ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

«Φαρμακοκινητική των αμινογλυκοσιδών στα νεογνά τρεφόμενα με Εντερική και Παρεντερική Διατροφή»

Πτυχιακή μελέτη

Σόλομον Νικόλαος

Επιβλέπουσα καθηγήτρια : Σκουρολιάκου Μαρία

Τριμελής επιτροπή :

Σκουρολιάκου Μαρία, Λέκτορας
Κυριακού Αδαμαντία, Λέκτορας
Ρούτσιας Ιωάννης, Λέκτορας

ΑΘΗΝΑ 2004

ΠΤΥ
ΣΟΛ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πτυχιακή μελέτη με τίτλο «Φαρμακοκινητική των αμινογλυκοσιδών στα νεογνά τρεφόμενα με Εντερική και Παρεντερική Διατροφή» εκπονήθηκε από το φοιτητή Σόλομον Νικόλαο του τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Το ερευνητικό μέρος της μελέτης διεκπεραιώθηκε στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του νοσοκομείου ΙΑΣΩ κατά το ακαδημαϊκό έτος 2003-2004, υπό την επίβλεψη της Κας Σκουρολιάκου Μαρίας, Λέκτορος του τμήματος.

Στην κυρία Σκουρολιάκου απευθύνω τις θερμές μου ευχαριστίες για το αμείωτο ενδιαφέρον, την πολύτιμη καθοδήγηση και την αμέριστη υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια της περάτωσης της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Πανίδη Δημήτριο, κλινικό φαρμακολόγο, για τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε δίνοντας μου κατευθυντήριες γραμμές για τη μορφή και τη συγγραφή του κειμένου, πληροφορίες για το πρόγραμμα και τον τρόπο λειτουργίας του και διόρθωση του πειραματικού μέρους. Η συμβολή του στη εκπόνηση της παρούσας εργασίας ήταν καθοριστική.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιστημονική Συνεργάτη του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, κυρία Σιταρά Μαριέττα για τη βοήθειά της και τις συμβουλές της στην στατιστική επεξεργασία των δεδομένων του πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε η έρευνα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στα ιατρικό, φαρμακευτικό και νοσηλευτικό προσωπικό που στελεχώνει την Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του νοσοκομείου ΙΑΣΩ για την επιτυχή συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την οικογένειά μου για την συνεχή υποστήριξή της κατά την διάρκεια των σπουδών μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο καθώς και τον συμφοιτητή και φίλο μου Δημητρούλη Μανόλη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα νεογνά αποτελούν μία ευαίσθητη και χρίζουσας ιδιαίτερης προσοχής ηλικιακή ομάδα. Η φυσιολογία των νεογνών διαφέρει σημαντικά συγκριτικά με αυτή των ενηλίκων, γεγονός που εξηγεί τη διαφοροποίηση της φαρμακοκινητικής των χορηγούμενων φαρμάκων και κατ' επέκταση των αμινογλυκοσιδών. Υπάρχουν σήμερα σημαντικές αμφιβολίες όσον αφορά την αξιοπιστία των παραδοσιακών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται για τη δόση και το μεσοδιάστημα χορήγησης φαρμάκων στα νεογνά. Επομένως, είναι υψίστης σημασίας η δημιουργία ενός ηλεκτρονικού προγράμματος που θα καθορίζει τις φαρμακολογικές ανάγκες των νεογνών χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες (νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα). Ένα τέτοιο πρόγραμμα που πληρεί αυτές τις προϋποθέσεις είναι το **DATA KINETICS 5.012** της **MDK St Louis, USA.** Παρότι το πρόγραμμα αυτό έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στο εξωτερικό, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει την εφαρμογή του στον Ελληνικό πληθυσμό. Επομένως, ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διαπιστωθεί εάν το πρόγραμμα μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία σε νεογνά στην Ελλάδα. Για το σκοπό αυτό 183 άτομα συμμετείχαν στη μελέτη, που έλαβε χώρα στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στο νοσοκομείο ΙΑΣΩ. Σε 150 νεογνά χορηγήθηκε ενδοφλεβίως γενταμικίνη, σε 22 αμικασίνη και σε 11 βανκομυκίνη. Για τα νεογνά που λάμβαναν γενταμικίνη παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value=0.042) μεταξύ του μέσου των δόσεων που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο και του μέσου των δόσεων που εξήχθησαν από το πρόγραμμα. Για τα άτομα που τους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως αμικασίνη (p-value=0.1053) και βανκομυκίνη (p-value=0.16) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μέσου των δόσεων που προέκυψαν από το πρόγραμμα και του μέσου των δόσεων που χορηγήθηκαν από το ιατρικό προσωπικό. Συνεπώς, το συγκεκριμένο πρόγραμμα θεωρείται αξιόπιστο για την εφαρμογή του σε νεογνά στην Ελλάδα. Το συμπέρασμα αυτό εξάγεται κυρίως από τη στατιστική ανάλυση των στοιχείων των νεογνών που τους χορηγήθηκε γενταμικίνη καθώς η συγκεκριμένη αμινογλυκοσίδη παρείχε την δυνατότητα ενός αξιόπιστου δείγματος. Για τις άλλες δύο αμινογλυκοσίδες, λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων στα οποία χορηγήθηκαν, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 1
1.2 ΚΑΘΑΡΣΗ..... 3
1.3 ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΑΙ ΛΟΓΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ.....4
1.4 ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΘΑΡΣΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ;..... 4
1.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΑΘΑΡΣΗΣ..... 5
1.6 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ Η΄ ΣΤΟ ΑΙΜΑ..... 6
1.7 ΟΓΚΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ..... 7
1.8 ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΓΚΟΥ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ..... 8
1.9 ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΟΓΚΟΥ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ..... 9
1.10 ΕΙΝΑΙ Ο ΡΥΘΜΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ;..... 9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ..... 11
2.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ..... 11
2.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ..... 14
2.4 ΑΠΟΒΟΛΗ..... 15
2.5 ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ..... 17
2.6 ΡΥΘΜΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ, ΕΝΤΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΓΧΥΣΗΣ..... 17
2.7 ΑΠΩΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΝΩ ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΤΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΣΥΝΟΛΑ..... 18
2.8 ΦΙΛΤΡΑ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΓΧΥΣΗΣ..... 18
2.9 «ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΡΑΙΩΣΗΣ»..... 19

2.10 ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ..... 20
2.11 ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (THERAPEUTIC DRUG MONITORING) ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ..... 20
2.12 ΕΝΤΑΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ..... 22
2.13 ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ..... 22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

3.1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ..... 24
3.2 ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ..... 24
3.3 ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ..... 25
3.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ..... 26
3.5 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ..... 26
3.6 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ..... 30
3.7 ΔΙΑΦΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ..... 31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

4.1 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (Therapeutic Drug Monitoring) ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ..... 34

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

5.1 DATA KINETICS 5.012 – ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ..... 36
5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ..... 37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

6.1 ΓΕΝΙΚΑ..... 40
6.2 ΓΕΝΤΑΜΙΚΙΝΗ.....41
6.3 ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ..... 44
6.4 ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ..... 48

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο

7.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 53

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ..... 55

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 62

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

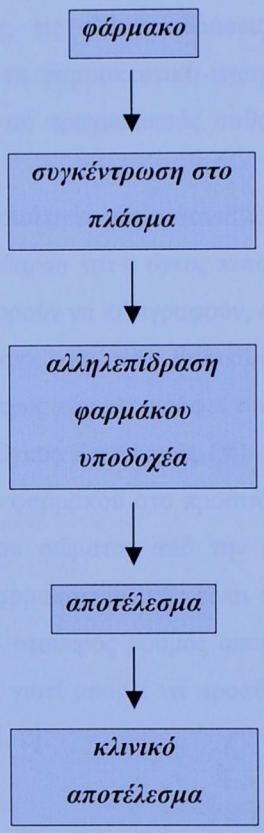
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα άτομα, οι πληθυσμοί και οι εθνικές ομάδες ποικίλουν, σημαντικά, ως προς την ανταπόκρισή τους στα φάρμακα, με αποτέλεσμα να χρειάζονται εξατομικευμένες δόσεις φαρμάκων. Οι πηγές αυτής της ποικιλότητας είναι πολλές, αλλά μπορούν να χωριστούν ευρέως στις δυο κύριες φάσεις της φαρμακευτικής δράσης – στη φαρμακοκινητική (τι κάνει το σώμα στο φάρμακο) και στη φαρμακοδυναμική (τι κάνει το φάρμακο στο σώμα).

Η φαρμακοκινητική περιγράφει τη σχέση μεταξύ της δόσης και τη συγκέντρωση του μη δεσμευμένου φαρμάκου από την πλευρά της δράσης (ένας υποδοχέας φαρμάκου) και τη μεταβολή της συγκέντρωσης στο σώμα, κατά την πάροδο του χρόνου. Η διάθεση του φαρμάκου είναι ένας ευρύς χαρακτηρισμός, που περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες με τις οποίες ο οργανισμός χειρίζεται ξένες χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων. Αυτές οι διαδικασίες είναι η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση (συχνά γνωστές με τη συντομογραφία ADME).

Η φαρμακοδυναμική περιγράφει τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του μη δεσμευμένου στον υποδοχέα φαρμάκου και της ανταπόκρισης στο φάρμακο (και, τελικά, στο θεραπευτικό αποτέλεσμα). Τα μοντέλα φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής μπορούν να συνδυαστούν για να δώσουν μια απεικόνιση της χρονικής πορείας στην απάντηση του οργανισμού στο φάρμακο – μια διαδικασία που αναφέρεται ως μοντέλο φαρμακοκινητικής / φαρμακοδυναμικής (PK/PD). Αυτή η σχέση παρουσιάζεται στο παρακάτω διάγραμμα:

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



Σχήμα 1: *Η σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικής (τι κάνει το σώμα στο φάρμακο) και φαρμακοδυναμικής (τι κάνει το φάρμακο στο σώμα).*

Η κλινική φαρμακοκινητική παρέχει τις αρχές της ατομικής φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής στους ασθενείς. Αυτό προσφέρει τον τρόπο συνταγογράφησης της σωστής δόσης φαρμάκου για τον συγκεκριμένο ασθενή, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και να μειώνονται οι παρενέργειες. Παραδοσιακά, η φαρμακοκινητική βασιζόταν στο μαθηματικό μοντέλο της χρονικής πορείας της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε θεωρητικές «φάσεις» οι οποίες δεν σχετίζονται άμεσα με τις σωματικές ή φυσιολογικές φάσεις. Τα τελευταία δέκα με δεκαπέντε χρόνια, ωστόσο, μια νέα προσέγγιση βασισμένη στις αρχές της φυσιολογίας έχει γίνει στην κλινική φαρμακοκινητική. Αυτή επιτρέπει την άμεση εφαρμογή των νέων αντιλήψεων στις κλινικές θέσεις και στην πρόβλεψη των επιπτώσεων των διαδικασιών που λαμβάνουν

χώρα εξαιτίας της ασθένειας, τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων και άλλων παραγόντων που επηρεάζουν τη φαρμακευτική αγωγή. Βασίζεται σε ένα ζωντανό οργανισμό και το εφαρμόζει σε πραγματικούς ασθενείς σε πραγματικές κλινικές συνθήκες.

Στη βασισμένη στη φυσιολογία του οργανισμού φαρμακοκινητική, υπάρχουν δυο βασικές παράμετροι, η *κάθαρση* και ο *όγκος κατανομής*. Αυτές λαμβάνονται ως βασικές παράμετροι καθώς μπορούν να περιγραφούν, ολοκληρωτικά, στα πλαίσια της αλληλεπίδρασης του φαρμάκου και των βασικών φυσιολογικών διαδικασιών. Κάθαρση (CL) είναι η παράμετρος που περιγράφει την ικανότητα απομάκρυνσης του φαρμάκου από το σώμα και Όγκος Κατανομής (V) αυτή που περιγράφει τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο προσιτό σωματικό υγρό (το αίμα) και το φάρμακο στους ιστούς του σώματος από την πλευρά της δράσης. Η τρίτη σημαντική παράμετρος της φαρμακοκινητικής είναι η ημίσεια ζωή η οποία επίσης μπορεί να παρουσιαστεί ως ο σταθερός ρυθμός απομάκρυνσης. Η ημίσεια ζωή δε θεωρείται βασική παράμετρος γιατί μπορεί να προσδιοριστεί και από την κάθαρση και από τον όγκο κατανομής [1, 2].

1.2 ΚΑΘΑΡΣΗ

Ο όρος «κάθαρση» περιγράφει την ικανότητα μη αναστρέψιμης απομάκρυνσης του φαρμάκου από τη συστηματική κυκλοφορία. Ως απομάκρυνση αναφέρεται η απέκκριση του φαρμάκου στην αρχική του χημική δομή μέσω των ούρων, του εντερικού περιεχομένου, του εκπνεόμενου αέρα, του ιδρώτα, κ. τ. λ. και στη μεταβολική μετατροπή του φαρμάκου σε ένα διαφορετικό χημικό συστατικό, κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και σε μικρή έκταση σε ορισμένα άλλα όργανα. Όταν το φάρμακο έχει μεταβολιστεί, το αρχικό φάρμακο έχει εξαλειφθεί ή απομακρυνθεί, ακόμα και αν ο μεταβολίτης είναι ακόμα στο σώμα. Αν το αρχικό φάρμακο τελικά βγει από τον ιστό, η λήψη του φαρμάκου από τους ιστούς δεν συμπεριλαμβάνεται στον όρο κάθαρση, , ωστόσο κάτι τέτοιο συμβαίνει σπάνια.

Η κάθαρση ορίζεται ως «ο όγκος του αίματος που καθαρίζεται από το φάρμακο στη μονάδα του χρόνου» με αποτέλεσμα οι μονάδες μέτρησης να είναι όγκος ανά μονάδα χρόνου, συνήθως λίτρα ανά ώρα ή μιλιλίτρα ανά λεπτό. Μπορούμε να αναφερόμαστε σε κάθαρση μέσω ενός συγκεκριμένου οργάνου, όπως ήπαρ ή

ενός συγκεκριμένου μεταβολικού μονοπατιού, ή ολόκληρου του σώματος. Η ολική σωματική κάθαρση είναι το άθροισμα όλων των διαφορετικών διαδικασιών κάθαρσης που συμβαίνουν για ένα συγκεκριμένο φάρμακο [1,2].

1.3 ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΑΙ ΛΟΓΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ

Ένας άλλος ορισμός της κάθαρσης είναι ότι αυτή είναι η σταθερή σχέση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα με την αναλογία στην οποία το φάρμακο απομακρύνεται από το σώμα.

*Αναλογία απομάκρυνσης = κάθαρση (CL) * συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα (C)*
(mg/hour) (L/hour) (mg/hour)

Εξίσωση 1.1

Είναι φανερό ότι για μια γνωστή αναλογία κάθαρσης, που είναι ένα σταθερό χαρακτηριστικό για ένα συγκεκριμένο φάρμακο και για έναν συγκεκριμένο ασθενή, η αναλογία απομάκρυνσης ποικίλει ευθέως ανάλογα με τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα [2].

1.4 ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΚΑΘΑΡΣΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ;

Η κάθαρση είναι η μια παράμετρος η οποία προσδιορίζει τη δόση διατήρησης του φαρμάκου που χρειάζεται για να επιτευχθεί μια συγκεκριμένη συγκέντρωση πλάσματος (και, επομένως, αποτέλεσμα) σε ένα σταθερό επίπεδο. Το σταθερό επίπεδο ορίζεται ως μια κατάσταση στην οποία ο ρυθμός της κατανομής του φαρμάκου είναι ίσος με το ρυθμό της απομάκρυνσης του φαρμάκου, έτσι ώστε η ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα, και, επομένως, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, να παραμένει σταθερή. Στο σταθερό επίπεδο,

Ρυθμός απομάκρυνσης = ρυθμός διατήρησης δόσης (DR)

Εξίσωση 1.2

Από τις εξισώσεις 1.1 και 1.2, ο ρυθμός διατήρησης δόσης που χρειάζεται για να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο σταθερό επίπεδο συγκέντρωσης φαρμάκου πλάσματος μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

*ρυθμός διατήρησης δόσης (DR) = κάθαρση (CL) * σταθερό επίπεδο συγκέντρωσης φαρμάκου*
(mg/hour) (L/hour) (mg/hour)

Εξίσωση 1.3

1.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΑΘΑΡΣΗΣ

Η κλασική μέθοδος μέτρησης της *νεφρικής* κάθαρσης (για παράδειγμα, της κρεατινίνης ή φαρμάκων) είναι η μέτρηση του ρυθμού απέκκρισης στα ούρα και της συγκέντρωσης στο αίμα, την ίδια χρονική στιγμή. Αυτή αποτελεί την ευρέως γνωστή CL = U * V / P σχέση, όπου U είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στα ούρα, V είναι ο ρυθμός ροής ούρων και P είναι η συγκέντρωση πλάσματος (ή αίματος) μιας διαλυμένης ουσίας, όπως είναι η κρεατινίνη ή το φάρμακο. Αυτή είναι, στην πραγματικότητα, η ίδια όπως η εξίσωση 1.1, καθώς U * V είναι ο ρυθμός απέκκρισης της διαλυμένης ουσίας ή του φαρμάκου.

Για να λάβουμε την *ολική σωματική* κάθαρση ενός φαρμάκου για τη συστηματική κυκλοφορία στο σταθερό επίπεδο, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση 1.3, κατά τη διάρκεια μιας σταθερής ενδοφλέβιας έγχυσης.

Κάθαρση = ρυθμός χορήγησης φαρμάκου / συγκέντρωση πλάσματος στο σταθερό επίπεδο
$CL = DR / C_{ss}$

Εξίσωση 1.4

Εναλλακτικά, μπορούμε να παίρνουμε δείγματα αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά από μια απλή ενδοφλέβια δόση, να μετράμε τη συγκέντρωση του

φαρμάκου στο καθένα και να μετράμε την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου προς το χρόνο (AUC) [1, 2].

1.6 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ Η΄ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Η συνθήκη της φαρμακοκινητικής είναι να χρησιμοποιούνται συγκεντρώσεις φαρμάκων στο *πλάσμα*, καθώς αυτές είναι με τις οποίες γίνονται οι μετρήσεις στο εργαστήριο. Η μέτρηση της ολικής συγκέντρωσης στο αίμα τείνει να είναι πιο δύσκολη, εξαιτίας της παρουσίας περισσότερων συστατικών που αλληλεπιδρούν. Επομένως, οι παράμετροι της φαρμακοκινητικής θα αναφέρονται στα πλαίσια των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα. Θα πρέπει να υπενθυμιστεί, ωστόσο, ότι οι ιστοί και τα όργανα απομάκρυνσης, όπως είναι οι νεφροί και το ήπαρ, διηθούν το αίμα, όχι το πλάσμα. Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα μπορεί να συσχετιστεί με την ολική συγκέντρωση αίματος με το λόγο συγκέντρωσης αίματος προς συγκέντρωση πλάσματος (λ).

λ = συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα /συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα

δηλαδή,

C_b / C ή

$C_b = C*\lambda$

Εξίσωση 1.5

Αυτός ο λόγος, συνήθως, είναι κοντά στο 1.0, καθώς οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα κύτταρα και τα συστατικά του πλάσματος του αίματος είναι, συνήθως, περίπου οι ίδιες. Ο λόγος δεν μπορεί να είναι μικρότερος από περίπου 0.5 (ο αιματοκρίτης). Ωστόσο, μπορεί να είναι πολύ μεγάλος για υψηλά λιποφιλικά φάρμακα, όπως είναι η κυκλοσπορίνη και η χλωροκινόνη, που είναι σχετικά συγκεντρωμένα στα ερυθρά κύτταρα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι καλύτερο η

κάθαρση και ο όγκος κατανομής να εκφράζονται στα πλαίσια των συγκεντρώσεων του φαρμάκου σε ολόκληρο το αίμα παρά στο πλάσμα [1, 2]

1.7 ΟΓΚΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ

Δεν πρόκειται για πραγματικό «όγκο». Είναι η παράμετρος που συσχετίζει τη συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα με τη συνολική ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα. Για παράδειγμα, εάν η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα είναι 10 mg/L όταν υπάρχουν 1000 mg συνολικά στο σώμα, ο όγκος κατανομής θα είναι 100 L.

V = συνολική ποσότητα φαρμάκου στο σώμα (A) /
συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα (C)

Εξίσωση 1.6

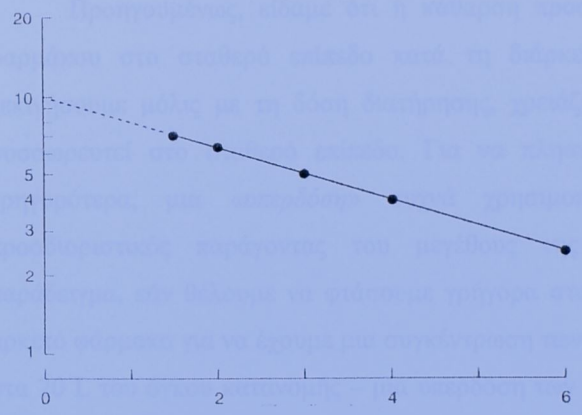
Εάν ο όγκος κατανομής είναι ένας μη πραγματικός όγκος, από τι προσδιορίζεται; Ο κύριος προσδιοριστικός παράγοντας είναι η σχετική δύναμη σύνδεσης του φαρμάκου με συστατικά του ιστού συγκρινόμενη με αυτήν με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Εάν ένα φάρμακο είναι πολύ ισχυρά συνδεδεμένο με τους ιστούς και όχι με το αίμα, το περισσότερο από το φάρμακο που υπάρχει στο σώμα θα βρίσκεται στους ιστούς και πολύ λίγο στο πλάσμα, έτσι ώστε το φάρμακο θα φαίνεται να διαλύεται σε έναν μεγάλο όγκο και ο V θα είναι μεγάλος. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι οι λιποδιαλυτές βάσεις, όπως είναι η ιμιπραμίνη και η χλωρπροζαμίνη. Αντίθετα, εάν το φάρμακο είναι ισχυρά συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος και όχι με τους ιστούς, ο V μπορεί να είναι πολύ κοντά στον όγκο του αίματος, όπως είναι η περίπτωση της βαρφαρίνης. Αυτό μπορεί να συνοψισθεί στην ακόλουθη έκφραση, η οποία δείχνει ότι ο κύριος προσδιοριστικός παράγοντας του V είναι ο λόγος του μη δεσμευμένου φαρμάκου στο πλάσμα προς το μη δεσμευμένο φάρμακο στους ιστούς (fu / fu_T).

