

Agnieszka Bienert

Badania farmakokinetyczno - farmakodynamiczne propofolu w warunkach
klinicznych i laboratoryjnych

Rozprawa habilitacyjna

Komentarz do monotematycznego cyklu publikacji

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Edmund Grześkowiak

Poznań, 2012

Panu Prof. dr hab. Edmundowi Grześkowiakowi
składam serdeczne podziękowania
za wszelką pomoc, ukierunkowanie i wsparcie w prowadzonych badaniach
oraz cenne rady i wskazówki,
Panu Prof. dr hab. Leonowi Drobnikowi, Prof. dr hab. Krzysztofowi Kuszy
serdecznie dziękuję
za wieloletnią współpracę, konsultacje
i możliwość prowadzenia badań

Spis treści:

	Wyjaśnienie skrótów występujących w treści rozprawy.....	Str. 4
1.	Wstęp.....	Str. 5
2.	Komentarz do cyklu publikacji.....	Str. 8
3.	Innowacyjność prowadzonych badań.....	Str. 17
4.	Podsumowanie.....	Str. 18
5.	Piśmiennictwo.....	Str. 21
6.	Streszczenie.....	Str. 27

Kopie prac oryginalnych objętych tematem rozprawy zamieszczono w załączeniu.

Oryginały oświadczeń współautorów prac oryginalnych objętych tematem rozprawy habilitacyjnej zostały złożone w Dziekanacie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kopie oświadczeń umieszczono w opracowaniu „Dokumentacja w sprawie otwarcia przewodu habilitacyjnego”.

Wyjaśnienie skrótów występujących w treści rozprawy habilitacyjnej:

BIS – indeks bispektralny

SBP – skurczowe ciśnienie krwi

AEP – słuchowe potencjały wywołane

SF_x – spektralny indeks częstotliwości

PK – farmakokinetyka

PD – farmakodynamika

OIT – oddział intensywnej terapii

EEG – elektroencefalogram

TCI – target controlled infusion (infuzja sterowana docelowym stężeniem)

ASA – American Society of Anesthesiology

TIVA – total intravenous anesthesia - znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie

1. Wstęp

Optymalizacja dawkowania leków znieczulających jest niewątpliwie jednym z bardzo ważnych wyzwań współczesnej anestezjologii. Wyniki ostatnich badań wskazują, że nieadekwatna anestezja może wpływać na jakość życia i stan zdrowia chorego przez wiele kolejnych lat od wykonania znieczulenia. Zdarzeniem operacyjnym pogarszającym odległe rokowanie jest przedłużająca się, zbyt głęboka hipnoza ($BIS < 45$) oraz hipotensja ($SBP < 80$ mmHg) (1, 2). Z kolei zbyt płytka hipnoza prowadzić może to tzw. przebudzeń śródoperacyjnych (*ang. awareness*). Współcześnie brakuje dowodów, że stosowanie nowoczesnych technik monitorowania głębokości znieczulenia (BIS, AEP, entropia, SFX) stanowi pewne zabezpieczenie chorych przez incydentami przebudzeń (3-4).

Do opisanych powyżej zdarzeń, stanowiących bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta może dochodzić w wyniku uzyskania zbyt wysokich lub zbyt niskich stężeń anestetyku w osoczu, a także na skutek nasilonej lub osłabionej odpowiedzi farmakologicznej na lek. Istotnym wydaje się więc poszukiwanie optymalnych metod monitorowania sedacji i hipnozy, a także źródeł i mechanizmów zmienności osobniczej w farmakokinetyce (PK) oraz farmakodynamice (PD) leków znieczulających.

Propofol jest dożylnie podawanym lekiem hipnotycznym, szeroko wykorzystywanym dla uzyskania sedacji oraz znieczulenia ogólnego. Ze względu na dużą sterowność i korzystne parametry wybudzenia jest lekiem z wyboru w tzw. chirurgii jednego dnia. Z drugiej strony stosuje się go u pacjentów oddziałów intensywnej terapii, a także podczas różnych, rozległych zabiegów, m.in. kardiochirurgicznych i naczyniowych, u chorych z wysokim ryzykiem powikłań (5). W ostatnich latach propofol coraz szerzej dawkuje się z wykorzystaniem tzw. systemów TCI, które automatycznie regulują szybkość wlewu leku, dostosowując je do oczekiwanego stężenia w osoczu lub tkance efektorowej. Niewątpliwie wspomagają one proces optymalizacji dawkowania leku, wciąż jednak stawiamy sobie pytanie, czy zapewniają wystarczającą indywidualizację oraz personalizację znieczulenia. Systemy TCI zostały zaprogramowane na podstawie parametrów farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) propofolu uzyskanych w badaniach przeprowadzonych

u zdrowych ochotników, w grupach o stosunkowo małej liczebności (6-9). Nowoczesne modelowanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne służy przewidywaniu stężeń leku oraz jego działania w różnych grupach chorych. Daje to możliwość poszukiwania źródeł odmiennej reakcji na leki, zwłaszcza u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii oraz poddawanych zabiegom przebiegającym z dużą utratą krwi, silną hipotermią oraz przejściowymi zmianami w składzie osocza, np. hipoalbuminią. Uzyskane dane mogą w przyszłości służyć optymalizacji dawkowania propofolu w systemach TCI.

W warunkach klinicznych wiele czynników może bowiem modyfikować PK oraz PD tego leku, co wydaje się mieć szczególne znaczenie biorąc pod uwagę fakt, iż posiada on wąski zakres terapeutyczny. Budowa chemiczna propofolu, wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej oraz szybka eliminacja czynią go lekiem bardzo sterownym, ale jednocześnie niezwykle wrażliwym na wszelkie zmiany patologiczne w ustroju. W związku z wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej należy spodziewać się zależności pomiędzy szybkością eliminacji a rzutem serca i przepływem wątrobowym. Propofol w dużym stopniu wiąże się z białkami krwi, erytrocytami oraz innymi elementami morfotycznymi, stąd na jego farmakokinetykę powinny wpływać takie czynniki, jak poziom albumin, trójglicerydów w osoczu, wydolność mięśnia sercowego oraz stopień wydolności wielonarządowej (5, 10-13). Ostatnie badania sugerują, że jednym z czynników, które w sposób istotny mogą wpływać na sedację i anestezję są rytmy okołodobowe. Badania farmakologiczne, a także badania behawioralne prowadzone na zwierzętach sugerują większe niż wcześniej przypuszczano podobieństwa pomiędzy snem fizjologicznym a sedatywną komponentą anestezji, także propofolowej (14-20). Daje to podstawę do przypuszczeń, iż okołodobowy rytm sen - czuwanie będzie wpływał na działanie tych leków. Prowadzone dotąd badania modelowe z udziałem zwierząt doświadczalnych są jednak ograniczone. Brakuje także badań z udziałem ludzi, dotyczących chronofarmakokinetyki i chronofarmakodynamiki wielu leków stosowanych w anestezjologii, w tym propofolu.

