

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



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

Pavla Pokorná

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: *Lékařská farmakologie*

Hradec Králové

2014

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu vyššího ročníku (4/9) na Ústavu Farmakologie Lékařské fakulty UK 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*

Tato práce vznikla za podpory grantů: IGA MZ 1A 8671-5/05, RVO VFN 64165/2012, PRVOUK P37/09 a EudraCT number: 2005-002723-13.

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).

Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu *Lékařská farmakologie*

OBSAH

1.	SOUHRN	4
2.	SUMMARY	5
3.	ÚVOD DO PROBLEMATIKY	6
4.	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	9
5.	MATERIÁL A METODIKA	10
	5.1 SOUBOR NEMOCNÝCH	10
	5.2 TERAPEUTICKÝ REŽIM	10
	5.3 DÁVKOVÁNÍ PODLE FARMAKOKINETICKÉHO PRINCIPU	10
	5.4 KOMORBIDITY A JEJICH HODNOCENÍ	11
	5.5 HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI LÉČBY	11
	5.6 STATISTICKÁ ANALÝZA	12
6.	VÝSLEDKY	13
	6.1 SOUBOR NEMOCNÝCH	13
	6.2 KINETICKY ŘÍZENÁ LÉČBA	13
	6.3 KOMORBIDITY A JEJICH VLIV NA FARMAKOKINETIKU	16
	6.4 BEZPEČNOST LÉČBY	18
7.	DISKUZE	20
	7.1 KINETICKY ŘÍZENÁ LÉČBA GENTAMICINEM	20
	7.2 KOVARIÁTY PK/PD GENTAMICINU	20
	7.3 BEZPEČNOST LÉČBY	21
8.	ZÁVĚRY	23
9.	LITERATURA	24
10.	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY	28
11.	SEZNAM ZKRATEK	29

1. SOUHRN

Gentamicin (Ge) je aminoglykosidové antibiotikum často používané u novorozenců v léčbě sepse nejčastěji v kombinaci s betalaktamovými antibiotiky. Disertační práce se v první části věnuje kineticky řízené léčbě a vlivu kovariát na farmakokinetiku Ge. Druhá část práce analyzuje časné a pozdní nežádoucí účinky léčby.

Otevřené prospektivní studie se účastnili novorozenci (n=108) v kritickém stavu, kteří byli léčeni Ge v průběhu 10 dnů po narození. Primární cíl byl provést farmakokinetickou studii včetně individualizace dávkování po první dávce Ge, studovat vliv kovariát (tělesná hmotnost, gestační věk-GA, retence tekutin, perzistující ductus arteriosus-PDA, postnatální věk, terapeutická hypotermie-HT) na farmakokinetiku a vyhodnotit úspěšnost dosažení cílových terapeutických koncentrací. Fitováním parametrů dvoukompartimentového byly odhadnuty individuální farmakokinetické parametry Ge po první dávce distribuční objem (Vd_1) a clearance (CL_1). Nedonošení (N=52) byli rozdělení podle GV a přítomnosti PDA do čtyř skupin ($S_{1-PDA}=18$, $S_{1-nonPDA}=14$, $S_{2PDA}=4$ a $S_{2-nonPDA}=18$). U velmi nedonošených (S_1) ve srovnání s mírně nedonošenými (S_2) byl Vd_1 vyšší ($p=0,032$) a CL_1 nižší ($p=0,016$). Hodnota CL_1 byla u nedonošených novorozenců s PDA významně nižší než u novorozenců bez PDA ($p<0,0001$). Iničiální standardní dávkování Ge bylo nutné upravit u 46/52 nedonošených (88%). Donošené novorozence (S_3 , n=54) charakterizoval menší Vd_1 ve srovnání se skupinami S_1 a S_2 ($p=0,005$). Hodnota CL_1 byla naopak významně vyšší ($p<0,05$). Donošení novorozenci léčení hypotermií měli nižší CL_1 ($p<0,01$) i Vd_1 ($p<0,05$). Úprava iničiálního standardního dávkování Ge byla potřebná u 22/54 (41%) donošených novorozenců.

Výskyt glomerulární dysfunkce byl vyšší ve skupině S_1 ve srovnání se skupinou S_2 jak do 7. dne od zahájení léčby (16/32 vs. 4/22; $p<0,05$). Koncentrace kreatininu a močoviny a frakční exkrece sodíku se zvyšovaly s klesajícím GA ($P<0,001$), zatímco PDA je neovlivnil. Během podávání Ge došlo ke zvýšení poměru koncentrací vápníku a kreatininu v moči a frakční exkrece hořčíku (2 až 7krát, $P<0,01$) ve všech skupinách. Korelace mezi sledovanými parametry a koncentrací GE byly netěsné. Nefrokalcinóza byla prokázána pouze u 2 ze 46 vyšetřených dětí a kochleární toxicita se nevyskytla.

Renální dysfunkce nedonošených novorozenců je většinou relativně mírného stupně a přechodná. Vlivem Ge dochází k vzestupu exkrece vápníku do moči, což se spolu s dalšími faktory podílí na zvýšeném riziku nefrokalcinózy. Periodické vyšetřování parametrů renální funkce je u předčasně narozených dětí důležité, protože u některých se může rozvinout chronické poškození ledvin.

2. SUMMARY

Gentamicin (Ge) belongs to the group of aminoglycoside antibiotics frequently used in the treatment of neonates with sepsis in combination with betalactams. The first part of the dissertation investigates a kinetically guided therapy with gentamicin (Ge) and the impact of covariates on pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) while the second part describes the tolerability of treatment.

This open-label, prospective study included preterm and term neonates (n=108) who experienced critically illness during the first week of life and were treated with Ge and admitted to the neonatal intensive care unit. The primary goal of the study was to perform a pharmacokinetic study after the first dose of Ge. The influence of covariates on PK was analyzed (body weight, gestational age-GA, fluid retention, perzistent ductus arteriosus-PDA, postnatal age, therapeutic hypothermia-HT) as well as the success rate in the achivement of target therapeutic concentrations in the first week of pharmacotherapy. Fitting of the parameters of two-compartment model to the four plasma concentrations of Ge (C_{plGe}) concentrations after the first dose was used to estimate individual PK of Ge: distribution volume (Vd_1) and clearance (CL_1). Neonates were stratified into four groups according to GA and the presence of a PDA ($S_{1-PDA}=18$, $S_{1-nonPDA}=14$, $S_{2PDA}=4$ a $S_{2-nonPDA}=18$). In very preterm nonates, a larger Vd_1 , ($p = 0.032$) was foun which corresponded to a lower value of $C_{peak,1}$. The CL_1 was significantly reduced in very preterm eonates as compared to moderately preterm neonates ($p=0.016$). The initial standard dose was individualized in 46/54 (85%) of preterm neonates. The impact of PDA was documented in very preterm treated for PDA with ibuprofen. The CL_1 was significantly reduced in very preterm neonates with PDA in omparison to those without PDA ($p < 0.0001$). In term neonates, a reduced Vd_1 was found in comparison with a premature groups S_1 and S_2 ($p= 0.005$) and, CL_1 was significantly higher in S_3 compared to S_1 and S_2 groups ($p < 0.05$). The impact of PA and HT was shown in the group S_3 where boh the CL_1 ($p = 0.009$) and Vd_1 ($p < 0,05$) were significantly reduced.

The proportion of neonates with glomerular dysfunction was higher in the group S_1 than S_2 (16/32 vs. 4/22; $p < 0.05$). Serum concentrations of creatinine and urea and fractional sodium excretion in urine raised with decreasing GA ($P < 0.001$), whereas PDA exerted no influence. In all four groups, pharmacotherapy with Ge resulted in the elevation of the ratio of calcium to creatinine urinary concentrations and of the fractional urinary excretion of magnesium (2- to 7-fold, $P < 0.01$). The correlation between the biochemical parameters under the study and Ge concentrations were weak. Nephrocalcinosis was detected in two out of 46 children undergoing sonography and cochlear toxicity was absent.

