

Milriinoni farmakokineetika ja doseerimine enneaegsetel vastündinutel peale arterioosjuha (PDA) ligeerimist

Maarja Hallik

Tallinna Lastehaigla Anestesioloogia-intensiivraviosakond

TÜ Anestesioloogia ja intensiivravi kliinik

Kliiniline situatsioon

- 10-21% juhtudest suletakse arterioosjuha kirurgiliselt. [Hagadorn 2016; Lokku 2016; Weinberg 2016; Bogossian 2017]
- Sage postoperatiivne komplikatsioon on äge pulmo-kardiaalne puudulikkus – *post ligation cardiac syndrome* (PLCS), mis kliiniliselt väljendub oksügenisatsioonihäire (kuni 60%), ventilatsioonihäire (kuni 45%) ja hüpotensioonina (kuni 35%).
- PLCS avaldub enamasti 6-12 tundi peale operatsiooni – on ajaline aken varaseks sekkumiseks.
- Vasaku vatsakese väljutus (LVO) <200 ml/kg/min 1 tund peale PDA ligeerimist ennustab hilisemat hüpotensiooni ja vasopressoorse ravi vajadust. [Jain 2012]

Milriinon

- Selektiivne fosfodiesteras III inhibiitor, inotroopse ja vasodilatatiivse toimega.
- Langetab süsteemset vaskulaarset resistentsust ja suurendab südamelihase kontraktilsust ja südame minutimahtu. [Stroshane 1984]
- Milriinoni manustamine vastsündinutele, kelle on peale PDA ligeerimist madal südame minutimaht, võib stabiliseerida edasist postoperatiivset kulgu. [Jain 2012]

Milriinoni PK lastepopulatsioonis

V – jaotusruumala

350 kuni 900 ml/kg

enneaegsetel vastsündinutel 500 ml/kg

CL – kliirens

lastel 5.9 - 6.7 ml/kg/min

imikutel 3.4 - 3.8 ml/kg/min

vastsündinutel 1.64 ml/kg/min

enneaegsetel vastsündinutel 0.64 ml/kg/min

t_½ - poolestusaeg

2 - 4 h imikutel ja lastel

10 h enneaegsetel vastsündinutel

Use of Targeted Neonatal Echocardiography to Prevent Postoperative Cardiorespiratory Instability after Patent Ductus Arteriosus Ligation

Amish Jain, MD^{1,2}, Mohit Sahni, MD¹, Afif El-Khuffash, MD¹, Emad Khadawardi, MD¹, Arvind Sehgal, MD¹,

Left ventricular output <200 mL/kg/min at 1 hour after PDA ligation was a sensitive predictor of systemic hypotension and the need for inotropes, and was used for initiation of i.v. milrinone infusion in epoch 2.

Infants treated with milrinone had a lower incidence of ventilation failure (15% vs 48%; $P = .02$) and less need for inotropes (19% vs 56%; $P = .01$), and showed a trend toward improved oxygenation ($P = .08$).

(19% vs 56%, $P = .01$), and showed a trend toward improved oxygenation ($P = .08$).

Conclusion TnECHO facilitates early detection of infants at greatest risk for subsequent cardiorespiratory dete-

Milrinone dose 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ continuous infusion without loading dose!

Simulatsiooniuuring doseerimisskeemi leidmiseks

- Milriinoni PK uuringute ülevaade – populatsioonid ja doseerimisskeemid.
- Valisime esimeste elupäevade enneaegsete vastsündinute populatsiooni PK mudeli milriinoni plasmakontsentratsioonide simulatsioonideks.

Ühekambiline mudel

Populatsiooni keskmine:

V – 512 ml individidevaheline varieeruvus 21 %

CL – 35 ml/h individidevaheline varieeruvus 24%

$t_{1/2}$ - 10 h

Kehakaal oli ainus kovariaat, mis mõjutas allomeetriliselt nii jaotusruumala kui kliirensit. [Paradisis 2007]

ORIGINAL ARTICLE

Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants

Mary Paradisis, Xuemin Jiang, Andrew J McLachlan, Nick Evans, Martin Kluckow, David Osborn

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;**92**:F204–F209. doi: 10.1136/adc.2005.092817

Aims: To define the pharmacokinetics of milrinone in very preterm infants and determine an optimal dose regimen to prevent low systemic blood flow in the first 12 h after birth.

