

**AMINOGLIKOZIDI I BUBREŽNA FUNKCIJA**

## AMINOGLYCOSIDES AND KIDNEY FUNCTION

Momčilo Stanić<sup>1</sup>, Radoslav Mitić<sup>2</sup>, Milan Jakovljević<sup>1</sup><sup>1</sup>Health Center Kosovska Mitrovica<sup>2</sup>Institute of Pharmacology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

**Kratak sadržaj:** Aminoglikozidi su baktericidni antibiotici sa pretežnim delovanjem na Gram negativne bakterije, zatim stafilokoke i mikobakterije, sa malom terapijskom širinom i izraženim ototoksičnim, nefrotoksičnim i retko neurotoksičnim delovanjem. U radu su ispitivane vrednosti kreatinina u serumu bolesnika hospitalizovanih na internom odeljenju Zdravstvenog centra Kosovska Mitrovica, pre, u toku i nakon terapije aminoglikozidnim antibioticima administriranim u različitim dozama. Kreatinin je određivan kinetičkim postupkom (Jaffe). Značajno povećanje vrednosti kreatinina u serumu zabeleženo je kod grupa bolesnika koji su dobijali gentamicin 2×120 mg i.m., gentamicin 2×120 mg u kombinaciji sa furosemidom, gentamicin 2×120 mg kod bolesnika sa dijabetesom melitusom, gentamicin 2×120 mg tokom 14 dana, dok kod grupa koje su dobijale gentamicin 1×120 mg, gentamicin 2×80 mg i amikacin 2×500 mg nisu zabeležene značajno povećane vrednosti kreatinina. Određivanje kreatinina za praćenje stepena oštećenja bubrežne funkcije tokom terapije aminoglikozidima je od izuzetne važnosti.

**Ključne reči:** gentamicin, amikacin, kreatinin, bubrežna funkcija

**Uvod**

Aminoglikozidi (gentamicin, amikacin) su baktericidni antibiotici s pretežnim delovanjem na Gram negativne bakterije, zatim stafilokoke i mikobakterije, sa malom terapijskom širinom i izraženim ototoksič-

**Summary:** The aminoglycosides are bactericide antibiotics with predominant effecting on the Gram-negative bacteria, then staphylococci and mycobacteria with a small therapeutic range and with expressive ototoxic, nephrotoxic and with rare neurotoxic side effects. In this work the value of creatinine are investigated in serum of patients who are hospitalized in Internal department of the Health Center in Kosovska Mitrovica, before, in the course of and after therapy with the aminoglycosides antibiotics were given in different doses. The creatinine was determined by kinetic method (Jaffe). The significant increasing of creatinine values in serum was recorded with the groups of patients who have got gentamicine 2×120 mg i.m., gentamicine 2×120 mg in combination with furosemide, the gentamicine 2×120 mg with the patients with diabetes mellitus, gentamicine 2×120 mg in the course of 14 days until with the groups who have been getting gentamicine 1×120 mg, gentamicine 2×80 mg and amikacine 2×500 mg were not recorded the significant increased values of creatinine. The determination of creatinine for the sake of the following degree damage of kidney function in the course therapy of the aminoglycosides was very important.

**Key words:** gentamicine, amikacine, creatinine, kidney function

nim, nefrotoksičnim i retko neurotoksičnim delovanjem (1).

Pored aminoglikozida u literaturi se navodi nefrotoksičnost i od strane drugih grupa antibiotika kao što su: sulfonamidi (sulfometoksazol sa trimetoprimom kod većih doza dovodi do nefrotoksičnosti koja nastaje kao posledica kristalurije i taloženja sulfonamida u tubulima bubrega, a kod pacijenata s renalnim oštećenjem može nastati disfunkcija i povećanje serumskog kreatinina i uree), amfotericin B (sporo se eliminiše preko bubrega i uvećava vrednosti uree i kreatinina usled toksičnog efekta na tubule bubrega), polimiksin, neomicin i bacitracin, rifampicin, cefalo-

Adresa autora:

Momčilo Stanić

Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

38220, Anri Dinana bb.

Tel.: 064/452–1333, 028/423–994 lokal 66

e-mail: momcilorstanic@yahoo.com

ridin i cefalotin (nekroza bubrežnih tubula), meticilin (intersticijalni nefritis), tetraciklini (oksitetraciklin i hlor-tetraciklin mogu pogoršati renalno oštećenje i dovesti do nastanka azotemije) (2–7).

