

Terapeutické monitorovanie hladín ako súčasť optimalizácie dávkovacích režimov gentamicínu u pacientov so zmenenou farmakokinetikou

Mária Göböová¹, Viera Kissová¹, Magdaléna Kuželová²

¹Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra

²Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského Bratislava

Cieľ: Zhodnotiť a analyzovať význam terapeutického monitorovania hladín gentamicínu v optimalizácii a individualizácii dávkovacích režimov u pacientov so zmenenou farmakokinetikou.

Súbor pacientov a metódy: Do prospektívneho sledovania sme zaradili 144 pacientov, ktorým sme stanovili sérové hladiny gentamicínu v čase minimálnych a maximálnych koncentrácií pred aj po prípadnej úprave dávky v rokoch 2010–2012. Všetky koncentrácie gentamicínu sme stanovovali vo farmakokinetickom laboratóriu FN Nitra metódou FPIA na analyzátore AxSYM firmy ABBOTT. Výsledky terapeutického monitorovania hladín (TDM) sme analyzovali hlavne u pacientov so zmenenou farmakokinetikou.

Výsledky: Vysokú reziduálnu hladinu malo pri prvom stanovení 17 (11,8%) pacientov. Nízkú vrcholovú hladinu malo 108 pacientov (75%). Po prvom stanovení malo optimálne obe hladiny len 19 pacientov (13,2%). Nízka vrcholová hladina sa vyskytla častejšie (79%) v skupine pacientov s nadváhou a u obéznych pacientov. Počet nameraných hladín mimo terapeutického rozpätia sa po interpretácii výsledku a úprave dávky značne zúžil.

Záver: Výsledky hodnotenia a analýzy terapeutického monitorovania hladín liečiv ukázali jeho význam v optimalizácii a individualizácii dávkovacích režimov, hlavne u pacientov so zmenenou farmakokinetikou, ako sú pacienti s nadváhou, obézni pacienti a pacienti so zvýšeným renálnym klírensom.

Kľúčové slová: gentamicín, terapeutické monitorovanie hladín, vrcholové hladiny, obezita, zvýšený renálny klírens.

Therapeutic drug monitoring as part of optimizing dosage regimens of gentamicin

Purpose: To evaluate and analyze the importance of therapeutic monitoring levels of gentamicin in the optimization and individualization of dosage regimens in patients with altered pharmacokinetics.

Patients and methods: Our retrospective study included 144 patients whose serum levels of gentamicin were measured at the time of minimum and maximum concentrations before and after a possible dose adjustment in the years 2010–2012. Gentamicin concentrations were measured with the Abbott AxSYM analyzer in the pharmacokinetic laboratory of the Nitra Teaching Hospital. The results of therapeutic drug monitoring (TDM) were analyzed mainly in patients with altered pharmacokinetics.

Results: Seventeen (11.8%) patients had high trough levels and 108 patients (75%) had low peak levels. Only in 19 patients (13.2%) both levels were optimal after the first measurement. Low peak levels occurred more often (79%) in overweight and obese patients. The number of levels measured out of the therapeutic range was reduced significantly after interpretation of results and dose adjustment.

Conclusion: The results of assessment and analysis of therapeutic drug monitoring have shown its importance in the optimization and individualization of dosage regimens, particularly in patients with altered pharmacokinetics, such as those with overweight, obesity and those with augmented renal clearance.

Key words: gentamicin, therapeutic drug monitoring, peak levels, obesity, augmented renal clearance.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(2): 55–58