V = όγκος πλάσματος (V) + [μη δεσμευμένο φάρμακο στο πλάσμα (fu)/ μη δεσμευμένο φάρμακο στον ιστό (fu_T)]* όγκος ιστού (V_T)

Εξίσωση 1.7

1.8 ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΓΚΟΥ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ

Η απλούστερη μέθοδος απεικονίζεται στο σχήμα 1.8.



Σχήμα 1.8: Προσδιορισμός του όγκου κατανομής. Στον οριζόντιο άξονα παριστάνεται ο χρόνος και στον κάθετο η συγκέντρωση του φαρμάκου (mg/L)

Μια δόση των 200 mg δόθηκε αρχικά και το πρώτο δείγμα λήφθηκε $1^{1/2}$ ώρα αργότερα. Ας σημειωθεί ότι η κλίμακα της συγκέντρωσης του φαρμάκου είναι λογαριθμική.

V = ποσότητα φαρμάκου στο σώμα / συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα

Τη χρονική στιγμή 0:

$$V = \text{δόση} / C_u = 200 / 10 = 20\ L$$

Σε αυτήν την περίπτωση, μια δόση 200 mg του φαρμάκου χορηγείται στη χρονική στιγμή 0, τα δείγματα αίματος συλλέγονται και μετρώνται οι συγκεντρώσεις

του φαρμάκου στο πλάσμα. Όταν σχεδιάζεται ο λογάριθμος της γραφικής παράστασης της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε σχέση με το χρόνο, προκύπτει μια ευθεία γραμμή. Εάν αυτή επεκταθεί πίσω στη χρονική στιγμή 0, δίνεται η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, πριν απομακρυνθεί οποιαδήποτε ποσότητα φαρμάκου, δηλαδή, όταν ολόκληρη η δόση (200 mg) είναι ακόμα στο σώμα. Σε αυτήν την περίπτωση, η επιπλέον συγκέντρωση που αντιστοιχεί στη χρονική στιγμή 0 είναι 10 mg/L και ο V είναι 20 L (200 mg / 10 mg/L) [1, 2].

1.9 ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΟΓΚΟΥ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ

Προηγουμένως, είδαμε ότι η κάθαρση προσδιορίζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σταθερό επίπεδο κατά τη διάρκεια συνεχούς χορήγησης. Εάν ξεκινήσουμε μόλις με τη δόση διατήρησης, χρειάζεται μερικός χρόνος έως ότου συσσωρευτεί στο σταθερό επίπεδο. Για να πλησιάσουμε στο σταθερό επίπεδο γρηγορότερα, μια «*υπερδόση*» συχνά χρησιμοποιείται και ο V είναι ο προσδιοριστικός παράγοντας του μεγέθους της υπερδόσης. Στο παραπάνω παράδειγμα, εάν θέλουμε να φτάσουμε γρήγορα στα 10 mg/L, πρέπει να δώσουμε αρκετό φάρμακο για να έχουμε μια συγκέντρωση των 10 mg/L όταν αυτό «διαλυθεί» στα 20 L του όγκου κατανομής – μια υπερδόση των 200 mg σε αυτό το παράδειγμα [1].

1.10 ΕΙΝΑΙ Ο ΡΥΘΜΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ;

Ένα φάρμακο είτε χορηγείται με ένεση απ' ευθείας στο αίμα, είτε απορροφάται από το έντερο, είτε από άλλη περιοχή στο αίμα, έτσι ώστε ο μέσος όγκος κατανομής είναι ο όγκος αίματος και οι συγκεντρώσεις είναι, αρχικά, υψηλές. Το φάρμακο, στη συνέχεια, κατανέμεται από το αίμα στους διάφορους ιστούς με έναν ρυθμό και σε μια έκταση η οποία εξαρτάται από το πόσο αίμα διηθείται στον ιστό και την ευκολία με την οποία το φάρμακο μπορεί να περάσει διαμέσου των λιπιδικών μεμβρανών των κυττάρων. Μερικοί ιστοί, όπως είναι ο εγκέφαλος «καταβρέχονται» από μεγάλη ποσότητα αίματος και φάρμακα, όπως η διαζεπάμη και η θειοπεντόνη, κατανέμονται πολύ γρήγορα από το αίμα σε αυτούς τους ιστούς. Η κατανομή σε

ιστούς που «καταβρέχονται» με λιγότερο μεγάλη ποσότητα αίματος, όπως είναι οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός, συμβαίνει με βραδύτερους ρυθμούς [1].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ

Τα νεογνά αποτελούν μία ευαίσθητη και ταυτόχρονα μία ενδιαφέρουσα ηλικιακή ομάδα προς μελέτη, που παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στην πρόσληψη διαφόρων φαρμάκων συγκριτικά με τους ενήλικες. Οι πληροφορίες για τα νεογνά, τις περισσότερες των περιπτώσεων, συλλέγονται αφού προηγουμένως έχει εξεταστεί το φάρμακο στους ενήλικες. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση αυτών των πληροφοριών στα νεογνά είναι συχνά αργή και ελλιπής. Το συγκεκριμένο γεγονός, οφείλεται στο ότι η ηθική δεοντολογία εμποδίζει τις αυστηρές μελέτες και σε πολλές περιπτώσεις η έλλειψη μικρο-μεθόδων παρακωλύει τις λεπτομερείς δοκιμές στα νεογνά. Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχουν εντατικοποιηθεί οι έρευνες σχετικά με τη διάθεση και την απάντηση των φαρμάκων στα πρόωρα νεογνά, που αποτελούν μία ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου.

Στο παρόν σημείο της μελέτης θα εξεταστεί και θα αναπτυχθεί εκτενώς η φυσιολογία των νεογνών.

2.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οι δύο καθοριστικοί παράγοντες της γαστρεντερικής απορρόφησης, της γαστρικής οξύτητας και του γαστρικού χρόνου κένωσης, διαφέρουν μεταξύ των νεογνών και των ενηλίκων.

Γαστρική οξύτητα. Κατά τη γέννηση, το γαστρικό pH είναι ουδέτερο (μεταξύ 6 και 8), εξαιτίας της παρουσίας αλκαλικών αμνιακών υγρών. Εντός μίας ημέρας, το γαστρικό pH μειώνεται μεταξύ 1 και 3. Εντούτοις, η γαστρική οξύτητα δεν διατηρείται στα νεογνά. Από την ηλικία των 3 ετών καταφέρνουν να φτάσουν στην οξύτητα των ενηλίκων (H^+ ανά ώρα, 0.15 mmol/10 kg σωματικού βάρους στα νεογνά, εν αντιθέσει 2 mmol/10 kg σωματικού βάρους στους ενήλικες) [3, 4]. Αυτές οι εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές, οφείλονται κυρίως στην ανάπτυξη του γαστρικού βλεννογόνου. Το σχετικά αλκαλικό γάλα που καταναλώνεται από τα νεογνά, μειώνει περαιτέρω την γαστρική οξύτητα.

Αυτές οι διαφορές στο γαστρικό pH, έχει αποδειχθεί ότι έχουν επιπτώσεις στην απορρόφηση διαφόρων φαρμάκων. Παραδείγματος χάριν, η πενικιλίνη και η αμπικιλίνη, παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στα νεογνά συγκριτικά με τα παιδιά και τους ενήλικες [5]. Οι υψηλές συγκεντρώσεις, αυτών των ανταγωνιστών στα νεογνά μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα των χαμηλότερων ποσοστών αποβολής.

Αφ' ετέρου, τα όξινα φάρμακα, όπως το ναλιδιξικό οξύ, απορροφώνται καλύτερα στην μη ιονισμένη τους μορφή. Σε αλκαλικό pH, ένα μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου ιονίζεται, με αποτέλεσμα να μην απορροφάται εξ' ίσου καλά από το νεογνό.

Γαστρική κένωση. Στα νεογνά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών, η γαστρική κένωση είναι πολύ πιο αργή σε σχέση με αυτήν των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων. Στους φυσιολογικούς ενήλικες, η γαστρική κένωση είναι διφασική, περιλαμβάνοντας μία γρήγορη (10-20 λεπτά) πρώτη φάση, ακολουθούμενη από μία πιο αργή εκθετικά φάση. Στο πρόωρο νεογνό, η γαστρική κένωση είναι αργή και γραμμική. Η παρατεταμένη γαστρική κένωση στο νεογνό (6-8 ώρες) οδηγεί στην αυξημένη απορρόφηση των πενικιλινών (ampicillin, nafcillin) και την μειωμένη απορρόφηση των όξινων φαρμάκων (παραδείγματος χάριν nalidicid acid).

Θεωρητικά, θα ήταν αναμενόμενο ότι τα σχετικά κακώς απορροφούμενα φάρμακα στους ενήλικες να παρουσιάζουν ένα βελτιωμένο ποσοστό απορρόφησης στα νεογνά, εξαιτίας της παρατεταμένης επαφής με το γαστρεντερικό βλεννογόνο και δευτερευόντως στην γαστρική κένωση. Εντούτοις, τα περιορισμένα στοιχεία που υπάρχουν στη διάθεσή μας υποστηρίζουν ότι ορισμένα φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της αμοξικιλίνης, ριφαμπρίνης, και των κεφαλοσπορινών , καταδεικνύουν καθυστερημένη και ελλιπή απορρόφηση στα νεογνά [6]. Μετά από τη γέννηση, πραγματοποιείται μία βαθμιαία βελτίωση της γαστρεντερικής απορρόφησης, και με την πάροδο 3 μηνών η απορρόφηση μπορεί να είναι συγκρίσιμη ή ακόμα και πληρέστερη από την αντίστοιχη των ενηλίκων [7].

Ενδομυϊκή απορρόφηση. Η βιολογική διαθεσιμότητα μετά από ενδομυϊκή ένεση, εξαρτάται από τη διεισδυτικότητα στην περιοχή της έγχυσης και το ποσοστό διείσδυσης στο τριχοειδές ενδοθήλιο. Διάφοροι φυσιολογικοί παράγοντες διακρίνουν τα νεογνά από τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες, συμπεριλαμβανομένης της μικρότερης μυϊκής μάζας και του υποδόριου λίπους και της υψηλότερης αναλογίας ύδατος. Επιπροσθέτως, η παθολογική κατάσταση της υποβολεμίας, υποθερμίας και

της υποξαιμίας ενδεχομένως να μειώσουν την ενδομυϊκή βιολογική διαθεσιμότητα. Μόνο διάσπαρτες πληροφορίες υπάρχουν συγκρίνοντας την ενδομυϊκή χορήγηση των φαρμάκων στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Προφανώς, ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση (Tmax) των φαρμάκων κατά την ενδομυϊκή χορήγηση, είναι συγκρίσιμος για τα νεογνά, τα παιδιά και τους ενήλικες όσον αφορά τα: aminoglycosides, ampicillin και carbenicillin [7, 8], ενώ τα πρόωρα νεογνά απορροφούν πιο αργά τα: chloramphenicol, rifampicin, cephalexin, cephaloridine και benzylpenicillin.

Διαδερματική απορρόφηση. Δύο σημαντικοί παράγοντες καθορίζουν το ποσοστό και το βαθμό της διαδερματικής απορρόφησης και μπορούν να προκαλέσουν υπερβολική απορρόφηση ενός ανταγωνιστή που εφαρμόζεται στο δέρμα των νεογνών. Το πάχος του επιδερμικού ιστού είναι αντιστρόφως ανάλογο στην απορρόφηση, ενώ η ενυδάτωση του δέρματος επηρεάζει άμεσα την απορρόφηση. Διάφοροι αντισηπτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί σε περιπτώσεις σοβαρής τοξικότητας στα νεογνά, μετά από διαδερματική απορρόφηση. Για πολλά έτη, η hexachlorophene χρησιμοποιήθηκε για το "Συνολικό Λουτρό Σώματος" ("Total Body Bath") που προστατεύει τον οργανισμό από βακτήρια που προσβάλουν το δέρμα, βασισμένοι στην πεποίθηση ότι η απορρόφηση πραγματοποιείται μέσω πληγών και εγκαυμάτων. Εν τούτοις, περιπτώσεις κεντρικής νευρικής τοξικότητας που αναφέρθηκαν σε νεογνά με υγιές δέρμα, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι μόνο το 3% εμφάνιζε συγκεντρώσεις hexachlorophene στο αίμα συγκρίσιμες με αυτές που προκαλούν μόλυνση στα ζώα [9]. Εν συνεχεία η Αμερικάνικη Ακαδημία της Παιδιατρικής συνέστησε ότι αυτή η ένωση δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εκτενείς περιοχές .Ομοίως, αυξανόμενη διαπερατότητα του δέρματος εμφανίστηκε με το βορικό οξύ, όταν αυτό χρησιμοποιήθηκε ως αντισηπτικό για το δέρμα των νεογνών.

Το Ευτηκτικό Μίγμα Τοπικών Αναισθητικών (Eutectic Mixture of Local Anesthetics-EMLA), αποτελεί την πρώτη αποτελεσματική μέθοδο αναισθησίας του δέρματος. Ένα από τα συστατικά του, η πριλοκαϊνη (prilocaine) μεταβολίζεται στο ήπαρ σε o-toluidine, το οποίο μπορεί να προκαλέσει μεθεμογλοβιναιμία. Η δραστηριότητα του ενζύμου diaphorase στα ερυθροκύτταρα κάνει τα νεογνά πιο επιρρεπή σε μεθεμογλοβιναιμία.

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

2.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Διάφοροι σημαντικοί παράγοντες της κατανομής των φαρμάκων είναι επίσης διαφορετικοί μεταξύ των νεογνών και των ενηλίκων. Μερικοί από τους παράγοντες, όπως ο πρωτεϊνικός συσχετισμός και ο διαχωρισμός του σωματικού ύδατος, επηρεάζουν τη διανομή των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Οι παράγοντες αυτοί, μεταβάλλονται συνεχώς κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της ζωής του ατόμου, με συνέπεια να μεταβάλλεται και η κατανομή των φαρμάκων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Δέσμευση πρωτεϊνών. Γενικά η δέσμευση των πρωτεϊνών με τα φάρμακα είναι χαμηλότερη στα νεογνά συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες (το αποτέλεσμα των χαμηλότερων επιπέδων αλβουμίνης, η χαμηλότερη συγγένεια της εμβρυϊκής αλβουμίνης με τα φάρμακα και η παρουσία ενδογενών ενώσεων, ανταγωνίζονται τον πρωτεϊνικό συσχετισμό). Τα παραδείγματα των φαρμάκων για τα οποία έχει τεκμηριωθεί η χαμηλότερη δέσμευση των πρωτεϊνών στα νεογνά είναι τα έξης: phenytoin, salicylates, ampicillin, nafcillin, sulfisoxazole και sulfamethoxyphrazine [5, 10]. Συνεπώς, τα μεγαλύτερα μέρη αυτών των φαρμάκων κυκλοφορούν ελεύθερα και είναι σε θέση να διαπεράσουν τα διάφορα διαμερίσματα των ιστών του οργανισμού.

Υγρά σώματος. Στο νεογνό, το νερό αντιπροσωπεύει το 70-75% του σωματικού του βάρους, σε αντίθεση με τους ενήλικες που αντιπροσωπεύει το 50-55% του σωματικού τους βάρους. Το ίδιο συμβαίνει και με το εξωκυττάριο υγρό που αποτελεί το 40%, ενώ στους ενήλικες το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 20% του σωματικού τους βάρους. Ο λιπώδης ιστός των νεογνών (15% του σωματικού βάρους) είναι μικρότερος από των ενηλίκων (20% του σωματικού βάρους), ενώ έχουν μικρότερο μυϊκό ιστό κατά 25%. Αυτά τα χαρακτηριστικά επηρεάζουν τον όγκο κατανομής των φαρμάκων που η κατανομή του γίνεται στο σωματικό υγρό. Οι γενταμυκίνες και οι αμικασίνες έχουν μεγαλύτερη κατανομή στα νεογνά, η οποία τείνει να μειωθεί βαθμιαία κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας [7]. Αυτές οι αλλαγές οφείλονται στις αλλαγές του ποσοστού του σωματικού ύδατος, καθώς οι αμινογλυκοσίδες δεσμεύονται ελάχιστα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Ο μεγαλύτερος όγκος κατανομής (Vd) στα νεογνά σημαίνει ότι, σε ίσες δόσεις (ανά σωματικό βάρος) , οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παράγονται στο αίμα τους θα είναι χαμηλότερες από τους ενήλικες. Παρόλα αυτά, η κύρια συγκέντρωση στον ορό σε σταθερή κατάσταση είναι ανεξάρτητη από το Vd και επομένως είναι ανεπηρέαστη, σύμφωνα με την εξίσωση:

Κύρια συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση= δόση (mg/kg * h) / κάθαρση

2.4 ΑΠΟΒΟΛΗ

Ηπατικός μεταβολισμός. Αν και σχεδόν όλες οι μεταβολικές διαδικασίες του ήπατος μπορούν να πραγματοποιηθούν στα νεογνά, τα ποσοστά τους είναι πολύ πιο χαμηλά, ειδικά αν το νεογνό είναι πρόωρο, από ότι συμβαίνει στα μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες. Το πέρας της πρώτης φάσης των αντιδράσεων (παραδείγματος χάριν οξείδωση) και της δεύτερης φάσης των αντιδράσεων (παραδείγματος χάριν κλίση) μπορεί να ποικίλει εκτενώς. Για τα περισσότερα φάρμακα που μελετούνται και τα οποία μεταβολίζονται από το ήπαρ, τα ποσοστά κάθαρσης είναι χαμηλότερα στα νεογνά συγκριτικά με τους ενήλικες. Η οξείδωση του ναλιξιδικού οξέος και η υδρόλυση της κλινταμυκίνης [10] είναι πιο αργή στα νεογνά. Τα ποσοστά κάθαρσης στα: tetracyclines, phenobarbital, και phenytoin αυξάνουν με την ηλικία. Το αποτέλεσμα της μεταβολικής αυτής υποβάθμισης των φαρμάκων είναι η παρατεταμένη ημίσεια ζωή ($T_{1/2}$) τους η οποία είναι αντιστρόφως συσχετιζόμενη με το ποσοστό κάθαρσης:

$(T_{1/2}) = 0.609\ Vd$ / ποσοστό κάθαρσης

Κλινικά αυτό σημαίνει ότι στα νεογνά, τα φάρμακα που αποβάλλονται μεταβολικά τείνουν να μείνουν στον οργανισμό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις και η πρόληψη της τοξικότητας επιτυγχάνονται με χαμηλότερες δόσεις μονάδων, με μεγαλύτερα διαστήματα δόσεων ή και τα δύο.

Νεφρική αποβολή. Πολλά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των πενικιλινών, κεφαλοσπορινών και των αμινογλυκοσιδών αποβάλλονται αμετάβλητα από τα νεφρά.

Όλα τους φιλτράρονται μέσω του νεφρικού σπειράματος, ενώ μερικά από αυτά απορροφούνται εκ νέου και εκκρίνονται από το σωληνοειδές κύτταρο. Κατά τη γέννηση, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), καθώς και οι σωληνοειδείς διαδικασίες έκκρισης είναι μειωμένες. Παρόλα αυτά, η διήθηση είναι σχετικά αναπτυγμένη. Το πρόωρο νεογνό έχει μικρότερο νεφρικό σπείραμα, συγκριτικά με το νεογνό που είχε συμπληρώσει και τους εννέα μήνες κύησης, το οποίο στην πραγματικότητα είναι το ίδιο με εκείνο του ενήλικα [11]. Η διαδικασία ωρίμανσης της δομής και της λειτουργίας των νεφρών συνδέεται με την ωρίμανση των σωληναρίων, την αύξηση της νεφρικής ροής του αίματος και τη βελτίωση της αποδοτικότητας της διήθησης. Επιπρόσθετα, η ροή του αίματος μετατοπίζεται από τα βαθύτερα στα πιο επιφανειακά νεφρίδια. Η βελτίωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης εξαρτάται και από τη διάρκεια της κύησης, αλλά και από τη μεταγεννητική περίοδο. Το ποσοστό της σωληνοειδούς έκκρισης είναι ομοίως εξασθενημένο. Κατά κανόνα απαιτείται περίπου διάστημα 6-12 μηνών για να επιτευχθούν νεφρικές λειτουργίες όμοιες με εκείνες των ενηλίκων.

Οι ερευνητές συχνά υποστηρίζουν, ότι τα φάρμακα που αδρανοποιούνται μεταβολικώς από το ήπαρ, δεν επηρεάζονται από τη μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, στις περισσότερες περιπτώσεις ο μεταβολίτης –είτε ενεργός είτε ανενεργός – αποβάλλεται με διήθηση και (ή) με σωληνοειδής έκκριση στο νεφρό. Παραδείγματος χάριν, με chloramphenicol ο αδρανοποιημένος μεταβολίτης εκκρίνεται κυρίως από τα νεφρικά σωληνάρια. Η μειωμένη σωληνοειδής έκκριση στα πρόωρα νεογνά, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του αδρανοποιημένου φαρμάκου, με αποτέλεσμα η επόμενη εντερική υδρόλυση b-glukuronidase του ανενεργού μεταβολίτη να αυξήσει την εντεροηπατική ανακύκλωση του φαρμάκου.

