

# Минималне серумске концентрације аминогликозида код новорођенчади

Биљана Пејовић, Милица Ранковић-Јаневски, Нивеска Божиновић-Прекајски

Институт за неонатологију, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Поузданост лека зависи од најмање концентрације тог лека у серуму, тј. минималне серумске концентрације (МСК).

**Циљ рада** Циљ рада је био да се одреде МСК гентамицина и амикацина код новорођенчади и препознају групе у ризику, у односу на гестациону доб и постнатални узраст.

**Методе рада** Гентамицин и амикацин су примењивани према важећим препорукама. Одређивање МСК лека (у  $mg/l$ ) вршено је аналитичком флуоресцентном поларизационом имуноесеј-методом. Циљне МСК су биле мање од  $2 mg/l$  за гентамицин и мање од  $10 mg/l$  за амикацин. У односу на гестациону доб, испитаници су сврстани у три групе: прву су чинили млађи од 32 недеље гестације, другу болесници између 33 и 36 недеља гестације, а трећу групу старији од 37 недеља гестације. Према постнаталном узрасту, новорођенчад је подељена у две групе: на млађе и на старије од седам дана.

**Резултати** Од 163 новорођенчета 111 је примало гентамицин, а 52 амикацин. МСК амикацина је била  $7,8 \pm 4,8 mg/l$ , а у првој групи  $10,5 \pm 4,9 mg/l$ , што је изнад жељеног опсега, и значајно више од друге групе ( $LSD, p < 0,05$ ). Половина испитаника који су примали амикацин била је млађа а половина старија од седам дана, али значајне разлике у МСК лека између ове две групе није било. У групи која је примала гентамицин код 52,3% новорођенчади је МСК лека била у жељеном опсегу. МСК гентамицина у првој групи била је изнад опсега  $-3,7 \pm 1,8 mg/l$ , у другој  $2,3 \pm 1,5 mg/l$ , а у трећој  $1,8 \pm 1,4 mg/l$ . Разлика у МСК између група била је високо значајна ( $F=9,015; p < 0,001; \chi^2=17,576; p < 0,001$ ). Анализом је утврђено да су разлике између прве и друге групе ( $LSD; p=0,002$ ), као и између прве и треће групе ( $LSD; p=0,000$ ), високо значајне.

**Закључак** Измерене МСК гентамицина и амикацина су високе. Потврђена је инверзна корелација између МСК и гестационог узраста, уз високу значајност разлике, и препозната група болесника у ризику. Намеће се потреба измене режима дозирања у правцу продужења интервала, посебно за децу млађег гестационог доба, уз фармакокинетичко праћење.

**Кључне речи:** новорођенче; минимална серумска концентрација; гентамицин; амикацин

## УВОД

Аминогликозидни антибиотици гентамицин и амикацин се у неонатологији примењују према важећим препорукама, како у оквиру почетне антимицробне терапије (ампицилин и гентамицин), тако и као терапија за очекивану системску инфекцију (цефалоспорин и амикацин). Познато је да постоји велика шароликост у режимима дозирања аминогликозида у различитим неонатолошким центрима у свету. У Институту за неонатологију у Београду примењују се препоруке из Водича добре праксе, а важеће појединачне дозе су  $2,5 mg/kg$  телесне масе за гентамицин, односно  $7,5-10 mg/kg$  телесне масе за амикацин, једном до три пута дневно, у зависности од телесне масе и постнаталног узраста [1].

Овим начином дозирања суочавамо се с разним потенцијалним ризицима: повећаном токсичности, која је удружена с повишеним минималним серумским концентрацијама (МСК) лекова (енгл. *trough level*), могућим грешкама везаним за компликовани режим дозирања, понављаним болним клиничким поступцима са доказаним лошим дејством на новорођенче [2] и повећаним трошковима лечења због већег броја доза и ве-

ће потребе за одређивањем концентрација лекова у серуму болесника. Истовремено, у стручној литератури је све више доказа који говоре у прилог дозирању аминогликозида у продуженим временским интервалима (једном у 24 часа, 36 или 48 часова). Овакав режим дозирања гентамицина и амикацина би могао смањити све наведене ризике, посебно имајући у виду чињеницу да поузданост (смањени ризик од токсичности) аминогликозида корелира са МСК у оквиру дозвољених вредности [3-6]. Познато је да дозирање аминогликозида увек зависи од гестационе доби, због разлике у клиренсу и волумену дистрибуције код претерминске новорођенчади [4]. Подаци у литератури за децу рођену пре термина и даље су недовољни [5, 6, 7].

