

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji



Justyna Warzybok

**„Wpływ wieku oraz rytmów okołodobowych  
na farmakokinetykę i farmakodynamikę deksmedetomidyny”**

Rozprawa doktorska

Promotor:

dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert

Poznań 2019

**Słowa kluczowe:**

- deksmedetomidyna
- populacyjne modelowanie farmakokinetyki leków
- rytmy okołodobowe
- wiek

*Część prac wchodzących w zakres niniejszej rozprawy doktorskiej była finansowana w ramach grantu 2015/17/B/NZ7/03032 ufundowanego przez Narodowe Centrum Nauki.*

*Praca została wykonana we współpracy z:*

***Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej  
Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu  
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu***

***Kliniką Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu  
Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu  
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu***

***Zakładem Anestezjologii Doświadczalnej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu***

***Zakładem Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu***

***Katedrą Biofarmacji i Farmakodynamiki  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego***

***Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu***

*Składam serdeczne podziękowania*

***Panu prof. dr hab. Edmundowi Grześkowiakowi***

*za umożliwienie wykonania pracy doktorskiej, wskazanie  
interesującego tematu badań, cenne wskazówki i życzliwość.*

*Serdeczne dziękuję*

***Pani dr hab. n. farm. Agnieszce Bienert***

*za miłą współpracę, nieocenione wsparcie merytoryczne,  
cenne uwagi, życzliwość i wszechstronną pomoc  
w przygotowaniu niniejszej pracy.*

*Niektóre wyniki przedstawione w części doświadczalnej niniejszej rozprawy doktorskiej zostały opublikowane oraz zaprezentowane na konferencjach naukowych.*

PRACE OPUBLIKOWANE W CZASOPISMACH O ZASIĘGU MIĘDZYNARODOWYM

1. **Warzybok J**, Bienert A, Borsuk-De Moor A, Płotek W, Buda K, Billert H, Klupczyńska A, Matysiak J, Grześkowiak E, Wiczling P (praca w recenzji – Veterinary Anaesthesia and Analgesia) Population analysis to assess the influence of age and body weight on pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in rabbits.

Impact Factor = 1.768, punktacja MNiSW = 35

2. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J, **Warzybok J**, Małkiewicz T, Matysiak J, Klupczyńska A, Trojanowska I, Kokot Z, Grześkowiak E, Krzyżański W, Bienert A (2018) Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgosedation in ICU patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 45(2):277-284.

Impact Factor = 2.196, punktacja MNiSW = 20

3. Szerkus O, Struck-Lewicka W, Kordalewska M, Bartosińska E, Bujak R, Borsuk A, Bienert A, Bartkowska-Śniatkowska A, **Warzybok J**, Wiczling P, Nasal A, Kaliszan R, Markuszewski MJ, Siluk D (2017) HPLC-MS/MS method for dexmedetomidine quantification with Design of Experiments approach: application to pediatric pharmacokinetic study. Bioanalysis. 9(4):395-406.

Impact Factor = 2.478, punktacja MNiSW = 30

4. Wiczling P, Bartkowska-Śniatkowska A, Szerkus O, Siluk D, Rosada-Kurasińska J, **Warzybok J**, Borsuk A, Kaliszan R, Grześkowiak E, Bienert A (2016) The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 43(3):315-324.

Impact Factor = 1.673, punktacja MNiSW = 20

5. Bienert A, Płotek W, Wiczling P, **Warzybok J**, Borowska K, Buda K, Kulińska K, Billert H, Kaliszan R, Grześkowiak E (2016) The influence of age and dosage on the pharmacodynamics of dexmedetomidine in rabbits. Journal of Medical Science. 83(2):108-115.

punktacja MNiSW = 10



6. Bartkowska-Śniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, **Warzybok J**, Borsuk A, Tibboel D, Kaliszan R, Grześkowiak E (2016) Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients. J Clin Pharmacol. 56(1):109-115.

Impact Factor = 2.812, punktacja MNiSW = 25

**Sumaryczna wartość wskaźnika Impact Factor prac opublikowanych: 9.159**

**Sumaryczna wartość punktacji MNiSW prac opublikowanych: 105**

## PREZENTACJE NA KONFERENCJACH NAUKOWYCH

1. XVIII Międzynarodowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wisła 2014 Sedacja w oddziale intensywnej terapii pediatrycznej - wstępna analiza PK/PD deksmedetomidyny u dzieci wentylowanych mechanicznie. Bartkowska-Śniatkowska A, **Warzybok J**, Bienert A, Rosada-Kurasińska J, Wiczling P, Krzykała-Bittner G.
2. X Konferencja Chromatograficzna, Lublin 2014 Oznaczanie deksmedetomidyny za pomocą techniki LC-ESI-MS/MS w osoczu ludzkim. Szerkus O, Struck-Lewicka W, Bartosińska E, Kordalewska M, Bienert A, Bartkowska-Śniatkowska A, **Warzybok J**, Wiczling P, Markuszewski MJ, Nasal A, Kaliszan R, Siluk D.
3. VIII Konferencja Analityczne Zastosowanie Chromatografii Cieczowej, Warszawa 2014 Optymalizacja metody oznaczania deksmedetomidyny w osoczu ludzkim za pomocą techniki LC-ESI-MS/MS. Szerkus O, Struck-Lewicka W, Bartosińska E, Kordalewska M, Bujak R, Bienert A, Bartkowska-Śniatkowska A, **Warzybok J**, Wiczling P, Markuszewski MJ, Nasal A, Kaliszan R, Siluk D.
4. 26th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Gruzja 2015 LC-MS/MS method development for pharmacokinetic study of dexmedetomidine in pediatric patients. Siluk D, Szerkus O, Struck-Lewicka W, Bartosińska E, Kordalewska M, Bujak R, Borsuk A, Bienert A, Bartkowska-Śniatkowska A, **Warzybok J**, Andrzejczuk L, Wiczling P, Markuszewski MJ, Nasal A, Kaliszan R.

---

## SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	11
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	14
I. WSTĘP .....	18
II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA.....	20
1. Sedacja na oddziale intensywnej terapii (OIT).....	20
1.1. Monitorowanie sedacji.....	22
1.2. Leki stosowane w sedacji .....	24
1.3. Powikłania sedacji .....	25
2. Deksmetomidyna .....	29
2.1. Struktura i właściwości fizykochemiczne.....	29
2.2. Mechanizm działania i działanie farmakologiczne.....	30
2.2.1. Mechanizm działania .....	30
2.2.2. Działanie farmakologiczne .....	34
2.3. Dawkowanie .....	37
2.4. Zastosowanie .....	39
2.5. Deksmetomidyna w wybranych grupach pacjentów .....	44
2.6. Interakcje .....	46
2.7. Działania niepożądane / toksykologia / przeciwwskazania / bezpieczeństwo .....	46
2.8. Farmakokinetyka .....	49
2.8.1. Wchłanianie i dystrybucja .....	49
2.8.2. Metabolizm i wydalanie .....	49
3. Farmakokinetyka leków u dzieci.....	51
III. CEL PRACY.....	56
IV. MATERIAŁY I METODY.....	57
1. Metodyka badań .....	57

---

1.1. Protokół badania .....	57
1.1.1. Badania na modelu zwierzęcym .....	57
1.1.1.1. Badania wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny .....	60
1.1.1.2. Badania wpływu rytmów okołodobowych na PKPD deksmedetomidyny .....	62
1.1.2. Badania z udziałem pacjentów oddziału intensywnej terapii .....	64
1.1.2.1. Pacjenci pediatryczni .....	64
1.1.2.2. Pacjenci dorośli .....	68
2. Zastosowane metody analityczne – metodyka oznaczeń deksmedetomidyny w osoczu	69
3. Zastosowane metody farmakokinetyczne i statystyczne .....	75
3.1. Metody populacyjne .....	75
3.2. Metoda Levy’ego - badanie wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny na modelu zwierzęcym .....	78
V. WYNIKI .....	79
1. Populacyjne modele PKPD deksmedetomidyny .....	79
1.1. Model strukturalny .....	79
1.2. Pełny model populacyjny .....	80
1.2.1. Badania na modelu zwierzęcym .....	80
1.2.2. Pacjenci pediatryczni leczeni na oddziale intensywnej terapii .....	83
1.2.3. Pacjenci dorośli leczeni na oddziale intensywnej terapii .....	86
2. Uzyskane wartości parametrów PKPD deksmedetomidyny .....	88
2.1. Badania na modelu zwierzęcym .....	88
2.1.1. Badania wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny w oparciu o koncepcję Levy’ego .....	88
2.1.2. Badania wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny - podejście populacyjne .....	91
2.1.3. Badania wpływu rytmów okołodobowych na PKPD deksmedetomidyny ....	97
2.2. Pacjenci pediatryczni leczeni na oddziale intensywnej terapii .....	101

---

---

2.3. Pacjenci dorośli leczeni na oddziale intensywnej terapii.....	111
3. Walidacja opracowanych modeli PK i PKPD deksmedetomidyny.....	122
3.1. Graficzne przedstawienie dobroci dopasowania (ang. <i>goodness-of-fit</i> ) .....	122
3.2. Metoda wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (ang. <i>visual predictive check</i> , VPC) .....	126
VI. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA .....	133
VII. WNIOSKI .....	148
VIII. STRESZCZENIE .....	149
IX. ABSTRACT .....	151
X. SPIS RYCIN.....	153
XI. SPIS TABEL.....	157
XII. SPIS WYKRESÓW .....	158
XIII. PIŚMIENNICTWO .....	160
XIV. WYKAZ ZAŁĄCZNIKÓW .....	171

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACTH	- hormon adrenokortykotropowy
AEP	- słuchowe potencjały wywołane (ang. <i>auditory evoked potentials</i> )
AIC	- kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
AIDN	- neurotoksyczność wywołana lekami anestetycznymi (ang. <i>anesthetic-induced developmental neurotoxicity</i> )
APACHE II	- skala oceny ostrych zaburzeń funkcji fizjologicznych (ang. <i>acute physiology and chronic health evaluation</i> )
ATP	- adenzyno-5'-trifosforan
BIS	- indeks bispektralny
BOV	- zmienność wewnątrzsobnicza (ang. <i>between occasion variability</i> )
cAMP	- cykliczny adenzyno-3',5'-monofosforan
CEEG	- elektroencefalografia ciągła (ang. <i>continuous electroencephalography</i> )
CFM	- monitorowanie funkcji mózgowych (ang. <i>cerebral function monitoring</i> )
CV	- współczynnik zmienności (ang. <i>coefficient of variation</i> )
CWRES	- warunkowe reszty ważone (ang. <i>conditional weighted residuals</i> )
CYP	- cytochrom P450
DEX	- deksmedetomidyna (ang. <i>dexmedetomidine</i> )
DIC	- kryterium dewiacji informacji (ang. <i>deviance information criterion</i> )
DSI	- przerywanie sedacji w ciągu dnia (ang. <i>daily sedation interruption</i> )

---

EEG	- elektroencefalografia
EMA	- Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESI	- elektrozpylanie (ang. <i>electrospray</i> )
FDA	- Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FOCE	- metoda warunkowej oceny pierwszego rzędu (ang. <i>first-order conditional estimation method with <math>\eta</math>-<math>\varepsilon</math> interaction</i> )
GABA	- receptor wiążący kwas $\gamma$ -aminomasłowy
GCS	- skala Glasgow (ang. <i>glasgow coma scale</i> )
GFR	- wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
HDI	- przedział najwyższej gęstości (ang. <i>high density intervals</i> )
HPLC	- metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. <i>high performance liquid chromatography</i> )
HR	- tętno (ang. <i>heart rate</i> )
IIV	- zmienność międzyosobnicza (ang. <i>inter-individual variability</i> )
IOV	- zmienność wewnątrzosobnicza (ang. <i>inter-occasion variability</i> )
IPRED	- indywidualne wartości zmiennej zależnej przewidziane przez model
IS	- wzorzec wewnętrzny (ang. <i>internal standard</i> )
IUPAC	- Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> )
IWRES	- indywidualne reszty ważone (ang. <i>individual weighted residuals</i> )
LLOQ	- dolna granica oznaczalności (ang. <i>limit of quantitation</i> )
MAP	- średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean arterial pressure</i> )
MCMC	- metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa (ang. <i>Markov chain Monte Carlo</i> )

---

---

MDAPE	- mediana bezwzględnego błędu prognozy (ang. <i>median absolute performance error</i> )
MDPE	- mediana błędu prognozy (ang. <i>median performance error</i> )
MS	- spektrometria mas (ang. <i>mass spectrometry</i> )
MVOF	- minimalna wartość funkcji celu (ang. <i>minimum value of the objective function</i> )
NMDA	- receptor N-metylo-D-asparaginowy
NREM	- faza wolnych ruchów gałek ocznych (ang. <i>non-rapid eye movement</i> )
OFV	- wartość funkcji celu (ang. <i>objective function value</i> )
OIT	- oddział intensywnej terapii
OUN	- ośrodkowy układ nerwowy
pcVPC	- skorygowane wizualne sprawdzenie wartości przewidywanych (ang. <i>prediction corrected visual predictive check</i> )
PD	- farmakodynamika
PE	- błąd prognozy (ang. <i>prediction error</i> )
PK	- farmakokinetyka
PPC	- wizualna ocena przewidywanych wartości ‘ <i>posteriori</i> ’ (ang. <i>Posterior Predictive Check</i> )
PRED	- populacyjne wartości zmiennej zależnej przewidziane przez model
PRISM	- pediatryczne ryzyko śmiertelności (ang. <i>pediatric risk of mortality</i> )
RASS	- skala pobudzenia i sedacji Richmond (ang. <i>Richmond Agitation / Sedation Scale</i> )
REM	- faza ruchu gałek ocznych (ang. <i>rapid eye movement</i> )

---



---

RSE	- względne błędy standardowe (ang. <i>relative standard error</i> )
RUV	- zmienność resztowa (ang. <i>residual unexplained variability</i> )
SAS	- skala pobudzenia i sedacji (ang. <i>Sedation Agitation Scale</i> )
SD	- odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SOFA	- skala oceny niewydolności narządowej (ang. <i>sequential organ failure assessment score</i> )
TCI	- wlew kontrolowany stężeniem docelowym (ang. <i>target controlled infusion</i> )
UDP	- urydyno-5'-difosforan
UGT	- UDP-glukuronylotransferaza
VLPO	- brzuszno-boczne pole przedwzrokowe podwzgórza (ang. <i>ventrolateral preoptic nucleus</i> )
VPC	- wizualne sprawdzenie wartości przewidywanych (ang. <i>visual predictive check</i> )

## I. WSTĘP

Personalizacja dawkowania leku jest podstawą skuteczności i bezpieczeństwa współczesnej farmakoterapii. Widoczne jest to również w przypadku preparatów stosowanych na oddziałach intensywnej terapii (OIT), gdzie utrzymanie adekwatnego poziomu głębokości sedacji i optymalnej analgezji wiąże się ze skróceniem pobytu pacjenta w szpitalu, zmniejszeniem ryzyka powikłań, a także poprawą ogólnego rokowania chorego. Wyrazem postępu w tej dziedzinie jest coraz powszechniejsze stosowanie skali monitorowania głębokości sedacji w codziennej praktyce klinicznej oraz rosnąca ilość populacyjnych badań farmakokinetyczno-farmakodynamicznych leków w różnych grupach pacjentów. Wyniki analiz populacyjnych niejednokrotnie przyczyniły się do korekty ogólnie przyjętych schematów dawkowania, a nawet zmieniały pozycję danego leku w zaleceniach dotyczących farmakoterapii różnych jednostek chorobowych.

Zdecydowana większość badań nad farmakokinetyką i farmakodynamiką leków prowadzona jest wśród pacjentów dorosłych, a grupą wiekową, gdzie jest ich najmniej są dzieci, a zwłaszcza noworodki i niemowlęta. Na oddziałach intensywnej terapii pediatrycznej, ze względu na niedobór odpowiednich badań klinicznych, aż 40% do 80% leków stosowanych jest poza wskazaniami rejestracyjnymi. Skutkiem tego jest brak opracowanych dla najmłodszych pacjentów, optymalnych schematów dawkowania i zaleceń terapeutycznych, co niekiedy może prowadzić do poważnych działań niepożądanych.

Deksmedetomidyna jest nowym lekiem z grupy selektywnych agonistów receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych, pierwszy raz zarejestrowanym w roku 1999 na terenie USA pod nazwą Precedex®, a od 2011 roku dostępnym w Europie jako Dexdor®. Ze względu na wciąż niewielką liczbę opublikowanych badań nad farmakokinetyką przedłużonego wlewu deksmedetomidyny u pacjentów OIT, zwłaszcza u dzieci, gdzie stosowana jest poza wskazaniami rejestracyjnymi, istnieją różne ograniczenia, dotyczące dopuszczalnego zakresu dawek i długości ciągłego podawania leku.

W warunkach oddziału intensywnej terapii, ciężki stan zdrowia pacjentów, współistnienie wielu jednostek chorobowych, a także częsta politerapia, przyczyniać się mogą do dużego zróżnicowania osobniczego w obserwowanych stężeniach leku i odpowiedzi farmakologicznej. W piśmiennictwie naukowym coraz częściej poruszonym zagadnieniem jest również ryzyko zaburzeń fizjologicznego rytmu okołodobowego, związanego z cyklem

dzień/noc oraz wzajemne oddziaływanie chronobiologii i anestezji. Problemem mogą być także zakłócenia snu oraz rozwijająca się tolerancja na leki.

Ostatnie zalecenia dotyczące sedacji pacjentów na OIT opowiadają się za lekami niebenzodiazepinowymi, takimi jak deksmedetomidyna i propofol, które charakteryzują się lepszym profilem działania niż leki z grupy benzodiazepin. Deksmetomidyna jest lekiem, którego szczególną zaletą jest możliwość wywołania i kontrolowania płytkiej sedacji, a w porównaniu do leków benzodiazepinowych, jej stosowanie wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia delirium.

## II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

### 1. Sedacja na oddziale intensywnej terapii (OIT)

Sedacja polega na obniżeniu aktywności ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszając w ten sposób świadomość pacjenta. [1] Wyróżnia się 3 typy sedacji:

*Sedacja minimalna (anksjoliza)*: pacjent może odczuwać pewne zaburzenia poznawcze, lecz reaguje na polecenia słowne, nie wykazuje depresji układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

*Sedacja umiarkowana*: pacjent odczuwa utratę świadomości, jednak może samoistnie lub w wyniku lekkiej stymulacji czuciowej odpowiednio reagować na polecenia słowne, jest również w stanie samodzielnie oddychać nie wykazując depresji układu sercowo-naczyniowego.

*Sedacja głęboka*: pacjent znajduje się w stanie głębokiego snu, lecz reaguje po wielokrotnej lub bolesnej stymulacji, może wymagać wspomagania oddychania i wentylacji, zwykle bez depresji układu krążenia. [1]

Sedacja na oddziale intensywnej terapii (OIT) dotyczy średnio 42-72% pacjentów i jest nieodłączną częścią opieki medycznej. [2] Jej zastosowanie wiąże się z zapewnieniem komfortu i bezpieczeństwa chorego przez obniżenie związanego ze stanem zdrowia lęku, pobudzenia i niepokoju, które często utrudniają rekonwalescencję. Warunki panujące na OIT, tj. hałas, dźwięki wydawane przez urządzenia monitorujące oraz odgłosy codziennej pracy personelu medycznego nie sprzyjają poczuciu bezpieczeństwa i uspokojenia, co wydaje się być podstawowym problemem dyskomfortu odczuwanego przez pacjentów.