Acute renal dysfunction is relatively modest and transient in most of premature neonates treated in the intensive care unit. Pharmacotherapy with Ge results, among other effects, in the increase of calcium excretion in urine. This hypercalciuric adverse effect contributes to other risk factors for nephrocalcinosis. Long-term follow-up of kidney function seems warranted because chronic renal dysfunction can develop in a minority of children.

3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Gentamicin (Ge) je aminoglykosidové antibiotikum široce používané u novorozenců v léčbě sepse nejčastěji v kombinaci s betalaktámovými antibiotiky (Barriere 1992, Edwards 2002, Metzger 2009). Účinnost a bezpečnost léčby závisí na plazmatických koncentracích (Cpl) gentamicinu více než na samotné dávce (Garcia, 2004). Doporučovaný terapeutický rozsah plazmatických koncentrací (terapeutické okno) je jak z hlediska účinnosti antibiotické léčby (baktericidie), tak z hlediska bezpečnosti léčby (**ototoxicita a nefrotoxicita**) vymezen plazmatickými koncentracemi Cpeak – Ctrough. Definice pro vrcholové (Cpeak) a údolní (Ctrough) koncentrace AMG (Ge) v plazmě (Cpl):

- Cpeak (vrcholová Cpl) tj. 1 hod po startu 30min i. v. infúze antibiotika (Ge)
- Ctrough (údolní Cpl) tj. 0,5 hod před zahájením následující i. v. infúze antibiotika (Ge)

Farmakokinetika (FK) aminoglykosidových antibiotik. Farmakokinetika aminoglykosidů je v literatuře dobře popsána (Baylis *et al*, 1977). Aminoglykosidy (AMG) nepodléhají absorpci z gastrointestinálního systému. Do organismu se AMG podávají parenterálně. U pacientů v kritickém stavu, kdy není zajištěna dostatečná perfúze svalů pro absorpci po intramuskulární (i.m.) aplikaci, jsou AMG podávány vždy intravenózně (i.v.). (Chambers *et al*, 1988). Aminoglykosidy (AMG) se po i.v. podání distribuují v metabolicky nezměněné formě do intravaskulární tekutiny, přecházejí extravaskulárně do intersticiální tekutiny a do „třetího prostoru“: např. do pleurální, perikardiální, peritonální a synoviální tekutiny. Nedistribuují se intracelulárně. Distribuční objem gentamicinu (VdGe), vyjádřený jako objem normalizovaný na kg hmotnosti ($Vd_{Ge} = l/kg$), je u novorozence větší ve srovnání s Vd_{Ge} starších dětí a liší se i uvnitř populace novorozenců podle GV, je měnlivý podle klinického stavu (sepse) a případné doprovodné léčby (Thomson *et al* 1988, Jensen *et al*, 1992). Např. u novorozence s $GV \leq 33$ GT (gestační týden) se hodnota Vd_{Ge} pohybuje obvykle v rozmezí 0,597- 0,610 l/kg, u donošených s $GV \geq 37$ GT je hodnota nižší 0,410 - 0,510 l/kg (Watterberg *et al*, 1987). Vyšší hodnota Vd_{Ge} u novorozenců je doporučením pro vyšší iniciační dávku Ge (4 - 5 mg/kg i.v.) ve srovnání se starší populací. AMG (gentamicin) se z těla eliminují v nezměněné formě renální cestou - glomerulární filtrací (Schentag *et al*, 1977). Menší frakce z podané dávky se v proximálním tubulu reabsorbují. K reabsorpci využívá systém pro zpětné vychytání tzv. bazických oligopeptidů v buňkách proximálního tubulu a systém receptorů megalinu (Smith *et al*, 1980). 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 (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 delší biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) aminoglykosidů eliminovaných převážně ledvinami (de Hoog *et al*, 2002, van den Anker *et al*, 1995). U novorozence $GV \leq 33$ GT (gestační týden) dosahuje CL_{Ge} hodnot 0,38 - 0,75 ml/min.kg⁻¹ (Nakae *et al*, 1988) a $t_{1/2}$ se pohybuje v rozmezí 8-13 h, zatímco u donošených s $GV \geq 37$ GT je průměrná hodnota clearance gentamicinu (CL_{Ge}) = 0,78 - 1,15 ml/min.kg⁻¹ a biologický poločas ($t_{1/2}$) = 2 - 6,4 h (Izquierdo *et al*, 1992). Nízká hodnota CL_{Ge} u novorozence vyžaduje v praxi úpravy dávkování: prodloužení intervalu mezi dávkami gentamicinu (na 24 - 48 hodin), snížení dávky, event. kombinaci obou.

Farmakodynamika (FD) aminoglykosidových antibiotik. Aminoglykosidová antibiotika (amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin) jsou antibiotika používána v léčbě sepse novorozenců hlavně pro jejich rychlý baktericidní účinek na poměrně široké mikrobiální spektrum, zejména gram-negativní a některé gram-pozitivní bakterie. Mechanismus účinku aminoglykosidových antibiotik není zcela objasněn a spočívá v inhibici syntézy bílkovin, která vzniká zásahem na různých místech ribosomu. Aminoglykosidy se vážou ireversibilně na receptor umístěný na 30S podjednotce a blokují vazbu amino-acyl-tRNA na akceptorovém komplexu mRNA s ribosomem. 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 (Haalsey *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). Mezi časté patogeny pozdní sepse patří *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Pseudomonas species* aj. Aminoglykosidy jsou nejčastěji kombinovány s ampicilinem nebo ampicilinem/sulbactamem z důvodů synergického baktericidního účinku a z důvodů prevence resistance při stoupající primární rezistenci *Escherichia coli* k ampicilinu (16% kmenů). Antibakteriální účinek aminoglykosidů je charakterizován: rychlou baktericidií (schopnost bakterie usmrtit) a bakteriostázou („postantibiotický efekt“ - PAE). PAE trvá 6-8 hodin od okamžiku, kdy plazmatická koncentrace klesne pod baktericidní koncentraci (přibližně < 0,5 mg/l). Baktericidní účinek gentamicinu není determinován pouze Cpl, ale závisí také na vztahu Cpeak/MIC (minimální inhibiční koncentrace). Nejvyšší incidence odpovědi se dostaví, dosahuje-li Cpeak 8-12ti násobku MIC testované bakterie (Moore 1984, Moore *et al*, 1984 a Moore 1987). Údolní plazmatická koncentrace Ctrough určuje bezpečnost antibiotika. Pro gentamicin je obecně doporučené Ctrough ≤ 2 mg/l. Doba léčby sepse je individualizována podle identifikace bakteriálního původce, klinických symptomů a výsledků laboratorních vyšetření. Léčba sepse trvá obvykle 6 - 10 dnů.

Mezi hlavní nežádoucí (a toxické) účinky aminoglykosidů patří nefrotoxicita (albuminurie, cylindriurie, proteinurie a zvýšení nebilkovinného dusíku), ototoxicita (závratě, točení, hlavy, zvonění v uších, poruchy sluchu až hluchota), kurareformní účinky (neuromuskulární blokáda, útlum dýchání), purpura, horečka, alergické projevy, ospalost, nauzea, změny v krevním obrazu a biochemických testech (anémie, granulocytopenie, trombocytopenie, zvýšení S-ALT, S-AST, hyperbilirubinémie) a změny krevního tlaku.