Methods: A prospective open-labelled, dose-escalation pharmacokinetic study was undertaken in two stages. In stage one, infants received milrinone at 0.25 µg/kg/min (n = 8) and 0.5 µg/kg/min (n = 11) infused from 3 to 24 h of age. Infants contributed 4–5 blood samples for concentration–time data which were analysed using a population modelling approach. A simulation study was used to explore the optimal dosing regimen to achieve target milrinone concentrations (180–300 ng/ml). This milrinone regimen was evaluated in stage

See end of article for
authors' affiliations

Simulation studies predicted a loading infusion (0.75 mg/kg/min for 3 h) followed by maintenance infusion (0.2 mg/kg/min until 18 h of age) would provide an optimal milrinone concentration profile. This was confirmed in stage two of the study.

Accepted 2 May 2006
Published Online First
11 May 2006

Conclusion: Population pharmacokinetic modelling in the preterm infant has established an optimal dose regimen for milrinone that increases the likelihood of achieving therapeutic aims and highlights the importance of pharmacokinetic studies in neonatal clinical pharmacology.

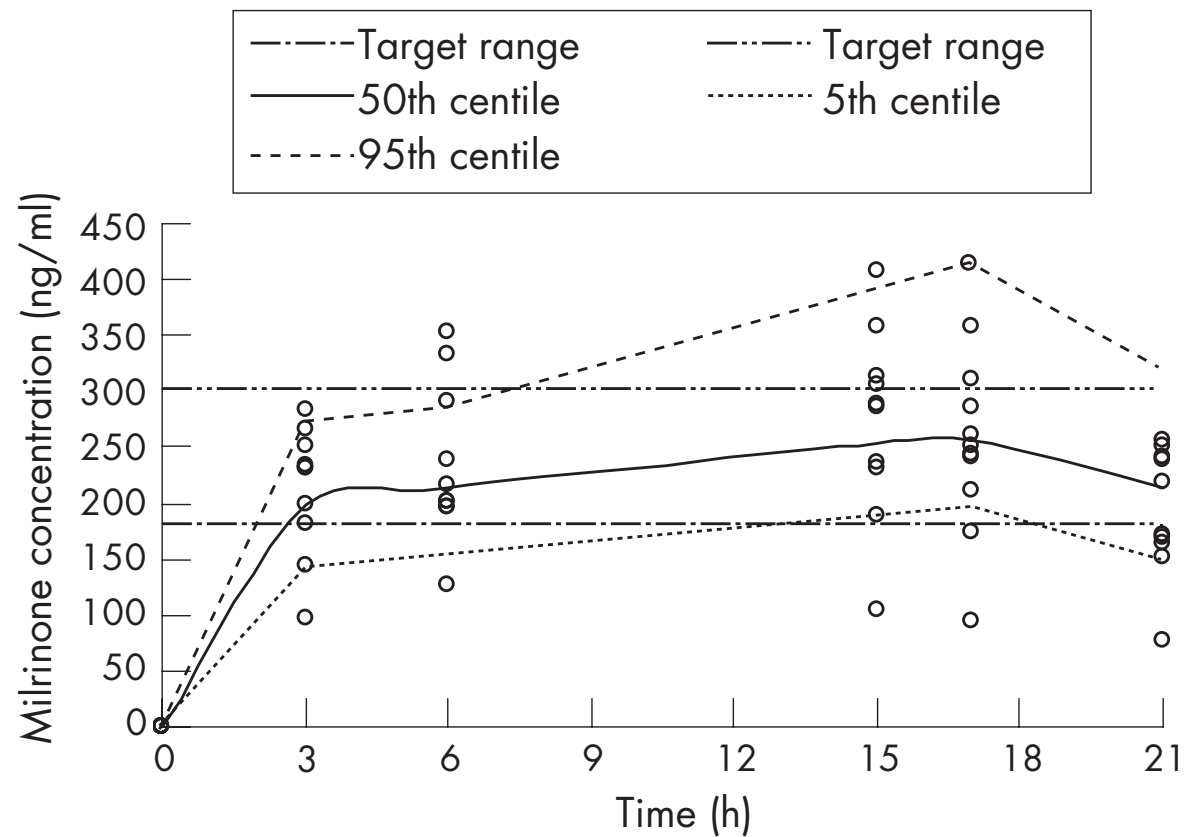


Figure 3 Milrinone concentration-time profile ○: observed milrinone concentration in 0.75/0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dose regimen, broken line: 5th and 95th percentile from the simulation using 0.75/0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dose regimen) with target range between 180 and 300 ng/ml.

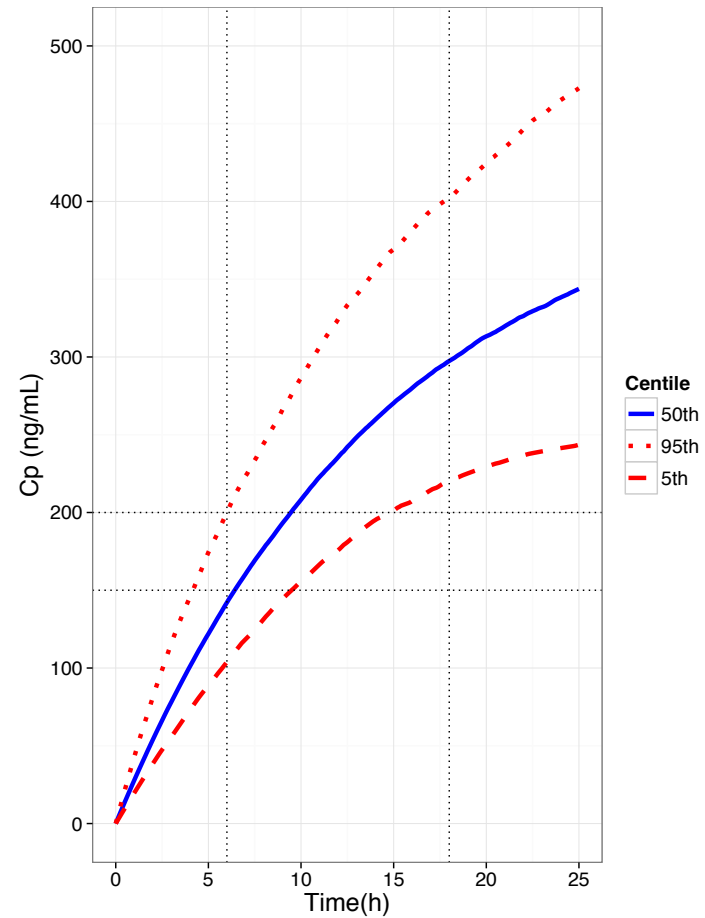
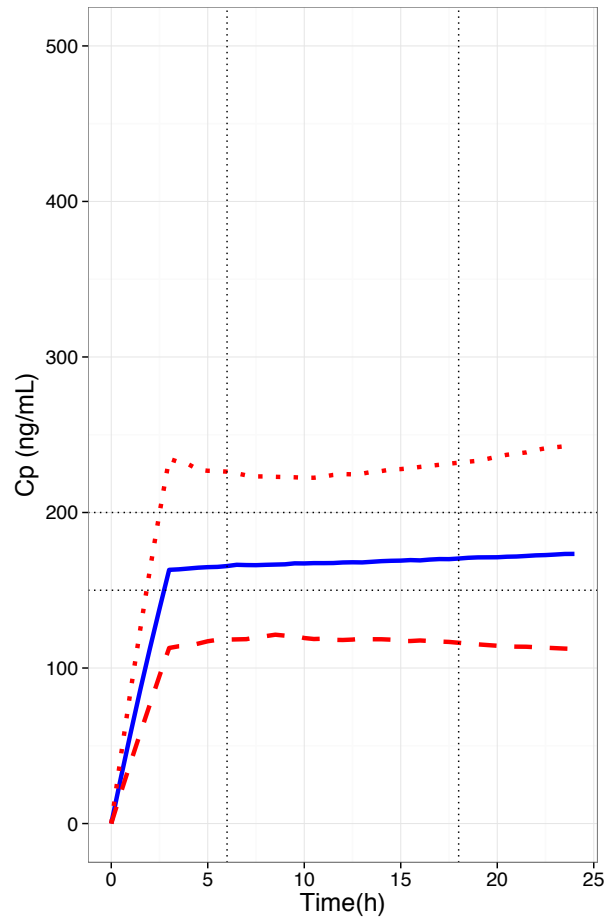
Simulatsiooniuuring doseerimisskeemi leidmiseks