Bubrezi su organi u kojima se odvija sekrecija supstancija neophodnih za funkcionisanje organa i tkiva a bubrezi su i glavni ekskretorni organ za većinu antibiotika. Nefrotoksičnost koja se javlja kod primene aminoglikozida posledica je renalne kortikalne akumulacije leka koji dovodi do degeneracije tubularnih ćelija. Nivo serumskog kreatinina koji je često kontrolisan tokom primene aminoglikozida i visina serumskog kreatinina je više nalik glomerularnom oštećenju nego tubularnom. Kod većine kliničkih ispitivanja aminoglikozida nefrotoksičnost je definisana visinom serumskog kreatinina a periodično kontrolisanje serumskog kreatinina može upozoriti kliničara na renalnu toksičnost (8).

Kod primene lekova koji mogu dovesti do nefrotoksičnosti (zavisnost između koncentracije leka, efekta i toksičnosti) vrši se određivanje koncentracije leka (terapijski monitoring) naročito kod starijih osoba i pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Pored određivanja koncentracije leka vrši se i određivanje biohemij-skih parametara koji ukazuju na funkciju bubrega što predstavlja posredni terapijski monitoring. Biohemij-ski parametri koji se najčešće određuju su urea i kreatinin a ređe beta-2-mikroglobulin. U najvećem broju radova praćenje toka bubrežne funkcije kod primene antibiotika sa nefrotoksičnim delovanjem vrši se preko određivanja kreatinina i kreatinin klirensa (9–13).

Za aminoglikozide i druge nefrotoksične antibiotike koji se eliminišu renalnim putem, rad bubrega je ključni pokazatelj (parametar) koji treba uzeti u obzir kada se radi režim doziranja. Pošto uz starenje dolazi do progresivnog slabljenja renalne funkcije (što se odnosi i na pacijente sa renalnom insuficijencijom) kod svakog pacijenta treba proceniti brzinu glomerularne filtracije. Bilo kakva promena u klirensu kreatinina trebalo bi da dovede do proporcionalnog režima doziranja. Ovakvo individualno doziranje je naročito važno kod antibiotika malog terapijskog indeksa kao što su aminoglikozidi. Režim doziranja antibiotika može se vršiti na osnovu određenih okvirnih šema doziranja (prisutne u upustvima za lek) gde se sa uvećanjem kreatinina primenjuju sve niže doze antibiotika. Doziranje se može vršiti na osnovu kreatinin klirensa a prilikom primene nomograma treba biti oprezan jer se još uvek primećuju razlike između koncentracije leka u plazmi i klirensu (14).

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega doza se može izračunati tako što se utvrdi frakcija (F) leka koja se neizmenjena izlučuje urinom, zatim se odredi odnos klirensa kreatinina kod bolesnika kome dajemo lek sa normalnim klirensom kreatinina (K). Na osnovu ova dva podatka izračunava se faktor kojim treba deliti uobičajenu dozu da bi se dobila doza leka kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (15).

Cilj rada je bio da se ispita nefrotoksičnost aminoglikozidnih antibiotika određivanjem vrednosti kreatinina pre terapije, u toku i posle terapije istih administriranim u sledećim dozama: a) gentamicin 1×120 mg i.m.; b) gentamicin 2×80 mg i.m.; c) gentamicin 2×120 mg i.m.; d) gentamicin 2×120 mg i.m. sa furosemidom; e) gentamicin 2×120 mg i.m. kod pacijenata koji boluju od Diabetes mellitusa; f) gentamicin 2×120 mg i.m. u trajanju od 14 dana; g) amikacin 2×500 mg i.m.

## Materijal i metode

Ispitano je ukupno 160 bolesnika, podeljenih u 7 grupa, koji su lečeni različitim dozama gentamicina i amikacina. Bolesnicima na terapiji sa aminoglikozidima (gentamicin i amikacin) je određena krvna slika (Er, Le, Hb) i biohemij-ski parametri: urea, mokraćna kiselina, kreatinin, glukoza, holesterol, trigliceridi, direktni bilirubin i ukupni bilirubin, Na, K, AST, ALT, i ALP.