Nefrotoxicita aminoglykosidových antibiotik. Nefrotoxicita gentamicinu je dána kumulací léčiva v buňkách proximálního tubulu (Arronoff *et al*, 1983, Smith 1983). Následuje zvýšení exkrece některých enzymů proximálního tubulu (Patel *et al*, 1975) do moče - např. β2 mikroglobulinu. Za několik dnů dochází ke zhoršení glomerulární funkce, která se projeví nejčastěji formou tzv. non - oligurického renálního selhání. Manifestuje se proteinurií, cylindriurií, přítomností hyalinních a granulačních válců v moči a elevací hodnot S-kreatininu. Pokud stav progreduje, dojde ke snížení citlivosti distálního nefronu na účinek antidiuretického hormonu (Appel 1990) a k akutní tubulární nekróze. Následuje další zvýšení S-kreatininu, pokles koncentrace S-kalia, S-kalcia a případný pokles koncentrace S-magnézia. Protože buňky proximálního tubulu mají dobrou regenerační schopnost, je nefrotoxicita v akutní fázi reversibilní. Jako pozdní nefrotoxicita je uváděna nefrokalcinóza (Kist van Holte *et al*, 2007, Schell-Feith 2003 a 2006, Hufnagle *et al*, 1982, Hoppe 2002).

Nefrotoxicita se u dětí a novorozenců hodnotí časně jako primární nefrotoxicita (↑ S-kreatininu, ↓ clearance endogenního kreatininu) nebo sekundární nefrotoxicita (změny renálních tubulárních funkcí: ↑ EF-Na, ↑ EF-K, ↑ EF-P, ↑ EF-Ca, ↑ EF-Mg, ↑ EF-KM (exkreční frakce kyseliny močové), ↑ U-Ca/U-kreatininu a zvýšení koncentrace močových biomarkerů např. retinol-vázající proteinu, β2 mikroglobulinu, mikroalbuminu, aktivity N-acetyl-β D glukosaminidázy aj. (Giapros *et al*, 2003). Za poz n í nefrotoxicitou u novorozence a v pozdějším věku se považuje nefrokalcinóza (NK), která se vyvíjí následkem hyperkalciurie při léčbě aminoglykosidy (Contopoulos-Ioannidis *et al*, 2004, Narendra *et al*, 2001, Cranefield *et al*, 2004) K potvrzení nebo vyloučení diagnózy NK se provádí sonografické vyšetření ledvin a opakuje se do věku 5-7 let od ukončení léčby z důvodů rizika chronického renálního postižení (Porter 2006). Incidence NK je uváděna v širokém rozmezí 17 - 64 % kriticky nemocných novorozenců (Narendra 2001). U 75 % novorozenců s NK je v literatuře popsána úplná úprava sonografického nálezu k normě (Porter 2006). V etiologii NK jsou zvažovány tyto faktory: léčba furosemidem a hyperkalciurie (Jacinto 1988, Drowning 1992), kortikosteroidy, xantiny (Kamitskuka 1995, Zanardo 1995), nezralost a nízká porodní hmotnost (Jacinto 1988, Saarela 1999). Mezi rizikové faktory 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 ml /kg.hod⁻¹), nízká průměrná produkce moči (<24 ml/kg.den⁻¹), nízké průměrné hodnoty pH (pH < 7,3), (Schell-Feith 2000) a aminoglykosidy (Contopoulos-Ioannidis 2004).

Ototoxicita aminoglykosidových antibiotik. Ototoxicita je až v 50% ireversibilní a má dvě složky - vestibulární a kochleární. Příčinou toxicity je přítomnost aminoglykosidů v endolymfě a perilymfě vnitřního ucha a následná destrukce (apoptóza) vestibulárních a kochleárních buněk. K monitorování *kochleární* ototoxicity se používají audiometrické metody (metoda otoakustické emise /OAE/ u novorozenců a kojenců, sluchové evokované potenciály u starších dětí). Vyšetření *vestibulární* funkce (klinické pozorování a vestibulární funkční testy u větších dětí - tyto testy vyžadují spolupráci dítěte) se u novorozence nepoužívá. Metoda otoakustické emise je screeningová metoda indikovaná časně po ukončení léčby aminoglykosidovými antibiotiky. Vyšetření se opakuje během prvního roku za účelem potvrzení nebo vyloučení poruchy sluchu a případné korekce poruchy sluchu. Incidence ototoxicity v dětské populaci je po podání aminoglykosidů 2,3 % (při vyšetření kochleární funkce), vestibulární dysfunkce nebyla v dětské populaci popsána (Contopoulos-Ioannidis 2004), zatímco u dospělých až v 5% (Roth 2008).

Neuromuskulární toxicita u dětí a novorozence. Neuromuskulární blokáda jako projev toxicity při léčbě aminoglykosidy nebyla u novorozenců popsána.

Dávkování gentamicinu u novorozence. Dávkování je doporučeno podle farmakokinetického principu dávkování: tj. podle gestačního věku (GV v týdnech) a podle hmotnosti (dávka v mg/kg). U novorozenců narozených před 34. GT (gestační týden) je doporučeno dávkování 4,0 – 5,0 mg/kg i.v. po 48 hodinách. U novorozenců gestačně starších – narozených mezi 34-38 GT je doporučeno dávkování po 36 hodinách. Pro účely naší práce byli novorozenci narození před 34. GT označeni jako velmi nedonošení, novorozenci narození mezi 34. a 38. GT jako mírně nedonošení. U zralých (donošených) novorozenců bez asfyxie (≥ 38 GT) je rychlost dávkování po 24 hodinách. Prodloužený interval dávkování (48 hodin) je také doporučený u zralých (donošených) novorozenců po perinatální asfyxii (podle kritérií American Academy of Pediatrics - AAP 1996).

Kovariáty farmakokinetiky/farmakodynamiky (PK/PD) aminoglykosidů (Ge):

Vliv maturace: Vd_{Ge} se mění (klesá) 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 (stoupá) na gestačním a postnatálním věku (Izquierdo 1992), zrychluje se s postnatálním věkem a je predikována porodní hmotností a maturací (viz výše). Tato koncepce je základem vývojové farmakologie (z angl. developmental pharmacology) je shrnuta autory v publikaci (Kearns *et al*, 2003).

Vliv seps a multiorgánové dysfunkce. Obecně mohou uvedené patofyziologické změny v sepsi vést ke zvětšení distribučního objemu a snížení eliminace léčiv (Ge). Následkem toho mohou být plazmatické koncentrace antibiotika mimo doporučené terapeutické rozmezí a vrcholové plazmatické koncentrace C_{peak} jsou nedostatečně nízké, což má za následek selhání léčby (Moore 1984) a zvýšení mortality u septických pacientů. U novorozenců je v literatuře popsáno zvětšení Vd_{Ge} o 14% z výchozí hodnoty, tedy méně než je u dospělých v sepsi. Současně byl studován vztah mezi C_{peak} a s dobou podání infúze Ge (Lingvall 2005). Prodloužení doby infúze antibiotika (Ge) nad současné doporučení (30 min) nevedlo k optimalizaci hodnot C_{peak} (Lingvall 2005). Podle dostupné literatury byl vzestup Vd dokumentován ve většině studií, zatímco pokles CL u poloviny studií zabývajících se problematikou u novorozenců (Thomson 2003, Yeaffe 1992, Waterberg 1989, Ohler 2000, Avent 2002, Lingvall 2005, Di Cenzo 2003, Stickland 2001, Lunhdergan 1999).