Prace wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej zostały zaprojektowane po gruntownym przeanalizowaniu bieżących danych literaturowych.

W przeprowadzonych badaniach skupiłam się na kilku zagadnieniach związanych

z farmakokinetyką i farmakodynamiką propofolu, które stanowią uzupełnienie bieżącej wiedzy i mają innowacyjny charakter. Hipotezy testowano na modelu zwierzęcym oraz w warunkach klinicznych. Prace kliniczne prowadzone były u chorych z grup ASA I – II, a także u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii naczyniowej i leczonych na oddziałach intensywnej terapii. We wszystkich tych grupach celem badań było poszukiwanie źródeł zmienności osobniczej w parametrach PK i PD propofolu oraz rozwiązywanie problemów związanych z optymalizacją dawkowania leku, co do których bieżąca literatura nie dostarczała wyczerpujących informacji. Badania prowadzone były z zastosowaniem nowoczesnych, obiektywnych technik monitorowania głębokości hipnozy i sedacji takich, jak BIS czy SFX. Umożliwiło to, oprócz ciągłego monitorowania efektu farmakologicznego, a w związku z tym oceny farmakodynamiki propofolu, analizę przydatności tychże pochodnych EEG w praktyce klinicznej. Istotnym elementem prowadzonych badań była ocena rytmów okołodobowych u chorych poddawanych przedłużonej sedacji propofolem. Analizie poddano również wpływ pory dnia na PK i PD propofolu. Hipotezy związane z chronofarmakokinetyką i chronofarmakodynamiką leku testowano na modelu zwierzęcym oraz w warunkach klinicznych, u pacjentów oddziału intensywnej terapii.

Prezentowana rozprawa habilitacyjna obejmuje 7 oryginalnych artykułów naukowych, opublikowanych na łamach czasopism: *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, *CNS Drugs*, *Medical Science Monitor*, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, *Chronobiology International*, *Arzneimittelforschung – Drug Research* oraz *Pharmacological Reports*. Jednocześnie wyniki pracy prezentowane były na konferencjach międzynarodowych i krajowych (Dokumentacja w sprawie otwarcia przewodu habilitacyjnego, punkt 4.2.1.4., streszczenie nr 1, punkt 4.2.1.5., streszczenia nr 1, 3 i 6, punkt 4.2.2.4., streszczenia nr 1, 2, 4 i 5 oraz punkt 4.2.2.5., streszczenia nr 1, 4, 6, 8, 12, 13, 14 i 17). Prace badawcze przeprowadziłam we współpracy z Kliniką Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Zakładem Dydaktyki

Anestezjologii UM w Poznaniu oraz Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego im. dr Jurasza w Bydgoszczy.

2. Komentarz do cyklu publikacji:

1. A. Bienert, Z. Żaba, S. Dyderski, M. Ogrodowicz, L. Drobnik. Long-term stability of propofol in human plasma and blood in different storage conditions. *Acta Pol Pharm.* 2005, 62(2): 95-97. **KBN: 5.**
2. A. Bienert, W. Płotek, I. Zawidzka, N. Ratajczak, D. Szczęsny, P. Wiczling, Z. Kokot, J. Matysiak, E. Grześkowiak. Influence of time of day on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits. *Chronobiol Int.* 2011, 28 (4): 318-329. **IF : 5,576; KBN:32.**
3. A. Bienert, K. Kusza, K. Wawrzyniak, E. Grześkowiak, Z. J. Kokot, J. Matysiak, T. Grabowski, A. Wolc, P. Wiczling, M. Regulski. Assessing circadian rhythms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010, 37 (3): 289-304. **IF: 1,708; KBN: 20.**
4. Z. Żaba, A. Bienert, L. Drobnik, S. Dyderski, K. Kusza. Spectral frequency index monitoring during propofol-remifentanil and propofol-alfentanil total intravenous anaesthesia, *CNS Drugs.* 2007, 21(2): 165-171. **IF: 4,514; KBN: 32.**
5. A. Bienert, Z. Żaba, E. Grześkowiak, K. Kusza, T. Grabowski. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol during propofol-alfentanil and propofol-remifentanil total intravenous anaesthesia monitored by spectral frequency index. *Med Sci Monit.* 2009, 15 (10): PI47-PI53. **IF: 1,543; KBN: 20.**
6. A. Bienert, P. Wiczling, Z. Żaba, C. Żaba, A. Wolc, R. Marciniak, E. Grześkowiak, K. Kusza. The influence of demographic factors, basic blood test parameters and opioid type on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in ASA I – III patients. *Arzneimittelforschung.* 2011, 61(10): 545-552. **IF: 0,632; KBN: 20.**
7. P. Wiczling, A. Bienert, P. Sobczyński, R. Hartmann-Sobczyńska, K. Bieda, A. Marcinkowska, M. Malatyńska, E. Grześkowiak. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol in Patients Undergoing Abdominal Aortic Surgery. *Pharmacol Rep.* 2012, 64 (1): 113-122. **IF: 2.50; KBN: 20.**

Pierwszym etapem pracy, stanowiącym niejako przygotowanie warsztatu badawczego do weryfikacji założonych hipotez było opracowanie optymalnych warunków przechowywania materiału biologicznego zawierającego propofol. W bieżącej literaturze można było odnaleźć niejednoznaczne wskazania w tym zakresie. Plummer (21), który opracował szeroko stosowaną metodę HPLC oznaczania propofolu w pełnej krwi ludzkiej, zalecał jej przechowywanie w temp. 4⁰C nie dłużej niż 12 tygodni. Jednocześnie autor ten rekomendował unikanie temperatur poniżej 0⁰C, ponieważ w tych warunkach może dochodzić do rozkładu leku podczas przechowywania. Zalecenia te potwierdzone były następnie przez Cuadrado i wsp. (22), którzy wykazali stabilność leku w pełnej krwi, przechowywanej w temp. 4⁰C przez okres dwóch tygodni, niezależnie od dodatku zastosowanego antykoagulantu. Tymczasem Turner i wsp. (23) przechowywali pełną krew do oznaczeń propofolu w temp. -20⁰C do czasu oznaczenia, bez badań trwałości leku w tej temperaturze. Szeroko stosowaną praktyką jest również oznaczanie stężeń propofolu w osoczu przechowywanym w temp. 4 oraz -20⁰C. Dawidowicz i wsp. (24) wykazali istotny spadek stężenia propofolu w pełnej krwi przechowywanej w temp. 4⁰C oraz trwałość leku w tych warunkach, gdy matrycę biologiczną stanowiło osocze. Z uwagi na brak jednoznacznych wskazówek oraz danych o trwałości propofolu w osoczu i pełnej krwi, koniecznym było ustalenie optymalnych warunków przechowywania leku. Jest to niezbędne dla dalszej, prawidłowej analizy farmakokinetycznej. Wyniki oceny trwałości propofolu w materiale biologicznym, przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy habilitacyjnej opublikowane zostały w czasopiśmie *Acta Poloniae Pharmaceutica* (publikacja nr 1). Wykazano, iż propofol jest stabilny w osoczu przechowywanym w temp. 4⁰C przez okres dwóch miesięcy, podczas gdy zamrażanie pełnej krwi z propofolem prowadzi do znacznego spadku stężenia leku w próbkach już po 5 dniach przechowywania.

