



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.2.010>
УДК 615-032



Свирская О.Я., Санковец Д.Н., Муравьева А.С., Цыбин А.А.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Опыт применения персонализированной схемы дозирования гентамицина у новорожденных детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – О.Я. Свирская, сбор материала – А.С. Муравьева, обработка данных, написание текста – Д.Н. Санковец, редактирование текста – А.А. Цыбин.

Подана: 08.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: aksana.svirskaya@gmail.com, d.sankovec@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить концентрацию гентамицина через 22 ч после второго введения и проанализировать необходимость проведения последующей коррекции первоначального режима дозирования.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование было включено 97 новорожденных детей со сроком гестации 28 (26; 34) недель и массой тела при рождении 1200 (850; 2163) г. В раннем неонатальном периоде эмпирическая антибактериальная терапия включала в себя внутривенное введение гентамицина сульфата в суточной дозе 5 мг/кг. С целью персонализации режима дозирования гентамицина использовались рекомендации подбора интервала между введениями с учетом концентрации антибиотика в сыворотке через 22 ч после введения второй дозы.

Результаты. Концентрация гентамицина через 22 ч после введения второй дозы в группе недоношенных с ГВ менее 30 недель составила 1,9 (1,3; 2,7) мкг/мл, в группе 30–34 недели – 1,7 (1,2; 2,3) мкг/мл и 1,2 (0,7; 1,5) мкг/мл в группе пациентов с ГВ 35 недель и более соответственно. При этом установленные межгрупповые различия были статистически значимыми ($p=0,0075$). В 58 случаях (59,8%) потребовалось проведение коррекции интервала введения (в 11 случаях (11,3%) в сторону увеличения и в 47 случаях (48,5%) в сторону уменьшения). Чаще других (41 пациент из 52 (78,8%), $p<0,0001$) коррекция интервала проводилась в группе новорожденных с ГВ менее 30 недель.

Заключение. С учетом особенностей фармакокинетического профиля гентамицина установленные различия его концентрации в исследуемых группах новорожденных детей представляются весьма предсказуемыми. Вместе с тем данные нашего исследования могут рассматриваться в качестве очередного подтверждения вариабельности фармакокинетики препарата в популяции новорожденных детей и служить триггером для изучения эффективности и безопасности используемой персонализированной схемы дозирования антибиотика.

Ключевые слова: гентамицин, фармакокинетика, доношенный и недоношенный новорожденный

Svirskaya O., Sankovets D., Muravjova A., Tsybin A.

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Using Experience of Personalized Gentamicin Dosage Approach in Neonates

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Svirskaya O., collection of material – Muravjova A., data processing, text writing – Sankovets D., text editing – Tsybin A.

Submitted: 18.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: aksana.svirskaya@gmail.com, d.sankovec@gmail.com

Abstract

Purpose. To assess gentamicin concentrations 22 hours after the second dose and to analyze the need for subsequent adjustments of initial dosage interval.

Methods. In this retrospective cohort study were included 97 newborns with a gestational age of 28 (26; 34) weeks and a birth weight of 1200 (850; 2163) g. In the early neonatal period, empirical antibiotic therapy included intravenous gentamicin sulfate per day dose 5 mg/kg. In order to personalize the gentamicin dosage interval, to select the interval between doses recommendations were used taking into account the concentration of the antibiotic in the serum 22 hours after the second dose.

Results. Gentamicin concentration 22 hours after the second dose in the group of preterm neonates GA less than 30 weeks was 1.9 (1.3; 2.7) mcg/ml, in the group 30–34 weeks – 1.7 (1.2; 2.3) µg/ml and 1.2 (0.7; 1.5) µg/ml in the group of patients with GA 35 weeks or more, respectively. Moreover, established intergroup differences were statistically significant ($p=0.0075$). In 58 cases (59.8%), initial dosage interval correction was required (in 11 cases (11.3%) upward and in 47 cases (48.5%) downward). More often than others (41 patients out of 52 (78.8%), $p<0.0001$), interval correction was performed in the group of newborns with GA less than 30 weeks.

