvního týdne života individuální dávku Ge na základě individuálně stanovených plazmatických koncentrací antibiotika.
- Predikci provést s využitím individuální kinetické event. Bayesovy metody pro odhad individuálních PK parametrů s využitím software MW- PHARM, a to před dosažením rovnovážného stavu plazmatických koncentrací Ge.
- Stanovit  $C_{peak}$  a  $C_{trough}$  Ge v rovnovážném stavu pro kontrolu úspěšnosti predikce, kvantifikovat chybu predikce koncentrací  $C_{peak}$  a  $C_{trough}$  a popsat kovariáty, které se na chybě predikce podílejí.
- Léčba aminoglykosidy (Ge) je jedním z rizikových faktorů nefrokalcinózy zejména u nedonošených novorozenců. Dalším cílem proto bylo analyzovat závažnost hypokalcemie a hyperkalciurie a zjistit případnou korelaci s výskytem nefrokalcinózy

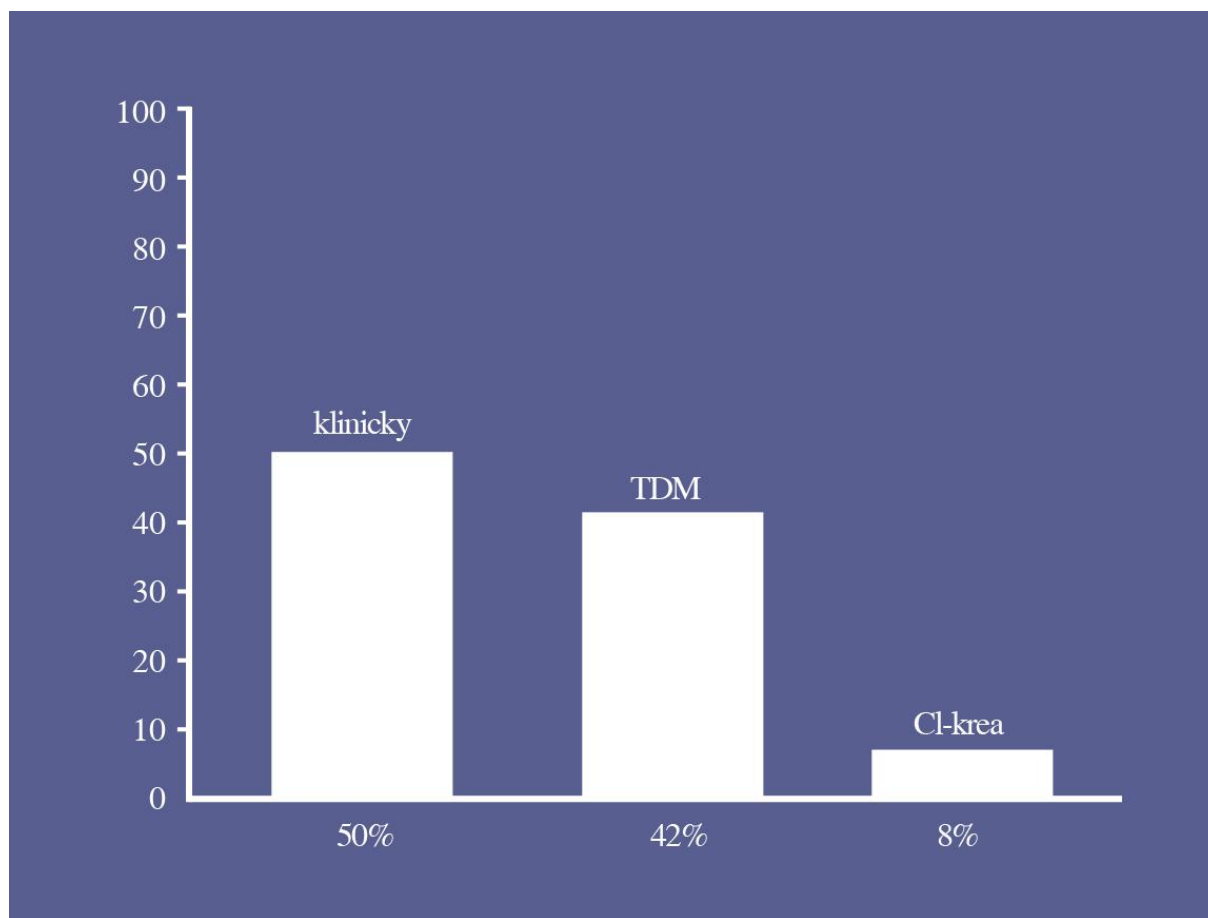
**Obr. 4a: ATB v léčbě novorozenecké sepsi: dotazníková studie v perinatologických (n=12) a intermediárních centrech (n=5) v České republice v roce 2005.**



Popis obr. 4a.: Nejvíce používanými antibiotiky (%) u novorozenců v sepsi byla  $\beta$ -laktamová antibiotika v kombinaci s gentamicinem (100%), méně používaným ATB je vancomycin (80%), amikacin (45%) a nejméně netilmicin (5%).

(Zdroj: Průběžná zpráva o řešení programových projektů GRANT MZ IGA 1A/8671-5/05)

**Obr. 4b: Predikce dávkování antibiotik u novorozenecké sepse: dotazníková studie v perinatologických centrech (n=12) v České republice v roce 2005.**



Popis obr. 4b: Obrázek znázorňuje predikci dávkování u všech monitorovaných ATB (tj. gentamicin, amikacin, vancomycin) v klinické praxi. Individuální úprava dávkování ATB byly realizovány podle TDM u 5/12 center (42%), s přihlédnutím k Cpl a Cl<sub>krea</sub> byla hodnocena pouze v jediném centru (8%), zatímco v 6/12 (50%) centrech byla úprava dávkování řízena podle Cpl a klinickým stavem novorozence (např. oligurie, anurie, celkové otoky aj.).

(Zdroj: Průběžná zpráva o řešení programových projektů GRANT MZ IGA 1A/8671-5/05)

## 1.6 TOXICITA AMINOGLYKOSIDOVÝCH ANTIBIOTIK

**Definice:** Mezi hlavní nežádoucí účinky aminoglykosidů patří *nefrotoxicita* (non-oligurická forma renálního selhání s pomalým vzestupem S-krea a produkcí hypoosmolární moče v průběhu léčby, albuminurie, cylindriurie, proteinurie a zvýšení nebílkovinného dusíku později nefrokalcinóza), *ototoxicita* (závratě, točení, hlavy, zvonění v uších, poruchy sluchu až hluchota), *kurareformní účinky* (neuromuskulární blokáda, útlum dýchání) a *jiné*: purpura, horečka, alergické projevy, ospalost, nauzea, změny v krevním obraze a biochemických testech (anémie, granulocytopenie, trombocytopenie, zvýšení S-ALT, S-AST, hyperbilirubinémie) a změny krevního tlaku.

(Zdroj: Godman a Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, eleventh edition, 2005, Lincová a Farghali, 2007)

### 1.6.1 NEFROTOXICITA - obecně

**Nefrotoxicita** AMG (Ge) patří mezi projevy tzv. *léčivem-indukované nefrotoxicity* (Walker a Dugin, 1988), která je jednou z nejčastějších příčin akutního renálního postižení nebo selhání u pacientů s komorbiditami (Guo a Nzerue 2002, Schrier a Wang 2004, Perazella 2003, Markowitz a Perazella 2005, Schetz *et al*, 2005, Bellomo 2006 Naughton, 2008). Prevalence AMG - indukované nefrotoxicity u pacientů v sepsi je přibližně 10-20% ze všech léčených AMG (Martínez-Salgado *et al*, 2007, Boyer *et al*, 2013). Incidence akutního renálního postižení indukovaného léčivem je u dětí 16% (Patzner, 2008). Příčiny léčivem-indukované nefrotoxicity jsou multifaktoriální a mechanismy jsou specifické pro dané léčivo:

- alterovaná intrarenální hemodynamika - např. nesteroidní protizánětlivá léčiva (nonsteroid antiinflammatory drugs, NSAIDs); (Perenger *et al*, 1994), léčiva blokující angiotensin-konvertující enzym (angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACE inhibitory); (Schoolwerth *et al*, 2001, Palmer 2002)
- tubulární toxicita - např. AMG (Ali 1995, Mingeot - Leclercq a Tulkens 1999)
- akutní a chronická intersticiální nefritida, např. NSAID (Olyaei *et al*, 1999, Perazella 2005) a krystalová nefropatie - např. acyclovir (Perazella 1999)
- rhabdomyolýza - např. ketamin (Prendergast a George 1993, Coco a Klasner 2004)
- trombotická mikroangiopatie - např. cyklosporin (Pisoni *et al*, 2001)

Nové poznatky o mechanismech Ge-indukované nefrotoxicity jsou shrnuty v přehledovém článku autorů (Balakumar et al, 2010). Ge – indukovaná nefrotoxicita zahrnuje postižení volnými kyslíkovými radikály, redukcí antioxidantních mechanismů na základě upregulace růstového faktoru  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ). Vzestup endotelinu-1 a zvýšenou infiltraci monocytů-a makrofágů do kůry ledvin (Geleilate *et al*, 2002). V literatuře jsou publikovány doporučené postupy, jak léčivem indukovanou nefrotoxicitu diagnostikovat, léčit a v optimálním případě ji předcházet (Naughton 2008, Balakumar et al, 2010). Základem diagnostiky je včasné zhodnocení renálních funkcí (tj. glomerulární a tubulární funkce) a to dříve, než dojde k nejtežšímu stupni renálního postižení - akutnímu renálnímu selhání. Metody, které se ke stanovení glomerulární funkce používají, jsou: matematický odhad glomerulární filtrace s ohledem na dietu (modification of diet in renal disease, MDRD, podle Stevens et al, 2006), predikce glomerulární filtrace pomocí S-krea vzhledem k pohlaví (Cockcroft a Gault 1976) a predikce glomerulární filtrace s ohledem na dětský věk (Schwartz 1976). Podrobněji bude stanovení renální funkce u novorozence popsáno (viz dále). Nefrotoxicita aminoglykosidů (Ge) je podmíněna jejich farmakokinetickými vlastnostmi a jejich tubulární toxicitou. Aminoglykosidy (Ge) jsou vylučovány převážně glomerulární filtrací do moče v nezměněné formě. Renální clearance aminoglykosidů (Ge) dosahuje přibližně 2/3 clearance kreatininu ( $CL_{krea}$ ). V proximálním tubulu dochází ke zpětné reabsorpci aminoglykosidů (Ge) a jak bylo uvedeno již dříve, např. u Ge se jedná až o přibližně 56 ( $\pm 11$ )% z profiltrované frakce Ge do moče 73 ( $\pm 8$ )% podle autorů jedné z prvních experimentálních studií (Brion *et al*, 1984). Při srovnání nefrotoxicity pro jednotlivé AMG, klesá riziko nefrotoxicity od Ge k netilmicinu: gentamicin> tobramycin>amikacin> netilmicin (Brion *et al*, 1983).

Nefrotoxicita AMG (Ge) se projevuje jako *časná a pozdní*.

### 1.6.1.1 ČASNÁ NEFROTOXICITA - obecně

**Časná nefrotoxicita** se projevuje již během léčby AMG (Ge) a je *primární* (glomerulární) a *sekundární* (tubulární) a je dána kumulací léčiva v buňkách proximálního tubulu (Arronoff *et al*, 1983, Smith 1983). Z podané dávky AMG (Ge) se v segmentech S1 a S2 proximálního tubulu kumuluje přibližně 5% (Wanderwalle *et al*, 1981). Následuje zvýšená exkrece některých enzymů proximálního tubulu do moče - např.  $\beta 2$  mikroglobulinu (Patel *et al*, 1975). Za několik dnů dochází ke zhoršení glomerulární funkce, která se projeví formou tzv. non - oligurického renálního postižení nebo selhání a která se manifestuje proteinurií,

cylindriurií, přítomností hyalinních a granulačních válců v moči. Postupně dochází i ke změnám (tj. zvýšení) hodnot S-krea nebo jiných parametrů glomerulární funkce (viz dále). Pokud tento stav dále progreduje, dojde ke snížení citlivosti distálního nefronu na účinek antidiuretického hormonu (Appel 1990) a k akutní tubulární nekróze. Následuje další zvýšení sérové koncentrace kreatininu (S-krea), poklesu sérové koncentrace draslíku (S-K), vápníku (S-Ca) a hořčíku (S-Mg). Protože buňky proximálního tubulu mají dobrou regenerační schopnost, je nefrotoxicita v akutní fázi reverzibilní.

Mechanismy, které se podílejí se na časně nefrotoxicitě v kůře ledviny jsou závislé na dávce AMG (Mingeot - Leclercq a Tulkens 1999):

- 1. *po nízké dávce AMG* (tj. odpovídá dávce AMG < 20mg/kg/den v experimentu) vzniká postižení časně (např. kumulace fosfolipidů v lyzosomech a inhibice lyzosomálních fosfolipáz) nebo pozdní (např. fokální nekróza, apoptóza, vzestup exkrece fosfolipidů do moče, proteinurie, vzestup S-urea a S-krea, pokles glomerulární filtrace bez přímých známek glomerulárního postižení)
- 2. *po vysoké dávce AMG* dochází k postižení kartáčového lemu a apikální membrány (např. pokles S-K, S-Mg, S-Ca), bazolaterální membrány (inhibice Na/K/ATPázy a změny transportu sodíku), mitochondrií (např. porucha glukoneogenezy) a proteosyntézy (např. suprese genové exprese pro sodík, vápník aj.)

Časná nefrotoxicita je hodnocena klinicky (oligurie, anurie) a biochemicky. V literatuře je diskutováno široké spektrum klasických i moderních biomarkerů, které lze použít k hodnocení akutního renálního postižení a tedy i nefrotoxicity, avšak ne všechny parametry glomerulární a tubulární dysfunkce jsou využívány k diagnostice *primární* a *sekundární* nefrotoxicity v souvislosti s podáním AMG (Ge). Mezi parametry používané k průkazu glomerulární dysfunkce (*primární nefrotoxicita*) patří hodnocení S-krea a  $CL_{krea}$ , stanovení natrium - diuretický peptidu (1-98) a cystatinu C. Mezi parametry používané k hodnocení tubulární dysfunkce (*sekundární nefrotoxicita*) patří tubulární enzymy ( $\alpha$ -glutathion S-transferáza, N-acetyl-glukosaminidáza, alkalická fosfatáza, gamma-glutamyl transpeptidáza, Ala-(Leu-Gly)-aminopeptidáza, fruktózo -1,6 -bifosfatáza) nebo nízkomolekulární močové proteiny ( $\alpha$ 1-  $\beta$ 2-mikroglobulin, retinol-vázající protein, adenosin deamináza-vázající protein

a cystatin C), dále kidney injury molecule 1 (KIM-1), močové interleukiny nebo adhesivní molekuly (Trof 2006). Tyto parametry lze měřit v moči nebo séru v akutním renálním postižení a jsou prediktorem stupně závažnosti akutního renálního postižení, jsou indikací k ukončení léčby nefrotoxickým léčivem (Ge) a současně indikací k včasnému zahájení terapeutické invaze pomocí eliminačních metod - tzv. renal replacement therapy (RRT); (Waring 2011, Trof 2006).

### 1.6.1.2 POZDNÍ NEFROTOXICITA - obecně

**Pozdní nefrotoxicita.** Pozdní nefrotoxicita se projevuje jako *nefrokalcinóza* v různém časovém odstupu po ukončení léčby AMG (Ge). Základní mechanismus rizikový pro vznik nefrokalcinózy (NK) je kombinovaná porucha ve vylučování magnézia a kalcia: hypomagnezémie → hyperkalciurie → nefrokalcinóza (Revusová *et al* 1985, Benigno *et al*, 2000). NK byla poprvé popsána radiologicky jako depozita kalciových krystalků v parenchymu ledviny na podkladě hyperparathyreodismu (Albright 1934). Častým doprovodným nálezem je i urolithiáza (Kahmzin 2004).

NK se projevuje chemicky, mikroskopicky nebo makroskopicky. K vyšetření NK se v současnosti využívá zejména sonografického vyšetření, v některých případech je indikováno i rentgenové vyšetření nebo CT scan. (Hufnagle *et al*, 1982, Schell-Feith *et al*, 2000). NK, která vzniká po podání AMG (Ge), patří mezi tzv. *sekundární* nefrokalcinózy stejně jako NK, ke které dochází po diureticích, amfotericinu B, cisplatině a cyklosporinu (Dirks, 1983). Méně často vzniká NK *primárně* na podkladě primární poruchy ve vylučování magnézia - tzv. Bartterova syndromu (Rodriguez-Soriano *et al*, 1987, Rodriguez-Soriano *et al*, 1998, Bettinelli *et al*, 1998, Benigno *et al*, 2000) nebo na podkladě mitochondriálních cytopatií (Gilbert a Emms, 1996).

### 1.6.2. NEFROTOXICITA - u novorozenců

**Nefrotoxicita.** S ohledem na růst a vývoj ledvin mají novorozenci se sepsí vyšší predispozici pro vznik nefrotoxicity, rozvoj akutního renálního postižení a nefrokalcinózy (Drowning 1992, Jacinto 1988, Jetton a Askenazi 2012). Za nejvíce rizikovou skupinu jsou označováni nedonošení novorozenci (Walker *et al*, 2011, Koralkar *et al*, 2011), novorozenci po perinatální asfyxii (Andreoli 2004, Mehta *et al*, 2007, Askenazi *et al*, 2009), s vrozenou

srdeční vadou (Blinder *et al*, 2011) a novorozenci v kritickém stavu léčení pomocí kardiopulmonálního bypassu (CPB); (Krawczeski *et al*, 2011).

Nefrotoxicita v souvislosti s podáním AMG (Ge) je u novorozence obdobně jako u dospělých hodnocena jako *časná a pozdní*.

### 1.6.2.1 ČASNÁ NEFROTOXICITA - u novorozenců

**Časná nefrotoxicita** AMG (Ge) se u novorozence hodnotí jako *primární* (glomerulární) nebo jako *sekundární* (tubulární) nefrotoxicita. *Glomerulární nefrotoxicita* se hodnotí klinicky (oligurie, anurie), dále pomocí některých biomarkerů glomerulární funkce: ↑S-kreatininu (S-krea), ↓clearance endogenního kreatininu ( $CL_{krea}$ ) a pomocí ↑cystatinu-C. *Tubulární nefrotoxicita* je hodnocena pomocí biomarkerů tubulárních funkce: ↑exkreční frakce natria (EF-Na), ↑ exkreční frakce kalia (EF-K), ↑exkreční frakce fosforu (EF-P), ↑exkreční frakce kalcia (EF-Ca), ↑exkreční frakce magnézia (EF-Mg) a ↑exkreční frakce kyseliny močové (EF-KM) nebo ↑ index koncentrace kalcia/kreatinin v moči (U-Ca/U-krea). K dalším, v klinické praxi ne běžně využívaným biomarkerům patří stanovení retinol-vázajícího proteinu a β2 mikroglobulinu, mikroalbuminémie albuminu, aktivity N-acetyl-β D glukosaminidázy, (Giapros *et al*, 2003) nebo neutrofilní - gelatináza asociovaný lipocalin (NGAL); (Lavery *et al*, 2008). Biochemické parametry renální dysfunkce u novorozence budou uvedeny podrobněji v následující kapitole (viz dále). Autoři publikovaných prací se věnují většinou izolovaně primární nebo sekundární nefrotoxicitě (Heimann 1983). U novorozenců je po Ge popsána vyšší natriuréza a kalciurie zejména u nedonošených, zatímco u donošených novorozenců je popisována současně i magneziurie (Tugay 2005, Giapros 2003, Giapros 2007, Giapros 2004, Andronikou 1996, Elliot 2000).

Přehled publikací o časně nefrotoxicitě v souvislosti s podáním AMG (Ge) u novorozenců je uveden v následující tabulce (**tabulka 6**).

**Tab. 6: Přehled publikací k problematice: časná nefrotoxicita u novorozenců léčených AMG (Ge).**

Sledovaný parametr	Literatura
<b>Glomerulární funkce:</b> $CL_{krea}$ , $S_{krea}$	Rao <i>et al</i> , 2005 Contopoulos-Ioannidis <i>et al</i> , 2004 Nestaas <i>et al</i> , 2005 Liu <i>et al</i> , 2009



**Tab. 6 - pokračování: Přehled publikací k problematice: časná nefrotoxicita u novorozenců léčených AMG (Ge).**

Sledovaný parametr	Literatura
<b>Tubulární funkce: Exkrece fosfolipidů a proteinů do moče NAG/kreatinin EF-Na, EF-Mg</b>	Nestaas <i>et al</i> , 2005 Shahid <i>et al</i> , 2007 Elliot <i>et al</i> , 2000

Vysvětlivky tab. 6: EF-Na, EF-Mg exkreční frakce sodíku, hořčíku, NAG N-acetyl-beta-D-glukózaminidáza

Popis tab. 6: Tabulka shrnuje data autorů zabývajících se časnou nefrotoxicitou v souvislosti s léčbou AMG (Ge) u novorozence.

### 1.6.2.2 POZDNÍ NEFROTOXICITA - u novorozenců

**Nefrokalcinóza** (NK) se považuje za jeden z projevů nefrotoxicity (pozdní nefrotoxicita) v souvislosti s podáním AMG (Ge), a to jak u novorozenců, tak i u dětí v pozdějším věku (Contopoulos-IOannidis *et al*, 2004, Narendra *et al*, 2001, Cranefield *et al*, 2004). V literatuře jsou diskutovány četné otázky k této problematice: např. jaké jsou klinické formy NK, etiologie NK, rizikové faktory NK, režim následného sledování (follow - up) a screeningové metody k průkazu chronického renálního postižení a výskyt systémové arteriální hypertenze, a to vše následkem časné nefrotoxicity a NK (Zafanello *et al*, 2010).

NK má formu kortikální a dřeňovou a může u novorozence doprovázet renální, urologické, metabolické nebo endokrinologické onemocnění. Etiologie NK je u novorozence multifaktoriální (Narendra 2001). Mezi nejčastější příčiny korové NK u novorozence patří: abrupce placenty, placenta praevia, septický stav a dehydratace. Příčiny medulární NK jsou renální tubulární acidóza, papilární nekróza a hyperoxalurie (Hufnagle *et al*, 1982, Kist-van Holte *et al*, 2007, Schell-Feith *at al*, 2003, Schell-Feith *at all*, 2006, Hoppe 2002).

Vyšší výskyt NK u novorozenců než u dětí (Narendra 2001) souvisí s rizikovými faktory pro vznik NK v této populaci (Hufnagle *et al*, 1982, Kist-van Holte *et al*, 2007, Schell-Feith *at al*, 2003, Schell-Feith *at all*, 2006, Hoppe 2002). NK se v dětské populaci může spontánně upravit (Schell-Feith *at al*, 2003). Incidence NK je uváděna mezi 17 a 64 % kriticky nemocných novorozenců (Narendra 2001). Široká variabilita výskytu NK je u novorozenců

dána různými, ale pouze v detailech odlišnými sonografickými kritérii NK při sledování novorozenců (Schell-Feith *at al*, 2003). Nález NK se upravuje k normě až v 75% do věku 5-7 let (Porter 2006). V této práci nebyl nalezen vztah mezi NK a AMG. Za příčinu NK byla považována hyperkalciurie.

Diagnóza NK je u novorozenců i u dětí ve většině případů stanovena při sonografickém vyšetření ledvin (Narendra 2001, Hufnagle *et al*, 1982, Kist-van Holte *et al*, 2007, Schell-Feith *at al*, 2003, Schell-Feith *at all*, 2006, Hoppe 2002).

Obdobně jako u dospělých dochází k ukládání kalciových krystalků do parenchymu ledviny a k tvorbě nefrolithiázy následkem např. hyperkalciurie a současně v souvislosti s distální tubulopatií a v etiologii NK jsou zvažovány farmakologické i nefarmakologické faktory: léčba furosemidem a následná hyperkalciurie (Jacinto 1988, Drowning 1992), léčba kortikosteroidy, xantiny s doprovodnou hyperoxalurií (Kamitskuka 1995, Zanardo 1995), nezralost a nízká porodní hmotnost (Jacinto 1988, Saarela 1999). Mezi rizikové faktory vzniku NK patří: nízký gestační věk, prolongovaná nitrožilní výživa nedonošených novorozenců (přívod Ca, P, proteinů, D vitamínu, acidum ascorbicum), doba trvání umělé plicní ventilace, léčba kyslíkem, oligurie ( $< 1 \text{ ml /kg.hod}^{-1}$ ), nízká průměrná produkce moči ( $< 24 \text{ ml/kg.den}^{-1}$ ), nízké průměrné hodnoty pH (  $\text{pH} < 7,3$ ), ( Schell-Feith 2000) a aminoglykosidy (Contopoulos-Ioannidis 2004).

Přehled publikací o pozdní nefrotoxicitě (nefrokalcinóza) v souvislosti s podáním AMG (Ge) u novorozenců je uveden v následující tabulce (**tabulka 7**).

**Tab. 7: Přehled publikací k problematice: pozdní nefrotoxita (nefrokalcinóza) u novorozenců.**

Literatura	Biochemické parametry NK a UZ vyšetření	Farmakologická rizika NK	Jiná rizika NK
Narendra 2001	↓S-Ca, ↓S-P	furosemid, vancomycin	TPN
Hein 2004	↓S-P, ↑U-Ca/U-krea	nesledováno	pH < 7,25
Cranefield 2004	↑U-Ca/U-krea	nesledováno	
Hufnagle 1982	nesledovány	nesledováno	
Hoppe 2002	↑U-Ca/U-krea	furosemid	PH < 1500g, GV < 32GT
Kirst van Holthe 2007	↓GFR, ↑S-P	nesledováno	abnormální velikost ledvin
Ketkeaw 2004	pouze UZ	furosemid	restrikce tekutin, UPV, kyslík

**Tab. 7 - pokračování: Přehled publikací k problematice: pozdní nefrotoxicita (nefrokalcinóza) u novorozenců.**

Literatura	Biochemické parametry NK a UZ vyšetření	Farmakologická rizika NK	Jiná rizika NK
Dagan 2005	↑U-Ca a U-P, proteinurie anurie (45 h), ↑S-krea	nesledováno	
Albert 2004		furosemid	VVV ledvin
Bert 2004	↑U-Ca a U-Na	nesledováno	
Schell-Feith 2003	nezjištěny	nesledováno	
Porter 2006	↑U-Ca	Ge	nezralost
Giapros 1995	↓GFR	AMG	nezralost

Vysvětlivky tab. 7: ABR acidobazická rovnováha, AMG aminoglykosidy, Cpl plazmatické koncentrace, GFR glomerulární filtrace, S sledovaný parametr v séru, S-Ca sérová koncentrace vápníku, S-P sérová koncentrace fosforu, S-krea sérová koncentrace kreatininu, UPV umělá plicní ventilace, UZ ultrazvuk (sonografické vyšetření ledvin), U sledovaný parametr v moči, U-Ca močová koncentrace kalcia, U-P močová koncentrace fosforu, U-Na močová koncentrace sodíku, ↓ nebo ↑ snížení nebo zvýšení sledovaného parametru, TPV totální parenterální výživa, vanco vancomycin

Popis tab. 7: V tabulce je uveden přehled publikací, které se zabývají problematikou hodnocení rizikových faktorů pro vznik nefrokalcinózy (NK) u novorozence. Základem diagnostiky NK je sonografické vyšetření ledvin (13 publikací). Přítomnost rizikových faktorů pro vznik NK byla prokázána u všech, z toho podání AMG bylo uvedeno jako rizikový faktor NK ve dvou publikacích - u novorozenců s toxickými C<sub>pl</sub> gentamicinu (Narendra 2001, Cranefield 2004) a ve dvou publikacích u novorozenců s tradičním dávkováním (Porter 2006, Giapros 1995).

### 1.7.3 OTOTOXICITA - obecně

**Ototoxicita.** Ototoxicita patří stejně jako nefrotoxicita po podání AMG mezi projevy tzv. léčivem-indukované toxicity (Roland a Cohen 1998) a vzniká následkem podání systémových AMG. Po lokálním podání AMG např. při zánětech středouší jsou data o ototoxicitě kontroverzní vzhledem k dosud ne zcela objasněné farmakokinetice AMG

(Selimoglu 2007). Ototoxicita je způsobena působením AMG na celulární úrovni (Walker 1990) a biochemické a molekulární mechanismy jsou studovány v experimentu (Segal a Skolnick, 1998). Predispozice k ototoxicitě je popsána při idiosynkrazii a u některých genetických mitochondriálních odchylek na úrovni RNA - např. dvě mutace mitochondriální 12S podjednotky ribozomální RNA (mutace 1555G a delece T nukleotidu na úrovni 962) nebo při oxidativním stresu v experimentu (Fishele-Ghodsian 1999, Bates 2003). Příčinou toxicity je přítomnost AMG v endolymfě a perilymfě vnitřního ucha a následná destrukce (apoptóza) vestibulárních a kochleárních buněk. V Cortiho orgánu a jeho vláskových buňkách dochází ke ztrátě buněčné funkce v závislosti na době expozice (Appel 1990) a na difúzi přes biomembrány a je přímo úměrná koncentračnímu gradientu krev/tekutiny vnitřního ucha (Theopold 1977). Difúze gentamicinu v opačném směru je však velmi pomalá, determinována údolní koncentrací gentamicinu  $C_{\text{trough}}$ . Důsledkem je kumulace AMG (Ge) ve vnitřním uchu a dlouhodobé přetrvávání AMG v prostředí vnitřního ucha. Mechanizmy, které vedou k ototoxicitě po podání AMG (Ge), podle výsledků posledních studií spočívají např. v alteraci proteosyntézy v mitochondriích, hyperaktivaci glutamátových receptorů (N-methyl-D aspartát) a tvorbě volných radikálů (Strupp *et al*, 2001, Selimoglu 2007) nebo v megalimem (endocytární receptor exprimující v buňkách proximálního tubulu ledviny a sensorových kochleárních buňkách) zprostředkované toxicitě indukované AMG obdobně jako v ledvinách (Roland 2004, Forge a Schacht 2000). Poznatky o nových mechanismech ototoxicity souhranně popisuje práce spoluautorů (Xie *et al*, 2011) spočívá: v penetraci AMG do prostor kochley (Imamura and Adams, 2003), tvorbě volných kyslíkových radikálů – ROS (Jiang *et al*, 2005, Chen *et al*, 2008) a inhibici draslíkových kanálů indukovanou deplecí fosfolipidů po podání AMG (Mohtat and Susztak, 2010 – přehledový článek).

Ototoxicita je až v 50% ireversibilní a má dvě složky - vestibulární a kochleární. AMG iniciují tvorbu volných radikálů ve vnitřním uchu, které trvale poškodí sensorické buňky a nervová vlákna. Přitom je známo, že vláskové buňky jsou více citlivé k toxickému poškození než buňky vnitřního ucha (Roland 2004). Ototoxicita se projevuje během dnů nebo týdnů po podání AMG. Incidence vestibulární ototoxicity není přesně známa a podle literatury je přibližně u 5 - 15 % pacientů (Allharazneh *et al*, 2011, Zilberstein *et al*, 2012) a projevuje se vestibulárními příznaky - závratě a točení hlavy, nystagmus (Fee 1980), které doprovází porucha zraku při pohybu tzv. oscilopsie (Hain, 2012). Prevalence kochleární ototoxicity je u dospělých velmi variabilní mezi 2 - 25% a je popisována hlavně u dospělých s komorbiditami nebo u pacientů s cystickou fibrózou po opakovaném podání AMG (Rybak 2008, Mulheran 2001, Fee 1980). Příznaky kochleární toxicity jsou ztráta sluchu a/nebo tinitus.

Srovnání ototoxicity pro jednotlivé AMG: největší riziko vestibulární toxicity je a klesá ve směru streptomycin>gentamicin>amikacin>netilmicinu (Selimoglu 2002), kochleární toxicita je uváděna nejvíce pro gentamicin a to i přesto že převažuje jeho vestibulární toxicita, gentamicin>amikacin>streptomycin>netilmicin (Kalkandelen 2002). U streptomycinu, gentamicinu a tobramycinu je popisována především ireverzibilní vestibulotoxicita (Rizzi 2007), u amikacinu a neomycinu je uváděna častěji kochleární ireverzibilní ototoxicita (Matz 1993). Tobramycin se může projevit obojí toxicitou současně (Matz 1993). Základem diagnostiky ototoxicity je kromě klinického vyšetření, pomocí audiometrie, sluchové evokované potenciály, otoakustické emise (kochleární toxicita) a vestibulární vyšetření (Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004). Ztráta sluchu je diagnostikována pro vyšší sluchové frekvence (Selimoglu, 2007).

**Léčba a prevence.** Podle literatury známo, že při dávkování AMG once-daily je ototoxicita v dospělé populaci v meta-analytických studiích uváděna pro kochleární toxicitu o 2,0 - 2,3% nižší než při tradičním dávkování AMG (Munckhof *et al*, 1996). V některých meta-analýzách nebyl ale významný rozdíl v incidenci kochleární toxicity při porovnání dávkování prokázán (Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004). Při shrnutí výsledků 24 klinických studií bylo zjištěno obecně nižší riziko ototoxicity pro amikacin, netilmicin a gentamicin při once-daily dávkování ve srovnání s tradičním dávkováním AMG (4,2% vs 5,8%); (Blaser *et al*, 1995). Poslední studie u dospělých poukazují zejména na vestibulární toxicitu Ge, která se projevuje až za rok po podání Ge a nekoreluje s plazmatickými koncentracemi Ge (Black *et al*, 2004, Ahmed *et al*, 2012). K prevenci ototoxicity po AMG jsou doporučeny např. antagonisté NMDA receptorů a antioxidanty - např. deferoxamin (Conlon *et al*, 1998), salicyláty (Sha and Schacht, 1999) a D-methionin, např. po podání Ge (Sha a Schacht, 2000).

#### 1.7.4 OTOTOXICITA - u novorozenců

**Ototoxicita.** Obecně je známo, že je ototoxicita po podání AMG (Ge) v době kineticky řízené léčby AMG (Ge) nižší u novorozenců než u dětí a projevuje se zejména u novorozenců se závažnou komorbiditou predisponující k ototoxicitě - např. u perinatální asfyxie nebo meningitid (Aust 2001). Incidenci ototoxicity v populaci novorozenců a dětí shrnuje literární přehled (Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004, Ioannidis 2004) s těmito závěry: incidence kochleární ototoxicity podle meta-analýz je přibližně 2,3% (Agarwal 2002, Chong 2003, Master 2001, Kotze 1999) až 6% (Aust 2001), vestibulární toxicita po AMG (Ge) nebyla v dětské populaci dosud popsána (Aust a Schenider, 2001), u novorozenců je obtížné ji

diagnostikovat (Arrifin 2001, Calandra 1993). Kochleární toxicita nebyla po podání amikacinu u novorozenců popsána (Poblano *et al*, 2003), byla popsána po Ge např. u dětí léčených pro cystickou fibrózu (Stavroulaki *et al*, 2002).

K diagnostice *kochleární* ototoxicity se používají audiometrické metody (otoakustické emise (OAE u novorozenců a kojenců, sluchové evokované potenciály - brainstem auditory evoked potentials, BAEP u starších dětí); (Poblano *et al*, 2003, Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004). Metoda OAE je screeningová metoda indikovaná po ukončení léčby AMG. Vyšetření se opakuje během prvního roku za účelem potvrzení nebo vyloučení poruchy sluchu a případné časné korekce poruchy, kterou je nutné zahájit během prvního roku života.

Vyšetření *vestibulární* funkce se u novorozenců nepoužívá (klinické pozorování a vestibulární funkční testy vyžadují spolupráci dítěte), (Aust a Schenider, 2001, Arrifin 2001, Calandra 1993).

Přehled publikací o ototoxicitě (vestibulární a kochleární) v souvislosti s podáním AMG (Ge) u novorozenců je uveden v následující tabulce (**tabulka 8**).

**Tab. 8: Přehled publikací k problematice: ototoxicita u novorozenců léčených AMG (Ge)**

Sledovaný parametr	Literatura
Kochleární toxicita	Agarwal 2002, Chong 2003, Master 2001, Kotze 1999, Aust 2001
Vestibulární toxicita	nezjištěna

**Neuromuskulární toxicita.** Presynaptická neuromuskulární blokáda jako projev toxicity při léčbě AMG (Ge) nebyla u novorozenců popsána.

## 1.7 KOVARIÁTY FARMAKOKINETIKY A FARMAKODYNAMIKY

### - modelové léčivo gentamicin u novorozence

**Kovariáty.** V posledních letech se stále více v odborné literatuře diskutuje význam *kovariát* - tj. identifikovatelných fyziologických a patofyziologických faktorů, které významně ovlivňují farmakokinetiku (PK) a farmakodynamiku (PD) léčiv a jejichž hodnoty, je možné využít pro individualizaci dávkování. V podmínkách závažných patofyziologických stavů se výrazně mění PK a PD, účinek léčiv se tává obtížně odhadnutelný a dávkování podle měnících se hodnot kovariát a za pomoci TDM představuje racionální postup. U novorozenců v kritickém stavu (perinatální asfyxie, sepse) se dynamicky mění funkce ledvin a tím i rychlost eliminace renálně eliminovaných léčiv, je zvýšena propustnost krevních kapilár pro intravaskulární tekutinu, aktivita enzymů metabolizujících léčiva je nízká, je prováděna intenzivní terapie k podpoře krevního oběhu apod. V těchto případech nejsou dosud přesněji vysvětleny všechny příčiny významné interindividuální variability PK. Např. u nedonošených novorozenců se sepsí Existuje obecná shoda odborné veřejnosti v tom, že je třeba kovariáty odrážející změny PK a PD identifikovat a jejich vliv podrobně analyzovat K tomu jsou ideálně vhodné metody populační PK a PD analýzy.

#### 1.7.1 RŮST A VÝVOJ (MATURACE)

**Růst a vývoj (maturace), porodní hmotnost (PH) a její vztah ke gestačnímu věku novorozence jako kovariáta ovlivňující farmakokinetiku a farmakodynamiku gentamicinu u novorozence.**

**Vliv maturace na PK parametry (obrázek 5).**  $V_{d_{Ge}}$  se mění s gestačním (GV) a postnatálním věkem (PNV) v závislosti na objemu celkové tělesné vody a proporcionalitě tělesných kompartmentů. GFR a renální eliminace Ge ( $CL_{Ge}$ ) závisí na gestačním a postnatálním věku (Izquierdo 1992), zrychluje se s postnatálním věkem a je predikována porodní hmotností a maturací. Větší distribuční objem (tj. objem na kg hmotnosti) předurčuje větší dávku AMG (mg/kg hmotnosti) nutnou k jeho nasycení léčivem a zajištění účinné baktericidní koncentrace. Větší distribuční objem spolu s nízkou clearance u novorozence způsobují výrazné prodloužení biologického poločasu eliminace AMG a tedy pomalý pokles plazmatické koncentrace před následující dávkou. Při opakovaném podávání je jako prevence

kumulace AMG a překročení bezpečné údolní koncentrace prováděno prodloužení intervalu mezi dávkami.

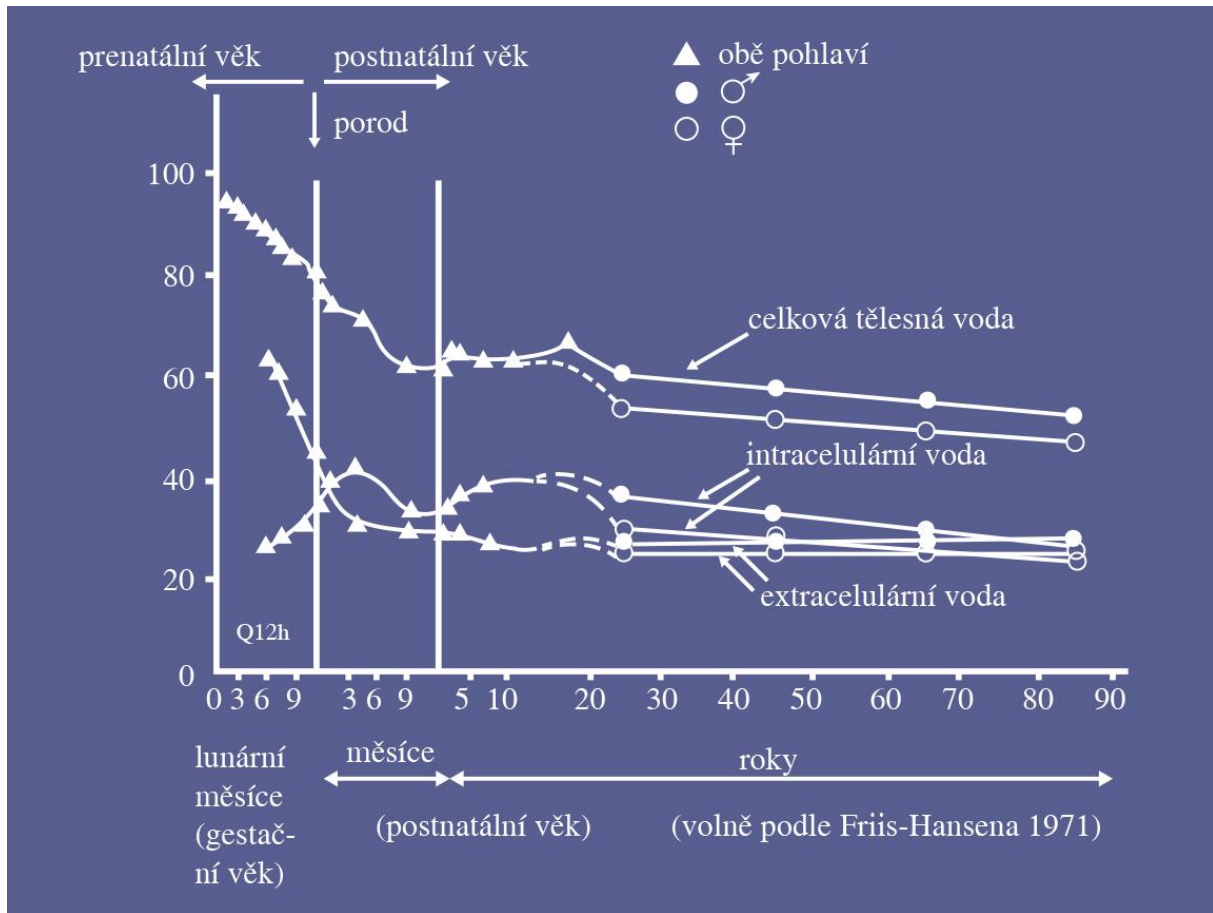
**Distribuční objem gentamicinu ( $V_{d_{Ge}}$ ) u novorozence.**  $V_{d_{Ge}}$  se mění s gestačním (GV) a postnatálním věkem (PNV) v závislosti na objemu celkové tělesné vody (CTV), poměrném zastoupení objemu extracelulární (ECT) a intracelulární (ICT) tekutiny a poměrném zastoupení k aktuální hmotnosti. ECT tvoří intravaskulární a intersticiální tekutina. U novorozence představuje ECT přibližně 60% z CTV, zatímco ICT tvoří 40% z CTV. Čím je organizmus nezralejší, tím je podíl CTV na tělesné hmotnosti větší a je větší i poměr  $ECT > ICT$ . U extrémně nezralých novorozenců s porodní hmotností  $\leq 1000$  g tvoří podíl ECT z CTV až 80% (Fink *et al*, 1960, van den Anker 1996). Populace kojenců, starších dětí a dospělých je charakterizována opačným vztahem (tj.  $ICT > ECT$ ). U dospělých tvoří ECT přibližně 20 - 40% z CTV. Distribuční objem gentamicinu ( $V_{d_{Ge}}$ ), vyjádřený jako objem normalizovaný na kg hmotnosti ( $V_{d_{Ge}} = l/kg$ ), je u novorozence větší ve srovnání s  $V_{d_{Ge}}$  starších dětí a liší se i uvnitř populace novorozenců podle GV, je měnlivý podle klinického stavu (sepsy) a případné doprovodné léčby (Thomson *et al* 1988, Jensen *et al*, 1992). Proto jsou v literatuře uváděny hodnoty  $V_{d_{Ge}}$  podle gestačního věku novorozence (GV), postnatálního věku (PNV), případně postmenstruačního věku (PMV) nebo léčebné modality (např. při ECMO - extrakorporální membránové oxygenaci). Např. u novorozence s  $GV \leq 33$  týdnů se hodnota  $V_{d_{Ge}}$  pohybuje obvykle v rozmezí 0,597- 0,610 l/kg, u donošených s  $GV \geq 37$  týdnů je hodnota nižší: 0,410 - 0,510 l/kg (Watterberg *et al*, 1989). V praxi to znamená, že stejná dávka na 1 kg hmotnosti navodí u nezralých a nedonošených novorozenců nižší plazmatické koncentrace Ge než u donošených jedinců. Obdobně je i porodní hmotnost některými autory považována za optimální prediktor  $V_{d_{Ge}}$  (Izquierdo *et al*, 1992), zatímco jiní autoři tento údaj nepotvrdili (Brion *et al* 1991, Williams *et al*, 1997). Vyšší hodnota  $V_{d_{Ge}}$  u novorozenců je doporučením pro vyšší iniciační dávku Ge (4 - 5 mg/kg i. v.) ve srovnání se starší populací dospělých.