Krvna slika (RBC, MCV, HCT, PLT, MPV, WBC, HGB, MCH, MCHC) je određena na automatskom brojaču krvnih elemenata MEDONIC CA 530 uz primenu kontrolnih krvi LABEX-NORMAL, ABNORMAL LOW i ABNORMAL HIGH.

Urea je određena sa ELI TECH kompletom enzimskom UV metodom sa ureazom i glutamat dehidrogenazom na 340 nm (16). Mokraćna kiselina je određena sa ELITECH kompletom enzimskom kolorimetričkom reakcijom, urikaza/peroksidaza na 555 nm (17). Kreatinin je određen sa alkalnim pikratom (Jaffe) uz kinetički postupak na 492 nm (490–510 nm) sa RANDOX biohemij-skim kompletom. Glukoza je određena GOD/PAP (glukoza oksidaza/peroksidaza) enzimskom reakcijom na 500 nm sa ELITECH kompletom (18). Holesterol je određen enzimskom reakcijom sa holesterol oksidazom na 500 nm sa ELI TECH kompletom (19). Trigliceridi su određeni sa ELI TECH kompletom enzimskom reakcijom sa lipazom (glicerol oksidazom) PAP na 500 nm (20). Direktni i ukupni bilirubin je određen Jendrassik-Groff metodom (direktni bilirubin na 546 nm a ukupni bilirubin na 578 nm) (21). Elektroliti Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup> su određeni metodom plamene fotometrije na plamenom fotometru IL-943. Transaminaze AST i ALT su određene enzimskom UV metodom (IFCC) na 340 nm sa kinetičkim postupkom ELI TECH kompletima (22, 23).

Alkalna fosfataza ALP je određena sa supstratom p-NPP i AMP puferom uz kinetički postupak na 405 nm RANDOX biohemij-skim kompletom (24).

Biohemij-ski parametri su određeni na biohemij-skom analizatoru HITACHI 902 i spektrofotometru GILFORD STASAR III (LIGHTING). Određivanje biohemij-skih parametara vršili smo uz primenu komercijalnih kontrolnih seruma RANDOX multi-sera normal i RAN-DOX multi-sera elevated.

Kreatinin kod pacijenata na terapiji sa aminoglikozidima i određen je pre početka primene antibioti-

ka, i 12 sati odnosno 15 sati posle trećeg dana pre sledeće doze antibiotika kao i posle završene terapije 24 sata ili više od 12h od zadnje doze antibiotika.

Za testiranje statističke značajnosti korišćen je Student-ov test za male zavisne i nezavisne uzorke, test Kolmogorova i Smirnova, analiza varijanse kao i koeficijent linearne koleracije (25, 26).

## Rezultati

Grupa bolesnika (Slika 1) koja je lečena gentamicinom 1x120 mg i.m. (monoterapija) profilaktički u periodu od 7 dana imala je srednje vrednosti kreatinina 83,54  $\mu\text{mol/L}$  pre terapije i 83,45  $\mu\text{mol/L}$  posle terapije. Ne postoji statistički signifikantna razlika u vrednosti kreatinina pre i posle terapije.

Druga grupa bolesnika je lečena gentamicinom 2x80 i.m. u periodu od 7 dana. Srednja vrednost kreatinina pre terapije iznosila 72,88  $\mu\text{mol/L}$  a posle terapije 72,77  $\mu\text{mol/L}$ . Kao i kod predhodne grupe, nije postojala značajna razlika u vrednosti kreatinina pre i posle terapije.

Treća grupa bolesnika lečena je gentamicinom 2x120 i.m. (monoterapija) u periodu od 7 dana. Srednja vrednost kreatinina pre terapije iznosi 79,99  $\mu\text{mol/L}$ , a posle terapije 84,23  $\mu\text{mol/L}$ . Posle trećeg dana terapije, vrednosti kreatinina nisu statistički značajno povećane u odnosu na vrednosti kreatinina izmerenih pre terapije, dok je posle sedmog dana terapije, vrednost kreatinina u krvi značajno porasla ( $p < 0,05$ ).