Úvod

Gentamicín je aminoglykozidové antibiotikum, ktoré sa izolovalo ako prvé v roku 1963 z baktérie *Micromonospora purpurea*. Zdalo sa, že sa éra aminoglykozidových antibiotík, skončí s nástupom iných skupín antibiotík predovšetkým cefalosporínov 3. generácie, inhibítorov betalaktamáz, flórovaných chinolónov a neskôr karbapenémov (1). Nefrotoxickosť, ototoxickosť, chýbanie orálnych foriem liekov boli argumentami proti ich používaniu. Napriek všetkému zastá-

vajú aj v súčasnosti významné miesto v klinickej praxi. Účinok aminoglykozidových antibiotík sa zvyšuje so stúpajúcou koncentráciou zhruba až do 100-násobku minimálnej inhibičnej koncentrácie (2). Vysoká účinnosť voči gramnegatívnym baktériám, nízke riziko vývoja rezistencie, postantibiotický efekt a v neposlednom rade nízka cena sú stále výhodou tejto skupiny antibiotík (3). Renesanciu aminoglykozidových antibiotík priniesli aj niektoré nové spôsoby podania a individualizácia dávky pre každého pacienta.

Terapeutické monitorovanie hladín sa stáva nevyhnutnou metódou pri racionalizácii dávkovacích režimov hlavne pri liečivách s úzkou terapeutickou šírkou, pri ktorých aj minimálne zvýšenie dávky môže navodiť toxické reakcie a naopak nedostatočná dávka poddávkovanie pacienta. Optimalizácia a personalizácia dávky aminoglykozidových antibiotík na základe terapeutického monitorovania hladín umožňuje maximalizovať klinický efekt a minimalizovať toxickosť. Prispieva k vysokej pravdepodobnosti

terapeutického úspechu a k nízkej pravdepodobnosti vzniku antimikrobiálnej rezistencie.

Skúsení klinickí farmakológovia a klinickí farmaceuti v spolupráci s lekármi na základe výsledkov TDM, klinického stavu a laboratórnych vyšetrení prispievajú k individualizácii a optimalizácii farmakoterapie hlavne u pacientov so zmenenou farmakokinetikou, ako to ukazujú výsledky našej práce.

Súbor pacientov

Pacienti, ktorým sme stanovili sérové hladiny gentamicínu v čase minimálnych a maximálnych koncentrácií pred aj po prípadnej úprave dávky v rokoch 2010–2012 vo farmakokinetickom laboratóriu FN Nitra, boli zaradení do prospektívneho sledovania. Pacienti boli hospitalizovaní na rôznych klinikách a oddeleniach vo Fakultnej nemocnici Nitra. Základné údaje o pacientoch sme získali zo žiadaniek na vyšetrenie hladín gentamicínu, ktoré sa zaslali do farmakokinetického laboratória so vzorkami biologického materiálu (krv, sérum).

Na lepšie určenie príčiny stanovených nízkych vrcholových hladín gentamicínu sme pacientov rozdelili do 2 skupín podľa BMI. Do prvej skupiny sme zaradili pacientov s nadváhou a obéznych pacientov s BMI ≥ 25 kg/m² a druhú skupinu tvorili pacienti s normálnou telesnou hmotnosťou s BMI < 25 kg/m². Porovnali sme obe skupiny pacientov (vek, pohlavie, výška, hmotnosť, BMI, povrch tela, ClCr).