**Clearance gentamicinu ( $CL_{Ge}$ ) u novorozence.** GFR a renální eliminace Ge závisí na gestačním a postnatálním věku (Izquierdo *et al*, 1992, Pons *et al*, 1988), zrychluje se s postnatálním věkem a je predikována porodní hmotností a maturací - tj. vývojem a růstem (Fattinger *et al*, 1991, Jensen *et al*, 1992, Weber *et al*, 1993). Čím je novorozenec nezralejší, tím nezralejší jsou jeho glomerulární i tubulární funkce a je delší biologický poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) aminoglykosidů eliminovaných převážně ledvinami (de Hoog *et al*, 2002, van den Anker *et al*, 1995). U novorozence s  $GV \leq 33$  týdnů dosahuje  $CL_{Ge}$  hodnot 0,38 - 0,75



ml/min.kg<sup>-1</sup> (Nakae *et al*, 1988) a  $t_{1/2}$  se pohybuje v rozmezí 8-13 h, zatímco u donošených s GV  $\geq$  37 týdnů je průměrná hodnota  $CL_{Ge} = 0,78 - 1,15$  ml/min.kg<sup>-1</sup> a  $t_{1/2} = 2 - 6,4$  h (Izquierdo *et al*, 1992). Nízká hodnota  $CL_{Ge}$  u novorozence vyžaduje v praxi úpravy dávkování: prodloužení intervalu mezi dávkami Ge (na 24 - 48 hodin), snížení dávky nebo kombinaci obou postupů.

**Obr. 5: Vývoj změn objemu celkové tělesné tekutiny v organizmu v populaci novorozenců, kojenců, starších dětí a dospělých (podle Friis-Hansen, 1971).**



Popis obr. 5: na ose x je znázorněn věk (prenatálně: lunární měsíce, postnatální věk: měsíce, roky). Na ose y (%) je podíl celkové tělesné vody (CTV), intracelulární tekutiny (ICT) a extracelulární tekutiny (ECT) na tělesné aktuální hmotnosti (AH). Celková tělesná tekutina u plodu před porodem může tvořit více než 80% AH, intracelulární tekutina se podílí 20% a extracelulární tekutina se podílí 60% na CTV.

## 1.7.2 RENÁLNÍ FUNKCE A DYSFUNKCE

**Glomerulární funkce u novorozence (obrázek 6).** Rozlišení fyziologických a patologických renálních funkcí novorozence je důležité z hlediska indikace léčby a ukončení léčby Ge. Léčba AMG (Ge) je obecně kontraindikována při akutním renálním selhání. U novorozence se k základnímu monitorování glomerulární filtrace používají diuréza ( $\text{ml/kg.h}^{-1}$ ) a sérová koncentrace kreatininu (S-krea):

- GFR je hodnocena jako fyziologická, pokud platí, že novorozenec tvoří moč v normálním objemu ( $1 - 5 \text{ ml/kg.h}^{-1}$ ) a/nebo současně
- S-krea  $< 88 \mu\text{mol/l}$  (tj.  $< 0,99 \text{ mg/dl}$ ) a/nebo fyziologický vzestup S-krea tj. na maximálně dvojnásobek iniciální hodnoty S-krea  
(Goldstein *et al*, 2005, Askenazi *et al*, 2009, Allegaert *et al*, 2012)

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) u novorozence. GFR je u novorozenců fyziologicky nízká. Zvyšuje se v průběhu prvního týdne postnatálního života a podstatně se mění v průběhu prvního měsíce (Schwartz 2007). U donošeného novorozence po porodu je  $\text{GFR} = 2 - 4 \text{ ml/min}$ , v přepočtu na povrch těla odpovídá  $\text{GFR} 20 \pm 5 \text{ ml/min.1,73 m}^{-2}$ . U nedonošeného novorozence dosahuje GFR nižších hodnot:  $0,6 - 0,8 \text{ ml/min}$ , v přepočtu na povrch těla  $14 \pm 5 \text{ ml/min.1,73 m}^{-2}$  (Bueava, 2004). U starších dětí ve věku 1 - 2 roky se GFR zvyšuje v průměru na  $105,2 \pm 17,3 \text{ ml/min.1,73 m}^{-2}$  (Askenazi *et al*, 2006). Fyziologické příčiny zrychlení GFR u novorozenců v prvním týdnu života jsou tyto (Drukker *et al*, 2002, Burckhardt *et al*, 2003):

- zlepšuje se srdeční výdej
- snižuje se místní cévní rezistence
- zlepšuje se renální perfúze, mění se renální redistribuce a zvyšuje se propustnost glomerulů

**Stanovení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) u novorozence a dětí.** Pro stanovení GFR se doporučuje výpočet clearance endogenního kreatininu predikcí podle hodnoty S-krea s ohledem na dětský věk podle Schwartze (**tabulka 9 a**.) nebo metoda stanovení inulinové clearance (**tabulka 9 b**, podle van den Anker 1995). Pro nejasný podíl mateřského S-krea na hodnotě S-krea u novorozence a z důvodů fyziologické variability S-krea (maximum vzestupu S-krea je 3. - 4. den po porodu) se nelze zejména u nedonošených na tento jinak běžně

užívaný biomarker renální funkce jednoznačně spolehnout (Allegaert *et al*, 2012). Vzorec pro odhad clearance kreatininu podle Schwartze u dětí je:

$$CL\text{-krea} = k^*H/S\text{-krea} \text{ (ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}\text{)}$$

**Tab. 9a: Schwartzova konstanta k pro odhad clearance kreatininu (CL-krea) u novorozenců a u dětí (podle Schwartze 2007).**

Věková skupina	Konstanta k* (S-krea, mg/100 ml)	Konstanta k* (S-krea, μmol/l)
Nedonošený novorozenec	0,33	29
Donošený novorozenec kojenec < 1 rok	0,45	39
Dítě a dospívající dívka	0,55	49
Dospívající chlapec	0,70	62

Vysvětlivky tab. 9a: kreatinin v séru S-krea ; výška pacienta H (cm); Pozn: Vzorec se stává nepřesným u vyšších hodnot clearance, proto pokud stoupá  $CL\text{-krea} \geq 75 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ , výsledky by neměly být považovány za přesné.

Popis tab. 9a: jsou uvedeny hodnoty inulinové clearance (CL-inulin) u zdravých novorozenců. Stanovení inulinové clearance se však pro náročnost provedení testu v rutinní praxi nepoužívá.

**Tab. 9b: Inulinová clearance u zdravých donošených a nedonošených novorozenců, význam postnatální věku (podle van den Anker 1995).**

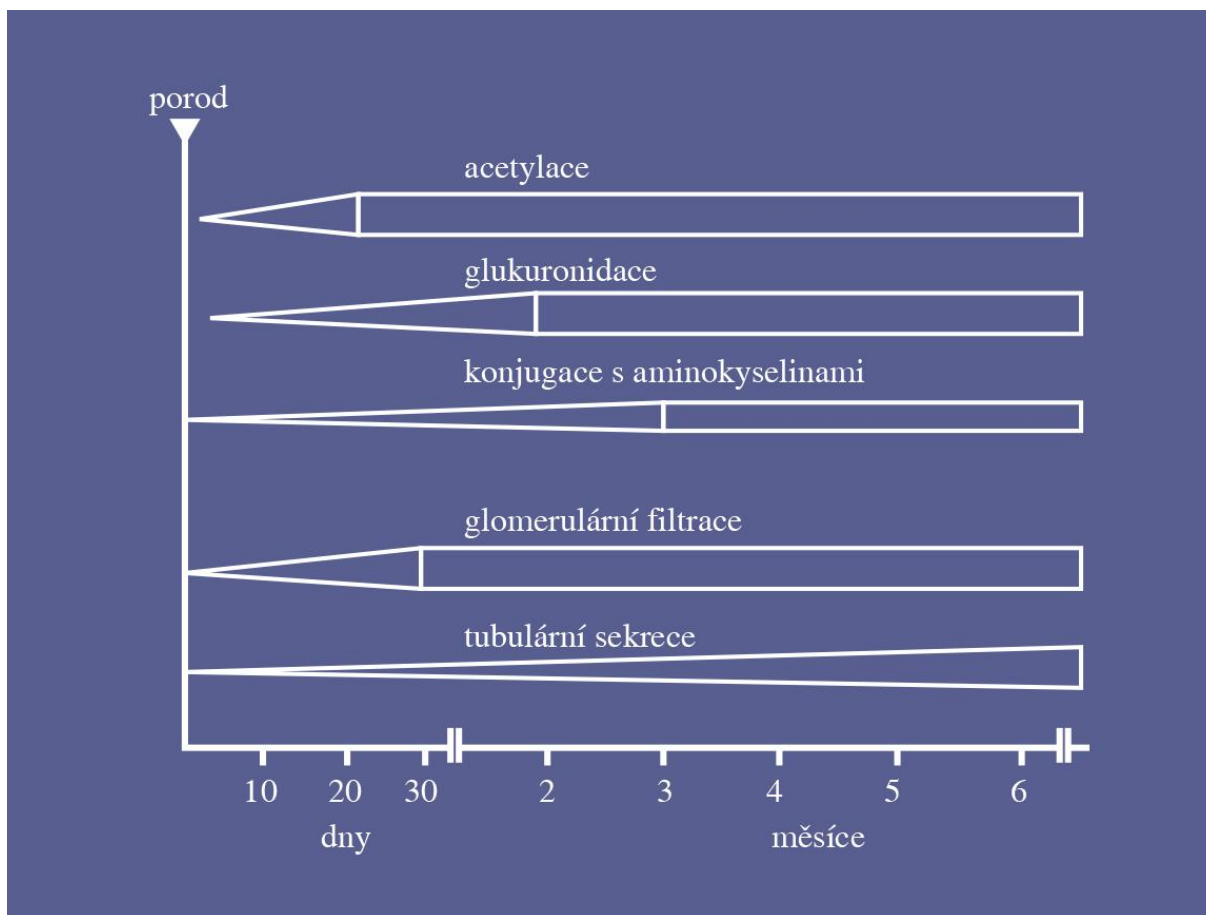
<b>Skupina novorozenců (podle GV a PNV)</b>	<b>CL<sub>inulin</sub> (ml/min.1,73 m<sup>-2</sup>)</b>
<b>Nedonošení (GV &lt; 38 týdnů)</b>	
PNV 1 – 3 dny	14,0 ± 5
PNV 4 – 13 dnů	47,8 ± 10,7
<b>Donošení (GV ≥ 38 týdnů)</b>	
PNV 1 – 3 dny	20,0 ± 5,0
PNV 4 – 14 dnů	36,0 ± 7,2

Vysvětlivky tab. 9b: PNV postnatální věk novorozence ve dnech po porodu

nedonošený novorozenec: gestační věk GV < 38 týdnů donošený novorozenec: gestační věk GV ≥ 38 týdnů, CL<sub>inulinu</sub> inulinová clearance u novorozence

Popis tab. 9b: Tabulka uvádí vzestup inulinové clearance u nedonošených a donošených novorozenců podle gestačního a postnatálního věku novorozence do stáří 13 dnů u nedonošených a 14 dnů u donošených novorozenců.

**Obr. 6: Postnatální vývoj eliminačních dějů u novorozenců a kojenců v průběhu prvního roku věku (podle Friis-Hansen 1971).**



Popis obr. 6: na obrázku jsou znázorněny postnatální vývojové změny vybraných farmakokinetických dějů (acetylace, glukuronidace, konjugace s aminokysleminami, glomerulární filtrace, tubulární sekrece): na ose x je postnatální věk novorozence a kojence. Na ose y je znázorněn proporcionální vývoj (%) podle plné funkční kapacity dospělého. Z obrázku je patrné, že u novorozence je glomerulární filtrace (GFR) redukována na 30 - 60% proti dospělému a vyvíjí se postnatálně. 100% funkce dosahuje GFR po 30. dnu života. Tubulární sekrece je u novorozence také redukována a její vývoj pokračuje několik měsíců po porodu a nedosahuje 100% aktivity ani v 6. měsíci života.

Tubulární funkce u novorozence (obrázek 6). Teprve v průběhu prvního postnatálního roku dozrávají tubulární funkce kojence. Proces maturace tubulární funkce trvá déle než maturace funkce glomerulární. K rozlišení fyziologických a patologických renálních tubulárních funkcí u novorozence se používají tyto parametry: diuréza ( $\text{ml/kg}\cdot\text{h}^{-1}$ ), vzestup sérových koncentrací (S) parametrů S-urea ( $\text{mmol/l}$ ), S-K ( $\text{mmol/l}$ ) nebo pokles parametrů např. S-Na ( $\text{mmol/l}$ ), S-Ca ( $\text{mmol/l}$ ), S-Mg ( $\text{mmol/l}$ ). Dále odchylky sledovaných močových (U) parametrů: např. osmolarita moče ( $\text{mOsm/kg}$ ), exkreční frakce iontů sodíku EF-Na (%), kalcia EF-Ca (%), hořčíku EF-Mg (%), poměr U-Ca/U-kreatinin, změny v indexu renálního postižení (RFI) a případné změny vybraných nespecifických močových biomarkerů např.  $\alpha 1/\beta 2$  mikroglobulin, N-acetyl glukosaminidáza (NAG) a dalších parametrů (Askenazi 2009). Výpočet exkreční frakce iontů se provádí podle vzorce: např. pro výpočet sodíku (EF-Na%)

$\text{EF-Na (\%)} = [\text{U-Na} \times \text{S-krea} / \text{U-krea} \times \text{S-Na}] \times 100$ ; kde U-Na (koncentrace sodíku v moči), S-krea (sérová koncentrace kreatininu), U-krea (koncentrace kreatininu v moči), S-Na (sérová koncentrace sodíku); pro výpočet exkreční frakce hořčíku (EF-Mg%) podle vzorce:

$\text{EF-Mg (\%)} = [\text{U-Mg} \times \text{S-krea} / (0.7 \times \text{S-Mg}) \times \text{U-krea}] \times 100$ , kde S-Mg (sérová koncentrace hořčíku), U-Mg (koncentrace hořčíku v moči); pro výpočet indexu (U-Ca/U-krea v  $\text{mmol/mmol}$ ) podle vzorce:  $\text{U-Ca/U-krea}$  kde U-Ca (koncentrace vápníku v moči), U-krea (koncentrace kreatininu v moči); (Goldstein 2005, Guignard 1975). Tubulární funkce u novorozence se hodnotí na základě:

- diurézy - normální tvorba moče je  $1 - 5 \text{ ml/kg}\cdot\text{h}^{-1}$
- normální hodnotu sérové urémie (S-urea)  $< 7,14 \text{ mmol/l}$ , (tj.  $< 20 \text{ mg/dl}$ )
- normální exkreční frakci sodíku (EF-Na), hořčíku (EF-Mg) a index koncentrace vápníku a kreatininu v moči (U-Ca/U-krea) a vzestupu těchto hodnot podle GV (viz dále)

**Stanovení tubulární funkce u novorozence** pomocí výše uvedených tubulárních biomarkerů je ve srovnání s dospělou populací vzhledem k nezralosti tubulů problematické:

- EF-Na je vyšší u nezralých  $>$  zralých novorozenců (Nafday *et al*, 2005, Gallini *et al*, 2000)
- U-Ca/U-krea se snižuje s postnatálním věkem a zralostí a je vyšší u nezralých  $>$  zralých novorozenců (Rodriguez-Soriano *et al*, 2005)

- EF-Na se zvyšuje při léčbě dopaminem, který podporuje natriurézu (Mc Donald *et al*, 1964)
- EF-Na se zvyšuje při léčbě furosemidem , který podporuje natriurézu (Brenner *et al*, 1969)
- EF-Na se snižuje při léčbě indomethacinem a méně ibuprofenem, který snižuje natriuresu v monoterapii ale současně i natriurézu podporovanou furosemidem (Passmore *et al*, 1989)
- EF-Na, EF-Mg, a U-Ca/U-krea se zvyšují při léčbě gentamicinem a zejména po podání gentamicinu ve srovnání s hodnotami před infúzí gentamicinu (Elliot *et al*, 2000)
- EF-Mg se zvyšuje při léčbě: např. diuretiky, inhibitory protonové pumpy, amphotericinem (Ryan *et al*, 1984)
- $U_{Ca}/U_{Cr}$  se také zvyšuje po jiné léčbě: např. furosemidem, dexamethasonem, při parenterální výživě s nadměrným přívodem vápníku (Wajchenberg *et al*, 1969)

**Exkreční frakce sodíku (EF-Na)** patří k nejčastěji používaným biomarkerům tubulární funkce u novorozenců EF-Na je poměr mezi koncentrací sodíku v definitivní moči ke koncentraci sodíku v primární moči, hodnota je uváděná v procentech (%). Normální hodnota pro dospělého jedince se zdravými tubuly je EF-Na = 0,4 - 1,2%. Podíl jednotlivých částí nefronu na zpětném vstřebávání sodíku jsou tyto: v proximálním tubulu se resorbuje 65%, v Henleyově kličce asi 25%, v distálním tubulu 5% a ve sběrném kanálku asi 4% podílu z celkové profiltrované frakce sodíku do primární moče. Mechanismus vstřebávání je aktivní (Na/K-ATPáza, ko-transportéry) a pasivní (tah rozpustidla); EF-Na je u novorozence s nezralými tubuly fyziologicky vyšší: EF-Na = (průměr 12,5%); (rozptyl 5-15%) u nedonošených novorozenců narozených před 34. GT (gestační týden); EF-Na < 2 % je u nedonošených z 34 - 38 GT; a EF-Na < 1% je u donošených novorozenců (narozených ve 38 - 42 GT). EF-Na je fyziologicky vyšší u nedonošených než je u donošených, u dětí a u dospělých. Příčinou je nezralý tubulární systém a rozvíjejících se diuréza u nedonošených novorozenců v prvním týdnu života (Costarion 1992, Bell 2001).



Natrium uretické faktory (tj. zvyšující EF-Na) obecně i u novorozence jsou:

- nezralost
- dopamin
- diuretika
- aminoglykosidy
- dlouhodobá parenterální výživa aj.

Natrium retenční faktory (tj. snižují EF-Na) obecně i u novorozence jsou:

- renin - angiotensin - aldosteron
- aldosteron
- ibuprofen/indomethacin aj.

**Sérová koncentrace kreatininu (S-krea) a akutní renální selhání (tabulka 9a, b).** Akutní renální selhání (z angl. ARF - acute renal failure) a jeho různé předstupně označované jako akutní renální postižení=dysfunkce (AKI - acute renal injury), je definováno jako náhlé selhání (ARF - acute renal failure) nebo mírné až středně závažné postižení (AKI - acute renal injury) funkce ledvin. Je charakterizováno poklesem rychlosti glomerulární filtrace (GFR), retencí dusíkatých katabolitů (zvýšení azotémie) a rozvratem elektrolytové a acidobazické rovnováhy. U novorozence má různé projevy - od mírné renální dysfunkce až po anurické renální selhání. Nejčastější příčinou ARF je prerenální příčina a ARF u novorozence projevuje se formou non - oligurického selhání. V neonatologii však dosud nebylo přijato kritérium hodnotící závažnost stupně ARF, zatímco v pediatrii se používá modifikace kritérií ARF u dospělých - kritéria RIFLE tj. risk-injury-fail-loss-end-stage renal disease (Mehta *et al*, 2007). Základem pro hodnocení závažnosti ARF je výpočet GFR (Schwartz 2007), hodnota S-kreatininu a hodnocení aktuální diurézy. Vztah mezi GFR a stupněm renální dysfunkce je u novorozenců stále diskutován ( Karłowicz 1995, Mehta *et al*, 2007, Gupta 1975, Andreoli 2009). Tabulka (**tab. 10a, 10b**) uvádí současná kritéria ARF a jejich stupně u dětí a u novorozenců. U novorozenců se nejčastěji používá v běžné praxi hodnocení renálních funkcí pomocí diurézy, S-krea, EF-Na a nověji cystatin C nebo S-urea (Askenazi *et al*, 2009).

**Tab. 10a: Hodnocení akutního renálního selhání (ARF) u dětí podle RIFLE (acute renal failure in critically ill - end stage criteria);** (podle Mehta *et al*, 2007, Askenazi *et al*, 2011).

Stupeň renálního selhání	CL-krea (výpočet podle Schwartz)	Diuréza (ml/kg.h <sup>-1</sup> )
<b>I - mírný stupeň</b> (S-krea <354μmol/l)	↓ 25% z původní CL-krea	<0,5 ml/kg.h <sup>-1</sup>
<b>II - střední stupeň</b> (S-krea=354μmol/l)	↓ 50% z původní CL-krea	<0,5 ml/kg.16 h <sup>-1</sup> (interval 16 h)
<b>III - závažný stupeň</b> (S-krea >354μmol/l)	↓ 75% z původní CL-krea	<0,3 ml/kg.24 h <sup>-1</sup> (interval 24 h)

(Zdroj: převzato z přehledové publikace autorů Jetton a Askenazi, 2012)

**Tab. 10b: Hodnocení akutního renálního selhání (ARF) u novorozence** (podle Mehta *et al*, 2007, Askenazi *et al*, 2011, Korálkar *et al*, 2011).

RIFLE kritéria (novorozenci)	Cl-krea (výpočet podle Schwartz)	Diuréza (ml/kg.h <sup>-1</sup> )
<b>Novorozenci</b>		
<u>1. Kriterium klinické</u>		
non-oligurie		≥1,0 ml/kg.h <sup>-1</sup>
oligurie		<1,0 ml/kg.h <sup>-1</sup>
anurie		<0,5 ml/kg.h <sup>-1</sup>
<u>2. Kriterium biochemické</u>		
a. S-krea (μmol/l), (52)	≥133	
b. S-urea (mmol/l), (55)	≥7,15	
c. EF-Na (%)		
prerenální	≥ 2,5	
renální	< 2,5	
d. U-Ca/U-krea		
prerenální	10 ± 4	
renální	29 ± 16	
e. RFI		
prerenální	≥ 3,0	
renální (56)	< 3,0	

Vysvětlivky tab. 10a, b: S-krea sérová koncentrace kreatininu, S-urea sérová koncentrace urey, EF-Na -exkreční frakce sodíku, U-Ca/U-krea index koncentrace kalcium a kreatinin v moči, CL-krea clearance kreatininu  
RFI renal failure index

Popis tab. 10 a,b:

Tabulka uvádí hodnocení akutního renálního postižení (AKI) a selhání (ARF) modifikované skóre pro pediatrickou populaci a novorozence

(Zdroj: převzato z přehledové publikace autorů Jetton a Askenazi, 2012)

**Sérová koncentrace urey (S-urea)** je biomarker, který je kromě S-krea využíván k hodnocení renální dysfunkce u novorozence. S-urea závisí na rovnováze mezi její produkcí (na příjmu bílkovin výživou, tkáňovém katabolizmu a funkci jater) a exkrecí z organismu. U dětí je katabolizmus proteinů snížený a sérová koncentrace urey je nižší. Z organismu se urea vylučuje ledvinami. Volně se filtruje v glomerulu, částečně se reabsorbuje v proximálním tubulu, secernuje se v Henleově kličce a opět reabsorbuje ve sběrných kanálcích. Příčiny vzestupu sérové koncentrace urey jsou obecně:

- Ve sběrných kanálcích závisí reabsorpce urey na koncentraci moče - při zvýšené diuréze je urea reabsorbována pouze v proximálním tubulu. Při snížené diuréze (např. dehydratace, hypoperfuze ledviny) se reabsorpce urey v proximálním tubulu zvýší a probíhá i ve sběrných kanálcích (až o 60%), proto se dehydratace organismu projevuje vzestupem S-urea.
- Urea přispívá vlastní recirkulací v ledvině k vytvoření osmotického gradientu intrarenálně. Při zvýšené diuréze přispívá k vytvoření osmotického gradientu pouze z 10% (urea je méně reabsorbována), naopak při snížené diuréze je její koncentrace v intersticiu dřeně ledvin vysoká a osmotický gradient je až 50%.
- Projevem poškození tubulů může být ztráta koncentrační sekreční kapacity pro ureu následovaná vzestupem S-urea.
- Protože se urea vylučuje glomerulární filtrací, bude se její sérová koncentrace zvyšovat i při selhání ledvin. Jako parametr selhání ledvin je však urea málo citlivý ukazatel - vzestup urey nad horní mez referenčního rozmezí nastává při poklesu glomerulární filtrace až o více než 75%. Urea je však dobrým indikátorem hypoperfuze ledvin, kdy se kromě snížené glomerulární filtrace zvyšuje zpětná resorpce urey v tubulech a její sérová koncentrace stoupá mnohem rychleji, než stoupá sérová koncentrace kreatininu. PDA a léčba inhibitory syntézy prostaglandinů (např. ibuprofen) vedou k hypoperfúzi ledvin a následnému vzestupu sérové koncentrace urey, aniž by došlo k oligurii nebo anurii a vzestupu S-krea.

Vzestup S-urea lze u novorozence předpokládat při:

- hypoperfúzi ledviny
- dehydrataci
- PDA
- léčbě aminoglykosidy (gentamicin)
- podání inhibitorů syntézy prostaglandinů (ibuprofen, indomethacin) aj.

### 1.7.3 SEPSE A MULTIORGÁNOVÉ SELHÁNÍ

#### **Sepse a doprovázející multiorgánová dysfunkce (MODS) jako kovariáta ovlivňující farmakokinetiku a farmakodynamiku gentamicinu u novorozence.**

**Definice a identifikace sepse.** Sepse novorozence je jednou z častých z příčin neonatální morbidity a mortality (Stolk *et al*, 2002). Manifestuje se jako časná seps (z angl. literatury early-onset sepsis) nebo pozdní seps (late-onset sepsis) následujícími klinickými příznaky (literatura): RDS (syndrom dechové tísně - respiratory distress syndrome), apnoe, porucha periferního prokrvení (tj. prodloužení kapilárního návratu > 2 sekundy), cirkulační nestabilita (systémová arteriální hypertenze nebo hypotenze, střední arteriální tlak MAP podle kritérií Hegyi 1994), termolabilita, letargie, hyperexcitabilita, žloutenka. Laboratorní parametry sepse u novorozence jsou: CRP ≥ 10 mg/l, absolutní počet leukocytů ≥ 25 000 nebo ≤ 5 000/mm<sup>3</sup>, I/T index ≥ 0,2 a pozitivní bakteriémie. Pokud seps (časná nebo pozdní) splňuje uvedená kritéria (klinické příznaky + laboratorní příznaky + bakteriémie) pro septické skóre (z angl. literatury sepsis screen score) jedná se o sepsi prokázanou. Pokud je seps u novorozence bez průkazné bakteriémie, jde o sepsi suspektní (předpokládanou). Incidence pozitivní bakteriémie u časně sepse je velmi nízká a je méně než 7 % (Metzger 2009). Léčbu sepse (suspektní nebo prokázané) je nutné vzhledem k nezralosti imunitního systému novorozence zahájit včas. Neléčená seps nebo pozdě léčená seps může mít pro novorozence fatální následky. Nejčastěji používanými antibiotiky je v léčebných protokolech empirické léčby sepse u novorozence ampicilin a gentamicin, pro cílenou léčbu je kombinace cefalosporiny, carbapenemy, případně vancomycin a aminoglykosidy podle průkazu vyvolávajícího agens.

**Patofyziologie sepse.** Sepse je dynamický patofyziologický stav, kdy v každém okamžiku může dojít k významným změnám orgánových funkcí. Podle systémové odpovědi organismu na infekci (SIRS) a stupně multiorgánové dysfunkce (MODS) je u novorozenců stejně jako u starších dětí definována forma: seps - těžká seps - septický šok (Goldstein 2005). Diagnostická kritéria orgánové dysfunkce u novorozenců jsou v literatuře velmi diskutována vzhledem k obtížné objektivizaci parametrů dysfunkce. Kritéria MODS se liší od starších dětí a dospělých a jsou vybrána se zaměřením na dětskou populaci (**tabulka 11**). Kromě uvedeného skóre (Goldstein 2005) se používají např. PRISM, SNAPPE II, CRIB, vasopresorické skóre.

### **Základní patofyziologické změny v sepsi s vlivem na FK děje jsou (Schéma 1):**

- Redistribuce srdečního výdeje je ve prospěch životně důležitých orgánů (mozek, srdce, plíce), jejím následkem dojde k hypoperfuzi ledvin, jater, gastrointestinálního systému a tím např. ke snížení renální eliminace u léčiv, které se eliminují renální cestou.
- Dysfunkce cévního endotelu, která vzniká jako následek asfyxie (asfyxie definována jako orgánová hypoperfúze provázená hypoxémií a metabolickou acidózou), šoku (šok = stav, který vzniká ve tkáních nepoměrem mezi dodávkou a spotřebou kyslíku), endotoxémií (tj. přítomností toxinů intravaskulárně) a disseminovanou intravaskulární koagulopatií (tj. klinickým syndromem, který vzniká v důsledku narušení rovnováhy mezi jednotlivými složkami hemostatických mechanismů).
- Vývoj dysfunkce endotelu v kombinaci s renálním nebo kardiálním selháním zvyšuje cévní permeabilitu kapilár a dojde k progresi intersticiálního edému a celkové retenci vody v organismu. Při zvýšené cévní propustnosti dochází k úniku bílkoviny a tekutin transmembranózně, např. do intersticia a rozvíjí se kapilární leak syndrom.

**Tab. 11 : Identifikace klinických charakteristik multiorgánové dysfunkce - vybraná kritéria MODS u novorozence (podle Goldstein 2005).**

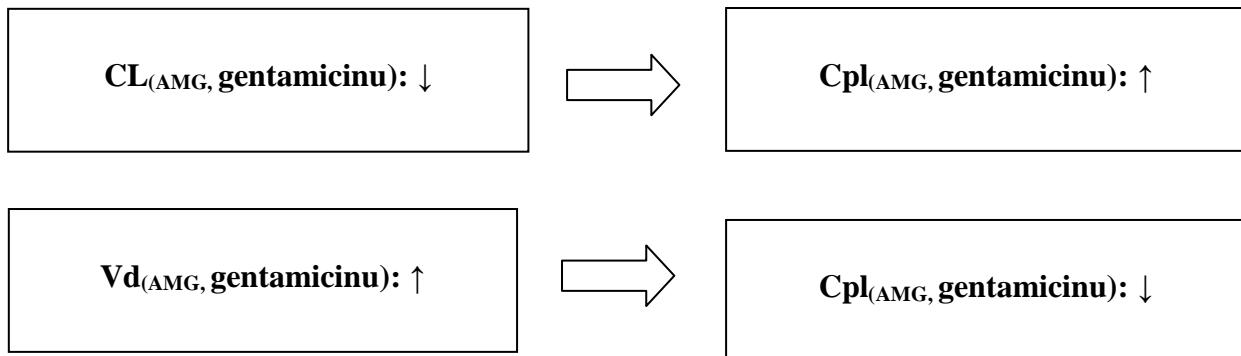
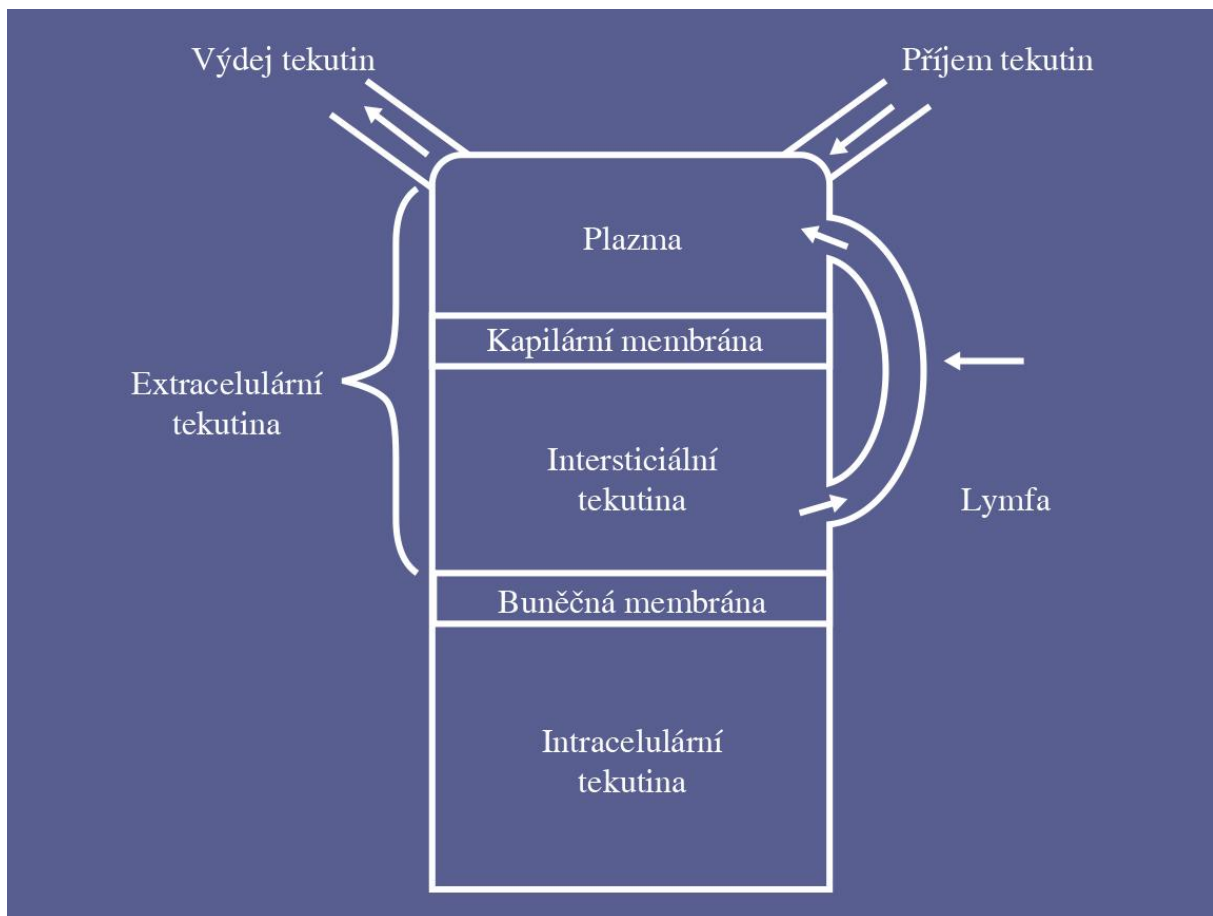
<b>Parametr</b>	<b>Kriterium hodnocení</b>
<b>Respirace</b>	Umělá plicní ventilace Tachypnoe > 60/min Oxygenoterapie
<b>Oběh</b>	Dopamin > 5 mcg/kg.min <sup>-1</sup> Dobutamin/noradrenalin v jakékoliv dávce Diuréza ≤ 0,5 ml/kg.h <sup>-1</sup>
<b>Ledviny</b>	Koncentrace S-kreatininu > 88,0 μmol/l nebo (dvojnásobné zvýšení S-krea ve srovnání s iniciální hodnotou)

**Obecně** mohou uvedené patofyziologické změny v sepsi vést ke zvětšení distribučního objemu a snížení eliminace léčiv – AMG (Ge), které se distribuují do extracelulární tekutiny (event. do třetího prostoru) a eliminují se renálně v nezměněné formě. Následkem toho mohou

být plazmatické koncentrace antibiotika mimo doporučené terapeutické rozmezí a vrcholové plazmatické koncentrace  $C_{\text{peak}}$  jsou nedostatečně nízké, což má za následek selhání léčby (Moore 1984) a zvýšení mortality pacientů v sepsi. Aminoglykosidy se mohou v organizmu pod vlivem hypoperfúze ledvin a snížené renální eliminace kumulovat a být toxické (**schéma 1**). V následující tabulce jsou uvedeny preklinické a klinické práce, které se zabývaly studiem vlivu sepse a doprovázející multiorgánové dysfunkce (MODS) na PK/PD AMG (Ge) u dospělých (Dorman 1988, Oparaoji 1998, Tang 1999, Triginer 1990, Chelluri 1989, De Paepe 2002 aj.)

U **novorozenců** je v dostupné literatuře popsáno zvětšení  $Vd_{\text{Ge}}$  pouze o 14% z výchozí hodnoty, tedy méně než je u dospělých v sepsi. Současně byl autory studován vztah mezi  $C_{\text{peak}}$  a s dobou podání infúze Ge (Lingvall *et al*, 2005). Prodloužení doby infúze antibiotika (Ge) nad současné doporučení nevedlo k optimalizaci hodnot  $C_{\text{peak}}$  (Lingvall *et al*, 2005). Podle uvedené literatury byl u novorozenců vzestup  $Vd$  menší ve srovnání s dospělými (Thomson 2003, Yaffe 1992, Watterberg 1989, Di Cenzo 2003, Stickland 2001, Lunhdergan 1999, Gal 1999, Rocha 2000) zatímco pokles CL byl významný (Stolk 2002, Ohler 2000, Avent 2002 a Lingvall 2005).

**Schéma 1: Vliv sepsis na PK parametry a Cpl AMG (Ge).**



Popis schéma 1: schéma popisuje změny objemů a přesuny tekutin mezi kompartmenty při sepsi. Následkem dynamických patofyziologických změn v sepsi dochází vzestupu  $V_d$  a poklesu  $CL_{AMG}$  (Ge) a potencionálním změnám plazmatické koncentrace léčiva (Cpl), tedy i Cpl - AMG (Ge).