Nadmierna aktywność układu współczulnego - zwiększona aktywność katecholamin, zwiększone zużycie tlenu, tachykardia, zaburzenia w krzepnięciu krwi, zwiększony metabolizm czy immunosupresja są wynikiem niepokoju i stresu u pacjenta. Optymalna sedacja pozwala na zredukowanie ryzyka komplikacji związanych z odpowiedzią organizmu na przeżyty uraz oraz przyczynia się do łagodniejszego przebiegu leczenia na OIT, polepszając stan psychiczny chorego. [3]

Celem sedacji jest obniżenie niepokoju i stresu, zredukowanie bólu, eliminacja duszności, zaindukowanie snu, zapobieganie samookaleczeniom, regulacja oddechu, zmniejszenie

zapotrzebowania organów wewnętrznych na tlen, wyrównanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz zapobieganie napadom padaczkowym, a w przypadku pacjentów, u których zastosowano środki zwiotczające mięśnie, umyślne wprowadzenie w stan nieświadomości. [4]

Obecnym trendem w sedacji pacjentów OIT jest odejście od głębokiego stanu uśpienia i utrzymanie bardziej świadomego i płytkiego snu. Badania pokazują, że optymalna głębokość sedacji osiągnięta jest tylko u 60% pacjentów, a częściej spotykana jest sedacja zbyt głęboka niż za płytka. [5] Istnieją doniesienia, że nadmierna sedacja, nawet przez krótki okres czasu, może prowadzić do przedłużenia mechanicznej wentylacji, wydłużenia pobytu na OIT, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia delirium oraz zwiększenia ryzyka śmiertelności. [4]

Wg najnowszych wytycznych *Society of Critical Care Medicine* [6] dotyczących postępowania z bólem, niepokojem i delirium występującym u dorosłych pacjentów OIT, głębokość sedacji powinna być dobierana w taki sposób aby utrzymać jej jak najniższy poziom, z wyjątkiem sytuacji gdy niezbędne jest zastosowanie sedacji głębokiej. Idealny poziom sedacji jest więc opisywany jako stan, w którym pacjent śpi, ale reaguje na bodźce zewnętrzne, przydatne jest zatem stosowanie metod wspomagających minimalizację sedacji takich jak przerywanie sedacji w ciągu dnia, stosowanie protokołów sedacji bazujących na skalach sedacji, czy podejście skupiające się na kontroli bólu i delirium unikając równocześnie usypiania pacjenta. Stosowanie protokołów sedacji pozwala wybrać odpowiedni środek uspokajający, a wraz z oceną skali sedacji pozwala kontrolować jej głębokość i pomaga w dostosowaniu planu leczenia do stanu klinicznego chorego. Przerywanie sedacji w ciągu dnia, tzw. metoda DSI (ang. *daily sedation interruption*) polega na zbadaniu samodzielnych funkcji oddechowych pacjenta poprzez zahamowanie podaży środka uspokajającego i ocenę, czy jego dalsze stosowanie jest nadal wymagane. Wszystkie te zabiegi mają na celu zmniejszenie częstości występowania respiratorowego zapalenia płuc, skrócenie czasu stosowania mechanicznej wentylacji i pobytu na OIT, minimalizację zużycia środków sedacyjnych i tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Po mimo tego, iż większość pacjentów nie wymaga stosowania głębokiej sedacji, a jej lżejsza forma sprzyja poprawie stanu zdrowia, istnieją obawy co do bezpieczeństwa stosowania tych technik i przeświadczenie, że brak głębokiej sedacji u osoby przebywającej na OIT może wywołać długoterminowe problemy natury psychologicznej. Z drugiej strony jednak, samo stosowanie leków sedacyjnych, w szczególności lorazepamu oraz długo trwająca sedacja

wiąże się z wystąpieniem stresu pourazowego i depresji. Co więcej pacjenci, którzy posiadają wspomnienia z pobytu na OIT wykazują mniejsze zaburzenia funkcji poznawczych niż osoby z całkowitą amnezją, co świadczy o tym, iż głęboka sedacja może długoterminowo wywoływać zaburzenia psychologiczne i poznawcze. [3-7]

### 1.1. Monitorowanie sedacji

Planując sedację, należy zwrócić uwagę na rodzaj i ciężkość stanu klinicznego pacjenta, współistniejące jednostki chorobowe i stosowane leki oraz osobnicze czynniki psychologiczne. Dla uzyskania optymalnego poziomu sedacji ważne jest indywidualne podejście i spersonalizowane leczenie, gdyż jej nieodpowiedni dobór może pogorszyć stan zdrowia, obniżyć skuteczność zastosowanej terapii i powodować długotrwałe, negatywne następstwa neurologiczne. Zbyt płytka sedacja wiąże się z ryzykiem nieodpowiedniej wentylacji, nadciśnienia, tachykardii, a także nasilenia stresu pacjenta w związku z przebywaniem na OIT. Zbyt silna natomiast może indukować zaburzenia hemodynamiczne, wydłużać okres mechanicznej wentylacji oraz zwiększać ryzyko dysfunkcji neurologicznych, co w ostateczności wpływa na przedłużenie czasu pobytu na OIT i wydłuża całą hospitalizację, a także zwiększa ryzyko zgonu pacjenta. [8-9]

Biorąc pod uwagę powyższe, jednym z najważniejszych aspektów prowadzenia sedacji na OIT jest jej monitorowanie w celu zapewnienia odpowiedniej głębokości. Jakość sedacji wyrażana jest w procentach i jest to stosunek ilości godzin trwania odpowiednio dobranej sedacji do ilości godzin trwania sedacji ogółem, a jej akceptowalna wartość powinna wynosić powyżej 85%. [9]

Regularna ocena poziomu sedacji pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii umożliwia osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego poprzez dostosowanie odpowiedniej, indywidualnej dawki leku, obniżenie zużycia środków sedacyjnych oraz skrócenie czasu wentylacji mechanicznej. Prawidłowo dobrana sedacja poprawia samopoczucie pacjenta oraz przyspiesza jego rekonwalescencję. [2]

Niestety, w związku z istnieniem wielu czynników, które wpływają na głębokość sedacji, nie istnieje tzw. złoty standard, dzięki któremu jej prowadzenie byłoby łatwym zadaniem. Modulowanie poziomu sedacji w oparciu o jednostkowe cechy kliniczne danego pacjenta, takie jak stopień niewydolności oddechowej, czy stan hemodynamiczny wydaje się być

najlepszym rozwiązaniem i obecnie stosowanym standardem. Każdy chory powinien mieć ustalony cel sedacji, a jej ocena powinna być wykonywana w regularnych odstępach czasu przy użyciu odpowiednich narzędzi monitorowania oraz każdorazowo dostosowywana w zależności do zmiany stanu zdrowia. [5]

Istnieją dwa rodzaje metod monitorowania sedacji: ocena obiektywna i subiektywna.

### *Ocena obiektywna*

Metody obiektywne oceny głębokości sedacji mają największe zastosowanie w monitorowaniu znieczulenia podczas przeprowadzania operacji. Ze względu na złożoność ich interpretacji, niekiedy małą czułość i obecność wielu czynników zakłócających ich zapis, na oddziałach intensywnej terapii ich użycie jest znikome i ogranicza się do wyjątkowych sytuacji, kiedy subiektywne skale sedacji nie mogą być wykorzystane. Dotyczy to np. pacjentów dotkniętych dysfunkcjami neurologicznymi lub mięśniowymi, dysfunkcją wielonarządową, czy blokadą nerwowo-mięśniową.

Do metod obiektywnej oceny sedacji należą: pomiar stężenia leku we krwi, elektromiografia mięśnia czołowego, badanie kurczliwości dolnego odcinka przełyku, elektroencefalografia ciągła (CEEG), monitorowanie funkcji mózgowych (CFM), indeks bispektralny (BIS), słuchowe potencjały wywołane (AEP) oraz indeks narcotrend. [9-10]

### *Ocena subiektywna – skale sedacji*

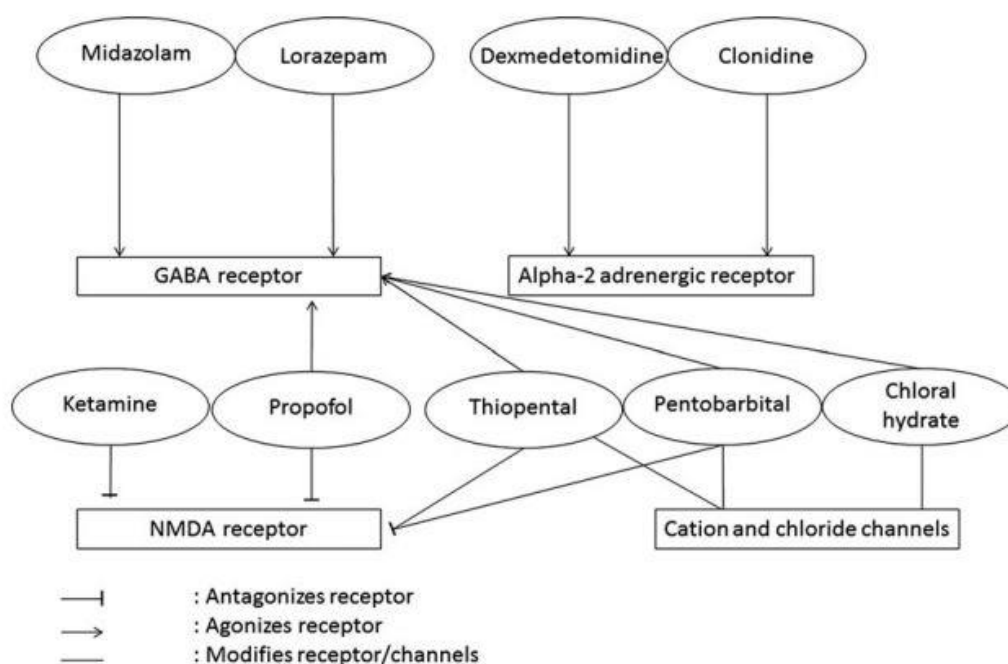
Na oddziałach intensywnej terapii, największe zastosowanie w monitorowaniu sedacji pacjenta ma ocena subiektywna. Kliniczna obserwacja chorego przez lekarza/pielęgniarkę, pozwala ocenić jego stan po przez skalę sedacji, na podstawie punktacji przydzielanej w odpowiedniej kategorii, gdzie każdy punkt opisuje odpowiedź na zadawane bodźce.

Doniesienia literaturowe wskazują na istnienie ponad 30 różnych skali sedacji, natomiast tylko niewielka ich liczba została odpowiednio zwalidowana, aby mogła służyć jako wiarygodne źródło oceny i stanowić podstawę korekty dawkowania leków. Skala Ramsey'a oraz Skala Comfort okazują się być najlepiej zwalidowanymi i tym samym najczęściej stosowanymi na OIT. Do innych należą: skala Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*, GCS), skala sedacji wg Palma i Cook'a, skala SAS (ang. *Sedation Agitation Scale*), czy skala RASS (ang. *Richmond Agitation / Sedation Scale*). [9-10]

## 1.2. Leki stosowane w sedacji

Idealny dla warunków OIT lek sedacyjny powinien charakteryzować się niską ceną, minimalnym wpływem na hemodynamikę i depresję układu oddechowego, brakiem interakcji z innymi lekami, rozkładem do nieaktywnych metabolitów, brakiem właściwości toksycznych, krótkim okresem półtrwania i szybką eliminacją. Niestety, nie istnieje lek spełniający wszystkie te wymagania, dlatego przy jego wyborze, należy kierować się wskazaniami klinicznymi i pożądanym efektem terapeutycznym. [2]

Najpopularniejszymi lekami sedacyjnymi stosowanymi na OIT są agoniści receptora GABA propofol i benzodiazepiny oraz coraz bardziej popularny agonista receptora  $\alpha_2$  adrenergicznego – deksmedetomidyna. Słabnące znaczenie natomiast ma użycie klonidyny, ketaminy, czy anestetyków wziewnych, które wdrażane są tylko wspomagająco (ryc. 1). [2]



**Ryc. 1** Punkty uchwytu działania większości powszechnie stosowanych leków sedacyjnych na oddziale intensywnej terapii. [11]

Środki sedacyjne mogą być podawane w pojedynczych bolusach lub w postaci ciągłego wlewu. Zaletą infuzji ciągłej jest łatwość dostosowania stałej i pożądanej dawki leku, a jego farmakokinetyka i stężenie w osoczu wykazują mniejszą zmienność. [2]

Najnowsze badania wskazują, że w porównaniu do benzodiazepin, stosowanie niebenzodiazepinowych środków sedacyjnych tj. propofolu czy deksmedetomidyny, związane



jest ze skróceniem czasu mechanicznej wentylacji i tym samym pobytu pacjenta na OIT. Obecnie zatem zaleca się ograniczenie stosowania benzodiazepin, takich jak lorazepam czy midazolam na rzecz niebenzodiazepinowych leków sedacyjnych. [12]

### 1.3. Powikłania sedacji

Adekwatna sedacja na oddziale intensywnej terapii ułatwia opiekę nad pacjentem i poprawia jego bezpieczeństwo, jednakże nie pozostaje bez negatywnych, krótko- i długoterminowych skutków ubocznych. Powikłania obserwuje się przede wszystkim u pacjentów, u których stosowano zbyt długą, czy też zbyt głęboką sedację. [3, 13]

#### *Tolerancja i zespół odstawienny*

Następstwem długotrwałego stosowania niektórych leków może być rozwinięcie tolerancji, uzależnienia i pojawienie się zespołu odstawiennego. Tolerancja leku jest to obniżenie jego efektu terapeutycznego przy stosowaniu tych samych dawek w długo trwającej terapii. Jedną z metod jej zapobiegania jest stosowanie mniejszych dawek leku przez krótszy czas, a kiedy ciągle zwiększanie dawki nie przynosi oczekiwanego efektu terapeutycznego, lek należy zmienić. [13]

Zespół odstawienny, pojawiający się po gwałtownym zaprzestaniu długotrwałego wlewu środków sedacyjnych, głównie benzodiazepin, jest jednym z poważnych powikłań sedacji. Dotyka on od 34% do 70% pacjentów sedowanych i/lub przyjmujących środki analgetyczne, prowadząc do zwiększenia zachorowalności, przedłużenia pobytu na oddziale, czy zmian psychologicznych. Aby zapobiec wystąpieniu takiego zdarzenia, środki anestetyczne i analgetyczne należy wycofywać stopniowo. [5] Do objawów zespołu odstawiennego należą: nadpobudliwość nerwowa, nadmierna aktywność układu współczulnego, a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Jako że objawy te nie są specyficzne i często mylone są z następstwami innych schorzeń występujących na OIT, zespół odstawienny może zostać nie zauważony i nie zdiagnozowany. Do czynników ryzyka mogących wpłynąć na rozwój tego syndromu zaliczyć można długość terapii (powyżej 5 dni), całkowitą ilość przyjętej dawki leku, zbyt szybką redukcję dawki lub nagłe odstawienie leku. Gdy nie jest możliwe uniknięcie długotrwałego podawania leku, szczególną uwagę należy zwrócić na powolne jego wycofywanie, poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. [13]

Leki sedacyjne oraz analgetyczne, których mechanizm działania angażuje receptory GABA lub NMDA są odpowiedzialne ponadto za neurotoksyczność wywołaną lekami anestetycznymi (ang. *anesthetic-induced developmental neurotoxicity*, AIDN) obejmującą neuroapoptozę, oligocytozę, zmiany w budowie synaps oraz zahamowanie neurogenezy. [13]

### *Zaburzenia snu i wpływ na rytmy biologiczne*

Ponad 60% pacjentów OIT zgłasza problemy związane ze snem, które przejawiają się przerywaniem jego ciągłości oraz skróceniem lub brakiem fazy REM i fazy snu głębokiego, szczególnie istotnych dla regeneracji organizmu. Zakłócenia cyklu sen-czuwanie wiążą się ze zmianami rytmów okołodobowych i zaburzeniami funkcji poznawczych, co prowadzić może do osłabienia rekonwalescencji, a także przyczyniać się do zwiększenia śmiertelności. [14-15]

Jednym z ważniejszych czynników wpływających na sen pacjentów OIT jest samo otoczenie. Oddział intensywnej opieki charakteryzuje się gwarным i chaotycznym środowiskiem, którego odgłosy odpowiadają za ok. 30% przypadków przebudzeń. Otoczenie najczęściej zaburza sen poprzez hałas, temperaturę, czynności pielęgnacyjne personelu, mechaniczną wentylację pacjenta oraz ekspozycję na światło w porze nocnej, które wpływa na wahania poziomu melatoniny. Najnowsze wytyczne *Society of Critical Care Medicine* [6] dotyczące postępowania z bólem, niepokojem i delirium występującym u dorosłych pacjentów OIT, duży nacisk kładą na zachowanie tzw. higieny snu pacjentów. Dotyczy ona minimalizacji hałasu, wyłączania oświetlenia, czy zaprzestania wszelkiej aktywności personelu medycznego w porze nocnej. Na zaburzenie snu pacjentów wpływać mogą także podawane leki i sama choroba oraz związane z nią endogenne procesy zachodzące w organizmie jak odpowiedź systemu immunologicznego, czy ból oraz dyskomfort uniemożliwiający spokojny sen. [14]

Każdy biologiczny proces w organizmie, który powtarza się w ciągu około 24 godzin i utrzymuje ten rytm pod nieobecność bodźców zewnętrznych określany jest jako rytm okołodobowy. Jego ciągłość zależy od wielu czynników zewnętrznych, które wywołują zmiany w stężeniu substancji endogennych adekwatnie do danego czasu w 24 godzinnym rytmie okołodobowym. To dostosowywanie się organizmu jest jego rytmem biologicznym, a czynnikiem egzogennym, mającym największe znaczenie w jego regulacji jest światło słoneczne. [15] Od rytmów okołodobowych zależy m.in. stężenie melatoniny i kortyzolu, wartości tętna, ciśnienia krwi oraz temperatury ciała. Głównym miejscem regulacji rytmów biologicznych w organizmie są jądra nadskrzyżowaniowe zlokalizowane w podwzgórzu, które mają zdolność do synchronizacji przez światło i pozwalają organizmowi adaptować się

do zmieniających się naturalnych warunków świetlnych. Uszkodzenie mózgu czy analgesja mogą wpływać na zmiany w rytmach dobowych i przez to na zmiany w funkcjonowaniu układu endokrynnego oraz krwionośnego. Paul i Lemmer [16] w swoim badaniu obejmującym pacjentów oddziału intensywnej terapii, u których występowały lub nie uszkodzenia mózgu, oceniali wpływ pory dnia na parametry takie jak ciśnienie krwi, tętno, poziom kortyzolu i melatoniny. Okazało się, że wewnętrzne rytmy biologiczne krytycznie chorych i poddawanych analgesji pacjentów są mocno zaburzone, ulegają desynchronizacji, a w niektórych przypadkach nawet zniesieniu. [15] Przestrzeganie higieny snu oraz podejście skupiające się na szybkim przywróceniu pacjenta do mobilności należą do jednych z głównych rekomendacji *Society of Critical Care Medicine* [6], takie postępowanie może być bowiem pomocne w utrzymaniu prawidłowych rytmów okołodobowych u pacjentów OIT.