Одређивање концентрација лекова у серуму се обично обавља приликом примене нових лекова, оних са брзим дејством и малим терапијским индексом, чије су дозе које се примењују у лечењу врло близу токсичним нивоима. У неонатологији је то неопходно, јер фармакокинетика примењених медикамената зависи од гестационе доби, постнаталног узраста и телесне масе новорођенчета, те пратећег морбидитета. Стога у савременој неонатологији при примени антиби-

## Correspondence to:

Biljana PEJović  
Sare Bernar 12, 11253 Sremčica,  
Beograd, Srbija  
biljapejovic@gmail.com

отске терапије, а посебно у раном неонаталном узрасту, преовлађује став да се о примени следеће дозе лека одлучује на основу одређене МСК лека. Дневне дозе лека и интервали дозирања широко варирају у различитим неонатолошким водичима и протоколима, па се потреба за одређивањем њихових концентрација у серуму све више намеће. Када су у питању аминокликозида, све је више доказа да се при дозирању с продуженим интервалима, у поређењу с традиционалним дозирањем, постижу више максималне и ниже минималне концентрације, што обезбеђује бољу ефикасност и мањи ризик од токсичности [8].

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се при важећем режиму дозирања аминокликозида одреде МСК гентамицина и амикацина код новорођенчади и препознају групе у ризику (са повишеним МСК) у односу на гестациону доб и постнатални узраст.

## МЕТОДЕ РАДА

Клиничка студија је урађена у Институту за неонатологију у Београду од фебруара до октобра 2007. године као прва етапа у оквиру иницијативе унапређења квалитета рада и са циљем да се у светлу савремених медицинских сазнања преиспита важећи интервал дозирања аминокликозида. Извођење студије је одобрио Етички комитет Института, а родитељи болесника су дали писану сагласност за укључивање њихове деце у истраживање. Ово осмомесечно истраживање је обухватило 163 новорођенчета, која су укључена у студију према редоследу пријема и по започињању лечења аминокликозидима. Критеријуми за укључивање испитаника у студију били су: лечење гентамицином или амикацином и одсуство тешке перинаталне асфиксије, поремећаја функције бубрега и интракранијалних крварења. Такође, у студију нису могли бити укључени болесници који су били на терапији диуретикама, инотропима, седативима и индометацином, те новорођенчад с тешким конаталним аномалијама. Критеријуми за искључивање били су: непрецизност у дозирању лека ( $\pm 10\%$ ) и поновљени узорак од истог болесника. Гестациона доб у недељама (ГН) је процењивана по Најделу (*Nagel*), телесна маса (ТМ) је изражена у граммима (g), а постнатални узраст у данима.

Препарат гентамицин у дози од 80 mg/2 ml (Панфарма, д.о.о., Београд) је примењиван интравенски према следећем режиму: за новорођенчад са ТМ мањом од 1200 g 2,5 mg/kg једном дневно, са ТМ 1200-2000 g 2,5 mg/kg два пута дневно у првој недељи, а два-три пута дневно од друге недеље, а са ТМ преко 2000 g 2,5 mg/kg два пута дневно у првој недељи, три пута дневно од друге недеље, а после 28 дана 2,5 mg/kg три пута дневно.

Препарат амикацин у дози од 100 mg/2 ml (Галеника а.д., Београд) је примењиван интравенски према следе-

ћем режиму: за новорођенчад са ТМ мањом од 1200 g 7,5 mg једном дневно, са ТМ 1200-2000 g 7,5 mg/kg два пута дневно у првој недељи и три пута дневно од друге недеље, а са ТМ преко 2000 g 10 mg/kg два пута дневно у првој недељи, три пута дневно од друге недеље, а после 28 дана 10 mg/kg три пута дневно.