Conclusion. Taking into account the peculiarities of the gentamici pharmacokinetic profile, the established differences in its concentration in studied groups seem to be very predictable. At the same time, the data from our study can be considered as further confirmation of drug pharmacokinetics variability in the neonatal population and serve as a trigger for studying the effectiveness and safety of the current personalized gentamicin dosage approach.

Keywords: gentamicin, pharmacokinetics, term and preterm neonates

■ ВВЕДЕНИЕ

Гентамицин – бактерицидный антибиотик, относящийся ко второму поколению группы аминогликозидов, эффективен против широкого спектра бактерий и наряду с ампициллином занимает первое место в мире по частоте использования в неонатальной популяции [1, 2]. Как и другие аминогликозиды, гентамицин имеет узкий терапевтический диапазон, а его антибактериальный эффект зависит от концентрации.



При этом чрезмерное воздействие гентамицина, как известно, связано с его нефро- и ототоксичностью [3, 4].

Фармакокинетические параметры гентамицина могут значительно различаться у новорожденных детей. Так, по данным Hodiament и соавт., значения клиренса колеблются от 0,49 до 6,3 л/ч/70 кг, а объем распределения – от 26,6 до 63,7 л/70 кг [5]. Причиной таких различий в фармакокинетике являются изменения как в составе тела (влияют на объем распределения), так и в степени зрелости почек (влияют на клиренс) [6]. Последнее обстоятельство обуславливает тот факт, что период полувыведения гентамицина у новорожденных вместо стандартных 2–3 ч, характерных для взрослого населения, составляет от 7 ч у доношенных до 11 ч у недоношенных новорожденных [7]. Сочетание узкого терапевтического окна и фармакокинетической вариабельности делает подбор необходимой оптимальной дозы гентамицина у новорожденных детей достаточно сложной задачей для клинициста, в особенности если речь идет о недоношенных пациентах, когда стандартный режим дозирования с высокой долей вероятности может сопровождаться токсическим воздействием. В этой связи проведение терапевтического мониторинга препарата с целью определения его фармакокинетического профиля и последующей персонализации дозировки для достижения целевых концентраций у каждого конкретного пациента представляется наиболее верным решением [8–10]. Рекомендуемая в отношении безопасности целевая концентрация гентамицина перед введением каждой последующей дозы должна составлять менее 1 мкг/мл, тогда как целевая пиковая концентрация – 8–12 мкг/мл [3, 10]. Несмотря на то, что согласно актуальной инструкции по медицинскому применению лекарственного средства гентамицина сульфата, размещенной в онлайн-базе данных Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь, согласованной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1288 от 24 декабря 2015 г., в отношении новорожденных детей значится многократный режим дозирования суточной дозы с рекомендацией ежедневного мониторинга концентрации, оптимальной сегодня с точки зрения эффективности и безопасности принято считать стратегию однократного введения суточной дозы, или, другими словами, стратегию удлиненного интервала между введениями [11–14]. Так, согласно данным, опубликованным в настоящий момент в 3 метаанализах и обзорах, применение вышеупомянутого подхода в назначении гентамицина при терапии сепсиса новорожденных чаще сопровождалось достижением целевых концентраций, не повышало частоту случаев нефро- и ототоксичности и, что немало важно, не приводило к снижению эффективности терапии [10, 15, 16]. В дополнение к уже сказанному хочется подчеркнуть, что однократное назначение антибиотика сокращает нагрузку на средний медицинский персонал, приводит к снижению количества манипуляций с внутривенными доступами, а следовательно, к снижению вероятности возникновения катетер-ассоциированных инфекций [17].