Niezwykle ważne jest zatem zapewnienie snu o odpowiedniej długości oraz jakości. Jego brak skutkować może wystąpieniem podobnych objawów do delirium, obejmujących dezorientowanie, osłabienie zdolności umysłowej, czy zaburzenia funkcji poznawczych. Nie jest jednak do końca wyjaśnione, czy wymienione objawy są przyczyną czy też konsekwencją zaburzeń chronobiologicznych, bądź też współwystępują z delirium. [14]

### *Delirium*

Delirium jest objawem obserwowanym nawet u 80% pacjentów OIT, a jego wystąpienie wiąże się z wydłużeniem pobytu na oddziale i zwiększeniem śmiertelności. Patogeneza delirium nie jest do końca znana, ale uważa się, że jego etiologia ma związek z zaburzeniami snu oraz przyjmowanymi lekami i akumulacją szkodliwych metabolitów. Inne hipotezy zakładają wpływ zmian zapalnych, zaburzenia metabolizmu tlenowego, czy zmiany w przewodzeniu neurotransmiterów. [3] Do czynników ryzyka wystąpienia delirium u dorosłych należą: stosowanie leków z grupy benzodiazepin, unieruchomienie pacjenta, długi czas pobytu na OIT, zaburzenia rytmów dobowych, infekcja, a także świadomość pacjenta o odizolowaniu od rodziny i podłączeniu do aparatury medycznej. [5]

Towarzysząca delirium ciężka dysfunkcja mózgu charakteryzuje się zmianami w stanie psychicznym pacjenta oraz jego zachowaniu, a do głównych jej objawów należą rozproszenie uwagi i świadomości oraz towarzyszące im zaburzenia funkcji poznawczych (pamięci, orientacji, wymowy, percepcji). Delirium może mieć charakter hipoaktywny (apatia, spowolnienie mowy, letarg), hiperaktywny (niepokój, wahania emocjonalne, halucynacje) lub

mieszany i wiąże się z pogorszeniem rokowań pacjenta, wydłużeniem pobytu na oddziale, pogłębieniem zaburzeń funkcji poznawczych oraz zwiększeniem śmiertelności. Częstość jego występowania na OIT u osób dorosłych waha się między 45% i 87%, a u dzieci między 4% i 29%, dlatego aby zapobiec jego pogłębieniu bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie. [5]

## 2. Deksmetomidyna

Deksmetomidyna (DEX) jest wysoce selektywnym agonistą receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych wykazującym zależne od dawki działanie uspokajające, przeciwłękowe oraz przeciwbólowe. Pierwsza rejestracja leku miała miejsce w USA w 1999 roku (Precedex®; Hospira, Lake Forrest, IL, USA). Początkowo wskazaniem do stosowania deksmedetomidyny była sedacja dorosłych pacjentów wentylowanych mechanicznie, trwająca nie dłużej niż 24 godziny. W 2008 roku wskazania rozszerzono o sedację pacjentów niezaintubowanych, przed oraz w trakcie operacji, czy też wykonywania innych procedur. W Unii Europejskiej deksmedetomidynę zarejestrowano w 2011 roku, jako środek sedacyjny dla dorosłych pacjentów wymagających sedacji na poziomie pozwalającym na stymulację werbalną (poziom 0 do -3 w skali RASS) (Dexdor®; Orion Corporation, Espoo, Finland). [17]

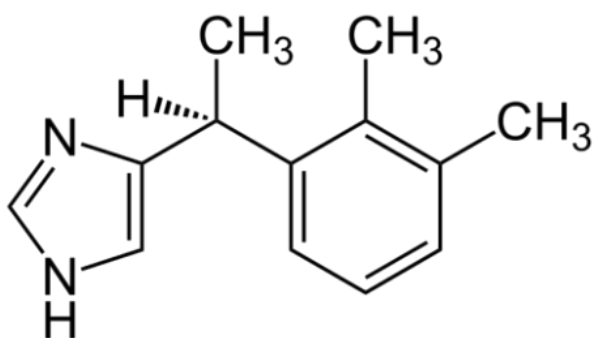
Niezwykłą zaletą deksmedetomidyny jest to, że wywołuje ona dość lekką sedację, co razem z minimalnym wpływem na depresję układu oddechowego czyni z niej lek przydatny przy nieinwazyjnych zabiegach oraz w sedacji pacjentów na oddziale intensywnej terapii. Ponadto deksmedetomidyna zmniejsza uczucie zdenerwowania, przez co tworzy stabilne środowisko hemodynamiczne przed różnymi stresującymi procedurami medycznymi, czy przy indukowaniu anestezji. [17]

### 2.1. Struktura i właściwości fizykochemiczne

Deksmetomidyna zgodnie z nomenklaturą IUPAC jest to 4-((1S)-1-(2,3-dimetylofenylo)etyl)-1H-imidazol. [18]

Sumaryczny wzór:  $C_{13}H_{16}N_2$

Wzór strukturalny:



Rozpuszczalność w wodzie: dobrze rozpuszczalna w wodzie

LogP: 2.8

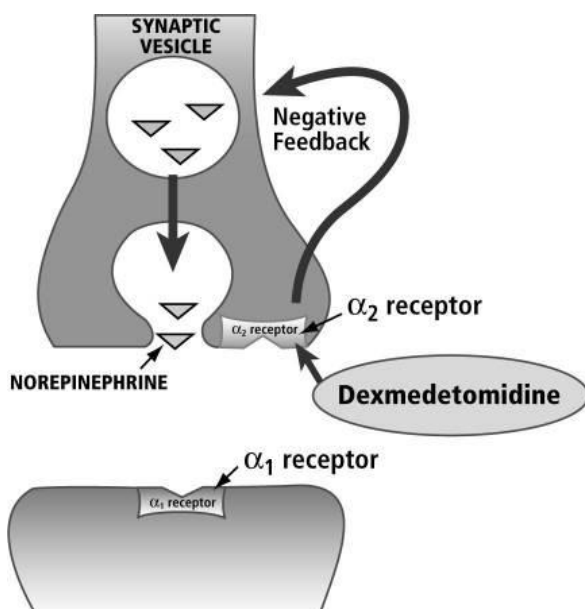
pKa: 7.1

Deksmedetomidyna jest dekstro enancjomerem medetomidyny, stosowanej jako środek sedacyjny i analgetyczny w weterynarii. [17] W dostępnych na rynku preparatach występuje w postaci chlorowodoru.

## 2.2. Mechanizm działania i działanie farmakologiczne

### 2.2.1. Mechanizm działania

Działanie sedacyjne, analgetyczne i sympatolityczne deksmedetomidyny opiera się na agonistycznym wpływie na presynaptyczne i postsynaptyczne receptory  $\alpha_2$  adrenergiczne (ryc. 2). [19] Najbardziej istotny klinicznie jest wpływ na receptory presynaptyczne, ponieważ ich aktywacja moduluje sprzężenie zwrotne ujemne, regulujące wydzielanie noradrenaliny i ATP. [20]



**Ryc. 2** Mechanizm oddziaływania deksmedetomidyny na receptor  $\alpha_2$  adrenergiczny. [19]

Rozróżniamy trzy typy receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych:  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$ , i  $\alpha_2C$ . Występują one w centralnym oraz obwodowym układzie nerwowym w zwojach autonomicznych zarówno po stronie pre- jak i post- synaptycznej [20]. Można je znaleźć także w płytkach krwi,

w naczyniach krwionośnych i wielu organach, m.in. w wątrobie, trzustce, nerkach i gałce ocznej. W zależności od lokalizacji receptora, odpowiedź farmakologiczna na jego aktywację jest różna. [19] Receptor  $\alpha 2A$  odpowiedzialny jest za działanie sedacyjne i przeciwbólowe oraz za rozszerzenie naczyń krwionośnych. Receptor  $\alpha 2B$  jest odpowiedzialny za działanie zwężające naczynia krwionośne, a receptor  $\alpha 2C$  moduluje m.in. przekaznictwo dopaminergiczne i hipotermię. [21] Pomimo tego, iż agoniści receptorów  $\alpha 2$  adrenergicznych nie wykazują wyraźnej selektywności w stosunku do poszczególnych podtypów receptorów i ich działanie farmakologiczne wynika z interakcji ze wszystkimi trzema, u deksmedetomidyny zauważyć można większe powinowactwo w stosunku do receptorów  $\alpha 2A$  i  $\alpha 2C$ . [22]

W porównaniu z klonidyną (od wielu lat stosowanym  $\alpha 2$  agonistą), deksmedetomidyna wykazuje ponad 7 do 8 razy większą selektywność w stosunku do receptorów  $\alpha 2$  adrenergicznych. Stosunek powinowactwa  $\alpha 2$  do  $\alpha 1$ , w przypadku deksmedetomidyny wynosi 1620:1, a w przypadku klonidyny 220:1. [17] Selektywność ta zauważalna jest podczas wlewu różnych dawek leku. Deksmetomidyna podawana podczas powolnej infuzji małych do średnich dawek (10-300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) wykazuje dużą selektywność w stosunku do receptorów  $\alpha 2$  adrenergicznych. Większe dawki (>1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) lub szybkie tempo wlewu mniejszych dawek powodują, iż deksmedetomidyna wykazuje aktywność zarówno  $\alpha 2$  jak i  $\alpha 1$  adrenergiczną. [23]

Receptory  $\alpha 2$  adrenergiczne są sprzężone z białkiem G, którego aktywacja reguluje aktywność komórkową, z udziałem przekazników II rzędu lub przez modulację aktywności kanałów. [19] Aktywacja receptora wywołuje zahamowanie działania cykazy adenylanowej, która odpowiada za tworzenie cAMP, głównego przekazywnika II-go rzędu uczestniczącego w wielu procesach katabolicznych komórki. Zmniejszając ilość cAMP w komórce, deksmedetomidyna promuje komórkowe procesy anaboliczne nad katabolicznymi. Równocześnie następuje odpływ jonów potasowych przez kanały potasowe aktywowane jonami wapnia i zahamowanie napływu wapnia do komórki przez kanały wapniowe. Zmiana potencjału błony komórkowej prowadzi do hiperpolaryzacji i w konsekwencji do zahamowania przewodnictwa nerwowego skutkującego spadkiem pobudliwości neuronów w miejscu sinawym pnia mózgu i aktywności noradrenergicznych neuronów zstępujących. [20]

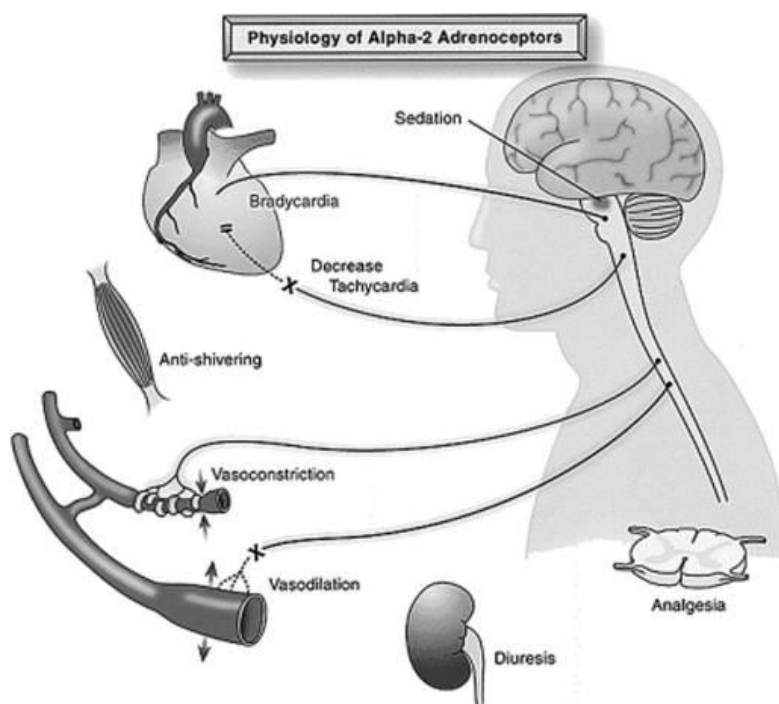
Największe skupisko receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych znajduje się w miejscu sinawym pnia mózgu, ważnym ośrodku modulacji czuwania organizmu. Działanie uspokajające deksmedetomidyny przypisuje się właśnie tej części centralnego układu nerwowego, gdzie przez aktywację receptorów  $\alpha_2A$  adrenergicznych zachodzi hiperpolaryzacja neuronów noradrenergicznych, a co za tym idzie zahamowanie wydzielania noradrenaliny w OUN. [19, 22]

Dzięki swoim właściwościom lipofilnym deksmedetomidyna szybko przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i wiąże się z receptorami  $\alpha_2A$  i  $\alpha_2C$  adrenergicznymi, obecnymi w neuronach powierzchniowych warstwy II rogów tylnych rdzenia kręgowego, wywołując działanie przeciwbólowe. Ich aktywacja powoduje hamowanie wydzielania mediatorów bólowych, głównie substancji P i glutaminy oraz hiperpolaryzację interneuronów rdzeniowych przez aktywację kanałów potasowych zależnych od białka G. Działanie analgetyczne odbywa się więc na dwóch poziomach - zahamowania pobudliwości komórek nerwowych oraz blokady przewodzenia sygnałów przez neurotransmitery. [19, 22]

W regulacji nocyceptywnej bierze udział także miejsce sinawe, które jest początkiem zstępujących neuronów adrenergicznych rdzenia kręgowego, odpowiadających za regulację odpowiedzi nocyceptywnej. W tym obszarze mózgu, system  $\alpha_2$  adrenergiczny oraz opioidergiczny mają wspólny mechanizm efektorowy, którego stymulacja powoduje zmniejszenie pobudliwości neuronów noradrenergicznych stymulowanych przez odpowiedź z obwodowych włókien typu A i C oraz zahamowanie wydzielania ich neurotransmiterów. [19-20]

Ogólnie rzecz biorąc aktywacja receptorów w mózgu i rdzeniu kręgowym hamuje przewodnictwo nerwowe powodując sedację, analgezję, a także spadek ciśnienia krwi i bradykardię. Aktywacja receptorów znajdujących się w innych obszarach organizmu prowadzi natomiast do zmniejszenia ślinotoku, zmniejszenia wydzielania i motoryki układu pokarmowego, skurczu naczyń krwionośnych i innych mięśni gładkich, zmniejszenia wydzielania reniny, zwiększenia filtracji kłębuszkowej oraz sekrecji sodu i wody w nerkach, zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz spadku wydzielania insuliny przez trzustkę (ryc. 3). [19]





**Ryc. 3** Odpowiedź organizmu na aktywację receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych. [19]

W swojej budowie chemicznej deksmedetomidyna posiada pierścień imidazolowy, co umożliwia jej wiązanie z receptorami imidazolowymi i wyjaśnia niektóre, inne niż  $\alpha_2$  agonistyczne efekty działania. Wpływ na receptory imidazolowe typu 1 uwidacznia się w regulacji ciśnienia krwi oraz efekcie antyarytmicznym, podczas gdy działanie na receptory imidazolowe typu 2 może tłumaczyć działanie neuroprotekcyjne i efekt poprawy pamięci. [21]

Mimo, że deksmedetomidyna w dawkach terapeutycznych nie wpływa na wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), przy długich jej wlewach w wysokich dawkach, można zauważyć obniżenie odpowiedzi kortyzolu na ACTH. Podobny efekt zahamowania steroidogenezy widoczny jest podczas podawania wlewu etomidatu, który również w budowie chemicznej posiada pierścień imidazolowy. [19]

Efekt działania deksmedetomidyny zależy jest od dawki i odwracalny jest przez podanie selektywnego  $\alpha_2$  antagonisty, np. atipamezolu, leku zarejestrowanego w weterynarii. [20] Odwraca on spowodowany przez deksmedetomidynę spadek tętna i ciśnienia krwi, a w wysokich dawkach hamuje także sedację. [17]

### 2.2.2. Działanie farmakologiczne

#### *Efekt sedacyjny*

Deksmedetomidyna wywołuje sedację podobną do naturalnego snu w fazie NREM, o czym świadczy zbliżony zapis EEG, podobny przepływ krwi w mózgu, czy obserwowana czynność układu oddechowego. [24] Działając na pre- i postsynaptyczne  $\alpha_2$  receptory w miejscu sinawym jądra pnia mózgu, wpływa na endogenne ścieżki promocji snu wywołując efekt uspokajający i hipnotyczny. [17, 20]

Jakość sedacji wywołanej przez deksmedetomidynę różni się od innych leków sedacyjnych, takich jak benzodiazepiny, czy propofol, działających przez receptory GABA. Pacjent poddawany sedacji przy pomocy deksmedetomidyny jest zdolny do współpracy z lekarzem i odpowiada na werbalną stymulację, a przerwanie bodźca powoduje powrót pacjenta w stan snu. Taka „świadoma” sedacja, umożliwiająca odpowiedź pacjenta na bodźce zewnętrzne, widoczna jest przy stężeniu leku we krwi od 0.2 do 0.3 ng/mL, podczas gdy stężenie większe niż 1.9 ng/mL wywołuje sedację głęboką, bez odpowiedzi na stymulację. W porównaniu z innymi lekami sedacyjnymi, jak np. propofol czy midazolam, sedacja deksmedetomidyną prowadzi do skrócenia czasu mechanicznej wentylacji, zmniejszenia epizodów wystąpienia delirium oraz skrócenia samego pobytu na oddziale intensywnej terapii. [17, 24]

#### *Efekt analgetyczny*

$\alpha_2$  agoniści wykazują działanie analgetyczne poprzez wiązanie z receptorami  $\alpha_2$  adrenergicznymi w mózgu i rdzeniu kręgowym. Przewodzenie bodźców jest zahamowane przez hiperpolaryzację interneuronów i zmniejszenie wydzielania transmiterów bólowych, tj. substancji P, czy glutaminy. Deksmedetomidyna w dawkach powszechnie stosowanych nie wykazuje silnego działania przeciwbólowego, a średniej do głębokiej sedacji nie towarzyszy efekt analgetyczny. [17]

#### *Efekt sercowo-naczyniowy (hemodynamiczny)*

Deksmedetomidyna wykazuje zależną od dawki, dwufazową odpowiedź ze strony układu sercowo-naczyniowego. Wysokie stężenie deksmedetomidyny we krwi, pojawiające się np. po podaniu jednorazowej iniekcji, powoduje aktywację receptorów  $\alpha_2B$  w mięśniach gładkich naczyń, prowadząc do skurczu naczyń obwodowych i podwyższenia ciśnienia krwi. Towarzyszy temu szybkie zmniejszenie tętna, prawdopodobnie spowodowane odpowiedzią

z baroreceptorów. Wraz ze zmniejszeniem stężenia deksmedetomidyny we krwi lub po zastosowaniu małych i klinicznie rekomendowanych dawek leku, w wyniku aktywacji receptorów  $\alpha_2A$  w komórkach śródbłónka następuje spadek ciśnienia krwi i osłabienie skurczu naczyń krwionośnych. Skutkuje to zmniejszeniem wydzielania noradrenaliny i tym samym prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Efektem zastosowania deksmedetomidyny może być także bradykardia, spowodowana głównie spadkiem napięcia współczulnego i częściowo odpowiedzią baroreceptorów oraz wzmocnioną aktywnością nerwu błędnego. Aby zapobiec wystąpieniu takiego zjawiska zalecany jest powolny wlew deksmedetomidyny. Zmniejszając dawkę inicjującą lub wydłużając czas jej podania, unikamy pojawienia się wysokich stężeń deksmedetomidyny we krwi, tym samym czyniąc ją bezpiecznym lekiem sedacyjnym, nawet u pacjentów z problemami kardiologicznymi. [17, 20]

### *Wpływ na układ oddechowy*

Efekt oddziaływania deksmedetomidyny na układ oddechowy jest bardzo podobny do tego, który można obserwować w trakcie głębokiej fazy snu. Nawet w wysokich dawkach, deksmedetomidyna nie powoduje depresji układu oddechowego, nie tłumii funkcji oddechowych, nie wpływa także na częstotliwość wentylacji i wymianę gazową, również u pacjentów oddychających samodzielnie. Podobnie jak podczas naturalnego snu, w wyniku sedacji deksmedetomidyną zaobserwowano występowanie naturalnej odpowiedzi organizmu na hiperkapnię przez zwiększenie częstości oddychania. Wraz z wiekiem odpowiedź ta maleje, dlatego starsi pacjenci są bardziej podatni na wystąpienie depresji oddechowej. Przy stosowaniu wysokich dawek deksmedetomidyny nieznacznie zwiększa się częstość wentylacji, która kompensowana jest przez zmniejszenie objętości oddechowej. [17, 25]

Deksmedetomidyna podawana wraz z innymi lekami sedacyjnymi, hipnotycznymi czy analgetycznymi może prowadzić do zwiększenia efektu sedacyjnego i pogłębienia depresji oddechowej czy bezdechu. Z tego względu, w 2015 roku charakterystyka produktu leczniczego Dexdor® została zaktualizowana o informację, że deksmedetomidyna powinna być stosowana na oddziale intensywnej terapii tylko pod nadzorem ciągłego monitorowania czynności serca i układu oddechowego. [17]

### *Wpływ na centralny układ nerwowy*

Deksmedetomidyna powoduje obniżenie mózgowego przepływu krwi i metabolicznego zapotrzebowania mózgu na tlen z nieznacznym obniżeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wykazano także efekt neuroprotekcyny, który polega na zmniejszeniu ilości krążących i obecnych w mózgu katecholamin. Prowadzi to do obniżenia ekscytotoksyczności i polepszenia dopływu tlenu do niedotlenionych tkanek mózgu. Deksmedetomidyna obniża także poziom glutaminy, która może potęgować uszkodzenie mózgu, szczególnie podczas wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego. [22]

Amnezja wywołana przez deksmedetomidynę jest znacznie słabsza niż ta spowodowana przez leki benzodiazepinowe, które odpowiadają za głęboką amnezję następczą. Dopiero stężenie deksmedetomidyny we krwi  $\geq 1.9$  ng/mL skutkować może niepamięcią, jednak bez wywoływania amnezji następczej. [20]

### *Wpływ na układ dokrewny (efekty endokrynne i działanie nerek)*

Deksmedetomidyna powoduje obniżenie stresu np. przed zabiegiem operacyjnym, na drodze aktywacji obwodowych receptorów  $\alpha_2$  i zmniejszenia wydzielania katecholamin. Stosowana podczas krótkich wlewów dożylnych, nie wpływa na hamowanie sterydogenezy. [22] Agoniści  $\alpha_2$  adrenergicznych hamują jednak proces wydzielania reniny w komórkach przykłębuszkowych, stymulowany przez  $\beta$  adrenergiczne receptory. [19]

### *Wpływ na metabolizm*

Deksmedetomidyna, podobnie jak inni  $\alpha_2$  agoniści, hamuje drgawki, prawdopodobnie w wyniku wpływu na receptory  $\alpha_2B$  ośrodka termoregulacji w podwzgórzu. Ta właściwość może być wykorzystana w okresie pooperacyjnym. [20]

### *Ochronny wpływ na organy*

Receptory  $\alpha_2$  adrenergiczne można znaleźć w wielu organach, takich jak wątroba, płuca, nerki, czy mózg. W badaniach na zwierzętach wykazano, że deksmedetomidyna osłabia reakcję zapalną w nerkach oraz zmniejsza objawy zespołu poreperfuzyjnego, spowodowanego niedotlenieniem. [17]

Istnieją także doniesienia o zmniejszeniu epizodów wystąpienia niedotlenienia mięśnia sercowego u pacjentów, u których agonistów receptora  $\alpha_2$  stosowano w okresie

okołooperacyjnym. Spowodowane jest to osłabieniem odpowiedzi układu współczulnego i stabilizacją profilu hemodynamicznego pacjenta. [17, 20]

Neuroprotekcyjne działanie deksmedetomidyny wiąże się z jej wpływem na zwiększenie zapotrzebowania komórek mózgu na tlen podczas wystąpienia jego niedokrwienia, zmniejszenie wydzielania glutamin odpowiedzialnych za uszkodzenie mózgu, obniżenie ilości czynników antyapoptotycznych i blokowanie proapoptotycznych ścieżek w mózgu. Sugeruje się także działanie powodujące obniżenie krążących i obecnych w mózgu katecholamin, ułatwiające tym samym utrzymanie odpowiedniego natlenowania mózgu. Deksmetomidyna ogranicza zatem uszkodzenia tkanki mózgowej spowodowane ogniskowym i globalnym niedokrwieniem mózgu, czy urazem głowy. [21, 25]

### **2.3. Dawkowanie**

Produkt leczniczy Dexdor® (Orion Corporation, Espoo, Finland) dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji o pH 4.5-7.0, którego 1 mL zawiera chlorowodorek deksmedetomidyny w ilości odpowiadającej 100 µg deksmedetomidyny. Ampułkę leku można rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy, płynie Ringera, mannitolu lub 0.9% roztworze chlorku sodu, a stężenie gotowego roztworu powinno wynosić 4 lub 8 µg/mL.