Četvrta grupa bolesnika je lečena gentamicinom 2x120 mg i.m. u periodu od sedam dana uz primenu diuretika (furosemid). Srednja vrednost kreatinina pre terapije iznosila je 108  $\mu\text{mol/L}$  a posle

terapije 117,89  $\mu\text{mol/L}$ . Povećana vrednost kreatinina zabeležena je nakon sedmog dana terapije ( $p < 0,05$ ).

Peta grupu bolesnika činili su bolesnici koji boluju od Diabetesa mellitusa a lečeni gentamicinom 2x120mg i.m. u periodu od sedam dana. Srednja vrednost kreatinina pre terapije iznosila je 98,45  $\mu\text{mol/L}$  a posle terapije 108,84  $\mu\text{mol/L}$ . Statistički značajno povećanje kreatinina zabeleženo je posle sedmog dana terapije ( $p < 0,05$ ).

Šesta grupa bolesnika lečena je gentamicinom 2x120 mg i.m. u trajanju od 14 dana. Srednja vrednost kreatinina pre terapije kod ove grupe iznosila je 109,35  $\mu\text{mol/L}$  a posle terapije od 14 dana 147,87  $\mu\text{mol/L}$ . Značajno uvećanje kreatinina zabeleženo je i posle sedmog dana ( $p < 0,05$ ) i posle 14 dana ( $p < 0,01$ ).

Sedma grupa bolesnika je lečena amikacinom 2x500 mg i.m. (monoterapija) u periodu od sedam dana. Srednja vrednost kreatinina pre terapije iznosi 92,89  $\mu\text{mol/L}$  a posle terapije 95,66  $\mu\text{mol/L}$ .

Nije zabeleženo statistički značajno povećanje vrednosti kreatinina ni nakon trećeg, a niti nakon sedmog dana ( $p > 0,05$ ).

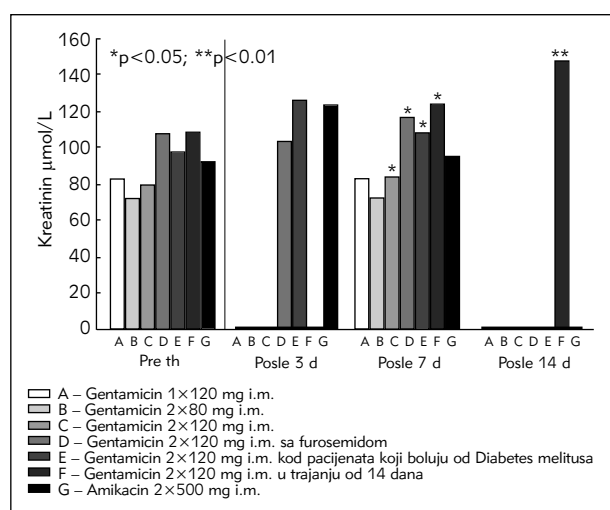
## Diskusija

Praćenje vrednosti kreatinina u serumu bolesnika, pored ostalih pokazatelja (urea, beta-2 mikroglobulin – za ranu detekciju nefrotoksičnosti, i kreatinin klirens) je značajno za praćenje bubrežne funkcije tokom terapije aminoglikozidnim antibioticima.

U cilju boljeg sagledavanja neželjenih efekata aminoglikozida, u ovom radu praćen je uticaj različitih doza aminoglikozida na bubrežnu funkciju kod bolesnika koji su u terapiji dobijali gentamicin kao monoterapiju, gentamicin primenjen sa furosemidom, gentamicin primenjen kod bolesnika sa dijabetesom i gentamicin primenjen 14 dana u terapiji.

Tange i saradnici (27) 1995. godine ispitivali su komparaciju nefrotoksičnosti i ototoksičnosti kod pacijenata lečenih gentamicinom i netilmicinom, a pod nefrotoksičnošću podrazumevaju povećanje kreatinina  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ . Pacijenti lečeni gentamicinom 4 mg/kg/24h primili su gentamicin jednom dnevno a kreatinin je određivan 48 časova od početka terapije. Od 72 pacijenata koji su primili gentamicin, 5 bolesnika (6,9%) je imalo povećanje kreatinina  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$  (27).