W ostatnich latach podkreśla się znaczenie chronobiologii w anestezji. Z uwagi na specyficzne właściwości leków znieczulających, ich depresyjny wpływ na układ nerwowy, krążeniowy oraz oddechowy, badania modelowe prowadzone są głównie na zwierzętach. W 2007 roku ukazała się praca Challet i wsp. (25), w której autorzy wykazali istotny wpływ pory dnia na anestezję propofolową u szczura. W porze aktywności zwierząt (noc) wykazano aż trzykrotnie dłuższą hipnozę po podaniu

propofolu. Tak duże fluktuacje w odpowiedzi organizmu na ten lek mogą mieć niebagatelne znaczenie kliniczne. Praca Challet i wsp. miała jednak swoje ograniczenia, które uniemożliwiały głębszą interpretację zjawiska. Nie badano stężeń leku w osoczu, a więc otwartym pozostawało pytanie, na jakim poziomie odbywa się ta zmienność, tj. czy dotyczy ona wpływu pory dnia na PK, czy też PD propofolu. Autorzy przypuszczali, że anestezja wywoływana w trakcie naturalnego snu jest spotęgowana na skutek opisanych w 2002 roku (17) podobieństw między snem fizjologicznym oraz anestetycznym. Wcześniej Sato i wsp. (26) w badaniach przeprowadzonych z udziałem myszy również zaobserwowali zależność między hipnozą wywołaną lekami dożylnymi a porą dnia. Jednocześnie autorzy wykazali brak zmienności okołodobowej w funkcji cytochromu P-450, który bierze udział w metabolizmie tych leków, w tym również propofolu. Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto hipotezę, iż to nie okołodobowa zmienność w stężeniach propofolu będzie odpowiedzialna za to zjawisko, ale wrażliwość na propofol podlega rytmom okołodobowym.

Cykl badań stanowiących podstawę niniejszej rozprawy habilitacyjnej obejmuje pracę opublikowaną w czasopiśmie *Chronobiology International* (publikacja nr 2), gdzie ocenie poddano chronofarmakokinetykę i chronofarmakodynamikę propofolu u królików. Po raz pierwszy zbadano zależność farmakokinetyki propofolu od godziny jego podania. Brak zmienności okołodobowej w funkcji metabolizujących enzymów (26) nie jest wystarczającym dowodem by wnioskować, że pora dnia nie wpływa na PK propofolu. Zwłaszcza, iż jest to tzw. „flow-dependent drug”, a więc lek, którego klirens zależy przede wszystkim od rzutu serca oraz przepływu wątrobowego, a w zdecydowanie mniejszym stopniu od aktywności enzymatycznej (10, 12). Po raz pierwszy podjęta została również tematyka związana z oceną zjawisk chronobiologicznych leków znieczulających u królików. Badanie przeprowadzono w układzie krzyżowym u 12 królików rasy Nowozelandzkiej Białej. Przed rozpoczęciem badania, przez okres czterech tygodni zwierzęta adaptowano się do kontrolowanych warunków światło – ciemność (12h/12h, włączone światło w godzinach 07.00 – 19.00). W dniu badania zwierzętom podawano dożylnie propofol w dawce 5 mg/kg m.c. o trzech różnych porach dnia, tj. o godzinie 10.00, 16.00 oraz 22.00, w trzech etapach, z miesięcznymi przerwami. Przed podaniem leku oraz po

1, 3, 5, 10, 15, 30 i 60 minutach od zakończenia wlewu pobierano krew tętniczą w celu oznaczenia stężenia propofolu. Sedację monitorowano w oparciu o odruch cofania łap (tzw. pedal withdrawal reflex) w odpowiedzi na bodziec mechaniczny. Odruch oceniano w każdej minucie od rozpoczęcia wlewu propofolu i odnotowywano jego obecność w protokole. Zanik odruchu uznawano za początek, a powrót za koniec działania propofolu. W pobranych próbkach krwi oznaczono stężenie propofolu metodą HPLC z detekcją fluorescencyjną. Limit oznaczalności LOQ wynosił 10 ng/ml. Na podstawie uzyskanych wyników wyznaczono parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu, a następnie analizie poddano wpływ pory dnia na farmakokinetykę i działanie sedatywne propofolu. Farmakokinetykę propofolu opisano za pomocą modelu dwukompartimentowego, objętość kompartmentu centralnego V_c wynosiła 7.67 L i była zależna od masy ciała królika. Objętość kompartmentu peryferyjnego wynosiła 131 L, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 139 L. Stała szybkości eliminacji leku oraz klirens zależał od godziny podania. Wartość K_e była istotnie niższa o godzinie 10:00 (0.196min^{-1}), a najwyższa o godzinie 16:00 (0.260 min^{-1}). W konsekwencji najniższą wartość klirensu (1.5 L/min) oraz wyższe stężenia propofolu w osoczu uzyskano dla podania o godzinie 10:00. Jednocześnie w godzinach porannych zanotowano najmniejszą wrażliwość na sedację propofolem. Prawdopodobieństwo zaniku efektu cofania łap było najniższe o godzinie 10:00 (pora aktywności zwierząt) a największe o 16:00. Przeprowadzone symulacje komputerowe wykazały, iż te dwa zjawiska nie kompensują się wzajemnie i w celu zapewnienia tej samej długości sedacji o godzinie 10:00 należy zastosować większą dawkę lub dłuższy wlew niż o pozostałych poddawanych analizie porach dnia. Badania funkcji życiowych królika w zależności od rytmu okołodobowego jasno wskazują, iż pora aktywności tych zwierząt związana jest z dostępem do pokarmu (27). W przeprowadzonym eksperymencie, w tych właśnie godzinach zanotowano najmniejszą podatność zwierząt na sedację propofolową. Po raz pierwszy wykazano również wpływ godziny podania propofolu na jego klirens. Najwolniejszą eliminację leku zanotowano w porze, gdzie wg danych literaturowych (28) obserwuje się u królika minimalne wartości parametrów krążeniowych. Przeprowadzone badania potwierdzają zatem zależność między PK propofolu a funkcją układu krążenia. Obecnie, prace nad chronobiologią leków znieczulających u królików są kontynuowane. W fazie redakcyjnej znajdują się wyniki