(Zdroj: převzato z přednášky Martínková J: Zasedání biol. A fyziol. sekce společnosti J. E. Purkyně: Kovariáty v personalizaci farmakoterapie - LFUK V HK červen 2009)

## 1.7.4 PERZISTUJÍCÍ DUCTUS ARTERIOSUS, IBUPROFEN

### **Perzistující ductus arteriosus (PDA) jako kovariáta ovlivňující farmakokinetiku a farmakodynamiku gentamicinu u novorozence.**

**Definice perzistujícího ductus arteriosus.** Perzistující ductus arteriosus (*syn.* otevřená Botallova tepenná dučej) je vrozená srdeční vada, při které nedošlo k uzavření fetální cévní spojky mezi plicnicí a aortou během prvních 24 hodin života. Pokud se spojka po narození neuzavře, podle tlakového gradientu proudí krev z aorty do plicnice (levo-pravý zkrat). Rozvoj plicní hypertenze vede ke změně zkratované krve na pravo-levý (Eisenmengerova reakce), dochází k hypoxémii a cyanóze. Incidence PDA je významně častější u předčasně narozených. Otevřená dučej může být různě velká. Podle hemodynamické významnosti se odvíjí spektrum závažnosti příznaků od náhodného šelestu po projevy těžkého srdečního selhání. Vyšší incidence PDA je spojena následujícími faktory:

- nezralost (u novorozenců s porodní hmotností pod 1000 g je incidence až 80 %)
- syndrom dechové tísně (RDS) a jeho léčba surfaktantem
- vysoký nitrožilní příjem tekutin v prvních dnech života
- asfyxie
- vrozené zarděnky, trisomie 13, trisomie 18
- vysoká nadmořská výška

Naopak nižší incidence PDA je podmíněna těmito faktory:

- antenatální podání kortikosteroidů (indukce plicní zralosti u nezralých novorozenců)
- růstová retardace plodu a novorozence (intrauterine growth retardation, IUGR)
- předčasný odtok plodové vody (PROM)

**Patofyziologie PDA.** Perzistující ductus arteriosus (PDA) je klinicky významný stav vyskytující se u nedonošených novorozenců v prvním týdnu života, dochází ke *změněm v proudění krve (zkratování)* z aorty do plicnice a tím se mění prokrvení životně důležitých orgánů: zvyšuje se prokrvení plic, rozvíjí se myokardiální dysfunkce a snižuje se prokrvení ledvin (Thiebault *et al*, 1976, Heymann *et al*, 1978, Therien *et al*, 1999, Schneider a Moore 2006). Tento stav vede ke snížení glomerulární filtrace a renální clearance u všech látek, které se eliminují z organismu ledvinami (AMG), ke zhoršení hepatální perfúze a snížení celkové

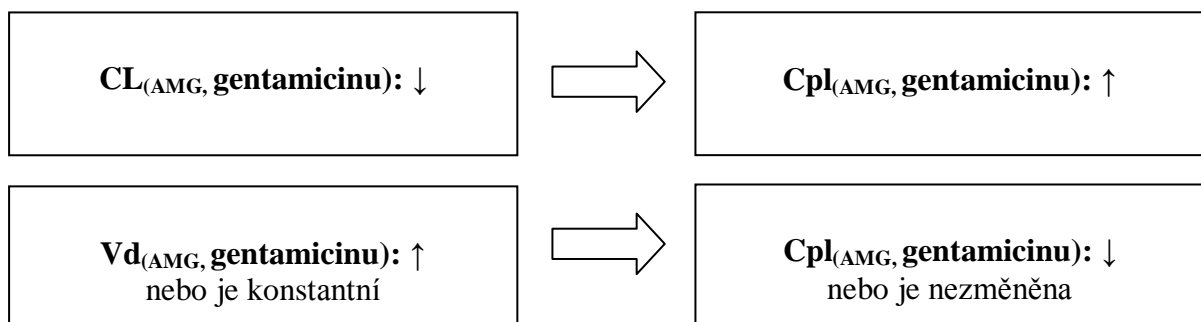
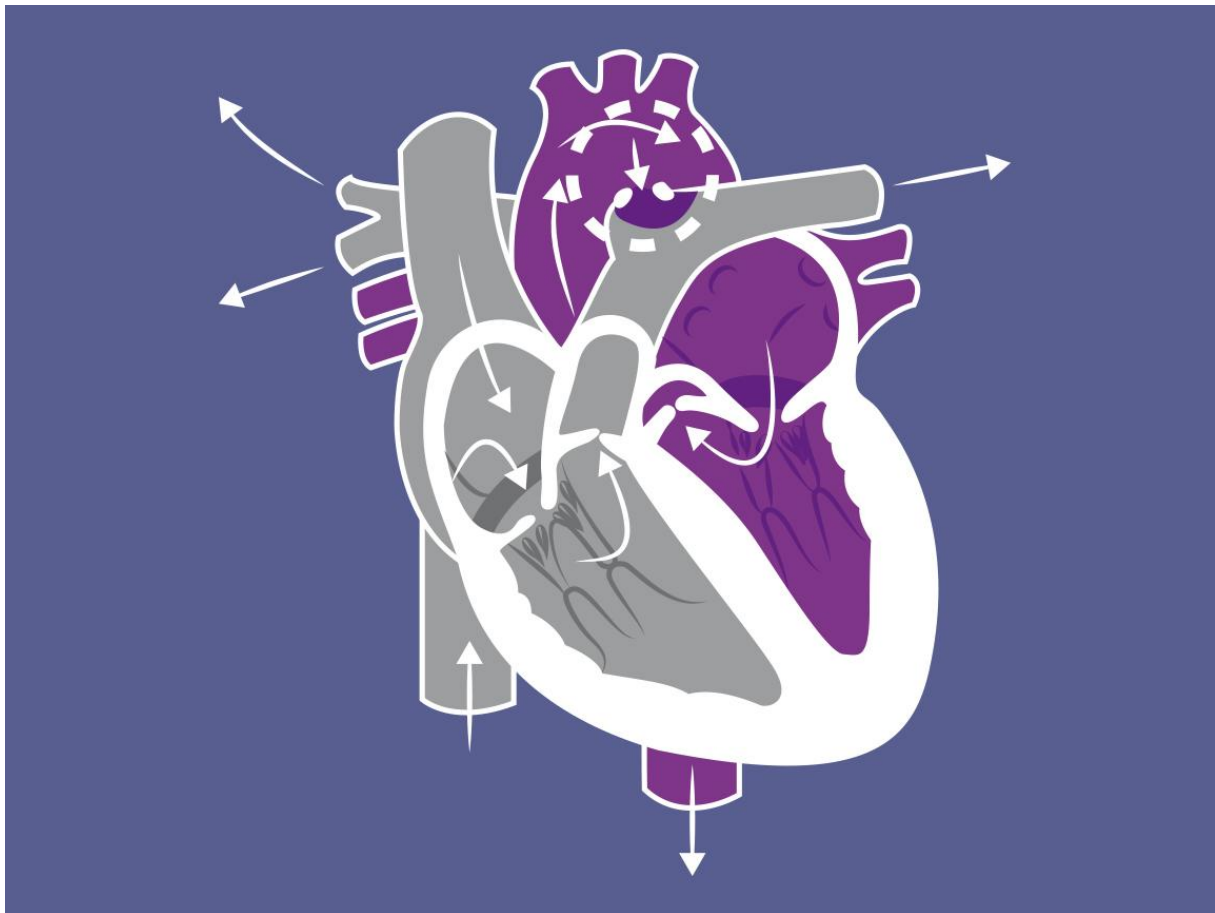


clearance léčiv. Současně dochází ke změnám v distribučním objemu (Touw 2001). Neléčený PDA znamená pro novorozence riziko nitrolebního krvácení, nekrotizující enterokolitidy a bronchopulmonální dysplazie. K farmakologickému uzávěru PDA se používají nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), mezi které patří indomethacin (Gersony *et al* 1983, Friedman *et al*, 1976) nebo ibuprofen (Mosca *et al*, 1997, Patel *et al*, 2000, van Overmeire *et al*, 2000 a 2001, Ohlsson *et al*, 2013, Layo *et al*, 2002, Gournay *et al*, 2002, Aranda *et al*, 2006). Při selhání farmakologické léčby je indikováno chirurgické řešení – tzv. metoda ligace PDA (Gross a Hubbard 1939, Golud *et al*, 2003, Lee *et al*, 2006 aj.).

### **Základní patofyziologické změny v PDA s vlivem na FK děje jsou (Schéma 2):**

**U novorozenců** narozených před 34.GT s farmakologicky léčeným perzistujícím ductus arteriosus je v literatuře popsána významně snížená CL-AMG (Ge), zatímco Vd- AMG (Ge) se liší nevýznamně (Touw 2001). Perzistující ductus arteriosus se projevuje jako kovariáta – jde o patofyziologický stav, při kterém dochází k významnému zápornému účinku na prerenální cirkulaci (van den Anker 1996), ke zpomalení clearance gentamicinu u nezralého jedince a v populaci nedonošených se významně podílí na vyšší interindividuální variabilitě clearance AMG (Ge); (Allegaert *et al*, 2004, van den Anker *et al*, 2009, de Cock *et al*, 2012). Kromě vlivu samotného perzistujícího ductus arteriosus na kinetiku je známo, že současné podání nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID - indomethacinu nebo ibuprofenu) snižuje clearance AMG a vancomycinu (Allegaert *et al*, 2007) a je současně v literatuře diskutována NSAID-indukovaná nefrotoxicita u novorozence (Fanos *et al*, 2012), obecně i v dětské populaci je známo a indomethacin je považován za více nefrotoxické léčivo než ibuprofen (Guignard 1984, Guignard 1988, Bernstein *et al*, 1998, Cuzzolin *et al*, 2001, Patzer *et al*, 2008, Furtado *et al*, 2008, Antonucci and Fanos, 2009, Fanos *et al*, 2011, Musu *et al*, 2011).

**Schéma 2: Vliv PDA na PK parametry a Cpl AMG (Ge).**



(Schéma 2 perzistující ductus arteriosus - PDA, *syn.* patent ductus arteriosus - přerušovaná čára; zdroj: převzato z [medical-dictionary.thefreedictionary.com](http://medical-dictionary.thefreedictionary.com), 2013)

Popis schéma 1: schéma popisuje model neonatálního srdce a perzistující ductus arteriosus změny objemů intravaskulárně, které mohou vést k vzestupu  $Vd$  a poklesu  $CL$  AMG (Ge) a potenciačním změnám plazmatické koncentrace léčiva ( $Cpl$ ), tedy i  $Cpl$  - AMG (Ge), nebo  $Vd$  zůstává nezměněn.

## 1.7.5 PERINATÁLNÍ ASFYXIE, ŘÍZENÁ HYPOTERMIE

**Definice PA.** Perinatální asfyxie je stav, který je definován podle kritérií stanovených odbornými společnostmi American Academy of Pediatrics (AAP) a American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996 (ACOG). Stupeň hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) je určen podle klinických projevů (Sarnatová, Sarnat 1976) a elektroencefalografického záznamu (EEG) s využitím metody kontinuálně monitorovaného amplifikovaného cerebrálního funkčního monitoringu (CFM-aEEG), (de Vries a Helstrom 2005). Pokud je prokázán závažný stupeň hypoxicko-ischemické encefalopatie, je indikací k zahájení řízené celotělové hypotermie podle protokolu studie TOBY používané od roku 2005 - po dobu 72 hodin s ochlazením na doporučenou centrální tělesnou teplotu 33-34°C (Azzopardi *et al*, 2005, 2007).

**Patofyziologie PA.** Perinatální asfyxie je stav, při kterém dochází k rozvoji poplachové reakce s rozvojem redistribuce krevního průtoku k životně důležitým orgánům, mozku, srdci, plicím a nadledvinkám. Dochází ke snížení průtoku krve ledvinami a splachnickým řečištěm. PA je definována (viz výše) pomocí Apgar skóre, pH z pupečnickové arteriální krve (nebo odebrané do jedné hodiny po porodu) a výpovědním biomarkerem redistribuce krevního průtoku je zvýšená hodnota S-laktátu (**tabulka 12**). **Léčebná řízená hypotermie.** Léčebná hypotermie způsobuje v organismu novorozence adaptační fyziologické změny: např. redistribuci krve k životně důležitým orgánům, hypoperfúzi splachnického řečiště, ledvin, významné snížení minutového výdeje srdečního, bradykardií aj. (Zanelli *et al*, 2011).

**Vliv PA na PK parametry AMG (Ge) - schéma 3:** První experimentální práci, která prokázala vliv asfyxie na kinetiku AMG - zpomalení clearance gentamicinu, je práce (Koren *et al*, 1985), později totéž dokázali autoři (Satas 2000). Snížení clearance léčiv vylučujících se ledvinami (ceftazidim) a zvýšení distribuce byly popsány po asfyxii u novorozence v literatuře (van den Anker *et al*, 2005).

**Vliv hypotermie na PK parametry AMG (Ge) - schéma 4:** Léčebná hypotermie podmiňuje snížení distribuce zejména u lipofilních léčiv (antikonvulziva), sníženou clearance u léčiv eliminujících se játry (analgetika) a ledvinami (AMG); (van den Broek 2010). Literární údaje

o vlivu léčebné hypotermie jsou kontroverzní a klinické údaje chybí. Tři dosud publikované práce zabývající se farmakokinetikou Ge u asfyktických hypotermických novorozenců (Liu et al, 2009, Mark et al, 2013, Frymover et al, 2013) upozornily na prodlouženou eliminaci Ge po podání první iničiální dávky Ge: toxické Cpl (Ge) byly u 40% novorozenců po asfyxii v hypotermii (Liu et al, 2009), CL (Ge) byla snížena o 25,5% u asfyktických hypotermovaných novorozenců (Mark et al, 2013) Přehledová práce shrnuje první poznatky o vlivu řízené hypotermie na farmakokinetiku léčiv zhodnocením preklinických (74%) a klinických (26%) studií: snížení absorpce (0-44%), změnu distribuce (snížení o 20%, zvětšení o 25-83%) a snížení eliminace (o 22%); (van den Broek 2010).

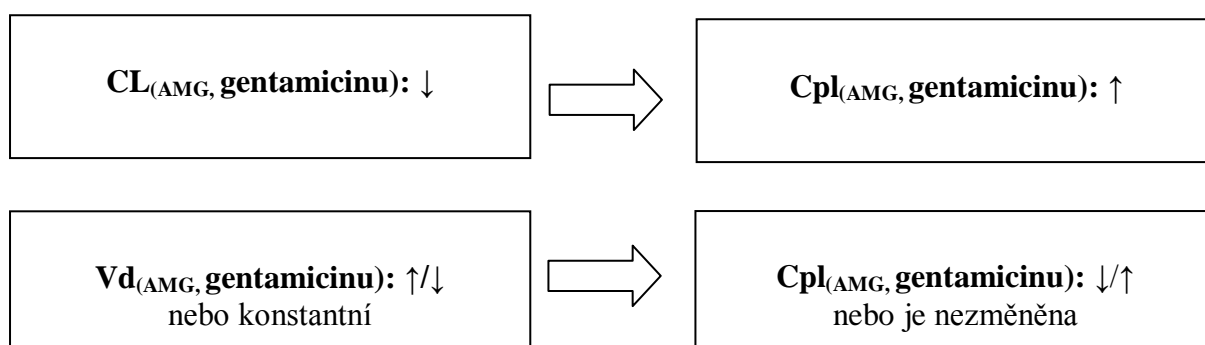
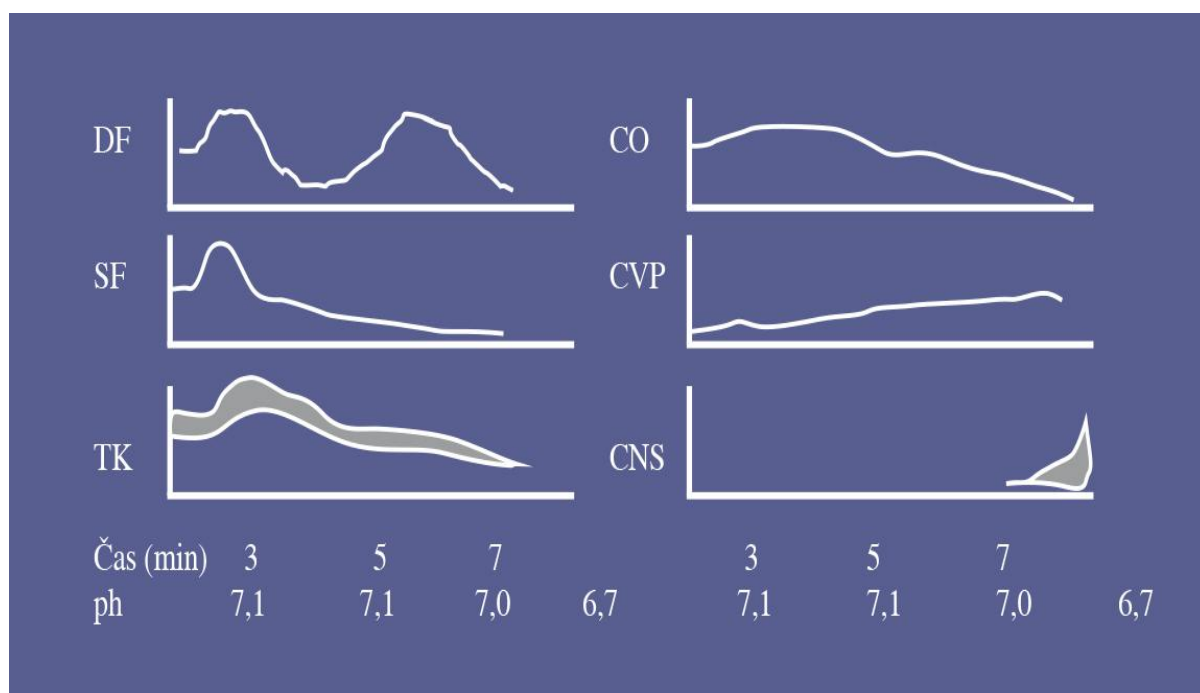
**Tab. 12: Hodnocení adaptace novorozence po porodu - Apgar skóre (podle Apgar 1953).**

<b>Parametr hodnocení</b>	<b>Bodové hodnocení 0</b>	<b>Bodové hodnocení 1</b>	<b>Bodové hodnocení 2</b>
<b>Srdeční frekvence</b>	chybí	<100/min	≥100/min
<b>Dýchání</b>	chybí	nepravidelné, mělké	pravidelné, křik
<b>Svalový tonus</b>	chabý, žádný	snížený	spontánní aktivita
<b>Barva kůže</b>	bledá, cyanóza	periferní cyanóza	růžová
<b>Reakce na podnět</b>	žádná	snížená	obranná, křik

Popis tab. 12: Popisuje hodnocení Apgar skóre, které se provádí v 1., 5. a 10. minutě po porodu. Výsledek hodnocení je dán součtem bodů v každé minutě klinického hodnocení.

(Zdroj: převzato podle Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32)

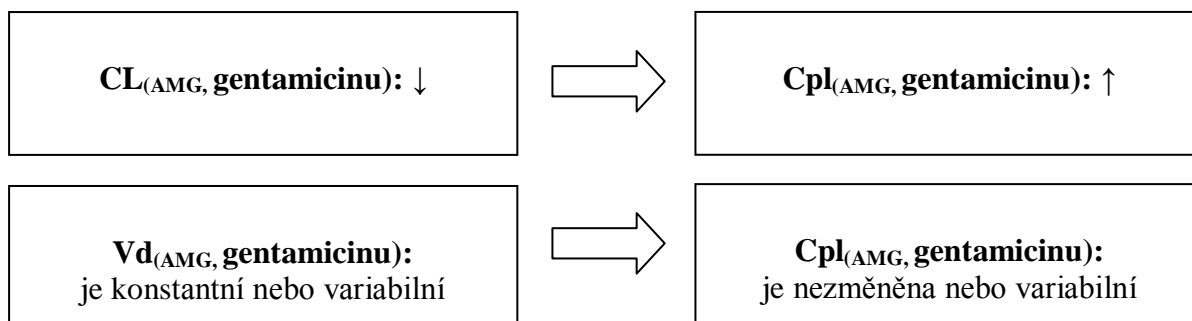
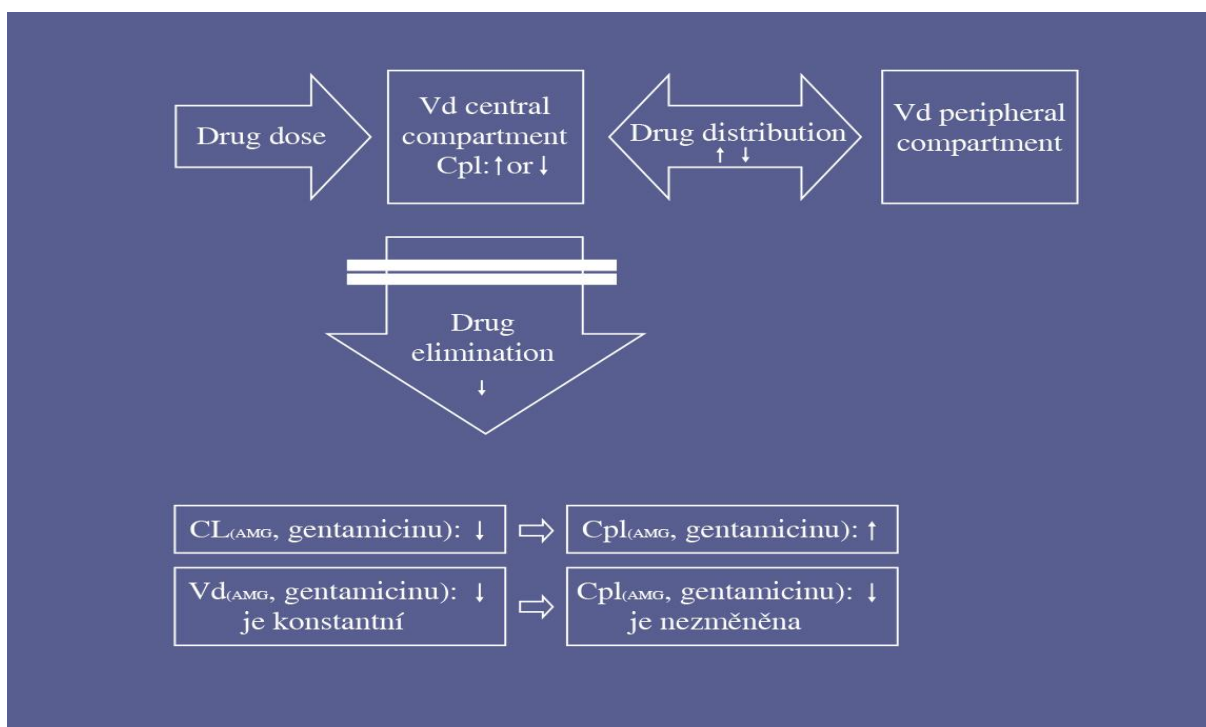
**Schéma 3: Vliv PA na PK parametry a Cpl AMG (Ge).**



Popis schéma 3: Schéma popisuje změny základních tělesných funkcí: srdeční frekvence (SF), dechové frekvence (DF), krevního tlaku (TK), srdečního výdeje (CO), centrálního žilního tlaku (CVP) a prokrvení centrálního nervového systému (CNS) v závislosti na trvání asfyktického inzultu; (podle Textbook of neonatology, 4. Edice J. M. Rennie 2002 str. 65). Asfyxie je klinický stav s vlivem na změny PK parametrů – poklesu nebo vzestupu Vd a poklesu CL(AMG-Ge) nebo je Vd nezměněn a potencionálním změnám plazmatické koncentrace léčiva (Cpl), tedy i AMG (Ge).

(Zdroj: podle Textbook of neonatology, 4. Edice J. M. Rennie 2002 str. 65)

**Schéma 4: Vliv HT na PK parametry a Cpl AMG (Ge).**



Popis schéma 4: schéma popisuje pomocí 2 - kompartmentového modelu schematicky potenciální změny PK dějů a PK parametrů, které vedou ke změně Cpl (Ge): při změně (zvětšení) distribuce nebo snížené eliminace dojde k vzestupu Cpl(Ge).

(Zdroj převzato podle Kauffman RE. Drug Action and Therapy in the Infant and Child in: Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice. Yaffe, S.J. and Aranda J.V., fourth edition 2011 a přehledové práce autorů van den Broek *et al*, 2010)

## 2. CÍLE

### Primární cíl:

- zhodnocení *individuální kineticky řízené léčby* gentamicinem (Ge) na základě stanovených plazmatických koncentrací Ge ( $C_{pl}$ ) po první dávce Ge u kriticky nemocných septických novorozenců léčených Ge v prvním týdnu života

### Sekundární cíl:

- studium *vlivu kovariát* (tj. faktory) ovlivňujících farmakokinetiku (PK) a farmakodynamiku (PD) gentamicinu, ke kterým patří jak faktory fyziologické (maturací indukované) tak faktory patofyziologické (klinickým stavem indukované)
- studium *tolerability léčby* (tj. toxicita) v podmínkách kineticky řízené léčby a *reakce na toxicitu* (toxikodynamika) v akutní a pozdní fázi léčby

### 3. METODIKA

#### 3. 1. ČASOVÝ HARMONOGRAM

**Tento úkol byl řešen v rámci projektu IGA 2005-2009** ve třech etapách v závislosti na počtu novorozenců přijatých do studie (uvedeno v úvodu do problematiky) ale extenzivní program následného dlouhodobého sledování pacientů (follow-up) pokračuje v roce 2013/2014 na Klinice dětského a dorostového lékařství, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a I. LF UK v Praze, Ke Karlovu 2, 12808 Praha, Česká republika (**schéma 5a,b -7**):

- **1. etapa:** leden 2005 - červenec 2008  
(do studie přijato 60 novorozenců, zahájena léčba celotělovou hypotermií - červen 2007 a byl zahájen follow-up program: věk pacientů 1-2 roky)
- **2. etapa:** červenec 2008 - prosinec 2009  
(do studie přijato 84 novorozenců, rozšířen follow - up program: věk pacientů 2-5 let)
- **3. etapa:** prosinec 2009 - květen 2013  
(do studie přijato celkem 129 novorozenců, rozšířen follow-up program u pacientů po celotělové hypotermii: věk 2-8 let)



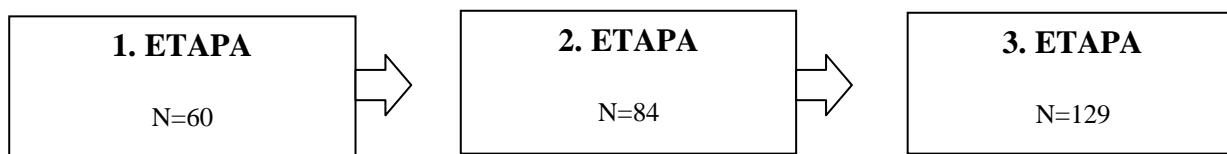
**V průběhu studie** byly vytipovány a vyhodnoceny retrospektivně *kovariáty* PK/PD po první dávce ( $Ge_1$ ) a v rovnovážném stavu ( $C_{SS}$ ):

- **M a t u r a č n í** kovariáty - gestační věk, postkoncepční věk, porodní hmotnost, růstová retardace plodu a novorozence ve všech skupinách:  $S_1, S_2$  a  $S_3$
- **P a t o f y z i o l o g i c k é** kovariáty vznikající při sepsi - tvorba edémů, volumexpanze a syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS) ve všech skupinách  $S_1, S_2$  a  $S_3$ . Doprovodné komorbidity sepse, např. perzistující ductus arteriosus (PDA) v  $S_1, S_2$ , a perinatální asfyxie (PA) a stupeň hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) ve skupině  $S_3$

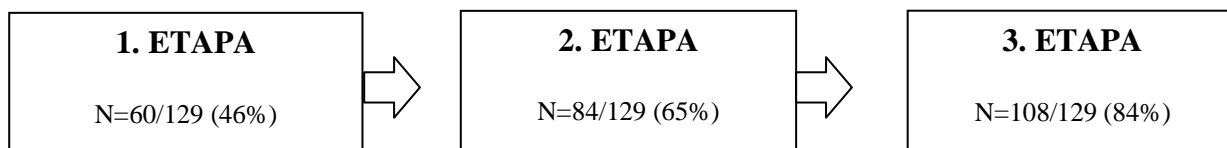
**V průběhu studie** byla hodnocena časná a pozdní *tolerabilita léčby a reakce na toxicitu (syn. toxikodynamika)* - **tabulka 13**:

- **Č a s n á** tolerabilita - glomerulární a tubulární funkce (S-krea, S-urea, EF-Na, EF-Mg a index U-Ca/U-krea) v  $S_1$  a  $S_2$  a  $S_3$ .
- **P o z d n í** tolerabilita - nefrokalcinóza (sonografické vyšetření ledvin) a screening sluchu (postižení sluchu) v  $S_1$  a  $S_2$  a  $S_3$ .

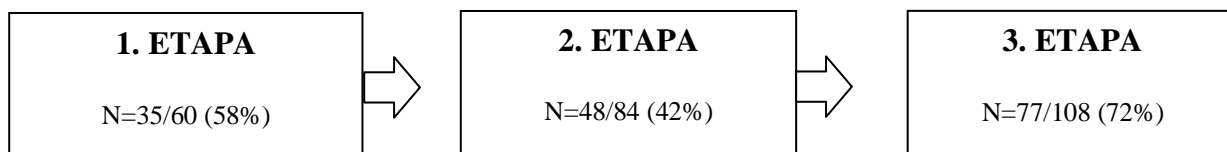
**Schéma 5a: Novorozenci zařazení do prospektivní studie v rámci projektu IGA (N=129).**



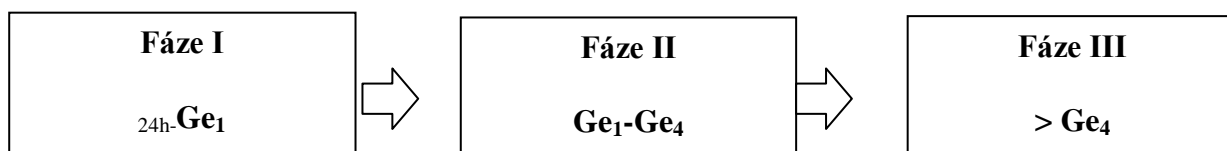
**Schéma 5b: Novorozenci s kompletně zpracovanými daty v rámci projektu IGA (N=129)**



**Schéma 6: Novorozenci zařazení do follow-up v rámci projektu IGA (N=108)**



**Schéma 7: Různé fáze sledování časné tolerability léčby na JIRP KDDL VFN a I. LFUK**



Vysvětlivky schéma 5 ab, 6-7: Schéma uvádí detailní časový harmonogram časné tolerability léčby jako doporučení pro praxi. Sledování uvedených parametrů bylo v následujících fázích léčby: tj. ve fázi I= $_{24h-Ge_1}$ , ve fázi II= $Ge_1-Ge_4$ , ve fázi III  $> Ge_4$ .

**Tab. 13: Algoritmus sledování parametrů časné a pozdní tolerability léčby na JIRP KDDL VFN a I. LFUK v Praze.**

Parametr	$-24h-Ge_1$	$Ge_1-Ge_4$	$> Ge_4$	$\leq 1$ a (2 - 5) rok
S-krea* ( $\mu\text{mol/l}$ )	+	+	+	+
S-urea <sup>†</sup> ( $\text{mmol/l}$ )	+	+	+	+
EF-Na (%)	+	+	+	-
EF-Mg (%)	+	+	+	-
U-Ca/U-krea	+	+	+	-
Sonografie ledvin	+	-	+	+
Screening sluchu	+	-	+	+

Vysvětlivky tab. 13 :

S-krea\* sérová kreatininémie stanovená enzymovou metodou fotometricky ( $\mu\text{mol/l}$ )

S-urea<sup>†</sup> sérová urémie stanovená enzymaticky na analyzátoru Cobas Integra ( $\text{mmol/l}$ )

Screening sluchu metoda transitorní otoakustické emise (TOAE)

+ vyšetření bylo provedeno

- vyšetření nebylo provedeno

Popis tab. 13:

Tabulka uvádí časový harmonogram tolerability léčby jako doporučení pro praxi. Sledování uvedených parametrů bylo prováděno v následujících fázích léčby: ve fázi I= $-24h-Ge_1$ , ve fázi II= $Ge_1-Ge_4$ , ve fázi III  $> Ge_4$  a v prvním roce věku  $\leq 1$  a později ve 2 - 5 roce věku.

## 3.2 SOUBOR PACIENTŮ, STATISTICKÁ ANALÝZA

### 3.2.1 DEMOGRAFICKÁ CHARAKTERISTIKA SOUBORU

**Do prospektivní studie** (leden 2006 - prosinec 2009) byli zařazeni nedonošení a donošení novorozenci, hospitalizovaní na Jednotce intenzivní a resuscitační péče (JIRP) ve Všeobecné fakultní nemocnici a 1. LF UK Praha, léčení gentamicinem v prvním týdnu života pro suspektní nebo prokázanou sepsi nebo bakteriální pneumonii. Protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze. Novorozenci byli zařazeni do studie vždy po získání písemného informovaného souhlasu od jednoho rodiče a svědka (zdravotní sestra). *Vstupní kritéria* pro přijetí do studie byla: prokázaná seps, suspektní seps a bakteriální pneumonie. *Vylučující kritéria* byla: vrozená vada neslučitelná se životem a akutní renální selhání definované jako vstupní hodnota sérové kreatininémie  $\geq 133 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ) s oligurií (výdej moče  $< 1 \text{ ml/kg/h}$ ) podle kritérií syndromu zánětlivé odpovědi (Goldstein 2005). *Prokázaná seps* byla definována jako soubor klinických příznaků systémové odpovědi na infekci a přítomnost bakteriémie. Bakteriémie byla potvrzena minimální inhibiční koncentrací (MIC) před začátkem antibiotické terapie. *Suspektní seps* byla definována jako soubor klinických příznaků, charakteristických pro systémovou odpověď na infekci a neprokázané bakteriémie nebo prokázané  $\geq 5$  dnů antibiotické terapie. *Klinické příznaky sepse*: respirační selhání (apnoické pauzy, pneumonie) vyžadující nazální kontinuální distenční terapii (NCPAP), umělou plicní bifázickou ventilaci pozitivní přetlakem (BIPAP), vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV) nebo inhalaci NO; kapilární návrat  $\geq 4-5$  sek; změny teploty ( $>38^\circ\text{C}$  nebo  $< 36,2^\circ\text{C}$ ); letargie, hypotonie, dráždivost; intolerance potravy; žloutenka. Laboratorní parametry sepse: poměr I/T  $>0,2$ , vyhodnocený s přihlédnutím ke GV, absolutní počet leukocytů  $>25\ 000$  nebo  $<5000/\text{mm}^3$  a C-reaktivní protein (CRP)  $>10 \text{ mg/l}$ . Časná seps se manifestovala během 5-7 dnů po porodu, nejčastěji během prvních 72 hodin, pozdní seps obvykle po 7 dnech po porodu (kritéria viz výše). Doba antibiotické léčby se řídila klinickými projevy a laboratorními hodnotami. Novorozenci narození před 34. GT byli ošetřováni v termoneutrálním prostředí inkubátorů (Draeger Medical GmbH, Luebeck, Německo), novorozenci z 34. - 38. gestačního týdne a donošení ve vyhřevných lůžcích (Alfamedic, Lišov, ČR). Tělesná teplota byla měřena rektálně (kontinuálně nebo intermitentně).

### 3.2.2 TERAPEUTICKÝ REŽIM

**Gentamicin** (Gentamicin inj, 40mg/2ml, Sandoz) byl podáván 30 - min infúzí periferní žílou (Alaris GS/GH/CC programovatelnou pumpou; Cardinal Health, Rolle, Švýcarsko). Dvě iniciální standardní dávky a první dávkovací interval byly odvozeny z porodní tělesné hmotnosti (PH) a gestačního věku (GV). Gentamicin byl kombinován s ampicilinem 50 mg/kg i. v. nebo ampicilinem/sulbactamem 75mg/kg.den<sup>-1</sup> i. v. každých 12 hod. Vancomycin hydrochlorid (Edicin inj, 1g/20mg, Sandoz), v případě iniciální kombinace s gentamicinem, byl podáván v dávce 10 mg/kg každých 12 hod i. v. 60 - min infúzí. Pokud byla indikována změna původní empirické antibiotické léčby pro pozdní sepsi, byl podán vancomycin v dávce 10 mg/kg každých 8 hod i. v. 60 - min infúzí. Léčba vancomycinem byla monitorována rutinně stanovením údolní koncentrace  $C_{trough}$  po třetí nebo čtvrté dávce vancomycinu.

**Dávkování gentamicinu** bylo doporučeno podle literatury (viz tab.), tj. podle gestačního věku (GV v týdnech) a podle hmotnosti (dávka v mg/kg). U narozených před 34. GT je doporučeno dávkování 4,0 - 5,0 mg/kg i.v. po 48 hodinách, stejně prodloužený interval dávkování na 48 hodin byl u zralých (donošených) novorozenců po perinatální asfyxii (definice perinatální asfyxie: podle AAP kritérií American Academy of Pediatrics 1996). U novorozenců narozených mezi 34. - 38. GT bylo iniciální dávkování po 36 hodinách, u donošených novorozenců bez asfyxie ( $GV \geq 38$  GT) po 24 hodinách.

### 3.2.3 KINETICKY ŘIZENÁ LÉČBA (KINETICALLY GUIDED THERAPY)

**Podle primárního cíle** byla hodnocena *individuální kineticky řízená léčba* gentamicinem (Ge) na základě stanovených plazmatických koncentrací Ge ( $C_{pl}$ ) po první dávce ( $Ge_1$ ) u kriticky nemocných septických novorozenců v prvním týdnu po porodu:

**Stanovení gentamicinu.** K detekci  $C_{pl}$  Ge po první dávce byly odebrány 4 vzorky krve z centrálního venózního katetru nebo periferního arteriálního katetru (nebyly určeny k podávání antibiotik). U novorozence se pro stanovení  $C_{pl}$  Ge používá mikrometoda (tj. objem vzorku 50-100  $\mu$ l plazmy). První vzorek pro stanovení vrcholové  $C_{peak,1}$  byl měřen za 1

hod po začátku první infúze, další vzorky byly získány v 6 a 12 hodině (u novorozenců z 34. - 38. GT) a 12 a 24 hod (u narozených před 34. GT), čtvrtý vzorek ke stanovení údolní koncentrace 30 min před druhou dávkou ( $C_{\text{trough},1}$ ). Vzorky byly odebírány do standardních EDTA zkumavek, centrifugovány (10 min při 4°C) během první hod po odběru a uchovávány maximálně 2 dny při -20 °C. Ge byl stanovován fluorescenční polarizační imunoesejí (TDx Analyzer; Abbott Laboratories, Abbott Park Illinois). Kvantifikační limit byl 0,3 mg/l, variační koeficient mezi dny dosahoval 4,5% při 1 mg/l, 2,7% při 4 mg/l a 2,4% při 8 mg/l. Kontrola kvality analytické metody byla zajištěna institutem Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn, NSR.

**Kineticky řízená léčba.** Byla prováděna na Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Fitováním parametrů 2 - kompartmentového modelu se čtyřmi  $C_{\text{pl}}$  gentamicinu po první dávce byly odhadnuty individuální farmakokinetické parametry gentamicinu: distribuční objem ( $V_{\text{d}1}$ ) a clearance ( $Cl_1$ ), a to k simulaci fluktuace  $C_{\text{pl}}$  odpovídajících konstantnímu standardnímu dávkování po dobu léčby pomocí počítačového programu MW-Pharm 3.15 (Mediware, Groningen, Holandsko). Cílovými  $C_{\text{pl}}$  byla  $C_{\text{trough},3}$  (30 min před čtvrtou dávkou, v rozsahu 0,5-2,0 mg/l) a  $C_{\text{peak},4}$  (1 hod po startu čtvrté infúze, 6-10 mg/l, resp. 5-10 mg/l). Čtvrtá dávka byla zvolena proto, že ve většině případů byla dávkou poslední a nastavila 90-95% rovnovážného stavu ( $C_{\text{ss}}$ ). Pokud konstantní standardní dávkování nevedlo k cílovému rozsahu  $C_{\text{trough},3}$  a  $C_{\text{peak},4}$ , (jak ukázala simulace), pak byla predikována individuální změna rychlosti dávkování (úprava dávky, nebo/i dávkovacího intervalu). Cílové  $C_{\text{trough},3}$  a  $C_{\text{peak},4}$  byly jak predikovány, tak pro kontrolu kvality predikce následně stanoveny

**Plazmatické koncentrace gentamicinu ( $C_{\text{pl}}$ ), základní laboratorní biochemické, hematologické a mikrobiologické vyšetření.**  $C_{\text{pl}}$  gentamicinu a ostatní měřené parametry byly stanovovány v laboratoři Ústavu klinické biochemie, laboratorní diagnostiky a mikrobiologie a Ústavu hematologie VFN a 1. LF UK Praha. Sérová kreatininémie (S-krea) byla stanovena enzymatickou metodou fotometricky ( $\mu\text{mol/l}$ ), sérová urémie (S-urea) byla vyšetřena enzymatickou metodou na analyzátoru Cobas Integra ( $\text{mmol/l}$ ). Hemokultury byly zajištěny a minimální inhibiční koncentrace (MIC) analyzovány pomocí systému Bactec 9240, Becton, Dickinson, Cockeysville, Maryland.

### 3.2.4 KOMORBIDITY A JEJICH HODNOCENÍ

**Podle sekundárního cíle** byly za účelem hodnocení vlivu *kovariát* kineticky řízené léčby hodnoceny klinické charakteristiky (komorbidity):

*Perzistující ductus arteriosus (PDA)*: klinicky a echokardiograficky stanovený podle doporučených literárních kritérií (Mercanti *et al*, 2009). Pokud byl indikován farmakologický uzávěr PDA, byl podán ibuprofen lysin v 15 - min i. v. infúzi (Arfen inj., 400 mg/3ml, Lisapharma) ve třech dávkách každých 24 hodin následovně: první dávka 10 mg/kg, druhá a třetí dávka 5 mg/kg podle porodní hmotnosti a postnatálního věku (van Overmeire *et al*, 2000, Hirt *et al*, 2008).

*Oběhové selhání*: definované podle klinického stavu (tachykardie >160/min, systémová arteriální hypotenze tj. střední arteriální tlak podle věku novorozence, koncentrace laktátu v krvi ( $\geq 2,5$  mmol/l) a podle titrované farmakologické léčby (dopamin v dávce 5 $\mu$ g/kg/min, dobutamin a noradrenalin v jakékoli dávce) po předchozí volumoexpanzi ( $\geq 10$  ml/kg). Základní monitorované parametry: srdeční frekvence (SF/min), systémový arteriální krevní tlak (TK v mmHg - systolický, diastolický), příjem všech tekutin (ml/kg), výdej moče (ml/kg.h<sup>-1</sup>) a rozdíl příjmu a výdeje tekutin (ml/kg.den<sup>-1</sup>) k výpočtu retence tekutin. Arteriální krevní tlak (TK) byl monitorován buď invazivně cestou periferní arterie, centrálně umbilikální arterií, nebo neinvazivně oscilometricky. Střední systémový arteriální krevní tlak (TKstř) v mmHg byl vypočítán podle vzorce: diastolický TK + [(systolickýTK - diastolický TK)/2] a dokumentován pro následující intervaly: před podáním první dávky gentamicinu Ge<sub>1</sub> (-24hGe<sub>1</sub>), v intervalu 24 h po podání Ge<sub>1</sub> (Ge<sub>1+24h</sub>), 24 h až 48 h po podání Ge<sub>1</sub>(Ge<sub>1+24-48h</sub>), dále 24 h po podání druhé dávky Ge<sub>2</sub> (Ge<sub>2+24h</sub>) a 24 h až 48 h po podání Ge<sub>2</sub>(Ge<sub>2+24-48h</sub>). Průměrné hodnoty TKstř byly počítány u každého novorozence z minimálního počtu alespoň devíti měření. SF byla kontinuálně registrována pomocí EKG a pulsní oxymetrie. Hodnoty TKstř a SF byly zaznamenány do protokolu v intervalech: a) 24 hod před startem první infúze gentamicinu b) v intervalu mezi první a druhou infúzí tj. -1h, 0h, 0,5h, 1h, 6h, 12h, 24h, 36h nebo 48 h a c) v intervalu mezi druhou a třetí infúzí (-1h, 0h, 0,5h, 1h, 6h, 12h, 24h, 36h nebo 48h). Dalším kritériem závažného oběhového selhání byla oligurie (výdej moče <1 ml/kg/h).

*Jiné klinické charakteristiky*: byla vypočtena suspektní normalizovaná retence tekutin (ml/kg) jako rozdíl mezi příjmem a výdejem tekutin. Příjem tekutin (parenterálně + perorálně) v

ml/kg: byl prováděn podle standardních doporučení pro parenterální výživu (roztoky glukózy, aminokyselin a iontů). Výdej moče byl monitorován v ml/kg/h: moč byla shromažďována každou hodinu pomocí permanentně zavedeného močového katetru.