Η γνώση αυτών των δυναμικών αρχών κρίνεται αναγκαία για τον προγραμματισμό ενός λογικού προγράμματος δόσεων, όσων αφορά τα φάρμακα. Γενικώς, το πρόωρο νεογνό θα χρειαστεί τις χαμηλότερες δόσεις ή τα μεγαλύτερα διαστήματα δόσεων (ή και τα δύο) συγκριτικά με το νεογνό που είχε συμπληρώσει και τους εννέα μήνες της κύησης, για να εμφανίζουν παρόμοιες συγκεντρώσεις φαρμάκων. Εν ολίγοις, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει και το βαθμό ωρίμανσης της νεφρικής λειτουργίας και πιθανή νόσο ή προκλειθήσα εξασθένιση της νεφρικής αποβολής λόγω των αντιμικροβιακών φαρμάκων.

2.5 ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Γενικώς, υφίσταται η υπόθεση ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενός φαρμάκου εγγυάται την κατάλληλη πρόσληψη της προοριζόμενης δόσης από τον ασθενή. Η υπόθεση αυτή δεν ισχύει και για τα νεογνά. Ο αργός ρυθμός έγχυσης, οι διάφορες περιοχές έγχυσης, οι μεταβλητές εντάσεις του ρυθμού έγχυσης και οι διαφορετικές σχετικές πυκνότητες των χορηγούμενων φαρμάκων, είναι μερικοί από τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το βαθμό και το ποσοστό της ενδοφλέβιας χορήγησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Επιπρόσθετα, τα σφάλματα όσον αφορά τα φάρμακα είναι πιο συχνά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, από ότι γενικά εκτιμάται.

2.6 ΡΥΘΜΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ, ΕΝΤΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

Ο Roberts ήταν ο πρώτος που επέστησε την προσοχή του στη σημασία του ρυθμού έγχυσης, της ταχύτητας έγχυσης και της πληρότητας του χορηγούμενου φαρμάκου από την ενδοφλέβια διαδρομή [12]. Ένα νεογνό που έχει συμπληρώσει και τους εννέα μήνες κύησης και λαμβάνει 100-149 ml ύδατος ανά χιλιόγραμμο του σωματικού του βάρους ανά ημέρα, θα απαιτήσει ένα ρυθμό έγχυσης της τάξης του 10-20 ml/h. Αντίθετα, ένα πρόωρο νεογνό που το βάρος του είναι μικρότερο του ενός χιλιόγραμμου, θα λαμβάνει το φάρμακο με ρυθμό έγχυσης 3-5 ml/h. Οι Gould και Roberts κατέδειξαν ότι εάν ο ρυθμός χορήγησης ενός φαρμάκου είναι 3-5 ml/h, τότε η πραγματική έγχυση του φαρμάκου αρχίζει μετά από 160 λεπτά και θα ολοκληρωθεί έπειτα από 12 ώρες τουλάχιστον [13]. Η χορήγηση των φαρμάκων θα είναι ταχύτερη όταν η είσοδος για την έγχυση είναι πιο στενή στο νεογνό. Επιπρόσθετα, εάν οι συγκεντρώσεις ορών των φαρμάκων ελέγχονται, τότε ο ακριβής συγχρονισμός θα είναι δύσκολος. Οι προσπάθειες να αυξηθεί ο ρυθμός χορήγησης είναι συχνά αδύνατες. Τα νεογνά κατά την παρουσία τους στην εντατική μονάδα θεραπείας, λαμβάνουν κατά μέσο όρο 10 ενδοφλέβιες δόσεις την ημέρα με αποτέλεσμα να είναι σε θέση να ανεχτούν ένα υπερβολικό ρυθμό έγχυσης.

Η χορήγηση των φαρμάκων στα νεογνά είναι απαραίτητο να γίνεται με βαθμολογημένες κλίμακες, ούτως ώστε να μπορούν να προσλαμβάνουν με ακρίβεια ακόμη και πολύ μικρές ποσότητες χορηγηθέντος φαρμάκου. Εάν κρίνεται αναγκαίο, αυτές οι μικρές εντάσεις χορήγησης του φαρμάκου μπορούν στη συνέχεια να αυξηθούν σε μέγεθος αρκετά μεγαλύτερο από το συντηρητικό ρυθμό χορήγησης, με αποτέλεσμα την γρήγορη πρόσληψη του φαρμάκου από το νεογνό. Ο ρυθμός με τον οποίο προετοιμάζεται να χορηγηθεί κάποιο φάρμακό είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας [12]. Όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του φαρμάκου που χορηγείται, τόσο περισσότερο είναι και το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να προσληφθεί η πλήρη δόση. Συνεπώς, ο ρυθμός ροής σε συνδυασμό με την ένταση της χορήγησης αποτελούν εκείνα τα στοιχεία που υπαγορεύουν τον απαιτούμενο χρόνο για την πρόσληψη μίας πλήρους δόσης.

2.7 ΑΠΩΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΝΩ ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΤΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΣΥΝΟΛΑ

Οι Gould και Roberts επέστησαν την προσοχή τους στο γεγονός ότι, εξαιτίας της συχνής αντικατάστασης της καθορισμένης ενδοφλέβιας χορήγησης, των πολλαπλών δόσεων χορήγησης και του αργού ρυθμού έγχυσης στα νεογνά, υπάρχει σοβαρό ενδεχόμενο να χαθεί τουλάχιστον το 38% των συνολικών δόσεων φαρμάκων που προορίζονται για αυτή την κατηγορία των ασθενών [13]. Στην περίπτωση που ένα φάρμακο διακόπτεται, ο παθολόγος θα πρέπει να έχει στο νου του το ποσό του φαρμάκου που βρίσκεται ακόμα στο σωλήνα. Το ξέπλυμα του συστήματος με διάλυμα χωρίς φάρμακο ή αντικαθιστώντας το σύστημα, θα εγγυηθεί την αναστολή της πρόσληψης του φαρμάκου.

2.8 ΦΙΛΤΡΑ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΓΧΥΣΗΣ

Τα φίλτρα συσκευών έγχυσης, συνδέονται συχνά με την ενδοφλέβια διασωλήνωση στις νεογνικές μονάδες για να καθαρίσουν το υγρό έγχυσης από φυσαλίδες και μικροοργανισμούς. Το 1975 εντούτοις, ο Wagman et al. τεκμηρίωσε τον συσχετισμό των αντιμικροβιακών ανταγωνιστών στις συσκευές των φίλτρων [14]. Το 1981, ο Rajchgot et al. επισήμαναν ότι, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις ορού

γενταμικίνης και κλοξασιλλίνης επιτεύχθηκαν στα νεογνά, δίνοντάς αυτά τα φάρμακα ενδοφλεβίως μέσω μίας κεντρικής περιοχής σε ένα θάλαμο φίλτρων. Η επόμενη ανάλυση είχε δείξει ότι τα φάρμακα που παραλαμβάνονται με αργό ρυθμό έγχυσης τείνουν να διαχωριστούν στο φίλτρο σύμφωνα με τη βαρύτητά τους. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η βαρύτητα του φαρμάκου (παραδείγματος χάριν η βαρύτητα της κλοξασιλλίνης), τόσο πιθανότερο είναι να μείνει στο θάλαμο των φίλτρων.

Μετά από αυτά τα συμπεράσματα, ο κατασκευαστής επινόησε ένα νέο θάλαμο φίλτρων για να επιτύχει την πλήρη παράδοση των φαρμάκων που εγχύονται, ακόμα και στην περίπτωση του αργού ρυθμού έγχυσης. Για να αποφευχθεί η συσσώρευση του φαρμάκου στο σωλήνα κατά τη διάρκεια χαμηλού ρυθμού έγχυσης, εγχέει τη δόση σε ένα ειδικά σχεδιασμένο θάλαμο συριγγών, που επιτρέπει σε οποιοδήποτε πρόσθετο ρευστό να κατευθύνεται σε μία πρόσθετη σακούλα. Το υγρό έγχυσης είναι σε θέση να περάσει την ομοιοκατευθυνόμενη βαλβίδα μόνο όταν η ένταση της έγχυσης ωθεί το έμβολό πίσω στην αρχική του θέση. Αυτό εγγυάται την μεταφορά της πλήρους δόσης χωρίς την αραίωση του μέσω του θαλάμου των φίλτρων. Σε in vivo μελέτες με 70 νεογνά, τα οποία λειτουργούσαν ως έλεγχοι των εαυτών τους, δείχθηκε ότι οι συγκεντρώσεις που παρήχθησαν με την έγχυση της δόσης στη νέα συσκευή, ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που επιτεύχθηκαν από μία άμεση ενδοφλέβια bolus σίτιση [15].

2.9 «ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΡΑΙΩΣΗΣ»

Τα νεογνά απαιτούν πολύ μικρές δόσεις ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκων. Για να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση, συχνά πρέπει να αραιωθεί το διάλυμα. Παραδείγματος χάριν, εάν ένα νεογνό απαιτεί 2.5 mg γενταμικίνης τότε απαιτείται 0.05 ml διάλυσης, έναντι 50 mg/ml που χρειάζεται στους ενήλικες. Η εξέταση τέτοιων μικρών εντάσεων ρυθμού έγχυσης είναι δύσκολη, με αποτέλεσμα ο παθολόγος να αραιώνει συχνά αυτή τη δόση, παραδείγματος χάριν με την προσθήκη 0.05 ml ισοτονικού άλατος. Σε μία τέτοια περίπτωση, η σύριγγα του αντιφυματικού ορού γεμίζεται από το νεκρό διάστημα, καθώς τα 0.05 ml άλατος «ωθούν» τη γενταμικίνη από το νεκρό διάστημα, στη σύριγγα. Σε μία πρόσφατη μελέτη, των Berman et al. κατέδειξε ότι, όταν η διγοξίνη αραιωθεί κατά αυτόν τον τρόπο, το νεκρό διάστημα θα αύξανε μία προοριζόμενη δόση από 5 μg σε 12-18 μg (μέσος όρος

14 μg). Κατά συνέπεια, μία πολύ μικρής έντασης δόση για να αυξήσει την ακρίβεια, οδηγεί κατά πάσα πιθανότητα σε υπερβολική δόση. Ομοίως έχει αναφερθεί μία περίπτωση τοξικότητας μορφίνης, αποδοτέα στη «τοξικότητα αραίωσης». Ο Robert έχει υπολογίσει τη «τοξικότητα αραίωσης» διαφόρων φαρμάκων όταν προετοιμάζονται με αυτόν το στερεότυπο τρόπο [16].

2.10 ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το πρόβλημα των σφαλμάτων κατά τη χορήγηση των δόσεων των φαρμάκων στους παιδιατρικούς ασθενείς έχει αποκτήσει αρκετή δημοσιότητα την τελευταία δεκαετία. Ο Perlstain et al. βρήκαν ότι περίπου το 8% των υπολογιζόμενων δόσεων των φαρμάκων από διάλυση των αποθεμάτων είναι λανθασμένα. Σε πολλές περιπτώσεις εντοπίστηκε σφάλμα 10 φορές υψηλότερο ή χαμηλότερο από την προοριζόμενη δόση. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν σε επόμενη μελέτη που υπέδειξε την ύπαρξη μίας «επιρρεπούς στα ατυχήματα» υποομάδας προσωπικού υγείας που έτεινε να εκτελέσει περισσότερα σφάλματα υπολογισμού από άλλα μέλη προσωπικού [17]. Αν και αυτή η εύρεση του 3-6% για τα δέκα-φορών σφάλματα υπολογισμού μπορεί να φανεί υπερβολική σε μία γραπτή δοκιμή, μία πρόσφατη έρευνα από τη Βρετανία ανέφερε μία συγκρίσιμη επίπτωση των δεκαπλάσιων σφαλμάτων στη χορήγηση ακέτυλο-κυστεΐνης για τοξικότητα ακεταμινοφεΐνης.

Τα υπολογιστικά σφάλματα δεν θεωρούνται η μοναδική εξήγηση για τα σφάλματα χορήγησης της δόσης. Αναφέρθηκε πρόσφατα μία περίπτωση διδύμων που, επειδή η γραπτή κατάταξη διαβάστηκε εσφαλμένα χορηγήθηκαν δύο δόσεις των 50 mg γενταμικίνης αντί για 5 mg. Όλο το προσωπικό πρέπει να είναι ενήμερο για τις κατάλληλες δόσεις για τα νεογνά. Η προκύπτουσα οξεία νεφρική ανεπάρκεια για να διορθωθεί χρειάστηκε μήνες, και είναι σχετικά νωρίς να αξιολογηθούν τα δίδυμα για την πιθανή τοξικότητα [18]. Επίσης, πιθανά σφάλματα που πράττουν οι γονείς ενός άρρωστου νεογνού γίνονται εάν τα στοιχεία για την προοριζόμενη δόση δεν έχουν εξηγηθεί σαφώς [18]. Φαρμακευτικά λάθη είναι λιγότερο πιθανά. Οι φαρμακοποιοί εμφανίζονται να είναι πιο πεπειραμένοι και καλύτερα εκπαιδευμένοι σε τέτοια θέματα, από ότι συμβαίνει με τις νοσηλεύτριες και τους παθολόγους.

Λόγω του ότι τα σφάλματα στην πρόσληψη φαρμάκων μπορούν να οδηγήσουν στη νοσηρότητα και ακόμα και στη θνησιμότητα, έχουν προταθεί διάφορες λύσεις για αυτό το ζήτημα [18].

1) Μία γραπτή δοκιμή για όλο το προσωπικό που αναμιγνύονται στην προετοιμασία των χορηγούμενων δόσεων. Εντοπίζεται ένας καλός συσχετισμός μεταξύ των αποτελεσμάτων αυτών των γραπτών δοκιμών και του πραγματικού ποσοστού του περιστατικού. Τα μέλη του προσωπικού που αποτυγχάνουν στην παραπάνω δοκιμή οφείλουν να επανεκπαιδευτούν ούτως ώστε να είναι σε θέση να προετοιμάσουν τις δόσεις των νεογνών.

2) Διπλός έλεγχος των υπολογισμών από δυο διαφορετικά μέλη του προσωπικού. Στατιστικά εάν κάθε άτομο υπολογίζει τη δόση ανεξάρτητα, η πιθανότητα ενός σφάλματος μειώνεται σημαντικά. Παραδείγματος χάριν, εάν κάθε μέλος του προσωπικού έχει 6% πιθανότητα να πραγματοποιήσει κάποιο σφάλμα, η πιθανότητα και τα δύο μέλη να σφάλουν είναι 6% * 6% =0.36%.

3) Χρήση των πρότυπων πινάκων της συνιστώμενης δόσης των φαρμάκων που χορηγούνται ενδοφλεβίως στα νεογνά.

4) Προετοιμασία των μονάδων δόσεων των ασθενών από τους κλινικούς φαρμακοποιούς, εξαλείφοντας τα σφάλματα που προκύπτουν από το νοσηλευτικό προσωπικό και τους γιατρούς. Αν και αυτή η μέθοδος αυξάνει το οικονομικό φορτίο, υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να πραγματοποιήσουν οι φαρμακοποιοί σφάλματα στους υπολογισμούς τους.

Ο κοινός παρανομαστής των προβλημάτων που σκιαγραφούνται σε αυτό το τμήμα, είναι οι πολύ μικρές δόσεις των φαρμάκων που χορηγούνται στα νεογνά. Μόνο το καλά εκπαιδευμένο προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με τις κατάλληλες δόσεις για αυτή την ηλικιακή ομάδα και με τις μεθόδους του υπολογισμού και της χορήγησης ενδοφλεβίως της απαιτούμενης δόσης, θα είναι σε θέση να εγγυηθεί τη βέλτιστη αντιμικροβιακή θεραπεία στα μικρά νεογνά [5].

2.11 ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (THERAPEUTIC DRUG MONITORING) ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Λόγω των ηθικών περιορισμών, η παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων στα νεογνά πρέπει να εφαρμοστεί με μεγάλη προσοχή κάτω από αυστηρές οδηγίες, που εξασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της διαδικασίας.

2.12 ΕΝΤΑΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Ένα πρόωρο νεογνό 500 γραμμαρίων με μία ένταση αίματος της τάξης του 80 ml/kg, έχει περίπου 40 ml αίμα. Επιπρόσθετα λόγω του υψηλού αιματοκρίτη στα νεογνά, περισσότερο αίμα θα πρέπει να μαζευτεί, για να διατηρηθούν παρόμοιες εντάσεις στο πλάσμα. Η επανειλημμένη δειγματοληψία έχει συνδεθεί με νεογνική αναιμία, με αποτέλεσμα αυτές οι δοκιμές στα νεογνά να μπορούν να εκτελεστούν μόνο από τα εργαστήρια που περιέχουν μικρο-μεθόδους, δηλαδή με δείγματα που περιορίζονται στα 75 μl ή και λιγότερο. Τα νέα αυτοματοποιημένα όργανα απαιτούν συνήθως λιγότερο από 75 μl του ορού. Τα εργαστήρια ενημερώνουν τους νοσοκομειακούς γιατρούς για τις ελάχιστες εντάσεις του αίματος που απαιτούνται για τον θεραπευτικό έλεγχο των φαρμάκων, και οι νοσοκομειακοί γιατροί που παίρνουν το αίμα θα πρέπει να λάβουν μόνο την ελάχιστη ένταση του αίματος πού απαιτεί το εργαστήριό τους. Επιπλέον, η εντατική μονάδα θεραπείας των νεογνών πρέπει να διατηρεί ένα αρχείο με την ποσότητα του αίματος που λαμβάνεται καθημερινά για κάθε νεογνό, έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική απώλεια αίματος.

2.13 ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Οι πιο κοινές δοκιμές που απαιτούν την παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων στα νεογνά είναι εκείνες για τις αμινογλυκοσίδες και βανκομυκίνες (στην πιθανή ή αποδεδειγμένη σηψαιμία), τη θεοφυλλίνη / καφεΐνη (στη νεογνική άπνοια), τη διγοξίνη (στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) και τη

φενοβαρβιτάλη (στην ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια). Ο παρακάτω πίνακας (πίνακας 1) εμφανίζει τη λίστα των φαρμάκων, ο έλεγχος των οποίων θα πρέπει να είναι διαθέσιμος για τα νεογνά [21].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΈΠΕΙ ΝΑ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Φάρμακο	Κλινική κατάσταση	Διαθεσιμότητα δοκιμής	Κλινικό εργαστήριο ΤΑΤ, ώρες	Peak h	Θεραπευτικά όρια	Κρίσιμες αξίες
Αμινογλυκοσίδες: γενταμικίνη, τομπραμικίνη	Αποδεδειγμένη ή αναμενόμενη σήψη	Ρουτίνας	<2	0.5	Peak 6-8nl Trough <2	>12
Αμικασίνη	Αποδεδειγμένη ή αναμενόμενη σήψη	Ρουτίνας	<2		Peak 20-30 Trough<2.5-10	
Βανκομισίνη	Αποδεδειγμένη ή αναμενόμενη σήψη	Ρουτίνας	<2	0.5-1.0	Peak 25-40 Trough <5-10	>50
Χλοραμφενικόλη	Αποδεδειγμένη ή αναμενόμενη σήψη	Ρουτίνας	<2	4	7.5-14	>25
Θεοφυλλίνη, καφεΐνη	Νεογνική άπνοια	Ρουτίνας	<2		27-55 25-100	
Διγοξίνη	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Ρουτίνας	<0.5		1-2.6	>3.1
Φενοβαρβιτάλη	Ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια	Ρουτίνας	<2	2	40-160	>250

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°

3.1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

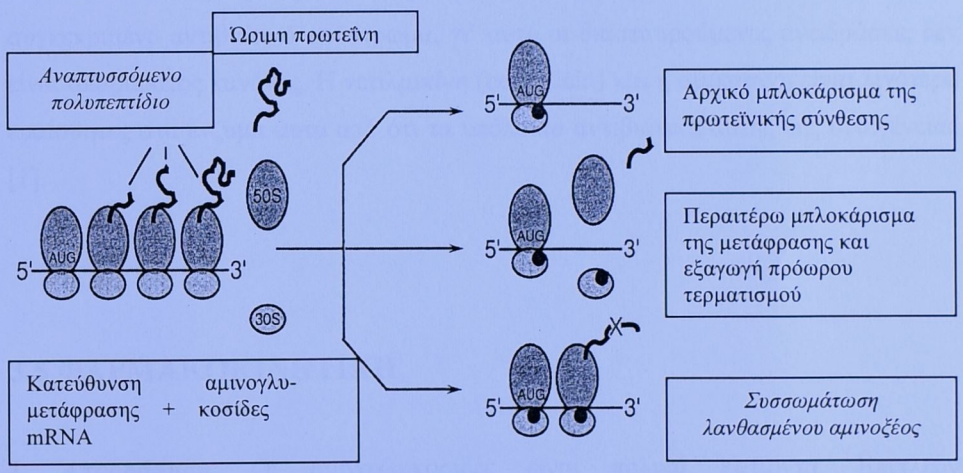
Αρκετά αντιβιοτικά ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση στοχεύοντας στο βακτηριακό ριβόσωμα, τα συστατικά του οποίου έχουν δομικές διαφορές από τα συστατικά του ριβοσώματος των κυττάρων των θηλαστικών. Το βακτηριακό ριβόσωμα είναι μικρότερο (70S) από εκείνο των θηλαστικών (80S) και αποτελείται από υπομονάδες 50S και 30S (οι αντίστοιχες υπομονάδες του ριβοσώματος των θηλαστικών είναι 60S και 40S). Εντούτοις, το μιτοχονδριακό ριβόσωμα των θηλαστικών μοιάζει περισσότερο με το βακτηριακό ριβόσωμα. Έτσι, αν και τα φάρμακα που δρουν στα βακτήρια συνήθως δεν επηρεάζουν τα κύτταρα του ξενιστή, υψηλά επίπεδα φαρμάκων μπορεί να έχουν τοξική επίδραση εξαιτίας της αλληλεπίδρασής τους με τα μιτοχονδριακά ριβοσώματα. Μία κατηγορία φαρμάκων που λειτουργούν κατά αυτόν τον τρόπο, είναι και οι αμινογλυκοσίδες.