В отношении рекомендуемых начальных доз гентамицина необходимо отметить их достаточно широкий диапазон – от 2 до 10 мг/кг [14, 18–20]. В отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») на протяжении последних 2 лет используется режим однократного введения суточной дозы 5 мг/кг в виде кратковременной внутривенной инфузии с интервалом от 24 до 48 ч (см. таблицу) с последующим мониторингом концентрации

**Интервалы внутривенного введения гентамицина сульфата с учетом гестационного возраста (ГВ)
Subsequent intravenous gentamicin dose interval based on gestational age**

Гестационный возраст	Интервал введения
менее 30 ⁺⁰ недель	48 ч
30 ⁺⁰ –34 ⁺⁶ недели	36 ч
более 35 ⁺⁰ недель	24 ч

гентамицина в сыворотке (через 22 ч после введения второй дозы). При концентрации гентамицина менее 1,2 мкг/мл используется 24-часовой интервал введения, при диапазоне концентраций 1,3–2,6 мкг/мл – 36-часовой, при 2,7–3,5 мкг/мл – 48-часовой соответственно. В случае, если концентрация гентамицина превышает 3,6 мкг/мл, последующее введение препарата отменяется, а через 24 ч проводится повторное измерение его концентрации.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка концентрации гентамицина через 22 ч после второго введения и проведение последующего анализа необходимости коррекции первоначального режима дозирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное когортное исследование было выполнено на базе клинического отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя» в период с сентября 2023 по декабрь 2023 г. Объект исследования – новорожденные дети.

Критерии включения: новорожденные любого ГВ, не нуждающиеся в проведении терапевтической гипотермии, получившие не менее 2 внутривенных доз гентамицина сульфата (каждая 5 мг/кг) в условиях отделения анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) РНПЦ «Мать и дитя», с последующим мониторингом его концентрации. Пациенты с олигоанурией, новорожденные, требовавшие проведения заместительной почечной терапии, равно как и пациенты, параллельно получавшие терапию нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, исключались из исследования. Экстракорпоральная мембранная оксигенация не выполняется в нашем отделении, поэтому новорожденные, получающие такую терапию, не были включены в исследование.

Все пациенты в дополнение к гентамицину сульфату получали терапию антибактериальными препаратами в соответствии с клиническим протоколом «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденным постановлением № 34 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 апреля 2022 г. Гентамицина сульфат (в концентрации 4 мг/мл) вводился при помощи инфузионного насоса через пупочный или периферический венозный катетер в течение 30 мин.

Кровь для анализа концентрации гентамицина набиралась процедурными медицинскими сестрами через артериальную или венозную линию. Время введения препарата и забора пробы крови на исследование концентрации фиксировалось в протоколе интенсивной терапии и мониторинга. Измерение концентрации препарата в сыворотке крови проводилось с использованием иммунохимического анализатора

Abbott Architect i1000 (Abbott, США) и реактива iGentamicin (Abbott GmbH, США) с функциональной чувствительностью 0,4 мкг/мл. Проведение анализа сыворотки на содержание гентамицина было доступно 24/7, время выполнения в среднем составляло 1,5 ч. На основании данных о концентрации препарата принималось решение об использовании изначального интервала введения либо необходимости его коррекции в сторону уменьшения или увеличения, повторного измерения концентрации. При проведении анализа данных случаи повторного измерения концентрации трактовались как «необходима коррекция интервала введения в сторону увеличения».

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Microsoft Excel для Mac (версия 16.78), Prism 9 for macOS (version 9.5.1 (528), January 24, 2023). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовался тест Шапиро – Уилка. При несоответствии распределения количественного параметра нормальному распределению данные представлялись в виде медианы и квартилей (Me [25%; 75%]). Взаимосвязь параметров устанавливалась на основании наличия корреляции и данных регрессионного анализа. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в 3 группах использовался тест Краскела – Уоллиса с последующим *post hoc* анализом Данна. Качественные параметры представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и/или доли (%) от общего числа пациентов. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности, применяли двусторонний точный тест Фишера либо критерий хи-квадрат (χ^2). Уровень $p < 0,05$ был использован для обозначения статистической значимости во всех тестах.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 97 новорожденных детей. Распределение по полу выглядело следующим образом: 42 девочки (43,3%) и 55 мальчиков (56,7%). ГВ детей группы исследования составил 28 (26; 34) недель, масса тела при рождении 1200 (850; 2163) г. Преобладающее большинство исследуемых пациентов было представлено недоношенными детьми с ГВ менее 30 недель – 52 ребенка (53,6%). Возраст на момент определения концентрации препарата составил 72,0 (56,5; 76,0) ч.

