

Pediatr Infect Dis J. 2021 May 1;40(5):464-472. doi: 10.1097/INF.0000000000003061.

*

Ampicillin Pharmacokinetics During First Week of Life in Preterm and Term Neonates

Helgi Padari¹, Hiie Soeorg², Tõnis Tasa³, Tuuli Metsvaht¹, Karin Kipper^{4,5}, Koit Herodes⁵, Kersti Oselin¹, Maarja Hallik⁶, Mari-Liis Ilmoja⁶, Irja Lutsar²

Ampitsilliini farmakokineetika enneaegsetel ja ajalistel vastsündinutel esimesel elunädalal

Taust

Ampitsilliini on aastakümneid kasutatud vastsündinute varase sepsise empiirilises ravis. Ampitsilliin on hästi talutav, harva esinevaid neuroloogilisi kõrvaltoimeid seostatakse plasma kontsentratsiooniga üle 140 mg/L. Vaatamata pikaajasele kasutusele kirjeldab ajalistel vastsündinutel selle farmakokineetikat (FK) veenisisesel manustamisel vaid üks uuring ning soovitatud annused varieeruvad suurelt.

Eesmärgid

Kirjeldada veenisisesi manustatud ampitsilliini FKd, sh jõudmist peaju-seljaajuvedelikku (CSF) ja kopsude epiteeli piirvedelikku (ELF). Peamine eesmärk oli leida efektiivne ja ohutu ampitsilliini annus vastsündinute varase sepsise empiiriliseks raviks.

Meetodid

Uuring viidi läbi Tallinna Lastehaigla ja TÜ Kliinikumi lasteintensiivravi osakondades. Kaasati alla 7 päeva vanused vastsündinud kaasasündinud kopsupõletiku või sepsise diagnoosi või kahtlusega. Uuritavad jaotati gestatsioonivanuse (GA)

alusel kahte rühma: GA vanus nädalates 32⁺⁰ kuni 34⁺⁶ (I rühm) ja üle 35 (II rühm). Ampitsilliini manustati 25 mg/kg 1–3minutilise infusioonina 12 tunni järel. Analüüsid võeti tasakaalukontsentratsiooni tingimustes vahetult enne ja 5 minutit ning 1, 3, 8 ja 12 tundi pärast uuritava doosi manustamist. Kontsentratsiooni mõõtmiseks kasutati ülikõrgefektiivset vedelikromatograafiat koos mass-spektromeetriaga. ELFi lahjenduse hindamisel eeldati, et uurea kontsentratsioonid ELFis ja plasmas on võrdsed. Arvutusteks kasutati Rennardi avaldatud valemit. Statistiliseks ja FK analüüsiks kasutati tarkvara R koos FK ja Pmetrics'i lisadega.

Tulemused

Lõplikus uuringus osales 14 patsienti. Koguti 79 plasma, 5 CSFi ja 18 ELFi proovi. Mittekambriilise analüüsi põhjal olid plasma ampitsilliini FK parameetrid (standardhälve) I ja II rühmas järgmised: minimaalne kontsentratsioon (C_{min} , mg/L) 11,2 ± 10,3 ja 7,6 ± 6,6; maksimaalne kontsentratsioon (C_{max} , mg/L) 100,7 ± 28,7 ja 78,6 ± 31,8; poolestusaeg (T_{1/2}, h) 9,5 ± 11,5 ja 5,3 ± 2,8; jaotusruumala (V_d, L) 0,8 ± 0,2 ja 1,4 ± 0,5; kliirens (CL, L/h) 0,1 ± 0,04 ja 0,3 ± 0,1; kontsentratsioonialuse kõvera pindala (AUC 24 h, mg × h /L) 394,5 ± 81,3 ja 309,3 ± 130,4.

Populatsiooni FK (popFK) analüüsi alusel kirjeldas andmeid kõige paremini kahekambriiline

model. PopFK arvutustega saadi parameetrid koos variaabluse hinnanguga (standardhälve; koonduimine (%)) vastavalt: tsentraalne standardiseeritud ruumala (L/70 kg) 24,9 (9,4; 0,04); totaalne keha kliirens (L/h/70 kg) 15,2 (6,1; 0,2); kambritevaheline kliirens (L/h) 0,4 (0,3; 5,1); perifeerne jaotusruumala (L) 1,0 (0,7; 0,2). Vastsündinuil, kellel olid ELFi või CSFi kontsentratsioonid teada, oli vastavalt keskmine (ulatus) ampitsilliini ELFi AUC 28,5% (7,5–80,3%) ja CSFi AUC 3,8% (2,8–4,7%) keskmisest plasma AUC väärtusest. Simulatsioonide alusel saavutas ampitsilliin, mida manustati 50 mg/kg 12 tunni järel, eesmärgi 100%*t* > MIC 1 mg/L enam kui 99%-l patsientidest ka siis, kui eeldati, et ravimist on 20% seotud albumiiniga. Sama annuse puhul saavutati kontsentratsioon > 140 mg/L üle 50%-l ja alla 30%-l patsientidest vastavalt sellele, kas albumiiniga seotust eeldati või mitte.

Kokkuvõte

Soovitatav annus vastsündinute varase sepsise ravis alates GAst ≥ 32 nädalat on 50 mg/kg 12 tunni järel. See doos tagab plasmas ravimi pideva kontsentratsiooni, mis ületab neljakordselt B-grupi streptokokkide tundlikkuse murdepunkti 0,25 mg/L. Kui sihtida kõrgema murdepunktiga mikroobe ja kasutada suuremaid doose, on vajalik tähelepanelik jälgimine kõrvaltoimete, eeskätt epileptiliste avalduste suhtes.

* Tegu on pilditõmmisega artikli päisest.

¹ TÜ Kliinikumi lasteintensiivravi osakond,

² TÜ mikrobioloogia osakond,

³ TÜ arvutiteaduste instituut,

⁴ Analytical Services International Ltd,

St George's University of London,

⁵ TÜ keemia instituut,

⁶ Tallinna Lastehaigla anestezioloogia ja intensiivravi osakond