Οι αμινογλυκοσίδες αποτελούσαν τη βάση της θεραπείας σοβαρών λοιμώξεων από αερόβιους gram-αρνητικούς βακίλους. Από τότε που η χρήση τους περιορίστηκε, λόγω της εμφάνισης σοβαρών τοξικών ενεργειών, έχουν αντικατασταθεί σε κάποιο βαθμό από ασφαλέστερα αντιβιοτικά, όπως οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη. Οι αμινογλυκοσίδες που παράγονται από στρεπτομύκητες (Streptomyces) έχουν την κατάληξη '-μυκίνη', ενώ εκείνες που παράγονται από μικρομονόσπορα (Micromonospora) έχουν την κατάληξη '-μικίνη'. Οι όροι 'αμινογλυκοσίδη' και 'αμινοκυκλιτόλη' έχουν σχέση με τη δομή τους-δύο αμινοσάκχαρα συνδέονται μέσω γλυκολιτικού δεσμού με μία κεντρική εξόζη. (αμινοκυκλιτόλη) [1].

3.2 ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Πιστεύεται ότι όλα τα μέλη αυτής της οικογένειας αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση στα βακτήρια με το μηχανισμό που περιγράφεται για τη στρεπτομυκίνη (streptomycin). Οι ευαίσθητοι μικροοργανισμοί διαθέτουν ένα οξυγονο-εξαρτώμενο σύστημα το οποίο μεταφέρει το αντιβιοτικό μέσα από την κυτταρική μεμβράνη. Στη συνέχεια το αντιβιοτικό ενώνεται με την απομονωμένη 30S

υπομονάδα του ριβοσώματος, εμποδίζοντας έτσι τη συναρμολόγηση λειτουργικού ριβοσωμικού συστήματος ή οδηγώντας την υπομονάδα 30S του ολοκληρωμένου ριβοσώματος να διαβάσει λανθασμένα το γενετικό κώδικα. Τα πολυσώματα (polysomes) εξηγούνται επειδή οι αμινογλυκοσίδες διακόπτουν τη διαδικασία διαχωρισμού των πολυσωμάτων και τη συνάθροιση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αμινογλυκοσίδες εμφανίζουν συνεργική δράση με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, επειδή η επίδραση των τελευταίων στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος αυξάνει τη διάχυση των αμινογλυκοσιδών στο βακτήριο [1]. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ο τρόπος δράσης των αμινογλυκοσιδών [19]:



3.3 ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Όλες οι αμινογλυκοσίδες είναι βακτηριοκτόνα φάρμακα. Είναι αποτελεσματικές μόνο για αερόβιους μικροοργανισμούς, επειδή οι αερόβιοι δεν διαθέτουν το οξυγονο-εξαρτώμενο σύστημα μεταφοράς. Η στρεπτομικίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης, της πανώλης, της τουλαραιμίας και, σε συνδυασμό με πενικιλίνη για την ενδοκαρδίτιδα που προκαλείται από Streptococcus viridans. Επιπρόσθετα, λοιμώξεις από Pseudomonas aeruginosa θεραπεύονται από τομπραμυκίνη, γενταμικίνη ή αμικασίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με αντιψευδομοναδική πενικιλίνη, σαν την πιπερακιλλίνη ή την τικαρκιλλίνη. Οι αμινογλυκοσίδες χρησιμοποιούνται και για χρόνιες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών [1].

3.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η ανθεκτικότητα μπορεί να δημιουργηθεί με τους ακόλουθους μηχανισμούς: 1) Ελαττωμένη πρόσληψη του φαρμάκου όταν λείπει το οξυγονο-εξαρτώμενο σύστημα μεταφοράς για τις αμινογλυκοσίδες. 2) τροποποίηση υποδοχέα, οπότε η θέση σύνδεσης της 30S υπομονάδας του ριβοσώματος έχει μικρότερη συγγένεια για τις αμινογλυκοσίδες 3) πλασμιδιο-εξαρτώμενη σύνθεση ενζύμων (παραδείγματος χάριν ακετυλτρανσφεράσες και φωσφοτρανσφεράσες) που τροποποιούν και αδρανοποιούν τις αμινογλυκοσίδες. Κάθε τύπος ενζύμου είναι ειδικός για το συγκεκριμένο αντιβιοτικό υπόστρωμα, γι' αυτό οι διασταυρούμενες αντιδράσεις δεν είναι απαράβατος κανόνας. Η νετιλμικίνη (netilmicin) και η αμικασίνη είναι λιγότερο ευαίσθητες στα ένζυμα αυτά από ότι τα υπόλοιπα αντιβιοτικά αυτής της οικογένειας [1].

3.5 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

1. ***Απορρόφηση***: Οι αμινογλυκοσίδες είναι πολικά κατιόντα. Επιπλέον απορροφούνται φτωχά από το γαστρεντερικό σύστημα. Απορροφάται λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης. Τα φάρμακα δεν είναι αδρανή στο έντερο και αποβάλλονται ποσοτικά από τα περιττώματα. Η απορρόφηση της γενταμικίνης από το γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να αυξηθεί με την παρουσία μίας γαστρεντερικής ασθένειας (παραδείγματος χάριν έλκος, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κ.α.). Χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε κοιλότητες του σώματος με ευαίσθητες επιφάνειες, μπορεί να προκαλέσουν ταχεία απορρόφηση και ανεπιθύμητη τοξικότητα, παραδείγματος χάριν νευρικός αποκλεισμός. Παρομοίως, τοξικότητα μπορεί να επέλθει όταν οι αμινογλυκοσίδες εφαρμόζονται τοπικά για μεγάλες περιόδους σε μεγάλες πληγές, εγκαύματα και έλκη.

Όλες οι αμινογλυκοσίδες απορροφούνται γρήγορα από τις ενδομυϊκές περιοχές της ένεσης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται μετά την πάροδο 30-90 λεπτών και είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με τη

συμπλήρωση μίας 30-λεπτης περιόδου μετά από ενδοφλέβια έγχυση μίας ίσης δόσης. Οι ασθενείς, ιδίως αυτοί που βρίσκονται σε σοκ, μπορεί να έχουν μειωμένη απορρόφηση από τις ενδομυϊκές περιοχές.

2. ***Κατανομή***: Οι αμινογλυκοσίδες εξαιτίας της πολικής τους φύσης δεν περιέχονται στα περισσότερα κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Κατά κανόνα παρατηρείται ασήμαντη δέσμευση των αμινογλυκοσιδών με την αλβουμίνη ορού, κάτι που δεν παρατηρείται με την στρεπτομυκίνη. Η ένταση της κατανομής για αυτή την κατηγορία φαρμάκων, είναι περίπου 25% για τα λεπτά άτομα και πλησιάζει την ένταση του εξωκυττάριου υγρού.

Όπως είναι αναμενόμενο, οι συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών κατά την έκκριση είναι χαμηλές. Υψηλές συγκεντρώσεις βρίσκονται μόνο στο φλοιό του εγκεφάλου και στα ενδολέμφια και περιλέμφια του εσωτερικού του οφθαλμού, κάτι που μπορεί να προκαλέσει νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα. Οι συγκεντρώσεις στη χολή πλησιάζουν το 30% σε σχέση με αυτές που βρίσκονται στο πλάσμα, ως αποτέλεσμα της ενεργής ηπατικής έκκρισης. Η εισχώρηση στην αναπνευστική λειτουργία είναι φτωχή. Η διάχυση στο πλευρικό υγρό είναι σχετικά χαμηλή, αλλά συγκεντρώσεις που πλησιάζουν αυτές του πλάσματος μπορούν να επιτευχθούν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Ο ερεθισμός αυξάνει την εισχώρηση των αμινογλυκοσιδών στην περιτοναϊκή και περικαρδιακή κοιλότητα.

Συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών στο CSF, οι οποίες επιτυγχάνονται με παρεντερική χορήγηση των φαρμάκων, είναι συχνά υποθεραπευτικές. Πειράματα σε ζώα και ανθρώπινα όντα έχουν δείξει ότι οι συγκεντρώσεις του CSF είναι λιγότερες του 10% κατά την απουσία ερεθισμού. Κατά την ύπαρξη μηνιγγίτιδας η τιμή αυτή μπορεί να φτάσει στο 25%. Η συγκέντρωση που επιτυγχάνεται, υποδεικνύει ως εκ τούτου την θεραπεία των gram-αρνητικών βακίλων στους ενήλικες. Η χρησιμότητα των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς έχει αντικαταστήσει τις αμινογλυκοσίδες. Θεραπευτικά αποτελέσματα της συστηματικής χορήγησης των αμινογλυκοσιδών σε νεογνά με μηνιγγίτιδα δεν έχουν υποδείξει πρόσθετα οφέλη. Η εισχώρηση των αμινογλυκοσιδών στα οφθαλμικά υγρά είναι τόσο φτωχή, που έχει ως συνέπεια να απαιτείται ενδοοφθαλμική και περιοφθαλμική ένεση του φαρμάκου για την αποτελεσματική θεραπεία του βακτηρίου.

Χορήγηση αμινογλυκοσιδών σε γυναίκες που βρίσκονται στους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης τους, μπορεί να έχει επίπτωση στη συσσώρευση φαρμάκου στο εμβρυϊκό πλάσμα και στο αμνιακό υγρό. Η στρεπτομυκίνη μπορεί να προκαλέσει

κώφωση σε παιδιά, όταν η μητέρα τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους λάμβανε το συγκεκριμένο φάρμακο.

3. ***Αποβολή:*** Οι αμινογλυκοσίδες εκκρίνονται εντελώς με σπειραματική διήθηση και οι συγκεντρώσεις στα ούρα κυμαίνονται από 50 έως 200 μg/dl. Ένα μεγάλο κλάσμα από την παρεντερική χορηγούμενη δόση εκκρίνεται αμετάβλητο κατά τη διάρκεια του πρώτου εικοσιτετραώρου, με το μεγαλύτερο μέρος του να εκκρίνεται κατά το πρώτο δωδεκάωρο. Η ημίσεια ζωή των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα είναι παρόμοια και ποικίλει μεταξύ 2 και 3ωρών σε ασθενείς με κανονική νεφρική λειτουργία. Η νεφρική κάθαρση των αμινογλυκοσιδών είναι περίπου τα 2/3 της ταυτόχρονης κάθαρσης κρεατινίνης. Αυτή η παρατήρηση υποδεικνύει κάποια σωληναριακή επαναπορρόφηση αυτών των φαρμάκων.

Μετά από μία ενιαία δόση μίας αμινογλυκοσίδης, η αποβολή από το πλάσμα υπερβαίνει τη νεφρική έκκριση από 10% έως 20%. Παρόλα αυτά, μετά από μία έως δύο μέρες θεραπείας, σχεδόν το 100% των ακολούθων δόσεων τελικά καταλήγουν στα ούρα. Αυτή η αργή περίοδος, προφανώς, αντιπροσωπεύει τον κορεσμό των δεσμευμένων περιοχών στους ιστούς. Το ποσοστό αποβολής του φαρμάκου από αυτές τις περιοχές, είναι αξιοσημείωτα μεγαλύτερο από αυτό του πλάσματος. Η ημίσεια ζωή για τις αμινογλυκοσίδες στους προσδεμένους ιστούς έχει υπολογιστεί σε ένα εύρος από 30 έως 700 ώρες. Γι' αυτό το λόγο, είναι δυνατόν να εμφανιστούν στα ούρα μικρές ποσότητες αμινογλυκοσιδών για 10 έως 20 ημέρες μετά το πέρας της χορήγησης του φαρμάκου. Οι προσδεμένες αμινογλυκοσίδες στους νεφρικούς ιστούς εμφανίζουν αντιβακτηριακή δράση και προστατεύουν τα πειραματόζωα ενάντια σε μόλυνση από βακτήρια στο ήπαρ.

Η συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα εξαρτάται μόνο από την ένταση της κατανομής του φαρμάκου. Γενικά, παρατηρείται μία γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στο πλάσμα και της ημίσειας ζωής των αμινογλυκοσιδών σε ασθενείς με σχετικά παρόμοια νεφρική λειτουργία, κατά τη διάρκεια που η αποβολή των αμινογλυκοσιδών εξαρτάται εντελώς από το ήπαρ. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ημίσεια ζωή των αμινογλυκοσιδών ποικίλει από 20 έως 40 φορές σε σχέση με τους μη έχοντες. Εξαιτίας του ότι η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα σχετίζονται με την συγκέντρωση με την οποία μία αμινογλυκοσίδη αθροίζεται, κρίνεται αναγκαίο να μειωθεί η χορηγούμενη δόση σε ασθενείς με μη ικανοποιητική νεφρική λειτουργία. Το μέγεθος των ανεξάρτητων δόσεων, το διάστημα μεταξύ των δόσεων, ή ακόμα και τα δύο μαζί, μπορούν να

μεταβληθούν. Δεν υπάρχουν αδιάσειστες πληροφορίες για την καλύτερη δυνατή προσέγγιση. Μία ποικιλία από συγκεκριμένες συστάσεις μπορούν να βρεθούν στην τρέχουσα βιβλιογραφία (παραδείγματος χάριν Hull and Sarrubi, 1976). Η καταλληλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να επιτευχθεί, όταν η δόση χορηγείται σε μιλιγραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν προφανείς δυσκολίες να εφαρμοστούν όλες αυτές οι προσεγγίσεις σε ασθενείς με ραγδαία αλλαγή στη νεφρική τους λειτουργία. Επιπρόσθετα, υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών στο να επιτευχθούν οι κατάλληλες συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών. Η συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών θα πρέπει να μειωθεί, εάν η εξωκυττάρια ένταση εξαπλωθεί. Για ανεξήγητους λόγους, σε ασθενείς με κυστική ίνωση παρατηρείται αύξηση της κάθαρσης και μείωση της ημίσειας ζωής των αμινογλυκοσιδών. Σε ασθενείς με λευχαιμία η ένταση της κατανομής αυξάνεται. Άτομα που πάσχουν από αναιμία (αιματοκρίτης <25%) εμφανίζουν συγκέντρωση αμινογλυκοσιδών στο πλάσμα μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, εξαιτίας της μείωσης του αριθμού των δεσμευμένων περιοχών στα ερυθροκύτταρα.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα είναι απαραίτητος για τη σωστή χορήγηση των αμινογλυκοσιδών. Σε ιδανικές συνθήκες, η ελάχιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (συλλέγεται ακριβώς πριν την επόμενη δόση) και η μέγιστη (συλλέγεται από 30 λεπτά μετά από μία 30λεπτη έγχυση της δόσης) θα πρέπει να καταγραφούν για να επιβεβαιώσουν την αντιμικροβιακή δράση (μέγιστο)και να καθορίσουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου (ελάχιστη). Σε ασθενείς που απειλείται η ζωή τους, οι συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών θα πρέπει να προσδιορίζονται αρκετές φορές την εβδομάδα(περισσότερο συχνά εάν η νεφρική λειτουργία μεταβάλλεται) και πάντα μέσα σε 24 ώρες, όταν η δόση αλλάζει.

Οι αμινογλυκοσίδες μετακινούνται από το σώμα είτε με αιμοδιάλυση, είτε με περιτοναϊκή διάλυση. Σχεδόν το 50% της χορηγούμενης δόσης μετακινείται σε 12 ώρες με αιμοδιάλυση. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας. Σαν γενικός κανόνας, μία δόση ίση με το μισό της δόσης φόρτωσης, που χορηγείται μετά από κάθε αιμοδιάλυση, πρέπει να διατηρεί τη συγκέντρωση στο πλάσμα σε επιθυμητό εύρος. Παρόλα αυτά, ένα πλήθος μεταβλητών κάνουν δύσκολη την προσέγγιση. Συχνός έλεγχος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα είναι επιτακτικός.

Η περιτοναϊκή διάλυση είναι λιγότερο αποτελεσματική, όσον αφορά τη μεταφορά των αμινογλυκοσιδών, συγκριτικά με την αιμοδιάλυση. Τα επίπεδα κάθαρσης είναι σχεδόν 5 με 10 ml ανά λεπτό για τα διάφορα φάρμακα, αλλά ποικίλουν αρκετά μεταξύ τους. Εάν κάποιος ασθενής που απαιτεί διάλυση έχει βακτηριακή περιτονίτιδα, η θεραπευτική συγκέντρωση των αμινογλυκοσιδών πιθανόν να μην επιτευχθεί στο περιτοναϊκό υγρό. Αυτό θα πραγματοποιηθεί, όταν το ποσοστό της συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σχέση με το αντίστοιχο του περιτοναϊκού υγρού να είναι δέκα προς ένα. Η σύσταση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι να προστεθεί το αντιβιοτικό στη διάλυση για να επιτευχθούν συγκεντρώσεις πλάσματος, ίσες με τις επιθυμητές (παραδείγματος χάριν 4-10 μg/ml για γενταμικίνη, τομπραμικίνη, νετιλμικίνη , 10-30 μg/ml για αμικασίνη και καναμυκίνη).

Αν και η έκκριση των αμινογλυκοσιδών είναι παρόμοια τόσο για τους ενήλικες, όσο και για τα παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών, η ημίσεια ζωή των φαρμάκων μπορεί να επιμηκυνθεί στα νεογέννητα άτομα. Η ημίσεια ζωή των αμινογλυκοσιδών είναι 8-11 ώρες κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της ζωής των νεογνών που έχουν βάρος λιγότερο από 2 kg, ενώ εκείνα που ζυγίζουν άνω των 2 kg αποβάλλουν αυτά τα φάρμακα με ημίσεια ζωή γύρω στις 5 ώρες. Αυτό είναι αρκετά σημαντικό για τον έλεγχο της συγκέντρωσης των αμινογλυκοσιδών κατά τη διάρκεια της συγκέντρωσης των αμινογλυκοσιδών κατά τη διάρκεια της θεραπείας των νεογνών [1, 19].

3.6 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Είναι σημαντικό να παρακολουθούνται οι αιχμές και οι υφέσεις των επιπέδων της γενταμικίνης, της τομπραμυκίνης, της νετιλμικίνης και της αμικασίνης στο πλάσμα, ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία συγκεντρώσεων που προκαλούν δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα (Οι αιχμές-peak θεωρούνται τα επίπεδα του φαρμάκου ½ έως 1 ώρα μετά την έγχυση και οι υφέσεις-trough παρατηρούνται αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης). Παράγοντες που συσχετίζονται με τον ασθενή, όπως μεγάλη ηλικία, προηγούμενη λήψη αμινογλυκοσιδών, γενετικοί χαρακτήρες και ηπατική νόσος, τείνουν να προδιαθέσουν τους ασθενείς στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη νεφροτοξική και ωτοτοξική δράση.

1.*Ωτοτοξικότητα*: Η ωτοτοξικότητα (αφορά αίθουσα και κοχλία) σχετίζεται άμεσα με τα υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου που δημιουργούνται στο πλάσμα και τη διάρκεια της θεραπείας. Η κώφωση μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη και έχει διαπιστωθεί ότι προσβάλλει και έμβρυα στη μήτρα. Σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και άλλο ωτοτοξικό φάρμακο, όπως τα διουρητικά της αγκύλης φουροσεμίδη, βουμετανίδη, αιθακρινικό οξύ. Επειδή οι αμινογλυκοσίδες επηρεάζουν την αιθουσαία συσκευή, μπορεί επίσης να εμφανιστεί ίλιγγος και απώλεια ισορροπίας.

2. *Νεφροτοξικότητα*: Η κατακράτηση των αμινογλυκοσιδών από τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων εμποδίζει τις ασβεστιο-εξαρτώμενες αντιδράσεις μεταφοράς και οδηγεί σε νεφρική βλάβη που κυμαίνεται από ήπια νεφρική διαταραχή έως βαριά οξεία σωληναριακή νέκρωση ενδεχομένως μη αναστρέψιμη.

3. *Νευρομυϊκή παράλυση*: Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρείται συχνότερα μετά από ενδοπεριτοναϊκή ή ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση μεγάλων δόσεων αμινογλυκοσιδών. Υπεύθυνος μηχανισμός είναι η ελάττωση τόσο της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης από τις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις όσο και της ευαισθησίας της μετασυναπτικής περιοχής. Η άμεση χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου ή νεοστιγμίνης μπορεί να αναστρέψει τον αποκλεισμό.

4. *Αλλεργικές αντιδράσεις*: Η δερματίτιδα εξ επαφής είναι συχνή αντίδραση της τοπικής εφαρμογής νεομυκίνης [1].

3.7 ΔΙΑΦΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Τα νεογνά αποτελούν μία ξεχωριστή ομάδα ασθενών, που απαιτούν ιδιάζουσα προσοχή. Παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς τη θεραπεία τους με αντιβιοτικά, σε σχέση με τους ενήλικες. Η σωστή και αποτελεσματική θεραπεία τους είναι κρίσιμη για την μετέπειτα εξέλιξη της υγείας τους. Λόγω αυτών των ιδιαιτεροτήτων που παρουσιάζουν είναι χρήσιμο να αναπτυχθούν οι φυσιολογικές τους διαφορές ως προς τον εκάστοτε μηχανισμό και να αναφερθούν τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τις διαφορές αυτές.