Charakterystyka produktu leczniczego Dexdor® ogranicza stosowanie leku tylko do warunków szpitalnych, gdzie podawany jest on w postaci kontrolowanej infuzji dożyłnej. Dawkowanie u pacjentów zaintubowanych i znieczulonych można rozpocząć od dawki dożyłnej 0.7 µg/kg m.c./h, a w celu osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji dawkę można stopniowo dostosowywać w zakresie 0.2 do 1.4 µg/kg m.c./h w zależności od reakcji pacjenta na lek. Producent nie zaleca stosowania dawki wysycającej, ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych. W przypadku pacjentów, u których nie udało się osiągnąć odpowiedniego poziomu sedacji po zastosowaniu maksymalnej dawki deksmedetomidyny tj. 1.4 µg/kg m.c./h, należy wdrożyć inny środek sedacyjny. Czas stosowania leku nie powinien przekraczać 14 dni.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku. Natomiast ze względu na to, iż deksmedetomidyna metabolizowana jest głównie w wątrobie należy stosować ją ostrożnie u pacjentów

z zaburzeniami funkcjonowania tego organu. Obecnie żadne z zarejestrowanych wskazań leku nie obejmują populacji pediatrycznej (wiek 0-18 lat). [26]

W odróżnieniu od leku Dexdor®, ulotka produktu leczniczego Precedex® (Hospira, Lake Forrest, IL, USA) zawiera informacje o stosowaniu deksmedetomidyny w postaci ciągłej infuzji nie dłużej niż 24 godziny. Wskazania obejmują podtrzymanie sedacji pacjentów oddziału intensywnej terapii, w przedziale dawek od 0.2 do 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c./h oraz sedację proceduralną, gdzie rekomendowane dawki to 0.2 do 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c./h. Wskazania zalecają również stosowanie dawek wysycających, w ilości 0.5 lub 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c., podawanych przez 10 minut przed rozpoczęciem wlewu ciągłego. [27] Wielu lekarzy pomija jednak zastosowanie dawek wysycających przed rozpoczęciem ciągłego wlewu, gdyż często obserwuje się obniżenie lub podwyższenie ciśnienia krwi, rzadko występuje także bradykardia czy zahamowanie zatokowe. Takie działanie farmakologiczne deksmedetomidyny jest wynikiem jej oddziaływania na obwodowe receptory  $\alpha_2$  adrenergiczne. Pominięcie zastosowania dawki wysycającej z jednej strony, zapobiega wystąpieniu negatywnych efektów hemodynamicznych, a z drugiej przedłuża początek działania i czas osiągnięcia przez deksmedetomidynę stanu stacjonarnego. [23-24]

Długotrwałe wlewy deksmedetomidyny na ogół nie wywołują tolerancji na lek oraz zespołu odstawienia, jednak zbyt szybkie przerwanie wlewu może skutkować wzrostem pobudzenia oraz hipertensją. Aby temu zapobiec, należy stopniowo obniżać dawkę leku, aż do zaprzestania wlewu. [24]

Istnieją doniesienia o dożylnym stosowaniu deksmedetomidyny metodą wlewu kontrolowanego stężeniem docelowym – TCI (ang. *target controlled infusion*). TCI wykorzystuje algorytmy oparte na profilu farmakokinetycznym leku i oblicza niezbędną dawkę i szybkość wlewu, konieczną do osiągnięcia i utrzymania pożądanego stężenia terapeutycznego leku w surowicy krwi. Wlew taki podawany jest za pomocą specjalnej pompy, sterowanej mikroprocesorem z algorytmem, opartym na profilu PKPD dostosowanym do wieku pacjenta. System dostarcza pacjentowi wymaganą ilość leku (optymalizowaną w stosunku do wieku, masy ciała i płci), a pompa sama wylicza wielkość dawki indukcyjnej i podtrzymującej. [28]

*Podanie pozanaczyniowe*

Rejestracja deksmedetomidyny obejmuje jedynie postać dożylną leku, liczne badania wskazują jednak na inne, możliwe drogi podania. Podanie doustne wiąże się z bardzo niską biodostępnością leku (16%), natomiast droga donosowa oraz podanie na błonę śluzową jamy ustnej gwarantują biodostępność na poziomie odpowiednio 82% i 84%. Istnieją także doniesienia o domięśniowej, przezskórnej, zewnątrzoponowej oraz dooponowej administracji deksmedetomidyny. [17, 21]

**2.4. Zastosowanie**

W porównaniu do innych leków sedacyjnych, deksmedetomidyna posiada szereg pozytywnych właściwości, które przyczyniły się do szerokiego jej zastosowania (tab. 1). [25]

**Tab. 1** Porównanie deksmedetomidyny z innymi lekami sedacyjnymi. [25]

<b>Efekt</b>	<b>Deksmedetomidyna</b>	<b>Benzodiazepiny</b>	<b>Propofol</b>	<b>Opioidy</b>
Sedacja	√	√	√	√
Analgezyja	√			√
Łagodzenie niepokoju	√	√		
Świadoma sedacja	√			
Brak depresji oddechowej	√			
Kontrola delirium	√			
Ochronny wpływ na organy	√	√		
Właściwości przeciwdrgawkowe	√			
Naśladowanie naturalnego snu	√			

W porównaniu do innych leków sedacyjnych, deksmedetomidyna posiada szereg właściwości, które pozwalają na jej szerokie zastosowanie.

*Okres okołoperacyjny*

Stres związany z operacją i okresem okołoperacyjnym wywołuje aktywację układu współczulnego, objawiającą się zwiększeniem stężenia adrenaliny i noradrenaliny,

podniesieniem ciśnienia krwi i tętna, koagulopatią oraz zaburzeniami termoregulacji. Wszystko to związane jest ze zwiększonym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen i wzrostem ryzyka komplikacji pooperacyjnych. Zmiany hemodynamiczne stwarzają ryzyko niedotlenienia mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów w grupie ryzyka. Agoniści receptora  $\alpha_2$  adrenergicznego stabilizują pacjenta hemodynamicznie podczas operacji oraz w okresie okołoperacyjnym, a także wykazują działanie protekcyjne, tj. chronią przed niedotlenieniem i zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. [19]

W okresie przedoperacyjnym, ze względu na anksjolityczne, sedatywne, analgetyczne i sympatolityczne właściwości deksmedetomidyny, może być ona wykorzystana jako środek pomocniczy w premedykacji, szczególnie u pacjentów podatnych na stres związany z operacją. Zastosowana 15 minut przed operacją, zmniejsza także sercowo-naczyniowe efekty uboczne tj. nadciśnienie i bradykardię. [19-20] Deksmetomidyna znalazła także zastosowanie podczas intubacji fiberoskopowej u przytomnych pacjentów, u których budowa anatomiczna bądź infekcje górnych dróg oddechowych uniemożliwiają tradycyjną intubację. [22]

Deksmetomidyna posiada zdolność obniżania indukowanej stresem, zwiększonej aktywności układu adrenergicznego, tym samym chroni pacjenta przed nadmierną stymulacją ze strony układu sympatycznego. Utrzymuje także stabilny profil sercowo-naczyniowy, tłumi zwiększoną aktywność układu hemodynamicznego, wywołaną zabiegiem operacyjnym oraz osłabia odpowiedź organizmu na intubację i ekstubację. Deksmetomidyna zmniejsza zapotrzebowanie na tlen podczas operacji (do 8%) oraz w czasie pooperacyjnym (do 17%) i znalazła zastosowanie podczas takich zabiegów jak operacje serca, neurochirurgia czy chirurgia bariatryczna. [19-20, 22, 25]

Deksmetomidyna powoduje spotęgowanie efektów działania innych leków sedacyjnych, niezależnie od ich drogi podania. Zastosowanie jej małych dawek w czasie operacji, powoduje spadek zapotrzebowania na pozostałe leki anestetyczne, zmniejszenie epizodów tachykardii oraz ograniczenie incydentów niedotlenienia mięśnia sercowego. Zmniejszając pojemność minutową serca, deksmedetomidyna wpływa na farmakokinetykę dożylnych leków anestetycznych, a hamując metabolizm alfentanylu w wątrobie, wzmacnia jego efekt działania. Deksmetomidyna nie wykazuje wpływu na farmakokinetykę wziewnych anestetyków, jednak zmniejsza zapotrzebowanie na te leki podczas operacji (o ok. 25%).



Zmniejsza również zapotrzebowanie na opioidy w trakcie operacji oraz w okresie pooperacyjnym.

Ze względu na to, iż deksmedetomidyna nie powoduje depresji oddechowej oraz nie wpływa znacząco na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, w odróżnieniu od innych leków, takich jak benzodiazepiny, czy propofol, ekstubacja pacjenta sedowanego deksmedetomidyną nie wymaga przerywania jej wlewu. Co więcej, ułatwia ona przeprowadzenie ekstubacji, pozwalając utrzymać pacjenta w stanie sedacji, ograniczając tym samym stres związany z wykonywanym zabiegiem. Łagodniej przebiega także wybudzenie pacjentów po ciężkich operacjach, zwłaszcza u tych osób, u których poprzednie próby wybudzenia nie powiodły się z powodu występowania zaburzeń krążeniowo-oddechowych. [19, 22, 25]

Deksmedetomidyna zapewnia działanie analgetyczne w okresie pooperacyjnym, zmniejszając zapotrzebowanie na środki przeciwbólowe. Redukuje także występowanie epizodów mdłości i wymiotów pooperacyjnych oraz pomaga w tłumieniu drgawek. [22] Wszystko to sprawia, że deksmedetomidyna przyspiesza wyprowadzenie chorego ze znieczulenia i skraca czas przybywania na oddziale intensywnej terapii. [19]

### *Sedacja na OIT*

Deksmedetomidyna jest idealnym środkiem sedacyjnym stosowanym na oddziale intensywnej terapii, ponieważ wywołuje sedację świadomą, czyli taką podczas której pacjent wykazuje współpracę, tzn. pozostaje świadomy, spokojny i potrafi komunikować swoje potrzeby. Taka komunikacja możliwa jest przy głębokości sedacji od 0 do -3 w skali RASS i przydatna jest np. w celu zgłaszania bólu przez pacjenta. [19-20, 24-25]

Deksmedetomidyna może być bezpiecznie stosowana podczas intubacji i po ekstubacji pacjenta, ponieważ nie wpływa na funkcjonowanie układu oddechowego, a także nie wywołuje niepokoju, co ułatwia wcześniejsze zaprzestanie wentylacji i tym samym pozwala skrócić czas pobytu pacjenta na oddziale. Zastosowana wraz z innymi lekami sedacyjnymi i opioidowymi, redukuje występowanie delirium i agitacji, zmniejsza depresję oddechową i poprawia odpowiedź układu sercowo-naczyniowego. W porównaniu do innych leków sedacyjnych deksmedetomidyna zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe (>50%) i wykazuje większą stabilność hemodynamiczną. Ze względu na korzystny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny, brak aktywnych metabolitów, niskie ryzyko kumulacji, działanie anksjolityczne, sedacyjne oraz analgetyczne bez wywołania depresji

oddechowej, a także brak efektu z odbicia po odstawieniu leku, deksmedetomidyna wydaje się być idealnym środkiem stosowanym w krótkiej sedacji, jako lek alternatywny do propofolu, czy remifentanylu. [20, 23-25]

Istnieje wiele badań wykazujących bezpieczeństwo stosowania deksmedetomidyny w dłuższych wlewach. W badaniu MENDS, porównującym zastosowanie deksmedetomidyny i lorazepamu we wlewach trwających średnio 5 dni wykazano, że pacjenci sedowani deksmedetomidyną charakteryzowali się mniejszą częstością występowania okresów z epizodami delirium lub śpiączki (RASS -4 do -5) oraz większym odsetkiem dni, podczas których sedacja prowadzona była na odpowiednim poziomie głębokości. Nie zaobserwowano natomiast żadnych różnic pomiędzy grupami, które dotyczyłyby czasu trwania mechanicznej wentylacji, długości pobytu na OIT lub śmiertelności. W podgrupie septycznych pacjentów zauważono, że zastosowanie deksmedetomidyny związane było z ogólnym polepszeniem stanu zdrowia, występowaniem większej ilości dni bez delirium i śpiączki, a także zwiększeniem przeżywalności. Kolejne badanie, pod nazwą SEDCOM, porównujące wlewy deksmedetomidyny i midazolamu trwające średnio 3.5 dnia wykazało, że deksmedetomidyna zmniejsza częstość wystąpienia delirium, skraca czas mechanicznej wentylacji i czas potrzebny do ekstubacji oraz ogranicza ilość epizodów tachykardii i nadciśnienia. Między porównywanymi grupami nie wykazano natomiast różnic w śmiertelności pacjentów. [3, 24]

Metaanaliza porównująca kliniczne aspekty stosowania deksmedetomidyny i propofolu wykazuje, że deksmedetomidyna powoduje skrócenie czasu pobytu pacjenta na OIT i zmniejsza ryzyko delirium, lecz jej stosowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka nadciśnienia. Nie zauważono natomiast różnic w długości stosowania mechanicznej wentylacji i śmiertelności na OIT. [29]

Badanie MIDEX (deksmedetomidyna vs. midazolam) i badanie PRODEX (deksmedetomidyna vs. propofol) przeprowadzono u pacjentów wentylowanych mechanicznie przez czas dłuższy niż 24 godziny będących pod wpływem słabej do umiarkowanej sedacji. W pracach tych autorzy wykazali, że deksmedetomidyna w porównaniu do midazolamu skracała czas mechanicznej wentylacji (średnio 123 godziny vs 164 godziny), a w porównaniu z midazolamem i propofolem zmniejszała średni czas potrzebny do ekstubacji. Na uwagę zasługuje również fakt, że w obu tych badaniach pacjenci, którym podawano deksmedetomidynę, charakteryzowali się mniejszą częstością występowania delirium, łatwiej się wybudzali i wykazywali większą zdolność do komunikacji

i kooperacji z personelem medycznym np. w zakresie zgłaszania bólu czy dyskomfortu. Biorąc pod uwagę ilość pacjentów wymagających zastosowania dodatkowego leku sedacyjnego, więcej przypadków zauważono w grupie otrzymującej deksmedetomidynę, niż w grupie otrzymującej propofol. Co więcej, przerwanie podawania leku z powodu braku jego skuteczności, obserwowano częściej u chorych, którym podawano deksmedetomidynę. Pomiędzy deksmedetomidyną, midazolamem i propofolem nie zaobserwowano natomiast różnic w śmiertelności pacjentów, a także w czasie pobytu na oddziale i częstości występowania działań niepożądanych. [3, 24, 30]

Najczęściej dyskutowanymi problemami związanymi z zastosowaniem deksmedetomidyny na OIT są incydenty bradykardii, a także cena leku. W badaniach MENDS, SEDCOM, MIDEX i PRODEX, porównującymi zastosowanie deksmedetomidyny i lorazepamu, midazolamu oraz propofolu najczęstszym działaniem niepożądanym deksmedetomidyny były incydenty bradykardii, jednak nie zauważono wyraźnych różnic pomiędzy badanymi grupami, które dotyczyłyby konieczności wdrożenia dodatkowego leczenia, związanego z jej wystąpieniem. Biorąc pod uwagę koszty hospitalizacji pojedynczego pacjenta, analiza badania SEDCOM wykazała znaczne ich obniżenie podczas leczenia deksmedetomidyną, co związane było ze skróceniem czasu mechanicznej wentylacji i tym samym całego pobytu na OIT. [3]

### *Analgezja*

Aktywując receptory  $\alpha_2$  adrenergiczne w rdzeniu kręgowym, deksmedetomidyna zmniejsza wydzielanie neurotransmiterów bólowych, takich jak substancja P. To działanie wpływa korzystnie na obniżenie zapotrzebowania na opioidy i znajduje zastosowanie w leczeniu silnego bólu neuropatycznego. [25] Niezależnie od drogi podania (np. zewnątrzoponowe, dooponowe, dordzeniowe), deksmedetomidyna przedłuża czas trwania blokady czuciowej (sensorycznej) i ruchowej (motorycznej) lokalnych analgetyków, przez wzmocnienie blokady neuronów centralnych i obwodowych. Przy dodatkowej obecności leków znieczulenia ogólnego, deksmedetomidyna obniża zapotrzebowanie na anestetyki w trakcie operacji, poprawia natlenienie i wydłuża analgezję pooperacyjną. Stosowana jest jako lek wspomagający podczas znieczulenia nerwów obwodowych, odcinkowego znieczulenia żylnego, bólu nowotworowego, czy znieczulenia miejscowego. [22, 25] Istnieją doniesienia o zastosowaniu deksmedetomidyny jako ogólnego znieczulenia dożylnego (częściowo w skojarzeniu z anestetykami miejscowymi) u pacjentów z problemami dróg oddechowych.

W celu wywołania całkowitej anestezji, zastosowano dawki do 10 mg/kg m.c./h, przy których nie zaobserwowano wyraźnego wpływu na depresję układu oddechowego. [20]

### *Inne*

Ze względu na szybki czas działania, łatwe wybudzenie oraz brak wywoływania depresji oddechowej, deksmedetomidyna znalazła zastosowanie jako środek sedacyjny podczas przeprowadzania nieinwazyjnych procedur diagnostycznych, takich jak rezonans magnetyczny, echokardiografia, tomografia komputerowa oraz prostych zabiegów inwazyjnych, tj. kolonoskopii, operacji gałki ocznej, wycięcia migdałów, wkłucia centralnego u noworodków, bronchoskopii, laryngoskopii, czy cewnikowania serca. [20, 22, 25]

Centralne i obwodowe właściwości sympatolityczne deksmedetomidyny pozwoliły na jej zastosowanie jako skutecznego i bezpiecznego środka w celu wywoływania hipotensji kontrolowanej podczas operacji kręgosłupa, operacji laryngologicznych, czy też w chirurgii szczękowo-twarzowej. [25]

Ze względu na to, iż mechanizm działania deksmedetomidyny różni się od powszechnie stosowanych leków sedacyjnych wpływających na receptory GABA, takich jak propofol czy benzodiazepiny, zastosowana jako lek dodatkowy, pozwala obniżyć dawki innych środków sedacyjnych i tym samym zapobiega rozwojowi tolerancji, delirium oraz zmniejsza ryzyko toksyczności. Równocześnie wspomaga leczenie zespołu odstawiennego po terapii opioidami czy benzodiazepinami. [22, 24]

### **2.5. Deksmetomidyna w wybranych grupach pacjentów**

#### *Pacjenci pediatryczni*

Obecnie żadne z zarejestrowanych wskazań deksmedetomidyny nie obejmuje populacji pediatrycznej. W tej grupie chorych lek stosowany jest poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wyniki wielu opublikowanych prac sugerują, że charakteryzuje się ona relatywnie bezpiecznym wpływem na hemodynamikę i układ oddechowy, a także posiada bezpieczny profil farmakodynamiczny u dzieci. W populacji pediatrycznej deksmedetomidyna stosowana jest głównie jako środek pomocniczy w anestezji (ogólnej lub miejscowej) podczas wykonywania operacji oraz innych procedur medycznych oraz jako lek sedacyjny na pediatrycznym oddziale intensywnej terapii. W ostatnich latach popularność deksmedetomidyny ciągle rośnie, obejmując premedykację, leczenie pomocnicze w okresie

okołooperacyjnym, łagodzenie objawów delirium, analgezję oraz leczenie drgawek i zaburzeń hemodynamicznych. Wykorzystywana jest ona także do leczenia zespołu odstawiennego po lekach sedacyjnych, których zastosowanie wiąże się z rozwojem tolerancji jak np. midazolam, opioidy, propofol, czy ketamina. Pomimo wielu opublikowanych badań, dotyczących wykorzystania deksmedetomidyny u dzieci, jej farmakokinetyka i farmakodynamika w tej grupie pacjentów nie jest do końca poznana. [31-32]