Информация о концентрации гентамицина в сыворотке отражена на рис. 1. Так, в группе недоношенных с ГВ менее 30 недель она составила 1,9 (1,3; 2,7) мкг/мл, в группе 30–34 недели – 1,7 (1,2; 2,3) мкг/мл и 1,2 (0,7; 1,5) мкг/мл в группе пациентов с ГВ 35 недель и более соответственно. При этом установленные межгрупповые различия были статистически значимыми ($p = 0,0075$).

Вместе с тем в 58 случаях (59,8%) потребовалось проведение коррекции интервала введения (в 11 случаях (11,3%) в сторону увеличения и в 47 случаях (48,5%) в сторону уменьшения). В 3 случаях потребовалось воздержаться от введения последующей дозы и провести повторное измерение концентрации через сутки (недоношенные новорожденные с ГВ 24, 26 и 31 неделя и концентрацией гентамицина в сыворотке 3,66; 6,09 и 7,88 мкг/мл соответственно). На рис. 2 представлены характеристики исследуемых групп новорожденных детей с учетом необходимости проведения коррекции интервала введения гентамицина. Обращает на себя внимание тот факт, что чаще других (41 пациент из 52 (78,8%), $p < 0,0001$) коррекция

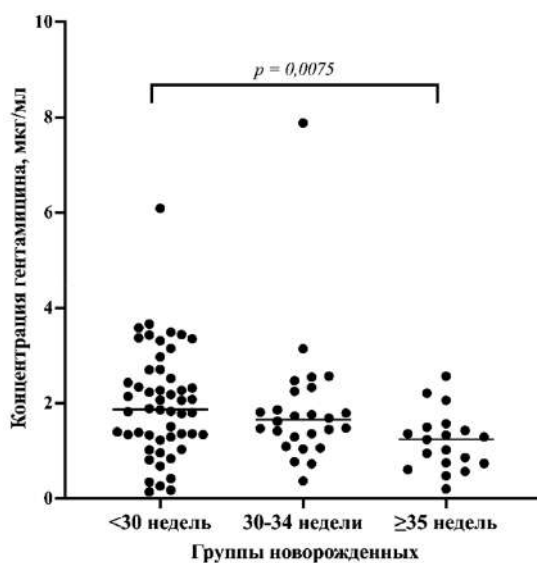


Рис. 1. Концентрации гентамицина через 22 ч после второго введения
Fig. 1. Concentrations of gentamicin at 22 hours after the second dose administration

интервала проводилась в группе новорожденных с ГВ менее 30 недель. В то же время недоношенные новорожденные группы 30–34 недели имели наименьшую долю пациентов (8 пациентов из 26 (30,8%), $p < 0,0001$), нуждающихся в смене режима дозирования.

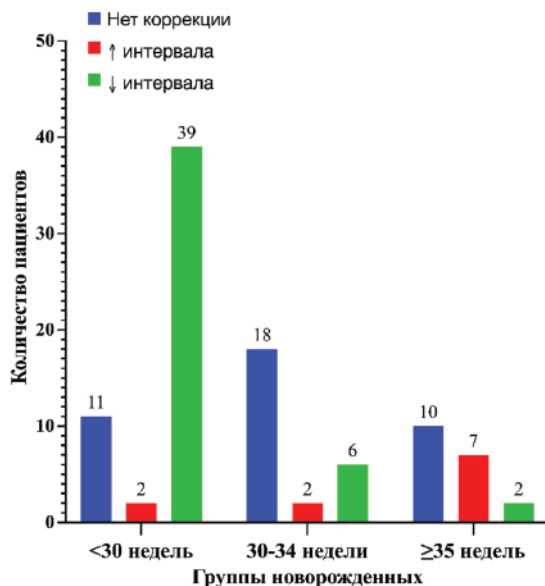


Рис. 2. Необходимость проведения коррекции интервала введения
Fig. 2. The need to correct the dose of administration interval



■ ОБСУЖДЕНИЕ

В этом ретроспективном когортном исследовании изучалась концентрация гентамицина через 22 ч после второго введения, кроме того, проводился анализ следующей необходимости проведения коррекции первоначального режима дозирования.