<u>Απορρόφηση *φαρμάκων*</u>: Τα άτομα που ανήκουν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρουσιάζουν αλκαλικό γαστρικό PH. Η κένωση του στομάχου τους είναι καθυστερημένη και εμφανίζουν ανώμαλη περισταλτικότητα. Επιπρόσθετα η αναλογία

του στομάχου με την επιφάνεια του σώματός τους είναι υψηλή. Υψηλή είναι και η διαπερατότητα του γαστρικού βλεννογόνου, ενώ απαιτείται παρατεταμένη διάρκεια για να διασχίσουν το έντερο τα περιεχόμενά του. Τα προαναφερθέντα στοιχεία έχουν ως αποτέλεσμα τη φτωχή απορρόφηση των φαρμάκων από τη στοματική οδό. Αυτό οδηγεί τους ειδικούς στη χρησιμοποίηση ενδομυϊκών ή ενδοφλέβιων οδών, προτιμότερα από τη στοματική ή τις άλλες εντερικές οδούς. Συν τοις άλλοις, βρέφη με υποξία, υπόταση και οξέωση παρουσιάζουν σημαντική μείωση στην απορρόφηση φαρμάκων, ιδιαίτερα αν αυτά δοθούν ενδομυϊκά σε μία υποδιαπερατή περιοχή.

Ηπατικός μεταβολισμός: Τα νεογνά παρουσιάζουν σχετική έλλειψη κάποιων ηπατικών ενζύμων που απαιτούνται για τη διάσπαση των φαρμάκων που λαμβάνουν. Αυτή η έλλειψη των ενζύμων, έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάσπαση και κάθαρση των φαρμάκων. Ως εκ τούτου, τα νεογνά διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν τοξικά επίπεδα των φαρμάκων. Περαιτέρω εμφανίζεται καθυστέρηση με υποδιαπερατότητα.

Δέσμευση πρωτεϊνών: Τα άτομα που ανήκουν στην συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα εμφανίζουν χαμηλότερη δέσμευση των αντιβιοτικών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από ότι συμβαίνει με τους ενήλικες. Συνεπώς, το μεγαλύτερο μέρος από το αντιβιοτικό κυκλοφορεί αδέσμευτο. Το κυριότερο αποτέλεσμα της χαμηλής δέσμευσης των πρωτεϊνών είναι η υπερχολυθριναιμία. Τα περισσότερα αντιβιοτικά θεωρούνται μη ικανά στη μετακίνηση της χολερυθρίνης από τη θέση δέσμευσης της αλβουμίνης. Εξαίρεση αποτελούν οι σοθλφοαμίδες, η νεφριαξόνη και η διαφοπεραζόνη.

Όγκος διανομής: Στα νεογνά παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό οξικού σωματικού H_2O. Επιπρόσθετα, το εξωκυττάριο H_2O είναι και αυτό πολύ υψηλότερο συγκριτικά με τους ενήλικες. Συμβαίνουν δραματικές αλλαγές μετά τη γέννηση. Όλα τα παραπάνω μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση και τη διανομή των φαρμάκων.

Νεφρική αποβολή: Η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται σταδιακά με την αυξανόμενη ηλικία κυοφορίας. Στα νεογνά η σπειραματική διήθηση φτάνει το 30% ως 60% της αντίστοιχης των ενηλίκων. Επιπρόσθετα, η σπειραματική διήθηση βελτιώνεται οδηγώντας σε αυξημένη ικανότητα αποβολής κάποιων φαρμάκων. Η νεφρική λειτουργία αυξάνεται σταδιακά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής του νεογνού. Αρκετά συχνά όμως, τα αντιβιοτικά χορηγούνται πριν την περίοδο των δύο αυτών εβδομάδων. Συν τοις άλλοις, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των υγρών και των ηλεκτρολυτών και ταυτόχρονη ρύθμιση των

δόσεων, ούτως ώστε να αποφευχθούν προβλήματα με την νεφρική λειτουργία των νεογνών [20].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

4.1 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (Therapeutic Drug Monitoring) ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Η δόση και το μεσοδιάστημα χορήγησης των αμινογυκοσιδών είναι πολύ σημαντικά στοιχεία για τη θεραπεία των νεογνών. Επίσης, καίριας σημασίας αποτελεί ο έλεγχος της απόκρισης του ασθενούς στο φάρμακο ανά τακτικά διαστήματα, κάτι που καθιστά τη θεραπεία πιο αποτελεσματική. Η παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων περιλαμβάνει τα ακόλουθα :

- Περιοδικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας για αλλαγές στις δόσεις και στο μεσοδιάστημα χορήγησης.
- Πλήρης αιματολογικός έλεγχος για να διαπιστωθεί τυχόν θρομβοπενία, ιωσινοφιλία και νετροπενία.
- Ανάλυση ούρων για να ελεγχθεί ενδεχόμενη νεφροτοξικότητα
- Τα μέγιστα (C-max) και τα ελάχιστα (C-min) επίπεδα ορού.

Το άζωτο ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen) και τα επίπεδα κρεατινίνης συχνά θεωρούνται καλοί δείκτες της νεφρικής λειτουργίας, ωστόσο υπάρχει περίπτωση να μην παρατηρηθούν υψηλές τιμές μέχρι να συμβεί σημαντική νεφρική δυσλειτουργία. Οι τιμές των δεικτών αυτών, μπορεί να είναι διαφορετικές από τις φυσιολογικές κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών ζωής του νεογνού, ως αντίδραση στην αλλαγή του περιβάλλοντος. Γι' αυτό το λόγο οι δείκτες άζωτο ουρίας αίματος και επίπεδα κρεατινίνης, θεωρούνται λιγότερο αξιόπιστοι για να υποδείξουν την κατάλληλη θεραπεία. Η συγκεκριμένη διαπίστωση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι κατά πάσα πιθανότητα άλλοι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Οι κλινικοί θα πρέπει να δίνουν βάση στην αποβολή ούρων, στο επίπεδο ενυδάτωσης και την ύπαρξη οιδήματος για να καθορίζουν τη χορηγούμενη δόση. Στην περίπτωση που αυτές οι τιμές βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα, τότε και το άζωτο ουρίας αίματος και τα επίπεδα κρεατινίνης θα πρέπει να συμβαδίζουν.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, στόχο δεν αποτελεί μόνο η αποφυγή τοξικότητας, αλλά και η επίτευξη της καταστροφής των βακτηριακών

οργανισμών. Κάτι τέτοιο πραγματοποιείται από τους κλινικούς με τις κατάλληλες δόσεις που επιτυγχάνουν αφενός ένα αρκετά υψηλό μέγιστο για να προφυλάξουν τον οργανισμό από τους μικροοργανισμούς και αφετέρου ένα αρκετά χαμηλό ελάχιστο για να αποφευχθεί η τοξικότητα. Τα κριτήρια για τη διατήρηση των μέγιστων και των ελάχιστων επιπέδων εντός των φυσιολογικών ορίων, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ο θεραπευτικός έλεγχος των φαρμάκων μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά από την πρώτη φορά που χορηγείται το φάρμακο για να αποφασιστεί η δόση και το μεσοδιάστημα χορήγησης ούτως ώστε να διατηρηθούν θεραπευτικές και ασφαλείς συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών, καθώς και στη μέση της θεραπείας για να διαπιστωθούν τυχόν υψηλά επίπεδα του χορηγηθέντος φαρμάκου.

Ο στόχος των επιπέδων για την βανκομυκίνη είναι το μέγιστο 25-40 μg/dl και το ελάχιστο 5-10 μg/dl, στις οποίες αποφεύγονται τοξικές αντιδράσεις. Όσον αφορά στη γενταμικίνη το μέγιστο είναι από 5 ως 12 μg/dl και το ελάχιστο από 0.5 ως 1 μg/dl. Για την μπρικλίνη το μέγιστο κυμαίνεται σε ένα εύρος από 20 ως 30 μg/dl, ενώ το ελάχιστο από 2 ως 5 μg/dl.

Η ερώτηση που τίθεται στη περίπτωση του θεραπευτικού ελέγχου των φαρμάκων, είναι κατά πόσο θεωρείται απαραίτητος ο έλεγχος των μέγιστων επιπέδων σε ασθενείς που χορηγείται η σωστή δόση των αμινογλυκοσιδών και οι οποίοι δεν παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία. Η απάντηση στη συγκεκριμένη ερώτηση είναι δύσκολη, ωστόσο μία έρευνα των de Hoog et all. προτείνει ότι κάτι τέτοιο είναι μη αναγκαίο και απαραίτητο [20-23].

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

5.1 DATA KINETICS 5.012 – ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία προοπτική μελέτη, της οποίας σκοπός είναι να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η χρησιμότητα του προγράμματος **DATA KINETICS 5.012** της **MDK St Louis, USA** στον Ελληνικό πληθυσμό. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα χρησιμοποιείται με επιτυχία σε χώρες του εξωτερικού, όπως λόγου χάριν οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Έχει υιοθετηθεί και χρησιμοποιείται από την **AMERICA SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACIES.** Η εφαρμογή του προγράμματος αυτού στα νοσοκομεία, με την προϋπόθεση ότι κριθεί αξιόπιστο, θα εξοικονομήσει πολύτιμο χρόνο για τους φαρμακολόγους, τους ιατρούς και τους νοσηλευτές. Επιπρόσθετα, θα συντελέσει στην ταχύτερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία των νεογνών, μέσω των δόσεων των φαρμάκων που προτείνει. Σε γενικές γραμμές το **DATA KINETICS** δίνει σαφή εικόνα για τις χορηγούμενες δόσεις και το διάστημα μεταξύ αυτών, αποφεύγοντας κατά αυτόν τον τρόπο τυχόν παρενέργειες που μπορούν να προκύψουν από υπερβολική χορήγηση του εκάστοτε φαρμάκου ή μη αποτελεσματική θεραπεία από χαμηλότερες δόσεις. Επιπρόσθετα το πρόγραμμα αυτό, δίνει πληροφορίες για την κάθαρση της κρεατινίνης (ClCr), τον όγκο κατανομής (Vd -L-), τον φαινόμενο όγκο κατανομής (Vd –L/Kg-), την περίοδο ημιζωής ($T_{1/2}$) και τη σταθερά ταχύτητας αποβολής (Kel). Αυτά τα αποτελέσματα εξάγονται από το πρόγραμμα με την εισαγωγή των ακόλουθων στοιχείων : φύλο, ηλικία , τρέχον βάρος, ύψος, κρεατινίνη ορού, χορηγηθέν φάρμακο, χορηγούμενη δόση (mg), μεσοδιάστημα χορήγησης (hours), χρόνος έγχυσης, μέγιστη συγκέντρωση-peak(Cmax), ελάχιστη συγκέντρωση-trough(Cmin) και των ορίων εντός των οποίων θα πρέπει να βρίσκεται η συγκέντρωση του εκάστοτε φάρμακου. Επιπλέον το συγκεκριμένο πρόγραμμα, μας πληροφορεί για τη συγκέντρωση της αμινογλυκοσίδης σε κάθε χρονική στιγμή, ενώ

δίνει τη δυνατότητα σχηματικής απεικόνισης για το πώς μεταβάλλεται η δόση κατά την πάροδο του χρόνου (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα έρευνα έλαβε χώρα στο νοσοκομείο ΙΑΣΩ και πιο συγκεκριμένα στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών από 1/11/2003 ως 31/5/2004. Οι ασθενείς ήταν νεογνά ηλικίας 1 ημέρας ως και 60 ημερών. Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 183 άτομα, εκ των οποίων 110 ήταν γένους αρσενικού και 73 γένους θηλυκού. Μελετήθηκαν τρία φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αμινογλυκοσιδών. Η γενταμικίνη (gentamicin), η βανκομυκίνη (vancomycin) και η αμικασίνη (amikacin) . Σε 150 άτομα χορηγήθηκε γενταμικίνη, από τα οποία 88 ήταν αγόρια και 62 κορίτσια. Οι ασθενείς που λάμβαναν βανκομυκίνη ήταν 11 , με τα άτομα γένους αρσενικού να είναι 9 και τα άτομα γένους θηλυκού 2. Όσον αφορά την αμικασίνη, μελετήθηκαν συνολικά 22 άτομα, όπου τα αγόρια ήταν 13 και τα κορίτσια 9.

Για την διευκόλυνση της έρευνας χρησιμοποιήθηκε ένα έντυπο παρακολούθησης θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων στο αίμα που περιλαμβάνει τα εξής χαρακτηριστικά :ημερομηνία συμπλήρωσης, επώνυμο, ημερομηνία γέννησης, ηλικία κύησης, βάρος γέννησης, τρέχον βάρος, ύψος, κρεατινίνη ορού, χορηγηθέν φάρμακο, ημερομηνία δειγματοληψίας, ημερομηνία έναρξης θεραπείας υπό το φάρμακο, χορηγούμενη δόση(mg), μεσοδιάστημα χορήγησης(hours), μέγιστη συγκέντρωση-peak(Cmax), ελάχιστη συγκέντρωση-trough(Cmin), παρεντερική διατροφή(ml/kg), παρατηρήσεις και χρέωση(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).

Η διαδικασία συμπλήρωσης του προαναφερθέντος εντύπου περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

- Το νοσηλευτικό προσωπικό του νοσοκομείου καταγράφει το όνομα, το φύλο, την ημερομηνία γέννησης, την ηλικία κύησης, το ύψος, το βάρος γέννησης, το τρέχον βάρος, τα επίπεδα κρεατινίνης και τη διάρκεια της θεραπείας από τον ιατρικό και το νοσηλευτικό φάκελο.
- Ο θεράπων ιατρός προσδιορίζει τη δόση και το μεσοδιάστημα χορήγησης των αμινογλυκοσιδών. Ο προσδιορισμός αυτός γίνεται με χρήση κατάλληλων πρωτοκόλλων.

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

- Ο θεράπων ιατρός χορηγεί παρεντερικά τη δόση των αμινογλυκοσιδών.
- Το νοσηλευτικό προσωπικό συλλέγει αίμα από τα νεογνά προς ανάλυση. Το αίμα αναλύεται από τον φαρμακολόγο με σκοπό την εύρεση του μέγιστου και του ελάχιστου επιπέδου της αμινογλυκοσίδης. Το μέγιστο επίπεδο παρατηρείται 30 λεπτά μετά την έγχυση του φαρμάκου στον οργανισμό και το ελάχιστο επίπεδο 30 λεπτά πριν την επόμενη έγχυση. Στην περίπτωση που το μέγιστο και το ελάχιστο βρίσκονται εκτός φυσιολογικών ορίων για την εκάστοτε αμινογλυκοσίδη, τότε ο φαρμακοποιός σημειώνει τα σχόλιά του στις παρατηρήσεις του εντύπου με σκοπό το ιατρικό προσωπικό να τροποποιήσει τη χορηγούμενη δόση.
- Όλα τα παραπάνω στοιχεία καταγράφονται στο έντυπο παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο αίμα.
- Εν συνεχεία συλλέγονται όλα τα συμπληρωμένα έντυπα.
- Τα στοιχεία εισάγονται στο πρόγραμμα DATA KINETICS 5.012 και εξάγονται αποτελέσματα που αφορούν τη δόση, το μεσοδιάστημα χορήγησης, το φαινόμενο όγκο κατανομής (VD-L/Kg), τον όγκο κατανομής (VD-L), τη σταθερά ταχύτητα αποβολής (Kel), την περίοδο ημιζωής (T ½) και την κάθαρση κρεατινίνης (ClCr).
- Ακολουθεί η καταγραφή των δεδομένων στο πρόγραμμα **Microsoft Excel 2000** και πραγματοποιείται στατιστική ανάλυση με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος **MINITAB 12 for Windows**. Η στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει τα περιγραφικά μέτρα (μέση τιμή, τυπικό σφάλμα μέσης τιμής, τυπική απόκλιση, μέγιστο, ελάχιστο και συντελεστής μεταβλητότητας) για όλες τις μεταβλητές και έλεγχο για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διάφορα σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% μεταξύ των δόσεων που χορηγούνται στο νοσοκομείο και των δόσεων που προτείνει το πρόγραμμα. Στις περιπτώσεις της μπρικλίνης και της βανκομυκίνης πραγματοποιείται και έλεγχος κανονικότητας, αφού τα συγκεκριμένα δείγματα είναι μικρότερα των 30 ατόμων. Επιπλέον, τα διαγράμματα που παρατίθενται προέκυψαν με τη βοήθεια του **Microsoft Excel 2000**.
- Τέλος, αναλύονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και πραγματοποιείται συζήτηση σχετικά με τα αποτελέσματα που εξήχθησαν.

Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το νοσοκομείο ΙΑΣΩ παρέχει τη δυνατότητα για τη συγκέντρωση μεγάλου αριθμού ασθενών. Ωστόσο εξαιτίας κάποιων διαδικαστικών προβλημάτων στη συμπλήρωση του εντύπου για τη παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο αίμα, παρατηρήθηκε μία μικρή απώλεια ασθενών του δείγματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

6.1 ΓΕΝΙΚΑ

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενα σημεία της παρούσας μελέτης η φυσιολογία των νεογνών διαφέρει συγκριτικά με εκείνη των ενηλίκων. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζεται και η φαρμακοκινητική των χορηγούμενων αντιμικροβιακών φαρμάκων και ειδικότερα αυτών που ανήκουν στην κατηγορία των αμινογλυκοσιδών. Η χρήση διαφόρων πρωτοκόλλων για τη δόση και το μεσοδιάστημα χορήγησης των φαρμάκων αυτών, αρκετές φορές δεν είναι και η πλέον αξιόπιστη. Γι' αυτό το σκοπό θεωρήθηκε αναγκαίο να δημιουργηθεί κάποιο φαρμακοκινητικό λογισμικό πρόγραμμα για χρήση σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, που θα μειώνει ή ακόμα και θα εξαλείφει τις παρενέργειες (κυρίως νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα) των αμινογλυκοσιδών, μέσω των δόσεων και του μεσοδιαστήματος χορήγησης που θα προτείνει. Το λογισμικό αυτό, το οποίο προτείνεται από την Αμερικανική Ένωση Νοσοκομειακών Φαρμακοποιών (ASHP) είναι το DATA KINETICS, η χρηστικότητα και η χρησιμότητα του οποίου διερευνάται στην παρούσα έρευνα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης «Φαρμακοκινητική των αμινογλυκοσιδών στα νεογνά τρεφόμενα με εντερική και παρεντερική διατροφή» προέκυψαν με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου **MINITAB**. Η στατιστική ανάλυση, σε γενικές γραμμές περιλαμβάνει περιγραφικά μέτρα όπως η μέση τιμή (M), το τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (SEM), η τυπική απόκλιση (StD), το μέγιστο (Max), το ελάχιστο (Min) και ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV). Επιπρόσθετα, όσον αφορά τη γενταμικίνη πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων των δόσεων που προτάθηκαν από το πρόγραμμα **DATA KINETICS** και από αυτές που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο. Σχετικά με τις άλλες δύο αμινογλυκοσίδες, πραγματοποιήθηκε επιπλέον έλεγχος για το αν οι δόσεις που προτάθηκαν από το πρόγραμμα καθώς και αυτές του ιατρικού προσωπικού ακολουθούν την κανονική κατανομή, μιας και το μέγεθος του πληθυσμού των δύο αυτών φαρμάκων ήταν μικρότερο των τριάντα ατόμων. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την προαναφερθείσα διαδικασία παρατίθενται ευθύς αμέσως.

6.2 ΓΕΝΤΑΜΙΚΙΝΗ

Σε 150 συνολικά ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλεβίως γενταμικίνη. Το 58,7 % του συγκεκριμένου πληθυσμού αποτελείται από άτομα γένους αρσενικού και το 41,3 % από άτομα γένους θηλυκού. Στον ακόλουθο πίνακα αναγράφονται τα χαρακτηριστικά του εξετασθέντος πληθυσμού, που ελήφθησαν από το έντυπο «παραγγελίας προσδιορισμού θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο αίμα».