Použité metódy

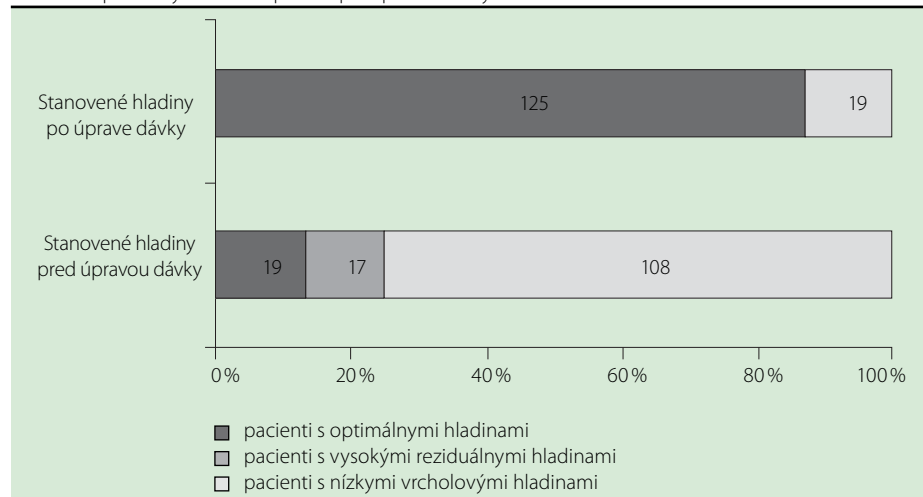
Počítačové programy

- Farmakokinetický program firmy Abbott (Abbott base Pharmacokinetic-Program) založený na farmakokinetických populačných údajoch sme využili na určenie optimálneho dávkovacieho režimu gentamicínu a výpočet klírensu kreatinínu (ClCr). Farmakokinetický program vychádzal z informácií: o pacientovi (výška, hmotnosť, vek, pohlavie, hodnota sérového kreatinínu, sérového albumínu), o predchádzajúcom dávkovacom režime gentamicínu (jednotlivá dávka, dávkovací interval, dĺžka infúzie), zo všetkých stanovených hladín pred aj po podaní dávky a časových odberov vzoriek. Farmakokinetický program na základe zadáných údajov predikoval dávku a sérové koncentrácie gentamicínu na niekoľko dní.
- Internetové kalkulačky sme využili na výpočet ideálnej hmotnosti, BMI, BSA. (www.medcalc.com/pk/, www.mdcalk.com/).

Tabuľka 1. Počet pacientov podľa hospitalizácie na klinikách a oddeleniach

Kliniky, oddelenia	Chirurgická	Traumatologická	Infekčná	Interná	Kardiologická	KAIM	Ortopedická	Urologické	ORL	Cievnej chirurgie	Neurologická	Onkologické	Gynekologická	Kožné
Počet pacientov	70	12	10	9	9	6	5	5	5	4	4	2	2	1

Graf 1. Rozdelenie pacientov (n) podľa stanovených nízkych vrcholových, vysokých reziduálnych hladín a optimálnych hladín pred a po úprave dávky



Tabuľka 2. Charakteristika pacientov – s nadváhou a obéznych pacientov s BMI ≥ 25 kg/m² (1. skupina) a pacientov s normálnou telesnou hmotnosťou s BMI < 25 kg/m² a farmakokinetické parametre (2. skupina)

Charakteristika/farmakokinetické parametre	Skupina 1	Skupina 2
priemerná hodnota $\pm$ SD	BMI ≥ 25 kg/m ²	BMI < 25 kg/m ²
n = 144	n = 99	n = 45
vek (roky)	60 $\pm$ 16	54 $\pm$ 20
muži/ženy (n)	83/16	38/7
pacienti s ARC n (%)	4 (4)	7 (16)
výška (cm)	173 $\pm$ 9	172 $\pm$ 9
hmotnosť (kg)	93 $\pm$ 15	66 $\pm$ 11
BMI (kg/m ²)	30,8 $\pm$ 3,8	22,1 $\pm$ 2,2
BSA (m ²)	2,07 $\pm$ 0,17	1,78 $\pm$ 0,18
ClCr (ml/min/1,73 m ²) IBW	65,4 $\pm$ 27	94,8 $\pm$ 44,3
ClCr _{cg} ml/min IBW	83,6 $\pm$ 37,2	103,8 $\pm$ 54,0
ClCr _{cg} ml/min ABW	142,8 $\pm$ 42,6	115,8 $\pm$ 113,4
ARC – zvýšený renálny klírens, BMI – body mass index, BSA – povrch tela, ClCr _{cg} – klírens kreatinínu (Cocroft and Gault), IBW – ideálna telesná hmotnosť, ABW – aktuálna telesná hmotnosť		

Laboratórne metódy

Všetky koncentrácie gentamicínu sme stanovovali metódou FPIA na analyzátoe AxSYM firmy ABBOTT.