### 3.2.5 TOLERABILITA LÉČBY A JEJÍ HODNOCENÍ

**Podle sekundárního cíle** byly za účelem hodnocení časně a pozdní tolerability léčby sledovány klinické charakteristiky (komorbidity) a biochemické parametry (biomarkery):

*Renální funkce v časně fázi:* byly hodnoceny pomocí následujících parametrů: I. podle kritérií syndromu multiorgánové dysfunkce v sepsi (Goldstein 2005) II. podle kritérií pro akutní renální dysfunkci a akutní renální selhání (RIFLE), kritéria podle Mehta 2007. Glomerulární dysfunkce na základě: a. oligurie (výdej moče < 1 ml/kg/h) nebo anurie (výdej moče < 0,5 ml/kg/h) a současně b. sérové kreatininémie (S-krea), tj. vzestupu S-krea  $\geq 88 \mu\text{mol/l}$  (0,99 mg/dl) nebo  $\geq$  dvojnásobného vzestupu S-krea nad iniciální hodnotu, pro akutní renální selhání hodnota při vzestupu (S-krea)  $\geq 133 \mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/dl). Tubulární dysfunkce na základě: a. sérové urémie (S-urea), tj. vzestup S-urea  $\geq 7,14 \text{ mmol/l}$ , (20 mg/dl) a/nebo b. exkreční frakce sodíku (EF-Na), hořčíku (EF-Mg) a indexu koncentrace vápníku a kreatininu v moči (U-Ca/U-krea); EF-Na byla hodnocena jako zvýšená při hodnotě EF-Na  $\geq 5-15\%$  a jako vysoká pro EF-Na  $\geq 15\%$  a to u nedonošených < 34 GT, vysoká pro EF-Na  $\geq 2\%$  u narozených mezi 34. – 38. GT, vysoká pro EF-Na  $\geq 1\%$  u donošených. Výpočet exkreční frakce sodíku byl proveden podle vzorce:  $\text{EF-Na (\%)} = [\text{U-Na} \times \text{S-krea} / \text{U-krea} \times \text{S-Na}] \times 100$ ; kde U-Na (koncentrace sodíku v moči), S-krea (sérová koncentrace kreatininu), U-krea (koncentrace kreatininu v moči), S-Na (sérová koncentrace sodíku); výpočet exkreční frakce hořčíku podle vzorce  $\text{EF-Mg (\%)} = [\text{U-Mg} \times \text{S-krea} / (0,7 \times \text{S-Mg}) \times \text{U-krea}] \times 100$ , kde S-Mg (sérová koncentrace hořčíku), U-Mg (koncentrace hořčíku v moči); výpočet indexu U-Ca/U-krea (mmol/mmol) podle vzorce  $\text{U-Ca/U-krea}$ ; kde U-Ca (koncentrace vápníku v moči), U-krea (koncentrace kreatininu v moči); (literatura viz výše).

*Renální funkce v časně fázi* (tj. S-krea, S-urea, EF-Na, EF-Mg a index U-Ca/U-krea) byly hodnoceny v různých časných fázích léčby (**fáze I, II, III**):

-*renální funkce fáze I* ( $_{-24\text{h}}\text{Ge}_1$ ): před podáním první dávky gentamicinu  $\text{Ge}_1$ ; tj. po dobu 24h předcházejících  $\text{Ge}_1$  nebo v den podání  $\text{Ge}_1$ ;



-*renální funkce fáze II* (Ge<sub>1</sub>-Ge<sub>4</sub>): mezi první Ge<sub>1</sub> a čtvrtou dávkou Ge<sub>4</sub>; tj. následující den po podání Ge<sub>1</sub> až v intervalu vymezeném dnem podání Ge<sub>4</sub>;

-*renální funkce fáze III* (> Ge<sub>4</sub>): po podání čtvrté dávky Ge<sub>4</sub> (konec antibiotické léčby); tj. následující den po podání Ge<sub>4</sub> (poslední dávky Ge) až do úpravy parametrů k normě;

Průměrné hodnoty (SD) S-krea a S-urea byly u každého novorozence vypočítány ze dvou až pěti stanovených hodnot. Průměrné hodnoty (SD) byly vypočteny z hodnot EF-Na, EF-Mg a U-Ca/U-krea vyšetřených u každého novorozence ve fázi léčby, tj. **ve fázi I, II a III**.

*Screening nefrokalcinózy v pozdní fázi*: pomocí sonografie ledvin nejdříve během prvního a druhého roku dítěte a později ve věku 2 až 5 let (literatura viz výše). Sonografie ledvin se prováděla na přístroji Acuson Aspen na Klinice dětského a dorostového lékařství VFN a I. LF UK Praha. Při podezření na nefrokalcinózu bylo sonografické vyšetření ledvin opakováno až do úpravy nálezu.

*Vyšetření sluchu v pozdní fázi*: *kochleární ototoxicita* byla hodnocena během follow-up metodou tranzientní evokované otoakustické emise (TOAE); (literatura viz výše). Jedno vyšetření bylo provedeno v Ústavu péče o matku a dítě v Praze (přístroj DANAX AS 72 Audiometer Echo-screen TDA) do ukončení prvního roku. Opakováno bylo ve dvou letech. Při podezření na poruchu sluchu, bylo iniciováno vyšetření sluchových evokovaných potenciálů (BAEP) a případně provedena korekce poruchy (sluchadla nebo kochleární implantát). Schéma sledování klinických charakteristik a parametry časně a pozdní tolerability léčby je dokumentováno (**tabulka. 13**).

### 3.2.6 STATISTICKÁ ANALÝZA

**Pro vyhodnocení dat** byly použity standardní statistické metody. Výpočty byly prováděny Statistica 9.0 (StatSoft StatSoft CR s.r.o., Praha, Česká republika) a GraphPad Prism 6 for Windows (GraphPad Software, Inc., Palo Alto, Kalifornie, USA). Pro popis dat byly použity parametry: aritmetický průměr, výběrová směrodatná odchylka, nejmenší a největší hodnota a medián. Normalita dat byla testována pomocí D'Agostinova testu normality. Pro data splňující podmínku normality byly použity t-testy, test ANOVA a korelační koeficient, v opačném případě byl použit Mann-Whitneyův test a Pearsonův korelační koeficient. Pro testování byla zvolena hladina významnosti 5 %. Výpočty byly prováděny pomocí programů Kinetica 4.0 package (Inna Phase, Thermo Fisher Scientific Inc.,

Waltham, MA), MS Excel 2007 (Microsoft Corporation, 1985-2003), a Statistica 9.0 (StatSoft, Inc., 1984-2010).

**Pro porovnání průměrné úrovně sledovaných parametrů** časné a pozdní tolerability ve skupinách  $S_1$  a  $S_2$ , případně PDA a non PDA, byl použit dvouvýběrový t-test. V případě, že data nespĺnila předpoklad homogenity rozptylu v obou skupinách, byla použita varianta t-testu s vlastním odhadem rozptylů. Shoda rozptylu byla testována Leveneovým testem. Pro ověření vlivu aplikace gentamicinu byl použit párový t-test, který v jednotlivých skupinách nebo podskupinách porovnáva průměrnou změnu hladiny konkrétního parametru. Pro analýzu podskupin byla použita ANOVA pro opakovaná měření, pro analýzu vlivu dopaminu byl použit  $\chi$ -kvadrát test pro kontingenční tabulky.

## 4. VLASTNÍ VÝSLEDKY

### 4.1 ČASOVÝ HARMONOGRAM

Kompletně byla zpracována data u 84 % novorozenců a u 72 % se podařilo zařadit do následného follow-up programu (viz níže).

### 4.2 SOUBOR NEMOCNÝCH, STATISTICKÁ ANALÝZA

#### 4.2.1 DEMOGRAFICKÁ CHARAKTERISTIKA SOUBORU

**Soubor pacientů.** Kritériem pro přijetí do studie byli novorozenci se suspektní nebo prokázanou sepsí, kterým byl podáván gentamicin v prvním týdnu života. Novorozenci byli hospitalizováni na Jednotce intenzivní péče ve Všeobecné fakultní nemocnici a 1. LF UK v Praze v letech 2005/2009. Do studie bylo celkem přijato 129 novorozenců narozených ve 24. - 42. gestačním týdnu a porodní hmotností 0,83 - 4,56 kg. U každého novorozence byl získán před vstupem do studie informovaný souhlas zákonného zástupce. Finálně jsou primární data zpracována u 108/129 (84%) novorozenců, u kterých byly splněny požadavky správné klinické praxe (Good Clinical Practice - GCP, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. 1996-06-10. Retrieved; 2009-07-10). V souboru novorozenců původně přijatých do studie chyběly požadované odběry krve ke stanovení  $C_{pl}$  gentamicinu u 19/129 (15%). U jednoho novorozence byla antibiotická léčba ukončena během 48 hodin od jejího zahájení. Kohorta novorozenců byla rozdělena do tří sledovaných skupin podle literárních doporučení pro dávkování gentamicinu podle gestačního věku (GV resp. gestačního týdne GT), (**tabulka 14 a, b**). Pro účely této publikace byli novorozenci narození před 34. GT označeni jako *velmi nedonošení*, novorozenci narození mezi 34. a 38. GT jako (*mírně nedonošení*).

#### **Soubor nedonošených novorozenců ( $S_1$ a $S_2$ )**

**Demografická charakteristika a komorbidity.** Významně vyšší incidence vybraných vstupních komorbidit byla zjištěna ve skupině novorozenců narozených před 34. GT ( $S_1$ ) ve srovnání s nedonošenými z 34. - 38. GT ( $S_2$ ): *respirační selhání* léčené vysokofrekvenční oscilační ventilací (HFOV); ( $p=0,020$ ), *oběhové selhání* ( $p=0,037$ ),

*perzistující ductus arteriosus* (PDA) léčený ibuprofenem ( $p=0,009$ ) a *renální dysfunkce* v akutní fázi léčby, která doprovázela oběhové selhání (Goldstein, 2005); ( $p=0,028$ ). Incidence respiračního selhání podporovaná bifázickou ventilací pozitivním přetlakem (BIPAP) byla v obou skupinách vysoká, ale rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný. Naopak incidence časně asfyxie, perinatální asfyxie a intrauterinní růstové retardace (IUGR) byla v obou skupinách relativně nízká. Demografická charakteristika a komorbidity v souboru nedonošených novorozenců ( $n=54$ ) rozdělených podle gestačního věku (GV) jsou uvedeny (**tabulka 15**).

**Tab. 14a: Rozdělení finální kohorty novorozenců do tří skupin ( $S_{1,2,3}$ ) podle gestačního věku (GV), ( $n=108$ ).**

Skupina	Gestační věk (týdny)	Počet novorozenců n/N (%)
$S_1$	GV < 34 GT	32/108 (30)
$S_2$	GV = 34-38 GT	22/108 (20)
$S_3$	GV $\geq$ 38 GT	54/108 (50)

Vysvětlivky tab. 14a : GT gestační týden,  $S_1$ ,  $S_2$  a  $S_3$  sledované skupiny novorozenců podle gestačního věku GV

**Tab. 14b : Rozdělení souboru novorozenců ( $n=108/129$ ) do tří skupin ( $S_{1,2,3}$ ) podle gestačního věku (GV) a komorbidit (PDA, PA, HT).**

Skupina n/N(%)	Gestační věk (týdny)	Počet novorozenců n/N (%)
$S_1$ (GV < 34 GT) N=32/108 (30)	$S_{1-PDA}$	18/32 (56)
	$S_{non-PDA}$	14/32 (43)
$S_2$ (GV = 34-38 GT) N=22/108 (20)	$S_{2-PDA}$	4/22 (18)
	$S_{2non-PDA}$	18/22 (81)
$S_3$ (GV $\geq$ 38 GT) N=54/108 (50)	$S_{3HT-24}$	14/54 (26)
	$S_{3HT24-72}$	11/54 (20)
	$S_{3PA/non-HT}$	8/54 (14)
	$S_{3non-PA/non-HT}$	21/54 (39)

Vysvětlivky tab. 14b: GT gestační týden,  $S_1$ ,  $S_2$  a  $S_3$  sledované skupiny novorozenců podle gestačního věku GV

**Tab. 15: Demografická charakteristika a komorbidity v souboru nedonošených novorozenců (n=54) rozdělených podle GV (Martínková *et al*, 2010).**

Parametr	Skupina S1	Skupina S2	Statistická významnost (p)
n/N (%)	GV<34 týdnů 32/54 (59)	GV 34 – 38 týdnů 22/54 (41)	-
Pohlaví m/ž	22/10	13/9	-
Gestační věk (týdny)	29,9 (0,43) <sup>a</sup>	35,8 (1,14)	<b>p&lt;0,001</b>
Porodní hmotnost (kg)	1,53 (0,40) <sup>a</sup>	2,75 (0,50)	<b>p &lt;0,001</b>
Perinatální asfyxie <sup>b</sup> + HIE III, N (%)	0 (0)	0 (0)	-
Perinatální asfyxie <sup>b</sup> HIE III + HT, N (%)	0 (0)	1 (2)	p=0,220
Časná asfyxie <sup>c</sup> , N (%)	6 (11)	5 (9)	p=0,766
Respirační selhání léčené BIPAP, N (%)	21 (39)	15 (28)	p=0,913
Respirační selhání léčené HFOV, N (%)	10 (19)	1 (2)	<b>p=0,020</b>
Plicní hypertenze léčená iNO, N (%)	5 (9)	4 (7)	p=0,910
Oběhové selhání, N (%) <sup>d</sup>	30 (56)	16 (30)	<b>p=0,037</b>
PDA léčená ibuprofenem, N (%)	18 (33)	4 (7)	<b>p=0,009</b>
Renální dysfunkce <sup>d</sup> N (%)	16 (30)	4 (7)	<b>p=0,028</b>
IUGR, N (%)	1 (2)	0 (0)	p=0,403

Vysvětlivky tab. 15:

Průměr a směrodatná odchylka (SD); N incidence/skupina (%); HIE III (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy) hypoxicko-ischemická encefalopatie stupeň III; HT (Therapeutic Hypothermia) řízená celotělová hypotermie; PH (Pulmonary Hypertension) plicní hypertenze; iNO inhalační oxid dusnatý; BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) bifázická ventilace pozitivním přetlakem; HFOV (High-Frequency Oscillation Ventilation) vysokofrekvenční oscilační ventilace; IUGR (Intrauterine Growth retardation) intrauterinní růstová retardace; PDA (persistent ductus arteriosus) perzistující ductus arteriosus

Popis tab. 15:

a... $p < 0,001$ , skupina  $S_1$  vs  $S_2$

b...Apgar skóre 0-3 body v  $\geq 5$  min, parametr byl použit k hodnocení časné asfyxie.

c...Apgar skóre 0-3 body v  $\geq 5$  min, parametr byl použit k hodnocení perinatální asfyxie (podle Sarnatová a Sarnat, 1976)

d...kritérium pro oběhové selhání a renální dysfunkci (podle Goldsteina, 2005)

**Soubor donošených novorozenců ( $S_3$ )**

**Demografická charakteristika a komorbidity.** Ve skupině donošených novorozenců ( $S_3$ ) byla ve srovnání s nedonošenými novorozenci ( $S_1$  a  $S_2$ ) zjištěna vyšší incidence závažné hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) III ( $p < 0,001$ ), která byla u 22/33 (67%) novorozenců přijatých s touto diagnózou indikována k léčbě celotělovou hypotermií (HT). V  $S_3$  byla shodně s nedonošenými vysoká incidence respiračního selhání 43/54 (80%) podporovaná BIPAP 43/54 (80%) a HFOV 10/54 (19), oběhového selhání 39/54 (72%) a renální dysfunkce 16/54 (30%), která doprovázela oběhové selhání (Goldstein, 2005) shodně s častější renální dysfunkcí ve skupině nedonošených 20/54 (37%). Naopak významně nižší byla incidence farmakologicky léčeného PDA u donošených novorozenců. Demografická charakteristika a komorbidity v souboru donošených novorozenců jsou uvedeny (**tabulka 16**).

**Tab. 16: Demografická charakteristika a komorbidity v souboru donošených (S<sub>3</sub>) novorozenců (n=54) podle GV.**

<b>Parametr</b>	<b>Skupina S3 donošených novorozenců</b>
<b>Pohlaví m/ž</b>	30/24
<b>Gestační věk (týdny)</b>	40 (36 - 42)
<b>Porodní hmotnost (kg)</b>	3,2 (2,5 - 4,6)
<b>Perinatální asfyxie<sup>b</sup> + HIE III, N (%)</b>	11 (20)
<b>Perinatální asfyxie<sup>b</sup> HIE III + HT, N (%)</b>	22 (36)
<b>Časná asfyxie<sup>c</sup>, N (%)</b>	0 (0)
<b>Oběhové selhání, N (%)<sup>d</sup></b>	39 (72)
<b>Respirační selhání léčené BIPAP, N (%)</b>	43 (80)
<b>Respirační selhání léčené HFOV, N (%)</b>	10 (19)
<b>PDA léčená ibuprofenem, N (%)</b>	2 (4)
<b>Renální dysfunkce<sup>d</sup>, N (%)</b>	16 (30)
<b>Plicní hypertenze léčená iNO, N (%)</b>	3 (6)
<b>IUGR, N (%)</b>	5 (9)

Vysvětlivky tab. 16:

Průměr a směrodatná odchylka (SD), rozmezí hodnot (od - do);

N incidence/skupina (%); HIE III (Hypoxic-Ischemic Encephalopathy) hypoxicko-ischemická encefalopatie stupeň III; HT (Therapeutic Hypothermia) řízená celotělová hypotermie; PH (Pulmonary Hypertension) plicní hypertenze; iNO inhalační oxid dusnatý; BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) bifázická ventilace pozitivním přetlakem; HFOV (High-Frequency Oscillation Ventilation) vysokofrekvenční oscilační ventilace; IUGR (Intrauterine Growth retardation) intrauterinní růstová retardace; PDA (persistent ductus arteriosus) perzistující ductus arteriosus

Popis tab. 16:

a... $p < 0,001$ , skupina S<sub>1</sub> vs S<sub>2</sub> a S<sub>3</sub>

b...Apgar skóre 0-3 body v  $\geq 5$  min, parametr byl použit k hodnocení časně asfyxie.

c...Apgar skóre 0-3 body v  $\geq 5$  min, parametr byl použit k hodnocení perinatální asfyxie (podle Sarnatová a Sarnat 1976)

d...kritérium pro oběhové selhání a renální dysfunkci (podle Goldsteina 2005)

## 4.2.2 TERAPEUTICKÝ REŽIM

### Dávkování gentamicinu

Dávkování gentamicinu (Ge) bylo zvoleno podle současných literárních doporučení, která jsou publikovaná v Neofaxu 2006 (Young 2006), jak je uvedeno v předcházející kapitole (viz kapitola 1.4.1). Ge byl podáván i.v. ve 30 minutové infuzi. Tato podmínka byla splněna u všech novorozenců.

### Empirická a cílená antibiotická léčba

Empirická a cílená antibiotická léčba. Infekční mikroorganismy byly identifikovány u 8/54 (15%) nedonošených a u 6/54 (11%) donošených. Časná a pozdní sepsis byla vyléčena ve všech případech. Antibiotika byla podávána 6 - 10 dnů, s výjimkou jednoho nedonošeného novorozence, který byl pro pozdní sepsis léčen celkem 14 dnů a jednoho donošeného novorozence, který byl léčen 21 dnů pro pozdní sepsis. V souboru zemřeli dva novorozenci nikoliv v souvislosti s podáním gentamicinu: jeden extrémně nezralý novorozenec následkem rozsáhlého krvácení do mozku, v druhém případě se jednalo o donošeného novorozence se závažnou perinatální komorbiditou po prodělané hypoxicko - ischemické encefalopatii III, s MODS a IUGR v komatózním stavu.

### Soubor nedonošených novorozenců (S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub>)

*Iniciálně* byli nedonošení novorozenci léčeni *empiricky* ve 51/54 (95%), a to kombinací ampicilin + gentamicin ve 43/54 (80%) případech a ampicilin/sulbaktam + gentamicin v 8/54 (15%) případech. Iniciální cílená terapie časně sepsis ve třech případech (6%), znamenala kombinaci ampicilin + gentamicin ve 2/54 případech a vancomycin + gentamicin u jednoho novorozence. Změna antibiotické léčby pro *pozdní sepsis* kombinací vancomycin + gentamicin byla indikována u 5/54 (9%). U 3/54 (6%) případů byla prokázána časná sepsis, u 5/54 (9%) pozdní sepsis. U 46/54 (85%) nedonošených nebyl patogen prokázán. U novorozenců s PDA byla bakteriémie prokázána ve 3/54 (6%) případech, z toho u 1/54 (2%) se jednalo o časnou formu sepsis, ve 2/54 (4%) o pozdní formu. U novorozenců



bez PDA byla bakterémie prokázána u 5/54 (9%), z toho 2/54 (4%) během časně sepsy, v 3/54 (6%) během pozdní sepsy. V případech časně sepsy byl identifikován kmen *Escherichia coli* (MIC=0,25 mg/l), v druhém případě kmen *Listeria monocytogenes* (MIC<0,5 mg/l). Hodnoty MIC svědčily pro velmi dobrou citlivost obou kmenů na gentamicin a  $C_{\text{peak},1}$  byla v cílovém rozmezí (5-10 mg/l). Ve třetím případě se jednalo o kmen *Staphylococcus saprophyticus* (MIC>16 mg/l). Kmen byl primárně rezistentní na gentamicin, proto byl gentamicin v původní empirické léčbě cíleně nahrazen vankomycinem. U pozdní sepsy byly prokázány následující patogeny: *Staphylococcus epidermidis* (MIC<0,125 mg/l), *Pseudomonas aeruginosa* (MIC<0,125 mg/l), *Candida albicans* (MIC se netestuje), *Acinetobacter ursingi* (MIC<0,1 mg/l) a *Staphylococcus epidermidis* (MIC>16 mg/l).  $C_{\text{peak},4}$  dosahovaly hodnot: 4,2 mg/l; 4,3 mg/l; 5,6 mg/l; 5,1 mg/l a 5,4 mg/l (**tabulka 17**).

### **Soubor donošených novorozenců (S<sub>3</sub>)**

Infekční mikroorganismy byly identifikovány u 6/54 (11%) donošených: z toho u poloviny novorozenců se jednalo o časnou sepsi a u druhé poloviny o pozdní sepsi. Patogeny časně sepsy byly: *Klebsiella oxytoca* (MIC=0,25 mg/l), *Staphylococcus aureus* (MIC=0,125 mg/l), *Staphylococcus epidermidis* (MIC>16 mg/l), *Pseudomonas aeruginosa* (MIC=0,5 mg/l), *Staphylococcus epidermidis* (MIC=1,0 mg/l) a *Acinetobacter baumannii* (MIC<0,1 mg/l). Z celkového počtu donošených novorozenců s pozitivní hemokulturou byli dva novorozenci s perinatální asfyxií léčeni celotělovou hypotermií a jeden novorozenec prodělal perinatální asfyxií bez indikace k této léčbě. Antibiotika byla podávána 5 - 10 dnů s výjimkou jediného novorozence, který byl pro pozdní sepsi léčen celkem 21 dnů a gentamicin byl nahrazen amikacinem. Následující tabulka shrnuje výsledky mikrobiologických vyšetření u nedonošených a donošených novorozenců s prokázanou sepsí (**tabulka 17**).

### 4.2.3 KINETICKY ŘÍZENÁ LÉČBA (KINETICALLY GUIDED THERAPY)

**Kineticky řízená léčba gentamicinem.** Antibiotická léčba byla zahájena dvěma standardními dávkami gentamicinu (Ge) ve všech případech. Po podání první standardní dávky Ge byly stanoveny čtyři následující koncentrace:  $C_{peak1}$ , (tj. 1 hod od začátku 30 min infuze 1. standardní dávky), druhá a třetí koncentrace přibližně po jednonásobku a dvojnásobku  $t_{1/2}$ , čtvrtá koncentrace  $C_{trough}$  (0,5 hodiny před podáním druhé standardní dávky gentamicinu) u všech sledovaných novorozenců. K detekci byla použita fluorescenční polarizační imunoesej (TDx Abbott, Laboratories, IL USA). Individuální kinetické parametry byly po první dávce odhadnuty pomocí softwaru s využitím dvoukompartmentového modelu programu MWPHARM VERSE 3.15 Mediware (Groningen, Holandsko). Software umožnil simulovat fluktuaci plazmatických koncentrací a předpovědět rovnovážný stav ve srovnání se dvěma cílovými koncentracemi:  $C_{peakss}=5-10$  (resp. 6-10) mg/l a  $C_{troughss} < 2$ mg/l, obvykle v souvislosti se 4. dávkou Ge. Predikce byla provedena s využitím individuální metody pro odhad individuálních FK parametrů Ge. Při překročení nebo nedosažení zvoleného terapeutického rozmezí byl dávkový režim individuálně upraven a řízen podle kinetického principu. Fluktuace  $C_{pl}$  gentamicinu po standardním dávkování (Young *et al*, 2006), simulace  $C_{pl}$  podle individuálních farmakokinetických parametrů jsou dokumentovány na následujícím obrázku (**obrázek 7**).

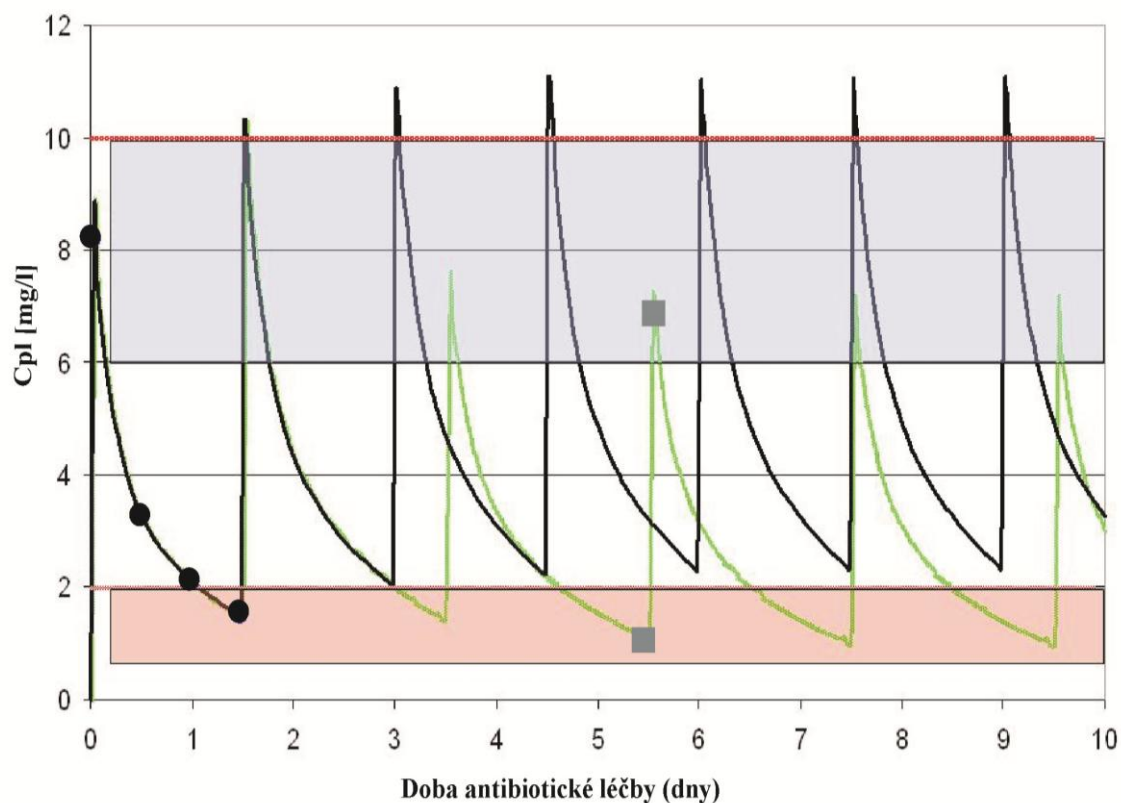
**Tab. 17: Výsledky pozitivních hemokultur a vyšetření minimální inhibiční koncentrace - MIC (mg/l) podle citlivosti Ge (n=108).**

<b>Mikrobiální původce</b>	<b>MIC (mg/l)</b>
<b>a) kmeny citlivé:</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=1)	<0,1
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1)	0,25
<i>Escherichia coli</i> (n=1)	0,25
<i>Listeria monocytogenes</i> (n=1)	<0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=2)	<0,125; 1,0;
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=1)	0,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1)	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2)	<0,25; 0,25
<i>Acinetobacter ursingii</i> (n=1)	<0,1
<b>b) kmeny rezistentní:</b>	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (n=1)	>16
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=1)	>16
<i>Candida species</i> (n=1)	netestuje se

Vysvětlivky tab. 17: MIC Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)

Popis tab. 17: Tabulka shrnuje pozitivní bakteriologická vyšetření (pozitivní hemokultury) – tj. kmeny s hodnotou minimální inhibiční citlivosti ( $MIC \leq 1$  mg/l) jsou považovány za dobře citlivé na léčbu Ge

**Obr. 7: Fluktuace plazmatické koncentrace ( $C_{pl}$ ) gentamicinu po standardním dávkování (Young *et al*, 2006), simulace  $C_{pl}$  podle odhadu individuálních farmakokinetických (PK) parametrů (Martínková *et al*, 2010).**



Vysvětlivky obr. 7:

$C_{pl}$  gentamicinu plazmatické koncentrace gentamicinu

Osa x jsou dny antibiotické léčby, osa y jsou plazmatické koncentrace gentamicinu ( $C_{pl}$ )

Popis obr. 7:

Obrázek znázorňuje individuální kineticky řízenou léčbu u novorozence. Černá linie znázorňuje simulaci fluktuace plazmatických koncentrací ( $C_{pl}$ ) navozených standardním dávkováním, zelená křivka znázorňuje simulaci  $C_{pl}$  po individuální úpravě dávkování (prodloužení intervalu po 2. dávce  $G_e$  a snížení 3. dávky  $G_e$ ). Kulaté body vyznačují  $C_{pl}$  stanovené po první dávce ( $G_{e1}$ ), čtverce vyjadřují  $C_{pl}$   $G_e$  v rovnovážném stavu ( $C_{SS}$ ). Plazmatické koncentrace predikované a naměřené  $C_{pl}$  byly v tomto případě novorozence prakticky identické.

## Soubor nedonošených novorozenců ( $S_1$ a $S_2$ )

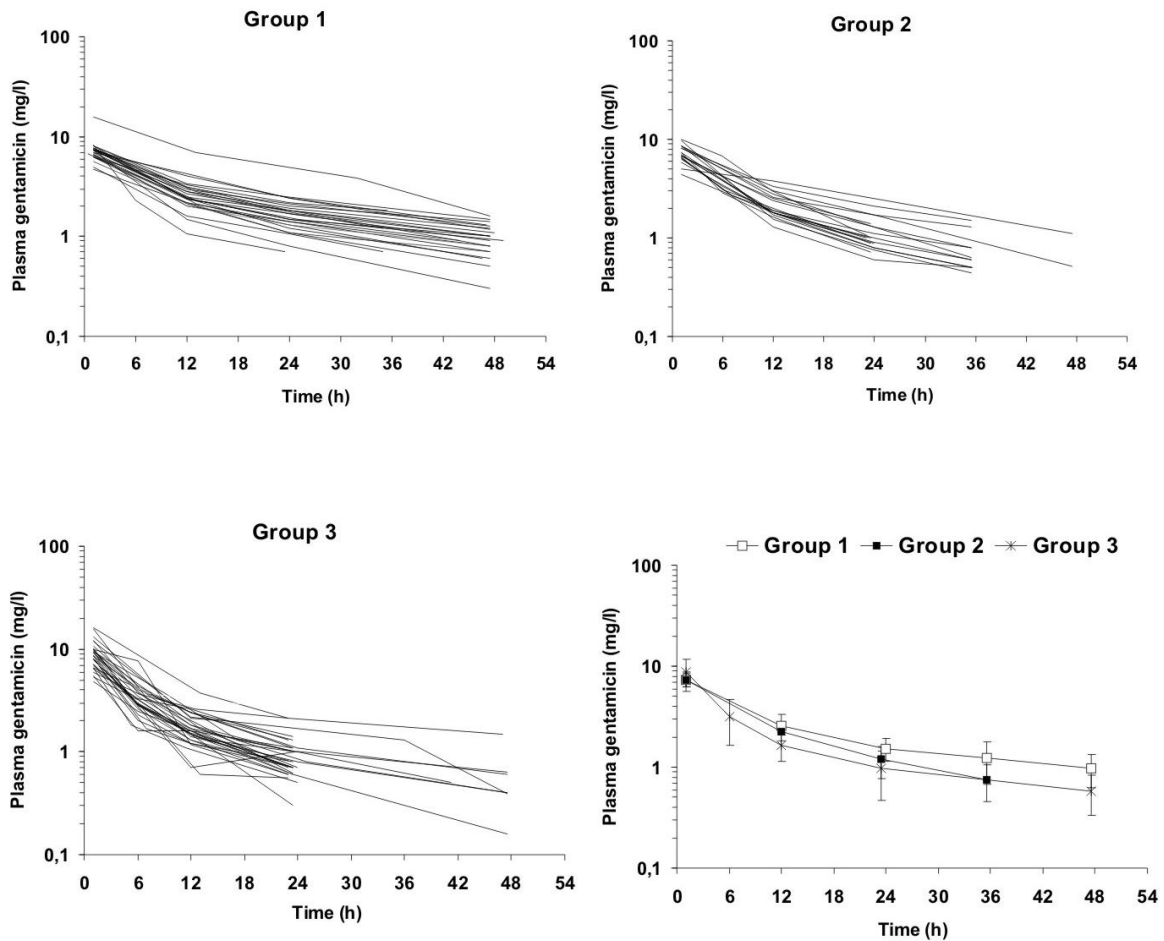
**Plazmatické koncentrace gentamicinu po první standardní dávce.** Individuální časové profily  $C_{pl}$  gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg i.v. svědčí pro značné rozdíly mezi nedonošenými (interindividuální variabilita CV%). První standardní dávka navozuje u nedonošených  $C_{peak,1}$  v cílovém rozmezí 5 - 10 mg/l u 43/54 (80%),  $C_{peak,1} < 5$  mg/l u 10/54 (19%) a  $C_{peak,1} > 10$  mg/l pouze u jednoho novorozence. Interindividuální variabilita  $C_{peak,1}$  je ve skupině  $S_1$  (CV=31%), v  $S_2$  (CV=29%). Cílové hodnoty  $C_{trough,1} < 2$  mg/l je dosaženo ve všech případech avšak za předpokladu, že u velmi nedonošených je interval mezi 1. a 2. dávkou gentamicinu prodloužen 48 (36) hodin. Profil individuálních plazmatických koncentrací gentamicinu ( $C_{pl}$ ) po první dávce gentamicinu ( $Ge_1$ ) 4 mg/kg i.v. během 30 minutové infúze v souboru nedonošených a donošených novorozenců ukazuje následující obrázek (**obrázek 8**).

### **Kinetické parametry gentamicinu odhadnuté po první standardní dávce gentamicinu.**

U velmi nedonošených je širší distribuční objem ( $Vd_1$ ), ( $p=0,032$ ), který odpovídá nižší hodnotě  $C_{peak,1}$ . Clearance gentamicinu ( $CL_1$ ) je u velmi nedonošených významně pomalejší  $CL_1=0,52$  (0,25) ml/min/kg ve srovnání s mírně nedonošenými  $CL_1=0,68$  (0,23) ml/min/kg, ( $p=0,016$ ) a koreluje s GV velmi nedonošených ( $r=0,45$ ;  $p=0,07$ ) i mírně nedonošených ( $r=0,41$ ;  $p=0,04$ ). Zároveň byla prokázána korelace mezi  $CL_1$  a porodní hmotností velmi nedonošených ( $r=0,53$ ;  $p=0,001$ ) i u mírně nedonošených ( $r=0,37$ ;  $p=0,065$ ). Dávkování gentamicinu,  $C_{pl}$  a odhad PK parametrů gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg iv. u nedonošených rozdělených podle přítomnosti tepenné dučeje (PDA) a bez PDA (non PDA) ukazuje následující tabulka (**tabulka 18**).

**Kineticky řízená léčba pro udržovací dávky gentamicinu a dávkovací intervaly** Úprava iniciálního standardního dávkování byla navržena u 46/54 (85%) nedonošených. Snížení dávkování bylo provedeno u 35/54 (65%) jedinců; prodloužením dávkovacího intervalu po druhé a následujících dávkách gentamicinu u 3/54 (6%) nedonošených, nebo snížením třetí a následujících dávek u 32/54 (59%). Zvýšení dávkování bylo zvoleno u 11/54 (20%) nedonošených, a to zkrácením dávkovacího intervalu po druhé a následujících dávkách u 5/54 (9) nebo zvýšením třetí a dalších dávek u 6/54 (11%); (**tabulka 19**).

**Obr. 8: Individuální plazmatické koncentrace gentamicinu ( $C_{pl}$ ) po první dávce gentamicinu ( $G_e$ ) 4 mg/kg i.v. - 30 minutové infúzi v souboru novorozenců ( $n=54$ ) rozdělených podle gestačního věku (GV); (Martínková *et al*, 2010).**



Vysvětlivky obr. 8: GA-gestational age (gestační věk), group 1 ( $S_1$ ), group 2 ( $S_2$ ), group 3 ( $S_3$ )

Popis obr. 8:

Po první standardní dávce byla v celém souboru  $C_{peak,1}$  byla variabilní (CV 29%) u velmi nedonošených (CV=31%), pouze u 19% nedosáhla baktericidní koncentrace  $C_{peak,1} < 5$  mg/l.

**Tab. 18: Dávkování gentamicinu, plazmatické koncentrace a odhad PK parametrů po první standardní dávce Ge 4 mg/kg, nedonošeným novorozencům (n=54) rozdělených podle GV a perzistujícího ductus arteriosus (PDA).**

Parametr	Velmi nedonošení novorozenci S <sub>1</sub> (GV < 34 týdnů) N=32/54			Mírně nedonošení novorozenci S <sub>2</sub> (GV = 34-38 týdnů) N=22/54		
	Celkem n=32	PDA n=18	Non-PDA n=14	Celkem n=22	PDA n=4	Non-PDA n=18
První dávka Ge <sub>1</sub> (mg/kg)	4,0			4,0		
Dávkový interval mezi Ge <sub>1</sub> a Ge <sub>2</sub> (h)	48 (36)			36 (24)		
Rozdělení do skupin	Celkem n=32	PDA n=18	Non-PDA n=14	Celkem n=22	PDA n=4	Non-PDA n=18
Vd <sub>Ge1</sub> (l/kg)*	0,59 (0,21) <sup>1</sup>	0,56 (0,20) <sup>3</sup>	0,63 (0,22) <sup>6</sup>	0,48 (0,14) <sup>1</sup>	0,42 (0,05) <sup>3</sup>	0,50 (0,14) <sup>6</sup>
CL <sub>Ge1</sub> (ml/min/kg)*	0,52 (0,25) <sup>2</sup>	0,37 (0,15) <sup>4,a</sup>	0,70 (0,24) <sup>a</sup>	0,68 (0,23) <sup>2</sup>	0,55 (0,16) <sup>4</sup>	0,72 (0,23)
C <sub>peak,1</sub> (mg/l)*	6,65 (2,10)	7,10 (2,44)	6,10 (1,45) <sup>7</sup>	7,47 (1,47)	9,18 (0,91) <sup>c</sup>	7,10 (1,39) <sup>7,c</sup>
C <sub>trough,1</sub> (mg/l)*	1,25 (0,48)	1,46 (0,38) <sup>5,b</sup>	0,98 (0,48) <sup>b</sup>	1,10 (0,50)	1,02 (0,21) <sup>5</sup>	1,11 (0,50)

Vysvětlivky tab. 18:

Vd<sub>Ge1</sub> a CL<sub>Ge1</sub> distribuční objem a clearance po první dávce gentamicinu; C<sub>peak,1</sub> vrcholová koncentrace stanovená 1 hod po startu první 30-min i.v. infúze, C<sub>trough,1</sub> údolní koncentrace 30 min před druhou infúzí; GV gestační věk, PDA (persistent ductus arteriosus) perzistující ductus arteriosus; PK farmakokinetický  
\*průměry (SD)

Popis tab. 18:

S<sub>1</sub> vs S<sub>2</sub>: Vd<sub>1</sub> (p=0,032)<sup>1</sup>; CL<sub>1</sub> (p=0,016)<sup>2</sup>  
S<sub>1PDA</sub> vs S<sub>2PDA</sub>: Vd<sub>1</sub>(p=0,021)<sup>3</sup>; CL<sub>1</sub> (p=0,050)<sup>4</sup>; C<sub>trough,1</sub> (p=0,037)<sup>5</sup>  
S<sub>1non-PDA</sub> vs S<sub>2non-PDA</sub>: Vd<sub>Ge1</sub> (p=0,052); C<sub>peak,1</sub> (p=0,050)<sup>7</sup>  
S<sub>1PDA</sub> vs S<sub>1non-PDA</sub>: CL<sub>Ge1</sub> (p < 0,0001)<sup>a</sup>; C<sub>trough,1</sub> (p= 0,003)<sup>b</sup>  
S<sub>2PDA</sub> vs S<sub>2non-PDA</sub>: C<sub>peak,1</sub> (p=0,01)<sup>c</sup>

**Tab. 19: Kineticky řízená úprava dávkování gentamicinu v souboru nedonošených (S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub>) rozdělených podle perzistující ductus arteriosus (PDA).**

Charakteristika dávkování	Velmi nedonošení novorozenci (GV < 34 gestační týden)			Mírně nedonošení novorozenci (GV 34-38 gestační týden)		
	Celkem n=32	PDA n=18	Non PDA n=14	Celkem n=22	PDA n=4	Non PDA n=18
<b>Beze změn standardního n/N (%)</b>	5/32 (16)	2/18(11)	3/14(21)	3/22(14)	0/4(0)	3/18(17)
<b>Snížení rychlosti dávkování n/N (%)</b>	19/32(59)	13/18(72)	6/14(43)	16/22(73)	3/4(75)	13/18(72)
<b>o mg/h (%)</b>	0,031 26	) 0,032 29	0,022 16	0,084 21	0,097 26	) 0,081 21
<b>Snížení třetí a násl. dávek n/N (%)</b>	18/32(56)	13/18(72)	5/14(36)	14/22(64)	2/4(50)	12/18(67)
<b>o mg %</b>	1,5 28	) 1,5 29	1,4 24	2,4 21	2 25	) 2,1 19
<b>Prodloužení intervalu po druhé a násl. dávkách o hod %</b>	1/32(3) 12 33	0/18(0) 0	1/14(7) 12 33	2/22(9) 12 33	1/4(25) 12 33	1/18(6) 12 33
<b>Zvýšení rychlosti dávkování n/N (%)</b>	8/32(25)	3/18(17)	5/14(36)	3/22(14)	1/4(25)	2/18(11)
<b>o mg/h %</b>	0,076 54	0,044 46	0,096 60	0,056 26	0,042 25	0,069 28
<b>Zvýšení třetí a násl. dávek n/N (%)</b>	5/32(16)	3/18(17)	5/14(36)	1/22(6)	1/4(25)	0/18(0)
<b>o mg %</b>	2 34	1,3 30	2,7 40	2 25	2 25	
<b>Zkrácení intervalu po druhé a násl. dávkách o hod %</b>	3/32(9) 12 25	1/18(6) 12 25	2/14(14) 12 25	2/22(9) 12 25	0 0	2/18(11) 12 25

Vysvětlivky tab. 19: GV gestační věk, Průměry a směrodatná odchylka (SD);

Změny iniciálního (standardního) dávkování na režim udržovací predikovaný na základě individuální kinetiky gentamicinu. Změny jsou vyhodnoceny jako rychlost dávkování (mg/hod), jako dávky (mg) a dávkovací interval mezi dávkami (h). Změny jsou také vyjádřeny jako relativní změna v % z původní hodnoty (mg/kg) dávkování.