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2.α. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

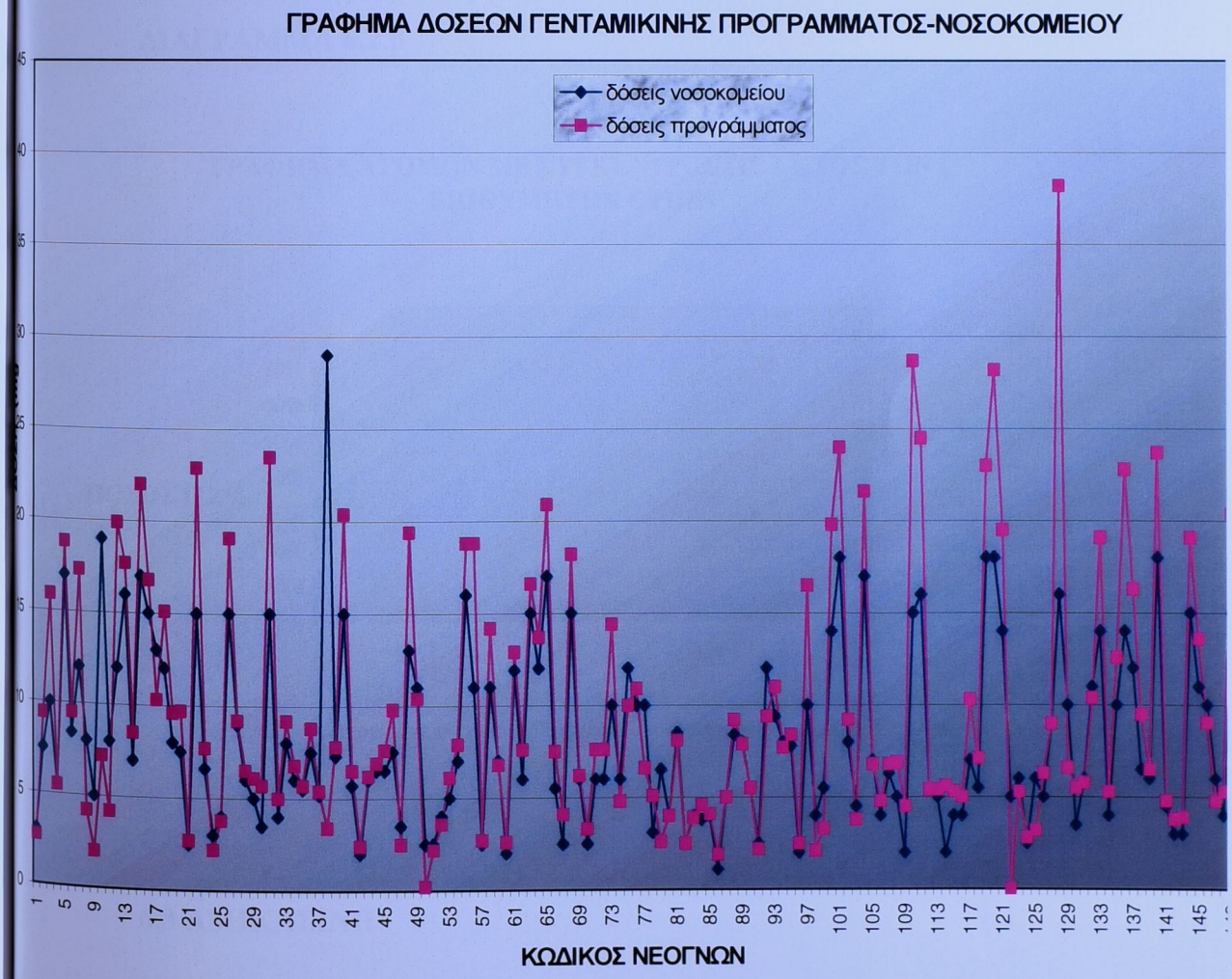
ΜΕΤΑ-ΒΛΗΤΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ					
	M	SEM	Max	Min	StD	CV
Ηλικία κύησης	33,57	0,345	40	6	4,22	12,57
Ημέρες ζωής	4,29	0,374	33	1	4,586	106,83
Βάρος γέννησης	2208	68,3	4000	680	835,9	37,86
Τρέχον βάρος	2097,2	65,5	3900	600	802,1	38,25
Ύψος	44,83	0,471	55	30	5,77	12,87
Κρεατινίνη	0,61	0,0196	1,8	0,1	0,2406	39,49
Μέρες θεραπείας	2,83	0,205	23	1	2,51	88,6
Κάθαρση κρεατινίνης	38,97	1,97	234	5,2	24,1	61,84

ΜΕΤΑ-ΒΛΗΤΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ					
	M	SEM	Max	Min	StD	CV
Δόση	8,35	0,402	29	1,1	4,92	58,92
Μεσοδιάστημα χορήγησης	26,72	0,558	48	24	6,83	25,56
Μέγιστη συγκέντρω-ση	8,42	0,230	22,47	3,54	2,82	33,49
Ελάχιστη συγκέντρωση	1,35	0,0613	4,52	0,04	0,75	55,56
Νέα δόση	9,78	0,570	38,2	0,2	6,98	71,37
Νέο μεσο-διάστημα χορήγησης	30,53	0,722	71	14	8,85	28,99
Φαινόμενος όγκος κατανομής	0,54	0,0252	3,13	0,02	0,31	57,41
Όγκος κατανομής	1,18	0,0702	4,7	0,03	0,86	72,88
Σταθερά ταχύτητα αποβολής	0,09	0,00731	0,95	0,03	0,089	98,89
Περίοδος ημιζωής	9,48	0,229	22,3	4,3	2,81	29,64

Όπως επισημάνθηκε προηγμένως, για τη γενταμικίνη πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων των δόσεων που υπολογίστηκαν από το πρόγραμμα και αυτών που πρακτικά χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο. Για αυτό το σκοπό εφαρμόσθηκε 2 – sample test συγκρίνοντας τους δύο μέσους (H_0:$\mu_1=\mu_2$ και H_α $\mu_1\neq\mu_2$). Στο συγκεκριμένο έλεγχο βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των προαναφερθέντων μέσων , αφού υπολογίστηκε ότι το p-value = 0,042 το οποίο είναι μικρότερο του 0,05. Συνεπώς, σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο μέσο των δόσεων που εξήχθησαν από το πρόγραμμα και στο μέσο των δόσεων που χορηγήθηκαν από τους θεράποντες ιατρούς.

Στην συνέχεια παρατίθεται ένα διάγραμμα που παρουσιάζει τις δόσεις του προγράμματος και αυτές που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο (**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.2.α**).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.2.α

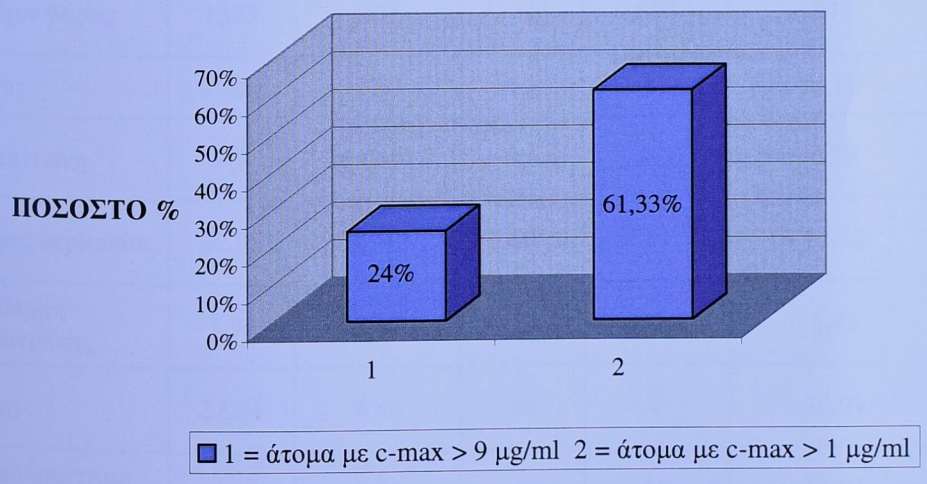


Όπως εύκολα φαίνεται από το διάγραμμα υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων, του νοσοκομείου και αυτών που εξήχθησαν από το πρόγραμμα.

Σε 36 νεογνά (24% του δείγματος) παρατηρήθηκε η μέγιστη συγκέντρωση (peak) γενταμικίνης στο αίμα να ξεπερνάει τα 9 μg/ml, τιμή που αντιπροσωπεύει το ανώτατο επιθυμητό όριο στην εντατική μονάδα νεογνών του εν λόγω νοσοκομείου. Επίσης, το 61.33 % (92 άτομα) του συγκεκριμένου πληθυσμού παρουσίαζε την ελάχιστη συγκέντρωση του φαρμάκου αυτού υψηλότερη του 1 μg/ml, δηλαδή τιμές που σχετίζονται με τις παρενέργειες των αμινογλυκοσιδών. Τα παραπάνω στοιχεία φαίνονται στο **διάγραμμα 6.2 β** [24,25].

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.2.β

ΓΡΑΦΗΜΑ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΟΡΙΩΝ



6.3 ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ

Σε 22 ασθενείς χορηγήθηκε αμικασίνη εκ των οποίων το 59,09 % ήταν ασθενείς γένους αρσενικού και το 40,91 % ασθενείς γένους θηλυκού. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται τα περιγραφικά μέτρα που προέκυψαν από τη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων των ασθενών που τους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως αμικασίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.3

ΜΕΤΑ-ΒΛΗΤΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ					
	M	SEM	Max	Min	StD	CV
Ηλικία κύησης	30,27	1,01	40	26	4,75	15,69
Ημέρες ζωής	17,32	1,93	42	4	9,05	52,25
Βάρος γέννησης	1478	226	3870	485	1058	71,58
Τρέχον βάρος	1523	209	3740	500	979	64,28
Ύψος	39,91	1,52	55	31	7,11	17,82
Κρεατινίνη	0,6	0,0411	0,9	0,3	0,19	31,67
Μέρες θεραπείας	32,95	0,948	60	19	12,58	38,18
Κάθαρση κρεατινίνης	3,96	2,68	17	2	4,45	112,37
Δόση	21,84	4,48	90	4	20,99	96,11
Μεσοδιάστημα χορήγησης	31,91	2,35	48	18	11,01	34,5
Μέγιστη συγκέντρωση	34,76	2,81	70,91	17,94	13,17	37,89
Ελάχιστη συγκέντρωση	3,07	0,489	10,32	20,43	2,29	74,59
Νέα δόση	15,71	3,4	64,7	2,2	15,94	101,46
Νέο μεσο-διάστημα χορήγησης	23,45	2,61	69	11	12,26	52,28
Φαινόμενος όγκος κατανομής	0,40	0,0326	0,8	00,17	0,15	37,5

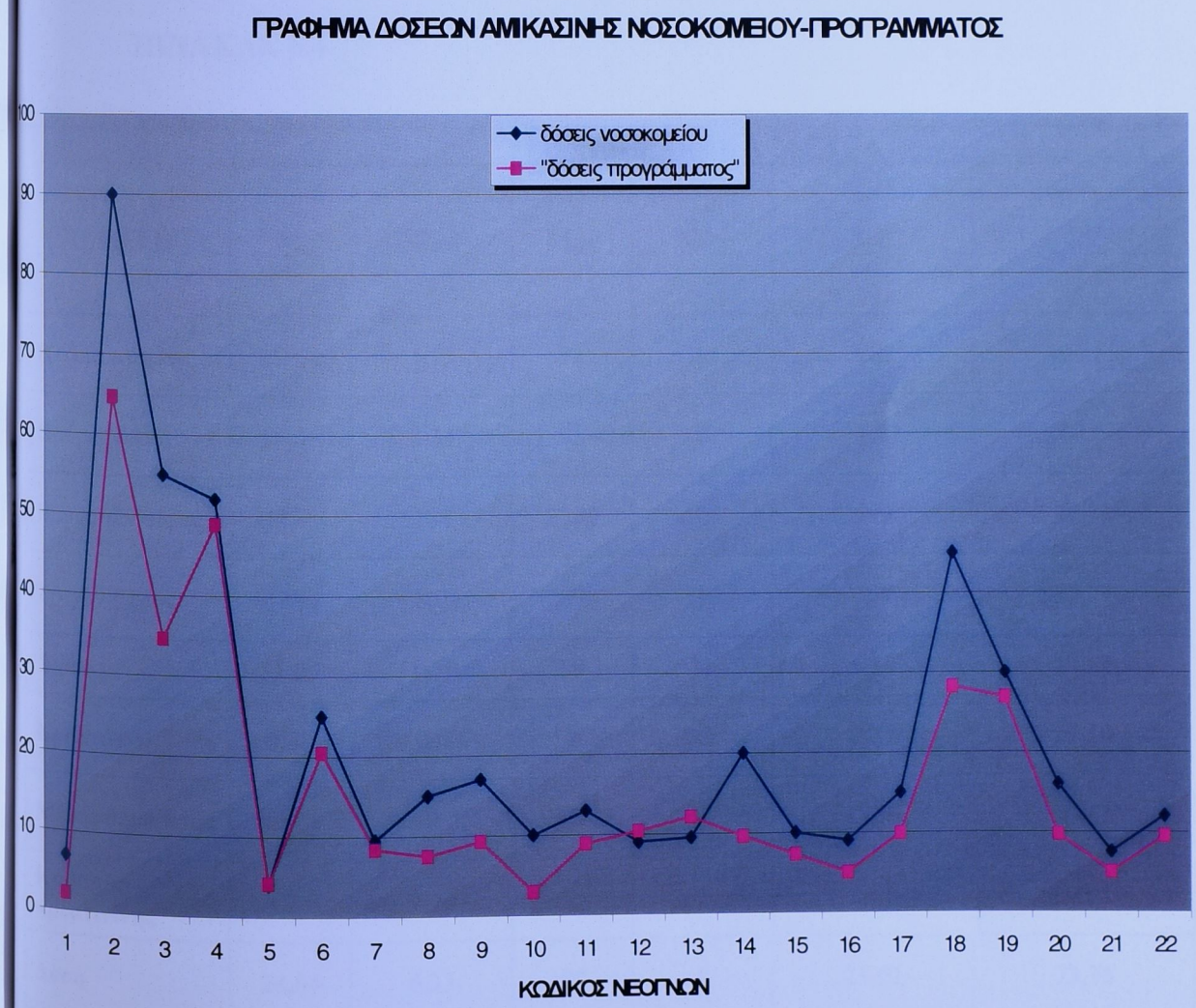
ΜΕΤΑ-ΒΛΗΤΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ					
	M	SEM	Max	Min	StD	CV
Όγκος κατανομής	0,72	0,160	3	0,0270,1	0,75	104,17
Σταθερά ταχύτητα αποβολής	0,095	0,0068	0,17	0,027	0,03	31,58
Περίοδος ημιζωής	8,5	0,961	25,8	4	4,51	53,06

Στο σημείο αυτό, ελέγχθηκε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μέσου των δόσεων που χορηγήθηκαν από τους ιατρούς και του μέσου των δόσεων που εξήχθησαν από το πρόγραμμα. Όμως, το δείγμα των ασθενών που λάμβαναν αμικασίνη ήταν μικρότερο του 30 (n=22). Για αυτό το λόγο θεωρήθηκε απαραίτητο να διεξαχθεί έλεγχος κανονικότητας Anderson-darling των δόσεων που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο και εκείνων που προέκυψαν από το πρόγραμμα (δηλαδή Ho: $\chi \sim N(\mu, \sigma^2)$ και Ha: $\chi + N(\mu, \sigma^2)$). Όσον αφορά τις δόσεις που χορηγήθηκαν από το ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου υπολογίστηκε ότι το p-value = 0,000, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι τα στοιχεία αυτά δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τις δόσεις που υπολογίστηκαν από το πρόγραμμα, αφού p-value = 0,000 (p-value < 0.05). Συνεπώς το δείγμα δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή τόσο για τις προτεινόμενες δόσεις, όσο και για τις χορηγούμενες.

Ως συνέπεια των παραπάνω, διεξήχθη ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney για να διαπιστωθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μέσου των προτεινόμενων και του μέσου των χορηγούμενων δόσεων ($H_0: \mu_1 = \mu_2$ και $H_\alpha: \mu_1 \neq \mu_2$). Από τον παραπάνω έλεγχο προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μέσων σε επίπεδο σημαντικότητας 0.05. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μέσων παρατηρείται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,1053.

Στο ακόλουθο διάγραμμα απεικονίζονται οι δόσεις που εξήχθησαν από το πρόγραμμα και οι δόσεις που χορηγήθηκαν από το ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου για την αμικασίνη (ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ6.3).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.3



Σε γενικές γραμμές από το παραπάνω διάγραμμα, εξάγεται το συμπέρασμα ότι εμφανίζονται διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων για την αμικασίνη [24-25].

6.4 ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

Σε 11 ασθενείς χορηγήθηκε βανκομυκίνη εκ των οποίων το 81,82 % ήταν αγόρια και το 18,18% κορίτσια. Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται τα περιγραφικά μέτρα που προέκυψαν από τη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων των ασθενών που λάμβαναν βανκομυκίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.4

ΜΕΤΑ-ΒΛΗΤΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ					
	M	SEM	Max	Min	StD	CV
Ηλικία κύησης	29,64	1,15	38	26	3,83	104,59
Ημέρες ζωής	16,45	3,35	38	2	11,12	67,6
Βάρος γέννησης	1225	181	2790	485	599	47,73
Τρέχον βάρος	1264	201	2890	510	667	52,77
Ύψος	38,09	1,55	50	31	5,15	13,52
Κρεατινίνη	0,49	0,0803	1	0,2	0,27	55,10
Μέρες θεραπείας	45,55	0	97	15	25,74	56,51
Κάθαρση κρεατινίνης	2	7,76	2	2	0	0
Δόση	28,64	6,33	80	8	21,01	73,36
Μεσοδιάστημα χορήγησης	30	3,53	48	18	11,7	39
Μέγιστη συγκέντρωση	25,46	2,12	40,73	17,36	7,03	27,61
Ελάχιστη συγκέντρωση	8,73	1,58	19,37	3,99	5,24	60,02

ΜΕΤΑ-ΒΛΗΤΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΤΡΑ					
	M	SEM	Max	Min	StD	CV
Νέα δόση	46,2	10,1	128	10,1	33,5	72,51
Νέο μεσο-διάστημα χορήγησης	30,82	3,61	59	18	11,97	38,84
Φαινόμενος όγκος κατανομής	1,24	0,125	1,83	0,45	0,42	33,87
Όγκος κατανομής	1,67	0,364	4,6	0,4	1,21	72,46
Σταθερά ταχύτητα αποβολής	0,055	0,0054	0,083	0,025	0,018	32,73
Περίοδος ημιζωής	14,26	1,69	27,6	8,4	5,61	39,34

Στο σημείο αυτό, εξετάσθηκε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μέσου των δόσεων που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο και του μέσου των δόσεων που υπολογίσθηκαν από το πρόγραμμα. Όμως, το δείγμα των ασθενών που λαμβάνουν βανκομυκίνη ήταν μικρότερο του 30 (n=11). Για αυτό το λόγο ήταν απαραίτητο να διεξαχθεί έλεγχος κανονικότητας Anderson-Darling των δόσεων που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο και εκείνων που υπολογίσθηκαν από το πρόγραμμα (δηλαδή Ho: $\chi \sim N(\mu, \sigma^2)$ και Ha: $\chi + N(\mu, \sigma^2)$). Όσον αφορά τις δόσεις που χορηγήθηκαν από το ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου υπολογίσθηκε ότι το p-value = 0,010, επομένως τα στοιχεία αυτά ακολουθούν την κανονική κατανομή σε επίπεδο σημαντικότητας α = 0.05. Το ίδιο παρατηρείται και για τις δόσεις που υπολογίσθηκαν από το πρόγραμμα, αφού p-value = 0,076 (p-value > 0.05).

Συνεπώς, μπορεί να πραγματοποιηθεί έλεγχος για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων των δόσεων που υπολογίσθηκαν από το πρόγραμμα και αυτών που πρακτικά χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο. Για αυτό το σκοπό εφαρμόσθηκε 2 – sample test συγκρίνοντας τους δύο μέσους (H_0: $\mu_1=\mu_2$ και H_a: $\mu_1 \neq \mu_2$). Στο συγκεκριμένο έλεγχο βρέθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική

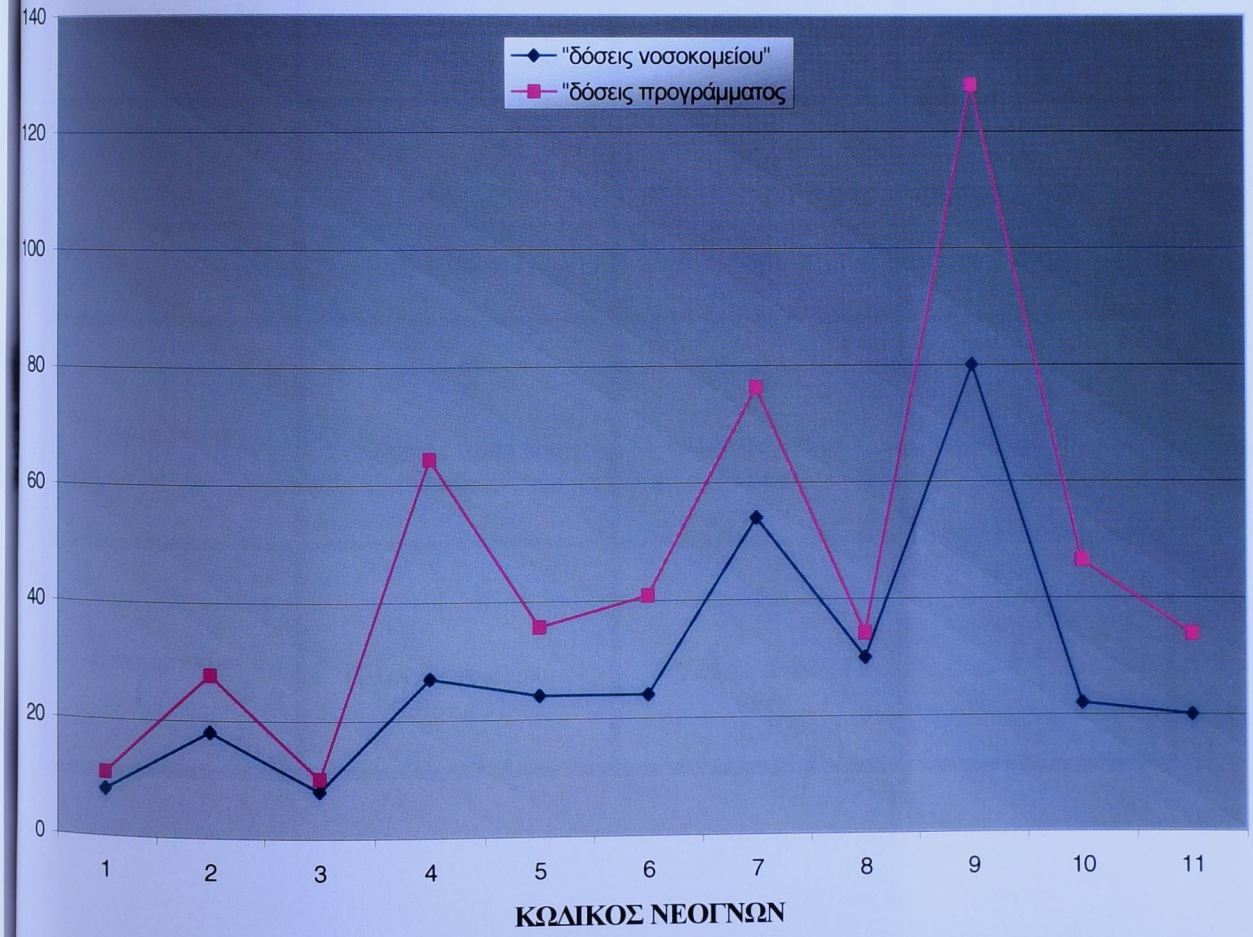
διαφορά μεταξύ των προαναφερθέντων μέσων , αφού υπολογίστηκε ότι το p-value = 0,16 το οποίο είναι μεγαλύτερο του 0,05. Συνεπώς, σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο μέσο των δόσεων που εξήχθησαν από το πρόγραμμα και στο μέσο των δόσεων που χορηγήθηκαν από τους θεράποντες ιατρούς.