### *Pacjenci geriatryczni*

Nie zaobserwowano wyraźnego wpływu wieku pacjentów na farmakokinetykę deksmedetomidyny, niemniej efekt sedacyjny był bardziej zaznaczony. U osób starszych (65 - 78 r.ż.) mniejsze dawki deksmedetomidyny zapewniają sedację na takim samym poziomie, jak podanie wyższych dawek osobom młodszym (45-64 lata). W grupie pacjentów powyżej 65 roku życia zaobserwowano także większą częstość występowania incydentów związanych z bradykardią i obniżeniem ciśnienia krwi, jednak nie wiązało się to z koniecznością korekty dawki. Bardziej zauważalne efekty hemodynamiczne oraz działania niepożądane wymuszają jednak zachowanie większej ostrożności w tej grupie pacjentów. [17]

### *Pacjenci z uszkodzeniem nerek i wątroby*

Deksmedetomidyna ulega metabolizmowi głównie przez wątrobę, dlatego dysfunkcje nerek nie mają wyraźnego wpływu na zmianę jej parametrów farmakokinetycznych. W badaniu porównującym farmakokinetykę deksmedetomidyny między grupą pacjentów zdrowych a grupą pacjentów cierpiących na dysfunkcje nerek zauważono brak różnic w objętości dystrybucji i w wartościach klirensu leku. U pacjentów ze schorzeniami nerek zaobserwowano natomiast zmniejszenie okresu półtrwania fazy eliminacji, dłuższy okazał się także czas sedacji, co mogło mieć związek ze zmniejszonym stężeniem białek w osoczu i tym samym wyższym stężeniem frakcji wolnej leku we krwi. [33]

U pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania wątroby zaobserwowano zmniejszenie wartości klirensu oraz większe stężenie wolnej frakcji deksmedetomidyny we krwi. W badaniach przed-rejestracyjnych firmy Abbott (Precedex®) wykazano, że w zależności od ciężkości uszkodzeń wątroby, zmieniają się średnie wartości klirensu: lekka niewydolność – o 74%, średnia – o 64%, ciężka – o 53%, w stosunku do wartości obserwowanej u pacjentów zdrowych. Średnia wartość okresu półtrwania fazy eliminacji deksmedetomidyny u pacjentów zdrowych wynosiła 2.5 h, wydłużając się do 3.9, 5.4 oraz 7.4 kolejno u osób z lekką, średnią

i ciężką niewydolnością wątroby. Wyniki innych badań wskazują na fakt, iż procent wiązania deksmedetomidyny z białkami osocza u zdrowych pacjentów wynosi 89.8%, natomiast maleje u pacjentów z lekką (87.9%), średnią (86%) oraz ciężką (82%) niewydolnością wątroby. Osoby cierpiące na schorzenia wątroby powinny mieć zatem zmniejszoną dawkę deksmedetomidyny, adekwatnie do zmian w farmakokinetyce leku, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz stopnia niewydolności wątroby. [17]

### **2.6. Interakcje**

Jednoczesne stosowanie deksmedetomidyny z innymi lekami anestetycznymi, sedacyjnymi, czy hipnotycznymi może prowadzić do wzmocnienia efektów ich działania. Ta farmakodynamiczna interakcja wymusza zmniejszenie dawek jednocześnie stosowanych leków i pozwala na obniżenie dawki środków uspokajających o gorszym profilu działań niepożądanych, np. benzodiazepin. [7] Stosowanie deksmedetomidyny w okresie okołoperacyjnym pozwala obniżyć dawkę opioidów, co może wiązać się ze zmniejszeniem objawów nudności pooperacyjnych lub depresji oddechowej. Wzmocnieniu mogą ulec także efekty niepożądane, np. zastosowanie deksmedetomidyny z  $\beta$  blokerami może prowadzić do nasilenia bradykardii i hipotensji, a blokery kanałów wapniowych mogą nasilać wywoływane przez deksmedetomidynę zmiany w tętnie i ciśnieniu krwi. [7, 17, 30]

Do tej pory zanotowano niewiele interakcji deksmedetomidyny związanych z metabolizmem przy udziale cytochromu P450. Jedną z nich jest czterokrotny wzrost stężenia leku takrolimus po zastosowaniu go jednocześnie z deksmedetomidyną, co wydaje się mieć związek z hamowaniem CYP3A4. W innym badaniu, w grupie ochotników z zaburzeniami napadowymi, przyjmującymi leki przeciwdrgawkowe o właściwościach indukujących enzymy, zaobserwowano wzrost wartości klirensu deksmedetomidyny o 43% w porównaniu do grupy kontrolnej. Istnieje jednak konieczność prowadzenia dalszych badań, które oceniłyby wpływ deksmedetomidyny na CYP3A4 lub inne izoformy cytochromu P450 oraz istotność kliniczną tych interakcji. [17]

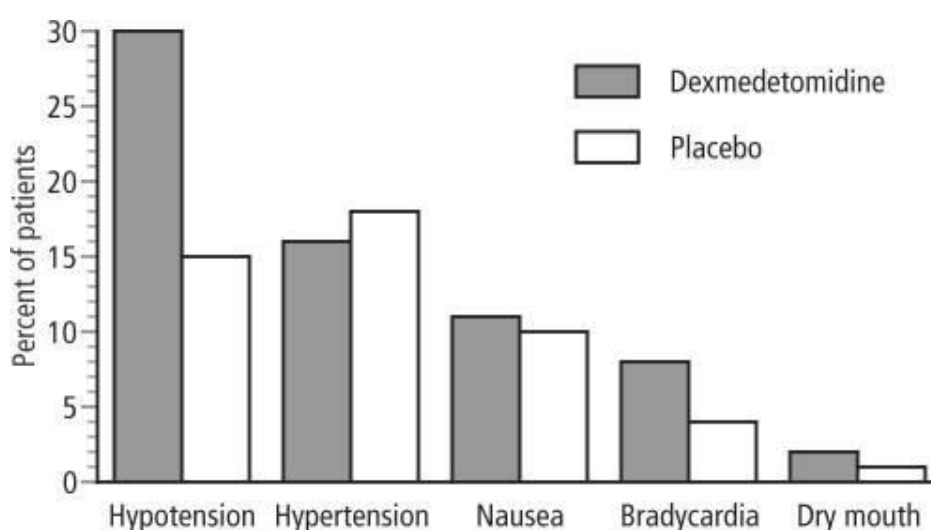
### **2.7. Działania niepożądane / toksykologia / przeciwwskazania / bezpieczeństwo**

Pomimo większej selektywności w porównaniu z klonidyną w stosunku do centralnych receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych, deksmedetomidyna wykazuje ryzyko działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, do których najczęściej zalicza się

podwyższenie lub obniżenie ciśnienia krwi oraz bradykardię. Ryzyko ich wystąpienia zależy od indywidualnych cech pacjenta, zastosowanej dawki oraz schematu podania. Najwięcej działań niepożądanych obserwuje się podczas zastosowania bolusa, gdyż szybki wlew deksmedetomidyny (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  podawany w czasie krótszym niż 10 minut), w postaci dawki nasycającej może powodować przejściową hipertensję. Do spadku ciśnienia można natomiast dojść w wyniku stosowania wysokich dawek, szybkiego tempa wlewu oraz gdy u pacjenta występuje hipowolemia. [25, 31]

W badaniach klinicznych, w porównaniu do 13% pacjentów otrzymujących placebo, 25% pacjentów przyjmujących deksmedetomidynę doświadczyło niedociśnienia. Bradykardia wystąpiła u 5% pacjentów badanych vs. 3% chorych z grupy kontrolnej. Na ogół są to stany przejściowe, nie wymagające interwencji, jednak gdy ulegną nasileniu należy obniżyć dawkę leku lub zaprzestać jego podawania, a w najgorszym wypadku wdrożyć terapię wspomagającą przy użyciu leków wazopresyjnych. [7, 21]

Do innych działań niepożądanych, zgłaszanych podczas badań klinicznych należały nudności (9%), wymioty (4%), gorączka (4%), hipoksja (4%), u 3% pacjentów - hipowolemia, niedodma, suchość w ustach, u 2% pacjentów - tachykardia, wysięk opłucnowy, dreszcze, anemia, niepokój. Zaobserwowano także rzadko występującą arytmie z zahamowaniem zatokowym (ryc. 4). [7]



**Ryc. 4** Częstość (%) występowania działań niepożądanych deksmedetomidyny w stosunku do placebo. [19]

Na szczególną uwagę podczas stosowania deksmedetomidyny zasługują pacjenci niestabilni hemodynamicznie, z II i III stopniem bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardią, poważnymi chorobami naczyń mózgowych, przewlekłym niedociśnieniem, czy hipowolemią. U takich chorych może dojść do kumulacji czynników zwiększających negatywne efekty chronotropowe, prowadząc do niebezpiecznych skutków kardiologicznych. Z tego względu deksmedetomidyna powinna być podawana z rozważą u osób w grupie ryzyka występowania arytmii serca oraz z niestabilnościami hemodynamicznymi. [7, 20, 24]

Długotrwałe stosowanie deksmedetomidyny prowadzi do hipersensytyzacji i „up-regulacji” receptorów, dlatego przy gwałtownym przerwaniu wlewu mogą pojawić się objawy odstawienne w postaci zdenerwowania, niepokoju, bólu głowy i przełomu nadciśnieniowego. Aby temu zapobiec, wlew leku należy wycofywać stopniowo. [25]

Deksmedetomidyna nie powinna być stosowana jako samodzielny lek sedacyjny, gdy zamierzamy wywołać głęboką sedację (w skali RASS poniżej -3) oraz jako środek sedacyjny przy blokadzie nerwowo-mięśniowej. Podanie deksmedetomidyny u pacjentów z poważnymi chorobami neurologicznymi nie jest przeciwwskazane, ale też nie jest zalecane, zwłaszcza w ostrej fazie choroby, głównie ze względu na możliwe obniżenie przepływu krwi w mózgu. Lek ten nie jest także wskazany w leczeniu nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz u pacjentów z zaburzeniami autonomicznymi. [24]

Podczas wlewu deksmedetomidyny zalecane jest ciągle monitorowanie poziomu głębokości sedacji oraz analgezji i jeśli zajdzie taka potrzeba, w miarę szybkie zareagowanie w celu podania dodatkowych środków sedacyjnych lub analgetycznych. [24]

Istnieje mało badań dotyczących zastosowania deksmedetomidyny w położnictwie. Do tej pory nie udowodniono jej właściwości teratogennych wiadomo jednak, że przekracza ona barierę krew-łożysko. Z tego względu jej zastosowanie u kobiet ciężarnych powinno ograniczyć się tylko do wyjątkowych sytuacji, gdy korzyści przekraczają ryzyko dla płodu. [20]



## 2.8. Farmakokinetyka

### 2.8.1. Wchłanianie i dystrybucja

Powszechnie stosowaną drogą podania deksmedetomidyny jest droga dożylna, gdzie początek działania widoczny jest po ok. 15 minutach, a maksymalne stężenie leku we krwi osiągane jest po ok. 1 godzinie ciągłego wlewu. Deksmetomidyna jest silnie lipofilna i ulega szybkiej dystrybucji do tkanek, przenika także przez łożysko i barierę krew-mózg. [17, 24] Wg producenta leku Dexdor®, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) u osób zdrowych mieści się w przedziale 90-151 L, a u pacjentów OIT wynosi średnio 93 L. [26] Producent leku Precedex® podaje wartość dla  $V_{ss}$  średnio 118 L. [27] Wartość ta może wzrastać u pacjentów z hipoalbuminemią oraz u dzieci poniżej 2 roku życia. [21] Dla dawek w zakresie 0.2-0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , okres biologicznego półtrwania fazy alfa, zwanej fazą dystrybucji ( $t_{1/2\alpha}$ ) wynosi 6 minut, natomiast okres biologicznego półtrwania fazy  $\beta$ , zwanej fazą eliminacji ( $t_{1/2\beta}$ ) - 2 do 2.5 godzin. [20] Wiązanie deksmedetomidyny z białkami osocza, albuminą i  $\alpha$ 1-glikoproteiną sięga 94%, frakcja wolna stanowi więc 6% [24] i pozostaje niezmienna bez względu na stężenie leku w osoczu. Powszechnie stosowane na OIT leki, takie jak fentanyl, ketoprofen, teofilina, digoksyna i lidokaina mają znikomy wpływ na wypieranie deksmedetomidyny z połączeń z białkami. [25]

Deksmetomidyna podawana w ciągłym wlewie wykazuje farmakokinetykę liniową w przedziale dawek od 0.2 do 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Okres półtrwania wrażliwy na kontekst, tj. czas spadku stężenia leku w osoczu o 50% po przerwaniu infuzji, waha się od 4 minut przy wlewie trwającym 10 minut, do 250 minut dla wlewu 8-godzinnego. [22]

### 2.8.2. Metabolizm i wydalanie

Metabolizm deksmedetomidyny odbywa się głównie w wątrobie, a do reakcji metabolicznych należą: bezpośrednia N-glukuronidacja, za którą odpowiedzialne są UDP-glukuroniltransferazy - UGT2B10 i UGT1A4, bezpośrednia N-metylacja, oksydacja katalizowana przez kilka postaci cytochromu P450 (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19) oraz hydroksylacja przy głównym udziale CYP2A6. Produktami N-glukuronidacji są dwa izomeryczne N-glukuronidy, do produktów N-metylacji należą: 3-hydroksy N-metylo-deksmedetomidyna, 3-karboksy-N-metylo-deksmedetomidyna i N-metylo-O-glukuronid deksmedetomidyny, produkty hydroksylacji to: 3-hydroksy-

deksmedetomidyna, glukuronid 3-hydroksydeksmedetomidyny i 3-karboksydeksmedetomidyna, a produktem oksydacji jest metabolit o nazwie H-3. [17, 26-27]

Wszystkie metabolity deksmedetomidyny są nieaktywne i ulegają eliminacji z moczem (95%) i kałem (4%), a mniej niż 1% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Dwa izomeryczne N-glukuronidy stanowią razem w moczu 34% dawki, metabolity hydroksylacji – 14% dawki, metabolity N-metylacji – 18% dawki, a około 28% metabolitów to niezidentyfikowane, mniej istotne związki. [17]

Deksmedetomidyna należy do grupy leków o wysokim współczynniku ekstrakcji wątrobowej, wynoszącym 0.7. Wg producenta leku Dexdor®, jej klirens u zdrowych pacjentów waha się w przedziale 35.7-51.1 L/h, a u pacjentów OIT wynosi średnio 43 L/h. [26] Producent leku Precedex® podaje natomiast średnią wartość klirensu wynoszącą 39 L/h. [27] Klirens deksmedetomidyny może zależeć do szybkości przepływu krwi przez wątrobę, mniejsze znaczenie mają natomiast parametry takie jak stężenie albumin osocza, czy ilość frakcji leku niezwiązanego (wolnego). [17, 34]

Dla parametrów objętości dystrybucji i klirensu obserwuje się wyraźną zmienność międzysobniczą, na którą wpływ mają także hipoalbuminemia, uszkodzenie organów, zmiany w hemodynamiczne, czy zmniejszenie rzutu serca, szczególnie widoczne w populacji pacjentów OIT. [17]

### 3. Farmakokinetyka leków u dzieci

Na oddziałach intensywnej terapii pediatrycznej 40% do 80% leków stosowanych jest poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off-label*), a u noworodków z niską masą urodzeniową odsetek ten może wynosić nawet powyżej 90%. Takie stosowanie *off-label* wiązać się może z ryzykiem poważnych działań niepożądanych oraz niepowodzeniem terapii. [35]

Ze względu na ograniczoną liczbę badań PKPD w grupie pacjentów pediatrycznych, zrozumienie wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne pomóc może w ustaleniu skutecznej i bezpiecznej dawki leku. Odmienność farmakokinetyki okresu dojrzewania organizmu wiąże się ze zmianami w absorpcji, dystrybucji, metabolizmie i wydalaniu leku (tab. 2) [35], natomiast w zakresie farmakodynamiki, obserwuje się różnice w odpowiedzi na lek, np. w ekspresji receptorów czy funkcjonowaniu i wrażliwości tkanek oraz organów. [36-37]

**Tab. 2** Różnice fizjologiczne widoczne u noworodków w porównaniu do osób dorosłych. [35]

	Wzrost ↑ / Spadek ↓
<b>Absorpcja w układzie pokarmowym</b>	
Wydajność	↓
pH	↑
Perystaltyka	↓
<b>Absorpcja przez skórę</b>	
	↑
<b>Dystrybucja</b>	
% wody zewnątrzkomórkowej	↑
Tkanka tłuszczowa	↓
Poziom albumin	↓
Przepuszczalność krew-mózg	↑
<b>Metabolizm</b>	
Aktywność enzymów	↓
<b>Eliminacja</b>	
Funkcjonowanie nerek	↓

Wzrost lub spadek aktywności procesów absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leków widoczne u noworodków przyczyniają się do zmian w PK i PD leków.

W populacji pediatrycznej, w zależności od wieku wyróżnić można następujące podgrupy: noworodki (do ukończenia 1 miesiąca życia), niemowlęta (1 miesiąc do 2 roku życia), dzieci w wieku od 2 do 12 lat oraz młodzież (12-16 rok życia). Grupy te różnią się między sobą budową i masą ciała, fizjologią oraz biochemią organizmu. Podczas wzrostu zachodzi widoczny rozwój oraz zmiany w składzie ciała i funkcjonowaniu komórek, które mają odzwierciedlenie w aktywności metabolicznej. Wskaźnikami najlepiej ilustrującymi dynamikę rozwoju systemu biologicznego oraz całego procesu dojrzewania jest szybki wzrost dziecka w ostatnim trymestrze ciąży oraz w pierwszych miesiącach życia gdzie zauważyć można 50% przyrost w pierwszych 6 tygodniach i trzykrotny w pierwszym roku życia dziecka. Podczas wzrostu organizmu następuje ciągła zmiana w proporcjach składu ciała dotycząca zawartości wody, tłuszczów i białek, widoczne jest również dojrzewanie organów, a także zmiany w aktywności receptorów. Powoduje to, że w grupie pacjentów pediatrycznych zauważyć można specyficzne właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne leków, gdzie wiek i masa ciała determinują wartości ich parametrów. [37-38]

Wg aktualnej wiedzy naukowej, u dzieci w wieku powyżej 2 lat przeliczanie dawki leku w oparciu o skalowanie allometryczne jest zalecanym algorytmem w ustalaniu dawki, gdyż najlepiej opisuje dynamikę zmian klirensu leków w zależności od masy ciała. Wpływ procesu dojrzewania widoczny jest natomiast u noworodków i niemowląt, gdzie dochodzi do dynamicznych zmian w rozmieszczeniu leku w organizmie i jego eliminacji. Tempo i kinetyka tych zmian powinny przekładać się na adekwatną korektę dawek leków. W przypadku, gdy dane farmakokinetyczne w populacji pediatrycznej są dostępne, wyliczenie odpowiedniej dawki dokonać można na podstawie równań matematycznych, w oparciu o klirens i docelowe działanie leku. [38-39]

### *Różnice farmakokinetyczne*

#### *- Absorpcja*

Absorpcja leku podanego drogą inną niż dożylna, zależy od dwóch głównych parametrów: szybkości i stopnia wchłaniania leku. Pierwszy z nich wpływa na początek działania leku, a drugi kontroluje dawkę efektywną. Istnieje wiele zależnych od wieku czynników anatomicznych i fizjologicznych wpływających na zachowanie leku w organizmie.