Analýzovali sme hodnoty plazmatických hladín gentamicínu v čase minimálnych a maximálnych koncentrácií vzhľadom na optimálne terapeutické rozpätia pred a po úprave dávky v rámci interpretácie výsledkov. Do údajov sme tak zaradili 4 hladiny stanovené každému pacientovi. Za optimálne reziduálne hladiny sme považovali stanovené koncen-

trácie, ktoré sa pohybovali v rozpätí < 2 g/l a za optimálne vrcholové hladiny sme považovali všetky stanovené koncentrácie v rozpätí 5–10 g/l.

Výsledky TDM sme analyzovali hlavne u pacientov so zmenenou farmakokinetikou (s nadváhou, obéznych a so zvýšeným renálnym klírensom).

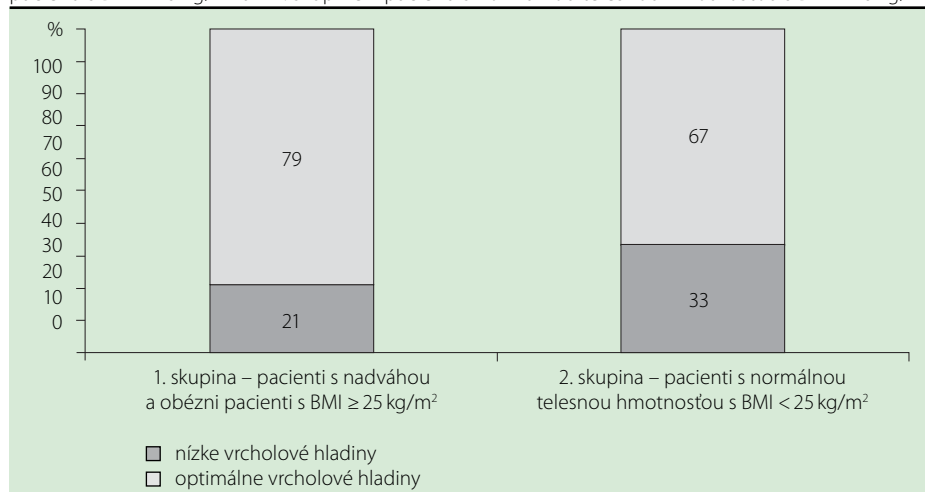
Senzitivita metódy bola 0,30 µg/ml, čo je definované ako najnižšia merateľná koncentrácia, ktorú je metóda schopná rozoznať s 95 % presnosťou ako nenulovú.

Tabuľka 3. Charakteristika pacientov so zvýšeným renálnym klírensom (ARC) u pacientov s nadváhou a obezných pacientov s BMI ≥ 25 kg/m² (1. skupina) a u pacientov s normálnou telesnou hmotnosťou s BMI < 25 kg/m² (2. skupina) a farmakokinetické parametre

Charakteristika/farmakokinetické parametre	Skupina 1	Skupina 2
priemerná hodnota $\pm$ SD	BMI ≥ 25 kg/m ²	BMI < 25 kg/m ²
n = 11	n = 4	n = 7
vek (roky)	35 $\pm$ 9	40 $\pm$ 8
muži/ženy (n)	4/0	7/0
výška (cm)	179 $\pm$ 9	177 $\pm$ 7
hmotnosť (kg)	96 $\pm$ 10	73 $\pm$ 13
BMI (kg/m ²)	29,8 $\pm$ 3,0	22,7 $\pm$ 2,2
BSA (m ²)	2,15 $\pm$ 0,15	1,91 $\pm$ 0,2
ClCr (ml/min/1,73 m ²) IBW	135,4 $\pm$ 4,0	159,7 $\pm$ 27,9
ClCr _{CG} ml/min IBW	172 $\pm$ 10,4	189,5 $\pm$ 45,4
ClCr _{CG} ml/min ABW	243,6 $\pm$ 45,6	195,6 $\pm$ 43,2

ARC – zvýšený renálny klírens, BMI – body mass index, BSA – povrch tela, ClCr_{CG} – klírens kreatinínu (Cocroft and Gault), IBW – ideálna telesná hmotnosť, ABW – aktuálna telesná hmotnosť

Graf 2. Podiel v % optimálnych a nízkych vrcholových hladín v 1. skupine – pacienti s nadváhou a obezní pacienti s BMI ≥ 25 kg/m² a v 2. skupine – pacienti s normálnou telesnou hmotnosťou s BMI < 25 kg/m²



Výsledky

Do súboru sme zaradili 144 pacientov (121 mužov a 23 žien). Pacienti boli hospitalizovaní na rôznych klinikách a oddeleniach (tabuľka 1).