Αναφορικά με τις δόσεις που χορηγήθηκαν πρακτικά στο νοσοκομείο και αυτών που θεωρητικά προέκυψαν από το πρόγραμμα είναι εμφανείς στο παρακάτω διάγραμμα (**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.4.β**)

.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.4.β

ΓΡΑΦΗΜΑ ΔΟΣΕΩΝ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ-ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ



Παρατηρώντας το συγκεκριμένο διάγραμμα διαπιστώνεται ότι οι δόσεις του νοσοκομείου και του προγράμματος είναι διαφορετικές και επιπρόσθετα οι δόσεις του προγράμματος είναι υψηλότερες από εκείνες που δίνονται στο νοσοκομείο ΙΑΣΩ [24-25].

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζεται για την κάθε αμινογλυκοσίδη αν ακολουθεί την κανονική κατανομή, το p-value της καθώς και αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων που πρότεινε το ηλεκτρονικό πρόγραμμα και των δόσεων που χορηγήθηκαν στο νοσοκομείο (**Πίνακας 6.5**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.5

Αμινογλυκοσίδη	Κανονικότητα του δείγματος	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων	p-value
Γενταμικίνη	**Ναι** (Δείγμα μεγαλύτερο των 30 ατόμων)	**Ναι** (Έλεγχος 2-sample test)	0.042
Αμικασίνη	**Όχι** (Έλεγχος Anderson-Darling)	**Όχι** (Έλεγχος Mann-Whitney)	0,1053
Βανκομυκίνη	**Ναι** (Έλεγχος Anderson-Darling)	**Όχι** (Έλεγχος 2-sample test)	0.16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7°

7.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το μεγαλύτερο μέρος των νεογνών που νοσηλευόταν στο νοσοκομείο ΙΑΣΩ και πιο συγκεκριμένα στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών λάμβανε ενδοφλεβίως γενταμικίνη. Τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη αυτή και στα οποία χορηγήθηκε η συγκεκριμένη αμινογλυκοσίδη κατέλαβαν το 81,97 % (150 ασθενείς) του συνολικού δείγματος. Όσον αφορά τα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε αμικασίνη αποτελούσαν το 12,02 % (22 ασθενείς) του δείγματος, και βανκομυκίνη μόνο το 6.01 % (11 ασθενείς).

Σε αρκετές περιπτώσεις νεογνών παρατηρήθηκε η μέγιστη και/ή η ελάχιστη συγκέντρωση της εκάστοτε αμινογλυκοσίδης στο αίμα εκτός των φυσιολογικών ορίων που έχουν τεθεί για το συγκεκριμένο φάρμακο. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πορεία της υγείας του νεογνού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμινογλυκοσίδες, στόχο δεν αποτελεί μόνο η αποφυγή τοξικότητας, αλλά και η επίτευξη της καταστροφής των βακτηριακών οργανισμών. Κάτι τέτοιο πραγματοποιείται από τους κλινικούς με τις κατάλληλες δόσεις που επιτυγχάνουν αφενός ένα αρκετά υψηλό μέγιστο για να προφυλάξουν τον οργανισμό από τους μικροοργανισμούς και αφετέρου ένα αρκετά χαμηλό ελάχιστο για να αποφευχθεί η τοξικότητα. Επιπρόσθετα, γνωρίζοντας ότι τα νεογνά αποτελούν μία ευαίσθητη και χρίζουσας ιδιαίτερης προσοχής ομάδα, θα πρέπει όσοι αναμιγνύονται με τη θεραπεία τους να είναι πολύ ακριβείς και να περιορίζουν όσο το δυνατόν τα σφάλματα τους.

Από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, όπως παρουσιάζεται στο κεφάλαιο 6° , προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διάφορα μεταξύ των δόσεων που προτείνει το ηλεκτρονικό πρόγραμμα και αυτών που χορηγούνται στο νοσοκομείο βάσει ειδικών πρωτοκόλλων σε διάστημα εμπιστοσύνης 95 %. Το γεγονός αυτό καθιστά το πρόγραμμα ένα πολύτιμο εργαλείο για τους σχετιζόμενους με την θεραπεία των νεογνών με αμινογλυκοσίδες.

Το παραπάνω συμπέρασμα εξάγεται κυρίως από την ανάλυση που προέκυψε από την γενταμικίνη καθώς η συγκεκριμένη αμινογλυκοσίδη παρείχε την δυνατότητα ενός αξιόπιστου δείγματος. Για τις άλλες δύο αμινογλυκοσίδες, λόγω του μικρού

αριθμού των ατόμων στα οποία χορηγήθηκαν, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα

Συνεπώς, το πρόγραμμα DATA KINETICS 5.012 παρέχει τη δυνατότητα ακρίβειας, μειώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο ενδεχόμενους κινδύνους που σχετίζονται με την υγεία των νεογνών. Επίσης, βοηθάει το ιατρικό και φαρμακευτικό προσωπικό να γνωρίζει τη συγκέντρωση της αμινογλυκοσίδης ανά πάσα χρονική στιγμή. Θα είναι παράλειψη να μην αναφερθεί ότι το συγκεκριμένο πρόγραμμα μας πληροφορεί για την κάθαρση της κρεατινίνης, τον όγκο κατανομής, το φαινόμενο όγκο κατανομής, τη σταθερά ταχύτητα αποβολής και την περίοδο ημιζωής, στοιχεία αρκετά σημαντικά για την θεραπεία των ασθενών.

Συνοψίζοντας, μπορούμε να αποδεχθούμε ότι μέσω της παρούσας μελέτης το συγκεκριμένο πρόγραμμα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο και χρηστικό ως προς τη θεραπεία των νεογνών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. Το έντυπο «Παραγγελίας παρακολούθησης θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων στο αίμα» που συμπληρώθηκε κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης παρουσιάζεται ακολούθως :

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ (TDM)

/ /2003

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΕΟΓΝΟΥ

Επώνυμο: _____

Φύλο: Α / Θ

Ημ/νία γέννησης: / /2003

Ηλικία (GA): _____

Βάρος γέννησης: _____ g

Τρέχον βάρος: _____ g

Ύψος: _____ cm

Κρεατινίνη ορού: _____ mg/dl

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Χορηγηθέν φάρμακο	Ημ/νία δειγματο-ληψίας	Ημ/νία έναρξης θεραπείας υπό το φάρμακο	Χορηγ. δόση (mg)	Μεσοδιάστ. χορήγησης (h)	Peak (Cmax)	Trough (Cmin)	Παρεντερ. διατροφή (ml/kg)	Παρατηρήσεις	Χρέωση √

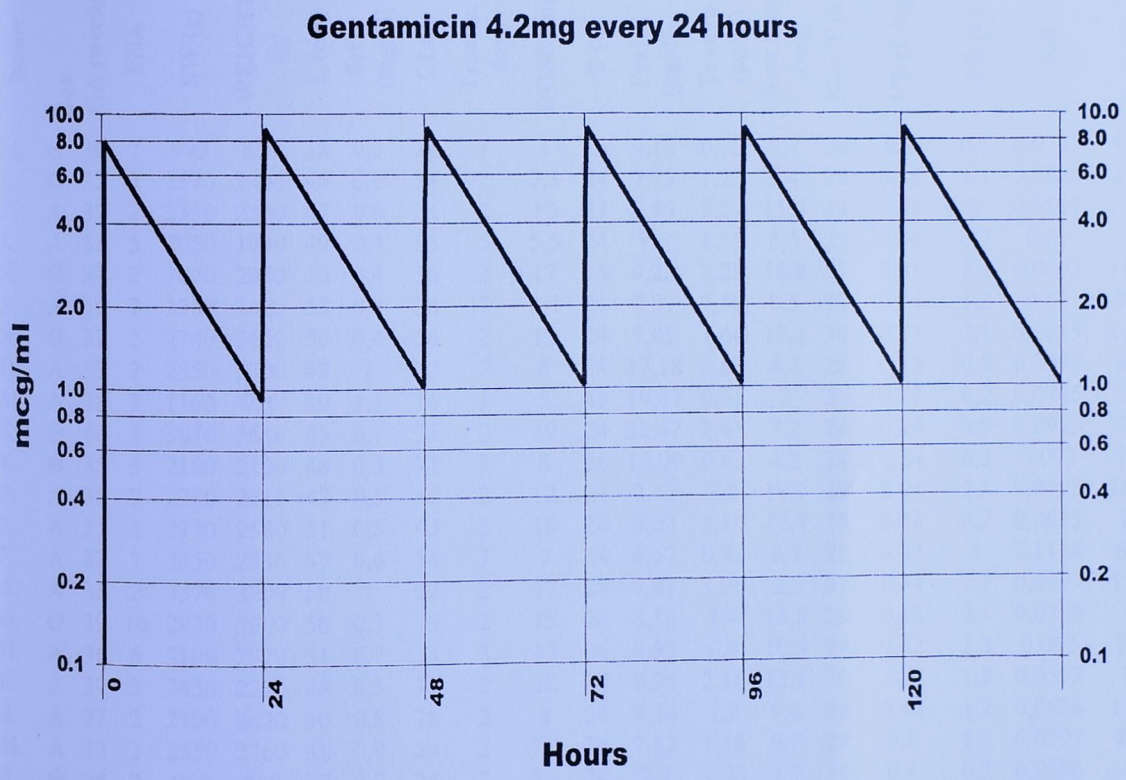
ΥΠΟΜΝΗΜΑ

Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin ⇒ Peak = 5-12μg/ml, Trough = 0.5-1μg/ml
Vancomycin ⇒ Peak = 25-40μg/ml, Trough = 5-10μg/ml
Phenobarbital ⇒ 15-30μg/ml
Amikacin ⇒ Peak = 20-30μg/ml, Trough = 2-5μg/ml
Aminophylline ⇒ Apnea or prematurity ⇒ 7-12μg/ml, Bronchospasm ⇒ 10-20μg/ml
Phenytoin ⇒ 6-15μg/ml

∅ ⇒ δεν κατέστη δυνατή η μέτρηση λόγω ανεπαρκούς ποσότητας δείγματος

EPIPEDA_TDM.doc

2. Στο ακόλουθο διάγραμμα απεικονίζεται η σχέση μεταξύ δόσης και μεσοδιαστήματος χορήγησης ενός ατόμου που του χορηγήθηκε γενταμικίνη, όπως προέκυψε από το πρόγραμμα **DATA KINETICS.**



3. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα δεδομένα των ατόμων, που τους χορηγήθηκε γενταμικίνη καθώς και τα στοιχεία που προέκυψαν από το ηλεκτρονικό πρόγραμμα.

Number	Name	Sex	GA (weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
1	Μ.	Θ	30	7	990	850	38	0,5	34	7	3	36	9,12	0,72	2,7	30	0,4	0,3	0,0733	9,5
2	Σ.	Θ	35	3	2570	2460	46	0,6	34	2	7,5	24	7,75	1,23	9,4	28	0,46	1,1	0,0808	8,6
3	Γ.	Α	37	2	2550	2360	47	0,6	34	2	10	24	6,89	2,07	15,9	43	0,83	2	0,0517	13,4
4	Κ.	Α	31	5	2050	1840	49	0,4	55	5	5,5	24	9,5	1,17	5,5	25	0,36	0,7	0,09	7,7
5	Κ.	Θ	37	2	3070	2860	50	0,4	56	2	17	24	9,22	2,28	18,8	37	0,81	2,3	0,0603	11,5
6	Ε.	Α	39	7	3380	3420	53	0,8	30	7	8,4	24	7,97	1,59	9,5	32	0,34	1,2	0,07	9,9
7	Χ.	Θ	37	2	2740	2560	50	0,4	56	2	12	24	7,05	1,66	17,3	36	0,83	2,1	0,0615	11,3
8	Π.	Α	39	7	2550	2300	49	1	22	7	8	24	17,18	2,83	4,2	28	0,22	0,5	0,0789	8,8
9	Μ.	Α	28	3	1160	920	39	1,1	16	3	5	48	19,87	0,61	2	30	0,27	0,2	0,0745	9,3
10	Σ.	Θ	40	2	3870	3680	55	0,7	35	2	19	24	22,47	2,48	7,2	24	0,24	0,9	0,0955	7,3
11	Κ.	Θ	35	3	2180	2100	48	0,3	72	3	8	36	15,09	0,62	4,2	24	0,24	0,5	0,092	7,5
12	Ρ.	Α	35	2	2780	2610	47	0,5	41	2	12	24	7,42	2,8	19,9	52	0,94	2,5	0,0423	16,4
13	Κ.	Α	37	2	2770	2580	51	0,5	45	2	16	24	9,03	2,14	17,7	35	0,84	2,2	0,0633	11
14	Γ.	Α	37	7	2550	2330	47	0,6	34	7	7	24	6,67	0,51	8,5	20	0,44	1	0,1128	6,1
15	Δ.	Α	36	2	3370	3200	50	1	22	2	17	24	7,87	1,96	22	37	0,84	2,7	0,0597	11,6
16	Θ.	Θ	39	10	2830	3000	50	0,3	75	2	15	24	8,16	1,4	16,8	29	0,68	2,1	0,0769	9
17	Π.	Α	36	6	3100	2970	51	0,7	33	3	13	36	9,93	0,4	10,3	24	0,42	1,3	0,092	7,5
18	Κ.	Α	37	2	2450	2320	48	0,3	72	2	12	24	8,26	2,18	15,1	39	0,8	1,8	0,0577	12
19	Δ.	Α	37	2	2700	2620	50	0,8	28	2	8	24	8,36	1,9	9,6	36	0,45	1,2	0,0624	11,1
20	Μ.	Α	33	2	2550	2360	48	0,9	24	2	7,5	24	7,53	1,16	9,7	28	0,5	1,2	0,0797	8,7
21	Κ.	Θ	28	2	950	830	37	0,7	24	2	2,5	24	7,7	1,98	2,7	38	0,4	0,3	0,0586	11,8
22	Λ.	Α	39	2	2980	2740	53	0,9	27	2	15	24	8,38	3,42	22,9	56	1,04	2,8	0,0393	17,6
23	Ρ.	Α	33	2	2190	2000	44	0,6	33	2	6,6	24	8,94	1,96	7,7	34	0,47	0,9	0,0649	10,7
24	Κ.	Θ	28	9	950	880	37	0,8	21	5	3	36	11,18	1,31	2,2	35	0,3	0,3	0,0633	11
25	Μ.	Α	28	14	1110	1040	39	1	17	5	4	36	8,62	0,4	3,8	26	0,44	0,5	0,0877	7,9
26	Τ.	Α	38	2	3000	2900	48	0,7	31	2	15	24	8,19	2,15	19,1	39	0,78	2,3	0,0572	12,1
27	Β.	Θ	35	2	2450	2400	48	0,7	31	2	9	24	9,09	1,56	9,2	30	0,46	1,1	0,0756	9,2
28	Κ.	Θ	35	2	1960	1900	46	0,4	52	2	6	24	8,29	1,27	6,5	28	0,41	0,8	0,0806	8,6
29	Π.	Α	33	13	2430	2400	46	0,4	52	2	5	24	6,81	0,57	6,1	21	0,3	0,7	0,1056	6,6
30	Μ.	Θ	30	24	990	1110	38	0,2	22	2	3,5	24	5,92	0,63	5,7	23	0,62	0,7	0,0994	7
31	Μ.	Α	36	2	2950	2700	51	0,7	24	2	15	24	7,06	2,17	23,5	44	1,07	2,9	0,0509	13,6
32	Ρ.	Α	30	10	1370	1190	39	0,3	57	10	4	24	6,9	0,86	5	25	0,52	0,6	0,0886	7,8
33	Σ.	Θ	36	2	2360	2220	49	0,4	55	2	8	24	7,52	0,87	9,2	24	0,5	1,1	0,0922	7,5
34	Π.	Θ	33	3	2250	2100	48	0,7	31	2	6	24	8,24	1,53	6,8	30	0,4	0,8	0,0739	9,4
35	Ν.	Α	31	6	1840	1800	43	0,4	48	6	5,5	24	8,82	0,82	5,7	22	0,37	0,7	0,1043	6,6
36	Μ.	Α	33	2	2430	2260	44	0,7	28	2	7,5	24	7,93	1,04	8,8	25	0,47	1,1	0,0899	7,7
37	Μ.	Θ	33	2	1750	1600	42	0,4	47	2	5,2	24	8,04	0,99	5,4	25	0,41	0,7	0,0904	7,7
38	Κ.	Α	26	10	990	900	38	0,9	19	10	29	48	7,7	0,9	3,4	49	0,47	0,4	0,0457	15,2
39	Β.	Θ	36	2	2450	2190	48	0,6	36	2	7,3	24	7,89	1,1	7,8	26	0,44	1	0,0857	8,1

Number	Name	Sex	GA(weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
40	Τ.	A	38	6	3300	3060	50	0,4	56	2	15	24	6,32	0,74	20,4	24	0,81	2,5	0,0955	7,3
41	Τ.	A	32	2	1900	1900	47	0,2	106	2	5,7	24	8,45	1,38	6,5	29	0,41	0,8	0,0784	8,8
42	Τ.	Θ	26	2	770	680	35	0,8	20	2	2	24	8,05	1,69	2,4	33	0,43	0,3	0,0679	10,2
43	S.	A	34	2	2040	1930	47	0,5	42	2	6	24	8,69	1,41	6,2	28	0,4	0,8	0,0794	8,7
44	Δ.	A	34	5	2300	2280	47	0,7	30	2	6,5	24	7,68	1,1	6,9	26	0,37	0,8	0,0846	8,2
45	Σ.	A	35	6	2500	2320	47	0,5	42	2	6,5	24	6,8	0,84	7,6	24	0,4	0,9	0,093	7,4
46	M.	A	34	2	2750	2640	48	0,7	31	2	7,5	24	7,15	0,96	9,8	26	0,45	1,2	0,0858	8,1
47	M.	A	31	2	1540	1440	43	1	19	2	3,5	24	13,28	1,22	2,5	24	0,21	0,3	0,1046	6,6
48	Z.	Θ	37	5	2850	2680	50	0,5	45	2	13	24	7,08	1,96	19,4	40	0,89	2,4	0,0551	12,6
49	Τ.	A	39	4	3150	3150	50	0,5	45	2	11	24	9,06	1,05	10,4	24	0,4	1,3	0,0919	7,5
50	A.	A	30	3	1320	1240	38	1,8	9	3	2,5	24	6,3	1,91	0,2	15	0,02	0,03	0,1522	4,6
51	M.	A	30	6	1170	1100	37	0,9	19	2	2,5	24	8,25	1,35	2,2	29	0,25	0,3	0,0769	9
52	M.	Θ	31	15	1330	1200	38	0,3	57	3	4	24	9,44	0,88	3,6	22	0,36	0,4	0,102	6,8
53	Π.	A	33	13	2430	2210	42	0,4	47	2	5	24	6,81	0,57	6,1	21	0,33	0,7	0,1056	6,6
54	K.	Θ	36	2	2380	2260	47	0,7	30	2	7	24	7,63	0,86	7,9	24	0,43	0,1	0,0928	7,5
55	K.	A	36	2	3250	3120	51	0,8	29	1	16	24	9,35	2,89	18,8	43	0,74	2,3	0,0511	13,6
56	Δ.	A	34	2	2350	2280	47	0,7	30	2	11	24	6,98	2,48	18,8	50	1,01	2,3	0,0448	15,5
57	K.	Θ	28	12	950	980	37	0,6	28	2	2,5	24	7,12	1,4	2,7	32	0,33	0,3	0,0706	9,8
58	Σ.	A	35	2	2300	2320	47	0,5	42	2	11	24	7,82	1,9	14,2	36	0,75	1,7	0,0614	11,3
59	Σ.	A	36	2	2170	2060	49	0,7	32	2	7	24	8,7	0,85	6,8	23	0,4	0,8	0,0986	7
60	Γ.	Θ	28	2	840	690	35	0,9	18	2	2	24	7,33	1,42	2,6	31	0,46	0,3	0,0718	9,7
61	B.	Θ	35	2	3450	3120	52	0,1	234	2	11,9	24	8,1	1,03	12,9	25	0,49	1,6	0,091	7,6
62	K.	Θ	34	2	2370	2160	46	0,5	41	2	6	24	6,9	0,89	7,6	25	0,39	0,9	0,0886	7,8
63	Λ.	A	36	2	2960	3070	48	0,8	26	2	15	24	9,06	2,22	16,6	36	0,66	2	0,0617	11,2
64	M.	A	34	2	2260	2100	48	0,4	54	2	12	24	8,47	1,8	13,7	33	0,8	1,7	0,0675	10,3
65	Γ.	A	38	2	3360	3110	50	0,4	56	2	17	24	8,27	2,05	20,9	37	0,83	2,6	0,0598	11,6
66	B.	Θ	33	2	2190	1950	44	0,6	33	2	5,5	24	7,23	1,12	7,5	27	0,47	0,9	0,0817	8,5
67	M.	Θ	29	2	1260	1130	40	0,8	22	2	2,5	24	4,87	1,21	4,1	36	0,45	0,5	0,0612	11,3
68	Π.	A	37	2	2970	2800	50	0,5	45	2	15	24	8,46	2,17	18,2	38	0,8	0,2	0,0588	11,8
69	Π.	Θ	32	2	2070	1930	45	0,5	41	2	6	24	8,35	1,1	6,2	25	0,39	0,8	0,0884	7,8
70	Π.	A	32	2	1180	1100	39	0,5	35	2	2,5	24	5,21	0,57	3,3	24	0,36	0,4	0,0939	7,4
71	B.	A	35	2	2040	1840	45	0,3	67	2	6	24	6,68	0,68	7,6	23	0,5	0,9	0,0982	7,1
72	B.	Θ	35	2	2080	1900	44	0,3	66	2	6	24	6,71	0,68	7,6	23	0,48	0,9	0,0982	7,1
73	A.	Θ	36	9	2250	2260	49	0,7	32	8	10	24	6,8	1,52	14,4	34	0,78	1,8	0,0657	10,5
74	Σ.	Θ	32	2	1560	1440	41	0,3	61	2	6	24	11,21	1,74	4,8	27	0,41	0,6	0,082	8,5
75	D.	A	33	2	3100	2740	51	0,8	29	2	12	48	9,54	1,52	10	28	0,39	1,2	0,0803	8,6
76	B.	A	34	2	3350	3140	50	0,5	45	2	10	24	8,34	1,31	10,9	28	0,42	1,3	0,0806	8,6
77	M.	Θ	33	2	2440	2380	46	0,4	52	2	10	48	12,36	0,68	6,6	36	0,35	0,8	0,0612	11,3
78	K.	A	30	2	1380	1380	30	0,6	22	2	3,1	48	6,4	0,3	5,1	34	0,45	0,6	0,0651	10,6
79	T.	A	31	2	1470	1400	34	0,5	31	2	6,5	48	18,8	0,68	2,6	32	0,22	0,3	0,07	9,9
80	T.	A	35	7	2400	2150	48	0,6	36	7	4	24	8,08	0,54	4	19	0,22	0,5	0,1211	5,7
81	Δ.	A	35	2	2470	2220	49	0,8	28	2	8,5	24	9,37	1,89	8,1	32	0,45	1	0,695	10
82	Φ.	A	26	2	990	910	35	0,9	18	2	2,5	48	6,24	0,63	2,5	22	0,33	0,3	0,1015	6,8
83	Π.	Θ	32	2	1300	1180	44	0,6	33	2	4	24	8,78	0,98	3,9	24	0,4	0,5	0,0946	7,3
84	K.	A	30	2	1270	1140	39	1	18	2	3,8	24	8,17	1,57	4,6	31	0,5	0,6	0,071	9,8
85	Π.	A	31	2	1145	1145	39	0,6	29	2	4	48	7,89	0,28	4,1	32	0,44	0,5	0,0696	10
86	K.	Θ	30	8	680	600	35	0,3	52	3	1,1	24	4,06	0,04	1,9	14	0,37	0,2	0,1615	4,3