Vliv perzistujícího ductus arteriosus (PDA) a jeho léčby: Perzistující ductus arteriosus (PDA, otevřená Botallova dučej *syn*) je klinicky významný stav vyskytující se u nedonošených novorozenců v prvním týdnu života, dochází ke změnám v proudění krve (zkratování) z aorty do plicnice a tím se mění prokrvení životně důležitých orgánů: zvyšuje se prokrvení plic, rozvíjí se myokardiální dysfunkci a snižuje se prokrvení ledvin. Tento stav vede ke snížení glomerulární filtrace a renální clearance (Ge) a současně dochází ke změnám v distribučním objemu (Tow 2009). K farmakologickému uzávěru PDA se používají nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), mezi které

patří ibuprofen nebo indomethacin. U novorozenců narozených před 34.GT s farmakologicky léčeným perzistujícím ductus arteriosus je v literatuře popsána významně pomalejší $CL_{(AMG, \text{gentamicinu})}$, zatímco $Vd_{(AMG, \text{gentamicinu})}$ se lišil nevýznamně (Tow 2001). Perzistující ductus arteriosus jako kovariáta je 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 aminoglykosidů, resp. gentamicinu (Allegaert 2004, van den Anker 2009, de Cock 2012). Kromě vlivu samotného perzistujícího ductus arteriosus na kinetiku je známo, že samotné podání ibuprofenu snižuje clearance aminoglykosidů a vancomycinu (Alleagert 2007).

Vliv perinatální asfyxie (PA) a její léčby: 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, Helstrom 2005). Pokud je prokázán závažný stupeň hypoxicko-ischemické encefalopatie, je indikací k zahájení léčebné 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). 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 splanchnickým řečištěm. První experimentální práce, která prokázala vliv na zpomalení clearance gentamicinu, je práce (Koren *et al*, 1985), později totéž dokázali autoři (Satas 2000). Dvě práce zabývající se kinetikou gentamicinu u asfyktických hypotermických novorozenců jsou práce autorů (Liu *et al*, 2009, Mark *et al*, 2013, Frymover *et al*, 2013), které upozornily na prodlouženou eliminaci gentamicinu. Vliv celotělové léčebné hypotermie na kinetiku léčiv v experimentu i klinických studiích je popsán autory v přehledovém článku (van den Broek 2010).

4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

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

5. MATERIÁL A METODIKA

5.1 SOUBOR NEMOCNÝCH

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 sepse, suspektní sepse 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 sepse 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 sepse byla definována jako soubor klinických příznaků, charakteristických pro systémovou odpověď na infekci a neprokázané bakteriémie nebo prokázané ≥ 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 sepse se manifestovala během 5-7 dnů po porodu, nejčastěji během prvních 72 hodin, pozdní sepse 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 lůžkách (Alfamedic, Lišov, ČR). Tělesná teplota byla měřena rektálně (kontinuálně nebo intermitentně).

5.2 TERAPEUTICKÝ REŽIM

Gentamicin (Gentamicin inj, 40mg/2ml, Sandoz) byl podáván 30 - min infúzí periferní žílou. Dvě iniciační standardní dávky a první dávkovací interval byly odvozeny z porodní tělesné hmotnosti (PH) a gestačního věku (GV) [19,20]. Gentamicin byl kombinován s ampicilem 50 mg/kg i. v. nebo ampicilem/sulbactamem $75\text{mg/kg}\cdot\text{den}^{-1}$ i. v. každých 12 hod. Dávkování gentamicinu bylo doporučeno podle gestačního věku a podle hmotnosti. 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 iniciační dávkování po 36 hodinách, u donošených novorozenců bez asfyxie ($\text{GV} \geq 38 \text{ GT}$) po 24 hodinách.

5.3 DÁVKOVÁNÍ PODLE FARMAKOKINETICKÉHO PRINCIPU

Podle primárního cíle byla hodnocena individuální kineticky řízená léčba gentamicinem (Ge) na základě stanovených plazmatických koncentrací Ge (C_{pl}) po první dávce (Ge_1). 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). První vzorek pro stanovení vrcholové $C_{\text{peak},1}$ byl odebrán 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 ($C_{\text{trough},1}$). Ge byl stanovován fluorescenční polarizační imunoesejí (TDx Analyzer; Abbott Laboratories, Abbott Park Illinois). Fitováním parametrů 2 - kompartmentového modelu se čtyřmi Cpl gentamicinu po první dávce byly odhadnuty individuální farmakokinetické parametry gentamicinu: distribuční objem (Vd_1) a clearance (Cl_1), a to k simulaci fluktuační Cpl odpovídajících konstantnímu standardnímu dávkování po dobu léčby pomocí počítačového programu MW-Pharm 3.15 (Mediware, Groningen, Holandsko). Cílovými Cpl 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_{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 vyšetřeny.

5.4 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 (viz výše). 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 (viz výše). Oběhové selhání: definované podle klinického stavu (tachykardie $>160/\text{min}$, systémová arteriální hypotenze tj. střední arteriální tlak podle věku novorozence, koncentrace laktátu v krvi ($\geq 2,5 \text{ mmol/l}$) a podle titrované farmakologické léčby (dopamin v dávce $5\mu\text{g/kg/min}$, dobutamin a noradrenalin v jakékoli dávce) po předchozí volumoexpanzi ($\geq 10 \text{ ml/kg}$). Základní monitorované parametry: srdeční frekvence (SF/min), systémový arteriální krevní tlak (TK v mmHg - systolický, diastolický), příjem všech tekutin (ml/kg), výdej moče ($\text{ml/kg}\cdot\text{h}^{-1}$) a rozdíl příjmu a výdeje tekutin ($\text{ml/kg}\cdot\text{den}^{-1}$) 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: $\text{diastolický TK} + \{(\text{systolický TK} - \text{diastolický TK})/2\}$ a dokumentován pro následující intervaly: před podáním první dávky gentamicinu Ge_1 ($_{-24h}Ge_1$), v intervalu 24 h po podání Ge_1 (Ge_{1+24h}), 24 h až 48 h po podání Ge_1 ($Ge_{1+24-48h}$), dále 24 h po podání druhé dávky Ge_2 (Ge_{2+24h}) a 24 h až 48 h po podání Ge_2 ($Ge_{2+24-48h}$). 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 $<1\text{ml/kg/h}$). Další 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 sbírána každou hodinu pomocí permanentně zavedeného močového katetru.

5.5 HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI LÉČBY

Podle sekundárního cíle byly za účelem hodnocení časné a pozdní tolerability léčby sledovány klinické charakteristiky (komorbidity) a biochemické parametry (biomarkery): Renální funkce v časné fázi byly hodnoceny pomocí následujících parametrů: I. podle kritérií syndromu multiorganové 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 iniciační 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), hořčičku (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 hořčičku 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 hořčičku), U-Mg (koncentrace hořčičku v moči); výpočet indexu U-Ca/U-krea (mmol/mmol) podle vzorce U-Ca/U-krea; kde U-Ca (koncentrace vápníku v moči), U-krea (koncentrace kreatininu v moči).

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 Ge_1 ; tj. po dobu 24h předcházejících Ge_1 nebo v den podání Ge_1 ;
- renální funkce fáze II ($\text{Ge}_1\text{-Ge}_4$): mezi první Ge_1 a čtvrtou dávkou Ge_4 ; tj. následující den po podání Ge_1 až v intervalu vymezeném dnem podání Ge_4 ;
- renální funkce fáze III ($> \text{Ge}_4$): po podání čtvrté dávky Ge_4 (konec antibiotické léčby); tj. následující den po podání Ge_4 (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). 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 2).

5.6 STATISTICKÁ ANALÝZA

Pro vyhodnocení dat byly použity standardní statistické metody. 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 časně a pozdní tolerability ve skupinách S_1 a S_2 , případně PDA a non PDA, byl použit dvouvýběrový t-test. V případě, že data nesplnila 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 porovnává průměrnou změnu hladiny konkrétního parametru. Pro analýzu podskupin

byla použita ANOVA pro opakovaná měření, pro analýzu vlivu dopaminu byl použit χ -kvadrát test pro kontingenční tabulky.

6. VÝSLEDKY

6.1 SOUBOR NEMOCNÝCH

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. Pro účely této publikace byli novorozenci narození před 34. GT označeni jako velmi nedonošení, novorozenci narození mezi 34. a 38. GT jako mírně nedonošení (tabulka 1).