Na absorpcję leku w układzie pokarmowym wpływa przede wszystkim szybkość opróżniania żołądka i jego pH. Podczas narodzin pH soku żołądkowego jest prawie neutralne i wynosi 6-8. Produkcja kwasu solnego zaczyna się w pierwszych 24 do 48 godzinach życia, kiedy pH spada do wartości 1-3, następnie wraca do wartości neutralnej koło 8 dnia i znów powoli spada, osiągając wartość taką jak u osoby dorosłej około 2 roku życia. To podwyższone pH żołądka u noworodków, niemowląt, a przede wszystkim wcześniaków może powodować zwiększone wchłanianie niektórych leków (penicyliny, ampicyliny) lub zmniejszoną absorpcję innych (fenobarbital, fenytoina). W tych grupach pacjentów zaobserwować można również dłuższy czas opróżniania żołądka, który razem z nierozwiniętą florą bakteryjną, zredukowaną ilością soli kwasów żółciowych oraz enzymów trzustkowych także może przyczynić się do zmian we wchłanianiu leków. [35, 38]

Zmiany zachodzące podczas dojrzewania organizmu wpływają również na absorpcje leków przez inne niż doustna drogi podania. U noworodków i niemowląt wchłanianie leków drogą transdermalną może być zwiększone ze względu na lepsze nawodnienie naskórka, lepszą perfuzję warstwy podskórnej i większy współczynnik powierzchni ciała do jego masy. Leki przyjmowane domięśniowo natomiast wchłaniane są wolniej, ze względu na zmniejszoną cyrkulację krwi w mięśniach szkieletowych. [38]

### *- Dystrybucja*

Rozmieszczenie produktu leczniczego w organizmie określa parametr zwany objętością dystrybucji, który jest stosunkiem ilości leku w organizmie do jego stężenia we krwi. Jego wartość zależy od zdolności do wiązania leku z białkami osocza, przenikania do tkanek i właściwości fizykochemicznych głównie rozpuszczalności w wodzie i lipidach. Wraz z wiekiem, całkowita zawartość wody w organizmie wyrażona jako procent masy ciała maleje z 80% u noworodków do 60% u dzieci po osiągnięciu 1 roku życia. Odwrotną tendencję zauważyć można w przypadku tkanki tłuszczowej, gdzie u noworodków urodzonych przedwcześnie jej udział w składzie masy ciała wynosi 1% do 2%, a urodzonych o czasie - 10% do 15% i rośnie uzyskując wartość 20-25% u dziecka 1 rocznego. Różnice te wpływają na objętość dystrybucji danego leku w zależności od jego właściwości fizykochemicznych. Substancje o dużej rozpuszczalności w wodzie (np. teofilina) charakteryzują się większą objętością dystrybucji u noworodków, co może skutkować wyższą wymaganą dawką nasycającą w celu osiągnięcia pożądanego stężenia terapeutycznego. Mała objętość

dystrybucji w tej grupie pacjentów dotyczy natomiast leków lipofilowych (np. diazepam). [35, 38]

### *- Wiązanie z białkami osocza*

U noworodków i niemowląt zauważyć można zmniejszone wiązanie leków z białkami osocza. Związane jest to nie tylko z małym stężeniem albumin i  $\alpha$ 1-glikoproteiny, ale także z mniejszą zdolnością wiązania leków oraz z wysokim stężeniem endogennych substancji konkurujących o wiązanie, takich jak wolne kwasy tłuszczowe i niesprężona bilirubina. Te zauważalne zmiany skutkują zwiększeniem frakcji wolnej leku i jego dystrybucji do tkanek, co tym samym wpływa na wzrost wartości parametru objętości dystrybucji i zaburza interpretację oznaczonych stężeń. U noworodków występuje także tendencja do pojawiania się kwasicy metabolicznej, która zmienia właściwości jonizacyjne i tym samym zdolności wiązania białek osocza. Z tego względu u noworodków i niemowląt większość leków stosuje się w mniejszych dawkach podtrzymujących, również z uwagi na obniżone wydalanie nerkowe oraz wolniejszy metabolizm. [36, 38, 40]

### *- Metabolizm*

Zmiany zachodzące w dojrzewaniu enzymów biorących udział w metabolizmie leków mają zasadnicze znaczenie dla obserwowanego efektu farmakodynamicznego oraz ryzyka działań niepożądanych. Wraz z rozwojem dziecka, w pierwszym roku życia zauważyć można wyraźne zmiany w funkcjonowaniu enzymów rodziny cytochromu P450, uczestniczących w I fazie metabolizmu. Izoenzymem aktywnym już podczas okresu prenatalnego jest CYP3A7, jednak jego działanie zaraz po urodzeniu szybko maleje i staje się niezauważalne u osób dorosłych. Kolejne enzymy: CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 dojrzewają w przeciągu pierwszych tygodni życia, a jako ostatni swoją aktywność ujawnia CYP1A2, który aktywny staje się u niemowląt w wieku 1 do 3 miesięcy. Wraz z upływem tygodni i miesięcy życia wszystkie te izoenzymy dojrzewają, choć nie w sposób liniowy, osiągając aktywność taką jak u osoby dorosłej po ukończeniu przez dziecko wieku 12 miesięcy.

Aktywność enzymów reakcji metabolicznych fazy II także zmienia się wraz z wiekiem. Część z tych mechanizmów jest dojrzała i aktywna już u noworodków urodzonych o czasie, jak np. sprzęganie z kwasem siarkowym, natomiast inne, tj. acetylacja, czy glukuronidacja, dojrzewają wraz z wiekiem. [40]

Niektóre leki u dorosłych metabolizowane są przez dwie drogi, z których jedna ma większy udział w jego przemianie niż druga. Obserwując metabolizm w populacji pediatrycznej, zauważyć można sytuacje, gdzie ze względu na niewykształcony mechanizm głównej drogi eliminacji leku reakcja, która u dorosłych zachodzi w mniejszości, u dzieci może być bardziej istotna. Przykładem może być metabolizm propofolu, gdzie u dorosłych główną drogą eliminacji jest glukuronidacja (77%) i w mniejszym stopniu hydroksylacja (22%), a w przypadku noworodków reakcja hydroksylacji stanowi 65%, podczas gdy glukuronidacja zajmuje 34%. [37]

Podsumowując, u niemowląt i małych dzieci zarówno procesy I jak i II fazy metabolizmu nie są w pełni rozwinięte, co skutkować może zwiększonym ryzykiem toksycznego wpływu leku. W związku z tym u niemowląt, proces dojrzewania wymuszać będzie dostosowywane dawki niektórych leków nie tylko w oparciu o wiek, czy masę ciała, ale także biorąc po uwagę zmiany aktywności enzymów, które je metabolizują. [38]

### - *Wydalenie*

W populacji pediatrycznej wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) zmienia się wraz z wiekiem. U noworodków urodzonych o czasie GFR wynosi 10 do 20 mL/min/m<sup>2</sup>, a w ciągu pierwszych tygodni życia mocno wzrasta od 20 do 30 mL/min/m<sup>2</sup>, osiągając wartości takie jak u osoby dorosłej (70 mL/min/m<sup>2</sup>) po ukończeniu 3 do 5 miesiąca życia. Z tego względu w tej grupie pacjentów dla leków, których wydalenie odbywa się głównie przez filtrację kłębuszkową, dawkę należy dostosować albo ją zmniejszając, albo wydłużając czas pomiędzy kolejnymi podaniami. [38]

Jeśli przyjrzeć się sekrecji i resorpcji kanalikowej, ich dojrzewanie w porównaniu do filtracji kłębuszkowej zachodzi wolniej. Sekrecja kanalikowa u noworodków jest zredukowana o 20-30% w stosunku do osób dorosłych i dojrzewa po ukończeniu 15 miesiąca życia. Resorpcja kanalikowa natomiast jest etapem, który dojrzewa ostatni, ponieważ dopiero z ukończeniem drugiego roku życia proces zachodzi z taką samą szybkością, jaki widoczny jest u osoby dorosłej. Opóźnienia w dojrzewaniu procesów kanalikowych mogą powodować zmiany w wartości klirensu niektórych leków, przede wszystkim tych, dla których sekrecja czy resorpcja odgrywa ważną rolę w ich wydalaniu. [38]

W konsekwencji, niedojrzały system filtracji i wydalania nerkowego skutkuje opóźnieniem eliminacji i przedłużeniem okresu półtrwania leków wydalanych głównie przez nerki. [38]

### III. CEL PRACY

Celem rozprawy doktorskiej jest:

- Ocena wpływu rytmów okołodobowych oraz wieku na farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD) deksmedetomidyny w warunkach laboratoryjnych (królik Nowozelandzki Biały).
- Analiza farmakokinetyki (PK) deksmedetomidyny w warunkach klinicznych, w populacji pacjentów dorosłych i u dzieci.
- Ocena rytmów okołodobowych i podstawowych parametrów fizjologicznych u pacjentów oddziałów intensywnej terapii, poddawanych analgosedacji z zastosowaniem deksmedetomidyny.



## IV. MATERIAŁY I METODY

### 1. Metodyka badań

#### 1.1. Protokół badania

##### 1.1.1. Badania na modelu zwierzęcym

###### Zwierzęta laboratoryjne

Zastosowano dwa układy eksperymentalne, gdzie oceniono wpływ wieku oraz rytmów okołodobowych na parametry PK i PD deksmedetomidyny. Badania przeprowadzono u królików europejskich (*Oryctolagus cuniculus*) rasy Nowozelandzkiej Białej. Miejscem przebywania zwierząt były osobne klatki ze stali nierdzewnej, umieszczone w pomieszczeniu o kontrolowanych warunkach środowiskowych, gdzie panowała temperatura pokojowa 20-22°C i wilgotność względna 50-60%. Zwierzęta poddawane były 14-dniowej adaptacji, w celu przystosowania ich do warunków laboratoryjnych badania. W pomieszczeniu utrzymywano naprzemiennie okresy 12-godzinnego sztucznego oświetlenia (07:00-19:00) i 12-godzinnej ciemności (19:00-07:00). Królikom od godziny 08:00 do 12:00 zapewniano dostęp do standardowej karmy laboratoryjnej (Labofeed KB, wytwórnia pasz „Morawski”) w ilości 125 g/dobę oraz możliwość picia wody bez ograniczeń czasowych. Badania uzyskały zgodę Lokalnej Komisji do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu nr 84/2013 (załącznik nr 1).

###### Protokół sedacji z zastosowaniem deksmedetomidyny

W obu eksperymentach zastosowano ten sam protokół sedacji, jedyna różnica polegała na podaniu różnych dawek deksmedetomidyny. W dniu doświadczenia króliki nie były karmione i przystępowały do badania na czczo. Przed rozpoczęciem badań zwierzęta ważono i umieszczano w klatkach ograniczających. Następnie z ucha i ogona usuwano sierść, która mogła ograniczyć dostęp do naczyń, a skórę w miejscu podania leku i założenia kaniuli oczyszczano 70% alkoholem etylowym. Przez cały okres sedacji zwierzętom podawano 100% tlen przez maski tlenowe z przepływem 3 L/min. Deksedetomidynę (Dexdomitor® 0.5 mg/mL, Orion Corporation, Finlandia) podawano do żyły brzeżnej ucha, a w celu lepszej dokładności oraz precyzji aplikacji zastosowano strzykawki insulinowe (1 mL U-40, firma

Becton Dickinson). Badanym zwierzętom zakładano także kaniulę obwodową 22G (firma Becton Dickinson) do tętnicy środkowej usznej, umożliwiającą pobieranie próbek krwi. W celu uzupełnienia utraty krwi, po każdym jej pobraniu podawano sól fizjologiczną o temperaturze 38°C (chlorek sodu 0.9%, 9 mg/mL roztwór do infuzji, firma Baxter Polska).

Monitorowanie poziomu sedacji królika podczas badania odbywało się na podstawie oceny odruchu cofania tylnej łapy po zadziałaniu bodźca mechanicznego (ang. *pedal withdrawal reflex*) oraz odruchu rogówkowego (ang. *corneal reflex*). [41-44] Odruch cofania łapy badano poprzez wyciągnięcie tylnej kończyny, drażnienie jej spodu i obserwację cofnięcia. Stymulację odruchu sprawdzano przed podaniem leku i później w następujących odstępach czasu od podania leku: w 20, 40, 50 i 60 sekundzie, i dalej co minutę, aż do całkowitego wybudzenia (powrót odruchu). Obecność lub brak odruchu cofania łapy odnotowywano na protokole i identyfikowano odpowiednio: 2 – odruch obecny, 0 – odruch nieobecny. Odruch rogówkowy, którego zanik wskazuje niebezpiecznie głęboką sedację z możliwością zatrzymania akcji serca, stanowił element monitorowania sedacji i sprawdzany był co pewien czas przez anestezjologa, podczas całego okresu trwania sedacji. Za początek sedacji uznano moment zaniku odruchu cofania łapy, a za koniec - moment ponownego pojawienia się pełnego odruchu. Czasem sedacji określano więc odstęp czasowy pomiędzy zanikiem i powrotem odruchu cofania tylnej łapy.

Na rycinie 5 przedstawiono wzór protokołu, jakim posługiwano się podczas przeprowadzania badań. Na protokole odnotowywano czas, numer próbki, obecność lub brak odruchu cofania tylnej łapy, ciśnienie skurczowe i ciśnienie rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze oraz tętno królika.

Wpływ wieku / rytmów okołodobowych\* na PK i PD deksmedetomidyny  
u królików

BADANIA WPŁYWU WIEKU: Punkty pobrań: 0, 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120 min.

BADANIA WPŁYWU CHRONOBIOLOGII: Punkty pobrań: 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 60, 90, 120 min.

Królik:	Etap*:		Masa ciała:	Dawka:	
Data:	Godz. rozpoczęcia:			Godz. zakończenia:	
Czas [min]	Nr próbki	Odruch <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> [mmHg]	MAP <sup>3</sup> [mmHg]	HR <sup>4</sup> [bpm]

\*badania wpływu wieku: etap = wiek królika

badania wpływu chronobiologii: etap = godzina podania leku (etap I – 9:00, etap II – 15:00, etap III – 21:00, etap IV – 03:00)

<sup>1</sup>oddech cofania tylnej łapy królika (0-brak odruchu, 2-obecność odruchu)

<sup>2</sup>RR – skurczowe ciśnienie krwi / rozkurczowe ciśnienie krwi

<sup>3</sup>MAP – średnie ciśnienie tętnicze

<sup>4</sup>HR – tętno

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

**Ryc. 5** Wzór protokołu sedacji stosowanego podczas przeprowadzania badań z udziałem zwierząt.

**1.1.1.1. Badania wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny**

Badanie przeprowadzono u 18 królików europejskich (*Oryctolagus cuniculus*) rasy Nowozelandzkiej Białej, płci męskiej, w 3 etapach, w odpowiednich odstępach czasowych tak, aby zwierzęta w momencie badania ukończyły odpowiednio pierwszy, drugi oraz szósty miesiąc życia. Króliki uczestniczące w ostatnim, trzecim etapie badania uznano za dorosłe. [45] Wiek oraz masę ciała królików uczestniczących w poszczególnych etapach badań przedstawiono w tabeli 3.

**Tab. 3** Charakterystyka królików biorących udział badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

		<b>Etap 1 (n=14)</b>	<b>Etap 2 (n=12)</b>	<b>Etap 3 (n=14)</b>
<b>Wiek (dni)</b>	mediana	44.0	79.0	192.5
	średnia	44.6	79.5	217.6
	odchylenie standardowe	3.1	3.8	59.4
	zakres	42.0–54.0	75.0–85.0	169.0–304.0
<b>Masa ciała (kg)</b>	mediana	1.2	1.8	3.15
	średnia	1.2	1.8	3.2
	odchylenie standardowe	0.1	0.2	0.4
	zakres	1.0–1.4	1.6–2.2	2.6–4.0

Etap I, II i III oznaczają odpowiednio pierwszy, drugi oraz szósty miesiąc życia królika.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

W celu zminimalizowania zmienności międzyosobniczej, każdy królik przyjmował taką samą dawkę leku we wszystkich 3 etapach badania, stanowiąc kontrolę dla samego siebie. Dodatkowym aspektem badań były ocena liniowości farmakokinetyki deksmedetomidyny, dlatego też lek podawano w 10 różnych dawkach, których rozkład przedstawiono w tabeli 4.

**Tab. 4** Rozkład dawek deksmedetomidyny wśród zwierząt biorących udział w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

Dawka [µg/kg m.c.]	Liczba badanych królików
25	1
35	2
50	3
75	2
100	2
140	1
150	3
200	2
250	5
300	2

Każdy królik przyjmował taką samą dawkę leku we wszystkich 3 etapach badania (pierwszy, drugi oraz szósty miesiąc życia królika), stanowiąc kontrolę dla samego siebie. Deksmetomidynę podawano w 10 różnych dawkach w celu oceny liniowości farmakokinetyki leku.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

#### Procedura doświadczalna

W każdym etapie badania zwierzęta dzielono na grupy, w zależności od wielkości podanej dawki leku. Deksmetomidynę podawano w postaci jednorazowej dawki, w zakresie od 25 do 300 µg/kg m.c. królika. Badania przeprowadzono w okresie od października 2013 roku do kwietnia 2014 roku.

W I etapie badań udział wzięło 14 królików, w etapie II 12 królików, a w etapie III 14 królików. Do II i III etapu badań nie włączono dwóch królików z etapu I, natomiast do III etapu nie zakwalifikowano dwóch królików z etapu II. W etapie trzecim, dodatkowo włączono 4 w pełni dojrzałe króliki w wieku zgodnym z wiekiem pozostałych zwierząt w tym etapie badań. Powodem wymienionych powyżej odstępstw od protokołu badania był zgon zwierząt, w okresie pomiędzy kolejnymi etapami.

W III etapie badań monitorowano hemodynamikę układu krążenia: średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i tętno (HR). Korzystano z systemu monitoringu Philips IntelliVue MP5 (Koninklijke Philips N.V.) poprzez dołączenie cewnika Philips M1567A (Koninklijke Philips N.V.) do kaniuli w tętnicy usznej. Pomiarów dokonywano przed podaniem leku i w trakcie pobierania

próbek krwi, a następnie co minutę, aż do całkowitego wybudzenia królika. Ocena parametrów hemodynamicznych u młodszych zwierząt, tj. w etapie I i II, nie była możliwa z powodu zbyt wąskich i kruchych naczyń, uniemożliwiających podłączenie aparatury pomiarowej.

Próbki krwi pobierano do heparynizowanych probówek wirówkowych (Medlab-Products, Polska) w ilości 1.5 mL, w następujących punktach czasowych: tuż przed podaniem leku, a następnie po 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120 minucie od podania deksmedetomidyny. Pobraną krew uzupełniano poprzez wstrzyknięcie takiej samej ilości soli fizjologicznej (0.9% NaCl, Polfa, Polska). Po odwirowaniu, oddzielone osocze przeniesiono do probówek mikrowirówkowych typu Eppendorf (Medlab, Raszyn, Polska), które przechowywano w temperaturze  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , aż do momentu oznaczenia.

#### **1.1.1.2. Badania wpływu rytmów okołodobowych na PKPD deksmedetomidyny**

Ocena rytmów okołodobowych została zaprojektowana zgodnie z zalecanymi kryteriami etycznymi dla badań chronobiologicznych z udziałem zwierząt. [46] W celu synchronizacji rytmów dobowych zwierzęta poddawane były 14-dniowej adaptacji, gdzie w pomieszczeniu, w którym przebywały utrzymywano naprzemiennie okresy 12-godzinnej sztucznego oświetlenia (07:00-19:00) i 12-godzinnej ciemności (19:00-07:00), a pokarm podawano tylko od godziny 08:00 do godziny 12:00. Taka procedura karmienia zwierząt miała na celu aktywację ich dziennego żerowania i synchronizację rytów okołodobowych. Przyjęty w pracy model eksperymentalny badań chronobiologicznych u królika został opracowany w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w oparciu o etyczne kryteria badań chronobiologicznych na zwierzętach zaproponowanych przez Portaluppi i wsp. [46] i jest stosowany od lat w celu badania zmienności okołodobowej w PK i działaniu leków. [44, 47-48]

Badania przeprowadzono w układzie krzyżowym w 4 etapach u 15 dorosłych królików europejskich (*Oryctolagus cuniculus*) rasy Nowozelandzkiej Białej, płci męskiej, o średniej masie ciała  $3.58 \pm 0.34$  (kg m.c.  $\pm$  SD). W każdym etapie lek podawany był o czterech godzinach, tj.: A – godz. 09:00, B – godz. 15:00, C – godz. 21:00, D – godz. 03:00. Króliki uczestniczące w badaniu zostały podzielone losowo, po 3 osobniki na 4 grupy, różniące się sekwencjami podania leku. Sekwencje przedstawiały się następująco: grupa I – ABDC, grupa

II – BCAD, grupa III – CDBA, grupa IV – DACB. W wyniku zgonów zwierząt w przerwie między przeprowadzaniem kolejnych doświadczeń, do badań włączono 3 dodatkowe króliki.

Masę ciała królików w poszczególnych etapach badań przedstawiono w tabeli 5.

**Tab. 5** Charakterystyka królików biorących udział w badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny.

		<b>Godzina 03:00 (n=11)</b>	<b>Godzina 09:00 (n=12)</b>	<b>Godzina 15:00 (n=10)</b>	<b>Godzina 15:00 (n=10)</b>
<b>Masa ciała (kg)</b>	mediana	3.60	3.70	3.55	3.60
	średnia	3.53	3.63	3.58	3.56
	odchylenie standardowe	0.32	0.48	0.29	0.28
	zakres	3.1-4.2	2.5-4.3	3.0-3.9	3.1-4.0

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

#### Procedura doświadczalna

Deksmedetomidynę podawano o czterech różnych godzinach, tj.: 03:00, 09:00, 15:00 i 21:00. Zastosowano jednorazową dawkę leku w ilości 50 µg/kg m.c. królika. Każdy królik badany był w 4 etapach, z zastosowaniem takiej samej dawki leku. Odstęp pomiędzy kolejnymi etapami, niezbędny do całkowitej eliminacji leku z krwi, wynosił ok. tygodnia. Badania przeprowadzono w okresie od lutego do marca 2014 roku.

Spośród 15 królików uczestniczących w eksperymencie, 12 wzięło udział w badaniu o godzinie 09:00, 10 o godzinie 15:00, 11 o godzinie 21:00 i 11 o godzinie 03:00.