Узорак од 250  $\mu$ l крви за одређивање концентрације узиман је непосредно пре примене следеће дозе лека, а одређивање је вршено одмах по узимању узорка, како би се избегло чување биолошког материјала. Концентрације лекова су одређиване у биохемијској лабораторији Института аналитичком флуоресцентном поларизационом имуноесеј-методом на апарату TDxFLx (*Abbott, Abbott Park, Illinois, USA*), који открива концентрације лека у наномолима.

За циљне МСК лекова одабране су општеприхваћене вредности: мање од 2 mg/l за гентамицин и мање од 10 mg/l за амикацин.

Према врсти аминокликозида који су примали, болесници су сврстани у две групе: групу која је примала амикацин и групу која је примала гентамицин. У односу на гестациону доб, испитаници су подељени у три групе: прву су чинила деца млађа од 32 ГН, другу болесници између 33. и 36. ГН, а трећу старији од 37 ГН. Према постнаталном узрасту, испитаници су сврстани у нове две групе: на млађе и на старије од седам дана.

Добијени резултати су анализирани савременим статистичким методама. Од метода дескриптивне статистике коришћене су: мере централне тенденције – аритметичка средина ( $\bar{X}$ ) и медијана (*Med*), мере варијабилитета – интервал варијације (*Min-Max*), стандардна девијација (*SD*), као и релативни бројеви. Од метода аналитичке статистике коришћене су методе идентификације емпиријских расподела и методе за процену значајности разлике: Студентов *t*-тест,  $\chi^2$ -тест и анализа варијансе са тестом најмање значајне разлике (*LSD*). Статистички значајним сматрао се ниво  $p < 0,05$ , а високо значајним ниво  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 163 новорођенчета, 111 је примало гентамицин, а 52 амикацин. Основне одлике болесника (гестациона доб, телесна маса и постнатални узраст) приказане су у табели 1. Групе су, према гестационој доби и ТМ, биле уједначене, али је уочена разлика у постнаталном узрасту: група која је примала гентамицин је имала мању средњу вредност постнаталног узраста.

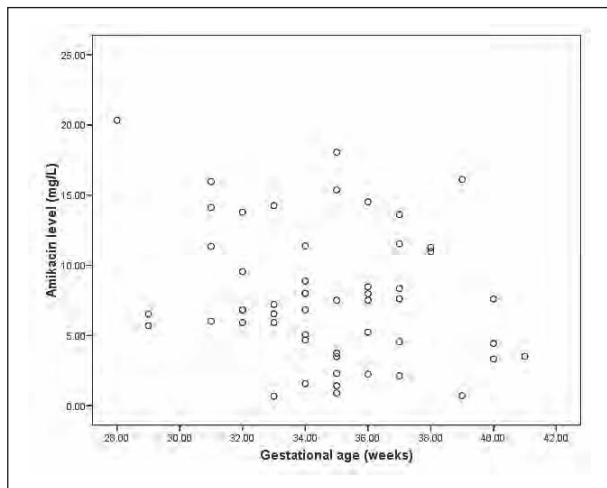
МСК амикацина у групама према гестационој доби приказане су на графикону 1 и у табели 2. Средња вредност МСК лека у овој групи била је  $7,8 \pm 4,8$  mg/l, што је унутар жељеног опсега. Болесника чије су МСК амикацина биле у жељеном опсегу било је 71,2%. Анализом МСК амикацина по групама према гестационој доби уочено је да је најмањи проценат болесника са МСК лека у оквиру жељеног опсега био у првој групи (54,5%). Средња вредност МСК у овој групи била је  $10,5 \pm 4,9$  mg/l, што је изнад жељеног опсега. Анали-

зом средњих вредности МСК, анализом варијансе и тестом *LSD* међу групама уочено је да је у првој групи била значајно виша средња вредност МСК амикаци- на у поређењу са другом групом испитаника ( $p=0,037$ ; Графикон 2). Од укупног броја новорођенчади која су примала амикацин, 26 је било у раном неонаталном узрасту, а 26 старије од седам дана. У испитиваним групама према постнаталном узрасту нису уочене статисти- чки значајне разлике у средњим вредностима МСК амикаци- на ( $t=0,265$ ;  $p>0,05$ ; Табела 3).