Popis tab. 19: V tabulce jsou uvedeny četnosti úpravy dávkování (rychlosti dávkování) ve skupině velmi nedonošených a mírně nedonošených novorozenců s perzistujícím ductus



arteriosus (PDA) a bez perzistujícího ductus arteriosus (non PDA), GT gestační týden, GV gestační věk (GV).

**Vliv perzistujícího ductus arteriosus na plazmatické koncentrace gentamicinu a jeho farmakokinetiku po první standardní dávce.** Vliv PDA byl analyzován u obou skupin novorozenců (původně koncipovaných podle GV) dalším rozdělením na podskupiny s perzistujícím ductus arteriosus (PDA) a bez perzistujícího ductus arteriosus (non PDA).  $C_{\text{peak},1}$  jeví značnou interindividuální variabilitu, jak u velmi nedonošených s PDA ( $CV\%=31\%$ ), tak u mírně nedonošených bez PDA ( $CV\%=29\%$ ).  $C_{\text{trough},1}$  je u velmi nedonošených s PDA významně vyšší ve srovnání s novorozenci bez PDA ( $p=0,003$ ). Clearance gentamicinu ( $CL_1$ ) je u jedinců s PDA významně nižší nežli clearance gentamicinu ( $CL_1$ ) u novorozenců bez PDA ( $p<0,0001$ ). Distribuční objem gentamicinu ( $Vd_1$ ) je u novorozenců s PDA závislý na GV ale vlastní přítomnost PDA není pro  $Vd_1$  rozhodující.

**Cílové koncentrace  $C_{\text{trough},3}$  a  $C_{\text{peak},4}$  kineticky řízenou léčbou predikované a skutečně naměřené.** Předpověď  $C_{\text{peak},4}$  s cílem dosáhnout baktericidní koncentrace v rozsahu 5-10 mg/l, je u velmi nedonošených bez PDA úspěšnější. U velmi nedonošených s PDA je  $C_{\text{peak},4} < 5$  mg/l častější.  $C_{\text{peak},4} > 10$  mg/l nebyl zjištěn.  $C_{\text{trough},3} < 2$  mg/l byl dosažen u všech nedonošených s výjimkou jednoho novorozence (novorozenec s PDA). U dalšího novorozence byla naměřena  $C_{\text{trough},3} = 2$  mg/l.  $C_{\text{trough},3} < 0,5$  mg/l se vyskytuje spíše u mírně nedonošených bez PDA (**tabulka 20**).

**Tab. 20:  $C_{peak,4}$  stanovené 1 hod po startu čtvrté i.v. infúze gentamicinu a  $C_{trough,3}$  hodnocené ve vztahu k doporučenému terapeutickému rozsahu 5-10 mg/l ( $C_{peak,4}$ ) a 0,5-2,0 mg/l ( $C_{trough,3}$ ) u nedonošených novorozenců rozdělených podle GV a perzistujícího ductus arteriosus (PDA) a bez perzistujícího ductus arteriosus (non-PDA).**

Charakteristika	Velmi nedonošení novorozenci (GV < 34 GT)			Mírně nedonošení novorozenci (GV 34-38 GT)		
	Celkem n=32	PDA n=18	nonPDA n=14	Celkem n=22	PDA n=4	nonPDA n=18
$C_{peak,4}$ mg/l*	5,94 (1,75)	5,65 (1,54)	6,3 (1,99)	5,70 (2,23)	6,60 (1,18)	5,50 (2,34)
$C_{peak,4}$ 5 - 10 mg/l, n/N (%)	22/32 (69)	10/18 (55)	12/14 (86)	15/22 (68)	4/4 (100)	11/18(61)
$C_{peak,4}$ < 5 mg/l n/N(%)	10/32 (31)	8/18 (45)	2/14 (14)	7/22 (32)	0/4 (0)	7/18 (39)
$C_{peak,4}$ > 10 mg/l n/N (%)	0/32 (0)	0/18 (0)	0/14 (0)	0/22 (0)	0/4 (0)	0/18 (0)
$C_{trough,3}$ mg/l*	1,05 (0,61)	1,20 (0,67)	0,86 (0,47)	0,71 (0,29)	0,85 (0,58)	0,67 (0,31)
$C_{trough,3}$ 0,5 - 2 mg/l n/N (%)	29/32 (91)	17/18 (94)	12/14 (86)	16/22 (72)	4/4 (100)	12/18(67)
$C_{trough,3}$ < 0,5 mg/l, n/N (%)	2/32 (6)	0/18 (0)	2/14 (14)	6/22 (27)	0/4 (0)	6/18(33)
$C_{trough,3}$ >2 mg/l n/N (%)	1/32 (3)	1/18 (6)	0/14 (0)	0/22 (0)	0/4 (0)	0/18 (0)

Vysvětlivky tab. 20: \*průměrné hodnoty a směrodatná odchylka (SD)

Popis tab. 20:

$C_{peak,4}$  vrcholová koncentrace stanovená 1 hod po startu čtvrté 30-min i.v. infúze,  $C_{trough,3}$  údolní koncentrace 30 min před třetí infúzí; GV gestační věk, \*průměry (SD), PDA (presistent ductus arteriosus) perzistující ductus arteriosus; PK farmakokinetický

## Soubor donošených novorozenců (S<sub>3</sub>)

**Plazmatické koncentrace gentamicinu po první standardní dávce.** Individuální časové profily C<sub>pl</sub> gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg i.v. svědčí pro značné rozdíly i ve skupině donošených novorozenců: C<sub>peak,1</sub> jeví značnou interindividuální variabilitu (CV%=29%) shodně s novorozenci nedonošenými. Cílové hodnoty C<sub>trough,1</sub> < 2mg/l je dosaženo ve všech případech i u donošených, avšak za splnění podmínek prodlouženého intervalu mezi iniciální 1. a 2. dávkou gentamicinu u novorozenců po perinatální asfyxii (**obrázek 8**).

**Kinetické parametry gentamicinu odhadnuté po první standardní dávce.** U donošených je menší distribuční objem (V<sub>d1</sub>) ve srovnání se skupinou nedonošených S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub> (p=0,005), který odpovídá vyšší hodnotě C<sub>peak,1</sub> při srovnání s velmi nedonošenými S<sub>1</sub> (p=0,04). Clearance gentamicinu (CL<sub>1</sub>) je u donošených významně rychlejší v S<sub>3</sub> ve srovnání s S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub> (p<0,05) a C<sub>trough,1</sub> nižší ve srovnání s nedonošenými (p=0,03); (**tabulka 21**).

**Tab. 21 : Odhad PK parametrů gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg, u novorozenců v souboru (n=108) rozdělených podle gestačního věku (GV).**

Charakteristika	S <sub>1</sub> (GV< 34 GT) N=32/108	S <sub>2</sub> (GV 34-38 GT) N=22/108	S <sub>3</sub> (GV>38 GT) N=54/108	P - hodnota
V <sub>dGe1</sub> (l/kg)*	0,59 (0,21) <sup>1,2</sup>	0,48 (0,14) <sup>1</sup>	0,45 (0,29) <sup>2</sup>	S <sub>1</sub> vs S <sub>2</sub> ; S <sub>1</sub> vs S <sub>3</sub> p=0,005
CL <sub>Ge1</sub> (ml/min/kg)*	0,52 (0,25) <sup>3</sup>	0,68 (0,23) <sup>3</sup>	0,74(0,38) <sub>3</sub>	S <sub>1</sub> vs S <sub>2</sub> ; S <sub>1</sub> vs S <sub>3</sub> p<0,05
C <sub>peak,1</sub> (mg/l)*	6,65 (2,10) <sup>5</sup>	7,47 (1,47)	8,0(2,8) <sup>5</sup>	S <sub>1</sub> vs S <sub>3</sub> p=0,04
C <sub>trough,1</sub> (mg/l)*	1,25 (0,48) <sup>6,7</sup>	1,10 (0,50) <sup>6</sup>	0,72(0,34) <sup>7</sup>	S <sub>1</sub> vs S <sub>2</sub> ; S <sub>1</sub> vs S <sub>3</sub> p=0,03

Vysvětlivky tab. 21: V<sub>dGe1</sub> distribuční objem, CL<sub>Ge1</sub> a clearance (po první dávce gentamicinu); C<sub>peak,1</sub> vrcholová koncentrace stanovená 1 hod po startu první 30-min i.v. infúze, C<sub>trough,1</sub> údolní koncentrace 30 min před druhou infúzí; GV gestační věk, \*průměrné hodnoty (SD), PK farmakokinetický

Popis tab. 21:

S<sub>1</sub> vs S<sub>2</sub> : V<sub>dGe1</sub> (p=0,005)<sup>1</sup>; CL<sub>Ge1</sub> (p<0,05)<sup>3</sup>; C<sub>trough,1</sub> (p=0,04)<sup>6</sup>.

S<sub>1</sub> vs S<sub>3</sub> : V<sub>dGe1</sub> (p=0,005)<sup>2</sup>; CL<sub>Ge1</sub> (p<0,05)<sup>4</sup>; C<sub>peak,1</sub> (p=0,04)<sup>5</sup>, C<sub>trough,1</sub> (p=0,03)<sup>7</sup>

**Kineticky řízená léčba pro udržovací dávky gentamicinu a dávkovací intervaly.** Úprava iniciálního standardního dávkování byla navržena i u donošených v  $S_3$  u 22/54 (41%) ve srovnání s nedonošenými ( $S_1$  a  $S_2$ ), kde dávkování bylo upraveno u 46/54 (85%). Snížené dávkování bylo u donošených provedeno u 16/54 (30%), ačkoliv iniciální dávkování bylo přizpůsobeno asfyxii prodloužením intervalu mezi první a druhou dávkou gentamicinu na 36 (48) hodin. Zvýšení dávkování bylo navrženo u 6/54 (11%) donošených. Kineticky řízená léčba gentamicinem v celém souboru je pro srovnání uvedena v následující tabulce (**tabulka 22**).

**Cílové koncentrace  $C_{trough,3}$  a  $C_{peak,4}$  kineticky řízenou léčbou predikované a skutečně naměřené.** Předpověď  $C_{peak,4}$  s cílem dosáhnout baktericidní koncentrace v rozsahu  $C_{peak,4}$  6-10 mg/l, je u donošených (63%) novorozenců více úspěšná než u velmi nedonošených (41%) a než u mírně nedonošených (50%). U donošených byla  $C_{peak,4} < 6$  mg/l v 31% pacientů a  $C_{peak,4} > 10$  mg/l u 6%. U nedonošených byla více jak polovina novorozenců (59%) s  $C_{peak,4} < 6$  mg/l, při  $C_{peak,4} < 5$  mg/l (17/54=32%). Predikce  $C_{trough,3}$  se nezdařila u jednoho donošeného novorozence, kde  $C_{trough,3} > 2$  mg/l (novorozenec po perinatální asfyxii); (**tabulka 23**).

**Vliv perinatální asfyxie na plazmatické koncentrace gentamicinu a jeho farmakokinetiku po první standardní dávce.** U novorozenců donošených ( $S_3$ ) je  $Vd_1$  celé skupiny významně menší než u nedonošených ( $S_1$  a  $S_2$ )  $Vd_{Ge1}$  ( $p=0,005$ );  $CL_1$  je významně rychlejší  $CL_{Ge1}$  ( $p<0,05$ ). Vliv perinatální asfyxie (PA) a případný vliv léčebné hypotermie (HT) byl analyzován ve skupině donošených novorozenců (původně koncipovaných podle GV) další stratifikací na podskupiny s perinatální asfyxií (PA) a bez perinatální asfyxie (PA) na 4 podskupiny:  $S_{3-HT<24h}$ ,  $S_{3-HT24-72h}$ ,  $S_{3PA/non-HT}$  a  $S_{3non-PA/non-HT}$ .  $CL_1$  je významně snižena u skupiny  $S_{3-HT<24h}$  tj. u novorozenců, zařazených do léčebné hypotermie ( $p=0,009$ ), kde byla první dávka  $Ge_1$  podána během 24 hodin po asfyktickém (PA) inzultu. Průměrná hodnota  $CL_1$  je nízká shodně u velmi nedonošených novorozenců ( $S_1$ )  $CL_1=0,52$  (0,25) ml/min/kg.  $Vd_1$  je v této skupině  $S_{3-HT<24h}$  naopak nejnižší ( $p=0,045$ ). Novorozenci po perinatální asfyxii vyžadují prodloužení standardního iniciálního intervalu mezi první a druhou dávkou gentamicinu  $> 24$  hod (**tabulka 24**).

**Tab. 22: Kineticky řízená léčba v souboru septických novorozenců (n=108) rozdělených podle GV a perzistujícího ductus arteriosus (PDA) a bezPDA (non-PDA).**

<b>Charakteristika dávkování</b>	<b>S<sub>1</sub> (GV &lt; 34 GT)</b>	<b>S<sub>2</sub> (GV 34-38 GT)</b>	<b>S<sub>3</sub> (GV &gt; 38 GT)</b>
<b>První dávka Ge<sub>1</sub> (mg/kg)</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>
<b>Dávkový interval mezi Ge<sub>1</sub> a Ge<sub>2</sub>(h)</b>	<b>48 (36)</b>	<b>36 (24)</b>	<b>24 (36 n. 48*)</b>
<b>Beze změny n/N(%):</b> celá skupina: PDA non-PDA	5/32 (5) 3/32 2/32	3/33 (3) 0/22 3/22	32/54 (59)
<b>Snížení dávkování n/N(%):</b> celá skupina: PDA non-PDA	19/32 (59) 13/32 6/32	16/22(50) 3/22 13/22	16/54 (30)
<b>Zvýšení dávkování n/N(%):</b> celá skupina: PDA non-PDA	8/32(25) 3/32 5/32	3/22 (14) 1/22 2/22	6/54 (11)

Vysvětlivky tab. 22: \*dávkování s prodloužením intervalu u novorozence s perinatální asfyxií  
n/N (%) počet pacientů s úpravou dávkování ve sledované skupině (n/N)%

Popis tab. 22: Ukazuje incidenci změny standardního iniciačního dávkování u novorozenců v souboru (n=108). Snížené dávkování bylo nejvíce u velmi nedonošených s PDA, mírně nedonošených bez PDA s oběhovým selháním a donošených s perinatální asfyxií (viz dále).

(Zdroj: Martínková *et al* presentováno the EPS Shi-Jia-Zhuang International Pharmaceutical and Nutraceutical Conference May 23-25, 2011 in Shi-Jia-Zhuang, Hebei - China; 2011)

**Tab. 23: Úspěšnost (%) kineticky řízené léčby a úpravy dávkování gentamicinu hodnocená ve vztahu k doporučenému terapeutickému rozsahu 6 -10 mg/l<sup>&</sup> ( $C_{\text{peak},4}$ ) a 0,5-2,0 mg/l ( $C_{\text{trough},3}$ ) v souboru nedonošených  $S_1$  (n=32), mírně nedonošených  $S_2$  (n= 22) a donošených novorozenců  $S_3$  (n=54)**

Parametr sledování $C_{\text{pl}}$	$S_1$ (GV < 34 GT)	$S_2$ (GV 34-38 GT)	$S_3$ (GV > 38 GT)
$C_{\text{peak},4}$ 6-10 mg/L (%)	41	50	63
$C_{\text{peak},4}$ >10 mg/L (%)	0	0	6
$C_{\text{peak},4}$ <6 mg/L (%)	59	50	31
$C_{\text{trough},3}$ 0.5-2 mg/L (%)	96	73	83
$C_{\text{trough},3}$ > 2 mg/L (%)	2	0	2
$C_{\text{trough},3}$ 3 < 0.5 mg/L (%)	4	27	14

Vysvětlivky tab. 23:

$C_{\text{peak},4}$  = vrcholová koncentrace stanovená 1 hod po startu čtvrté 30 - minutové intravenózní infúze,  $C_{\text{trough},3}$  = údolní koncentrace 30 min před čtvrtou infúzí Ge. GV gestační věk,  $C_{\text{pl}}$  plazmatické koncentrace, \*průměry (SD), & terapeutický rozsah pro  $C_{\text{peak},4}$  = 6 -10 mg/l (Martínková *et al*, 2009);

Popis tab. 23: Ukazuje incidenci úspěšnosti změny standardního iniciálního dávkování (%) u novorozenců v souboru (n=108) rozdělených podle gestačního věku.

(Zdroj: Martínková *et al*, 2011 - presentováno the EPS Shi-Jia-Zhuang International Pharmaceutical and Nutraceutical Conference May 23-25, 2011 in Shi-Jia-Zhuang, Hebei, China; 2011)

**Tab. 24. Dávkování gentamicinu, plazmatické koncentrace a odhad PK parametrů Ge po první standardní dávce 4 mg/kg, donošených novorozenců rozdělených podle léčby s hypotermií (HT) a bez hypotermie (non-HT), perinatální asfyxie (PA) a bez PA (non-PA).**

Parametr	S3 GV $\geq$ 38 GT	S <sub>3-HT&lt;24h</sub> (N=14/54)	S <sub>3-HT24-72h</sub> (N=11/54)	S <sub>3-PA/Non-HT</sub> (N=11/54)	S <sub>3 Non-PA /Non-HT</sub> (N=21/54)
První dávka Ge <sub>1</sub> (mg/kg)		4,0	4,0	4,0	4,0
Dávkování Ge <sub>1</sub> a Ge <sub>2</sub> (h)		48 (36)	48 (36)	48 (24)	48 (24)
Vd <sub>Ge1</sub> (l/kg)*	0,45 (0,29) <sup>2</sup>	0,31 (0,14) <sup>2,a</sup>	0,41(0,18) <sup>2</sup>	0,35(0,19) <sup>2</sup>	0,54 (0,40) <sup>2,a</sup>
Cl <sub>Ge1</sub> (ml/min/kg)*	0,74 (0,38) <sup>4,b</sup>	0,57 (0,23) <sup>b</sup>	0,81(0,41) <sup>4</sup>	0,62(0,27)	0,91 (0,41) <sup>4,b</sup>
C <sub>peak,1</sub> (mg/l)*	8,00 (2,80) <sup>5</sup>	8,2(2,0)	7,49(2,19)	9,43(2,90)	7,78 (3,19)
C <sub>trough,1</sub> (mg/l)*	0,72 (0,34) <sup>7</sup>	0,83 (0,61)	0,53(0,27)	0,87(0,56)	0,63(0,31)
C <sub>peak,4</sub> (mg/l)*	6,42(1,92)	6,59/2,35)	5,85(2,45)	7,11(1,64)	6,15(1,36)
C <sub>trough,3</sub> (mg/l)*	0,81(0,49)	0,88(0,78)	0,65(0,29)	0,83(0,48)	0,89(0,37)

Vysvětlivky tab. 24:

Vd<sub>Ge1</sub> distribuční objem, CL<sub>Ge1</sub> a clearance (po první dávce gentamicinu); C<sub>peak,1</sub> vrcholová koncentrace stanovená 1 hod po startu první 30-min i.v. infúze, C<sub>trough,1</sub> údolní koncentrace 30 min před druhou infúzí; C<sub>peak,4</sub> = vrcholová koncentrace stanovená 1 hod po startu čtvrté 30-min i.v. infúze, C<sub>trough,3</sub> = údolní koncentrace 30 min před čtvrtou infúzí  
GV gestační věk, \*průměry (SD), PK farmakokinetických, HT hypotermie, PA perinatální asfyxie, non-HT bez hypotermie, non-PA bez perinatální asfyxie

Popis tab. 24:

S<sub>1</sub> vs S<sub>3</sub>: Vd<sub>Ge1</sub> (p=0,005)<sup>2</sup>; CL<sub>Ge1</sub> (p<0,05)<sup>4</sup>; C<sub>peak,1</sub> (p=0,04)<sup>5</sup>; C<sub>trough,1</sub> (p=0,03)<sup>7</sup>;

S<sub>3-HT<24h</sub> vs S<sub>3 Non-PA /Non-HT</sub>; Vd<sub>Ge1</sub> (p=0,045)<sup>a</sup>; CL<sub>Ge1</sub> (p=0,009)<sup>b</sup>;

## 4.2.4 KOMORBIDITY A JEJICH HODNOCENÍ

### Perzistující ductus arteriosus

*Perzistující ductus arteriosus (PDA)*: byl prokázán u 22/54 (41%) nedonošených, pouze ve dvou případech u donošených novorozenců 2/54 (4%). Častěji se PDA vyskytuje u velmi nedonošených ( $S_{1-PDA}$ ) 18/32 (56%) a v malém počtu u mírně nedonošených ( $S_{2-PDA}$ ) ve 4/22 (18%), ( $p=0,009$ ). PDA byl farmakologicky uzavřen třemi dávkami ibuprofenu (kumulativní dávka ibuprofenu: v  $S_{1-PDA}=21,7$  mg/kg, v  $S_{2-PDA}=20,79$  mg/kg); (NS) a v  $S_3=20$  mg/kg s výjimkou větší dávky u jediného extrémně nedonošeného novorozence v  $S_{1-PDA}=35,9$  mg/kg, jemuž bylo nutné podávání ibuprofenu opakovat. V jednom případě mírně nedonošeného novorozence stačily k uzavření PDA pouze dvě dávky ibuprofenu (kumulativní dávka ibuprofenu  $S_{2-PDA} = 15$  mg/kg).

### Oběhové selhání

*Oběhové selhání*: oběhové selhání vyžadující podání dopaminu se projevilo u všech nedonošených ze skupiny S1 (32/32, 18 s PDA a 14 bez PDA) a u většiny ze skupiny S2 (18/22, z toho 4 s PDA a 14 bez PDA). Ve skupině S1 byly před prvním podáním Ge epizody systémové hypotenze (TKstř  $\leq 30$  mmHg) významně častější u novorozenců s PDA:  $S_{1-PDA}$  18/18 vs. 10/14  $S_{1\ non-PDA}$  ( $p=0,004$ ). Tento rozdíl přetrvával jak v intervalu 24 h po podání (13/18 vs. 7/14;  $p=0,003$ ), tak v intervalu 24 h až 48 h po podání (7/18 vs. 3/14 v  $S_{1\ non-PDA}$ ,  $p\leq 0,05$ ). Průměrné hodnoty TKstř (mmHg) v intervalech a, b a c (viz část metody) byly ve skupinách S1-PDA a S1-nonPDA srovnatelné 27,6 (6,7) vs. 26,7 (7,8), 30,7 (4,9) vs. 29,6 (5,0) a 33,8 (5,1) vs. 33,5 (5,6) mmHg. Ve skupinách S2-PDA a S2-nonPDA se při současné léčbě oběhového selhání epizody významné systémové hypotenze ve sledovaném intervalu nevyskytly. Průměrné hodnoty TKstř (mmHg) vstupně, tj v intervalech a (viz část metody) byly ve skupinách S2-PDA a S1-nonPDA srovnatelné 43,3 (5,9) vs. 45,0 (8,1) mmHg. Významné odchylky pro hodnoty TKstř a SF a jejich příčiny byly zjištěny u dvou novorozenců ve skupině S1:

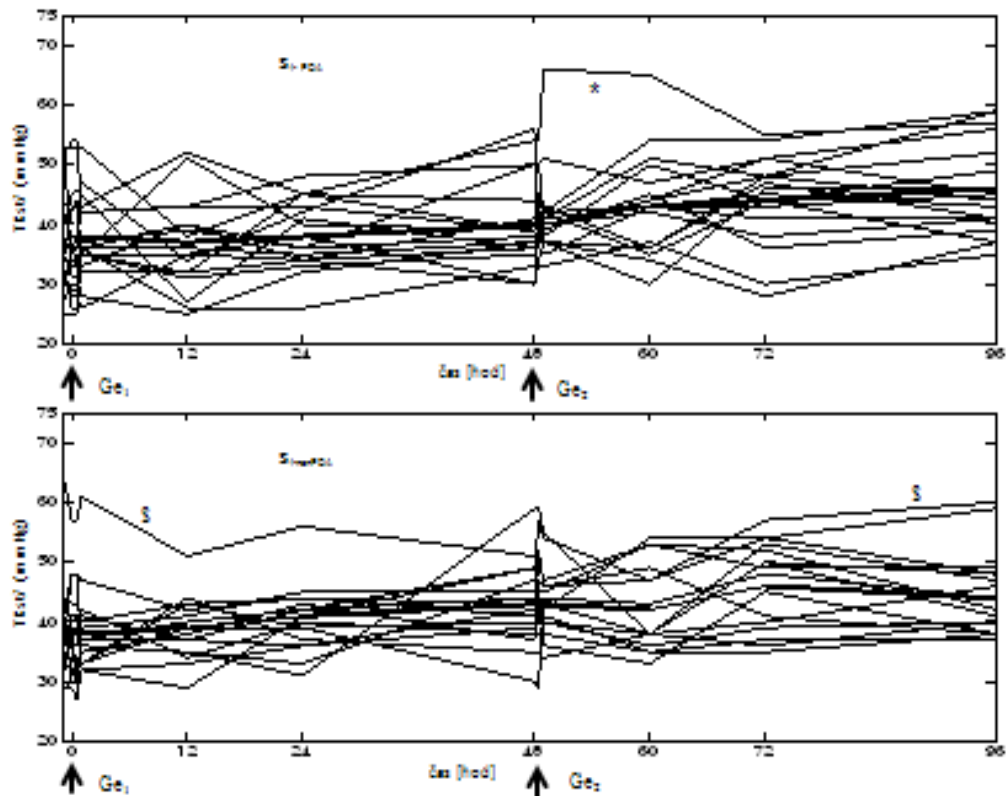
- (\*) odlehlá vysoká hodnota krevního tlaku (TKstř  $> 60$  mmHg) a/nebo tachykardie (SF  $> 160$ /min) byla zjištěna u novorozence ve skupině  $S_{1-PDA}$  (\*): tachykardie po podání Ge<sub>1</sub> a tachykardie s hypertenzí po podání Ge<sub>2</sub>. Jednalo se o novorozence se



závažným intrakraniálním krvácením. Příčina systémové arteriální hypertenze byla centrálního původu nikoliv jako reakce po podání infúze Ge<sub>1</sub> i Ge<sub>2</sub> (**obrázek 9a**)

- (\$) další odlehlá vysoká hodnota krevního tlaku (TKstř > 60 mmHg) a/nebo tachykardie (SF > 160/min) byla zaznamenána pro oba parametry ve skupině S<sub>1non-PDA</sub> po Ge<sub>1</sub> (tj. TKstř a SF) i Ge<sub>2</sub> (tj. TKstř a SF) u novorozence (\$) se symptomatickou polyglobulií při rozvinutém syndromu polyvizkozity. Stav si vyžádal urgentní léčbu pomocí parciální výměnné transfúze (**obrázek 9b**)

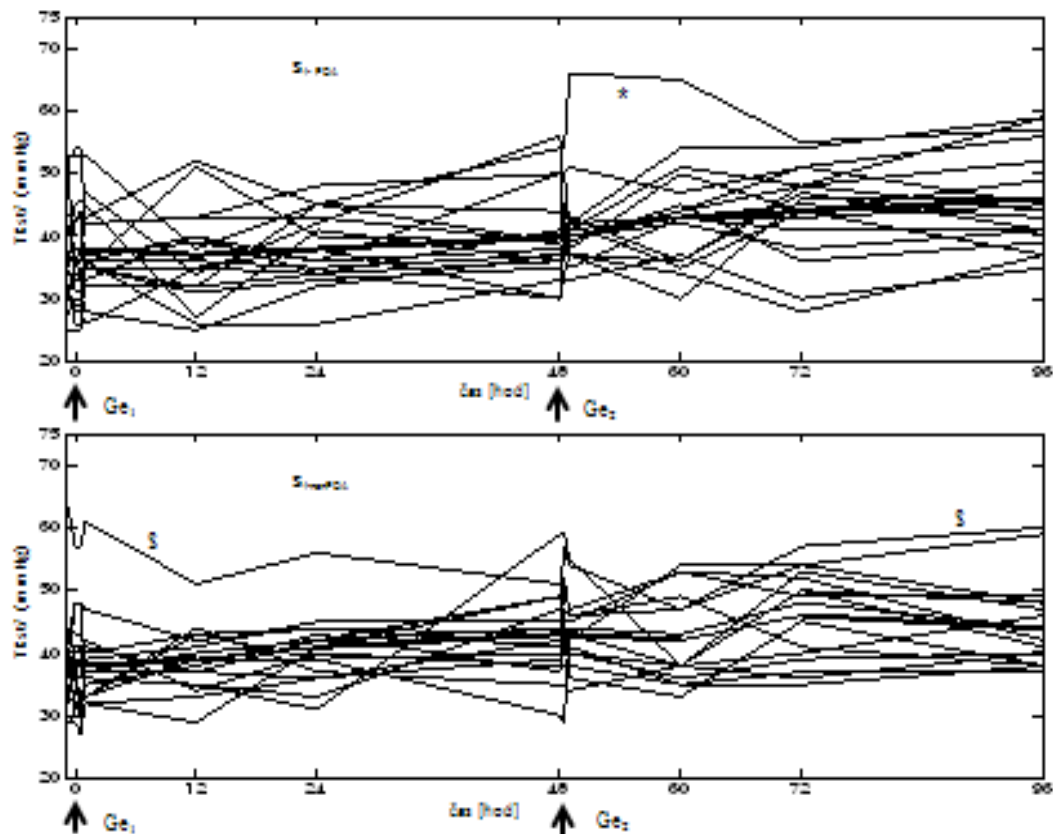
**Obr. 9a: Střední arteriální krevní tlak (TKstř) u velmi nedonošených novorozenců S<sub>1</sub> (n=32) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA).**



Popis obr. 9a:

Na obrázku je znázorněn průběh záznamu středního arteriálního tlaku (TKstř) mezi první (Ge<sub>1</sub>) a druhou (Ge<sub>2</sub>) dávkou gentamicinu ve skupině velmi nedonošených novorozenců S<sub>1</sub>. Skupina novorozenců s PDA reagovala na akutní stav více hypotenzí proti skupině velmi nedonošených bez PDA. Hodnoty TKstř jsou v obou skupinách variabilní. V S<sub>1-PDA</sub> se vyskytl novorozenec (\*) s nitrolebním krvácením a systémovou hypertenzí. V S<sub>1-nonPDA</sub> byl novorozenec (\$) s hypertenzí léčen pro polyvizkózní syndrom. Interindividuální variabilita Tkstř byla významně vyšší ve skupině S<sub>1-PDA</sub> po první dávce Ge<sub>1</sub> (Ge<sub>1+24h</sub> - Ge<sub>1+24-48h</sub>) CV=20%, po druhé dávce Ge<sub>2</sub> (Ge<sub>2+24h</sub> - Ge<sub>2+24-48h</sub>) byla shodně CV=20%, zatímco v S<sub>1-nonPDA</sub> byla po Ge<sub>1</sub> (CV=12%), po Ge<sub>2</sub> (CV=17%).

**Obr. 9b: Srdeční frekvence (SF) u velmi nedonošených novorozenců S<sub>1</sub> (n=32) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA).**



Popis obrázku 9b:

Na obrázku 1b je znázorněn průběh záznamu srdeční frekvence (SF) mezi první (Ge<sub>1</sub>) druhou dávkou (Ge<sub>2</sub>) gentamicinu ve skupině velmi nedonošených novorozenců S<sub>1</sub>. Skupina novorozenců s PDA reagovala na akutní stav více tachykardií (>160/min) proti skupině velmi nedonošených bez PDA. V S<sub>1-PDA</sub> se vyskytl novorozenec (\*) s nitrolebním krvácením a tachykardií. V S<sub>1-nonPDA</sub> byl novorozenec (\$) s tachykardií léčen pro polyviziční syndrom.

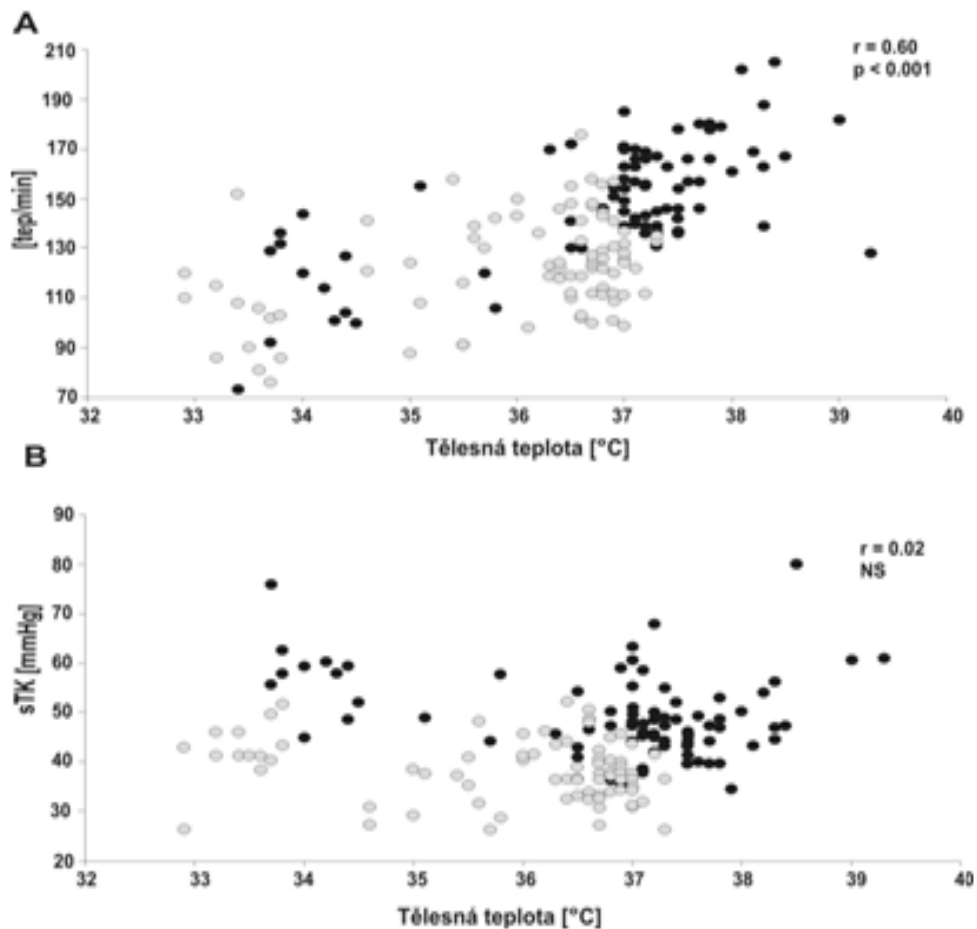
Vysvětlivky obr. 9a, b:

- S<sub>1-PDA</sub> velmi nedonošení s perzistujícím ductus arteriosus
- S<sub>1-nonPDA</sub> velmi nedonošení bez perzistujícího ductus arteriosus
- TKstř střední arteriální tlak (mmHg)
- Ge<sub>1</sub> první dávka gentamicinu
- Ge<sub>2</sub> druhá dávka gentamicinu
- SF srdeční frekvence (počet/min)

## Perinatální asfyxie a léčba celotělovou hypotermií

Perinatální asfyxie 11/54 (20%) léčená celotělovou hypotermií 22/54 (36%) je provázána u доноšených novorozenců ( $S_3$ ) dynamickými změnami srdeční frekvence jak během ochlazení (cílová tělesná teplota je 33-34°C) tak i během ohřevu (0,3-0,5°C/1hodinu); (**obrázek 10**).

**Obr. 10:** Vztah tělesné teploty (°C) a srdeční frekvence (SF/min) - (A) a středního arteriálního krevního tlaku (sTK v mmHg) - (B) u доноšených novorozenců léčených celotělovou hypotermií (HT); (Záhora *et al*, 2009).



Popis obr. 10: je znázorněn vzestup srdeční frekvence (tep/min) při vzestupu tělesné teploty ( $r=0,06$ ,  $p<0,001$ ); sTK střední arteriální tlak krevní (mmHg)

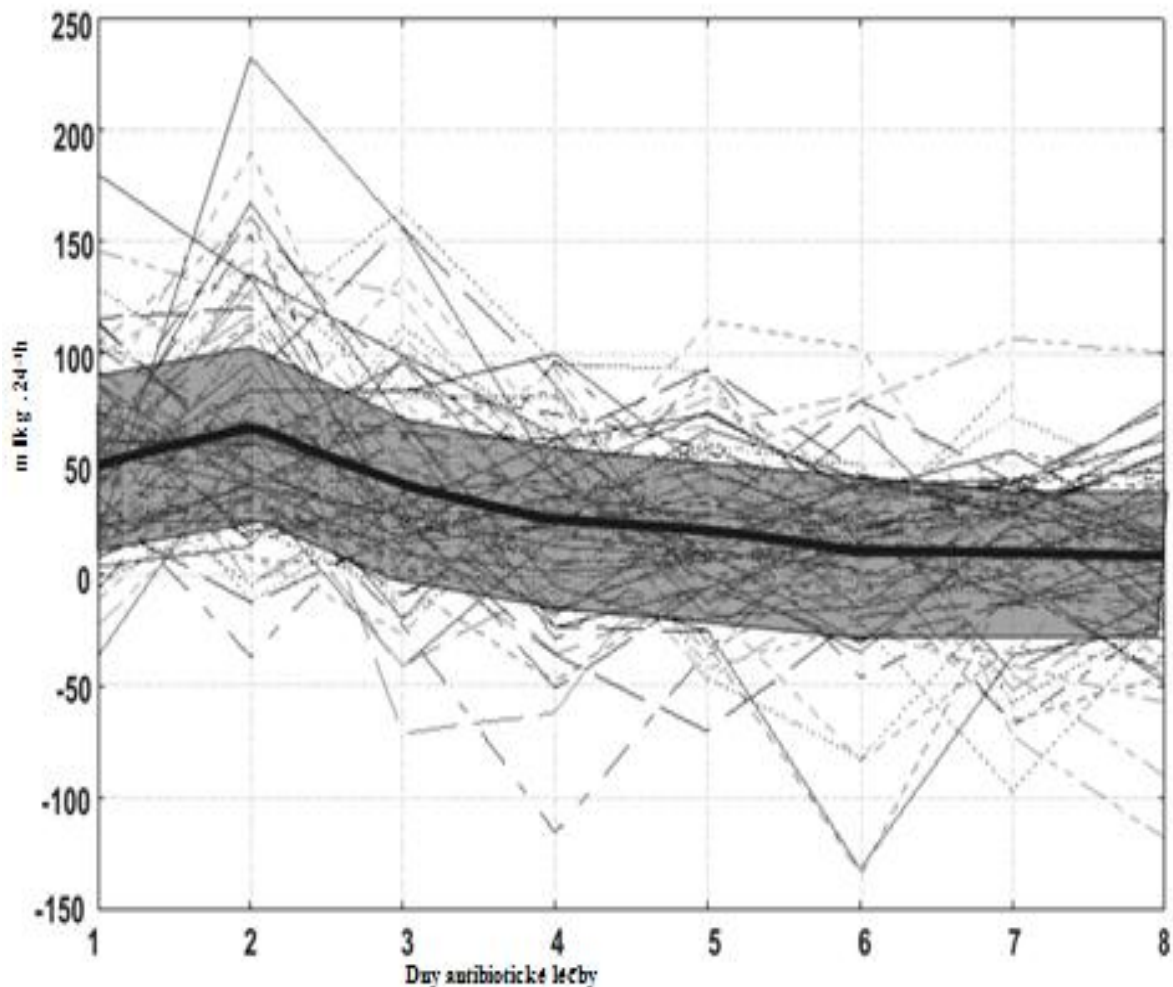
## Suspektní retence tekutin

**Sepse** je provázena dynamickými nefyziologickými změnami vodní bilance a zejména suspektní retencí tekutin ve všech sledovaných skupinách ( $S_1, S_2$ , a  $S_3$ ), která je znázorněna na následujícím obrázku (**obrázek 11**).

*Retence tekutin a změny aktuální hmotnosti:* objem tekutin retinovaný v intervalu 24 h od zahájení (čas 0) první dávky gentamicinu (0-24 h v ml/kg<sup>24 h</sup>) je významně vyšší ve skupině  $S_1$  vs  $S_2$  ( $p=0,001$ ), významný a vyšší  $S_1$  vs  $S_3$  ( $p=0,01$ ); (**tabulka 25**). Objem tekutin retinovaný od dne, kdy byla zahájena antibiotická léčba do dne podání čtvrté dávky gentamicinu, je významně vyšší u nedonošených  $S_1$  vs  $S_2$  ( $p=0,002$ ) a při srovnání  $S_1$  vs  $S_3$  ( $p=0,005$ ). Uvnitř skupiny  $S_1$  je u velmi nedonošených jedinců s PDA retence +374,0 (45,10) ml/kg ve srovnání velmi nedonošenými bez PDA: +175,2(22,14) ml/kg, ( $p<0,001$ ). Změna aktuální hmotnosti (AH) vyjádřená v % porodní hmotnosti se lišila u jedinců  $S_{1-PDA}$ : AH=121,0 (4,4) % vs  $S_{1non-PDA}$ : AH=97,9 (1,9) %, ( $p=0,0003$ ). AH korelovala s retencí tekutin (ml/kg) shromažďované od první do čtvrté dávky gentamicinu ( $r=0,58$ ), ( $p<0,001$ ); (**obrázek 12a**) Objem parenterální výživy od první do čtvrté dávky gentamicinu (součet - dny léčby v ml/kg) byl shodný v  $S_{1-PDA}$  =+1256, 7 (69,8) ml/kg vs  $S_{1non-PDA}$  =+1188,5(84,9) ml/kg a byl srovnatelný u obou skupin podle PDA, tj. při standardně doporučeném příjmu tekutin pro velmi nedonošené s porodní hmotností <1,0 kg =+1120 ml/kg, s porodní hmotností 1,0-1,5kg =+1080 ml/kg, a s porodní hmotností >1,5 kg =+980 ml/kg ( $p=0,005$ ). Objem tekutin v našem souboru predikuje PK parametry:  $CL_1$  koreluje se suspektním retinovaným objemem tekutin (0-24h v ml/kg<sup>24 h</sup>); ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ );  $C_{peak}$ , 4 s objemem tekutin retinovaných od zahájení po čtvrtou dávku gentamicinu (0- $Ge_4$  v ml/kg); ( $r=-0,25$ ,  $p=0,02$ ); (**obrázek 12b**).

*Koncentrace sérového albuminu:* průměrná vstupní koncentrace sérového albuminu (S-alb, g/l) byla nižší v  $S_{1-PDA}$ , kde S-alb =22,34 (3,2) g/l ve srovnání  $S_{1non-PDA}$ , kde S-alb=26,90 (3,38) g/l; ( $p=0,001$ ). U mírně nedonošených v  $S_2$  nebyly významné rozdíly potvrzeny: tj v  $S_{2-PDA}$  =25,9 (3,12) g/l vs  $S_{2non-PDA}$  =26,7 (3,3) g/l, ( $p=0,603$ ). Hypoalbuminémie (SD) byla u novorozenců v kritickém stavu vždy korigována.