Tabulka 1: Rozdělení finální kohorty novorozenců do tří skupin podle gestačního věku

Skupina	Gestační věk (týdny)	Počet novorozenců, n/N (%)
S ₁	< 34	32/108 (30)
S ₂	34-38	22/108 (20)
S ₃	≥ 38	54/108 (50)

Demografické charakteristiky a komorbidity u nedonošených (S₁ a S₂). Významně vyšší incidence vybraných vstupních komorbidit byla zjištěna ve skupině novorozenců narozených před 34. GT (S₁) ve srovnání s nedonošenými z 34. - 38. GT (S₂): 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 časné asfyxie, perinatální asfyxie a intrauterinní růstové retardace (IUGR) byla v obou skupinách relativně nízká. Demografické charakteristiky a komorbidity u donošených (S₃). Ve skupině donošených novorozenců (S₃) byla ve srovnání s nedonošenými novorozenci (S₁ a S₂) 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 S₃ 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.

6.2 KINETICKY ŘIZENÁ LÉČBA

Soubor nedonošených (S₁ a S₂). 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 S₁ (CV=31%), v S₂ (CV=29%). Cílové hodnoty C_{trough,1} < 2mg/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 (Ge₁) 4 mg/kg i.v. během 30 minutové infúze v souboru nedonošených a donošených

novorozenu ukazuje obrázek 1. Kinetické parametry gentamicinu odhadnuté po první standardní dávce gentamicinu umožňují následující závěry. U velmi nedonošených je větší distribuční objem (V_{d1}), ($p=0,032$), 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 ($r=0,37$; $p=0,065$) (tabulka 3a).

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%). Předpověď $C_{peak,4}$ s cílem dosáhnout baktericidní koncentrace v rozsahu 5-10 mg/l, je u velmi nedonošených bez PDA úspěšnější. U velmi nedonošených s PDA je $C_{peak,4} < 5$ mg/l častější. $C_{peak,4} > 10$ mg/l nebyl zjištěn. $C_{trough,3} < 2$ mg/l byl dosažen u všech nedonošených s výjimkou jednoho novorozence (novorozence s PDA). U jednoho novorozence byl $C_{trough,3} = 2$ mg/l. $C_{trough,3} < 0,5$ mg/l se vyskytuje spíše u mírně nedonošených bez PDA.

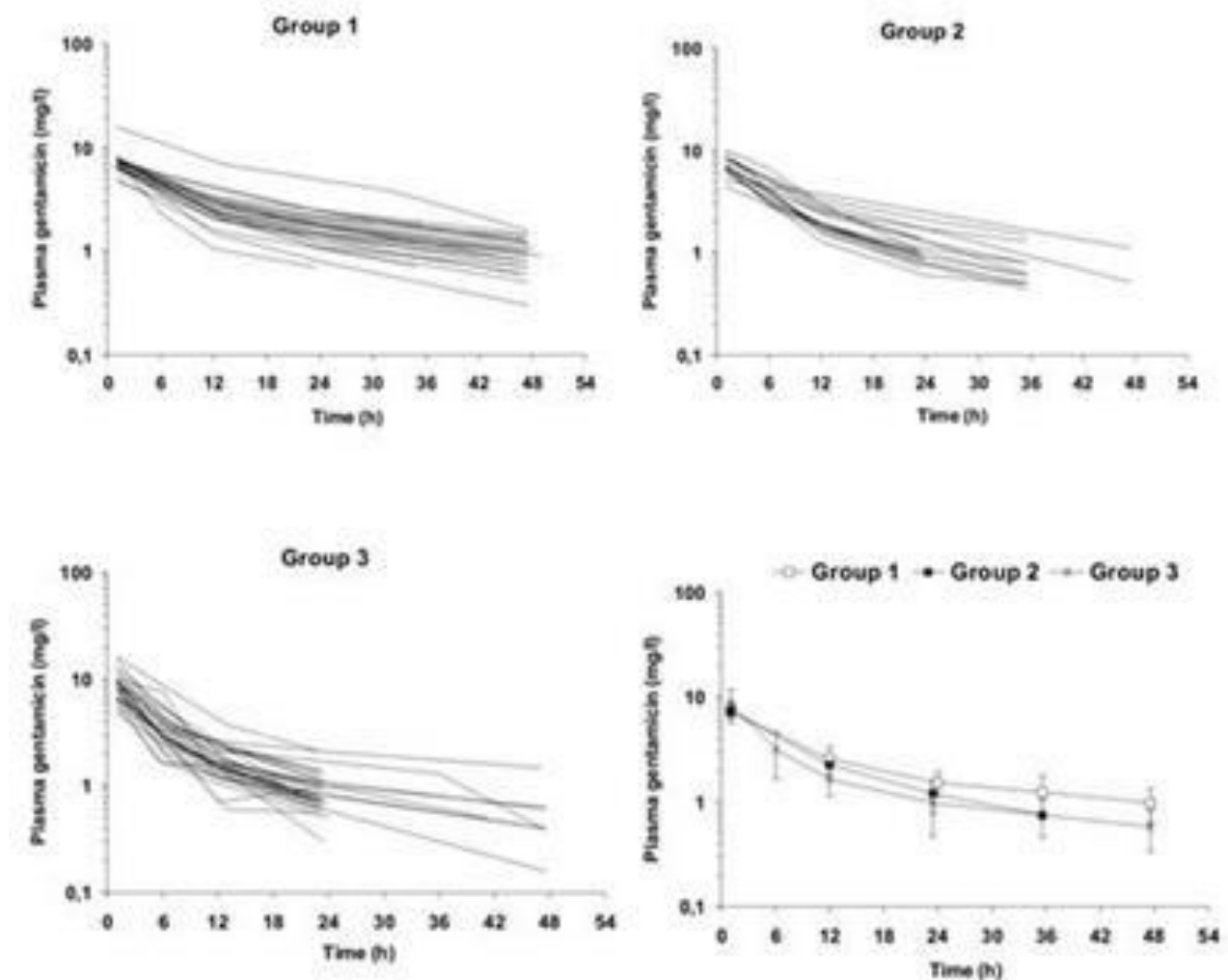
Vliv PDA byl analyzován u obou skupin novorozenců (původně koncipovaných podle GV) dalším rozdělením na podskupiny s perzistujícím ductus arteriosus (PDA) a bez perzistujícího ductus arteriosus (non PDA). $C_{peak,1}$ jeví značnou interindividuální variabilitu, jak u velmi nedonošených s PDA ($CV\%=31\%$), tak u mírně nedonošených bez PDA ($CV\%=29\%$). $C_{trough,1}$ 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 (V_{d1}) je u novorozenců s PDA závislý na GV ale vlastní přítomnost PDA není pro V_{d1} rozhodující.

Soubor donošených novorozenců (S_3). Plazmatické koncentrace gentamicinu po první standardní dávce. Individuální časové profily Cpl gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg i.v. svědčí pro značné rozdíly i ve skupině donošených novorozenců: $C_{peak,1}$ jeví značnou interindividuální variabilitu ($CV\%=29\%$) shodně s novorozenci nedonošenými. Cílové hodnoty $C_{trough,1} < 2$ mg/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 PA. Kinetické parametry gentamicinu odhadnuté po první standardní dávce. U donošených je menší distribuční objem (V_{d1}) ve srovnání se skupinou nedonošených S_1 a S_2 ($p=0,005$), který odpovídá vyšší hodnotě $C_{peak,1}$ při srovnání s velmi nedonošenými S_1 ($p=0,04$). Clearance gentamicinu (CL_1) je u donošených významně rychlejší v S_3 ve srovnání s S_1 a S_2 ($p<0,05$) a $C_{trough,1}$ nižší ve srovnání s nedonošenými ($p=0,03$).

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. 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 $C_{trough,3} \geq 2$ mg/l (novorozence po perinatální asfyxii).