МСК гентамицина у испитиваним групама прика- зане су на графикону 3 и у табели 4. Једнофакторском

**Табела 1.** Одлике болесника  
**Table 1.** Patients' characteristics

Параметри Parameters	Групе Groups		
	Амикацин Amikacin	Гентамицин Gentamicin	
Број испитаника Number of patients	52	111	
Гестација (недеље) Gestation (weeks)	$\bar{X}\pm SD$	34.7 $\pm$ 2.9	35.2 $\pm$ 2.3
	Med (Min-Max)	35 (28-41)	36 (30-40)
Телесна маса (g) Body weight (g)	$\bar{X}\pm SD$	2186.1 $\pm$ 724.3	2079.8 $\pm$ 653.9
	Med (Min-Max)	2025.0 (1050-4250)	1975.0 (1025-4025)
Узраст (дани) Postnatal age (days)	$\bar{X}\pm SD$	15.1 $\pm$ 19.2	5.4 $\pm$ 3.9
	Med (Min-Max)	7.0 (2-94)	5.0 (1-37)

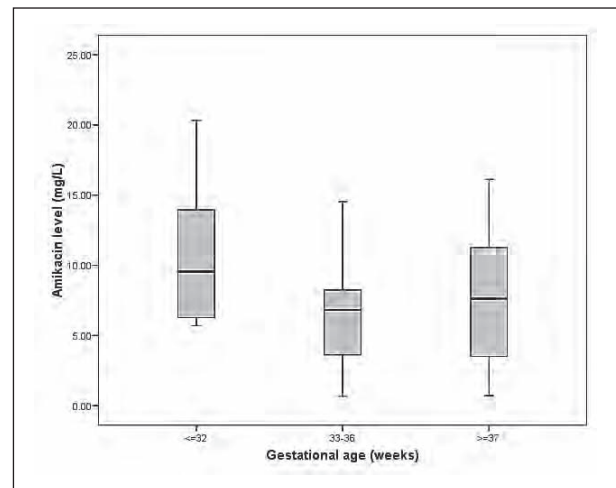


**Графикон 1.** Минималне серумске концентрације амикацина према гестационом добу  
**Graph 1.** Amikacin trough levels by gestational age

**Табела 2.** Минималне серумске концентрације (МСК) амикацина према гестационом добу  
**Table 2.** Amikacin trough levels by gestational age

МСК (mg/l) Trough levels (mg/l)	Гестационо доба (недеље) Gestational age (weeks)			Укупно Total (N=52)
	$\leq 32$ (N=11)	33-36 (N=27)	$\geq 37$ (N=14)	
%<10	54.5	81.5	64.3	71.2
$\bar{X}\pm SD$	10.5 $\pm$ 4.9*	6.9 $\pm$ 4.5	7.5 $\pm$ 4.6	7.8 $\pm$ 4.8
Med (Min-Max)	9.5 (5.6-20.3)	6.8 (0.6-18.0)	7.6 (0.7-16.1)	7.3 (0.6-20.3)

\*  $p=0,037$ ; N – број испитаника  
\*  $p=0,037$ ; N – number of patients

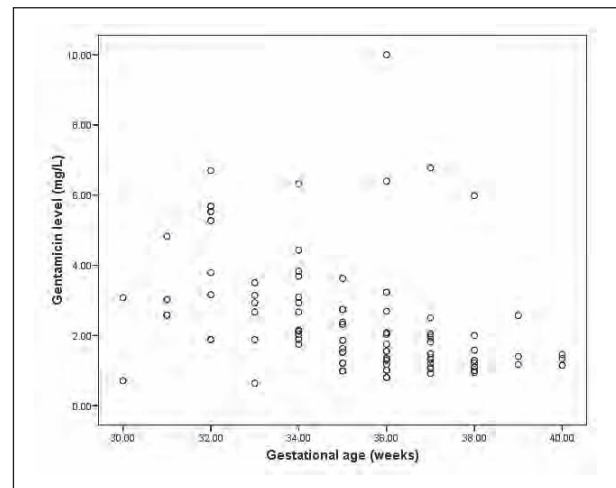


**Графикон 2.** Средње вредности минималних серумских концентрација амикацина по гестационим групама  
**Graph 2.** Mean amikacin trough levels by gestational age group