**Obr. 11: Suspektní retence tekutin (0-24h) ml/kg.<sup>24h</sup> po první dávce gentamicinu a v následujících dnech akutní fáze léčby u novorozenců se sepsí**



Popis obr. 11:

Obrázek znázorňuje suspektní retenci tělesných tekutin (ml/kg · 24<sup>-1</sup>h) jako rozdíl mezi objemem přijatým a vyloučeným močí během 24 hodin počínaje podáním první dávky gentamicinu (den1) septickým novorozencům. *Plná čára a vymezený interval* jsou průměrné hodnoty a směrodatná odchylka (SD) pro suspektní retenci tekutin (ml/kg · 24<sup>-1</sup>h) monitorovanou denně v průběhu léčby gentamicinem (dny). Dávkování (dávka/interval) bylo predikováno podle individuálních farmakokinetických parametrů.

Vysvětlivky obr. 11:

- Plná čára \_\_\_\_\_ skupina velmi nedonošených S<sub>1</sub> (<34 GT, N=53),
- Přerušovaná čára ----- skupina mírně nedonošených S<sub>2</sub> (34-38 GT, N=22)
- Tečkovaná čára .....skupina donošených novorozenců S<sub>3</sub> (> 38 GT, N=32)

**Tab. 25: Suspektní retence tekutin (0-24h) ml/kg<sup>24 h</sup> po první dávce gentamicinu a v následujících dnech léčby u novorozenců se sepsí.**

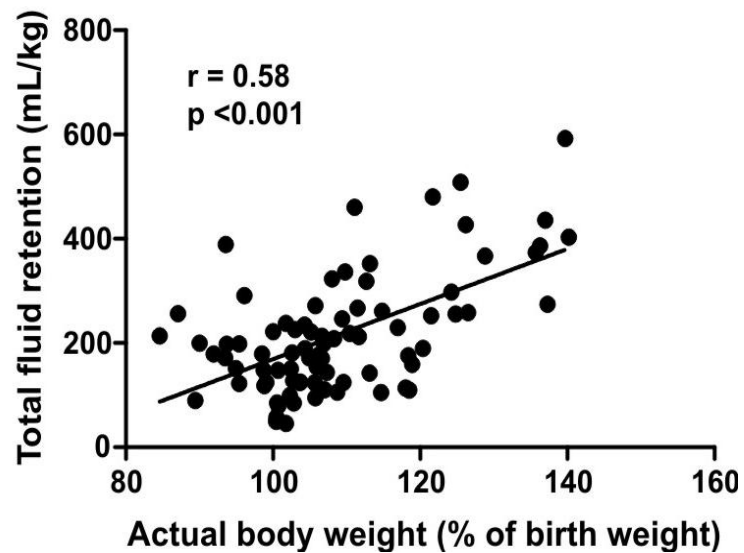
Parametr	S <sub>1</sub> (GV< 34 GT)	S <sub>2</sub> (GV 34-38 GT) p-hodnota <sup>&amp;</sup>	S <sub>3</sub> (GV >38 GT) p-hodnota <sup>&amp;</sup>
Příjem tekutin (ml/kg) =volumoexpanze	21.1 (12.2)	16.1 (8.3)	14.8 (7.8)
Retence tekutin:0-24h (ml/kg)	84.0 (59.3)	33.8 (35.6) <sup>a</sup> S <sub>1</sub> vs S <sub>2</sub> , p=0,001	49.6(48.2) <sup>b</sup> S <sub>1</sub> vs S <sub>3</sub> , p=0,01
Retence tekutin 0-Ge <sub>4</sub> (ml/kg)	297 (127)	172 (75.8) <sup>c</sup> S <sub>1</sub> vs S <sub>2</sub> , p=0,002	179 (85.2) <sup>d</sup> S <sub>1</sub> vs S <sub>3</sub> , p=0,005

Vysvětlivky tab. 25: S<sub>1</sub> velmi nedonošení; S<sub>2</sub> nedonošení a S<sub>3</sub> donošení novorozenci  
&...P-hodnota z testování na hladině významnosti 5%

Popis tab. 25:

Objem tekutin retinovaný v intervalu 24 h od zahájení (čas 0) první dávky gentamicinu (0-24 h v ml/kg<sup>24 h</sup>) je signifikantně vyšší pro S<sub>1</sub>: a...P=0,001 pro S<sub>1</sub> vs S<sub>2</sub>; b...P=0,01 pro S<sub>1</sub> vs S<sub>3</sub>  
Objem tekutin retinovaný od dne, kdy byla zahájena antibiotická léčba do dne podání čtvrté dávky gentamicinu, je významně vyšší u nedonošených S<sub>1</sub> vs S<sub>2</sub> (p=0,002) a při srovnání S<sub>1</sub> vs S<sub>3</sub> (p=0,005): c...P=0,002 pro S<sub>1</sub> vs S<sub>2</sub>; d...P=0,005 pro S<sub>1</sub> vs S<sub>3</sub>. Iničiální objem (volumoexpanze) nebyla v žádné ze skupin významná.

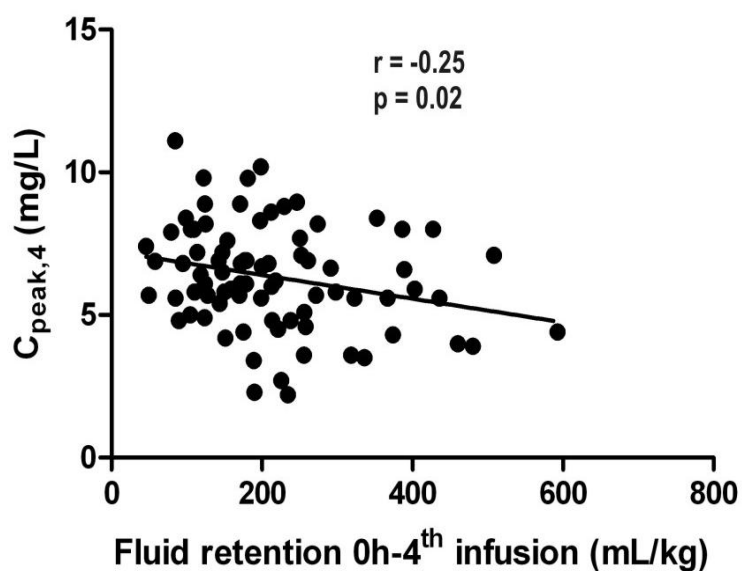
**Fig. 12a: The relationship between the postnatal change in body weight and suspected fluid retention over the interval from the start of first infusion to the day of fourth infusion (Martínková *et al*, 2010).**



Popis obr. 12a: Obrázek znázorňuje vztah mezi celkovou retencí tekutin (počítanou v intervalu od startu první infúze do startu čtvrté infúze (ml/kg) na ose y a změnou (přírůstkem nebo úbytkem) aktuální hmotnosti proti porodní hmotnosti vyjádřenou v % na ose x. Změna hmotnosti koreluje s normalizovanou retencí tekutin (počítaná na kg hmotnosti)  $r = 0,58$ , ( $p < 0,001$ ).



**Fig. 12b: The relationship between the C<sub>peak,4</sub> after the fourth infusion and suspected body fluid retention over the interval from the start of the first infusion to the day of fourth infusion (Martínková *et al*, 2010).**



Popis obr. 12b: Obrázek znázorňuje vztah mezi plazmatickou koncentrací  $C_{\text{peak},4}$  (osa y) a normalizovanou retencí tekutin (ml/kg) mezi startem první infúze a čtvrté infuze (osa x) je znázorněna negativní korelace mezi parametry, ( $p=0,02$ ).

## 4.2.5 TOLERABILITA LÉČBY A JEJÍ HODNOCENÍ

### Časná tolerabilita léčby

*Renální dysfunkce:* zpočátku hodnocena podle kritérií MODS v sepsi (Goldstein 2005) jako stav doprovázející oběhové selhání, byla významná ve fázi I a II ( $S_1$  vs  $S_2$  16/54 vs 4/54;  $p=0,028$ ) a přetrvávala i ve fázi III  $S_1=7/54$  (13%), častěji u velmi nedonošených. Při retrospektivní analýze a využití následujících charakteristik bylo zjištěno:

#### *Známky časného poškození ledvin*

*Glomerulární dysfunkce.* K oligurii nedošlo u žádného z novorozenců. Koncentrace S-krea  $\geq 133$   $\mu\text{mol/l}$  ukazující na akutní renální selhání byla zaznamenána pouze u jednoho novorozence ze skupiny  $S_{1\text{-PDA}}$  ve fázi sledování II i III. Četnost výskytu glomerulární dysfunkce byla vyšší ve skupině  $S_1$  ve srovnání se skupinou  $S_2$  jak do 7. dne od zahájení léčby (16/32 vs. 4/22;  $p=0,023$ ), tak po jejím ukončení (7/32 vs. 0/22;  $p=0,033$ ). Podrobné údaje o vývoji hodnot S-krea v jednotlivých skupinách a fázích studie je uvedeno (**tabulka 26**). Ve fázi I byla hodnota S-krea ve všech skupinách srovnatelná. Na rozdíl od ostatních skupin došlo ve skupině  $S_{2\text{-nonPDA}}$  k signifikantnímu poklesu S-krea a ve fázích II a III byla hodnota významně nižší než ve skupině  $S_{1\text{-PDA}}$ . Také ve skupině  $S_{2\text{-PDA}}$  byla ve fázi III hodnota S-krea nižší než ve skupině  $S_{1\text{-PDA}}$ . Procenta nemocných novorozenců se zvýšenou hodnotou S-krea ( $\geq 88$   $\mu\text{mol/l}$ ) je znázorněno (**obrázek 13**). Nejvíce jich bylo ve skupině  $S_{1\text{-PDA}}$ . Rozdíl mezi skupinami dosáhl statistické významnosti ve fázi II. Analýza kovariance (ANCOVA) provedená s cílem současně posoudit vliv dvou faktorů GV a PDA na logaritmicky transformované hodnoty S-krea ve fázi II ukázala, že vliv GV je statisticky velmi významný ( $P<0,0001$ ) na rozdíl od PDA ( $P=0,90$ ). Ve fázi III byl závěr podobný. Koncentrace S-krea ve fázi II a III korelovala s koncentrací  $Ge\ C_{\text{trough},3}$  (fáze II:  $r_s=0,43$ ,  $P<0,01$ , fáze III:  $r_s=0,62$ ,  $P<0,001$ ). Byla pozorována netěsná korelace mezi S-krea ve fázi I a AUC  $Ge$  ( $r_s=0,32$ ,  $P<0,05$ ). Ve fázích II a III podobná korelace nebyla zaznamenána.

*Tubulární dysfunkce.* Koncentrace močoviny v séru (S-urea) byla ve fázi I ve všech skupinách srovnatelná. Ve skupinách  $S_{1\text{-PDA}}$  a  $S_{1\text{-non-PDA}}$  došlo ve fázích II a III k jejímu zvýšení. Ve skupině  $S_{2\text{-nonPDA}}$  se S-urea nezměnila a ve skupině  $S_{2\text{-PDA}}$  došlo k přechodnému zvýšení ve fázi II (**tabulka 26**). Dvoufaktorová ANCOVA ukázala, že GV má statisticky velmi významný vliv na S-urea ve fázích II i III ( $P<0,0001$ ) na rozdíl od PDA ( $P>0,90$ ).

Koncentrace S-urea korelovala s  $C_{\text{trough}3}$  pouze ve fázi III ( $r_s=0,44$ ,  $P<0,01$ ). Koncentrace S-urea netěsně korelovala s AUC Ge pouze ve fázi I ( $r_s=0,34$ ,  $P<0,05$ ).

Frakční exkreci sodíku a hořčíku uvádí následující tabulka (**tabulka 27**). Poměr koncentrací vápníku a kreatininu v moči (U-Ca/U-krea) ukazuje obr. 4. V celém souboru novorozenců poměrně těsně korelovaly FE-Mg s FE-Na, poměr U-Ca/U-krea s FE-Na a U-Ca/U-krea s FE-Mg jak ve fázi II tak III (data pro fázi II:  $r_s=0,68$   $P<0,0001$ ;  $r_s=0,46$   $P<0,001$  a  $r_s=0,58$   $P<0,0001$ ). Hodnota FE-Na se s postupující fází sledování zvyšovala pouze ve skupině S1-PDA. V obou skupinách mírně nedonošených novorozenců ( $S_2$ ) byly hodnoty nižší než ve skupině S1-PDA, a to ve fázi II i III. Skupiny S1-PDA a S1-nonPDA měly signifikantně odlišné hodnoty FE-Na ve fázi III. Dvoufaktorová ANCOVA ukázala, že GA má statisticky významný vliv na FE-Na ve fázi II i III ( $P<0,01$ ) na rozdíl od PDA ( $P>0,16$ ). Hodnoty FE-Na korelovaly s  $C_{\text{trough}3}$  ve fázi II a III (fáze II:  $r_s=0,42$ ,  $P<0,002$ , fáze III:  $r_s=0,45$ ,  $P<0,001$ ).

Nárůst hodnot FE-Mg byl pozorován ve všech skupinách. U velmi nedonošených novorozenců ve skupině S1-PDA došlo ve fázích II a III v průměru k 6-7násobnému zvýšení. Ve skupině S1-PDA rozdíly nedosáhly statistickou významnost pro nízký počet subjektů ( $N=4$ ). Srovnání mezi skupinami ukázalo na významně nižší FE-Mg ve skupině S2-nonPDA než ve skupinách S1-PDA a S1-nonPDA (tab. 3). Dvoufaktorová ANCOVA ukázala, že GV má statisticky významný vliv na FE-Mg ve fázích II i III ( $P<0,05$ ) na rozdíl od PDA ( $P>0,53$ ). Hodnoty FE-Mg korelovaly s  $C_{\text{trough}3}$  ve fázi II i III (fáze II:  $r_s=0,39$ ,  $P<0,005$ , fáze III:  $r_s=0,35$ ,  $P<0,01$ ).

Ve všech skupinách došlo ve fázi II ke zvýšení poměru U-Ca/U-krea a to přetrvávalo i ve fázi III (**obrázek 14**). Ve fázi III byly hodnoty poměru vyšší ve skupině S1-PDA než ve skupině S2-nonPDA. Dvoufaktorová ANCOVA ukázala, že GV má pouze hraničně signifikantní vliv na U-Ca/U-krea ve fázích II ( $P=0,061$ ) na rozdíl od PDA ( $P>0,92$ ). Hodnoty poměru U-Ca/U-krea netěsně korelovaly s  $C_{\text{trough}3}$  pouze ve fázi III ( $r_s=0,32$ ,  $P<0,05$ ).

**Výstup klinických charakteristik a farmakokinetických parametrů, hodnocených po první dávce gentamicinu ( $Ge_1$ ).** V této studii byla prokázána významná korelace mezi clearance gentamicinu po první dávce ( $Cl_{Ge_1}$ ) a koncentrací S-urey v  $S_1$  ( $r = -0,44$ ; ( $p=0,013$ ). Tento vztah neplatí při rozdělení skupiny  $S_1$  podle PDA: pro S1-PDA ( $r=-0,46$ ,  $p=0,083$ ) a pro S1nonPDA ( $r=-0,40$ ,  $p=0,15$ ). Korelace mezi  $Cl_{Ge_1}$  a S-krea nebyla prokázána, avšak byla významná mezi S-urea a S-krea, jak pro celou skupinu  $S_1$   $r=0,65$ ;  $p>0,001$ ), tak při rozdělení  $S_1$  podle PDA: S1-PDA ( $r=0,62$ ;  $p=0,0$ , pro S1-nonPDA ( $r=0,67$ ,  $p=0,009$ ); (**obrázek 15a, b**).

Korelace mezi FE-Na a AUC, mezi FE-Mg a AUC a mezi hodnotou poměru U-Ca/U-krea nebyly pozorovány v žádné fázi sledování. AUC se lišily významně mezi S<sub>1-PDA</sub> vs S<sub>1-nonPDA</sub> a mezi S<sub>1-PDA</sub> a S<sub>2-nonPDA</sub> (obrázek 16).

**Tab. 26: Koncentrace kreatininu (S-krea) a močoviny (S-urea) v séru ve skupinách velmi nedonošených (S<sub>1</sub>, n=32, 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S<sub>2</sub>, n=22, 4 s PDA, 18 bez PDA).**

	S-krea (μmol/l)			P <sup>&amp;</sup>	S-urea (mmol/l)			P <sup>&amp;</sup>
	fáze I	fáze II	fáze III		fáze I	fáze II	fáze III	
S <sub>1-PDA</sub>	72 (18)	92 (19)	84 (39)	0,053	3,6 (1,0)	13 (3,5) <sup>d</sup>	16 (7,2) <sup>e</sup>	<0,001
S <sub>1-nonPDA</sub>	71 (27)	74 (21)	62 (17)	0,41	2,8 (0,4)	8,8 (3,0)	9,6 (3,3) <sup>a</sup>	<0,01
S <sub>2-PDA</sub>	76 (18)	72 (7,0)	45 (24) <sup>b</sup>	0,39	4,3(1,0)	9,8(2,9)	3,9 (1,0) <sup>c</sup>	<0,05
S <sub>2-nonPDA</sub>	65 (21)	61 (23) <sup>a</sup>	40 (14) <sup>c</sup>	<0,001	3,8(1,8)	5,2(2,5) <sup>c</sup>	4,0 (2,0) <sup>c</sup>	0,34

Vysvětlivky tab. 26: PDA...perzistující ductus arteriosus; S<sub>1-PDA</sub> velmi nedonošení s perzistujícím ductus arteriosus, S<sub>1-nonPDA</sub> velmi nedonošení bez perzistujícího ductus arteriosus, S<sub>2-PDA</sub> nedonošení s perzistujícím ductus arteriosus; S<sub>2-nonPDA</sub> nedonošení bez perzistujícího ductus arteriosus;

&...P-hodnota z testování vlivu fáze na změny hodnot uvnitř skupin analýzou rozptylu pro opakovaná pozorování;

Popis tab. 26:

Statistická významnost rozdílů mezi skupinami byla prokázána v příslušných fázích: a...P<0,01 vs. S<sub>1-PDA</sub>, b...P<0,05 vs. S<sub>1-PDA</sub>, c...P<0,001 vs. S<sub>1-PDA</sub>, d...P<0,05 vs. S<sub>1non-PDA</sub>, e...P<0,01 vs. S<sub>1non-PDA</sub>.

**Tab. 27: Výsledky biochemických analýz moči. Hodnocení frakční exkrece sodíku (FE-Na) a hořčíku (FE-Mg) ve skupinách velmi nedonošených (S<sub>1</sub>, n=32, 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S<sub>2</sub>, n=22, 4 s PDA, 18 bez PDA).**

	FE-Na (%)			<i>P</i> <sup>&amp;</sup>	FE-Mg (%)			<i>P</i> <sup>&amp;</sup>
	fáze I	fáze II	fáze III		fáze I	fáze II	fáze III	
S <sub>1</sub> -PDA	6,9 (7,1)	11 (6,0)	10 (8,6)	<0,05	3,7 (4,1)	27 (13)	24 (14)	<0,001
S <sub>1</sub> -nonPDA	5,1 (2,7)	6,6 (6,7)	4,4 (4,4) <sup>a</sup>	0,25	11 (9,7)	23 (11)	15 (9,7)	<0,05
S <sub>2</sub> -PDA	1,3 (0,9)	3,0 (2,2) <sup>a</sup>	2,4 (1,3) <sup>a</sup>	0,11	2,9 (3,9)	13 (11)	11 (8,5)	0,13
S <sub>2</sub> -nonPDA	2,4 (2,9) <sup>a</sup>	3,3 (2,0) <sup>b</sup>	3,2 (4,3) <sup>b</sup>	0,72	4,1 (3,0)	13 (9,7) <sup>c</sup>	9,7 (8,9) <sup>b,d</sup>	<0,01

Vysvětlivky tab. 27:

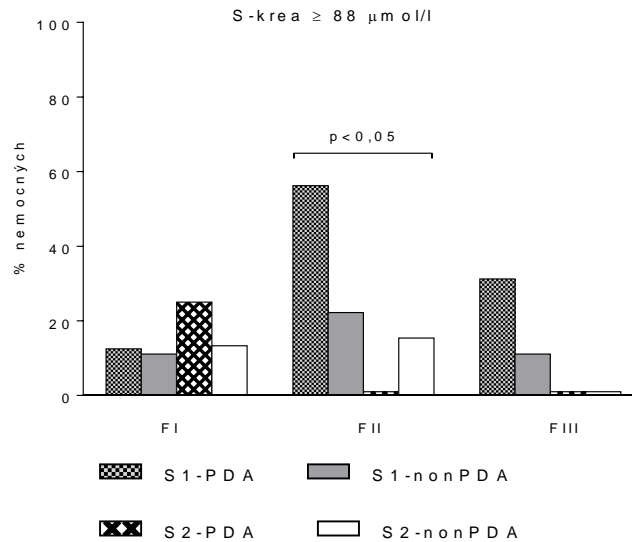
PDA...perzistující ductus arteriosus; S<sub>1</sub>- PDA velmi nedonošení s perzistujícím ductus arteriosus, S<sub>1</sub>-nonPDA velmi nedonošení bez perzistujícího ductus arteriosus, S<sub>2</sub>- PDA nedonošení s perzistujícím ductus arteriosus; S<sub>2</sub>-nonPDA nedonošení bez perzistujícího ductus arteriosus;  
&...P-hodnota z testování vlivu fáze na změny hodnot uvnitř skupin analýzou rozptylu pro opakovaná pozorování;

Popis tab. 27: Statistická významnost rozdílů mezi skupinami v příslušných fázích:

a...P<0,05 vs. S1-PDA, b...P<0,001 vs. S1-PDA, c...P<0,01 vs. S1-PDA, d...P<0,05 vs.

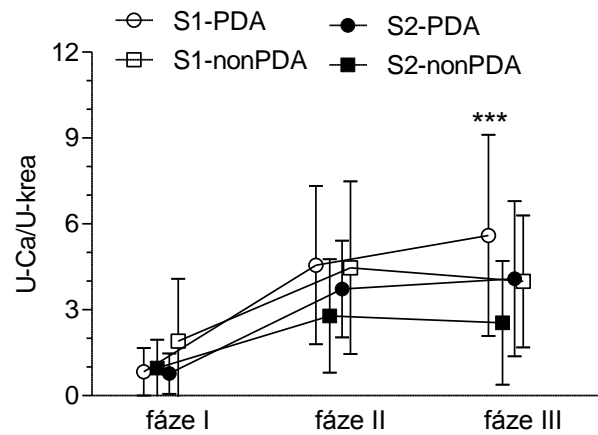
S1non-PDA, e...P<0,01 vs. S1non-PDA;

**Obr. 13: Procenta nemocných novorozenců se zvýšenými hodnotami koncentrací kreatininu v séru ( $S\text{-krea} \geq 88 \mu\text{mol/l}$ ) ve skupinách velmi nedonošených ( $S_1$ ,  $n=32$ , 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců ( $S_2$ ,  $n=22$ , 4 s PDA, 18 bez PDA).**



Vysvětlivky obr. 13: Procenta nemocných novorozenců se zvýšenými hodnotami koncentrací kreatininu v séru ( $S\text{-krea} \geq 88 \mu\text{mol/l}$ ). Novorozenci byli rozděleni do skupin  $S_1$  (gestační věk  $< 34$  týdnů) a  $S_2$  (gestační věk 34-38 týdnů) a dále na podskupiny podle přítomnosti perzistujícího ductus arteriosus (ano: PDA, ne: nonPDA). Vyznačena je statistická významnost rozdílů mezi skupinami v jednotlivých fázích studie FI, FII a FIII.

**Obr. 14: Poměr koncentrací vápníku a kreatininu v moči (U-Ca/U-krea) ve skupinách velmi nedonošených (S<sub>1</sub>, n=32, 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S<sub>2</sub>, n=22, 4 s PDA, 18 bez PDA).**



Popis obr. 14: Poměr koncentrací vápníku a kreatininu v moči. Novorozenci byli rozděleni do skupin S1 (gestační věk < 34 týdnů) a S2 (gestační věk 34-38 týdnů) a dále na podskupiny podle přítomnosti perzistujícího ductus arteriosus (ano: PDA, ne: nonPDA). Rozdíly mezi skupinami: \*\*\*...P<0,001 S1-PDA vs S2-nonPDA ve fázi III.

Vysvětlivky obr. 14:

S<sub>1-PDA</sub> narození před 34. GT s perzistujícím ductus arteriosus

S<sub>1-nonPDA</sub> narození před 34. GT bez perzistujícího ductus arteriosus

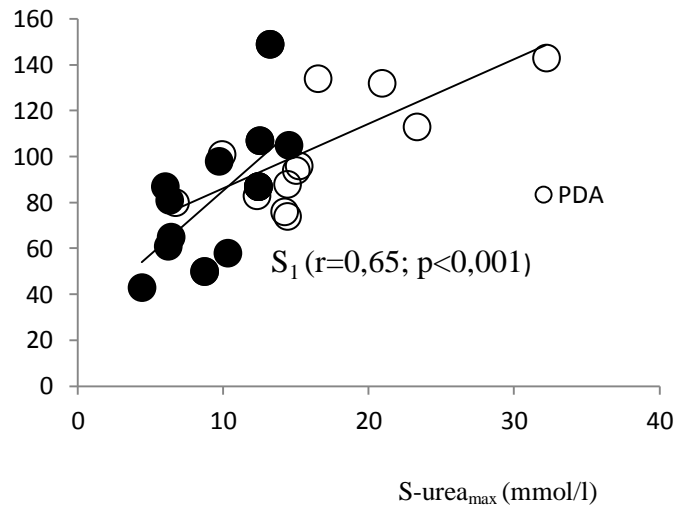
S<sub>2-PDA</sub> narození 34. – 38. GT s perzistujícím ductus arteriosus

S<sub>2-nonPDA</sub> narození 34. GT – 38. GT bez perzistujícího ductus arteriosus

U-Ca/U-krea poměr koncentrace vápníku a kreatininu v moči

**Obr.15a: Koncentrace urea v séru ( $S\text{-urea}_{\max}$ ) a kreatininu v séru ( $S\text{-krea}_{\max}$ ) u novorozenců narozených před 34. GT  $S_1$  (n=32) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA).**

$S\text{-krea}_{\max}$  ( $\mu\text{mol/l}$ )



Popis obr.15a: Obrázek znázorňuje vztah mezi maximální hodnotou  $S\text{-urea}_{\max}$  a  $S\text{-krea}_{\max}$  monitorovanými ve fázi II. Vztah byl prokázán pro  $S_1$  ( $r=0,65$ ;  $p<0,001$ ), pro  $S_{1\text{-PDA}}$  ( $r=0,62$ ;  $p=0,01$ ) a shodně pro  $S_{1\text{-nonPDA}}$  ( $r=0,67$ ;  $p=0,009$ ).

Vysvětlivky obr. 15a:

prázdné body  $S_{1\text{-PDA}}$  narození před 34. GT s perzistujícím ductus arteriosus

plné body  $S_{1\text{-nonPDA}}$  narození před 34. GT bez perzistujícího ductus arteriosus

$S\text{-urea}_{\max}$  maximální hodnota sérové urémie ve fázi II (mmol/l)

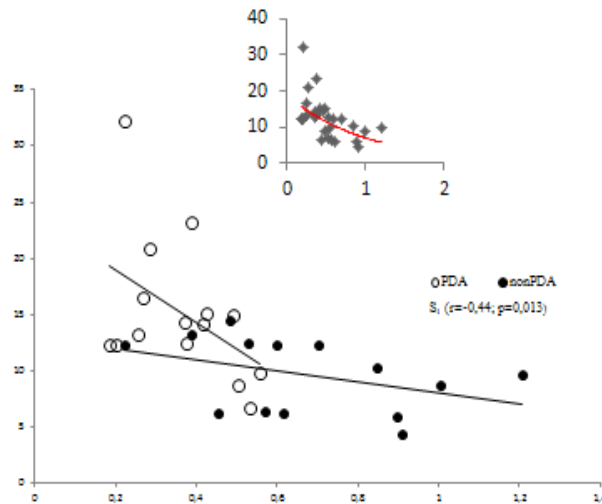
$S\text{-krea}_{\max}$  maximální hodnota sérové kreatinémie ve fázi II ( $\mu\text{mol/l}$ )

$Cl_{\text{GeI}}$  Clearance gentamicinu odhadnutá po první dávce Ge (ml/min/kg)



**Obr. 15b:** Clearance gentamicinu odhadnutá po první dávce ( $Cl_{Ge1}$ ) a koncentrace urea ( $S\text{-urea}_{max}$ ) ve skupině novorozenců narozených před 34. GT  $S_1$  ( $n=32$ ) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA).

$S\text{-urea}_{max}$  (mmol/l)

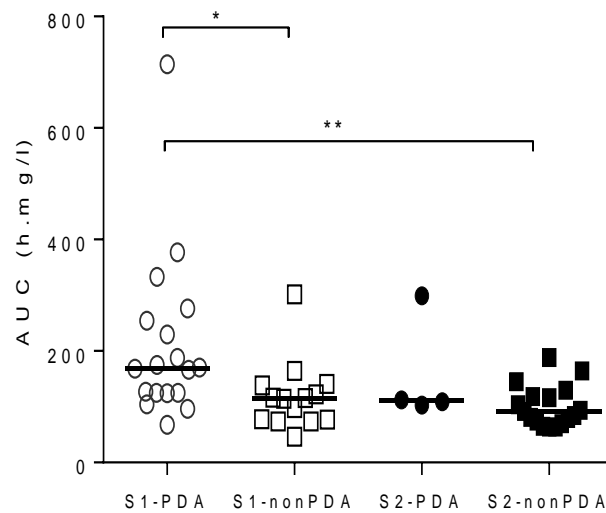


$Cl_{Ge1}$  (ml/min/kg)

Popis obr. 15b: Tento obrázek znázorňuje korelaci mezi clearance gentamicinu odhadnuté po první dávce  $Cl_{Ge1}$  (ml/min/kg) a maximální hodnotou sérové urémie  $S\text{-urea}_{max}$  (mmol/l) monitorovanou ve fázi II. Korelace byla prokázána mezi  $Cl_{Ge1}$  a  $S\text{-urea}_{max}$  pro  $S_1$  ( $r=-0,44$ ;  $p=0,013$ ). Statistická významnost nebyla však prokázána ani pro  $S_{1-PDA}$  ( $r=-0,46$ ;  $p=0,083$ ), ani pro  $S_{1-nonPDA}$  ( $r=-0,40$ ;  $p=0,015$ ).

Vysvětlivky obr. 15b:  $Cl_{Ge1}$  (ml/min/kg) clearance gentamicinu odhadnuté po první dávce,  $S\text{-urea}_{max}$  (mmol/l) maximální hodnota sérové urémie  $S\text{-urea}_{max}$  (mmol/l),  $S_1$  velmi nedonošení

**Obr. 16: Hodnoty plochy pod křivkou plazmatická koncentrace-čas (AUC) v intervalu mezi první a druhou dávkou gentamicinu ve skupinách velmi nedonošených (S1, n=32, 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S2, n=22, 4 s PDA, 18 bez PDA).**



Popis obr. 16: Hodnoty plochy pod křivkou plazmatická koncentrace-čas (AUC) v intervalu mezi první a druhou dávkou gentamicinu ve skupinách novorozenců S<sub>1</sub> (gestační věk < 34 týdnů) a S<sub>2</sub> (gestační věk 34-38 týdnů) dále rozdělených na podskupiny podle přítomnosti perzistujícího ductus arteriosus (ano: PDA, ne: nonPDA). Úsečky znázorňují mediány. Rozdíly mezi skupinami: \*... P<0,05, \*\*...P<0,01

Vysvětlivky obr. 16: AUC (h. mg/l) plocha pod křivkou plazmatická koncentrace-čas mezi první a druhou dávkou gentamicinu, S<sub>1</sub> velmi nedonošené S<sub>2</sub> mírně nedonošené novorozenci (ano: PDA, ne: nonPDA)

## Antibiotická a jiná léčba sepse

*Gentamicin:* V souboru bylo 51/54 (95%) novorozenců léčeno empiricky, tj. kombinací ampicilin + gentamicin. V jediném případě, kdy byl patogen sepse znám, byla antibiotická léčba zahájena kombinací gentamicin + vancomycin. Infekční mikroorganizmy byly identifikovány u 8/54 (15%), z toho u 3/54 (6%) nedonošených novorozenců s PDA a 6/54 (11%) donošených novorozenců. Žádný novorozenec nezemřel v souvislosti s podáním gentamicinu a nebyly zaznamenány jiné nežádoucí účinky léčby.

*Dopamin:* Kumulativní dávka dopaminu byla ve skupinách  $S_1$  a  $S_2$  srovnatelná jak ve fázi sledování II [4,5 (SD 6,4) a 4,7 (SD 4,3) mg/kg] tak ve fázi III [18,9 (SD 15,7) a 18,6 (SD 11,1) mg/kg].

*Furosemid:* Retence tekutin s následným podáním furosemidu byla častější ve skupině  $S_1$  (22/32, 14 s PDA a 8 bez PDA) než  $S_2$  (6/22, 3 s PDA a 3 bez PDA) ( $p < 0,01$ ). Ve fázi I byl furosemid podán 6 novorozencům ve skupině  $S_1$  (5  $S_1$ -PDA a 1  $S_1$ -nonPDA) a kumulativní dávka furosemidu  $< 1$  mg/kg byla podána všem novorozencům (0,64 mg/kg) s výjimkou jednoho ze skupiny  $S_1$ -nonPDA (15,4 mg/kg). Ve fázi II byl furosemid podán 22 novorozencům  $S_1$  (14  $S_1$ -PDA a 8  $S_1$ -nonPDA) a 6 novorozencům  $S_2$  (3  $S_2$ -PDA a 3  $S_2$ -nonPDA). Kumulativní dávka furosemidu byla vyšší ve skupině  $S_1$  [6,2 (SD 6,3) mg/kg] než  $S_2$  [0,7 (SD 0,5) mg/kg,  $p < 0,01$ ]. Ve fázi III dostalo furosemid 7 novorozenců  $S_1$ -PDA, 2  $S_1$ -nonPDA a 1  $S_2$ -PDA. Kumulativní dávka furosemidu byla ve fázi III u většiny novorozenců  $< 1$  mg/kg s výjimkou třech novorozenců ze skupiny  $S_1$ -PDA (1,9 mg/kg; 4,2 mg/kg a 9,6 mg/kg).

## Pozdní tolerabilita léčby

*Nefrokalcinóza:* sonografické vyšetření ledvin bylo provedeno během prvního a druhého roku věku u 46/54 (87%). Nefrokalcinóza byla prokázána u jednoho původně velmi nedonošeného s PDA. Při opakovaném vyšetření se sonografický nález zcela normalizoval do 2. roku. Během follow-up do 5. roku věku byla nefrokalcinóza zjištěna u jiného původně nedonošeného novorozence s PDA. V době akutní fáze léčby byly u obou nedonošených novorozenců zjištěné mírné projevy glomerulární na tubulární dysfunkce, které se upravily k normě. *Ototoxicita:* ve sledovaném souboru byla metodou tranzitorní otoakustické emise zjištěna porucha sluchu u dvou donošených novorozenců s HIE v rozmezí prvního roku věku. Ototoxicita nebyla zjištěna u žádného z nedonošených novorozenců a u dvou novorozenců donošených se závažnou komorbiditou po perinatální asfyxii. Novorozencům byla časně zavedena sluchadla (tj. do 1 roku věku).

## 5. DISKUZE

### -modelové léčivo gentamicin

Tato práce se věnuje kriticky nemocným novorozencům v sepsi, kteří byli léčeni gentamicinem (Ge) v prvním týdnu života. Novorozenci byli rozděleni do 3 skupin podle gestačního věku (GV). Skupinu S<sub>1</sub> tvořili novorozenci narození před 34. gestačním týdnem (GT), v této studii definovaní jako velmi nedonošení novorozenci. Do skupiny S<sub>2</sub> byli zařazeni novorozenci narození mezi 34. a 38. GT (tj. mírně nedonošení novorozenci). Donošení novorozenci (tj. narození mezi 38. a 42. GT) tvořili skupinu S<sub>3</sub>. K iniciální léčbě sepse se u novorozenců podle mezinárodních doporučení používají aminoglykosidy (Ge) v kombinaci s ampicilinem (Glover *et al*, 2001, Stolk *et al*, 2002). Iniciální (nárazová *syn.*) standardní dávka Ge je predikována podle gestačního věku (GV) a porodní hmotnosti (PH); (Young *et al*, 2006) a dávkování je u novorozenců doporučeno *once daily* s prodlouženým intervalem mezi dávkami (Ohler *et al*, 2000, Stickland *et al*, 2001, di Cenzo *et al*, 2003, Lanao *et al*, 2004, Murphy 2005).

Kineticky řízená léčba je založena na zhodnocení plazmatických koncentrací (C<sub>pl</sub>) Ge po první standardní dávce Ge. Získané C<sub>pl</sub><sub>Ge</sub> slouží k odhadu individuálních kinetických parametrů Ge a k predikci individuálního dávkování (Isemann *et al*, 1996, Rocha *et al*, 2000, Stolk *et al* 2002, Murphy 2005, Martínková *et al*, 2010) nebo k populační farmakokinetické analýze, což se využívá jak pro Ge tak pro jiná aminoglykosidová antibiotika (Laubane *et al*, 2001, Bleyzac *et al*, 2001, Botha *et al*, 2003, di Cenzo *et al*, 2003, Duffull *et al*, 2005).

Faktory, které mohou ovlivnit farmakokinetiku (PK) a mohou současně ovlivnit farmakodynamiku (PD), tj účinnost a bezpečnost léčby, se nazývají kovariáty PK/PD. Kovariáty mohou ovlivnit kinetiku a dynamiku Ge až do té míry, že je vyžadována individuální úprava dávkování Ge s ohledem na účinnost a bezpečnost léčby, a to i přesto, že je inciálně zvoleno standardní dávkování (Schentag *et al* 1977, Touw *et al*, 2001, Lingvall *et al*, 2005, Allegaert *et al*, 2007). Na začátku této práce byly stanoveny tyto následující cíle:

#### **Primární cíl:**

- zhodnocení *individuální kineticky řízené léčby Ge* na základě stanovených plazmatických koncentrací Ge (C<sub>pl</sub>) po první dávce Ge u kriticky nemocných septických novorozenců léčených Ge v prvním týdnu života.

## **Sekundární cíl:**

- studium *faktorů (kovariát) PK/PD Ge*, ke kterým u septických novorozenců patří faktory fyziologické (tj. indukované maturací) a faktory patofyziologické (tj. indukované klinickým stavem, nebo léčebnou modalitou – např. hypothermie).
- studium *tolerability léčby Ge (toxicity)* v podmínkách individuální kineticky řízené léčby a *reakce na toxicitu* (toxikodynamika) v akutní a pozdní fázi léčby při dlouhodobém sledování v období 2 - 5 let od zahájení léčby (follow-up).

## **5.1 KINETICKY ŘÍZENÁ LÉČBA (KINETICALLY GUIDED THERAPY)**

V následující diskuzi byla provedena analýza plnění cílů naší práce a výsledky byly porovnány s literaturou. Tato práce navazuje na předchozí publikované výsledky (Martínková *et al*, 1992, Martínková *et al*, 2009 a 2010).

### **Primární cíl - analýza výsledků:**

Zhodnocením *individuální kineticky řízené léčby Ge* na základě stanovených plazmatických koncentrací Ge ( $C_{pl}$ ) po první dávce Ge u kriticky nemocných septických novorozenců v prvním týdnu života s využitím programu MWPHARM, byl v léčbě umožněn následující *postup*:

- Čtyři  $C_{pl}$  po první dávce Ge byly využity k predikci individuálních kinetických parametrů nezbytných pro simulaci ( $C_{pl}$ ) Ge po dávkách následujících. K odběrům byla použita mikrometoda a celkový objem krve nebyl pro novorozence zatěžující.
- Simulace individuálního profilu  $C_{pl}$  odhalila novorozence, kterému nebude vyhovovat standardní dávkování Ge (predikované podle GV a PH), protože simulované  $C_{pl}$  neodpovídaly požadavkům na účinnost a bezpečnost léčby (tj. doporučenému terapeutickému rozmezí).

- Ošetřujícímu lékaři bylo doporučeno, jak individuálně upravit standardní dávkování po druhé dávce tak, aby byly dosaženy cílové  $C_{\text{trough},3}$  a  $C_{\text{peak},4}$  vztahující se ke čtvrté dávce Ge.
- Cílové koncentrace byly nejen predikovány ale i skutečně ověřeny.

*Individuální časové profily gentamicinu ( $C_{pl_{Ge1}}$ )* po první standardní dávce Ge a v intervalu mezi první a druhou dávkou (obě dávky predikované podle GV a porodní hmotnosti) svědčily pro značné individuální rozdíly v  $C_{\text{peak},1}$  jak u velmi nedonošených (CV pro  $S_1=31\%$ ), mírně nedonošených (CV=29%) tak u donošených novorozenců (CV pro  $S_3=29\%$ ). Přitom podmínka pro baktericidii po první dávce Ge ( $C_{\text{peak},1} \geq 5 \text{ mg/l}$ ) nebyla splněna u 31% nedonošených a 9% donošených novorozenců. Variabilita pro PK parametry Ge je v literatuře obdobná (Allegaert *et al*, 2007). Kineticky řízená léčba zajistila v režimu dávkování once daily základní podmínky pro baktericidii i prevenci toxicity  $C_{\text{trough}, 2}$  u všech novorozenců po první dávce jako v literatuře (di Cenzo *et al*, 2003, Hansen *et al*, 2003, Murphy 2005). V literatuře je pro (ne)-úspěšnost  $C_{\text{peak}, 1}$  zejména u nedonošených novorozenců s širokým Vd popisována obdobná situace právě z důvodů většího podílu zastoupené extracelulární tělesné vody (Miranda *et al*, 1985, Fattinger *et al*, 1991, Izquierdo *et al*, 1992, Jensen *et al*, 1992, van den Anker 1995).