Большинство литературных источников предписывает построение фармакокинетического профиля пациента для гентамицина на основании его концентрации, измеренной через 22–24 ч после первой дозы [12, 21, 22]. Осознанный выбор нашего подразделения в сторону определения концентрации после второй дозы препарата продиктован высокой вероятностью смены первоначальной схемы антибактериальной терапии ввиду достаточно частого высева у глубоко недоношенных пациентов гентамицин-резистентной кишечной палочки, а следовательно, желанием избежать выполнения иррациональных лабораторных исследований и, как следствие, излишней ятрогенной анемизации, что особенно актуально у пациентов с массой тела при рождении менее 1500 г.

Судить об эффективности и безопасности используемой схемы дозирования только на основании концентрации препарата через 22 ч после второго введения достаточно проблематично, поскольку для этих целей требуется информация о минимальной концентрации препарата (не ранее чем за 30 мин перед следующим введением) и максимальной пиковой концентрации (не позднее 60 мин после введения). Схематическое изображение исследования для оценки эффективности и безопасности коррекции режима дозирования гентамицина на основании данных его концентрации в сыворотке крови представлено на рис. 3.

Установленные различия в концентрации гентамицина в исследуемых группах новорожденных детей представляются весьма предсказуемыми, поскольку с учетом

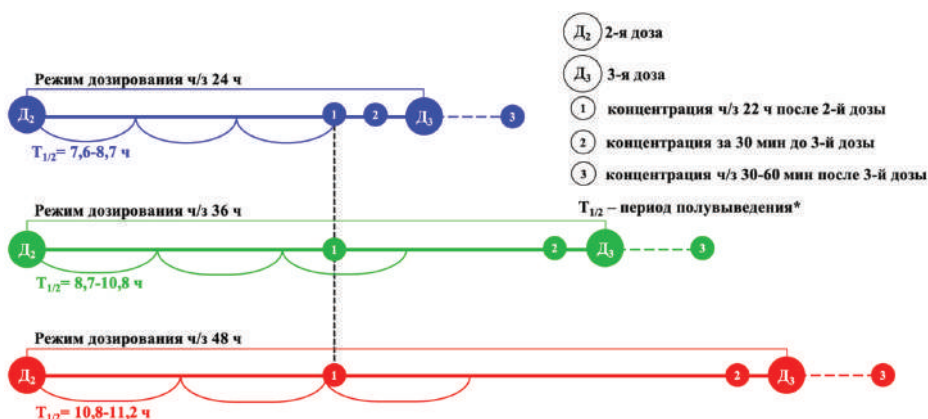


Рис. 3. Схема исследования для оценки эффективности и безопасности коррекции режима дозирования гентамицина на основании данных его концентрации в сыворотке крови: синий цвет – новорожденные с ГВ 35 недель и более, зеленый цвет – недоношенные с ГВ 30–34 недели, красный цвет – ГВ менее 30 недель

Fig. 3. Study design to evaluate the effectiveness and safety of gentamicin dosage adjustment based on serum concentration: blue is newborns with a gestational age of 35 weeks or more, green is preterms with a gestational age of 30–34 weeks, red less than 30 weeks

представленных на рис. 3 данных к моменту определения концентрации в разных группах пациентов прошло в среднем от 2 до 3 периодов полувыведения [22, 23]. Однако здесь необходимо вспомнить о том, что недоношенные новорожденные с ГВ менее 28 недель могут иметь больший объем распределения гентамицина, что также может существенно влиять на его концентрацию в сыворотке [5, 12, 22].