**Табела 3.** Минималне серумске концентрације (МСК) амикацина према постнаталном узрасту  
**Table 3.** Amikacin trough levels by postnatal age

МСК (mg/l) Trough levels (mg/l)	Постнатални узраст (дани) Postnatal age (days)	
	$\leq 7$ (N=26)	$> 7$ (N=26)
%<10	73.1	69.2
$\bar{X}\pm SD$	8.0 $\pm$ 3.8	7.6 $\pm$ 5.6
Med (Min-Max)	7.7 (2.1-16.1)	5.9 (0.6-20.3)

$p>0,05$ ; N – број испитаника  
 $p>0,05$ ; N – number of patients

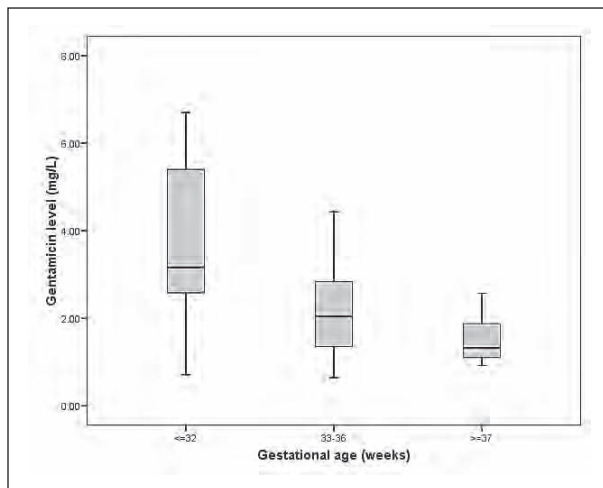


**Графикон 3.** Минималне серумске концентрације гентамицина према гестационом добу  
**Graph 3.** Gentamicin trough levels by gestational age

**Табела 4.** Минималне серумске концентрације (МСК) гентамицина према гестационом добу  
**Table 4.** Gentamicin trough levels by gestational age

МСК (mg/l) Trough levels (mg/l)	Гестационо доба (недеље) Gestational age (weeks)			Укупно Total (N=111)
	$\leq 32$ (N=19)	33-36 (N=56)	$\geq 37$ (N=36)	
%<2	21.1	46.4	77.8	52.3
$\bar{X}\pm SD$	3.7 $\pm$ 1.8**	2.3 $\pm$ 1.5**	1.8 $\pm$ 1.4**	2.4 $\pm$ 1.7
Med (Min-Max)	3.1 (0.7-6.7)	2.0 (0.6-10.0)	1.6 (0.9-6.7)	1.8 (0.6-10.0)

\*\*  $p<0,001$ ; N – број испитаника  
\*\*  $p<0,001$ ; N – number of patients



**Графикон 4.** Средње вредности минималних серумских концентрација гентамицина по гестационим групама

**Graph 4.** Mean gentamicin trough levels by gestational age group

**Табела 5.** Минималне серумске концентрације (МСК) гентамицина према постнаталном узрасту

**Table 5.** Gentamicin trough levels by postnatal age

МСК (mg/l) Trough levels (mg/l)	Постнатални узраст (дани) Postnatal age (days)	
	≤7 (N=62)	>7 (N=49)
%<2	47.3	50.0
$\bar{X} \pm SD$	2.5 ± 1.6	2.3 ± 2.0
Med (Min-Max)	2.0 (0.7-10.0)	1.7 (0.6-6.3)