Próbki krwi pobierano do heparynizowanych probówek wirówkowych (Medlab-Products, Polska) w ilości 1.5 mL w następujących punktach czasowych: tuż przed podaniem leku, a następnie po 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 60, 90 i 120 minucie od podania deksmedetomidyny. Pobraną krew uzupełniano poprzez wstrzyknięcie takiej samej ilości soli fizjologicznej (0.9% NaCl, Polfa, Polska). Po odwirowaniu, oddzielone osocze przeniesiono do probówek mikrowirówkowych typu Eppendorf (Medlab, Raszyn, Polska), które przechowywano w temperaturze -80 °C, aż do momentu oznaczenia.

### **1.1.2. Badania z udziałem pacjentów oddziału intensywnej terapii**

Badania farmakokinetyczne deksmedetomidyny u dzieci i pacjentów dorosłych uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu uchwałą nr 1038/13 i 213/13 (załącznik nr 2 i 3).

Pierwszą grupę badaną stanowili pediatryczni pacjenci Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera w Poznaniu. Przed przystąpieniem do badania każdy opiekun chorego dziecka został poinformowany o przebiegu i celowości projektu oraz wyraził pisemną zgodę na udział dziecka w badaniu. Druga grupa obejmowała pacjentów dorosłych Klinicznego Oddziału Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

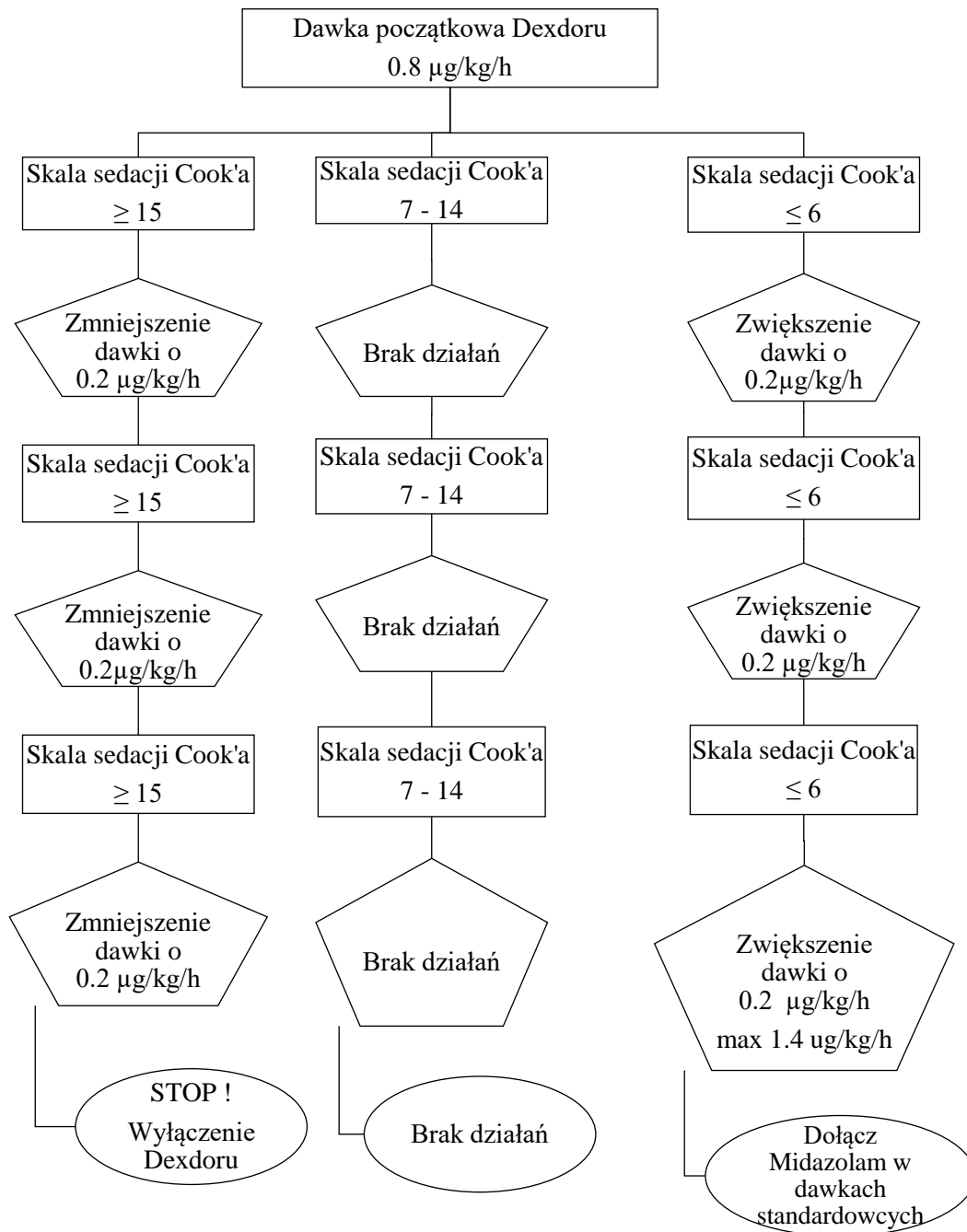
#### **1.1.2.1. Pacjenci pediatryczni**

Celem zastosowania deksmedetomidyny u pacjentów oddziału intensywnej terapii pediatrycznej było zapobieganie wystąpieniu delirium i/lub ułatwienie wybudzenia chorego z głębokiej sedacji. Deksmetomidyna służyła jako lek dodatkowy do standardowej terapii sedacyjnej i analgetycznej, składającej się z sufentanylu i midazolamu.

Decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do badania podejmował lekarz prowadzący na podstawie oceny stanu zdrowia chorego. Kryteria wyłączenia obejmowały: wiek powyżej 18 roku życia, alergię na deksmedetomidynę, wcześniejsze podanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe oraz ciężką niewydolność nerek lub wątroby, przy stężeniu bilirubiny i kreatyniny w surowicy o wartościach dwukrotnie wyższych niż górna granica prawidłowych wartości referencyjnych. Stan kliniczny każdego pacjenta przyjmowanego na oddział poddawany był ocenie wg skali PRISM (ang. *pediatric risk of mortality*), która razem z innymi, niezależnymi zmiennymi służyła szacowaniu ryzyka zgonu.

Pacjenci przyjmowali deksmedetomidynę (Dexdor® 0.1 mg/mL, Orion Corporation, Espoo, Finland) w postaci ciągłego wlewu dożylnego, przy pomocy pompy infuzyjnej. Wlew deksmedetomidyny rozpoczynano od dawki 0.8 µg/kg/h, którą później indywidualizowano u każdego pacjenta względem skali sedacji Cook'a, przez stopniowe zwiększenie lub zmniejszenie szybkości wlewu o wartość 0.2 µg/kg/h (ryc. 6).





**Ryc. 6** Schemat dawkowania deksmedetomidyny u dzieci w oparciu o ocenę skali sedacji Cook'a. [9]

Maksymalna zastosowana dawka wynosiła 1.4 µg/kg/h. Ocena głębokości sedacji odbywała się przy pomocy skali Cook'a, a celem badania było utrzymanie lekkiej do umiarkowanej sedacji na poziomie 7 do 14 punktów. Wybudzając pacjenta wlew deksmedetomidyny stopniowo zmniejszano do dawki minimalnej, aż do zakończenia infuzji. Aby uzyskać spontaniczny oddech i utrzymać sedację na odpowiednim poziomie, równocześnie

zmniejszono dawki sufentanylu i midazolamu do odpowiednio 0.01–0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  i 0.01–0.1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ .

Próbki krwi od pacjentów pobierano z kaniuli tętniczej wg następującego schematu: przed podaniem leku, po 1, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godzinach od rozpoczęciu wlewu, tuż przed jego zakończeniem oraz po 5, 10, 20, 60 minutach i 2, 4, 6 godzinach od momentu zatrzymania wlewu. Krew pobierano do heparynizowanych probówek wirówkowych (Medlab-Products, Polska) w ilości ok. 1.5 mL. Po odwirowaniu, oddzielone osocze przenoszono do probówek mikrowirówkowych typu Eppendorf (Medlab, Raszyn, Polska), które następnie przechowywano w temperaturze  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , aż do momentu oznaczenia.

Na rycinie 7 przedstawiono wzór protokołu stosowanego podczas monitorowania sedacji u pacjentów włączonych do badań. Każdorazowo w momencie pobrania próbki krwi odnotowywano następujące parametry fizjologiczne: ciśnienie tętnicze, średnie ciśnienie tętnicze, ośrodkowe ciśnienie żyłne, centralną i obwodową temperaturę ciała oraz diurezę godzinową. Monitorowano także głębokość sedacji chorego przy pomocy skali Cook'a, a ocenę przeprowadzano zawsze przed pobieraniem kolejnych próbek krwi oraz rutynowo przez cały czas trwania wlewu deksmedetomidyny, w sześciogodzinnych odstępach czasowych. Protokołowano również schemat dawkowania deksmedetomidyny, tj. czas i wielkość podawanych dawek leku oraz wszystkie zmiany w szybkości wlewu leku.

**DEXDOR – deksmedetomidyna**

Imię.....Nazwisko.....  
 Data urodzenia..... Nr historii choroby.....  
 Masa ciała.....(kg)      Wzrost.....(cm)  
 SOFA.....

Data włączenia do badania (dzień rozpoczęcia wlewu Dexdoru, zgoda rodziców):  
 .....

Preparat: DEXDOR    stężenie ..... objętość .....

**UWAGA!!!**  
 Próbki krwi (2,5 ml) należy pobrać do heparynizowanych probówek, natychmiast po pobraniu zanieść do laboratorium celem odwirowania, tak uzyskane osocze przelać pipetką do odpowiednio oznaczonych probówek, następnie umieścić w zamrażarce w temp. -80°C.

**UWAGA!!!**  
 Należy każdorazowo odnotowywać dokładną godzinę ewentualnych zmian w dawkowaniu Dexdoru (tempo wlewu i bolusy) – Tabela 1.

**Tabela 1. Każdorazowa zmiana dawkowania Dexdoru.**

Data							
Godzina	.... : ....	.... : ....	.... : ....	.... : ....	.... : ....	.... : ....	.... : ....
Zmiana tempa wlewu							
Bolusy							

**Tabela 2. Początek wlewu Dexdoru**      Data ...../...../.....      Godzina ..... : ..... : .....

Godziny pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbówki	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	Skala sedacji Coock'a (zapis 1+2+3...)	Ciężnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	OCZ	Temperatura		Diureza godzinowa
								centr	obw	
Przed rozpoczęciem wlewu	...../...../.....									
1 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									
4 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									
8 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									
12 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									
16 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									
20 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									
24 godz. po rozpoczęciu wlewu	...../...../.....									

Podpis osoby pobierającej próbki krwi  
 .....

**UWAGA!!!** Należy każdorazowo odnotować dokładną godzinę ewentualnych zmian w dawkowaniu Dexdoru (tempo wlewu i bolusy) – Tabela 1.

**Tabela 3. Koniec wlewu Dexdoru**      Data ...../...../.....      Godzina ..... : ..... : .....

Godziny pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbówki	Skala sedacji Coock'a (zapis 1+2+3...)	Ciężnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	OCZ	Temperatura		Diureza godzinowa
							centr	obw	
Koniec wlewu	...../...../.....								
5 minut po zakończeniu wlewu	...../...../.....								
10 minut po zakończeniu wlewu	...../...../.....								
20 minut po zakończeniu wlewu	...../...../.....								
60 minut po zakończeniu wlewu	...../...../.....								
2 godz. po zakończeniu wlewu	...../...../.....								
4 godz. po zakończeniu wlewu	...../...../.....								
6 godz. po zakończeniu wlewu	...../...../.....								

Podpis osoby pobierającej próbki krwi  
 .....

Ryc. 7 Wzór protokołu stosowanego podczas monitorowania sedacji za pomocą deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych oraz dzieci.

### 1.1.2.2. Pacjenci dorośli

Celem zastosowania deksmedetomidyny u pacjentów oddziału intensywnej terapii dorosłych było ułatwienie wybudzenia chorego z głębokiej sedacji i/lub uspokojenie pacjenta w stanie delirium i nadmiernego pobudzenia. U uczestników badania deksmedetomidyna podawana była jako jedyny środek sedacyjny, w niektórych sytuacjach w obecności opioidowych środków analgetycznych.

Decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do badania podejmował lekarz prowadzący na podstawie oceny jego stanu zdrowia. Kryteria włączenia obejmowały: wiek powyżej 18 roku życia, niewydolność oddechową wymagającą analgesedacji i mechanicznej wentylacji oraz wystąpienie delirium i nadmiernego pobudzenia u pacjentów zaintubowanych lub po intubacji opornych na leczenie haloperidolem. Do kryteriów wyłączenia należały: wiek poniżej 18 roku życia, puls wolniejszy niż 50 uderzeń/minutę oraz ciężka niestabilność hemodynamiczna. Stan pacjentów przyjmowanych na oddział oceniany był w oparciu o skale: APACHE II (ang. *acute physiology and chronic health evaluation*) i SOFA (ang. *sequential organ failure assessment score*). Monitorowano również parametry fizjologiczne, tj.: temperaturę ciała, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze, ośrodkowe ciśnienie żyłne oraz diurezę pacjenta.

Pacjenci przyjmowali deksmedetomidynę (Dexdor® 0.1 mg/mL, Orion Corporation, Espoo, Finland) w postaci ciągłego wlewu dożylnego, przy pomocy pompy infuzyjnej. Wlew deksmedetomidyny rozpoczynano od dawki 0.8 – 1 µg/kg/h, a następnie kontynuowano w zakresie 0.4 – 1.5 µg/kg/h. Nie stosowano dawki wysycającej. Głębokość sedacji oceniano za pomocą skali Ramsey'a, której wartość utrzymywano na poziomie 2 do 3 punktów, poprzez indywidualne dostosowanie dawki deksmedetomidyny u każdego pacjenta.

U pacjentów dorosłych zastosowano taki sam protokół monitorowania sedacji jak u pacjentów pediatrycznych. U większości pacjentów nie różnił się również schemat pobierania próbek krwi, jednak w przypadku 5 pacjentów schemat pobierania próbek zmodyfikowano pobierając krew przed podaniem leku, następnie po 2, 8, 24, 32, 48, 56, 72 i 80 godzinach od rozpoczęciu wlewu, tuż przed oraz po 5, 10, 15, 30, 60 minutach i 2, 4, 6 i 12 godzinach od zakończeniu wlewu.

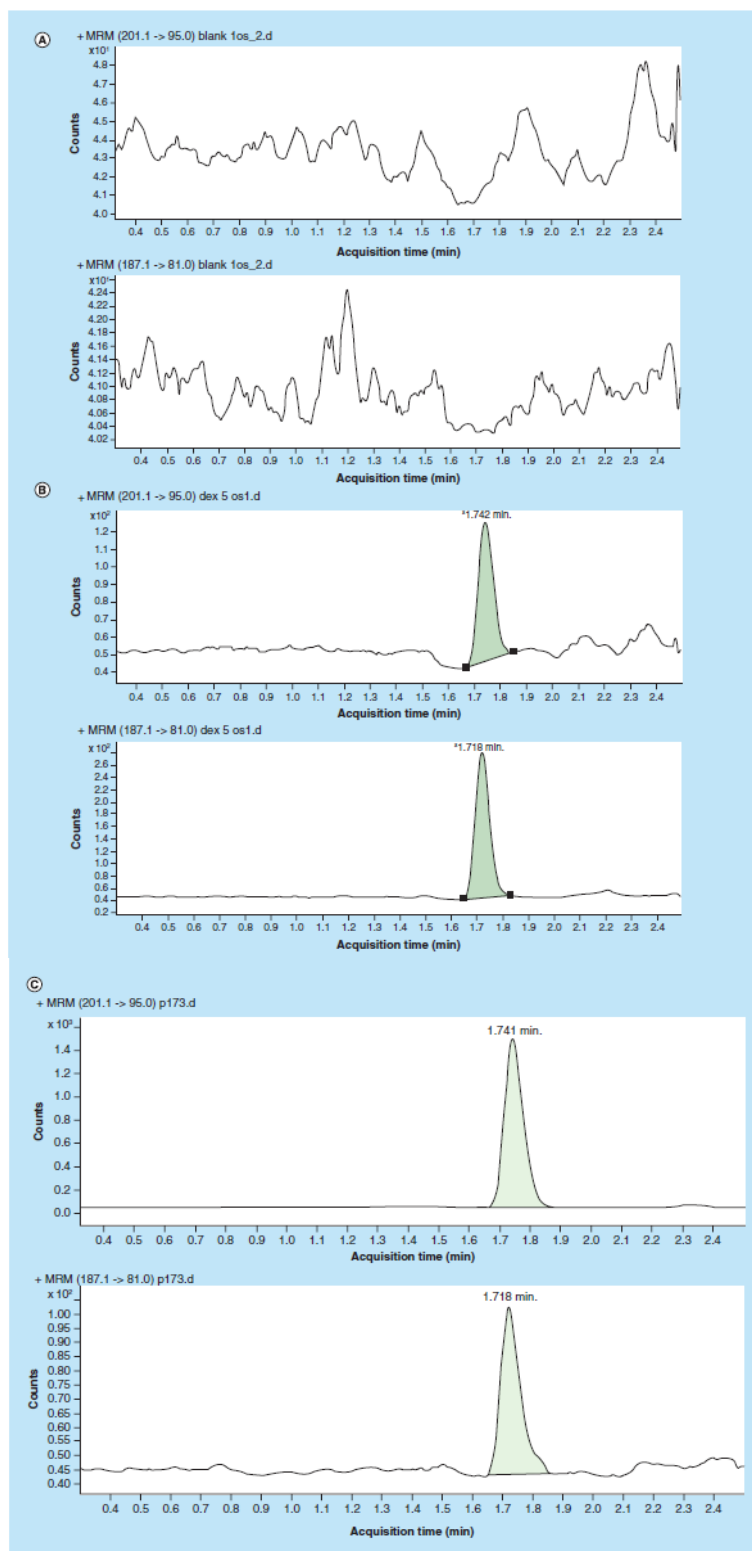
## 2. Zastosowane metody analityczne – metodyka oznaczeń deksmedetomidyny w osoczu

Oznaczenie stężenia deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów pediatrycznych wykonano metodą wysokosprawnej chromatografii ciekowej (ang. *high performance liquid chromatography*, HPLC) sprzężonej ze spektrometrią mas (ang. *mass spectrometry*, MS). Metoda została opracowana i zwalidowana w Katedrze i Zakładzie Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. [49]

Do oznaczeń zastosowano system HPLC-MS/MS złożony z wysokosprawnego chromatografu ciekowego serii 1260 firmy Agilent (Agilent Technologies, CA, USA) sprzężonego z analizatorem mas typu potrójny kwadrupol (QqQ) serii 6430 (Agilent Technologies, CA, USA) wyposażonego w źródło elektrorozpylania ESI w jonizacji dodatniej. Jako wzorzec wewnętrzny zastosowano chlorowodorek detomidyny (IS).

Walidacja metody HPLC-MS/MS została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [50] dla walidacji metod bioanalitycznych pod względem czułości, specyficzności, liniowości, precyzji, dokładności, odzysku, efektu matrycowego, wydajności procesu, stabilności i odporności. Metoda charakteryzowała się bardzo dobrą liniowością w ustalonym zakresie stężeń 5-2500 pg/mL oraz czułością (wartość dolnej granicy oznaczalności, LLOQ (ang. *limit of quantitation*) określono przy 5 pg/mL). Walidacja potwierdziła także dobrą wydajność procesu, odzysk, efekt matrycowy, stabilność, dużą odporność oraz dobrą dokładność, precyzję i specyficzność. [49]

Na rycinie 8 przedstawiono przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów pediatrycznych: A – ślepa próbka osocza, B - próbka osocza wzbogacona DEX i IS przy LLOQ 5 pg/mL, C – próbka osocza pacjenta pobrana w 4 godzinie po rozpoczęciu ciągłego wlewu DEX. Czas retencji detomidyny wynosił 1.72 min, a deksmedetomidyny 1.74 min przy całkowitym czasie analizy 3 min.



**Ryc. 8** Przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów pediatrycznych.

A – ślepa próbka osocza, B - próbka osocza wzbogacona deksmedetomidyną i wzorcem wewnętrznym, C – próbka osocza pacjenta pobrana w 4 godzinie po rozpoczęciu ciągłego wlewu deksmedetomidyny.