Christensen i saradnici (28) 1997. godine u lečenju infekcija primenjuju 240 mg gentamicina jednom dnevno u periodu od 6 dana. Od 101 pacijenata koji su primili gentamicin 5 bolesnika (5%) je imalo uvećanje kreatinina od 44  $\mu\text{mol/L}$  (28). Lund (29) 1997. godine vršio je poređenje lečenja gentamicinom jednom dnevno i tri puta dnevno. Renalnu tok-



**Slika 1** Srednje vrednosti kreatinina kod bolesnika koji su tretirani odgovarajućim dozama gentamicina i amikacina, pre terapije, 3, 7 i 14 dana nakon terapije.

sikemiju su procenjivali posle 72 sata i merili je povećanjem serumskog kreatinina za više od 50  $\mu\text{mol/L}$ . Od 26 pacijenata samo kod jednog pacijenta (3,86%) nađeno je uvećanje kreatinina 50  $\mu\text{mol/L}$  a kod primene tri puta dnevno 9 % (29).

Wiland (30) našao je da kod 25 pacijenata tretiranih gentamicinom ili amikacinom i.m. u periodu od 7 dana kod 7 pacijenata (28%) dolazi do uvećanja kreatinina od 35,36  $\mu\text{mol/L}$  ili 0,4 mg % (30).

Goodruan i Gilman (1) citiraju da je kod primene gentamicina oštećenje bubrega reverzibilno i javlja se najčešće od 8 do 26%.

Više različitih autora navodi podatke da je primena furosemida sa aminoglikozidima faktor rizika za nefrotoksično delovanje aminoglikozida. Prins i grupa autora (31) u svom radu primenjuje dozu gentamicina i tobramicina od 4 mg/kg i.v. jednom dnevno sa furosemidom i konstatuje da furosemid predstavlja značajan faktor rizika za nefrotoksičnost ovih aminoglikozida. Većina autora navodi da je povećana vrednost kreatinina koja se javlja kod primene gentamicina sa furosemidom posledica interakcije ova dva leka (32).

Baciawicz i grupa autora (33) prilikom ispitivanja uticaja aminoglikozida (jednom i više puta dnevno) kod starijih pacijenata konstatuje da je diabetes mellitus faktor rizika za razvoj nefrotoksičnosti kao i da nefrotoksičnost korelira s dijagnozom diabetes mellitusa. Diabetes mellitus je sistemska bolest u kojoj su posebno ledirani (oštećeni) krvni sudovi malih promera (bubreg, mozak, ekstremiteti) u kojima dolazi do kompromitovanja cirkulacije. Posledica toga je da se u bubrezima smanjuje glomerularna filtracija te je proces purifikacije ugrožen i ima za posledicu porast nivoa filtrirajućih supstanci iz plazme. Tako nastaje i kreatininemija a ako se doda i efekat nefrotoksičnosti gentamicina sigurno je to razlog za pojavu kreatininemije kod bolesnika sa dijabetesom koji su tretirani aminoglikozidima (34, 35).

Raveh i saradnici (36) su našli nefrotoksičnost kod bolesnika starosti  $75 \pm 16$  godina. 17% pacijenata je tretirano amikacinom a 83% gentamicinom jednom dnevno. Doziranje se vršilo na osnovu težine i klirensa (Kokroft–Golt) dužina lečenja je do 11 dana. Aminoglikozidna toksikacija je definisana kao povećanje kreatinina u serumu  $\geq 50\%$ . Ukupna nefrotoksičnost je iznosila 24,8% a serumski kreatinin je bio  $\geq 50\%$  kod 12,4% pacijenata,  $\leq 177 \mu\text{mol/L}$  kod 6,4% pacijenata, 186–265  $\mu\text{mol/L}$  kod 3,6 % pacijenata i 2,4% pacijenata je  $> 265 \mu\text{mol/L}$  (36).

Paterson i saradnici (37) su 1998. godine ispitali grupu pacijenata starosti 70 do 90 godina kojima su davani aminoglikozidi (gentamicin, amikacin, tobramicin) jednom dnevno (kombinovana terapija).

Kod 15% pacijenata se razvila nefrotoksičnost (7 dana). Produženo trajanje terapije po ovim autorima je značajan faktor toksičnosti. Pacijenti koji su primali aminoglikozide od 8 do 14 dana kod njih se nefrotoksičnost javlja u 30% slučajeva, a od 14-tog dana nefrotoksičnost se javljala kod 50% pacijenata (37).