*Farmakokinetické parametry Ge po první standardní dávce Ge* - distribuční objem po první dávce gentamicinu ( $V_{d_{Ge}}$ ), clearance gentamicinu ( $CL_{Ge1}$ ) byly odhadnuty po první dávce gentamicinu. Gestační věk (zejména GV pod 30. GT) je v mnoha publikacích uveden jako závislý parametr a také prediktor pro široký Vd (Miranda *et al*, 1985, Fattinger *et al*, 1991, Izquierdo *et al*, 1992, Jensen *et al*, 1992), zatímco u jiných autorů je Vd na GV nezávislý (Brion *et al*, 1991, Williams *et al*, 1997).  $CL_{Ge}$  je parametr závislý na GV a hmotnosti - čím nižší GV tím nižší  $CL_{Ge}$  (Pons 1988, Fattinger *et al*, 1991, Izquierdo *et al*, 1992) ale také na postnatálním věku (PNV); (Kildoo *et al*, 1984, Pons 1988, Brion *et al*, 1991, Rodvold *et al*, 1993, Knight *et al*, 2003). Provedli jsme základní srovnávací analýzu odhadnutých PK parametrů Ge v naší studii s literaturou (**tabulka 28**). V naší studii bylo naměřeno nižší  $C_{\text{trough},1}$  ( $S_1$  vs  $S_2$ ;  $p=0,04$ ) a nižší  $C_{\text{peak},1}$  a  $C_{\text{trough},1}$  ( $C_{\text{peak},1}$   $S_1$  vs  $S_3$ ;  $p=0,04$ ;  $C_{\text{trough},1}$   $S_1$  vs  $S_3$ ;  $p=0,03$ ). Tím byl shodně s literaturou splněn požadavek bezpečnosti léčby u nedonošených novorozenců, kteří predisponují k větší distribuci Ge do extracelulárního prostoru (Brion *et al*, 1991, Williams *et al*, 1997, Garcia *et al*, 2006). V naší studované populaci je distribuční

objem ( $Vd_{Ge1}$ ) širší shodně s literaturou pro skupinu velmi nedonošených a mírně nedonošených vs donošení novorozenci ( $Vd_{Ge1}$   $S_1$  vs  $S_2$ ;  $p=0,005$ ;  $S_1$  vs  $S_3$  ;  $p=0,005$ ).  $Vd$  je větší v porovnání s publikovanými  $Vd$  u stejně nedonošených novorozenců (Kildoo *et al*, 1984, Issemann *et al*, 1996), významně je nižší u mírně nedonošených i donošených novorozenců v porovnání s autory (Izquierdo *et al*, 1992). Clearance ( $CL_{Ge1}$ ) byla statisticky významně nižší pro velmi a mírně nedonošené novorozence vs donošení ( $CL_{Ge1}$   $S_1$  vs  $S_2$ ,  $p<0,05$ ;  $S_1$  vs  $S_3$ ,  $p<0,05$ ) ale vyšší u velmi nedonošených (Kildoo *et al*, 1984) a nižší jak pro mírně nedonošené tak pro donošené při porovnání s publikovanými daty (Izquierdo *et al*, 1992).

*Individuální kineticky řízená léčba Ge (TDM)*. Standardní dávkování bylo upraveno u 85% nedonošených novorozenců ( $S_1$  a  $S_2$ ), u 41% donošených ( $S_3$ ) novorozenců. Ověřením kineticky řízené léčby cílových koncentrací po čtvrté dávce Ge se ukázalo, že úspěšná byla ve všech případech predikce pro údolní koncentrace spojovaných s toxicitou  $C_{trough,3} < 2$  mg/l kromě jediného novorozence ze skupiny nedonošených ( $S_1$  a  $S_2$ ) a jediného donošeného novorozence v  $S_3$ . U dalšího velmi nedonošeného byla  $C_{trough,3} = 2$  mg/l. Naopak, cílové vrcholové koncentrace dosažené po 4. dávce ( $C_{peak,4}$ ), byly u nedonošených (32%) a u donošených (20%) nižší než byla predikovaná cílová údolní baktericidní koncentrace (kritérium baktericidie bylo zvoleno pro  $C_{peak,4} \geq 5$  mg/l). Podobný neúspěch byl popsán v literatuře zejména u nedonošených novorozenců pro Ge i pro amikacin a prediktabilita léčby byla označena jako limitovaná (Allegaert *et al*, 2004, Allegaert *et al*, 2006, Allegaert *et al*, 2007). Snažili jsme se najít možné příčiny neúspěchu kineticky řízené léčby a definovat možné faktory a příčinné souvislosti jako kovariáty PK/PD.

**Tab. 28: Srovnávací analýza (studie vs literatura) pro PK parametry Ge v prvním týdnu života**

	<b>GV (týdny)/ PNV (dny)</b>	<b><math>Vd_{Ge1}^*</math> (l/kg)</b>	<b><math>CL_{Ge1}^*</math> (ml/min/kg)</b>	<b>P - hodnota</b>
Kildoo 1984	<33 / <7	0,53 (0,0,10)	0,38 (0,15)	<0,05 <sup>1,2</sup>
Izquierdo 1992	28 - 33 / 2 - 30	0,597	1,00	<0,05 <sup>1</sup>
Izquierdo 1992	35 - 38 / 2 - 30	0,538	1,22	<0,05 <sup>3,4</sup>
Izquierdo 1992	39 - 40 / 2 - 30	0,542	1,15	<0,05 <sup>5,6</sup>
Issemann 1996	30,6 (0,9) / <12h	0,57 (0,03)	-	NS
Studie	$S_1 < 34$	0,59 (0,21)	0,52 (0,25)	<0,05 <sup>1,2</sup>
	$S_2 = 34-38$	0,48 (0,14)	0,68 (0,23)	<0,05 <sup>3,4</sup>
	$S_3 > 38$	0,45 (0,29)	0,74 (0,38)	<0,05 <sup>5,6</sup>



Vysvětlivky tab. 28:  $Vd_{Ge1}$  distribuční objem,  $CL_{Ge1}$  a clearance (po první dávce gentamicinu); GV gestační věk, PNV postnatální věk; \*průměrné hodnoty (SD), PK farmakokinetický;  $p < 0,05$  pro statistickou významnost, NS parametry statisticky nevýznamné

Popis tab. 28:

$CL_{Ge1} S_1$  vs literatura; ( $p < 0,05$ )<sup>1</sup>;  $Vd_{Ge1} S_1$  vs literatura ( $p < 0,05$ )<sup>2</sup>

$CL_{Ge1} S_2$  vs literatura; ( $p < 0,05$ )<sup>3</sup>;  $Vd_{Ge1} S_2$  vs literatura; ( $p < 0,05$ )<sup>4</sup>

$CL_{Ge1} S_3$  vs literatura; ( $p < 0,05$ )<sup>5</sup>;  $Vd_{Ge1} S_2$  vs literatura; ( $p < 0,05$ )<sup>6</sup>

## 5.2 SROVNÁVACÍ ANALÝZA VLIVU KOVARIÁT NA FARMAKOKINETIKU A FARMAKODYNAMIKU (PK/PD)

### Sekundární cíl - analýza výsledků:

Zhodnocením vlivu zvažovaných faktorů (kovariát) PK/PD Ge v podmínkách individuální kineticky řízené léčby (TDM) bylo zjištěno:

*Perzistující ductus arteriosus (PDA).* Byly sledovány dvě skupiny novorozenců velmi nedonošených ( $S_1$ ) a mírně nedonošených ( $S_2$ ). Skupina  $S_1$  je z hlediska incidence PDA riziková (Mezu-Ndubuisi *et al*, 2012). V celém souboru byl přítomen a farmakologicky léčen PDA celkem u 22 novorozenců ( $S_1$  a  $S_2$ ), u zbylých 32 novorozenců byl PDA klinicky nevýznamný nebo nebyl přítomen ( $S_3$ ). Literární údaj o incidenci PDA je v literatuře kompatibilní s naším pozorováním (Mercanti *et al*, 2009). Dávka ibuprofenu byla z hlediska účinnosti pro farmakologický uzávěr PDA dostatečná podle posledních postupů doporučených k farmakologické léčbě PDA (van Overmeire *et al*, 2000, Hirt *et al*, 2008). V naší studii se PDA se projevil svým známým vlivem na farmakokinetiku Ge po první dávce a shodně s autory byla u velmi nedonošených s PDA léčených ibuprofenem clearance ( $Cl_1$ ) významně snížena ( $p < 0,0001$ ) ve srovnání s velmi nedonošenými bez PDA; zatímco  $Vd_1$  byl závislý na GV ( $p = 0,032$ ) a účinná farmakologická léčba PDA se projevila významně nižším  $Vd_1$ , jak uvádějí některé studie – např. snížení  $Vd$  při uzávěru PDA až o 30% (Watterberg *et al*, 1987, Gal *et al*, 1990). Samotný PDA spíše povede k širokému  $Vd$  a snížení CL z důvodů poklesu průtoku krve ledvinným řečištěm a přetížení organismu novorozence tekutinou (Watterberg *et al*, 1987, Williams *et al*, 1999). Variabilita PK parametrů je u nedonošených

novorozenců značná a je uváděna v rozmezí 10% - 31% (Williams *et al* 1997, Allegaert *et al*, 2006, Tow *et al*, 2009, Martínková *et al*, 2010) shodně s výsledky naší studované populace (CV=31%) pro  $C_{peak1}$  v  $S_{1-PDA}$ . Srovnání PK parametrů naší studie vs literatura je uvedeno v následující tabulce.  $Vd_1$  i  $CL_1$  byly významně nižší v obou skupinách s PDA při porovnání s publikovanými daty (**tabulka 29**).

*Kineticky řízenou léčba Ge u PDA.* Standardní dávkování bylo upraveno u 85% nedonošených novorozenců ( $S_1$  a  $S_2$ ) viz kapitola 5.1 a dávkováním snižené u (65%) zejména u nedonošených s PDA. Naopak, cílové vrcholové koncentrace dosažené po 4. dávce ( $C_{peak,4}$ ), byly u nedonošených s PDA téměř v polovině případů (45%) nižší než predikované. S ohledem na nevysvětlenou variabilitu je nutno kromě dynamických změn renální funkce u novorozence (Brion *et al*, 1991, Pons *et al*, 1988, Bueva *et al*, 1994, van den Anker *et al*, 1994, Kildoo *et al*, 1994, Rodvold *et al*, 1993, Vervelde *et al*, 1992) a v návaznosti na předchozí publikované výsledky (Martínková *et al*, 2010) počítat s dalšími kovariátami PK/PD generovanými patologickým stavem. V našem souboru se oběhové selhání projevilo více v  $S_1$  vs  $S_2$  ( $p=0,037$ ) a více v  $S_{1-PDA}$  ( $p=0,001$ ). Výsledky sledování dokumentují vyšší výskyt hypotenze a nestabilitu hemodynamických parametrů (AS a TK) u  $S_{1-PDA}$ , což může být jedna z příčin nestabilního průtoku ledvinami a variabilní glomerulární filtrace u novorozenců. Následkem sepse a léčby v akutní fázi dochází také k progresi difúzních otoků a vzestupu aktuální tělesné hmotnosti. Jak jsme již publikovali, je retence tekutin během léčby významnou kovariátou kinetiky Ge jak u  $S_{1-PDA}$  tak u  $S_{2non-PDA}$  s oběhovým selháním. Na této variabilitě kinetiky se pravděpodobně tyto kovariáty podílí: větší retence tekutin v  $S_{1-PDA}$  vs  $S_{1non-PDA}$  ( $p=0,005$ ) a stejně tak změny v aktuální hmotnosti projevující se extrémním vzestupem proti hmotnosti porodní (PH=100%) v  $S_{1-PDA}$ : aktuální hmotnost je +121,0/4,4% vs 97,9/1,9%; ( $p=0,001$ ). Tento údaj není v literatuře zabývající se kinetikou Ge znám (Watterberg *et al*, 1987, Williams *et al*, 1999). Dalším faktorem, který souvisí s extrémní retencí tekutin a vzestupem hmotnosti v  $S_{1-PDA}$  vs  $S_{1non-PDA}$ , je hypoalbuminémie 22,34 (3,2) g/l vs 26,90 (3,38) g/l; ( $p=0,0001$ ). Hypoalbuminémie je známý údaj podle klinických studií zabývajících se PDA u nedonošených (Mercanti *et al*, 2009). Při vzestupu hmotnosti je nutné dávkování Ge upravit pro aktuální hmotnost a snížit tak riziko pro poddávkování a pro selhání terapie (Martínková *et al*, 2010).

**Tab. 29: Srovnávací analýza (studie vs literatura) pro PK parametry Ge v prvním týdnu života u novorozenců s PDA.**

	<b>GV (týdny)/ PNV (dny)</b>	<b>Vd<sub>1</sub>* (l/kg)</b>	<b>CL<sub>1</sub>* (ml/min/kg)</b>	<b>P - hodnota</b>
Touw 2009	29 (24-33)**	0,638 (0,121)	0,61 (0,23)	<0,05 <sup>1,2,3,4</sup>
Williams 1997	29 (2,92)	0,610 (0,150)	0,68 (0,28)	<0,05 <sup>1,2,3,4</sup>
Studie	S <sub>1-PDA</sub> < 34	0,560 (0,200)	0,37 (0,15)	<0,05 <sup>3,4,5</sup>
	S <sub>2-PDA</sub> =34-38	0,420 (0,05)	0,55 (0,16)	<0,05 <sup>3,4,5</sup>

\*průměrné hodnoty a směrodatná odchylka průměru (SD), \*\* medián, (rozpyl) pro skupinu PDA, p<0,05 pro statistickou významnost

Vysvětlivky tab. 29: Vd<sub>Ge1</sub> distribuční objem, CL<sub>Ge1</sub> a clearance (po první dávce gentamicinu); GV gestační věk, PNV postnatální věk; \*průměrné hodnoty (SD), PK farmakokinetický

Popis tab. 29:

CL<sub>Ge1</sub> S<sub>1-PDA</sub> vs literatura; (p<0,05)<sup>3</sup>; Vd<sub>Ge1</sub> S<sub>1</sub> vs literatura (p<0,05)<sup>1</sup>

CL<sub>Ge1</sub> S<sub>2-PDA</sub> vs literatura; (p<0,05)<sup>4</sup>; Vd<sub>Ge1</sub> S<sub>2</sub> vs literatura; (p<0,05)<sup>2</sup>

S<sub>1PDA</sub> vs S<sub>2PDA</sub>: Vd<sub>1</sub>(p=0,021)<sup>5</sup>; CL<sub>1</sub> (p=0,050; NS)

*Perinatální asfyxie (PA) a léčba celotělovou hypotermií (HT).* Byly sledovány čtyři skupiny novorozenců donošených (S<sub>3</sub>). Skupina S<sub>3</sub> je z hlediska incidence PA riziková (Liu *et al*, 2009). U donošených byla PA léčena HT celkem u 22 novorozenců. U dalších novorozenců s PA (n=11) nebyla HT zahájena, protože nebyla splněna indikační kritéria hypoxicko-ischemické encefalopatie pro HT i přesto byla jejich stav závažný pro rozvoj MODS. Vliv PA na kinetiku Ge je v literatuře znám a je uváděna zejména snížená clearance Ge (Koren *et al*, 1985), zatímco údaje o vlivu PA a léčby hypotermií na kinetiku Ge zatím chybí a jsou jen převzaty z preklinických studií nebo studií u dospělých (van den Broek *et al*, 2010). V naší studii se PA se projevila svým známým vlivem na farmakokinetiku Ge po první dávce a shodně s autory byla u donošených s PA léčených HT clearance (CL<sub>1</sub>) významně snižena (p=0,009) pouze do 24 hodin po porodu ve srovnání s donošenými bez prokázané PA; zatímco Vd<sub>1</sub> byl významně nižší při porovnání obou skupin (p=0,045). V literatuře není zohledněn obdobně jako v naší studii vztah mezi dobou zahájení hypotermie a podáním iniciální dávky Ge a pouze skupina v hypotermii do 24 h a asfyktická nehypotermovaná měla významně sníženou CL<sub>ge1</sub> v porovnání s daty (Mark *et al*, 2013, Frymover *et al*, 2013). Srovnání PK parametrů v naší studované populaci je uvedeno v následující tabulce (**tabulka 30**).

*Kineticky řízená léčba Ge u PA.* U donošených ( $S_3$ ) novorozenců bylo dávkování upraveno u 41%. I když byl interval mezi první a druhou dávkou Ge pro asfyktické novorozence (PA) zvolen po 48 hodinách bylo dávkování sníženo u 30 % novorozenců zejména po PA v hypotermii i bez hypotermie.  $C_{peak4}$  byla a u 20 % donošených nižší než predikovaná cílová údolní baktericidní koncentrace (tj.  $C_{peak,4} < 5$  mg/l) a u 31% (tj.  $C_{peak,4} < 6$  mg/l).

**Tab. 30: Srovnávací analýza (studie vs literatura) pro PK parametry Ge v prvním týdnu života u novorozenců s PA a /bez řízené celotělové hypotermie.**

Literatura	GV (týdny)/ PNV (dny)	$Vd_1^*$ (l/kg)	$CL_1^*$ (ml/min/kg)	P - hodnota
Liu 2009*	39,5(1,6)/39,3/1,3)	$C_{trough1}$ 2,19(1,7)	$C_{trough1}$ 2,30 (2,0)	-
Mark 2013			0,66 (0,01)	$p < 0,05^{1,2,3}$
Studie	$S_{3-HT < 24h}$	0,31 (0,14) <sup>4</sup>	0,57 (0,23) <sup>5</sup>	$p < 0,05^1$
	$S_{3-HT24-72h}$	0,41 (0,18)	0,81 (0,41)	$p < 0,05^2$
	$S_{3-PA/Non-HT}$	0,35 (0,19)	0,62 (0,27)	NS
	$S_{3 Non-PA /Non-HT}$	0,54 (0,40)	0,91 (0,41)	$p < 0,05^3$

\*průměrné hodnoty a směrodatná odchylka průměru (SD) pro  $C_{trough,1}$ ,  $p < 0,05$ , pro statistickou významnost

Vysvětlivky tab. 30:  $Vd_{Ge1}$  distribuční objem,  $CL_{Ge1}$  a clearance (po první dávce gentamicinu); GV gestační věk, PNV postnatální věk; \*průměrné hodnoty (SD), PK farmakokinetický

Popis tab. 30: Literatura vs  $S_{3-HT < 24h}$  ( $p < 0,05$ )<sup>1</sup>; literatura vs  $S_{3-HT24-72h}$  ( $p < 0,05$ )<sup>2</sup>; Literatura vs  $S_{3 Non-PA /Non-HT}$  ( $p < 0,05$ )<sup>3</sup>;  $S_{3-HT < 24h}$  vs  $S_{3 Non-PA /Non-HT}$ ;  $Vd_{Ge1}$  ( $p = 0,045$ )<sup>4</sup>;  $CL_{Ge1}$  ( $p = 0,009$ )<sup>5</sup>

*Benefit léčby Ge.* Ze sepse se uzdravili všichni novorozenci po podání iniciální kombinace antibiotik (ampicilin+gentamicin) s výjimkou nedonošených novorozenců (9%), u kterých byla iniciální antibiotická léčba upravena (gentamicin + vancomycin). V souboru zemřeli dva novorozenci žádný v přímém důsledku sepse nebo po podání Ge. Pro posouzení baktericidie je třeba zajistit nejen cílovou plazmatickou koncentraci, ale je třeba znát i mikrobiologické vyšetření MIC in vitro u prokázaného patogena, které hodnotí citlivost infekčního agens na antibiotikum. Baktericidní účinnost Ge je determinována vztahem  $C_{peak} / MIC$ , která má vyhovovat rozsahu 8-12 (nebo uváděna indexem 8:1 až 10:1). V takových případech baktericidní účinnosti vyhovují i nižší vrcholové koncentraci, než byla původní cílová (tj.  $C_{peak} 5 - 12$  mg/l proti  $C_{peak} 6 - 10$  mg/l); (de Paepe 2002, Williams *et al* 2012). Benefit léčby

Ge z hlediska účinnosti v podmínkách kineticky řízené léčby je shodný s literaturou (di Cenzo *et al*, 2003, Stickland *et al*, 2001, Murphy 2005).

### 5.3 TOLERABILITA LÉČBY

#### **Sekundární cíl - analýza výsledků:**

Dalším cílem studie bylo sledovat známky časného poškození ledvin při farmakoterapii Ge řízené podle TDM a popsat vztahy mezi ukazateli glomerulární a tubulární dysfunkce na jedné straně a koncentracemi Ge a klinickými charakteristikami jako PDA a GA na straně druhé. Zhodnocením *tolerability léčby Ge* v podmínkách individuální kineticky řízené léčby (TDM) bylo zjištěno:

*Časná tolerabilita léčby Ge.* Nefrotoxicita a ototoxicita patří mezi hlavní toxické účinky Ge a jiných AMG především u dospělých pacientů s komorbiditami, u donošených a nedonošených novorozenců (Meha *et al*, 2007, Lopez-Novoa *et al*, 2011). Prevalence AMG indukované toxicity je u pacientů v sepsi 10 až 20% (Boyer *et al*, 2013). Velmi nedonošení novorozenci jsou riziková z pohledu nefrotoxicity vzhledem k nedokončené nefrogenézi, která probíhá mezi 32. - 36 GT (Allegaert *et al*, 2007). Donošení novorozenci jsou rizikovou skupinou pro vyšší incidenci akutního renálního postižení zejména po prodělané perinatální asfyxii ve srovnání s fyziologickými novorozenci (Askenazi *et al*, 2009, Jetton *et al*, 2012). V této studii probíhalo sledování časně tolerability (nefrotoxicity) probíhalo ve třech časových intervalech - fáze I, II, III (tj před léčbou, během léčby a po ukončení léčby) a byly zaznamenávány informace o parametrech v séru (S-urea, S-krea) a v moči (EF-Na, EF-Mg a U-Ca/U-krea). Rozdělení na jednotlivé fáze bylo způsobeno fázím léčby Ge a dynamice vývoje hodnot sérové kreatininémie (S-krea) u nedonošených podle literatury (Allegaert *et al*, 2012).

*Význam sérové koncentrace kreatininu (S-krea)* jako biomarkeru glomerulární funkce v prvním týdnu života je omezen a tento parametr nelze použít jako citlivý ukazatel glomerulární dysfunkce. V časném poporodním období je koncentrace vysoká a odpovídá kreatininémii matky. U fyziologických novorozenců se S-krea sníží na ustálenou hodnotu v průběhu 1 až 2 poporodních týdnů. Koncentrace S-krea v den porodu se u velmi nedonošených a mírně nedonošených novorozenců neliší (Gallini *et al*, 2000). Během prvních 24-36 hodin postnatálního života se S-krea zvyšuje. U velmi nedonošených novorozenců (GV

< 27 týdnů) se S-krea přechodně zvyšuje až do 4. dne po porodu a pokles probíhá během 3-5 týdnů. Přechodný vzestup S-krea souhlasí s naším pozorováním ve fázi II ve skupině S<sub>1-PDA</sub>. Pokles S-krea u novorozenců S<sub>2</sub> s vyšším GV během fází I až III a absence podobného vývoje spolu s vyššími hodnotami ve fázích II a III u nezralejších novorozenců S<sub>1</sub> také odpovídá závěrům jiných autorů (Gallini *et al*, 2000, Thayyil *et al*, 2008). Koncentrace S-krea u novorozenců s PDA pozitivně a poměrně těsně korelovala s koncentrací Ge vyšetřenou ve stejném období (C<sub>trough,3</sub>) a to především z důvodu výskytu zvýšených hodnot obou parametrů v podskupině S<sub>1-PDA</sub>. Jedním z možných vysvětlení je závislost obou parametrů na rychlosti glomerulární filtrace. Navíc Ge v závislosti na koncentraci akutně snižuje GFR jednak vazokonstrikcí aferentních arteriol a jednak snížením filtračního koeficientu způsobeným kontrakcí mezangiálních buněk, což vede ke zvýšení S-krea (Lopez-Novoa *et al*, 2011). Možný je i vliv farmakoterapie ibuprofenem, která byla ve skupině S<sub>1</sub> častá. Ibuprofen ve studii kontrolované placebem ale ovlivnil GFR jen velmi málo a má příznivější bezpečnostní profil u novorozenců než indomethacin (Aranda *et al*, 2006). Snížení GFR u nezralých novorozenců vlivem ibuprofenu o 30% bylo doloženo měřením clearance amikacinu (Allegaert *et al*, 2005).

*Sérová koncentrace urey (S-urea)* je ovlivněna rychlostí tvorby urey (přísun a katabolismus proteinů, jaterní syntéza urey), změnami hydratace a exkrecí ledvinami. Wilkins provedl detailní sledování vývoje renální funkce u novorozenců s GV 26-33 týdnů (Wilkins *et al*, 1992). V jeho studii se koncentrace S-urea během prvního měsíce postnatálního života výrazně měnila a vykazovala těsnou pozitivní korelaci s denním odpadem urey močí. Maximální hodnota denního odpadu urey negativně korelovala s GV a převyšovala obvyklé hodnoty u starších dětí a dospělých (<1 mmol/kg/den). Takto vysoké hodnoty S-urea a denního odpadu autor přisoudil převažujícímu katabolismu proteinů v prvních dnech po porodu. Ve srovnání s koncentrací S-krea jsme pozorovali v obou podskupinách novorozenců S<sub>1</sub> výrazně větší nárůst S-urea s postupující fází sledování a také rozdíly mezi skupinami S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub> byly větší. Podobný vývoj S-urea v prvním týdnu postnatálního života závislý na GV popisují i další autoři (Thayyil *et al*, 2008). Na zvýšení S-urea se nepodílela dehydratace (prerenální azotémie z hypovolémie). V jiné práci jsme totiž ukázali, že celková retence tekutin během fází I a II, která korelovala s nárůstem tělesné hmotnosti, byla u novorozenců S<sub>1</sub> oproti S<sub>2</sub> o 30% větší (Martínková *et al*, 2010). Nelze vyloučit vliv podávání ibuprofenu na S-urea podobně jako na S-krea. Renální clearance urey koreluje s clearance kreatininu, i když je nižší z důvodu tubulární reabsorpce Wilkins *et al*, 1992). Přínos S-urea se nepochybně

zvyšuje, pokud se koncentrace zároveň vyšetří i v moči a vypočítá se frakční exkrece urey. Hodnota FE-urea napomáhá odlišit, zda důvod akutního poškození ledvin je prerenální (FE-urea < 35%) nebo renální (nejčastěji akutní tubulární nekróza, FE-urea > 50%). Obecně je více přijímaná a častěji v této indikaci vyšetřovaná hodnota FE-Na i když je zatížena chybou u nemocných léčených diuretiky (Gotfried *et al*, 2012).

*Exkreční frakce sodíku (FE-Na), exkreční frakce vápníku (FE-Mg) a poměr U-Ca/U-krea.* Hospodaření s vodou a minerály v časném postnatálním období podléhá prudkým změnám, které jsou zvláště výrazné u nezralých novorozenců s nízkým GV (Wilkins *et al*, 1992). Novorozenec ztrácí během prvních dnů přibližně 10-15% objemu celkové tělesné vody a současně odchází ledvinami i sodík. Pro nezralost tubulů je FE-Na přechodně výrazně zvýšená (> 5 %) nad hodnoty u starších dětí a dospělých osob (< 1 %). Podle literárních údajů a v souladu s naším pozorováním FE-Na negativně koreluje s GV (Drukker *et al*, 2002). U zralých novorozenců se FE-Na upravuje během prvního týdne a v dalších týdnech její nízká hodnota odpovídá renální retenci sodíku v souvislosti s jeho zvýšenou potřebou v období růstu. U nezralých novorozenců je tento proces zpomalený, zvýšené hodnoty FE-Na přetrvávají a klesají rychlostí přímo úměrnou GV (Gallini *et al*, 2000). Z toho vyplývají zvýšené nároky nezralých novorozenců na přísun sodíku a tendence k hyponatrémii. V naší studii byla FE-Na vyšší ve skupině S<sub>1</sub> než S<sub>2</sub> a v podskupině S<sub>1-PDA</sub> se navíc v prvních dnech dále zvýšila. FE-Na je parametr, který ovlivňují i další faktory kromě zralosti tubulů jako aktivita systému renin-angiotenzin-aldosteron, atriální natriuretické peptidy, prostaglandiny a z podávaných léčiv zejména furosemid. Furosemid zvyšuje FE-Na u předčasně narozených novorozenců přibližně na dvojnásobek, zatímco u mladých dospělých osob je nárůst až desetinásobný (Costa *et al*, 2009, Musso *et al*, 2010). Pravděpodobným vysvětlením rozdílného účinku jsou primárně zvýšené hodnoty FE-Na před podáním furosemidu u novorozenců.

*Hyperkalciurie (U-Ca)* je spojena se zvýšeným rizikem nefrokalcinózy a ledvinných kamenů u dětí i dospělých. Ke kalcifikaci ledvin dochází u nezralých novorozenců častěji, protože se u nich kombinuje několik rizikových faktorů přispívajících k hyperkalciurii a to zejména snížený tok moči, acidóza, hyperoxalurie, zvýšený příjem kalcia, nízký příjem/vysoké ztráty fosfátů a podávání furosemidu a aminoglykosidů (Schell-Feith *et al*, 2010). Poměr koncentrace kalcia a urea v moči (U-Ca/U-krea) je u nedonošených (2.3–2.7 mmol/mmol) mnohem vyšší než referenční hodnoty u fyziologických novorozenců a starších dětí (<0.6–0.9 mmol/mmol);

(Gotfried *et al*, 2012, Cuzzolin *et al*, 2006). S vyzráváním distálních tubulů a kalciových receptorů v nefronu nedonošených novorozenců dochází k fyziologickému poklesu U-Ca/U-krea a FE-Mg během postnatálního života na úroveň srovnatelnou s donošenými novorozenci (Cuzzolin 2006, Rodríguez-Soriano 2005). Hodnoty FE-Na poměrně těsně korelují s FE-Ca u velmi nezralých, nezralých i fyziologických novorozenců, což se podařilo prokázat i u novorozenců sledovaných v této studii (Giapros 1995, Bert 2004). Kalcium je aktivně vstřebáváno spolu s Na<sup>+</sup> v proximálním tubulu, Henleově kličce i v distálním tubulu. Do epiteliálních buněk distálního tubulu Ca<sup>2+</sup> vstupuje z moči prostřednictvím kalciového kanálu řízeného parathormonem, zatímco v bazolaterální membráně jde o protisměrný transport s Na<sup>+</sup>. Ten je snížen při zvýšené renální exkreci Na<sup>+</sup>. V soulase s naším pozorováním i ve studii jiných autorů korelovala renální exkrece vápníku a hořčíku u nedonošených novorozenců (Giapros 2007).

Zvýšené renální ztráty vápníku a hořčíku jsou NÚ, který je koncentračně závislý a manifestuje se od první dávky Ge (Elliott 1995). Chiruvolu a spolupracovníci ukázali, že po léčbě Ge (4 mg/kg/den) se u 15% fyziologických novorozenců rozvine hypokalcémie a u nedonošenců s GV<37 týdnů se jedná o 24% (Chiruvolu 2008). Další autoři popisují koncentračně závislé poinfuzní zvýšení FE-Na, FE-Mg a poměru U-Ca/U-krea u fyziologických i nedonošených novorozenců (Giapros 2004, Tugay 2006). Detailní mechanismus nebyl doposud uspokojivě objasněn. Jak ukazují preklinické studie, může jít o důsledek agonistického účinku Ge na receptoru CSR typu I (*calcium-sensing receptor*), který vede k down-regulaci exprese a snížení aktivity kanálu NKCC2 („furosemid-senzitivní“ kanál transportující Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a 2Cl<sup>-</sup>); (Wang 2004). Jedná se pravděpodobně o podobný mechanismus jako u furosemidu, tj. inhibici paracelulárního transportu vápníku a hořčíku v tenkém vzestupném raménku Henleovy kličky. Jiné studie ukazují i na Ge indukované ztráty Ca<sup>2+</sup> v distálním tubulu (Parsons 2000).

*Pozdní tolerabilita léčby:* V další části studie byl vyhodnocen výskyt nefrokalcinózy a kochleární toxicity jako pozdních nežádoucích účinků. *Nefrokalcinóza* byla v této studii diagnostikována u dvou novorozenců (tj. 4%) ze skupiny velmi nedonošených, léčených pro PDA ibuprofenem s projevy oběhové, glomerulární a tubulární dysfunkce. Akutní stav si vyžádal u obou novorozenců podání furosemidu ke snížení významné retence tekutin a k optimalizaci vodní bilance. Nefrokalcinóza byla v literatuře popsána (Narendra *et al* 2000, Cranefield *et al* 2004, McWilliam *et al* 2012) ale incidence velmi kolísá podle spektra sledovaných parametrů věku (Hufnagle *et al*, 1982, Kist-van Holte *et al*, 2007, Schell-Feith *et al*



*al*, 2003, Schell-Feith *et al*, 2006, Hoppe 2002, Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004, Narendra *et al*, 2001, Cranefield *et al*, 2004) a je v populaci nedonošených udávána od 7 do 41%. V 85 % všech případů vymizí v prvních letech života, ale u malé části dětí se může vyvinout chronická glomerulární a tubulární dysfunkce (Schell-Feith 2010). Za příčinu nefrokalcinózy nelze jednoznačně označit pouze léčbu Ge ale příčina vzniku je multifaktoriální jak uvádí i literatura (Revusová *et al* 1985, Benigno *et al*, 2000). V jednom případě nefrokalcinóza vymizela do 2 let, ve druhém vymizela do 5 let života shodně s publikovanými daty a nebyla diagnostikována příčinná souvislost nefrokalcinózy s následnou systémovou arteriální hypertenzí shodně s daty (Zafanello *et al*, 2010). Pro definitivní závěr výstupních vyšetření této je nutné počkat na doplněné výsledky dlouhodobého sledování mezi 5. - 7. rokem věku.

*Kochleární toxicita.* Poškození sluchu nebylo v souboru nedonošených zjištěno, zatímco v literatuře je uváděno u přibližně 2% až 15% předčasně narozených novorozenců (Zimmerman 2013). Incidence ototoxicity v celém souboru byla v naší studované populaci nízká (3,7%). Příčinou kochleární toxicity byla multimorbidita donošených novorozenců po prodělané perinatální asfyxii, u kterých je incidence ototoxicity obecně v literatuře vyšší a je uváděna až u 6 % novorozenců po prodělané asfyxii (Aust 2001). Nízká incidence kochleární toxicity u novorozenců v souvislosti s podáním Ge je přibližně 2,3% (Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004, Ioannidis 2004, Agarwal 2002, Chong 2003, Master 2001, Kotze 1999, Poblano *et al*, 2003). Vestibulární toxicita po AMG (Ge) nebyla v dětské populaci dosud popsána (Aust a Schenider, 2001, Arrifin 2001, Calandra 1993) a stejně jako v naší studii může být jednou z příčin nezjištěné vestibulotoxicity nedostupnost vyšetření v této populaci (Bates 2003).

Limitace studie je nutné spatřovat v nerovnoměrném zastoupení faktorů se vztahem k riziku renální dysfunkce (např. léčba furosemidem a ibuprofenem) zejména ve skupinách S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub>, které ale vyplývá z potřeby intenzivnější péče o nezralejší novorozence ale i novorozence donošené, u kterých zatím rozbor renálních funkcí nebyl proveden v takové míře jako u nedonošených. Vliv farmakokinetiky na sledované parametry nebylo možné oddělit od vlivu jiných faktorů z důvodu velmi malých rozdílů v koncentracích Ge mezi skupinami (důsledek farmakokineticky řízené individualizace dávkování), z důvodu absence kontrolní skupiny předčasně narozených novorozenců neléčených Ge a také pro limitovanou velikost souboru, která neumožnila analýzu zahrnující více než dva faktory působící současně. Nedostatkem studie je, že nebyly sledovány jiné biomarkery akutní renální dysfunkce (např. cystatin C) nebo citlivé ukazatele tubulárního poškození jako jsou kidney injury molecule-1 (KIM-1),

neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) a N-acetyl- $\beta$ -D-glukosaminidasa (NAG); (Mc William 2012).

*Benefit léčby Ge* je z hlediska časné tolerability při prodlouženém intervalu a dávkování once daily hodnocený kladně a shodně s literaturou. Léčba Ge je v podmínkách kineticky řízené léčby bezpečná (Dersch-Mills *et al*, 2012, Bass *et al* 1998, Lundergan *et al*, 1999, Tiwari *et al*, 2009, Gal 2009, Kraus *et al*, 2002, Bartal *et al*, 2003, Rocha *et al*, 2000, Stiskland *et al*, 2001, Agarwal *et al*, 2002).

## 5.4 ANALÝZA VLIVU KOVARIÁT NA TOLERABILITU LÉČBY

*Gestační věk (GV) a perzistující ductus arteriosus (PDA)*. I přes výše uvedené limitace v interpretaci výsledků studie je patrná souvislost mezi zahájením podávání Ge ve všech skupinách a paralelním zvýšením FE-Mg a poměru U-Ca/U-krea. Došlo k němu i ve skupině S<sub>2-nonPDA</sub>, která nebyla léčena ibuprofenem a ve které byl podán furosemid v nízké dávce jenom 3 novorozencům z 18. Koncentrace S-krea a S-urea byly vyšší u novorozenců S<sub>1</sub> než S<sub>2</sub>. Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány v podskupině S<sub>1-PDA</sub> léčené ibuprofenem, ve které byl zároveň více podáván furosemid a byly častější epizody systémové hypotenze než v podskupině S<sub>1-nonPDA</sub> a to i přes léčbu dopaminem. Analýza ANCOVA současně hodnotící faktory GV a PDA potvrdila vliv GV na všechny sledované biochemické parametry, zatímco nezávislý vliv PDA nebyl potvrzen u žádného z nich. To je v protikladu se závěry naší dřívější práce o vlivu GV i PDA na farmakokinetiku Ge.

Literární zdroje uvádí větší změny S-krea během prvního týdne života ale absolutní hodnoty S-krea nejsou významně vyšší u nedonošených proti donošeným (Cuzzolin *et al*, 2006, Allegaert *et al* 2012). Vyšší hodnoty EF-Na (stejně vysoké až 20% pro EF-Na jako u plodu) jsou v literatuře publikovány a tyto změny jsou odrazem fyziologických procesů u nedonošených (Gallini *et al*, 200, Nafday *et al*, 2005): jsou dané zejména vývojem distálního tubulu postnatálně a vzestupem vstřebávání Na po porodu. Na koncentraci Na v moči se však podílí i jiné faktory (systém renin-angiotensin - aldosteron, natrium-uretický peptid, katecholaminy aj.). Hodnoty pro U-Ca/U-krea jsou u nedonošených a po porodu nejvyšší (Nafday *et al*, 2005) a klesají postnatálně, což je dáno vyzářováním a senzitivitou receptorů v tubulech. V literatuře jsou data pro S-urea a pro EF-Mg zatím sporé. Vzestup S-urea a EF-

Mg je vždy považován za parametr tubulointerstitiálního poškození (Futrakul *et al*, 1999, Quamme *et al*, 2000, Tugay *et al*, 2006 Gheissari *et al*, 2012).

*Vliv PDA a léčby ibuprofenem.* Výskyt PDA v našem souboru předčasně narozených novorozenců souhlasí s literárními údaji (Doležel 2004, Mercanti 2009, Mezu-Ndubuisi 2012). Posouzení vztahů mezi projevy časně dysfunkce ledvin a vysvětlujícími faktory a charakteristikami novorozenců (kovariátami) včetně koncentrací Ge bylo komplikováno tím, že ve sledovaných skupinách působilo mnoho faktorů současně, byly nerovnoměrně zastoupeny a byly na sobě závislé. Například PDA se vyskytlo třikrát častěji u novorozenců S<sub>1</sub> a novorozenci s PDA měli nižší GV než novorozenci bez PDA. Ibuprofen podávaný pro uzavěr PDA častěji ve skupině S1 snižuje u nezralých novorozenců o 30% clearance aminoglykosidů považovanou za ukazatel rychlosti glomerulární filtrace (Allegaert *et al*, 2005). Farmakoterapie furosemidem byla více než dvakrát častější ve skupině S1 a jeho průměrná kumulativní dávka byla ve fázi II podstatně vyšší než ve skupině S<sub>2</sub>. Velmi nedonošení novorozenci byli také sedmkrát častěji léčeni HFOV pro respirační selhání než skupina S<sub>2</sub>. Naopak užití dopaminu bylo ve skupinách S<sub>1</sub> a S<sub>2</sub> podobné.

Absence významné kumulace Ge v důsledku individualizované farmakoterapie byla pro nezralé novorozence velmi přínosná, ale zároveň znesnadnila posouzení možného vztahu mezi koncentracemi Ge a známkami časně dysfunkce ledvin. Pouze ve skupině S<sub>1-PDA</sub> byla koncentrace C<sub>trough3</sub> mírně zvýšená ve srovnání se skupinou S<sub>2-nonPDA</sub> a tuto skupinu charakterizovala také vyšší interindividuální variabilita C<sub>trough3</sub> a nadprahové koncentrace u dvou novorozenců. V kumulaci Ge nebyl nalezen mezi novorozenci s PDA a bez PDA statisticky významný rozdíl. Nicméně i přes individualizaci dávkování se koncentrace C<sub>trough3</sub>

zvyšovala s klesajícím GV (negativní korelace). Kumulace Ge v organismu je spojena se zvýšeným rizikem časně (Giapros 2003) i pozdní toxicity (Narendra 2000).

*Vliv PA a léčby celotělovou řízenou hypotermií.* Ve skupině donošených byla vstupní incidence renální (glomerulární) dysfunkce také nezanedbatelná - přibližně 30 %. V podmínkách kineticky řízené léčby se hodnoty S-krea normalizovaly u všech novorozenců během léčby kromě zemřelého novorozence po perinatální asfyxii. Příčina dysfunkce byla multifaktoriální (perinatální asfyxie bez HT, IUGR a MODS při sepsi). O tubulární funkci a zástupných biomarkerech po perinatální asfyxii a během hypotermie se ví u novorozenců zatím málo (Gupta 1975, Askenazi 2009, Zanelli *et al*, 2011).

*Benefit léčby Ge* je z hlediska pozdní tolerability (nefrokalcinózy) hodnocen kladně shodný s literaturou (Hein et al, 2004, Narendra et al, 2001, Schell-Feith et al 2000, Schell-Feith et al 2003, Schell-Feith et al 2007, Schell-Feith et al 2010, Kis-van Holthe et al, 2012).

## 6. ZÁVĚRY

*Kineticky řízená léčba Ge* je metoda, kterou je možné v praxi využít jako nedílnou součást komplexní léčby u septicky nemocného novorozence s multiorgánovým selháním. Nárazová dávka gentamicinu predikovaná podle standardního doporučení (gestační věk a porodní hmotnost) zajistila dostatečné plazmatické koncentrace  $C_{\text{peak},1}$  jak u nedonošených novorozenců (kromě 19%) tak a u donošených novorozenců (kromě 9%) a bezpečné  $C_{\text{trough},2} < 2$  mg/lu všech novorozenců za podmínek dávkování Ge once –daily. Udržovací dávkování bylo upraveno pro 85% nedonošených a 41% donošených novorozenců zejména snížením dávkování pro nedonošené s PDA a donošené po prodělané PA. Ačkoliv  $C_{\text{peak},4}$  nebyl dosažen u 32% nedonošených a u 20 % donošených novorozenců, byla prokázaná sepsis u všech novorozenců vyléčena. Poměr  $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$  byl splněn u všech novorozenců s prokázaným původcem sepsise primárně citlivým k léčbě Ge. Po úpravě dávkování nebyla  $C_{\text{trough},3}$  úspěšná pouze ve dvou případech (novorozenec s komorbiditou: velmi nedonošený s dg. PDA a donošený novorozenec s dg. PA), v jednom případě byla  $C_{\text{trough},3}=2\text{mg/l}$  (dg.PDA).