$p > 0.05$ ; N – број испитаника  
 $p > 0.05$ ; N – number of patients

анализом варијансе ANOVA показано је да постоји статистички високо значајна разлика у средњим вредностима МСК гентамицина између група према гестационој доби ( $F=9,015$ ;  $p < 0,001$ ). Анализом МСК гентамицина утврђено је да постоји статистички високо значајна разлика између свих гестационих група ( $\chi^2=17,576$ ;  $p < 0,001$ ). Даље, тестом LSD је установљено да је разлика у средњим вредностима МСК гентамицина између прве и друге групе ( $p=0,002$ ), односно између прве и треће ( $p=0,000$ ) високо значајна (Графикон 4). Од болесника који су примали гентамицин, 66,6% је било у раном неонаталном узрасту, а средње вредности МСК лека су биле високе и без значајности разлике међу групама ( $t=0,619$ ;  $p > 0,05$ ; Табела 5).

## ДИСКУСИЈА

Стручних публикација о фармакокинетици аминогликозида, посебно код претерминске новорођенчади, у научној литератури је релативно мало. Најобимнија досада објављена студија обухватила је 214 деце рођене пре, односно после термина, а њен циљ је био да се испита режим дозирања гентамицина једном дневно [7]. На основу података метаанализе Нестаса (Nestas) и сарадника [8] из 2005. године о продуженим интервалима дозирања аминогликозида код новорођене деце, две највеће студије о гентамицину су урађене у групама од 100 и 120 терминске новорођенча-

ди [9, 10], док се студија о амикацину такође односила на терминску новорођенчад [11]. У том контексту, наша клиничка студија, која је испитала примену ова два лека код 163 претежно претерминска новорођенчета, могла би бити значајна са својим подацима: испитаници који су лечени амикацином били су узраста 28-41 ГН (средња вредност  $34,7 \pm 2,9$  ГН), а они који су примали гентамицин узраста 30-40 ГН (средња вредност  $35,2 \pm 2,3$  ГН).

Групе болесника код којих су мерене МСК амикацина и гентамицина биле су уједначене према гестационом добу и телесној маси, али су се разликовале у постнаталном узрасту. У групи испитаника који су лечени гентамицином забележена је мања средња вредност постнаталног узраста ( $5,4 \pm 3,9$  дана) управо зато што се овај лек примењује у склопу почетне антимикробне терапије, у раном неонаталном периоду. Амикацин се примењује у оквиру терапије за очекивану инфекцију или као циљна антимикробна терапија, тј. касније током болничког лечења, што и објашњава већу средњу вредност постнаталног узраста испитаника ове посматране групе. Резултати нашег истраживања су слични налазима студије Бергерове (Berger) и сарадника [6], где су од 34 претерминска новорођенчета код која је испитивана фармакокинетика амикацина само два била у раном постнаталном узрасту, а чак 32 старија од осам дана.

Важећи режим дозирања, током којег су вршена испитивања, није у потпуности идентичан ни са једним који је наведен у доступној литератури, будући да је већина студија испитивала различите режиме, углавном с продуженим интервалима дозирања [3-12]. Вредности МСК од  $< 10$  mg/l за амикацин и  $< 2$  mg/l за гентамицин одабране су управо на основу најшире заступљености у референтној литератури [3, 4, 5, 7]. Запажа се тенденција примене све строжих критеријума када су у питању МСК аминогликозида: за гентамицин 0,5-1 mg/l, а за амикацин 2-5 mg/l [13]. Просечан постнатални узраст болесника који су примали амикацин био је  $15,1 \pm 19,2$  дана, а МСК лека биле су у оквиру жељеног опсега код 71,2% испитаника, са средњом вредношћу од  $7,8 \pm 4,8$  mg/l. Овај податак је у складу с налазима студије Бергерове и сарадника [6], где је просечни узраст био 18 дана (6-97 дана), а код 88,2% болесника су забележене МСК унутар жељеног опсега, за који је одабрана вредност од 8,5 mg/l. Анализом података о МСК између група према гестационој доби добијених у нашем истраживању, утврђено је да су просечне вредности МСК амикацина највише у групи најмлађих испитаника ( $\leq 32$  ГН), док су у горепоменутој студији вредности МСК изнад жељеног опсега забележене код болесника с мањом телесном масом, уз потврђену значајност разлике [6]. Иако се не могу апсолутно поредити, могло би се претпоставити да и наши резултати говоре томе у прилог, с обзиром на то да телесна маса и гестационо доба новорођенчета најчешће, мада не и обавезно, корелирају. У односу на постнатални узраст, у доступној литератури нисмо наишли на податке који би потврдили значајност разлике МСК амикацина