- Populatsioon: 2012 – 2014 a. n=31

GA 26 (23–35) nädalat, PNA 13 (3-29) päeva, kehakaal 760 (500–2,351) g

- Simuleerisime 1000 indiviidi PK parameetrid kasutades Paradisise mudelit ja meie populatsiooni kehakaalusid.
- Individuaalsete PK parameetrite hinnangute järgi simuleerisime aja-kontsentratsiooni kõverad erinevate küllastus- ja säilitusdoosidega.
- Eesmärgiks kontsentratsioonid vahemikus 150-200 µg/l vähemalt 80% ajast säilitusdoosiga ravi ajal.

Simulatsiooniuring doseerimisskeemi leidmiseks



Aja-kontsentratsiooni kõverad

(a) $0.73 \mu\text{g/kg/min}$ 3h + $0.16 \mu\text{g/kg/min}$ 21h **(b)** $0.33 \mu\text{g/kg/min}$ 24h

Prospektiivne populatsiooni PK uuring

Eesmärk: Kirjeldada milriinoni populatsiooni PK enneaegsetel vastsündinutel, kellel on risk PLCS tekkeks peale PDA ligeerimist ja anda doseerimissoovitused.

Patsiendid: juuni 2015-oktoober 2017 PDA sulgemise operatsioon

Meetodid:

- LVO < 200 ml/kg/min 1 tund peale PDA ligeerimist
- 0.73 µg/kg/min 3 h ja 0.16 µg/kg/min 21 tundi

Aja-kontsentratsiooni andmeid analüüsisime mittelineaarse segamõjudega mudelite abil (NONMEM version 7.3).

Sihtmärgi saavutamise tõenäosuse (PTA) simulatsioonid andsid parima doseerimisskeemi, millega plasmakontsentratsioonid oleksid vahemikus 150-250 µg/l.

Tulemused

21 PDA operatsiooni

3 osales teises ravimuuringus,
2 puudus vanemate nõusolek,
2 neerupuudulikkus kreatiniin > 100 µmol/l

14 patsienti uuringus

4 patsiendil LVO > 200 ml/kg/min

10 patsiendil LVO < 200 ml/kg/min



Milriinon

Kokkuvõtteks

Ravimite PK andmeid on vaja koguda populatsioonides, kus vanusest sõltuvad füsioloogilised muutused on suured.

- Milriinoni PK-t mõjutavad kiired muutused keha veesisalduses ja neerufunktsiooni küpsemine enneaegsetel vastsündinutel esimestel elunädalatel.

Vanusest sõltuv PK kirjeldamine ja täpsed doseerimissoovitused on eelduseks ravimite efektiivsuse ja ohutuse täpsele hindamisele enneaegsete vastsündinute populatsioonis.

- Meie uuringu kontekstis on vajalik aeglane küllastusdoos, et jõuda terapeutilise milriinoni kontsentratsioonini piisavalt kiiresti.

Suur tänu!

Tuuli Metsvaht, Joel starkopf

Natan-Toomas Aro

Tiiu Jalas, Maila Raidmäe, Karin Uibo, Kristel Köbas

Tõnis Tasa, Joseph Standing

Karin Kipper, Kalev Takkis, Ruta Veigure

Mari-Liis Ilmoja, Birgit Kiilaspää, Marika Zuihhina