badan dotyczących chronofarmakokinytyki i chronofarmakodynamiki midazolamu. W przeprowadzonym eksperymencie dodatkowo oceniono okołodobowy rytm funkcji krążeniowych, oddechowych i temperatury ciała zwierząt. Badano również aktywność królików, na podstawie dobowej zmienności ilości wypitej wody.

Fluktuacje okołodobowe w farmakokinytyce i farmakodynamice propofolu mogą mieć niebagatelne znaczenie w praktyce klinicznej. Jedną z grup chorych, u których zjawisko to może wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność terapii są pacjenci hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii, którym często podaje się propofol w postaci przedłużonych wlewów. Wyniki badań dotyczących zastosowania różnych skal oceny głębokości sedacji u pacjentów OIT są niejednoznaczne. Jedną z pochodnych EEG, szeroko wykorzystywanych w warunkach klinicznych do monitorowania poziomu świadomości jest indeks bispektralny (BIS). Dotychczas potwierdzono, iż jest on przydatny do monitorowania głębokości hipnozy propofolowej podczas znieczulenia ogólnego (29-36). W skład niniejszej rozprawy habilitacyjnej wchodzi praca opublikowana w czasopiśmie *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* (publikacja nr 3), dotycząca populacyjnej analizy PKPD propofolu u chorych w stanach krytycznych, z uwzględnieniem aspektu chronobiologicznego. Ocenie poddano korelację indeksu bispektralnego stosowanego w celu monitorowania głębokości sedacji ze stężeniem propofolu w osoczu pacjentów. Kolejnym, istotnym elementem badań była ocena chronofarmakokinytyki i chronofarmakodynamiki propofolu podczas przedłużonego wlewu, a także ocena funkcjonowania rytmów okołodobowych podstawowych funkcji życiowych u chorych w stanach krytycznych. Badania przeprowadzone przez innych autorów u zwierząt wskazują na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia zależności pomiędzy hipnozą propofolową, a porą dnia (37). W niniejszej pracy, po raz pierwszy oceniono okołodobowe fluktuacje w farmakokinytyce i działaniu propofolu u ludzi oraz zaproponowano model PKPD służący analizie tychże zjawisk. Jednocześnie zbadany został wpływ różnych funkcji życiowych, rutynowo monitorowanych u chorych leczonych na OIT na farmakokinytykę i farmakodynamikę propofolu. Uzyskano istotną zależność BIS-u od stężenia propofolu w osoczu, a średnia wartość parametru EC_{50} wynosiła 1.98 mg/l. Wykazano również istotny wpływ wartości ciśnienia tętniczego krwi na klirens propofolu, opisany równaniem: $Cl (l/min) = 2.65 \times (1 -$

$0.00714 \times (\text{SBP} - 135)$). Przeprowadzone badania nie potwierdziły natomiast, sugerowanej przez innych autorów zależności pomiędzy temperaturą ciała oraz poziomem triglicerydów w osoczu i farmakokinetyką propofolu. Pora dnia również nie okazała się czynnikiem istotnie wpływającym na stężenia leku oraz jego działanie sedacyjne u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii. Jednocześnie jednak u chorych tych zaobserwowano silne zaburzenia okołodobowego profilu wybranych parametrów fizjologicznych, tj. ciśnienia tętniczego krwi, tętna i temperatury ciała. Podobne zjawisko zaobserwowali w 2007 roku Paul i Lemmer (38). Brak fizjologicznego rytmu okołodobowego podstawowych funkcji życiowych u chorych hospitalizowanych na OIT może być przyczyną braku zmienności okołodobowej w PK propofolu.

Kolejne badania objęte tematyką niniejszej rozprawy habilitacyjnej prowadzone były z udziałem chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, a dotyczyły również zagadnień związanych z kliniczną farmakokinetyką i farmakodynamiką propofolu.

Badania opublikowane w czasopiśmie CNS Drugs (publikacja nr 4) dotyczyły oceny nowej pochodnej EEG, tzw. spektralnego indeksu częstotliwości (SFx), zaproponowanego w celu monitorowania głębokości hipnozy propofolowej. Wykazano, iż indeks ten właściwie opisuje głębokość snu fizjologicznego oraz anestetycznego u ludzi (39, 40), jednak brakowało danych literaturowych na temat klinicznego zastosowania SFx-u oraz jego korelacji ze stężeniami leków anestetycznych w osoczu. Podczas znieczulenia ogólnego podaje się leki opioidowe, które zapewniają odpowiednią analgezję oraz znoszą hemodynamiczną odpowiedź na stres chirurgiczny. Dane literaturowe wskazują, iż wywierają one efekt oszczędzający w stosunku do propofolu, jednak poszczególne pochodne opioidowe znacząco różnią się między sobą w tym działaniu. Ponadto, ograniczeniem wielu przeprowadzonych badań jest fakt, że bazowały one głównie na symulowanych stężeniach propofolu w osoczu (41, 42). W badaniu stanowiącym przedmiot niniejszej rozprawy pacjenci ($n = 33$) podzieleni zostali na dwie grupy. W pierwszej obok propofolu zastosowano remifentanyl, natomiast w drugiej alfentanyl. W trakcie znieczulenia, w określonych punktach czasowych pobierano próbki krwi, w celu oznaczenia stężeń propofolu w osoczu. Monitorowaniu podlegały również wybrane parametry krążeniowe oraz głębokość hipnozy (SFx). Za pomocą specjalnie przygotowanej ankiety oceniono