према узрасту [6, 11, 12]. Таква значајност разлике није уочена ни у нашем истраживању.

Фармакокинетика гентамицина је у нашој студији испитивана код 111 новорођене деце гестационе доби од 30 до 40 недеља (просечно  $35,2 \pm 2,3$  ГН) и узрастом 1-37 дана (просечно  $5,4 \pm 3,9$  дана). МСК лека у жељеном опсегу ( $< 2$  mg/l) постигнуте су код 52,3% испитаника, што је свакако упозоравајући податак. У поређењу с објављеним подацима других аутора, наши се резултати разликују: Хансен (*Hansen*) и сарадници [7] су измерили оптималне вредности МСК код свих болесника, Бецај (*Bajaj*) и Палмер (*Palmer*) [14] код 98% при старом, односно код 96,6% испитаника при новом режиму дозирања, а Тугај (*Tugay*) и сарадници [15] код 91,8% болесника. Објашњење ових разлика је да су у све три студије примењени протоколи дозирања са дужим интервалима: у прве две студије МСК су одређиване у оквиру испитивања нових режима дозирања, с продуженим интервалима, док су у трећем наведеном истраживању рађене са дозирањем према препорукама из Неофакса (*Neofax*) 2002. године. У нашој студији је запажено да се МСК гентамицина смањује с повећањем гестационог доба, те да су оптималне вредности МСК биле најчешће измерене код испитаника старијих од 37 ГН (77,8%), где је средња вредност МСК гентамицина била  $1,8 \pm 1,4$  mg/l. Разлике забележене међу гестационим групама биле су значајне и високо значајне. Ови резултати су слични подацима из студије Хансена и сарадника [7], где су МСК биле више код испитаника млађих од 35 ГН него код

старијих, али без значајности разлике. Наши резултати потврђују налазе Тугаја и сарадника [15] и Дићенца (*DiCenzo*) и сарадника [16] о постојању инверзног односа између МСК гентамицина и гестационог доба новорођенчета.

Значајна разлика у МСК гентамицина у односу на постнатални узраст новорођенчади није уочена.

## ЗАКЉУЧАК

МСК аминогликозида одређиване код испитаника нашег истраживања су уопште високе. Добијени налази су лошији од резултата објављених у стручној литератури, али се не могу потпуно поредити с обзиром на разлике у режимима дозирања амикацина и гентамицина. Оптимални нивои МСК најређе су измерени у групи испитаника млађих од 32 ГН, где су забележене и највише просечне вредности МСК примењених лекова. Потврђена је инверзна корелација између МСК ових лекова и гестационог доба, а доказана је и висока значајност разлике, чиме је јасно идентификована група у ризику. Веза између вредности МСК аминогликозида и постнаталног узраста није уочена.