Number	Name	Sex	GA (weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
87	Τ.	Α	31	2	1470	1400	34	0,5	31	3	5	24	8,82	1,16	5	26	0,52	0,6	0,0866	8
88	Μ.	Θ	34	4	2800	2740	48	0,4	54	2	8,4	24	7,09	0,48	9,2	20	0,4	1,1	0,1154	6
89	Ρ.	Α	34	2	2370	2370	34	0,6	25	2	8	24	9,16	1,49	7,9	28	0,41	1	0,0789	8,8
90	Τ.	Α	31	6	1360	1250	33	0,6	25	3	5,5	36	9,29	0,86	5,5	33	0,54	0,7	0,0667	10,4
91	Φ.	Α	26	2	990	920	35	0,9	18	4	2,5	36	7,98	0,97	2,2	37	0,29	0,3	0,0594	11,7
92	Λ.	Θ	39	2	3720	3530	50	0,5	45	2	12	24	9,79	0,33	9,4	15	0,32	1,1	0,1516	4,6
93	Α.	Α	36	2	2750	2680	51	0,3	76	2	9,4	24	7,3	1,14	11	27	0,5	1,3	0,0823	8,4
94	Κ.	Α	36	3	2200	2080	46	0,4	52	3	8	36	8,55	0,55	7,7	29	0,45	0,9	0,0761	9,1
95	Σ.	Α	34	2	2680	2500	48	0,5	43	2	7,8	24	9,03	1,67	8,4	31	0,41	1	0,0725	9,6
96	Γ.	Θ	27	9	1010	920	35	0,7	23	9	2	24	7,06	0,91	2,5	25	0,32	0,3	0,0898	7,7
97	Κ.	Θ	30	5	680	640	35	0,5	32	2	10	24	5,2	0,62	16,5	24	3,13	2	0,0939	7,4
98	Κ.	Α	30	5	1380	1340	30	0,6	23	2	4	24	21,31	0,71	2,1	46	0,2	0,3	0,0484	14,3
99	Τ.	Α	31	5	1470	1300	34	0,5	31	2	5,5	24	15,51	1,7	3,3	23	0,31	0,4	0,0961	7,2
100	Α.	Θ	38	2	3050	2980	50	0,6	37	3	14	24	7,54	2,17	19,8	41	0,82	2,4	0,0539	12,9
101	Μ.	Θ	38	3	3000	3000	53	0,6	40	2	18	24	6,67	1,02	24	27	0,98	2,9	0,0827	8,4
102	Σ.	Θ	36	2	2360	2220	49	0,4	41	2	8	24	7.52	0.87	9,2	24	0,5	1,1	0,0922	7,5
103	Β.	Α	30	8	1500	1300	41	0,6	31	3	4,5	36	8,63	0,62	3,8	29	0,36	0,5	0,0761	9,1
104	Π.	Α	38	3	3480	3510	51	0,2	115	2	17	24	7,67	1,7	21,6	34	0,75	2,6	0,0657	10,6
105	Μ.	Θ	39	2	1800	1710	46	0,5	41	2	7	24	9,9	2,07	6,8	33	0,49	0,8	0,0674	10,3
106	Β.	Α	30	2	1500	1440	41	0,6	31	2	4	24	8,45	2,09	4,8	37	0,41	0,6	0,0608	11,4
107	Χ.	Α	32	13	2250	2040	43	0,3	64	13	6,3	24	7,38	0,69	6,8	22	0,4	0,8	0,1025	6,8
108	Κ.	Α	36	2	1450	1400	41	0,6	31	2	5	48	5,57	0,56	6,9	23	0,6	0,8	0,0971	7,1
109	Κ.	Α	26	23	1150	1390	40	0,7	26	23	2	24	3,54	0,16	4,5	18	0,39	0,5	0,1244	5,6
110	Μ.	Θ	37	2	3220	3060	51	0,7	33	2	15	24	6,42	2,35	28,7	52	1,16	3,5	0,0426	16,3
111	Α.	Α	38	2	3600	3490	52	0,3	78	2	16	24	6,88	1,93	24,5	40	0,86	3	0,0561	12,4
112	Κ.	Α	32	1	1750	1640	41	0,6	31	1	5,4	24	8,95	1,93	5,4	33	0,4	0,7	0,0676	10,2
113	Α.	Θ	31	3	1750	1620	44	0,7	28	2	5	24	7,95	0,94	5,4	24	0,4	0,6	0,095	7,3
114	Σ.	Α	34	2	1800	1830	41	1	18	2	2	24	7,77	1,02	5,6	25	0,37	0,7	0,0893	7,8
115	Κ.	Θ	34	2	1710	1640	43	0,7	28	2	4	24	6,63	0,92	5,3	26	0,4	0,6	0,0866	8
116	Κ.	Θ	34	2	1660	1640	44	0,6	33	2	4	24	6,78	0,71	5	23	0,37	0,6	0,0989	7
117	Μ.	Θ	39	8	1800	1680	44	0,5	40	4	7	36	5,48	0,27	10,3	27	0,75	1,3	0,0831	8,3
118	Μ.	Α	34	1	1900	1830	45	0,5	41	1	5,5	24	7,6	1,23	7,1	28	0,48	0,9	0,0803	8,6
119	Θ.	Θ	38	2	3800	3800	52	0,7	33	2	18	24	8,56	2,62	23	43	0,74	2,8	0,052	13,3
120	Π.	Θ	38	5	4000	3900	54	0,5	49	2	18	24	6,52	1,61	28,2	37	0,88	3,4	0,0609	11,4
121	Α.	Α	37	2	2890	2890	50	0,6	37	2	14	24	8,45	2,97	19,5	49	0,83	2,4	0,0453	15,3
122	Χ.	Θ	33	2	1900	1700	45	0.5	41	2	5	24	6.09	0.85	7.3	27	0,52	0,9	0,0832	8,3
123	Κ.	Α	32	11	1750	1620	41	0,7	26	2	6	24	9,66	1,1	5,3	24	0,4	0,6	0,0946	7,3
124	Μ.	Θ	28	2	1150	1150	36	1	16	2	2,5	24	6,7	1,16	2,8	30	0,29	0,3	0,0748	9,3
125	Φ.	Θ	26	3	1200	1200	40	1,2	15	3	6	48	14,18	1,35	3,2	22	0,33	0,4	0,1007	6,9
126	Α.	Θ	33	2	2120	2120	46	0,6	34	2	5	24	6,49	0,47	6,3	20	0,36	0,8	0,1115	6,2
127	Π.	Α	36	7	2670	2540	49	0,5	44	7	9	24	7,72	0,29	9	16	0,42	1,1	0,1417	4,9
128	Γ.	Α	39	2	3450	3400	53	0,5	45	2	16	24	4,48	1,31	38,2	41	1,38	4,7	0,054	12,8
129	Β.	Θ	6	33	2440	2250	46	0,4	5,2	3	10	36	11,68	0,57	6,6	18	0,35	0,8	0,1291	5,4
130	Γ.	Θ	29	12	1400	1300	41	0,7	26	3	3,5	36	6,72	2,14	5,5	44	0,52	0,7	0,0511	13,6
131	Σ.	Θ	35	2	1950	1850	47	0,5	42	1	6	24	8,88	1,01	5,8	24	0,38	0,7	0,095	7,3
132	Ρ.	Α	36	2	3330	3100	53	0,8	30	2	11	24	9,17	1,23	10,4	25	0,41	1,3	0,0886	7,8

Number	Name	Sex	GA (weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
133	Π.	Θ	38	3	3180	2940	50	0,3	79	2	14	24	7,17	1,63	19,1	34	0,8	2,3	0,0654	10,6
134	Γ.	Θ	29	17	1400	1380	41	0,8	23	2	4	24	6,82	1,02	5,3	27	0,46	0,6	0,0833	8,3
135	Π.	A	36	3	3630	3620	34	0,5	31	2	10	24	6,91	0,91	12,6	25	0,43	1,5	0,0806	7,8
136	Φ.	A	37	2	3150	2980	48	1,2	18	2	14	24	4,19	4,52	22,8	71	0,95	2,8	0,0311	22,3
137	Σ.	A	36	3	3000	2670	51	0,7	33	2	12	24	7,53	1,92	16,3	37	0,75	2	0,0597	11,6
138	Δ.	Θ	34	2	2260	2080	46	1	21	2	6,5	24	5,6	0,84	9,5	26	0,56	1,2	0,0846	8,2
139	Λ.	A	34	2	1980	1980	47	0,7	30	2	6	24	8,88	1,85	6,5	33	0,4	0,8	0,0671	10,3
140	Σ.	A	37	2	3380	3380	50	0,7	32	2	18	24	8,76	3,01	23,7	47	0,87	2,9	0,0468	14,8
141	Π.	A	35	5	1640	1590	45	0,5	41	2	4,5	24	7,1	0,85	4,8	24	0,37	0,6	0,949	7,3
142	N.	Θ	27	9	930	880	36	0,5	32	9	3	24	6,88	0,89	3,8	24	0,52	0,5	0,093	7,4
143	N.	Θ	27	2	930	840	36	0,6	27	2	3	24	9,51	1,55	3,9	33	0,57	0,5	0,0672	10,3
144	B.	Θ	37	2	3120	2910	51	0,5	46	2	15	24	7,79	1,8	19,1	35	0,8	2,3	0,0638	10,9
145	K.	A	34	2	2300	2100	47	0,6	35	2	11	24	8,88	2,7	13,6	43	0,8	1,7	0,0519	13,4
146	A.	A	38	2	2650	2600	49	1,1	20	2	10	24	11,18	3,06	9,05	40	0,45	1,2	0,0558	12,4
147	M.	A	30	2	1370	1210	40	0,8	22	2	6	48	10,93	1,2	4,8	47	0,49	0,6	0,0469	14,8
148	Π.	Θ	31	12	1600	1600	41	0,8	23	11	4	24	6,88	1,19	5,3	29	0,41	0,7	0,0761	9,1
149	K.	A	38	6	3300	3060	50	0,4	56	2	15	24	6,32	0,74	20,4	24	0,81	2,5	0,0955	7,3
150	A.	A	38	3	3480	3510	51	0,2	115	2	17	24	7,67	1,7	21,6	34	0,75	2,6	0,0657	10,6

4. Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται τα δεδομένα των ατόμων που λάμβαναν ενδοφλεβίως αμικασίνη καθώς και τα αποτελέσματα ορισμένων παραμέτρων που εξήχθησαν από το πρόγραμμα.

Number	Name	Sex	GA (weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
1	Σ.	Θ	26	5	485	560	31	0,5	28	2	7	24	67,28	4,94	2,2	17	0,17	0,1	0,113	6,1
2	Σ.	Θ	40	8	3870	3740	55	0,7	35	2	90	24	38,44	10,32	64,7	33	0,8	3	0,0572	12,1
3	Σ.	Θ	40	4	3870	3740	55	0,7	35	2	55	24	31,53	0,62	34,6	11	0,42	1,6	0,1722	4
4	E.	A	39	15	3380	3200	53	0,4	60	2	52	24	23,96	2,82	48,9	20	0,67	2,3	0,0934	7,4
5	Σ.	Θ	30	12	740	700	34	0,5	31	2	4	48	19,55	2,79	4,2	22	0,28	0,2	0,0846	8,2
6	M.	Θ	30	42	990	1660	38	0,3	51	2	25	18	26,56	2,71	20,5	14	0,56	0,9	0,1343	5,2
7	K.	A	26	20	990	1030	38	0,9	19	2	9,5	48	26,51	2,18	8,4	35	0,38	0,4	0,053	13,1
8	M.	A	28	16	1110	1010	39	0,8	22	2	15	24	43,44	3,33	7,5	17	0,34	0,3	0,112	6,2
9	K.	Θ	28	20	950	1080	37	0,6	28	3	17	36	42,23	4,95	9,3	31	0,4	0,4	0,0609	11,4
10	Σ.	Θ	26	13	500	500	31	0,5	28	2	10	48	70,91	1,52	2,9	23	0,27	0,1	0,082	8,4

Number	Name	Sex	GA (weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
11	Μ.	Α	28	20	1110	1120	39	0,5	35	2	13	24	30,59	1,79	8,9	15	0,36	0,4	0,1232	5,6
12	Κ.	Α	26	34	990	1180	38	0,9	19	17	9	48	17,94	0,43	10,4	23	0,41	0,5	0,081	8,6
13	Κ.	Α	26	29	990	1100	38	0,6	28	12	9,5	48	23,7	6,72	12,1	69	0,52	0,6	0,0269	25,8
14	Σ.	Θ	30	20	1190	1100	39	0,3	58	3	20	36	42,52	0,62	9,6	16	0,4	0,4	0,1217	5,7
15	Γ.	Θ	27	17	1010	1020	35	0,6	26	2	10	24	30,47	3,28	7,3	19	0,33	0,3	0,0967	7,2
16	Κ.	Α	26	15	990	1370	38	0,3	57	15	9	48	38,16	1,5	5	27	0,17	0,2	0,0689	10,1
17	Μ.	Α	32	9	960	1110	36	0,5	32	3	15	24	31,24	2,69	9,9	17	0,43	0,5	0,1064	6,5
18	Χ.	Α	37	7	3040	2900	51	0,9	26	2	45	24	34,45	2,54	28,2	17	0,43	1,3	0,1141	6,1
19	Μ.	Α	32	17	2250	2200	43	0,6	32	2	30	24	27,22	4,9	26,9	35	0,57	1,3	0,0745	9,3
20	Φ.	Α	32	19	960	1060	36	0,8	20	3	16	36	34,2	0,84	9,7	18	0,42	0,4	0,1073	6,5
21	Μ.	Α	26	18	990	980	35	0,8	20	3	7,5	24	36,36	4,07	5	20	0,23	0,2	0,0949	7,3
22	Λ.	Α	31	21	1145	1140	39	0,5	35	2	12	24	27,42	2,05	9,5	17	0,3	0,4	0,1117	6,2

5. Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται τα δεδομένα των ατόμων που τους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως βανκομυκίνη καθώς και τα αποτελέσματα ορισμένων παραμέτρων που εξήχθησαν από το πρόγραμμα.

Number	Name	Sex	GA (weeks)	PNA	BW (g)	WEIGHT (g)	L (cm)	SrCr (mg/dl)	CLCr	Treatm. days	DOSE (mg)	T (h)	Peak (μg/dl)	Trough (μg/dl)	New dose (mg)	New T (h)	VD (L/kg)	VD (L)	Kel	T 1/2
1	Γ.	Θ	28	38	840	880	34	1	15	2	8	48	27,94	9,4	10,9	23	0,45	0,4	0,0642	10,8
2	Μ.	Α	27	18	1010	1050	33	0,7	21	2	18	24	27,03	10,17	27,7	35	0,96	1	0,0423	16,4
3	Σ.	Θ	26	2	485	510	31	0,4	35	2	8	18	26,61	6,53	10,1	18	0,72	0,4	0,0829	8,4
4	Μ.	Α	28	29	1110	1280	39	0,3	58	2	27	24	17,36	6,47	64,3	35	1,83	2,3	0,0428	16,2
5	Μ.	Α	28	26	1110	1160	39	0,3	58	2	24	48	21,51	3,99	35,7	21	1,1	1,3	0,0731	9,5
6	Κ.	Α	26	16	990	950	38	0,9	19	2	24	48	34,61	19,37	40,9	59	1,58	1,5	0,0252	27,6
7	Ρ.	Α	35	16	1760	2130	43	0,2	97	2	54	24	22,17	3,99	76,3	20	1,3	2,8	0,0745	9,3
8	Γ.	Α	28	2	1100	990	36	0,5	32	2	30	24	40,73	17,79	34,2	42	1,25	1,2	0,036	19,3
9	Χ.	Α	38	15	2790	2890	50	0,3	75	2	80	24	21,56	5,37	128	25	1,6	4,6	0,0603	11,5
10	Π.	Α	31	11	1140	1050	38	0,5	34	2	22	24	18,58	6,3	46,5	32	1,61	1,7	0,0471	14,7
11	Π.	Α	31	8	1140	1010	38	0,3	57	2	20	24	21,97	6,64	33,8	29	1,21	1,2	0,0523	13,2

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harvey RA, Champe PC, Mycek MJ. Φαρμακολογία 2η έκδοση. Επισημονικές εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα :1-30,351-363.

2. Σκουρολιάκου Μ. Στοιχεία Φαρμακοκινητικής . Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 1995.

3. MacLeod SM, Radde JC. Mechanisms of drug absorption end their development. PSG publication Co., 1985. :17-31

4. Yaffe SJ MR. Perinatal pharmacology. Annu Rev Pharmacol 1974; 14:219-38.

5. Marselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacokinet 1976;82-98.

6. Meissner HC, Smith AL. The current status of chloramphenicol. 1979; 64 :348-56.

7. Morselli PL, Morselli RF, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. In : Gibaldi M. Prescott L, eds. Handbook of clinical pharmacokinetics, Section II. New York: ADIS Health Sciences Press, 1983 :98-141.

8. McCracken GH, Chrane DH, Thomas ML. Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. J Infect Dis 1971 :S214-23.

9. Arena JM. Poisoning. Springfield, IL: Charies C Thomas, 1974 :574-7.

10. Krasner J, Giacosia GP, Yaffe SJ. Drug-protein binding in the new born infant. Ann N Y Acad Sci 1973;226 :101-14.

11. Arant BS. Development patterns of renal fuctional maturation compared in the human neonate. J pediatr 1978;92 :705-12.

12. Roberts RP. Intravenous administration of medication in pediatric patients: problems and solutions. Pediatr Clin North Am 1981;28 :23-34.

13. Goult T, Roberts RJ. Therapeutic problems arising from the use of intravenouw route of drug admimistration. J Pediatr 1979;95 :465-71.

14. Wagman GH, Bailey JV, Weinstein MJ. Binding of aminoglycoside antibioticsto filtration materials. Antimicrob Agents Chemother 1975;7 :316-9.

15. Koren G, Rajchgot P, Harding E, Perlman M, MacCleod SM. Evaluating a filter divice used for intermittent intravenous drug delivery to newborn infants. Am J Hosp Pharm 1985;42 :106-8.

16. Roberts RJ. Drug therapy in infants. Philadelphia: WB Saunders Co., 1984 :30pp.

17. Koren G, Barzilay Z, Modan M. Errors in computation of drug doses. Can Med Assoc J 1983;129 :721-3.

18. Koren G, Barzilay Z, Greenwald M. Tenfold errors in drug administration to children: a neglected iatrogenic disease. Pediatrics 1996.

19. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeytics. Ninth edition. United States of America,1996; 45 :1103-1123.

20. Danish M, Aranda J. Pediatric pharmacology. Therapeutic Principles in Practice. Philadelphia: W.B. Saunders:1992 :22-28.

21. Dawson PM, Vancomycin and gentamicin neonates: Hindsight, current controversies, and forethought. Oregon 2002.

22. Labowitz E, Levison ME, Kay D. Single dosing daily gentamicin therapy in urinary tract infection. Antimicrob agents Chemother 1995.

23. Schumock GT, Raber SR, Crawford SY, et al. National Survey of once-daily dosing of aminoglycosides antibiotics. Pharmacotherapy 1995.

24. Χαλκός Γ.Ε. Θεωρία εφαρμογές και χρήση στατιστικών προγραμμάτων σε Η/Υ, Αθηνά 2000.

25. Σταυρινός Β.Γ. Στατιστική για τις επιστήμες της υγείας. Α΄ τόμος. Εκδόσεις Gutenberg, Αθήνα 1998.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΤΑ ΠΤΥ 2ΟΛ
...
SOLOMON N.
13051 10050

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

13051