występowanie przebudzeń śródoperacyjnych u operowanych chorych. Wartości współczynników korelacji Pearsona dla zależności stężenie propofolu w osoczu – głębokość hipnozy mierzona w oparciu o S_{Fx} wynosiły odpowiednio -0.8131 ($r^2 = 0.6662$, $p < 0.05$) oraz -0.8134 ($r^2 = 0.6452$, $p < 0.05$) w grupie I i II. Nie zanotowano incydentów przebudzeń śródoperacyjnych. Jednocześnie potwierdzono występowanie różnic w stężeniach propofolu w osoczu oraz parametrach wybudzenia w zależności od zastosowanego opioidu. Remifentanyl wywierał silniejszy efekt oszczędzający w stosunku do propofolu niż alfentanil. Dla zapewnienia tego samego poziomu hipnozy w grupie pierwszej uzyskiwano niższe stężenia propofolu w osoczu. Mechanizm tego zjawiska nie jest dokładnie zbadany. Może to być związane z silniejszym działaniem przeciwbólowym remifentanylu w myśl teorii, że efektywniejsze zahamowanie przewodzenia bólu na poziomie rdzenia kręgowego ułatwia hipnozę. Inny, możliwy mechanizm to również różny wpływ tych opioidów na hemodynamikę układu krążenia oraz interakcje na etapie metabolizmu bądź interakcje farmakodynamiczne pomiędzy propofolem a opioidami. Pavlin i wsp. zaobserwowali, iż alfentanil zwiększa stężenia propofolu w osoczu (43), natomiast Mertens i wsp. (44) wykazali spadek wartości objętości kompartmentu centralnego oraz wartości klirensu propofolu w obecności alfentanylu. Interakcje pomiędzy hipnotykami i lekami opioidowymi są przedmiotem wielu badań klinicznych, gdzie wciąż otwartym jest pytanie, na jakiej płaszczyźnie przebiega ich mechanizm i w jaki sposób różnią się pod tym względem poszczególne opioidy (45-47). Bierze się pod uwagę bezpośredni wpływ hipnotyczny, ułatwianie hipnozy na drodze zahamowania przewodnictwa bólowego oraz interakcje farmakokinetyczne. Rozdzielenie komponenty farmakokinetycznej od farmakodynamicznej ma duże znaczenie praktyczne. Jeżeli lek opioidowy nasila efekt sedacyjny hipnotyku, lecz jednocześnie przyspiesza jego eliminację, może okazać się, że pomimo istnienia interakcji nie będzie to wpływało na konieczność modyfikacji dawkowania. Dodatkową komplikacją przy ocenie wpływu środków opioidowych na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu jest fakt, iż eliminacja propofolu jest zależna od rzutu serca, który może modyfikować wątrobowy przepływ krwi, a zatem wątrobową eliminację leku. Dane literaturowe dotyczące wpływu remifentanylu i alfentanilu na EEG są niejednoznaczne. Fechner i wsp. (48) oraz Schwilden i wsp. (49) wykazali farmakodynamiczną interakcję typu addycyjnego między propofolem i remifentanylem oraz między propofolem i alfentanylem, pod

kątem wpływu na EEG. Koitabashi i wsp. (45) badali wpływ remifentanylu na indeks bispektralny i zanotowali istotne zmiany w wartościach BIS-u, co świadczy zdaniem autorów o tym, że remifentanyl posiada właściwości uspokajające i nasila hipnotyczny efekt propofolu. W opublikowanym liście do autorów Ludbrook i wsp. (46) zasugerowali alternatywną hipotezę, wg której w badaniu Koitabashi i wsp. podanie remifentanylu w skojarzeniu z lekiem naczyniorozszerzającym prawdopodobnie spowodowało zależny od dawki spadek rzutu serca, z czym wiązało się nasilenie działania hipnotycznego propofolu, którego stężenie w osoczu wzrosło.

Kolejny etap badań, których wyniki opublikowane zostały w czasopiśmie Medical Science Monitor (publikacja nr 5) dotyczył interakcji pomiędzy propofolem a opioidami. Porównano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny propofolu w zależności od zastosowanego leku opioidowego, tj. remifentanylu (grupa I) bądź alfentanylu (grupa II). W obecności alfentanylu zanotowano istotnie niższą wartość klirensu oraz objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym propofolu. Z kolei oba zastosowane leki opioidowe w podobny sposób wpływały na zależność - efekt farmakodynamiczny (SFx) – stężenie propofolu w osoczu z tym, że w grupie II wartości parametru EC₅₀ przyjmowały nieco wyższe wartości. Jednocześnie wartości parametru AUC w tej grupie były istotnie wyższe, przy jednoczesnym braku różnic w dostępności farmakodynamicznej (AUE) propofolu.

Podobny efekt hipnotyczny propofolu, przy jednocześnie niższych stężeniach propofolu w osoczu, lecz tych samych zastosowanych dawkach leku wskazuje na fakt, iż obserwowane różnice w profilu farmakokinetycznym leku nie wiążą się z koniecznością modyfikacji dawkowania propofolu w zależności od zastosowanego środka opioidowego.

Propofol w bardzo wysokim stopniu (około 98%) wiąże się z różnymi składnikami krwi (11, 50). W stanach patologicznych, np. w hipoalbuminemii lub anemii należy spodziewać się wzrostu frakcji wolnej leku. Zanotowano około dwukrotny wzrost frakcji wolnej propofolu, przy niezmienionym stężeniu całkowitym u pacjentów poddawanych zabiegom pomostowania aortalno - wieńcowego, który to wzrost był skutkiem hipoalbuminemii (51). Znaczne zmiany w farmakokinetyce propofolu zaobserwowano również u pacjentów zakwalifikowanych do grup II - IV wg skali

ASA z ciężkimi oparzeniami, którym towarzyszyła silna anemia i hipolabuminemia (52).

Kolejnym celem badań wchodzących w skład niniejszej rozprawy (publikacja nr 6) była populacyjna analiza farmakokinetyczno – farmakodynamiczna propofolu u chorych poddawanych znieczuleniu ogólnemu całkowicie dożylnemu. Oceniono wpływ czynników demograficznych, monitorowanych parametrów biochemicznych oraz leku opioidowego na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu u pacjentów zakwalifikowanych do grup I – III wg ASA. W badanej grupie chorych nie wykazano istotnego wpływu poziomu hematokrytu, albumin oraz innych monitorowanych parametrów na poziom hipnozy (SFx) i losy propofolu w organizmie. Może to być związane z faktem, iż u chorych poddawanych zabiegom pomostowania aortalno - wieńcowego dochodzi do silnej śródoperacyjnej hipoalbuminemii, podczas gdy u badanych pacjentów wyniki testów laboratoryjnych mieściły się w zakresie normy. Jednocześnie u pacjentów, którym podano dodatkowo alfentanyl zanotowano około dwukrotnie niższą wartość kompartmentu centralnego propofolu w porównaniu do grupy, gdzie stosowano remifentanyl.