Naši rezultati ukazuju da: Kod primene amikacina  $2 \times 500$  mg i.m. (monoterapija) u trajanju od 7 dana, pre terapije i posle 7 dana nema statistički značajnog uvećanja kreatinina  $p > 0,05$  i ova doza amikacina ne predstavlja rizik za pojavu nefrotoksičnosti; Kod primene gentamicina  $1 \times 120$  mg i.m. (monoterapija) pre terapije i posle 7 dana nema statistički značajnog uvećanja kreatinina  $p > 0,05$  i ova doza ne predstavlja rizik za pojavu nefrotoksičnosti; Kod primene gentamicina  $2 \times 80$  mg i.m. (monoterapija) pre terapije i posle sedam dana nema statistički značajnog uvećanja kreatinina  $p > 0,05$  i ova doza ne predstavlja rizik za pojavu nefrotoksičnosti; Kod primene gentamicina  $2 \times 120$  mg i.m. (monoterapija) pre terapije i posle 7 dana dolazi do statistički značajnog uvećanja kreatinina ( $p < 0,05$ ), a kod 19% pacijenata uvećanje kreatinina iznosi 12,5 do 24,5  $\mu\text{mol/L}$  i ova doza predstavlja rizik (minimalni) za pojavu nefrotoksičnosti. Primenom različitih doza gentamicina  $1 \times 120$  mg,  $2 \times 80$  mg i  $2 \times 120$  mg (monoterapija) u trajanju od 7 dana, sa uvećanjem doze uvećava se rizik od nefrotoksičnosti; Kod primene gentamicina  $2 \times 120$  mg i.m. sa furosemidom pre terapije i posle 7 dana dolazi do statistički značajnog uvećanja kreatinina  $p < 0,05$ , kod 40,6% pacijenata a maksimalno uvećanje kreatinina je 78,6  $\mu\text{mol/L}$ , i ova doza gentamicina  $2 \times 120$  mg sa furosemidom značajno uvećava rizik od nefrotoksičnosti; Kod primene gentamicina  $2 \times 120$  mg i.m. kod pacijenata koji boluju od Diabetes mellitusa pre terapije i posle 7 dana, dolazi do statistički značajnog uvećanja kreatinina  $p < 0,05$  kod 38,7% bolesnika a maksimalno uvećanje kreatinina je 73,7  $\mu\text{mol/L}$  i ova doza gentamicina  $2 \times 120$  mg kod bolesnika koji boluju diabetesa značajno uvećava rizik za razvoj nefrotoksičnosti; Kod primene gentamicina  $2 \times 120$  mg i.m. u trajanju od 14 dana, pre terapije, posle 7 i 14 dana dolazi do statistički značajnog uvećanja kreatinina ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). Kod 50% bolesnika dolazi do uvećanja kreatinina a maksimalno uvećanje kreatinina je 99,8  $\mu\text{mol/L}$ . Produžetkom vremena trajanja terapije (14 dana) naročito kod starijih osoba značajno se uvećava rizik za pojavu nefrotoksičnosti a taj rizik se može eliminisati sa što kraćom primenom gentamicina do 7 dana.

Može se zaključiti da je određivanje kreatinina značajno za praćenje toka terapije naročito kod grupa pacijenata gde je povećan rizik za pojavu nefrotoksičnosti i svakako ima značaja u pravilnom tumačenju biohemijskih rezultata.