Vliv perinatální asfyxie na plazmatické koncentrace gentamicinu a jeho farmakokinetiku po první standardní dávce. U novorozenců donošených (S_3) je Vd_{Ge1} 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 snížena 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 iniciačního intervalu mezi první a druhou dávkou gentamicinu > 24 hod (tabulka 3b)

Obrázek 1. Individuální plazmatické koncentrace gentamicinu (C_{pl}) po první dávce gentamicinu 4 mg/kg i.v. ve 30 minutové infúzi v souboru novorozenců ($n=108$) rozděleném podle gestačního věku (GV). Symbols: GA-gestational age (gestační věk), group 1, 2 a 3 jsou skupiny S_1 , S_2 a S_3 .



Tabulka 2. Dávkování gentamicinu, plazmatické koncentrace a odhad PK parametrů po první standardní dávce Ge 4 mg/kg, nedonošeným novorozencům (n=54) rozdělených podle GV a PDA.

Parametr	skupina S ₁ (GV < 34 týdnů) N=32/54			skupina S ₂ (GV = 34-38 týdnů) N=22/54		
První dávka Ge ₁ (mg/kg)	4,0			4,0		
Interval mezi Ge ₁ a Ge ₂ (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 _{Ge1} (l/kg)*	0,59 (0,21) ¹	0,56 (0,20) ³	0,63 (0,22) ⁶	0,48 (0,14) ¹	0,42 (0,05) ³	0,50 (0,14) ⁶
CL _{Ge1} (ml/min/kg)*	0,52 (0,25) ²	0,37 (0,15) ^{4, a}	0,70 (0,24) ^a	0,68 (0,23) ²	0,55 (0,16) ⁴	0,72 (0,23)
C _{peak,1} (mg/l)*	6,65 (2,10)	7,10 (2,44)	6,10 (1,45) ⁷	7,47 (1,47)	9,18 (0,91) ^c	7,10 (1,39) ^{7, c}
C _{trough,1} (mg/l)*	1,25 (0,48)	1,46 (0,38) ^{5, b}	0,98 (0,48) ^b	1,10 (0,50)	1,02 (0,21) ⁵	1,11 (0,50)

Statistické testy: S₁ vs S₂: Vd₁ (p=0,032)¹; CL₁ (p=0,016)²; S_{1PDA} vs S_{2PDA}: Vd₁ (p=0,021)³; CL₁ (p=0,050)⁴; C_{trough,1} (p=0,037)⁵; S_{1 non-PDA} vs S_{2 non-PDA}: Vd_{Ge1} (p=0,052); C_{peak,1} (p=0,050)⁷; S_{1PDA} vs S_{1 non-PDA}: CL_{Ge1} (p < 0,0001)^a; C_{trough,1} (p= 0,003)^b; S_{2PDA} vs S_{2 non-PDA}: C_{peak,1} (p=0,01)^c

Tabulka 3. Odhad PK parametrů gentamicinu po první standardní dávce 4 mg/kg, u novorozenců v souboru (n=108) rozdělených podle gestačního věku (GV).

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

Statistické testy: S₁ vs S₂ : Vd_{Ge1} (p=0,005)¹; CL_{Ge1} (p < 0,05)³; C_{trough,1} (p=0,04)⁶; S₁ vs S₃ : Vd_{Ge1} (p=0,005)²; CL_{Ge1} (p < 0,05)⁴; C_{peak,1} (p=0,04)⁵; C_{trough,1} (p=0,03)⁷

6.3 KOMORBIDITY A JEJICH VLIV NA FARMAKOKINETIKU

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:

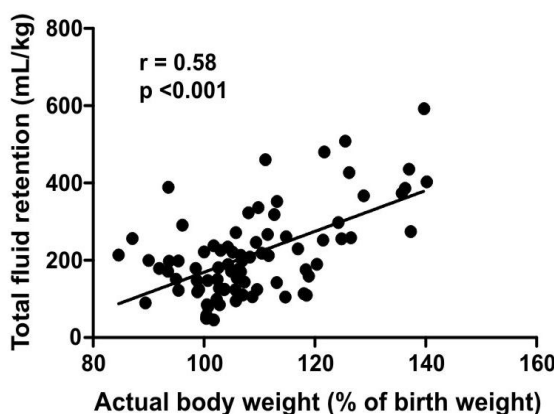
v $S_{1-PDA}=21,7$ mg/kg, v $S_{2-PDA}=20,79$ mg/kg); (NS) a v $S_3=20$ mg/kg s výjimkou větší dávky u jediného extrémně nedonošeného novorozence v $S_{1-PDA}=35,9$ mg/kg, jemuž bylo nutné podávání ibuprofenu opakovat.

Oběhové selhání vyžadující podání dopaminu se projevilo u všech nedonošených ze skupiny S_1 (32/32, 18 s PDA a 14 bez PDA) a u většiny ze skupiny S_2 (18/22, z toho 4 s PDA a 14 bez PDA). Ve skupině S_1 byly před prvním podáním Ge epizody systémové hypotenze (TKstř ≤ 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 S_1-PDA a $S_1-nonPDA$ 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 S_2-PDA a $S_2-nonPDA$ 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 S_2-PDA a $S_1-nonPDA$ srovnatelné 43,3 (5,9) vs. 45,0 (8,1) mmHg.

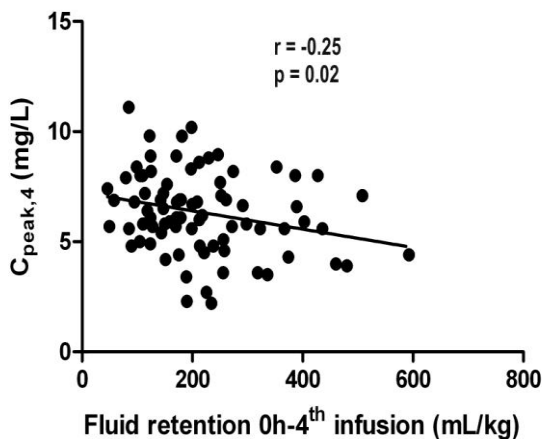
Retence tekutin a změny aktuální hmotnosti. Objem tekutin retinovaný v intervalu 24 h od zahájení (čas 0) první dávky gentamicinu (0-24 h v ml/kg^{24 h}) je významně vyšší ve skupině S_1 vs S_2 ($p=0,001$), významný a vyšší S_1 vs S_3 ($p=0,01$). Objem tekutin retinovaný od dne, kdy byla zahájena antibiotická 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 2) 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.^{24 h}); ($r=-0,37$, $p<0,001$); $C_{peak,4}$ s objemem tekutin retinovaných od zahájení po čtvrtou dávku gentamicinu (0- Ge_4 v ml/kg); ($r=-0,25$, $p=0,02$) (obrázek 2).

Obrázek 2. A/ Vztah mezi retencí tekutin a tělesnou hmotností vztaženou k porodní hmotnosti zjištěný v časném poporodním období (interval mezi 1. a 4. infúzí gentamicinu). B/ Vztah mezi koncentrací $C_{peak,4}$ po 4. infúzi a retencí tekutin v intervalu mezi 1. a 4. infúzí gentamicinu.