Wśród różnych rodzajów operacji niekardiologicznych, zabiegi chirurgiczne w obrębie aorty brzusznej są obarczone najwyższym ryzykiem śmiertelności okołoperacyjnej (53, 54). Ryzyko działań niepożądanych leków anestetycznych w tej grupie chorych jest również wyższe. Ma to szczególne znaczenie dla propofolu, który posiada wąski zakres terapeutyczny oraz może powodować powikłania hemodynamiczne zależne od podanej dawki. Jednocześnie jest on szeroko stosowany w znieczuleniu podczas tychże zabiegów, gdzie dawkowany jest częstokroć w oparciu o dostępne systemy TCI, bazujące na danych uzyskanych w stosunkowo nielicznych grupach zdrowych osób. Podczas zabiegów na aorcie brzusznej wiele czynników potencjalnie może modyfikować PK i PD propofolu. Dotyczą one przede wszystkim chorych w zaawansowanym wieku, którzy poddawani są procedurom intensywnego nawadniania, co z kolei może wpływać na rzut serca. Ponadto pacjentom rutynowo podaje się leki inotropowe, a w czasie operacji może dojść do przejściowej anemii i hipoalbuminemii. W bieżącej literaturze brakuje danych na temat farmakokinetyki i farmakodynamiki propofolu w tej grupie chorych oraz danych o dokładności i precyzji systemów TCI, stosowanych podczas tych zabiegów.

Etap badań opublikowany w czasopiśmie *Pharmacological Reports* (publikacja nr 7) dotyczył analizy farmakokinetyczno – farmakodynamicznej propofolu u chorych poddawanych zabiegom chirurgii tętniaków aorty brzusznej w znieczuleniu ogólnym całkowicie dożylnym. Uzyskana różnica między oznaczonymi stężeniami propofolu, a symulowanymi przez system TCI (tzw. Performance Error) (55, 56) przekraczała 30%, a klirens propofolu był wyższy niż oznaczany w innych grupach pacjentów. Literaturowe wartości klirensu propofolu kształtują się w zakresie 1.23 do 2.05 L/min (58-60), podczas gdy w badanej grupie chorych klirens wynosił średnio 2.64 L/min. Jednocześnie odpowiedź farmakodynamiczna wyrażona parametrem EC_{50} również odbiegała od wartości proponowanych przez modele opracowane dla zdrowych osób. Uzyskana w grupie badanych pacjentów wartość EC_{50} 2.19 mg/L była podobna do wartości obserwowanych u pacjentów w stanie krytycznym, leczonych na OIT (1.98 mg/L) (61) oraz u chorych z wartością skali SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) równą 15 (1.84 mg/L) (13). Pacjenci poddawani zabiegom chirurgii tętniaków aorty brzusznej wykazują więc większą wrażliwość osobniczą na propofol oraz mogą być obciążeni ryzykiem mniej precyzyjnego dawkowania propofolu w oparciu o dostępne systemy TCI. Jedną z możliwych przyczyn tego zjawiska wydaje się być stosowanie u nich procedury intensywnego nawadniania. Adachi i wsp. (62) zanotowali niższe stężenia propofolu w osoczu u chorych poddawanych procedurze nawadniania, co wiązało z wpływem na rzut serca. W celu weryfikacji tej hipotezy, badania nad PK i PD propofolu w tej grupie chorych są kontynuowane. U pacjentów w sposób ciągły monitorowany jest rzut serca, bilans płynów, parametry biochemiczne krwi, a także stężenia podawanego leku opioidowego.

3. Innowacyjność prowadzonych badań

Badania wchodzące w skład niniejszej rozprawy habilitacyjnej w dużym zakresie mają charakter nowatorski. Kompleksowej ocenie farmakokinetycznej poddano zastosowanie nowej pochodnej EEG, tzw. SFx-u w warunkach klinicznych, w celu monitorowania głębokości hipnozy propofolowej. Nowością jest również zaproponowanie modelu PKPD propofolu dla chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym aorty brzusznej, który następnie porównano z modelami stosowanymi w dostępnych systemach TCI. Przeprowadzone badania wniosły również nową wiedzę

z zakresu chronobiologii sedacji propofolowej, zarówno w warunkach modelu zwierzęcego, jak i u chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii.

4. Podsumowanie

Wszystkie prace objęte tematem rozprawy habilitacyjnej związane są z optymalizacją dawkowania propofolu podczas znieczulenia ogólnego całkowicie dożylnego oraz sedacji. Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- Spektralny indeks częstotliwości (SFx) może być stosowany w celu monitorowania głębokości hipnozy propofolowej, ponieważ liniowo koreluje ze stężeniem leku w osoczu.
- Remifentanyl wywołuje silniejszy efekt oszczędzający w stosunku do propofolu niż alfentanyl. Dla zapewnienia tej samej głębokości hipnozy w obecności remifentanylu wymagane są niższe stężenia propofolu w osoczu.
- Pora dnia nie jest czynnikiem istotnie wpływającym na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu u chorych w stanach krytycznych, leczonych na oddziale intensywnej terapii. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, iż w tej grupie pacjentów aspekt chronobiologiczny nie jest istotnym elementem optymalizacji dawkowania propofolu. Jednocześnie zaobserwowano, iż endogenne rytmy okołodobowe podstawowych funkcji życiowych, tj. ciśnienia tętniczego krwi, tętna, czy temperatury ciała, są u chorych leczonych na OIT zaburzone i znacząco odbiegają od profilu obserwowanego u osób zdrowych.
- Wyniki badań chronofarmakokinetycznych i chronofarmakodynamicznych anestetyków uzyskane w warunkach oddziału intensywnej terapii nie mogą być jednak ekstrapolowane na inne grupy chorych. Podobnie, wyniki badań uzyskanych w grupach osób zdrowych oraz na modelu zwierzęcym nie powinny być bezpośrednio przenoszone na populacje pacjentów w stanie krytycznym. Dla prawidłowego wnioskowania o chronofarmakokinetyce i chronofarmakodynamicie leków stosowanych w anestezjologii

niezbędne jest monitorowanie w sposób ciągły, a następnie analiza chronobiologiczna podstawowych parametrów życiowych.