**Literatura**

1. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th (international) edition. McGraw-Hill, 2001; pp. 1219–32.
2. Fauci AS eds. Harrison's Principles of internal medicine, 14th ed New York. McGraw-Hill, 1998.
3. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 49: 37–41.
4. Alappan R, Buller GK, Perazella MA. Trimethoprim induced hyperkalemia: Clinical Data, Mechanism, Prevention and Management. *AM J Nephrol* 1999; 19: 389–94.
5. Alappan R, Parazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in Hospitalized Patients Treated With Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1996; 124: 316–20.
6. Panchagnula R, Kaur KJ, Singh I. An Ex Vivo characterization of Paclitaxel Loaded Chitosan Films after implantation in Mice. *Methods-Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 689–94.
7. Chopra I, Hawkey PM, Hinton M. Tetracyclines molecular and clinical aspects. *J. Antimikrob Chematther* 1992; 29: 245–77.
8. Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 1995; 79: 761–87.
9. Ziai SA, Mooraki A, Mahmoudian M. Gentamycin reduces serum ACE. Activity in patients with normal kidney function. *Am J Nephrol* 2002; 22: 487–90.
10. Ujitendal EV, Rademaker CM, Schobben Af. Once-daily versus multiple-daily gentamicin in infants and children. *Ther drug Monit* 2001; 23: 506–13.
11. EL-Moundden M, Laurent G, Mingeot-Lecleq MP. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemater* 2000; 44: 665–75.
12. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC. Experience with a once-daily dosing of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 936–42.
13. Hu Kt, Matayshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci* 2001; 322: 133–6.
14. Morike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. *Drugs Aging* 1997; 10: 259–77.
15. Janković S. Farmakologija i toksikologija, Medicinski fakultet, Kragujevac 2003; 30–31.
16. Breaudiere JP, Theieu-Phung H, Bailly M. Direct Enzymatic Determination of Urea in Plasma and Urine with a centrifugal Analyzer. *Clin Chem* 1976; 22: 1614–17.
17. Trivedi RC, Rwarbar L, Berka E, Strong L. New enzymatic method for serum uric acid at 500 nm. *Clin Chem* 1978; 24: 1908–11.
18. Burin JM, Price CP. Measurement of blood glucose. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 327–42.
19. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470–5.
20. Mc Gowan M, Artiss JD, Standbergh DR. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983; 29: 538–42.
21. Majkić-Singh N, Spasić S. Praktikum iz medicinske biohemije, Naučna knjiga, Beograd 1982.
22. Ferard G, Lessinger JM. Preparation of enzyme calibration materials. *Clin Chim Acta* 1998; 278: 151–62.
23. Schiele F. Information complementaires concernant la methode recommandee de determination de la concentration catalytique de L-Alanine aminotransferase dans la serum humain a 30°C. *Ann Biol Clin* 1982; 40: 87–164.
24. Bowers GN, Mc Comb RB. Measurement of total alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1975; 21: 1988–95.
25. Jevtović IM, Dević RM. Medicinska statistika sa uvodom u multivarijacionu analizu, Komino Trade, Beograd, 1999.
26. Milošević B. Statistika u medicinsko-naučnom istraživačkom radu, Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika, Beograd 1976.
27. Tange RA, Dreschler WA, Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Speelman P. Ototoxicity and nephrotoxicity of gentamicin vs netilmicin in patients with serious infections. A randomized clinical trial. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 118–23.
28. Cristensen SB, Jensen KM, Ryskaard K. Experience with daily single dose administration of gentamicin. *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 3167–71.
29. Lund ES, Eliassen P, Wandall EP, Hansen EE, Lomholdt JD, Friis HM. Aminoglycoside treatment I. Aminoglycoside treatment I. Administration of gentamicin once versus three times daily. *Ugeskr Laeger* 1997; 160: 45–9.
30. Wiland P, Szechcinski J. Proximal tubule damage in patients treated with gentamicin or amikacin. *J Pharmacol* 2003; 55: 631–7.
31. Prins JM, Weverling GJ, de Blok K. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2494–9.
32. Carbon C, Contrepolis A, Vigneron AM, Lamotte-Barillon SJ. Effects of furosemide on extravascular diffusion, protein binding and urinary excretion of cephalosporins and aminoglycosides in rabbits. *Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 600–6.
33. Bacie Wicz AM, Sokos DR, Cowan RJ. Aminoglycoside-Associated Nephrotoxicity in the Elderly. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 182–6.
34. Pattiin VM, Verprooten GA, Giuliano RA, Henk FZ. Effect of hyperfiltration, proteinuria and diabetes melli-

- tus on the uptake kinetics of gentamicin in the kidney cortex of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244 (2): 694–8.
35. Hamilton R, Katon GJ, Garland HQ. Effect of experimental diabetes mellitus on gentamicin induced acute renal functional changes in the anaesthetized rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 231–5.
36. Raveh D, Kopyt M, Hite Y. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Q J M* 2002; 95: 291–7.
37. Paterson DL, Robson JM, Wagner MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 735–9.

*Rad primljen: 15. 02. 2007.*

*Prihvaćen za štampu: 11. 05. 2007.*