Тем не менее, принимая во внимание данные рис. 1 и 2, а также информацию о том, что нефротоксичность гентамицина связана с минимальными концентрациями перед последующим введением более 2 мкг/мл, можно заключить, что в потенциальной зоне риска находилось 3 пациента с режимом дозирования каждые 24 ч и ГВ 35 недель и более соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ, с одной стороны, подчеркивает, насколько вариативна может быть фармакокинетика препарата в популяции новорожденных детей, с другой – дает основание задуматься о необходимости проведения исследования, валидирующего выбранную методику подбора режима дозирования в конкретных клинических реалиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Dec;41(6):612–20.
2. Mingot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Apr;43(4):727–37.
3. Stolk LML, Degraeuwe PLJ, Nieman FHM, De Wolf MC, De Boer A. Population Pharmacokinetics and Relationship Between Demographic and Clinical Variables and Pharmacokinetics of Gentamicin in Neonates. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2002 Aug;24(4):527–31.
4. Lingvall M, Reith D, Broadbent R. The effect of sepsis upon gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Brit J Clinical Pharma.* 2005 Jan;59(1):54–61.
5. Hodiamont CJ, Van Den Broek AK, De Vroom SL, Prins JM, Mathôt RAA, Van Hest RM. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022 Aug;61(8):1075–94.
6. Rodieux F, Wilbaux M, Van Den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Dec;54(12):1183–204.
7. Pacifici GM, Pacifici GM. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Neonates. *Int J Pediatr.* 2017 Mar;5(3). Available from: <https://doi.org/10.22038/ijp.2017.22354.1869>.
8. Van Lent-Evers NAEM, Mathôt RAA, Geus WP, Van Hout BA, Vinks AATMM. Impact of Goal-Oriented and Model-Based Clinical Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides on Clinical Outcome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Therapeutic Drug Monitoring.* 1999 Feb;21(1):63–73.
9. Touw DJ, Van Den Anker JN. Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial Drugs in Neonates: An Opinion Article. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2022 Feb;44(1):65–74.
10. Rao SC, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. In: The Cochrane Collaboration. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2024 Feb 23]. p. CD005091.pub3. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005091.pub3>.
11. John D. Nelson. MD Edited by John S. Bradley, MD. 2023 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (29th Edition). American Academy of Pediatrics. 384 p. doi: 10.1542/9781610026512.
12. Micromedex NeoFax Essentials 2020. Thomson Reuters. 784 p.
13. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook, 29th Edition. Wolters Kluwer. 2511 p.
14. Instructions (information for specialists) on the medical use of the drug gentamicin sulfate. Dec 24, 2015. Available from: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/15_12_147_s.pdf.
15. Darmstadt GL, Miller-Bell M, Batra M, Law P, Law K. Extended-interval dosing of gentamicin for treatment of neonatal sepsis in developed and developing countries. *J Health Popul Nutr.* 2008 Jun;26(2):163–82.
16. Nestaas E. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition.* 2005 Jul 1;90(4):F294–f300.
17. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM. Once- Versus Twice-daily Gentamicin Dosing in Neonates ≥34 Weeks' Gestation: Cost-effectiveness Analyses. *Pediatrics.* 1999 Mar 1;103(3):594–8.
18. D'Agate S, Musuamba FT, Jacqz-Aigrain E, Della Pasqua O. Simplified Dosing Regimens for Gentamicin in Neonatal Sepsis. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 8;12:624662.
19. Ghoneim RH, Thabit AK, Lashkar MO, Ali AS. Optimizing gentamicin dosing in different pediatric age groups using population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Ital J Pediatr.* 2021 Dec;47(1):167.
20. Alsultan A, Abouelkheir M, Elsharawy Y, Alkoraishi A, Osman R, Neely MN, et al. Optimizing Gentamicin Dosing in Pediatrics Using Monte Carlo Simulations. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2019 Apr;38(4):390–5.
21. Dersch-Mills D, Akierman A, Alshaikh B, Sundaram A, Yusuf K. Performance of a dosage individualization table for extended interval gentamicin in neonates beyond the first week of life. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016 May 2;29(9):1451–6.
22. Dersch-Mills D, Akierman A, Alshaikh B, Yusuf K. Validation of a Dosage Individualization Table for Extended-Interval Gentamicin in Neonates. *Ann Pharmacother.* 2012 Jul;46(7–8):935–42.
23. El-Chaar GM, Supaswud-Franks T, Venugopalan L, Kohn N, Castro-Alcaraz S. Extended-interval gentamicin administration in neonates: a simplified approach. *J Perinatol.* 2016 Aug;36(8):660–5.