A/



B/



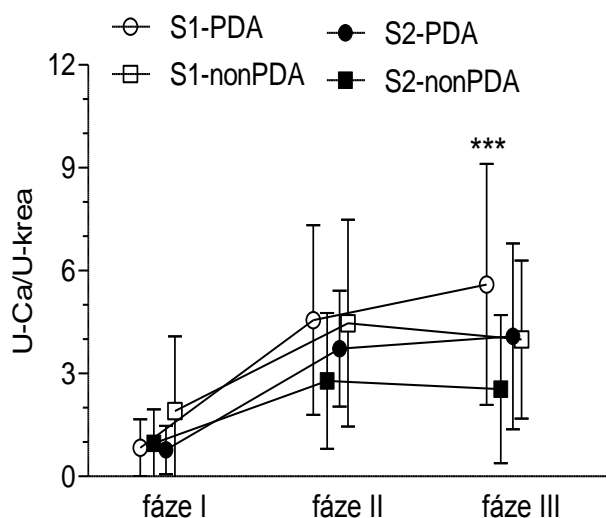
6.4 BEZPEČNOST LÉČBY

Známky časného poškození ledvin. Glomerulární dysfunkce. K oligurii nedošlo u žádného z novorozenců. Koncentrace S-krea ≥ 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 jsou uvedeny v disertační práci. 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 $S_{1\text{-PDA}}$. 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 $C_{\text{trough},3}$ (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 $S_{1\text{-nonPDA}}$ 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 4). 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 exkrece sodíku a hořčíku uvádí následující tabulka (tabulka 5). Poměr koncentrací vápníku a kreatininu v moči (U-Ca/U-krea) ukazuje obrázek 3. 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 $S_{1\text{-PDA}}$. V obou skupinách mírně nedonošených novorozenců (S_2) byly hodnoty nižší než ve skupině $S_{1\text{-PDA}}$, a to ve fázi II i III. Skupiny $S_{1\text{-PDA}}$ a $S_{1\text{-nonPDA}}$ 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 $S_{1\text{-PDA}}$ došlo ve fázích II a III v průměru k 6-7násobnému zvýšení. Ve skupině $S_{1\text{-PDA}}$ rozdíly nedosáhly statistickou významnost pro nízký počet subjektů ($N=4$). Srovnání mezi skupinami ukázalo na významně nižší FE-Mg ve skupině $S_{2\text{-nonPDA}}$ než ve skupinách $S_{1\text{-PDA}}$ a $S_{1\text{-nonPDA}}$ (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 (obrázek 3) a to přetrvávalo i ve fázi III. Ve fázi III byly hodnoty poměru vyšší ve skupině $S_{1\text{-PDA}}$ než ve skupině $S_{2\text{-nonPDA}}$. 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 ($r_s=0,32$, $P<0,05$).

Pozdní nežádoucí účinky léčby. Nefrokalcinóza (NK). Sonografické vyšetření ledvin bylo provedeno během prvního a druhého roku věku u 46/54 (87%). NK byla prokázána u dvou nedonošených novorozenců ze skupiny $S_{1\text{-PDA}}$ a nález se upravil. Ototoxicita byla zjištěna u dvou novorozenců donošených se závažnou komorbiditou po perinatální asfyxii. Novorozencům byla zavedena sluchadla v období do 1 roku věku.

Obrázek 3. Poměr koncentrací vápníku a kreatininu v moči (U-Ca/U-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).



Tabulka 4. Koncentrace kreatininu (S-krea) a močoviny (S-urea) v séru 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).

	S-krea ($\mu\text{mol/l}$)			P^{α}	S-urea (mmol/l)			P^{α}
	fáze I	fáze II	fáze III		fáze I	fáze II	fáze III	
S ₁ -PDA	72 (18)	92 (19)	84 (39)	0,053	3,6 (1,0)	13 (3,5) ^d	16 (7,2) ^e	<0,001
S ₁ -	71 (27)	74 (21)	62 (17)	0,41	2,8 (0,4)	8,8 (3,0)	9,6 (3,3) ^a	<0,01
S ₂ -PDA	76 (18)	72 (7,0)	45 (24) ^b	0,39	4,3(1,0)	9,8(2,9)	3,9 (1,0) ^c	<0,05
S ₂ -	65 (21)	61 (23) ^a	40 (14) ^c	<0,001	3,8(1,8)	5,2(2,5) ^c	4,0 (2,0) ^c	0,34

Statistická významnost rozdílů mezi skupinami prokázána v příslušných fázích: a... $P<0,01$ vs. S₁-PDA, b... $P<0,05$ vs. S₁-PDA, c... $P<0,001$ vs. S₁-PDA, d... $P<0,05$ vs. S_{1non}-PDA, e... $P<0,01$ vs. S_{1non}-PDA.

Tabulka 5. Hodnocení frakční exkrece sodíku (FE-Na) a hořčíku (FE-Mg) 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).

	FE-Na (%)			P^{α}	FE-Mg (%)			P^{α}
	fáze I	fáze II	fáze III		fáze I	fáze II	fáze III	
S ₁ -PDA	6,9 (7,1)	11 (6,0)	10 (8,6)	<0,05	3,7 (4,1)	27 (13)	24 (14)	<0,001
S ₁ -	5,1 (2,7)	6,6 (6,7)	4,4 (4,4) ^a	0,25	11 (9,7)	23 (11)	15 (9,7)	<0,05
S ₂ -PDA	1,3 (0,9)	3,0 (2,2) ^a	2,4 (1,3) ^a	0,11	2,9 (3,9)	13 (11)	11 (8,5)	0,13
S ₂ -	2,4 (2,9) ^a	3,3 (2,0) ^b	3,2 (4,3) ^b	0,72	4,1 (3,0)	13 (9,7) ^c	9,7 (8,9) ^{b,d}	<0,01

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. S_{1non}-PDA, e... $P<0,01$ vs. S_{1non}-PDA.

7. DISKUZE

7.1 KINETICKY ŘÍZENÁ LÉČBA GENTAMICINEM

Individuální časové profily gentamicinu 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 $C_{peak,1}$ jak u velmi nedonošených (CV pro $S_1=31\%$), mírně nedonošených (CV=29%) tak u donošených novorozenců (CV pro $S_3=29\%$). Variabilita pro PK parametry Ge je v literatuře obdobná (Allegaert *et al*, 2007). Farmakokinetické parametry Ge po první standardní dávce Ge. Distribuční objem po první dávce gentamicinu ($Vd_{Ge,1}$), clearance gentamicinu ($CL_{Ge,1}$) byly odhadnuty po první dávce gentamicinu. GestáčnÍ 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 je nižší GV, tím je nižší CL_{Ge} (Pons 1988, Fattinger *et al*, 1991, Izquierdo *et al*, 1992). CL_{Ge} ale také závisí na postnatálním věku (PNV) (Kildoo *et al*, 1984, Pons 1988, Brion *et al*, 1991, Rodvold *et al*, 1993, Knight *et al*, 2003). V naší studii byla $C_{trough,1}$ (S_1 vs S_2 ; $p=0,04$) bezpečná a nižší $C_{peak,1}$ a $C_{trough,1}$ ($C_{peak,1}$ S_1 vs S_3 ; $p=0,04$; $C_{trough,1}$ S_1 vs S_3 ; $p=0,03$). Tím byl shodně s literaturou splněn požadavek bezpečnosti léčby. 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 ($CL_{Ge,1}$) byla statisticky významně nižší pro velmi a mírně nedonošené novorozence vs donošení ($CL_{Ge,1}$ 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 kromě jediného (resp. dvou) novorozence ze skupiny nedonošených (S_1 a S_2) a jediného donošeného novorozence v S_3 . 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).

7.2 KOVARIÁTY PK/PD GENTAMICINU

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 snižená ($p<0,0001$) 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). 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. Perinatální asfyxie (PA) a léčba celotělovou hypotermií (HT). Byly sledovány čtyři skupiny novorozenců donošených (S_3). Skupina S_3 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_1) významně snižena ($p=0,009$) pouze do 24 hodin po porodu ve srovnání s donošenými bez prokázané PA; zatímco Vd_1 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_{gel} v porovnání s daty (Mark *et al*, 2013, Frymover *et al*, 2013). 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.