*Kovariáty PK/PD Ge.* Naše práce identifikovala následující kovariáty důležité v léčbě septických novorozenců v prvním postnatálním týdnu: perzistující ductus arteriosus u velmi nedonošených, perinatální asfyxie u donošených novorozenců, suspektní retenci tělesných tekutin a aktuální tělesnou hmotnost (změny aktuální tělesné hmotnosti) v celém souboru novorozenců. Tyto kovariáty predikují plazmatické koncentrace  $C_{\text{trough}}$ , a  $C_{\text{peak}}$  a jsou důležité pro individuální predikci a úpravu dávkovacího režimu. Kovariáta  $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$  je důležitá pro predikci optimální odpovědi nemocných na antibiotickou léčbu aminoglykosidy a dobu antibiotické léčby, která v našem souboru byla 6 až 10 dnů s výjimkou jediného novorozence. Clearance gentamicinu informuje o rychlosti eliminace gentamicinu a zároveň o rychlosti glomerulární filtrace lépe nežli clearance kreatininu. Je významně redukována u velmi nedonošených s perzistujícím ductus arteriosus a po prodělané perinatální asfyxii během 24 hodin po porodu (hypoxickém inzultu) léčené terapeutickou celotělovou hypotermií. Tyto kovariáty indikují redukci dávkování gentamicinu podobně jako růstová retardace. Tekutiny

infundované nezralým novorozencům nebo retinované objemy ve vztahu k 1. infúzi gentamicinu se nechovaly jako kovariáty nežádoucím způsobem ovlivňující  $Vd_1$  nebo  $C_{peak,1}$  ale suspektní retence tekutin, která sledovaná v delším intervalu - během intervalu vymezeného startem první infúze a infúzi čtvrtou, byla kovariátou, která predikovala a negativně korelovala s  $C_{peak,4}$ .

*Tolerabilita léčby Ge.* Příčiny glomerulární a tubulární dysfunkce jsou u nedonošených novorozenců na JIP multifaktoriální. Renální dysfunkce je u většiny z nich relativně mírného stupně, není spojena s oligurií a je přechodná. V časové souvislosti s podáváním Ge dochází u mírně i velmi nedonošených novorozenců k markantnímu vzestupu exkrece vápníku do moči, což se spolu s dalšími faktory podílí na zvýšeném riziku nefrokalcinózy. V této souvislosti je potřeba zdůraznit přínos individualizovaného dávkování Ge s využitím TDM, které se projevilo absencí významné kumulace Ge a netoxickými koncentracemi Ge u velké většiny souboru. Výskyt nefrokalcinózy byl nízký a kochleární toxicita nebyla prokázána. Periodické vyšetřování parametrů renální funkce je důležitou součástí péče o předčasně narozené děti, protože u menší části této populace se může rozvinout chronické poškození ledvin.

## **Vlastní přínos práce**

Tato práce přináší komplexní pohled na léčbu kriticky nemocných novorozenců v sepsi v prvním týdnu života po porodu v podmínkách kineticky řízené léčby a dokazuje nutnost kineticky řízené léčby jako nezbytné součásti léčby zejména u nedonošených novorozenců s PDA a multiorgánovým selháním nebo u donošených novorozenců po perinatální asfyxii, u kterých byla doporučena individuální úprava dávkování. Kineticky řízená léčba je v praxi proveditelná, využívá mikrometody za účelem odběru krevních vzorků a interpretace výsledků je možná jedině za spolupráce celého týmu odborníků. Naše práce předkládá důkazy o její účinnosti, bezpečnosti léčby a její predikovatelnosti za dodržení určitých podmínek tj. od včasné fáze léčby sepse až po fázi dlouhodobého sledování. Tato práce navazuje na první snahy, které v České republice začaly ve 20. století - snahy využít znalosti oboru klinické farmakologie v praxi, pokračuje v nich a rozvíjí je. Česká republika je

zemí s vysokým evropským standardem péče o novorozence a komplexní přístup v péči si novorozenci právem zaslouží.

## 7. POUŽITÁ LITERATURA (výběr)

- AGARWAL, GRASSTOGI, A.; PYATI, S. et al. Comparison of once-daily versus twice-daily gentamicin dosing regimens in infants  $\geq$  2500 g. *J Perinatol*, 2002, vol. 22, no. 4, s. 268-274. 0743-8346.
- ALPERT, S. A.; NOE, H. N. Furosemide nephrolithiasis causing ureteral obstruction and urinoma in a preterm neonate. *Urology*, 2004, vol. 64, no. 3, s. 589.
- ANDREOLI, S. P. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*, 2009, vol. 24, no. 2, s. 253-263.
- APGAR, B. S.; GREENBERG, G.; YEN, G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician*, 2005, vol. 71, no. 5, s. 903-910.
- APPEL, G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med*, 1990, vol. 88, no. 3C, s. 16S-20S; discussion 38S-42S.
- ARONOFF, G. R.; POTTRATZ, S. T.; BRIER, M. E. et al. 1983. Aminoglycoside accumulation kinetics in rat renal parenchyma. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, vol. 23, no. 1, s. 74-78.
- ASKENAZI, D. J.; FEIG, D. I.; GRAHAM, N. M. et al. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*, 2006, vol. 69, no. 1, s. 184-189.
- ASKENAZI, D. J.; AMBALAVANAN, N.; GOLDSTEIN, S. L. 2009. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*, 2009, vol. 24, no. 2, s. 265-274.
- AVENT, M. L.; KINNEY, J. S.; ISTRE, G. R. et al. Gentamicin and tobramycin in neonates: comparison of a new extended dosing interval regimen with a traditional multiple daily dosing regimen. *Am J Perinatol*, 2002, vol. 19, no. 8, s. 413-420.
- BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K. et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*, 1991, vol. 119, no. 3, s. 417-423.
- BARRIERE, S. L. Bacterial resistance to beta-lactams, and its prevention with combination antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy*, 1992, vol. 12, no. 5, s. 397-402.
- BATES, D. E. Aminoglycoside ototoxicity. *Drugs Today (Barc)*, 2003, vol. 39, no. 4, s. 277-285. 1699-3993.
- BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 1967, vol. 71, no. 2, s. 159-163.
- BAYLIS, C.; RENNKE, H. R.; BRENNER, B. M. Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int*, 1977, vol. 12, no. 5, s. 344-353.
- BENNETT, W. M.; ELLIOTT, W. C.; HOUGHTON, D. C. et al. Reduction of experimental gentamicin nephrotoxicity in rats by dietary calcium loading. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982, vol. 22, no. 3, s. 508-512.
- BERT, S.; GOUYON, J. B.; SEMAMA, D. S. Calcium, sodium and potassium urinary excretion during the first five days of life in very preterm infants. *Biol Neonate*, 2004, vol. 85, no. 1, s. 37-41.
- BRION, L. P.; FLEISCHMAN, A. R.; SCHWARTZ, G. J. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol*, 1991, vol. 5, no. 6, s. 675-679.
- BUEVA, A.; GUIGNARD, J. P. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res*, 1994, vol. 36, no. 5, s. 572-577.
- BURCKHARDT, B. C.; BURCKHARDT, G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, vol. 146, s. 95-158.

CLARK, R. H.; BLOOM, B. T.; SPITZER, A. R. et al. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*, 2006, vol. 117, no. 1, s. 67-74.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G.; GIOTIS, N. D.; BALIATSA, D. V. et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2004, vol. 114, no. 1, s. e111-118.

CRANEFIELD, D. J.; ODD, D. E.; HARDING, J. E. et al. High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexamethasone. *Pediatr Radiol*, 2004, vol. 34, no. 2, s. 138-142.

DAGAN, A.; EISENSTEIN, B.; BAR-NATHAN, N. et al. Tubular and glomerular function in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 2005, vol. 9, no. 4, s. 440-444.

DE BRITO, C. S.; DE BRITO, D. V.; ABDALLAH, V. O. et al. Occurrence of bloodstream infection with different types of central vascular catheter in critically neonates. *J Infect*, 2010, vol. 60, no. 2, s. 128-132.

DE HOOG, M.; MOUTON, J. W.; SCHOEMAKER, R. C. et al. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, vol. 71, no. 5, s. 349-358.

DE PAEPE, P.; BELPAIRE, F. M.; BUYLAERT, W. A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet*, 2002, vol. 41, no. 14, s. 1135-1151.

DICENZO, R.; FORREST, A.; SLISH, J. C. et al. A gentamicin pharmacokinetic population model and once-daily dosing algorithm for neonates. *Pharmacotherapy*, 2003, vol. 23, no. 5, s. 585-591.

DORMAN, T.; SWOBODA, S.; ZARFESHENFARD, F. et al. Impact of altered aminoglycoside volume of distribution on the adequacy of a three milligram per kilogram loading dose. Critical Care Research Group. *Surgery*, 1998, vol. 124, no. 1, s. 73-78.

DOWNING, G. J.; EGELHOFF, J. C.; DAILY, D. K. et al. 1992. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr*, 1992, vol. 120, no. 4 Pt 1, s. 599-604.

DRUKKER, A.; GUIGNARD, J. P. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr*, 2002, vol. 14, no. 2, s. 175-182.

EDWARDS, W. H. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatol*, 2002, vol. 7, no. 4, s. 325-333.

FANOS, V.; CATALDI, L.. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *J Chemother*, 2001, vol. 13, no. 5, s. 461-472.

FATTINGER, K.; VOZEH, S.; OLAFSSON, A. et al. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, vol. 50, no. 1, s. 55-65.

FINK, C. W.; CHEEK, D. B. The corrected bromide space (extracellular volume) in the newborn. *Pediatrics*, 1960, vol. 26, s. 397-401.

FRIIS-HANSEN, B. Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics*, 1971, vol. 47, no. 1, s. Suppl 2:264+. 0031-4005.

GAL, P.; RANSOM, J. L.; WEAVER, R. L. Gentamicin in neonates: the need for loading doses. *Am J Perinatol*, 1990, vol. 7, no. 3, s. 254-257.

GARCIA, B.; BARCIA, E.; PEREZ, F. et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature newborns. *J Antimicrob Chemother*, 2006, vol. 58, no. 2, s. 372-379.

GIAPROS, V. I.; ANDRONIKOU, S. K.; CHOLEVAS, V. I. et al. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. *Pediatr Nephrol*, 2003, vol. 18, no. 1, s. 46-52.



- GIAPROS, V. I.; PAPANIMITRIU, F. K.; ANDRONIKOU, S. K. Tubular disorders in low birth weight neonates after prolonged antibiotic treatment. *Neonatology*, 2007, vol. 91, no. 2, s. 140-144.
- GLOVER, M. L.; SHAFFER, C. L.; RUBINO, C. M. et al. A multicenter evaluation of gentamicin therapy in the neonatal intensive care unit. *Pharmacotherapy*, 2001, vol. 21, no. 1, s. 7-10.
- GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, vol. 6, no. 1, s. 2-8.
- GUPTA, S. 1975. Child health & welfare services for children in Mexico. *Indian Pediatr.* vol. 12, no. 9, s. 925-927.
- HAGER, W. D.; SCHUCHAT, A.; GIBBS, R. et al. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: current controversies. *Obstet Gynecol*, 2000, vol. 96, no. 1, s. 141-145.
- HALSEY, N. A.; SCHUCHAT, A.; OH, W. et al. The 1997 AAP guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal disease. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, 1997, vol. 100, no. 3 Pt 1, s. 383-384.
- HANSEN, M.; CHRISTRUP, L. L.; JARLOV, J. O. et al. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, vol. 45, no. 6, s. 734-740.
- HAYANI, K. C.; HATZOPOULOS, F. K.; FRANK, A. L. et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr*, 1997, vol. 131, no. 1 Pt 1, s. 76-80.
- HEIN, G.; RICHTER, D.; MANZ, F. et al. Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Nephrol*, 2004, vol. 19, no. 6, s. 616-620.
- HOPPE, B.; DURAN, I.; MARTIN, A. et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol*, 2002, vol. 17, no. 4, s. 264-268.
- HUFNAGLE, K. G.; KHAN, S. N.; PENN, D. et al. Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics*, 1982, vol. 70, no. 3, s. 360-363.
- CHAMBERS, H. F.; MILLER, R. T.; NEWMAN, M. D. Right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med*, 1988, vol. 109, no. 8, s. 619-624.
- CHELLURI, L.; WARREN, J.; JASTREMSKI, M. S. Pharmacokinetics of a 3 mg/kg body weight loading dose of gentamicin or tobramycin in critically ill patients. *Chest*, 1989, vol. 95, no. 6, s. 1295-1297.
- CHRISPAL, A.; BOORUGU, H.; PRABHAKAR, A. T. et al. Amikacin-induced type 5 Bartter-like syndrome with severe hypocalcemia. *J Postgrad Med*, 2009, vol. 55, no. 3, s. 208-210.
- IZQUIERDO, M.; LANA, J. M.; CERVERO, L. et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monit*, 1992, vol. 14, no. 3, s. 177-183.
- JACINTO, J. S.; MODANLOU, H. D.; CRADE, M. et al. Renal calcification incidence in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 1988, vol. 81, no. 1, s. 31-35.
- JENSEN, P. D.; EDGREN, B. E.; BRUNDAGE, R. C. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a nonlinear, mixed-effects model. *Pharmacotherapy*, 1992, vol. 12, no. 3, s. 178-182.
- KAMITSUKA, M. D.; WILLIAMS, M. A.; NYBERG, D. A. et al. Renal calcification: a complication of dexamethasone therapy in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*, 1995, vol. 15, no. 5, s. 359-363.
- KARLOWICZ, M. G.; ADELMAN, R. D. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol*, 1995, vol. 9, no. 6, s. 718-722.

- KETKEAW, K.; THAITHUMYANON, P.; PUNNAHITANANDA, S. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants: a single center experience. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 87 Suppl 2, s. S72-77.
- KIST-VAN HOLTHE, J. E.; VAN ZWIETEN, P. H.; SCHELL-FEITH, E. A. et al. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 3, s. 468-475.
- KOK, D. J.; SCHELL-FEITH, E. A. Risk factors for crystallization in the nephron: the role of renal development. *J Am Soc Nephrol*, 1999, vol. 10 Suppl 14, s. S364-370.
- KOL., M. A. Farmakologie pro studenty. In Grada Publishing 2007. s. 60.
- KOTZE, A.; BARTEL, P. R.; SOMMERS, D. K. Once versus twice daily amikacin in neonates: prospective study on toxicity. *J Paediatr Child Health*, 1999, vol. 35, no. 3, s. 283-286.
- KRISHNAN, L.; GEORGE, S. A. Gentamicin therapy in preterms: a comparison of two dosage regimens. *Indian Pediatr*, 1997, vol. 34, no. 12, s. 1075-1080.
- LANGHENDRIES, J. P.; BATTISTI, O.; BERTRAND, J. M. et al. Once-a-day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther*, 1993, vol. 20, no. 3-4, s. 220-230.
- LINCK, D. A.; DONZE, A.; HAMVAS, A. Neonatal peripherally inserted central catheter team. Evolution and outcomes of a bedside-nurse-designed program. *Adv Neonatal Care*, 2007, vol. 7, no. 1, s. 22-29.
- LINGVALL, M.; REITH, D.; BROADBENT, R. The effect of sepsis upon gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, vol. 59, no. 1, s. 54-61.
- LIU, X.; BOROOAH, M.; STONE, J. et al. Serum gentamicin concentrations in encephalopathic infants are not affected by therapeutic hypothermia. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 1, s. 310-315.
- LUNDERGAN, F. S.; GLASSCOCK, G. F.; KIM, E. H. et al. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics*, 1999, vol. 103, no. 6 Pt 1, s. 1228-1234.
- MATHEW, O. P.; JONES, A. S.; JAMES, E. et al. Neonatal renal failure: usefulness of diagnostic indices. *Pediatrics*, 1980, vol. 65, no. 1, s. 57-60.
- MATHUR, V. S.; SWAN, S. K.; LAMBRECHT, L. J. et al. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med*, 1999, vol. 27, no. 9, s. 1832-1837.
- MC CORMACK, J. P.; JEWESSON, P. J. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*, 1992, vol. 14, no. 1, s. 320-339.
- MEHTA, R. L.; KELLUM, J. A.; SHAH, S. V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007, vol. 11, no. 2, s. R31.
- MĚCHUROVÁ, A.; MACKO, J. 2010. Doporučené postupy v perinatologii a neonatologii. *Česká gynekologie*, 2010, vol. 75.
- METZGER, M. D. A response to "the hassle factor". *Del Med J*, 2009, vol. 81, no. 4, s. 151-152.
- METZGER, R.; TILL, H. 2009. [Thoracic surgery in neonates and infants with congenital malformations]. *Zentralbl Chir*, 2009, vol. 134, no. 6, s. 517-523.
- MOORE, R. D.; SMITH, C. R.; LIETMAN, P. S.. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis*, 1984a, vol. 149, no. 3, s. 443-448.
- MOORE, R. D.; SMITH, C. R.; LIPSKY, J. J. et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*, 1984b, vol. 100, no. 3, s. 352-357.

MOORE, R. D.; LIETMAN, P. S.; SMITH, C. R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*, 1987, vol. 155, no. 1, s. 93-99.

NAKAE, S.; YAMADA, M.; ITO, T. et al. Gentamicin dosing and pharmacokinetics in low birth weight infants. *Tohoku J Exp Med*, 1988, vol. 155, no. 3, s. 213-223.

NARENDRA, A.; WHITE, M. P.; ROLTON, H. A. et al. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, vol. 85, no. 3, s. F207-213.

NEWBORN, C. O. F. A.; PEDIATRICS, A. A. O.; PRACTICE, C. O. O. Use and abuse of the Apgar score. . 1996, vol. 98, no. 1, s.

OHLER, K. H.; MENKE, J. A.; FULLER, L.. Use of higher dose extended interval aminoglycosides in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*, 2000, vol. 17, no. 6, s. 285-290.

OPARAOJI, E. C.; SIRAM, S.; SHOHEIBER, O. et al. Appropriateness of a 4 mg/kg gentamicin or tobramycin loading dose in post-operative septic shock patients. *J Clin Pharm Ther*, 1998, vol. 23, no. 3, s. 185-190.

PATEL, V.; LUFT, F. C.; YUM, M. N. et al. 1975. Enzymuria in gentamicin-induced kidney damage. *Antimicrob Agents Chemother*, 1975, vol. 7, no. 3, s. 364-369.

PONS, G.; D'ATHIS, P.; REY, E. et al. Gentamicin monitoring in neonates. *Ther Drug Monit*, 1988, vol. 10, no. 4, s. 421-427.

PORTER, E.; MCKIE, A.; BEATTIE, T. J. et al. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, vol. 91, no. 5, s. F333-336.

ROCHA, M. J.; ALMEIDA, A. M.; AFONSO, E. et al. The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. *J Pharm Pharmacol*, 2000, vol. 52, no. 9, s. 1091-1097.

ROTH, S. M.; WILLIAMS, S. M.; JIANG, L. et al. Susceptibility genes for gentamicin-induced vestibular dysfunction. *J Vestib Res*, 2008, vol. 18, no. 1, s. 59-68.

SAARELA, T.; VAARALA, A.; LANNING, P. et al. Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants. *Acta Paediatr*, 1999, vol. 88, no. 6, s. 655-660. 0803-5253

SARNAT, H. B.; SARNAT, M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*, 1976, vol. 33, no. 10, s. 696-705.

SENGUPTA, A.; LEHMANN, C.; DIENER-WEST, M. et al. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, no. 4, s. 648-653.

SHANKARAN, S.; LAPTOOK, A. R.; EHRENKRANZ, R. A. et al.. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, no. 15, s. 1574-1584.

SHETTY, A. K.; ROGERS, N. L.; MANNICK, E. E. et al. Syndrome of hypokalemic metabolic alkalosis and hypomagnesemia associated with gentamicin therapy: case reports. *Clin Pediatr (Phila)*, 2000, vol. 39, no. 9, s. 529-533.

SHELL-FEITH, E. A.; KIST-VAN HOLTHE, J. E.; VAN ZWIETEN, P. H. et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural course and renal function. *Pediatr Nephrol*, 2003, vol. 18, no. 11, s. 1102-1108.

SHELL-FEITH, E. A.; MOERDIJK, A.; VAN ZWIETEN, P. H. et al. Does citrate prevent nephrocalcinosis in preterm neonates? *Pediatr Nephrol*, 2006, vol. 21, no. 12, s. 1830-1836. 0931-041X

SCHENTAG, J. J.; JUSKO, W. J. Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, vol. 22, no. 3, s. 364-370.

SCHRAG, S. J.; ZELL, E. R.; LYNFIELD, R. et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, no. 4, s. 233-239. 1533-4406

SCHUCHAT, A. Neonatal group B streptococcal disease--screening and prevention. *N Engl J Med*, 2000, vol. 343, no. 3, s. 209-210.

SCHWARTZ, G. J.; FURTH, S. L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2007, vol. 22, no. 11, s. 1839-1848.

SMITH, C. R.; LIPSKY, J. J.; LASKIN, O. L. et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med*, 1980, vol. 302, no. 20, s. 1106-1109. 0028-4793.

SMITH, C. R.; LIETMAN, P. S. Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, vol. 23, no. 1, s. 133-137.

STICKLAND, M. D.; KIRKPATRICK, C. M.; BEGG, E. J. et al. An extended interval dosing method for gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother*, 2001, vol. 48, no. 6, s. 887-893.

STOLK, L. M.; DEGRAEUWE, P. L.; NIEMAN, F. H. et al. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit*, 2002, vol. 24, no. 4, s. 527-531.

TANG, G. J.; TANG, J. J.; LIN, B. S. et al. Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999, vol. 43, no. 7, s. 726-730.

THEOPOLD, H. M.. Comparative surface studies of ototoxic effects of various aminoglycoside antibiotics on the organ of Corti in the guinea pig. A scanning electron microscopic study. *Acta Otolaryngol*, 1977, vol. 84, no. 1-2, s. 57-64.

THOMSON, A. H.; WAY, S.; BRYSON, S. M. et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther*, 1988, vol. 11, no. 3, s. 173-179.

THOMSON, A. H.; KOKWARO, G. O.; MUCHOHI, S. N. et al. Population pharmacokinetics of intramuscular gentamicin administered to young infants with suspected severe sepsis in Kenya. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, vol. 56, no. 1, s. 25-31.

TOUW, D. J.; WESTERMAN, E. M.; SPRIJ, A. J. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*, 2009, vol. 48, no. 2, s. 71-88.

TRIGINER, C.; IZQUIERDO, I.; FERNANDEZ, R. et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med*, 1990, vol. 16, no. 5, s. 303-306.

VAN DEN ANKER, J. N.; SCHOEMAKER, R. C.; HOP, W. C. et al. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther*, 1995a, vol. 58, no. 6, s. 650-659.

VAN DEN ANKER, J. N.; DE GROOT, R.; BROERSE, H. M. et al. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. *Pediatrics*, 1995b, vol. 96, no. 6, s. 1156-1158.

VAN DEN ANKER, J. N. Pharmacokinetics and renal function in preterm infants. *Acta Paediatr*, 1996, vol. 85, no. 12, s. 1393-1399.

WATTERBERG, K. L.; KELLY, H. W.; ANGELUS, P. et al. The need for a loading dose of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit*, 1989, vol. 11, no. 1, s. 16-20.

WATTERBERG, K. L.; CLARK, A. R.; KELLY, H. W. et al. Delivery of aerosolized medication to intubated babies. *Pediatr Pulmonol*, 1991, vol. 10, no. 2, s. 136-141.

WEBER, W.; KEWITZ, G.; ROST, K. L. et al. Population kinetics of gentamicin in neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, vol. 44 Suppl 1, s. S23-25.

WILLIAMS, B. S.; RANSOM, J. L.; GAL, P. et al. Gentamicin pharmacokinetics in neonates with patent ductus arteriosus. *Crit Care Med*, 1997, vol. 25, no. 2, s. 273-275.

YAFFE S J; V, A. J. *Aminoglycoside Antibiotics*. 2 edn Philadelphia: Philadelphia Saunders, 1992. Pediatric Pharmacology.

YOUNG 2006, P. V. N. *A Manual of Drugs, Used in Neonatal Care*. North Karolina: Acorn Publishing USA, 2006. ed 19.

ZANARDO, V.; DANI, C.; TREVISANUTO, D. et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate*, 1995, vol. 68, no. 3, s. 169-174.

## 8. PŘÍLOHY

### 8.1. Příloha - adresy autorů

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu vyššího ročníku (4/9) na Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Pokorná Pavla

Jednotka intenzivní a resuscitační péče  
Klinika dětského a dorostového lékařství  
Všeobecná fakultní nemocnice  
I. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Ke Karlovu 2  
12808 Praha 2

Školitel: Doc. Ing. Jaroslav Chládek PhD

Ústav farmakologie  
Karlova Univerzita v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Šimkova 870  
50038 Hradec Králové

Školitel konzultant: Prof. MUDr. J. Martínková CSc.

Ústav farmakologie  
Karlova Univerzita v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Šimkova 870  
50038 Hradec Králové

Oponenti: bude uvedeno

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Tato práce vznikla za podpory grantu: IGA MZ 1A 8671-5/05

## 8.2. Příloha - struktura disertační práce

Přední deska a titulní strana

Prohlášení autora

Poděkování

Obsah

Použité zkratky

Úvod do problematiky

Cíle disertační práce

Soubor nemocných, statistická analýza

Vlastní výsledky

Diskuze

Závěry shrnující podstatné výsledky výzkumu a osobní přínosy postgraduální práce se zdůvodněním původnosti vyšetření

Použitá literatura

Přílohy

.

(Zdrojová data: Doporučení ke zpracování doktorské disertační práce a pokyny pro podání žádosti o obhajobu – Lékařská fakulta v Hradci Králové, březen 2010)

### 8.3. Příloha – výpočty používané pro stanovení renální funkce

#### 1. Výpočet exkrecní frakce iontů (EF): EF-Na (sodíku)

$$\text{EF-Na (\%)} = [\text{U-Na} \times \text{S-krea} / \text{U-krea} \times \text{S-Na}] \times 100;$$

U-Na (mmol/l)

S-kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), tj. přepočítáno pro potřeby výpočtu

U-kreatinin (mmol/l)

S-Na, S-Mg (mmol/l)

#### 2. Výpočet exkrecní frakce iontů (EF): EF-Mg (hořčíku)

$$\text{EF-Mg (\%)} = [\text{U-Mg} \times \text{S-krea} / (0.7 \times \text{S-Mg}) \times \text{U-krea}] \times 100;$$

U-Mg (mmol/l)

S-kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), tj. přepočítáno pro potřeby výpočtu

U-kreatinin (mmol/l)

S-Na, S-Mg (mmol/l)

#### 3. Výpočet U-Ca/U-kreatinin indexu: U-Ca/U-kreatinin

Index koncentrace vápníku v moči/kreatininu v moči: U-Ca/U-kreatinin

U-Ca (mmol/l)

U-kreatinin (mmol/l)

#### 4. Výpočet indexu renálního selhání: RFI (renal failure index)

$$\text{Renal failure index} = \text{U-Na} - \text{S-kreatinin} / \text{U-kreatinin}$$

U-Na (mmol/l)

U-kreatinin (mmol/l)

S-kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), tj. přepočítáno na hodnotu mmol/l pro potřeby výpočtu

#### 5. Přepočet jednotek na jednotky SI

S-kreatinin (Yaffe, enzymatická metoda): S-kreatinin = 1,5 mg/dl . 88,4 = 132,6  $\mu\text{mol/l}$

S-urea (podle Meitese): S-urea = 20 mg/dl . 0,357 = 7,14 mmol/l



#### **8.4. Příloha – MW-PHARM program a použití v praxi (podle Proost a Meijer 1991)**

## **8.5. Příloha – Seznam tabulek, obrázků a schemat**

## Seznam obrázků

- Obrázek 1:** Základní struktura aminoglykosidových antibiotik (streptomycin). 13
- Obrázek 2:** Farmakodynamické parametry pro hodnocení účinnosti antibiotické léčby. 23
- Obrázek 3a:** Nomogram pro dávkování Ge a TDM podle Hartforda (7 mg/kg/den); (Nicolau *et al*, 1995, Winter 2010). 29
- Obrázek 3b:** Nomogram pro dávkování Ge a TDM podle Urban-Craig (5mg/kg/den); (Nicolau *et al*, 1995, Urban *et al*, 1997). 30
- Obrázek 4a:** ATB v léčbě novorozenecké sepse: dotazníková studie v perinatologických (n=12) a intermediárních centrech (n=5) v České republice v roce 2005. 34
- Obrázek 4b:** Predikce dávkování antibiotik u novorozenecké sepse: dotazníková studie v perinatologických centrech (n=12) v České republice v roce 2005. 35
- Obrázek 5:** Vývoj změn objemu celkové tělesné tekutiny v organizmu v populaci novorozenců, kojenců, starších dětí a dospělých (podle Friis-Hansen, 1971). 50
- Obrázek 6:** Postnatální vývoj eliminačních dějů u novorozenců a kojenců v průběhu prvního roku věku (podle Friis-Hansen 1971). 54
- Obrázek 7:** Fluktuace plazmatické koncentrace (C<sub>lp</sub>) gentamicinu po standardním dávkování (Young *et al*, 2006), simulace C<sub>pl</sub> podle odhadu individuálních farmakokinetických (PK) parametrů (Martínková *et al*, 2010). 92
- Obrázek 8:** Individuální plazmatické koncentrace gentamicinu (C<sub>pl</sub>) po první dávce gentamicinu (Ge) 4 mg/kg i.v. - 30 minutové infúzi v souboru novorozenců (n=54) rozdělených podle gestačního věku (GV); (Martínková *et al*, 2010). 94
- Obrázek 9a:** Střední arteriální krevní tlak (TKstř) u velmi nedonošených novorozenců S<sub>1</sub> (n=32) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA). 106
- Obrázek 9b:** Srdeční frekvence (SF) u velmi nedonošených novorozenců S<sub>1</sub> (n=32) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA). 107
- Obrázek 10:** Vztah tělesné teploty (°C) a srdeční frekvence (SF/min) - (A) a středního arteriálního krevního tlaku (sTK v mmHg) - (B) u donošených novorozenců léčených celotělovou hypotermií (HT); (Záhora *et al*, 2009). 108
- Obrázek 11:** Suspektní retence tekutin (0-24h) ml/kg.<sup>24 h</sup> po první dávce gentamicinu a v následujících dnech akutní fáze léčby u novorozenců se sepsí. 110
- Figure 12a:** The relationship between the postnatal change in body weight and suspected fluid retention over the interval from the start of first infusion to the day of fourth infusion (Martínková *et al*, 2010). 112

**Figure 12b:** The relationship between the  $C_{peak}$  after the fourth infusion and suspected body fluid retention over the interval from the start of the first infusion to the day of fourth infusion (Martínková *et al*, 2010). 113

**Obrázek 13:** Procenta nemocných novorozenců se zvýšenými hodnotami koncentrací kreatininu v séru ( $S\text{-krea} \geq 88 \mu\text{mol/l}$ ) ve skupinách velmi nedonošených (S1,  $n=32$ , 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S2,  $n=22$ , 4 s PDA, 18 bez PDA). 118

**Obrázek 14:** Poměr koncentrací vápníku a kreatininu v moči ( $U\text{-Ca}/U\text{-krea}$ ) ve skupinách velmi nedonošených (S1,  $n=32$ , 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S2,  $n=22$ , 4 s PDA, 18 bez PDA). 119

**Obrázek 15a:** Koncentrace urea v séru ( $S\text{-urea}_{max}$ ) a kreatininu v séru ( $S\text{-krea}_{max}$ ) u novorozenců narozených před 34. GT S<sub>1</sub> ( $n=32$ ) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA). 120

**Obrázek 15b:** Clearance gentamicinu odhadnutá po první dávce ( $Cl_{Ge1}$ ) a koncentrace urea ( $S\text{-urea}_{max}$ ) ve skupině novorozenců narozených před 34. GT S<sub>1</sub> ( $n=32$ ) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA). 121

**Obrázek 16:** Hodnoty plochy pod křivkou plazmatická koncentrace-čas (AUC) v intervalu mezi první a druhou dávkou gentamicinu ve skupinách velmi nedonošených (S1,  $n=32$ , 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců (S2,  $n=22$ , 4 s PDA, 18 bez PDA). 122

## Seznam tabulek

**Tabulka 1:** Základní FK parametry v praxi nejčastěji používaných AMG u dospělých. 19

**Tabulka 2:** Základní FK parametry v praxi nejčastěji používaných AMG u novorozenců. 20

**Tabulka 3:** Obecná doporučení pro cílové rozmezí vrcholové  $C_{peak}$  ( $C_{max}$ ) a údolní  $C_{trough}$  Ge v plazmě u dospělých (Winter 2010). 24

**Tabulka 4:** Doporučení pro cílové rozmezí vrcholové  $C_{peak}$  a údolní  $C_{trough}$  Ge v plazmě u novorozenců (Young *et al*, 2011). 25

**Tabulka 5:** Doporučení pro dávkování Ge u novorozenců v prvním měsíci života (Young *et al*, 2011). 31

**Tabulka 6:** Přehled publikací k problematice: časná nefrotoxicita u novorozenců léčených AMG (Ge). 41

**Tabulka 7:** Přehled publikací k problematice: pozdní nefrotoxicita (nefrokalcinóza) u novorozenců. 42

**Tabulka 8:** Přehled publikací k problematice: ototoxicita u novorozenců léčených AMG (Ge). 46

**Tabulka 9a:** Schwartzova konstanta  $k$  pro odhad clearance kreatininu ( $CL\text{-krea}$ ) u novorozenců a u dětí (podle Schwartze 2007). 52

<b>Tabulka 9b:</b> Inulinová clearance u zdravých donošených a nedonošených novorozenců, význam postnatální věku (podle van den Anker 1995).	53
<b>Tabulka 10a:</b> Hodnocení akutního renálního selhání (ARF) u dětí podle RIFLE (acute renal silure in critically ill - end stage criteria); (podle Mehta <i>et al</i> , 2007, Askenazi <i>et al</i> , 2011).	58
<b>Tabulka 10b:</b> Hodnocení akutního renálního selhání (ARF) u novorozence (podle Mehta <i>et al</i> , 2007, Askenazi <i>et al</i> , 2011, Korálkar <i>et al</i> , 2011).	58
<b>Tabulka 11 :</b> Identifikace klinických charakteristik multiorgánové dysfunkce - vybraná kritéria MODS u novorozence (Goldstein 2005).	61
<b>Tabulka 12:</b> Hodnocení adaptace novorozence po porodu - Apgar skóre (podle Apgar 1953).	68
<b>Tabulka 13:</b> Algoritmus sledování parametrů časně a pozdní tolerability léčby na JIRP KDDL VFN a I. LFUK v Praze.	75
<b>Tabulka 14a:</b> Rozdělení finální kohorty novorozenců do tří skupin ( $S_{1,2,3}$ ) podle gestačního věku (GV), (n=108/129).	84
<b>Tabulka 14b :</b> Rozdělení souboru novorozenců (n=108/129) do tří skupin ( $S_{1,2,3}$ ) podle gestačního věku (GV) a komorbidit (PDA, PA, HT).	84
<b>Tabulka 15:</b> Demografická charakteristika a komorbidity v souboru nedonošených novorozenců (n=54) rozdělených podle GV (Martínková <i>et al</i> , 2010).	85
<b>Tabulka 16:</b> Demografická charakteristika a komorbidity v souboru donošených ( $S_3$ ) novorozenců (n=54) podle GV.	87
<b>Tabulka 17:</b> Výsledky pozitivních hemokultur a vyšetření minimální inhibiční koncentrace - MIC (mg/l) podle citlivosti Ge (n=108).	91
<b>Tabulka 18:</b> Dávkování gentamicinu, plazmatické koncentrace a odhad PK parametrů po první standardní dávce Ge 4 mg/kg, nedonošeným novorozencům (n=54) rozdělených podle GV a perzistujícího ductus arteriosus (PDA).	95
<b>Tabulka 19:</b> Kineticky řízená úprava dávkování gentamicinu v souboru nedonošených ( $S_1$ a $S_2$ ) rozdělených podle perzistujícího ductus arteriosus (PDA).	96
<b>Tabulka 20:</b> $C_{peak,4}$ stanovované 1 hod po startu čtvrté i.v. infúze gentamicinu a $C_{trough,3}$ hodnocené ve vztahu k doporučenému terapeutickému rozsahu 5-10 mg/l ( $C_{peak,4}$ ) a 0,5-2,0 mg/l ( $C_{trough,3}$ ) u nedonošených novorozenců rozdělených podle GV a perzistujícího ductus arteriosus (PDA) a bez perzistujícího ductus arteriosus (non-PDA).	98
<b>Tabulka 21:</b> Odhad PK parametrů gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg, u novorozenců v souboru (n=108) rozdělených podle gestačního věku (GV).	99
<b>Tabulka 22:</b> Kineticky řízená léčba v souboru septických novorozenců (n=108) rozdělených podle GV a perzistujícího ductus arteriosus (PDA) a bezPDA (non-PDA).	101

**Tabulka 23:** Úspěšnost (%) kineticky řízené léčby a úpravy dávkování gentamicinu hodnocená ve vztahu k doporučenému terapeutickému rozsahu 6 -10 mg/l<sup>&</sup> ( $C_{\text{peak},4}$ ) a 0,5 -2,0 mg/l ( $C_{\text{trough},3}$ ) v souboru nedonošených  $S_1$  (n=32), mírně nedonošených  $S_2$  (n= 22) a donošených novorozenců  $S_3$  (n=54). 102

**Tabulka 24.** Dávkování gentamicinu, plazmatické koncentrace a odhad PK parametrů Ge po první standardní dávce 4 mg/kg, donošených novorozenců rozdělených podle léčby s hypotermií (HT) a bez hypotermie (non-HT), perinatální asfyxie (PA) a bez PA (non-PA). 103

**Tabulka 25:** Suspektní retence tekutin (0-24h) ml/kg<sup>24 h</sup> po první dávce gentamicinu a v následujících dnech léčby u novorozenců se sepsí. 111

**Tabulka 26:** Koncentrace kreatininu (S-krea) a močoviny (S-urea) v séru ve skupinách velmi nedonošených ( $S_1$ , n=32, 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců ( $S_2$ , n=22, 4 s PDA, 18 bez PDA). 116

**Tabulka 27:** Výsledky biochemických analýz moči. Hodnocení frakční exkrece sodíku (FE-Na) a hořčíku (FE-Mg) ve skupinách velmi nedonošených ( $S_1$ , n=32, 18 s PDA, 14 bez PDA) a mírně nedonošených novorozenců ( $S_2$ , n=22, 4 s PDA, 18 bez PDA). 117

**Tabulka 28:** Srovnávací analýza (studie vs literatura) pro PK parametry Ge v prvním týdnu života. 129

**Tabulka 29:** Srovnávací analýza (studie vs literatura) pro PK parametry Ge v prvním týdnu života u novorozenců s PDA. 131

**Tabulka 30:** Srovnávací analýza (studie vs literatura) pro PK parametry Ge v prvním týdnu života u novorozenců s PA a /bez řízené celotělové hypotermie. 132

## Seznam schémat

<b>Schéma 1:</b>	Vliv sepse na PK parametry a Cpl AMG (Ge).	63
<b>Schéma 2:</b>	Vliv PDA na PK parametry a Cpl AMG (Ge).	66
<b>Schéma 3:</b>	Vliv PA na PK parametry a Cpl AMG (Ge).	69
<b>Schéma 4:</b>	Vliv HT na PK parametry a Cpl AMG (Ge).	70
<b>Schéma 5a:</b>	Novorozenci zařazení do prospektivní studie v rámci projektu IGA (N=129).	74
<b>Schéma 5b:</b>	Novorozenci s kompletně zpracovanými daty v rámci projektu IGA (N=129).	74
<b>Schéma 6:</b>	Novorozenci zařazení do follow-up v rámci projektu IGA (N=108).	74
<b>Schéma 7:</b>	Různé fáze sledování časné tolerability léčby na JIRP KDDL VFN a I. LFUK.	74

## **8.6 Příloha - adresy dalších spoluautorů a spolupracovníků (Iniciativa czech-pharm net 2012)**

### Jednotka intenzivní a resuscitační péče

Klinika dětského a dorostového lékařství

1. LF UK a VFN Praha

Ke Karlovu 2

12808 Praha 2

Mgr. Martina Bašková, staniční sestra

Vedoucí oddělení: MUDr. Václav Vobruba, PhD

### Klinická mikrobiologie a ATB centrum

1. LF UK a VFN Praha

Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

Ke Karlovu 2

12808 Praha 2

Prim. Mudr. Václava Adámková

MUDr. Renáta Čermáková, MUDr. Lenka Kupidlovská, MUDr. Jana Kudláčková

Prim. RNDr. Hana Benáková, MBA, LP zástupce

Ing Drahomíra Springer, RNDr. Jana Barcalová vedoucí oddělení

Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

### Farmakologický ústav

1.LF UK a VFN Praha

Albertov 4

128 00 Praha 2

Přednosta: Prof. MUDr. Ondřej Slanař, PhD

Prof. MUDr. František Perlík, DrSc. prof. Dr. Hassan Farghali, DrSc.

doc. MUDr. Dagmar Lincová, CSc., sekretářka paní Lenka Lišková

### Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Na Bojišti 1,

128 08 Praha 2

Předseda: MUDr. Josef Šedivý CSc.

## 8.7 Příloha – původní vědecké práce

**POKORNÁ P., ZÁHORA J., VOBRUBA V., ČERNÁ O., SRNSKÝ P., LORENČÍK D., KLEMENT P., BLAŽKOVÁ L., MARTÍNKOVÁ J., CHLÁDEK J.** Akutní a pozdní nežádoucí účinky léčby septických nedonošených novorozenců gentamicinem v prvním týdnu života - otevřená prospektivní studie (část II), přijato do tisku. Čs. - slov. Pediatrie 2014.

**POKORNÁ P., ZÁHORA J., CHLÁDEK J. et al.** Kineticky řízená léčba gentamicinem u kriticky nemocných septických nedonošených novorozenců v prvním týdnu života – otevřená prospektivní studie (část I). Čes.-slov. Pediat. 2013; 68 (4): s. 219-233.

**MARTÍNKOVÁ J., POKORNÁ P., ZÁHORA J., et al.** Tolerability and outcomes of kinetically guided therapy with gentamicin in critically ill neonates during the first week of life: An open-label, prospective study. Clin. Ther. 2010; 32 (14): s. 2400-2414