Týmto pacientom sme stanovili 576 hladín gentamicínu. Pacienti dostávali gentamicín vo forme infúzií v dávkovacom režime väčšinou 120 mg každých 12 hodín, na kardiologickej klinike 80 mg v 8-hodinovom intervale.

Vysokú reziduálnu hladinu malo pri prvom stanovení 17 (11,8 %) pacientov. Nízkú vrcholovú hladinu malo 108 pacientov (75 %). Po prvom stanovení malo optimálne obe hladiny len 19 pacientov (13,2 %).

Po úprave dávky a zaradení pauzy vysoká reziduálna hladina u pacientov klesla na hodnoty v terapeutickom rozpätí. Nízkú vrcholovú hladinu malo ešte 19 pacientov. Po kontrolnom stanovení hladín, ktoré nasledovalo po interpretácii výsledku a úprave

dávky, sa skupina pacientov (n 19) s koncentraciami mimo terapeutického rozpätia značne zúžila (graf 1).

V sledovanom súbore sa oveľa častejšie vyskytovala nízka vrcholová hladina pred úpravou dávky. Pacientom hrozilo častejšie riziko poddávkovania ako nežiaduce účinky z predávkovania gentamicínom. Tabuľka 2 charakterizuje pacientov v 2 porovnávaných skupinách. V oboch skupinách sa vyskytli pacienti, ktorí mali zvýšený renálny klírens (ARC) nad 130 ml/min/1,73 m² (tabuľka 3).

Nízka vrcholová hladina sa vyskytla častejšie (79 %) v skupine pacientov s nadváhou a u obezných pacientov napriek tomu, že priemerný vek tejto skupiny bol vyšší ako v skupine pacientov s normálnou telesnou hmotnosťou. Klírens kreatinínu vypočítaný na aktuálnu hmotnosť bol v tejto skupine vyšší, naopak klírens kreatinínu vypočítaný na ideálnu hmotnosť nižší (graf 2).

Diskusia

Nízke dávky gentamicínu neprispôbujúce farmakokinetickým parametrom sú často príčinou nízkych vrcholových koncentrácií. Dávkovacie režimy aminoglykozidových antibiotík sa určujú podľa celkovej hmotnosti pacienta a obličkových funkcií. Určiť vhodnú dávku pre obezných pacientov a pacientov s nadváhou je komplikovanejšie (4). V sledovanom súbore sme častejšie zaznamenali nízku vrcholovú koncentraciu u hlavne v tejto skupine pacientov.

Distribučný objem a klírens je významne väčší u obezných pacientov (5). Obezita sa spája s glomerulárnou hyperfiltráciou, zatiaľ čo vplyv obezity na tubulárnu sekréciu nie je dostatočne známy (6). Dávkovacie režimy sa často opierajú o hodnotu klírens kreatinínu (ClCr), ktorá vychádza z Cockcroft-Gaultovej rovnice. Obezita je jedným z faktorov, ktorý ovplyvňuje aj odhad klírens kreatinínu podľa Cocrofta a Gaulta. Ak by sa použila u obezných pacientov v tejto rovnici na výpočet celková telesná hmotnosť, mohol by byť výsledok skreslený (7, 8). Obezni pacienti ale môžu mať viac svalovej hmoty ako predpokladá ideálna hmotnosť (9). Vyšší výskyt obezity vedie k nevyhnutnosti individualizovať dávku pre jednotlivca, aby plazmatické koncentrácie spadali do terapeutického rozpätia (10).