Имајући у виду да је поузданост аминогликозида везана за МСК, уз примењени режим дозирања и наведене резултате намеће се закључак да је неопходно изменити режим дозирања, усвојити оне с продуженим интервалима, посебно код деце млађег гестационог доба, уз обавезно праћење дејства примењеног лека.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nikolić T. Antimikrobna terapija. In: Protokoli u neonatologiji. Ilić S, editor. Beograd: Institut za neonatologiju; 2003. p.421-427.
- Ranković-Janevski M. Analgezija i sedacija u neonatologiji. In: Ilić S, editor. Beograd: Institut za neonatologiju; 2003. p.391-404.
- Miron D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:1169-73.
- Chattopadhyay B. Newborns and gentamicin – how much and how often? *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49:13-6.
- Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS. Comparison of once-daily versus twice-daily gentamicin dosing regimens in infants  $> \text{or} = 2500$  g. *J Perinatol.* 2002; 22:268-74.
- Berger A, Kretzer V, Gludovatz P, Heinze G, Haiden N, Pollak A. Evaluation of an amikacin loading dose for nosocomial infections in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93:356-60.
- Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: proposal for the simple regimen that achieves target levels. *J Perinatol.* 2003; 23:635-9.
- Nestas E, Bangstad HE, Sandvik L, Wathe KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005; 90:F294-F300.
- Alsaedi SA. Once daily gentamycin dosing in full term neonates. *Saudi Med J.* 2003; 24:978-81.
- Lundergan FS, Glasscock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics.* 1999; 103:1228-34.
- Katze A, Bartel PR, Sommers DK. Once versus twice daily amikacin in neonates: prospective study on toxicity. *J Paediatr Child Health.* 1999; 35:283-6.
- Labaune JM, Bleyzac N, Maire P, Jelliffe RW, Boutroy MJ, Aulagner G, et al. Once-a-day individualized amikacin dosing for suspected infection at birth based on population pharmacokinetic models. *Biol Neonate.* 2001; 80:142-7.
- Young TE, Mangum B. Antibiotics. In: *Neofax, A Manual of Drugs Used in Neonatal Care.* 19<sup>th</sup> ed. Raleigh, NC: Acorn Publishing, Inc; 2006. p.1-99.
- Bajaj M, Palmer K. Gentamicin usage in newborns – a simple and practical regime. *Pharm World Sci.* 2004; 26:242-4.
- Tugay S, Bircan Z, Çağlayan Ç, Arisoy AE, Gökalp AS. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1389-92.
- DiCenzo R, Forrest A, Slish JC, Cole C, Guillet R. A gentamicin pharmacokinetic population model and once-daily dosing algorithm for neonates. *Pharmacotherapy.* 2003; 23:585-91.

## Aminoglycoside Trough Levels in Neonates

Biljana Pejović, Milica Ranković-Janevski, Niveska Božinović-Prekajski

Institute of Neonatology, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Drug safety depends on trough levels.

**Objective** Objective of the study was to measure gentamicin and amikacin trough levels in neonates and to identify risk groups by gestational and postnatal age.

**Methods** Gentamicin and amikacin were applied according to the clinical practice guidelines. Trough levels (mg/l) were determined using fluorescence polarization immunoassay methodology. Target trough levels were <2 mg/l for gentamicin, and <10 mg/l for amikacin. Patients were divided in 3 groups by gestational age: I ≤32, II 33-36, and III ≥37 gestational weeks and, by postnatal age, in 2 groups: ≤7 and >7 days.

**Results** Out of 163 neonates, 111 were receiving gentamicin and 52 amikacin. Mean amikacin trough level was 7.8±4.8 mg/l and, in group I 10.5±4.9 mg/l, which was above the target range and significantly higher than in group II (LSD, p<0.05). In the amikacin group, 26 patients were 7 and less, and 26 more than 7 days

old, without significant differences in trough levels between the groups. In the gentamicin group, 52.3% of neonates had trough values within the target range. Gentamicin trough level in group I was above the trough range, 3.7±1.8, 2.3±1.5 in group II and, 1.8±1.4 mg/l in group III. The difference in trough levels among the groups was highly significant (F=9.015, p<0.001,  $\chi^2=17.576$ , p<0.001). Further analysis revealed that differences between groups I and II (LSD, p=0.002) and between I and III (LSD, p=0.000) were highly significant.

**Conclusion** Obtained gentamicin and amikacin trough levels are high. Inverse correlation has been confirmed between trough level and gestational age, with highly significant difference, and the risk group has been identified. There is obviously a need to change the dosing regimen in terms of those with extended intervals, particularly for neonates of the lowest gestational age, along with pharmacokinetic measurements.

**Keywords:** neonate; trough level; gentamicin; amikacin

Примљен • Received: 02/02/2009

Прихваћен • Accepted: 25/02/2009