7.3 BEZPEČNOST LÉČBY

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 kreatininemii 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_{1-PDA} . Pokles S-krea u novorozenců S_2 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_1 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 vyšetřenu ve stejném období ($C_{trough,3}$) a to především z důvodu výskytu zvýšených hodnot obou parametrů v podskupině S_{1-PDA} . Jedním z možných vysvětlení je závislost obou parametrů na rychlosti glomerulární filtrace. Navíc Ge v závislosti na koncentraci akutně snižuje GFR jednak vazokonstrikcí aferentních arterií 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_1 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_1 výrazně větší nárůst S-urea s postupující fází sledování a také rozdíly mezi skupinami S_1 a S_2 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_1 oproti S_2 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 našim 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 S₁ než S₂ a v podskupině S_{1-PDA} 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 vyžíváním 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⁺ v proximálním tubulu, Henleově kliče i v distálním tubulu. Do epiteliálních buněk distálního tubulu Ca²⁺ vstupuje z moči prostřednictvím kalciového kanálu řízeného parathormonem, zatímco v bazolaterální membráně jde o protisměrný transport s Na⁺. Ten je snížen při zvýšené renální exkreci Na⁺. V souhlase s našim pozorováním i ve studii jiných autorů korelovala renální exkrece vápníku a hořčíku u nedonošených novorozenců (Giapros 2007).

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, 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% a příčina je multifaktoriální shodně s našimi výsledky.

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).

8. ZÁVĚRY

Práce identifikovala následující kovariáty důležité v léčbě septických novorozenců v prvním postnatálním týdnu: perzistující ductus arteriosus u velmi nedonošených, perinatální asfyxii u donošených novorozenců, suspektní retenci tělesných tekutin a aktuální tělesnou hmotnost (změny aktuální tělesné hmotnosti) v celém souboru novorozenců. Tyto kovariáty ovlivňují plazmatické koncentrace C_{trough} a C_{peak} a jsou důležité pro individuální predikci a úpravu dávkovacího režimu. Clearance gentamicinu CL_1 byla 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. Tekutiny infundované nezralým novorozencům nebo retinované objemy se nechovaly jako kovariáty nežádoucím způsobem ovlivňující Vd_1 nebo $C_{peak,1}$ ale suspektní retence tekutin sledovaná v delším intervalu, tj. během intervalu vymezeného první až čtvrtou infuzí, retence tekutin korelovala s $C_{peak, 4}$.

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 u nedonošených 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. Kochleární toxicita byla zjištěna u dvou novorozenců se závažnou komorbiditou po perinatální asfyxii (PA).

9. LITERATURA

- AGARWAL, G.; RASTOGI, 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.; PAPANIMITRIOU, 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.; BOROAH, 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.; DANİ, C.; TREVISANUTO, D. et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate*, 1995, vol. 68, no. 3, s. 169-174.

10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY

Původní články

- 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. **IF(2010)=2,551**
- WILDSCHUT ED., van SAET A., POKORNA P., AHSMAN MJ., Van den ANKER JN., TIBBOEL D. The impact of extracorporeal life support and hypothermia on drug disposition in critically ill infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Oct;59(5): s. 1183-204. **IF(2012)=1,708**
- VOBRUBA V., KLIMENKO OV., KOBR J., ČERNÁ J., POKORNA P., et al. Effects of high tidal volume mechanical ventilation on production of cytokines, iNOS, and MIP-1 β proteins in pigs. *Exp Lung Res.* 2012 Oct 26. s. 1-8. **(IF (2012)=1,465**
- CHYTIL L., MATOUSKOVÁ O., ČERNÁ O., POKORNA P., VOBRUBA V., PERLIK F., SLANAŘ O. Enantiomeric determination of tramadol and O-desmethyltramadol in human plasma by fast liquid chromatographic technique coupled with mass spectrometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Feb 1;878(3-4): s. 481-6. **IF(2010)=2,971**

van den ANKER JN, POKORNA P, KINZIG-SCHIPPERS M, MARTINKOVÁ J., de GROOT R, DRUSANO GL, SORGEL F. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009 Sep;53(9): s 3871-9. **IF(2009)=4,802**

MICUDA S., FUKSA L., MUNDLOVÁ L, OSTERREICHER J, MOKRY J., CERMANOVA J., BRCAKOVA E., STAUD F, POKORNA P., MARTINKOVA J. Morphological and functional changes in p- glycoprotein during dexamethasone-induced hepatomegaly. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):296-303. **IF(2007)=2,038**

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.

POKORNÁ P., ČERNÁ O., SRNSKÝ P. et al. Farmakokinetika fenobarbitalu u novorozenců s multiorgánovou dysfunkcí léčených řízenou celotělovou hypotermií nebo bez hypotermie. *Neonatal. listy* 2013; 19(2), s. 3-7.

MARTÍNKOVÁ J., POKORNÁ P., ZÁHORA J., CHLÁDEK J., CHLÁDKOVÁ J., VOBRUBA V. Terapeutické monitorování gentamicinu u novorozenců v kritickém stavu během prvního týdne postnatálního života. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2009; 23 (1): s. 1-18.

SÁDLO M., POKORNÁ P., VOBRUBA V., KREDBA V., SRNSKÝ P., ČERNÁ O., BIOLEK DUBENSKÁ J., DUŠEK J., ELSTNEROVÁ L., JANEK P., KANTOR L., KOSÁK M., MACHOVÁ J., MATAS M., MATĚJKOVÁ J., SLÍVOVÁ D., TICHÁ E., VANĚK Z., WEBEROVÁ M., ZÍTEK M.: Převozy novorozenců v České republice – Fáze 1 Projektu C & C. *Neonatologické listy* 2007;13(1): s. 20-27.

Statě ve sbornících

SELKE-KRULICHOVÁ I., MARTÍNKOVÁ J., POKORNÁ P., ZÁHORA J.: Therapeutic drug monitoring (TDM) of gentamicin in critically ill neonates. *Biomed Pap Med FacUniv Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(suppl.1):84-5.

Přehledové články

HOUMES RJ., WILDSCHUT ED., POKORNA P., VOBRUBA V, KRAEMER U, REISS I, TIBBOEL D. Challenges in non-neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Minerva Pediatr.* 2012 Aug; 64(4): s. 439-45. Review. **(IF 2012=1, 908)**

WILDSCHUT ED., AHSMAN MJ., HOUMES RJ., POKORNA P., de WILDT SN., MATHOT RA., TIBBOEL D. Pharmacotherapy in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation(ECMO). *Curr.Drug.Metab.* 2012; 13(6): s. 767-777. Review **(IF 2012=4,405)**

POKORNA P., WILDSCHUT ED., VOBRUBA V., van den ANKER J., TIBBOEL D. The impact of hypothermia on the pharmacokinetics of drugs used in neonates and young infants. Review. *Curr Pharm Design*, in press. **(IF 2012=3,31)**

11. SEZNAM ZKRATEK

AH aktuální hmotnost, AMG aminoglykosidy, Apgar 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 bifazická umělá plicní ventilace pozitivním přetlakem (biphasic positive airway pressure ventilation), 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, CL₁ (nebo Cl₁) 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, CRP reaktivní protein C, 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), Ge gentamicin, GV gestační věk, GT gestační týden, HFOV vysokofrekvenční oscilační ventilace, HT hypotermie (řízená hypotermie), 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 nasální kontinuální pozitivní disteční přetlak, iNO oxid dusnatý inhalačně, OAE otoakustické emise (otoacoustic emission), PA perinatální asfyxie, PDA perzistující ductus, arteriosus (persistent ductus arteriosus), PD farmakodynamika (pharmacodynamics), PH porodní hmotnost, PK farmakokinetika (pharmacokinetics), PK/PD farmakokinetika/farmakodynamika (pharmacokinetics/ pharmacodynamics), 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 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, V_d distribuční objem, V_{dGe} distribuční objem gentamicinu, V_{dGe1} (V_{d1}) distribuční objem odhadnutý po první dávce gentamicinu