Desoky a Klotz (11) v roku 1993 vo svojej štúdii opisovali nízke vrcholové hladiny u 40 % pacientov, Thomson (12) dokonca u 53 %. Výsledky štúdie ďalších autorov s 590 pacientmi referujú po prvom meraní len 65 % optimálnych vrcholových hladín a po následnej úprave dávky zvýšenie počtu optimálnych vrcholových hladín na 81 % (13).

V súbore pacientov sa vyskytlo 7 pacientov so zvýšeným renálnym klírensom. Zvýšený renálny klírens vedie z farmakokinetického hľadiska k zvýšenej renálnej eliminácii a k subterapeutickým plazmatickým hladinám liekov. Priemerný vek pacientov so zvýšeným renálnym klírensom bol nižší ako priemerný vek v celom súbore.

Takýchto pacientov v klinickej praxi nebýva veľa. Súčasné poznatky predpokladajú, že sa u mladých pacientov bez existujúcej komorbidity alebo orgánovej dysfunkcie, ktorí sú hospitalizovaní pre traumy, prejaví zvýšený renálny klírens. Dosiahnuť optimálne koncentrácie liekov u pacientov s vysokou hodnotou renálneho klírensu empirickými dávkovacími režimami je veľmi nepravdepodobné. Viedli by k nesprávnej liečbe (14).

Ďalšími príčinami nameraných nízkych hladín je fakt, že väčšiu skupinu tvorili muži, ktorí majú vyššiu telesnú hmotnosť a svalovú hmotu.

Väčšiu časť tvorili pacienti hospitalizovaní na chirurgických oddeleniach, ktorí sú menej polymorbidní ako pacienti hospitalizovaní na oddeleniach bez operatívy, kde častejšie ležia pacienti s viacerými ochoreniami.

Záver

Výsledky hodnotenia a analýzy terapeutického monitorovania hladín liečiv v našej práci ukázali jeho význam v optimalizácii a individualizácii dávkovacích režimov, hlavne u pacientov so zmenenou farmakokinetikou ako sú pacienti s nadváhou, obézni pacienti a pacienti so zvýšeným renálnym klírensom.

Výsledky sa orálne prezentovali na Európskom sympóziu klinickej farmácie (41st ESCP Symposium on Clinical Pharmacy) v Barcelone, v Španielsku 29.–31. 10. 2012 ako Poster discussion forum II, Abstract number: TDMP-11.

ESCP Annual Symposia Personalized and Safe Therapy, 29–31 October 2012, Barcelona, Spain.

Literatúra

1. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990; 88: Suppl 3 C.
2. Sedivý J, Jedličková A, Černá O. Význam dávkového intervalu při léčení time-dependentními antibiotiky (příklady terapeutického monitorování). *Klin Farmakol Farm* 2007; 21: 99–102.
3. Nyak – Rao S. Aminoglycoside use in renal failure. *Indian J Nephrol* 2010; 20: 121–124.
4. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4006–4011.
5. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 643–647.
6. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 642–648.
7. Pai MP, Barden DT. Estimating pharmacokinetic variables in obese patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1081–1091.
8. Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. 4th edition Bethesda, Maryland: American Society Health – System Pharmacists, Publishing, 2008: 11–17.
9. Robert S, Zarowitz B. Is there a reliable index of glomerular filtration rate in critically ill patients? *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 169–178.

10. Manjaly JG, Reece-Smith AM, Sivaloganathan SS, et al. Improving dosing of gentamicin in the obese patient: a 3-cycle drug chart and case note audit. *JRSM Short Rep*. 2012; 3: 25.
11. Desoky EE, Klotz U. Value, limitations and clinical impact of therapeutic drug monitoring in adults. *Drug Invest* 1993; 6: 127–136.
12. Thomson AH, Duncan N, Silverstein B, et al. Development of guidelines for gentamicin dosing. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 885–893.
13. Ismail R, Haq AH, Rahman AF. Therapeutic drug monitoring of gentamicin: a 6-year follow-up audit. *J Clin Ther* 2001; 22: 21–25.
14. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–543.

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2014

PharmDr. Mária Göböová

Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra
Špitálska 6, 949 01 Nitra
goboova@fnnitra.sk