- Indeks bispektralny (BIS) koreluje ze stężeniem propofolu w osoczu u chorych w stanach krytycznych poddawanych przedłużonej sedacji. Uzyskane wyniki przemawiają za przydatnością tego parametru do monitorowania głębokości sedacji w warunkach oddziałów intensywnej terapii.
- Klirens propofolu podawanego w przedłużonym wlewie pacjentom OIT zależy od parametrów hemodynamicznych układu krążenia (ciśnienie tętnicze krwi).
- Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu u królika Nowozelandzkiego Białego są istotnie zależne od godziny podania leku. Najniższą wrażliwość na lek obserwuje się w porze aktywności zwierząt (godziny dostępu do pokarmu). W tym czasie, dla uzyskania właściwej głębokości sedacji należy podać odpowiednio większą dawkę propofolu.
- Na farmakokinetykę i działanie hipnotyczne propofolu nie wpływają wartości podstawowych parametrów biochemicznych krwi (m.in. poziomu białek, hematokrytu oraz klirensu kreatyniny), jeśli mieszczą się one w zakresie normy.
- U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym aorty brzusznej, dawkowanie propofolu z wykorzystaniem systemu TCI może prowadzić do znacznych różnic pomiędzy zamierzonym, a rzeczywistym stężeniem leku. U chorych obserwuje się niższe stężenia propofolu w osoczu oraz zwiększoną wrażliwość na lek.
- Wyniki prezentowane w ramach niniejszej rozprawy wskazują na konieczność prowadzenia dużych badań populacyjnych nad farmakokinetyką i farmakodynamiką propofolu. Niewątpliwie mogą one posłużyć optymalizacji dawkowania leku w zależności od stanu chorego i prowadzonej procedury medycznej. Populacyjna analiza PKPD powinna uwzględniać m.in. ocenę potencjalnego wpływu parametrów takich jak rzut

serca, pora dnia, rodzaj zastosowanego leku opioidowego, czy ilość podanych płynów infuzyjnych. Jest to niezbędne dla poprawy bezpieczeństwa oraz skuteczności propofolu. W grupach chorych z wysokim ryzykiem powikłań zastosowanie dostępnych obecnie systemów TCI może prowadzić do odstępstw pomiędzy zamierzonym, a rzeczywistym poziomem sedacji oraz hipnozy propofolowej.

5. Piśmiennictwo

1. Rinaldi S, Consales G, Gaudio AR. Sedation monitoring in ICU. *Curr Anaesth Crit Care*, 2006; 17: 303-15.
2. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after non-cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100: 4-10.
3. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMRF. Depth of anesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006; 97(1): 85-94.
4. Avidan MS, Zhang L, Burnshide BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Chantler H, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *NEJM* 2008; 358: 1097-1108.
5. McKeage K, Perry C M. Propofol. A Review of its Use in Intensive Care Sedation of Adults. *CNS Drugs* 2003;17(4): 235-272.
6. Absalom AR, Mani V, Smet TD, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009;103(1): 26-37.
7. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41–8.
8. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale B, Shafer SL, Yuongs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170–82.
9. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502–16.
10. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg* 1999; 89:541-4.

11. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 35-42.
12. Peeters MY, Aarts LP, Boom FA, Bras LJ, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CA. Pilot study on the influence of liver blood flow and cardiac output on the clearance of . in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 329-334.
13. Peeters MYM, Bras LJ, DE Jongh J. Disease severity is a major determinant for the pharmacodynamics of propofol in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3): 443-51.
14. Tung A, Lync JP, Mendelson WB. Prolonged sedation with propofol in the rat does not result in sleep deprivation. *Anesth Analg.* 2001; 92:1232-1236.
15. Tung A, Szafran MJ, Bluhm B, Mendelson WB. Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane. *Anesthesiology.* 2002; 97: 906-911.
16. Tung A, Bluhm B, Mendelson WB. The hypnotic effect of propofol in the medial preoptic area of the rat. *Life Sci.* 2001; 69: 855-862.
17. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 979-984.
18. Tung A, Herrera S, Bergmann BM, Mendelson WB. Recovery from sleep deprivation occur during propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 1419-26.
19. Franks NP. General anesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Reviews Neurosci.* 2008; 8: 370-386.
20. Tung A, Mendelson WB. Anesthesia and sleep. *Sleep Medicine Reviews.* 2004; 8: 213-225.
21. Plummer GF: Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 421:171-176.

22. Cuadrado A, Solares G, González S, Sánchez B, Armijo JA. Propofol concentrations in whole blood: influence of anticoagulants and storage time. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998 May; 20(4): 297-300.
23. Turner RJ, Kam PC, Ramzan I, Santilli MB. Effect of haemorrhage on plasma propofol concentrations in a patient undergoing orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1999 Aug; 83(2): 346-8.
24. Dawidowicz AL, Fornal E, Fijalkowska A. Determining the influence of storage time on the level of propofol in blood samples by means of chromatography. *Biomed Chromatogr.* 2000 Jun; 14(4): 249-55.
25. Challet E, Gourmelen S, Pevet P, Oberling P, Pain L. Reciprocal relationship between general (propofol) anesthesia and circadian time in rats. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 728-35.
26. Sato Y, Seo N, Kobahashi E. The dosing-time dependent effect of intravenous hypnotics in mice. *Anesth Analg.* 2005; 101:1706-1708.
27. Jilge B, Hudson R. Diversity and development of circadian rhythms in european rabbits. *Chronobiol. Int.* 2001; 18: 1-26.
28. Sato K, Chatani F, Sato S. Circadian and short – term variabilities in blood pressure and heart rate measured by telemetry in rabbits and rats. *J. Auton. Nerv. Sys.* 1995;54: 235-246.
29. Liu J, Shingh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-9.
30. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47.
31. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.

32. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.
33. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27: 1499-504.
34. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation – Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in Adult ICU patients after cardiac surgery. *Int Care Med* 2001; 27: 853-8.
35. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Int Care Med* 2002; 28: 178-183.
36. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, Van Aken H, Bone HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 18-22
37. Chassard D, Frederic D, Siqueira M, Allaouchiche B, Bosseli E. Chronobiology and anesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2007; 20: 186-190.
38. Paul T, Lemmer B. Disturbance of circadian rhythms in analgosedated intensive care unit patients with and without craniocerebral injury. *Chronobiology International* 2007; 24: 45-61.
39. Dimpfel W, Hofmann HC, Schober F. Validation of an EEG-derived spectral frequency index for continuous monitoring of sleep depth in humans. *Eur J Med Res* 1998 Oct 14; 3 (10): 453-60.
40. Renz D, Dimpfel W, Schober F. Bedeutung des Spektralen Frequenzindex (SFx) zur Quantifizierung der Schlaftiefe während der Narkoseeinleitung [in German]. *Acta Anaesthesiol Helv* 1999; 2: 9-11.
41. Milne SE, Kenny GN, Schraag S. Propofol sparing effect of remifentanyl using closed loop anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 623-9.
42. O'Hare RA, Mirakhur RK, Reid JE. Recovery from propofol anaesthesia supplemented with remifentanyl. *Br J Anaesth* 2001; 86 (3): 361-5.

43. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Nguyen Q, Schaffer R, Donaldson G, Jacobson RC, Chapman CR. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology*; 1996 Jan; 84(1): 23-37.
44. Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Mixed-effects modeling of the influence of alfentanil on propofol pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2004 Apr; 100(4): 795-805.
45. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel P.S. Remifentanil Dose/Electroencephalogram Bispectral Response During Combined Propofol/Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 1530-3.
46. Ludbrook GL, Upton RN. Pharmacokinetic Drug Interaction Between Propofol and Remifentanil? *Anesth Analg* 2003; 97: 915-28
47. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady State Analysis of the Pharmacokinetic Interaction between Propofol and Remifentanil. *Anesthesiology* 2002; 97: 1350-62.
48. Fechner J, Hering W, Ihmsen H. Modelling the pharmacodynamic interaction between remifentanil and propofol by EEG-controlled dosing. *Eur J Anesthesiol* 2003; 20: 373-9.
49. Schwilden H, Fechner J, Albrecht S. Testing and modelling the interaction of alfentanil and propofol on the EEG. *Eur J Anesthesiol* 2003; 20: 363-72.
50. de la Fuente L, Lukas JC, Vazquez JA, Jauregizar N, Calvo R, Suarez E. "In vitro" binding of propofol to serum lipoproteins in thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 615- 619.
51. Hiraoka H, Yamamoto K, Okano N, Morita T, Goto F, Horiuchi R. Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 324–30.
52. Yamashita S, Kaneda K, T Han TH. Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns* 2010; 36: 1215-21.

53. Shine TS, Murray MJ: Intraoperative management of aortic aneurysm surgery. *Anesthesiol Clin North America* 2004; 22: 289-305.
54. Venkataraman R. Vascular surgery critical care: perioperative cardiac optimization to improve survival. *Crit Care Med* 2006; 34: S200-207.
55. Beattie C, Moores C, Thomson AJ, Nimmo AF. The effect of anaesthesia and aortic clamping on cardiac output measurement using arterial pulse power analysis during aortic aneurysm repair. *Anaesthesia* 2010; 65: 1194-1199.
56. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1: 61-67.
57. Cavaliere F, Conti G, Moscato U, Meo F, Pennisi MA, Costa R, Proietti R. Hypoalbuminemia does not impair Diprifusor performance during sedation with propofol. *Br J Anaesth*, 2005; 94: 453–8.
58. Bjornsson MA, Norberg A, Kalman S, Karlsson MO, Simonsson US. A two-compartment effect site model describes the bispectral index after different rates of propofol infusion. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010; 37: 243-255.
59. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92: 727-738.
60. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48.
61. Bienert A, Kusza K, Wawrzyniak K, Grzeskowiak E, Kokot ZJ, Matysiak J, Grabowski T, Wolc A, Wiczling P, Regulski M. Assessing circadian rhythms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010; 37: 289-304.
62. Adachi YU, Satomoto M, Higuchi H, Watanabe K: Rapid fluid infusion therapy decreases the plasma concentration of continuously infused propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 331-336.

6. Streszczenie

Publikacje wchodzące w skład niniejszej rozprawy habilitacyjnej wnoszą nową wiedzę z zakresu zagadnień związanych z funkcjonowaniem rytmów okołodobowych u pacjentów w stanach krytycznych, leczonych na oddziałach intensywnej terapii. Innowacyjność prowadzonych badań związana jest z określeniem chronofarmakokinetyki propofolu u zwierząt doświadczalnych, a także chronofarmakokinetyki i chronofarmakodynamiki propofolu u pacjentów OIT. Prowadzone z udziałem różnych grup chorych badania wnoszą również nową wiedzę z dziedziny monitorowania głębokości sedacji oraz hipnozy, a także farmakokinetyki i działania propofolu.

U chorych w stanach krytycznych, leczonych na oddziale intensywnej terapii działanie i farmakokinetyka propofolu nie zależy od pory dnia. Jednocześnie wykazano, iż rytmy biologiczne podstawowych funkcji życiowych u pacjentów oddziału intensywnej terapii znacząco odbiegają od profilu okołodobowego obserwowanego u osób zdrowych. Zaburzenia te mogą maskować ewentualne fluktuacje okołodobowe w PK i PD propofolu. Tak więc, postrzegając ten problem szerzej, można spodziewać się, iż wyniki badań chronobiologicznych leków stosowanych w anestezjologii będą zależały od badanej populacji. W eksperymencie przeprowadzonym na modelu zwierzęcym (królik Nowozelandzki Biały) zanotowano wpływ pory dnia na PK i PD propofolu.

Kolejnym istotnym wnioskiem z prowadzonych badań jest fakt, iż u chorych kwalifikowanych do grup I – III wg ASA farmakokinetyka i farmakodynamika propofolu nie zależy od wartości testów biochemicznych krwi w sytuacji, gdy mieszczą się one w zakresie normy. Natomiast wartości parametrów PKPD leku u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym tętniaków aorty brzusznej różnią się znacząco od wartości obserwowanych u osób zdrowych. W badanej grupie chorych stosowanie dostępnych systemów TCI, bazujących na wartościach parametrów farmakokinetycznych propofolu uzyskanych u osób zdrowych, może prowadzić do znaczących odstępstw pomiędzy symulowanym stężeniem leku w osoczu, a jego rzeczywistą wartością. Konieczne wydaje się więc opracowanie modelu PKPD propofolu dla większej grupy chorych z jednoczesnym monitorowaniem różnych

czynników i oceną ich wpływu na uzyskane wyniki. Pozwoli to na wnioskowanie o przyczynach zmienności osobniczej w PK i PD propofolu w trakcie prowadzonych zabiegów. Doniesienia literaturowe, w tym również będące przedmiotem niniejszej rozprawy sugerują, że będą to przede wszystkim czynniki związane z hemodynamiką układu krążenia.

Prowadzone badania wniosły również nową wiedzę dotyczącą technik monitorowania głębokości hipnozy i sedacji propofolowej. Wykazano istotną korelację pomiędzy wartościami BIS-u a stężeniem propofolu u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii. W przypadku znieczulenia ogólnego taka zależność potwierdzona została dla innej pochodnej EEG, tzw. spektralnego indeksu częstotliwości (SFx). Wykazano również, bazując na rzeczywistych, zmierzonych stężeniach propofolu w osoczu, że na farmakokinetykę tego leku wpływa rodzaj zastosowanego środka opioidowego, jakim był remifentanyl lub alfentanyl. Nie wydaje się jednak, aby wykazane różnice prowadziły do konieczności modyfikacji dawkowania propofolu.