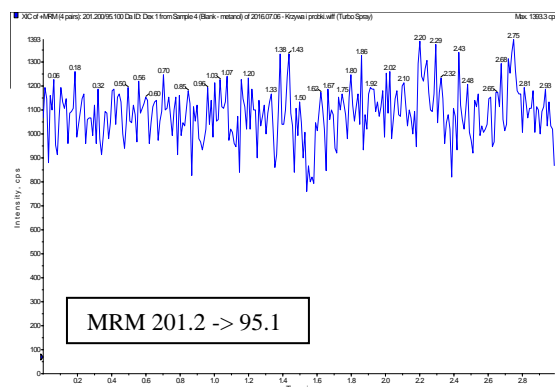
Analiza stężeń deksmedetomidyny w próbkach osocza pacjentów dorosłych oraz w osoczu królików wykonano w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do oznaczeń wykorzystano tę samą metodę jak w przypadku pacjentów pediatrycznych, wprowadzając do niej drobne modyfikacje. Główne różnice oznaczenia dotyczyły procesu przygotowania próbek osocza pacjentów dorosłych oraz królików do analizy, zastosowanej aparatury i sprzętu laboratoryjnego, parametrów spektrometru mas oraz programu wykorzystywanego do zbierania i przetwarzania danych analitycznych.

Do oznaczeń zastosowano system HPLC-MS/MS złożonego z wysokosprawnego chromatografu cieczowego serii 1260 firmy Agilent (Agilent Technologies, CA, USA) sprzężonego z spektrometrem mas z potrójnym kwadrupolem 4000 QTRAP (AB Sciex, Framingham, MA, USA) wyposażonego w źródło elektrorozpylania ESI w jonizacji dodatniej. Jako wzorzec wewnętrzny zastosowano chlorowodorek detomidyny (IS).

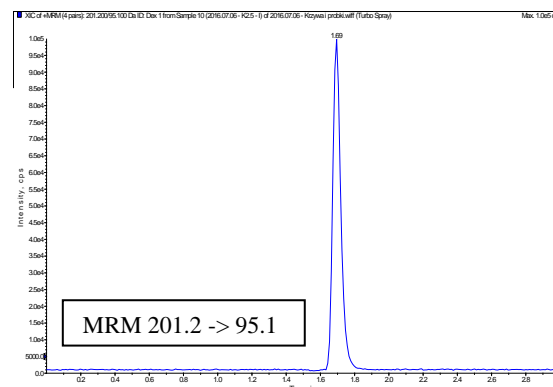
Ze względu na to, iż oznaczenia odbywały się w innym środowisku laboratoryjnym, metodę poddano rewalidacji, która potwierdziła, dobrą liniowość w ustalonym zakresie stężeń (0.05 – 20 ng/mL dla pacjentów dorosłych i 0.05 – 50 ng/mL dla królików), czułość (LLOQ=10 pg/mL), wydajność procesu, odzysk, efekt matrycowy, stabilność, dużą odporność oraz dobrą dokładność, precyzję i specyficzność. Uzyskane parametry mieściły się w granicach podanych w wytycznych FDA i EMA (ang. *European Medicines Agency*). [50-51]

Na rycinie 9 przedstawiono przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów dorosłych: A – ślepa próbka osocza, B - próbka osocza wzbogacona DEX i IS, C – próbka osocza pacjenta pobrana w 10 minucie po zakończeniu wlewu DEX. Czas retencji detomidyny wynosił 1.66 min, a deksmedetomidyny 1.69 min przy całkowitym czasie analizy 3 min.

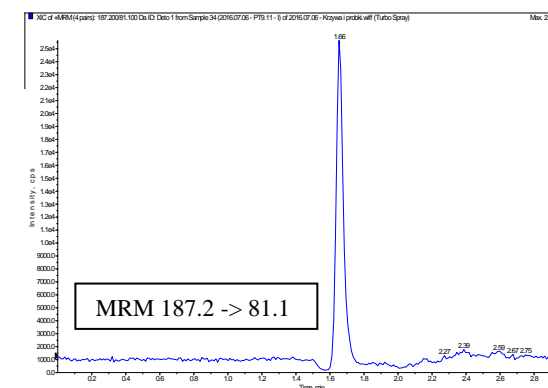
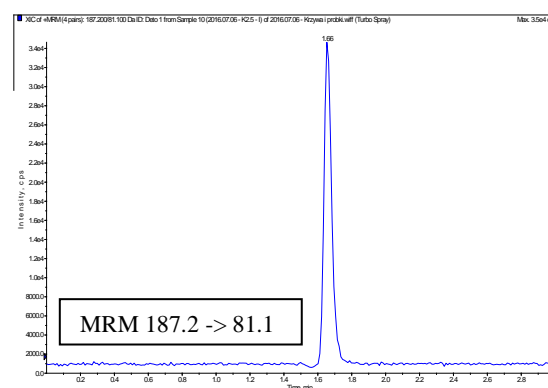
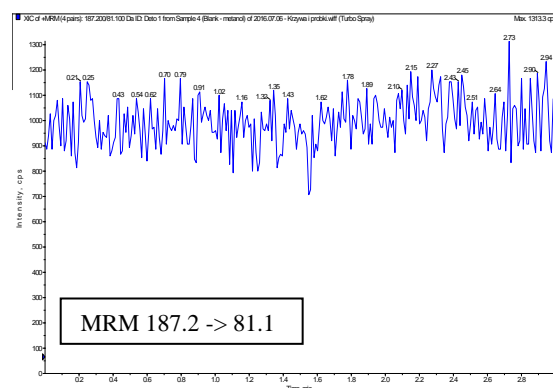
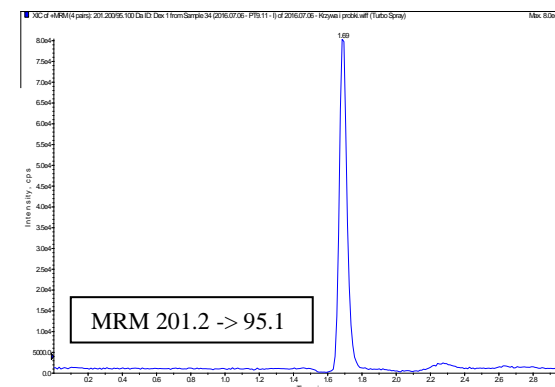
## A – ślepa próbka osocza



## B - próbka osocza wzbogacona DEX i IS



## C – próbka osocza pacjenta



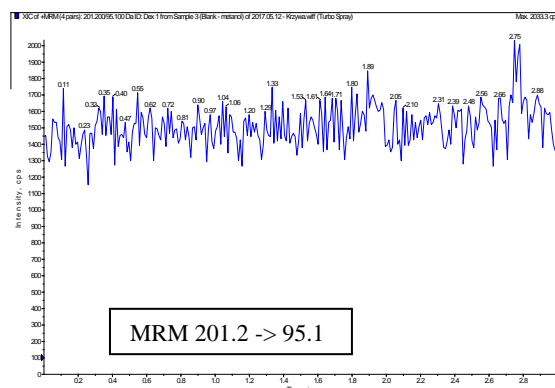
**Ryc. 9** Przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów dorosłych.

A – ślepa próbka osocza, B - próbka osocza wzbogacona deksmedetomidyną i wzorcem wewnętrznym, C – próbka osocza pacjenta pobrana w 10 minut po zakończeniu wlewu deksmedetomidyny.

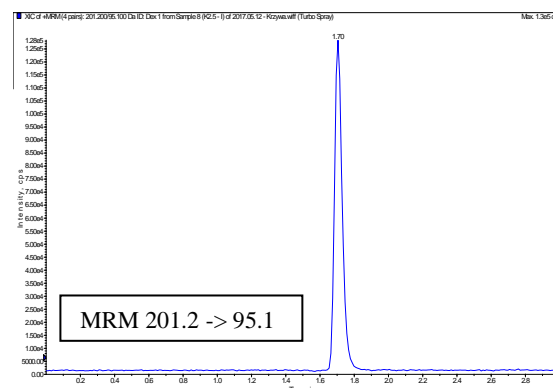


Na rycinie 10 przedstawiono przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od królików: A – ślepa próbka osocza, B - próbka osocza wzbogacona DEX i IS, C – próbka osocza królika pobrana w 15 minucie po podaniu DEX. Czas retencji detomidyny wynosił 1.68 min, a deksmedetomidyny 1.71 min przy całkowitym czasie analizy 3 min.

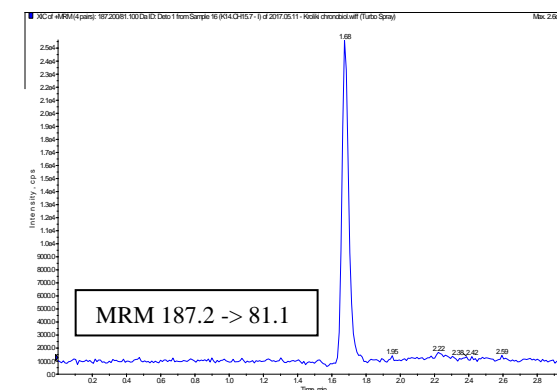
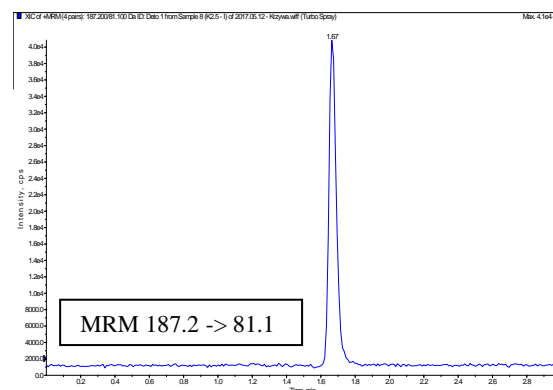
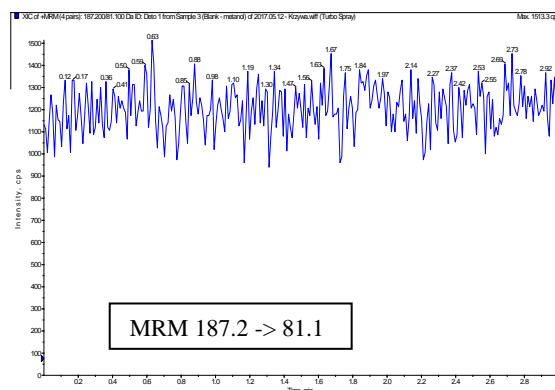
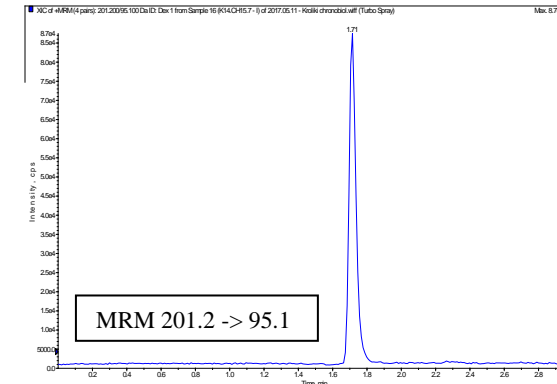
## A – ślepa próbka osocza



## B - próbka osocza wzbogacona DEX i IS



## C – próbka osocza królika



**Ryc. 10** Przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od królików.

A – ślepa próbka osocza, B - próbka osocza wzbogacona deksmedetomidyną i wzorcem wewnętrznym, C – próbka osocza królika pobrana w 15 minut po podaniu deksmedetomidyny.

### 3. Zastosowane metody farmakokinetyczne i statystyczne

#### 3.1. Metody populacyjne

Do obliczeń farmakokinetycznych deksmedetomidyny zastosowano populacyjną analizę PK, gdzie opracowany model składał się z trzech składowych, tj. modelu strukturalnego, modelu statystycznego oraz modelu zmiennych towarzyszących. Metody farmakokinetyczne i statystyczne zostały więc zintegrowane i stanowią element końcowego modelu PK (badania u ludzi) lub PKPD (badania na modelu zwierzęcym). Dodatkowo modelowanie PK dla grupy pacjentów pediatrycznych zostało wykonane przy użyciu podejścia Bayesowskiego (ang. *Bayesian approach*) z wprowadzeniem danych 'a priori'. [52] Było to wymagane ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupie wiekowej do dwóch lat oraz obserwowaną wysoką zmienność resztową (ryc. 19), które wymuszały użycie modelowania odpornego na jej obecność oraz obserwacyjny charakter projektu badania, który ograniczał możliwość precyzyjnego oszacowania wszystkich parametrów PK.

**Model strukturalny** dobrano w oparciu o wizualną ocenę graficzną zebranych danych, a także dostępne piśmiennictwo naukowe dotyczące metodyki badań populacyjnych oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny. [17, 52-55]

W przypadku badań u pacjentów oddziałów intensywnej terapii model strukturalny stanowił model farmakokinetyczny leku (PK), a w przypadku badań laboratoryjnych, gdzie dodatkowym aspektem była ocena farmakodynamiki (PD) DEX (odruch cofania tylnej łapy i hemodynamika układu krążenia) był to model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny (PKPD).

**Model stochastyczny (statystyczny)** obejmował zmienność międzyosobniczą (ang. *inter-individual variability*, IIV,  $\eta$ ), zmienność resztową (ang. *residual unexplained variability*, RUV,  $\varepsilon$ ), a w przypadku badań u dzieci i królików dodatkowo zmienność wewnątrzosobniczą (ang. *inter-occasion variability / between occasion variability*, IOV/BOV,  $\kappa$ ) parametrów PK. Założono, że parametry  $\eta$ ,  $\varepsilon$  i  $\kappa$  mają rozkład normalny ze średnią 0 i wariancją odpowiednio  $\omega^2$ ,  $\sigma^2$  i  $\pi^2$ . [52-55]

Dla każdego zestawu danych dopasowano model opisujący efekt losowy odnoszący się do zmienności międzyosobniczej ( $\eta$ ) tj. różnic między osobnikami biorącymi udział w badaniu oraz model błędu resztowego ( $\varepsilon$ ). Różnice obserwowane w obrębie danego osobnika na

---

różnych etapach badania (określenie "between occasion variability") opisywał model zmienności wewnątrzosobniczej ( $\kappa$ ). Wykorzystano go do analizy wybranych efektów losowych związanych ze zmiennością obserwowaną w czasie badań:

- w przypadku badań chronobiologicznych u królika, zmienność wewnątrzosobniczą szacowano w oparciu o dane uzyskane z różnych godzin podania leku u tych samych osobników, w kolejnych etapach badań;
- w przypadku badań nad wpływem wieku na PKPD DEX u królika, zmienność wewnątrzosobniczą mierzono porównując dane uzyskane z kolejnych etapów badań odnoszących się do wieku królika.

**Model zmiennych towarzyszących** służył do oceny wpływu różnych parametrów charakteryzujących pacjenta lub jego stan zdrowia, tj. wieku, masy ciała, czasu trwania infuzji, płci, wartości wstępnej oceny skali SOFA (dorośli) / PRISM (dzieci) i zastosowania leków inotropowych (dorośli) na PK DEX. W przypadku zwierząt pod uwagę wzięto wiek, masę ciała i całkowitą podaną dawkę DEX. Początkowe poszukiwanie zmiennych towarzyszących (ang. *covariates*) przeprowadzone zostało na podstawie oceny wizualnej przedstawionych zależności między zmiennymi towarzyszącymi a parametrami PK. [52-55]

Podczas obliczeń PKPD korzystano z następującego oprogramowania:

- Populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych w populacji zwierząt przeprowadzone zostało przy użyciu programu NONMEM (wersja 7.3.0, Icon Development Solutions, Ellicott City, Md, USA), kompilatora GNU Fortran 95 (GCC 4.6.0) i Wings for NONMEM (WFN741, <http://wfn.sourceforge.net>). Podczas budowania modelu zastosowano metodę FOCE (ang. *first-order conditional estimation method with  $\eta$ - $\epsilon$  interaction*). [56] W celu oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia określonego zdarzenia, w analizie farmakodynamicznej uwzględniono regresję logistyczną stosując metodę największej wiarygodności w NONMEM korzystając z formuły Laplace'a (FOCE) z opcją prawdopodobieństwa. Do przetwarzania i wizualizacji danych użyto środowiska obliczeniowego R (R Core Team 2015).
- Populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych w populacji pacjentów pediatrycznych przeprowadzone zostało za pomocą programu WinBUGS 1.4.3. Interfejs BUGS został zaimplementowany przy użyciu kompilatora WBDev i BlackBox 1.5. Zarządzanie danymi, uruchomienie WinBUGS i analiza próbek MCMC (algorytm

Markov Chain Monte Carlo) wykonane zostały w programie Matlab Software (wersja 8.1, The MathWorks, Natick, MA, USA) za pomocą interfejsu MatBUGS.

- Populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych w populacji pacjentów dorosłych przeprowadzono przy użyciu programu NONMEM (wersja 7.3.0, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA), kompilatora gfortran 9.0 i Wings for NONMEM (WFN730, <http://wfn.sourceforge.net>). Do przetwarzania danych NONMEM i sporządzania wykresów zastosowano program Matlab Software (wersja 9.1; The MathWorks, Natick, MA, USA).
- Do oceny rytmów okołodobowych u pacjentów zastosowano metodę graficzną uwzględniając dane z 3 pierwszych dób po włączeniu wlewu z deksmedetomidyną. Pod uwagę wzięto wartości ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego, tętna i temperatury ciała mierzone co godzinę. Wykresy sporządzono w programie Microsoft Excel 2010.

W analizie populacyjnej przyjęto pięcioprocentowy poziom istotności, który odpowiada różnicy w wartościach minimalnej funkcji celu (ang. *minimum value of the objective function*, MVOF) modelu pełnego i zredukowanego ( $\Delta$ MVOF) równej 3.841. Wartość  $\Delta$ MVOF mniejsza niż 3.841 oznacza, iż przy poziomie istotności 0.05 model pełny nie opisuje danych lepiej, niż model zredukowany i należy przyjąć model zredukowany. MVOF jest ujemną podwójną wartością logarytmu funkcji wiarygodności.  $\Delta$ MVOF podlega mniej więcej rozkładowi chi-kwadrat ( $\chi^2$ ) z  $q$  stopniami swobody, gdzie  $q$  jest różnicą w liczbie szacowanych parametrów między modelem pełnym i zredukowanym. [54]

Podczas wyboru końcowego modelu korzystano z graficznego przedstawienia dobroci dopasowania (ang. *goodness-of-fit*) konstruując zależności obserwowanych stężeń deksmedetomidyny w osoczu względem populacyjnych i indywidualnych stężeń przewidywanych przez model oraz warunkowych i indywidualnych reszt ważonych (ang. *conditional/individual weighted residuals*, CWRES/IWRES) względem wartości indywidualnych przewidzianych przez model i czasu. Pod uwagę brano także minimalną funkcję celu ( $\Delta$ MVOF), ocenę precyzji oszacowanych parametrów PK (%RSE < 30 i 50% odpowiednio dla efektów mieszanych i losowych) oraz parametry zmienności i test *shrinkage*. [52-55]. Kryterium oceny modeli podczas analizy PK u pacjentów dorosłych stanowił ponadto logarytmiczny test ilorazu wiarygodności dla modeli zagnieżdżonych oraz kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) dla modeli

niezagnieżdżonych. Wybór modelu dla pacjentów pediatrycznych oparto natomiast na kryterium dewiacji informacji (ang. *deviance information criterion*, DIC), które jest uogólnieniem AIC stosowanym dla modeli hierarchicznych oraz modelowania metodą próbkowania Monte Carlo łańcuchami Markowa.

Wydajność modelu sprawdzano na podstawie oceny jego właściwości predykcyjnej za pomocą metody wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (ang. *visual predictive check*, VPC). Zbiór danych do walidacji modelu został wybrany metodą *bootstrap*, czyli losowania ze zwracaniem z oryginalnego zbioru danych zastosowanych podczas budowania modelu. [54]

### **3.2. Metoda Levy'ego - badanie wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny na modelu zwierzęcym**

Ze względu na to, iż w badaniach wpływu wieku na PKPD DEX zastosowano 10 różnych dawek deksmedetomidyny w zakresie od 25 do 300 µg/kg m.c., ocenie poddano możliwy wpływ dawki leku na czas sedacji królików. Oceny dokonano w oparciu o dwie metody farmakokinetyczne, tj. podejście populacyjne (IV Materiały i metody - pkt. 3.1.) oraz koncepcję Levy'ego. [57]

Czas trwania sedacji ( $t_d$ ) był głównym parametrem uzyskanym z pomiarów odruchu cofania tylnej łapy. Zakładając model wlewu dożylnego i model jednokompartментowy czas sedacji ( $t_d$ ) można opisać za pomocą następującego równania [57]:

$$t_d = \frac{1}{k} (\ln D - \ln D_{min}) \quad (1)$$

gdzie:

$k$  – stała szybkości eliminacji

$D$  – zastosowana dawka

$D_{min}$  – minimalna dawka efektywna

Ocenę PD w populacji zwierząt podczas badania wpływu wieku na PKPD DEX przeprowadzono za pomocą analizy statystycznej w programie Matlab Software (wersja 7.0, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) za pomocą Curve Fitting Tool.

## V. WYNIKI

### 1. Populacyjne modele PKPD deksmedetomidyny

#### 1.1. Model strukturalny

Strukturalny model PK we wszystkich badaniach stanowił dwukompartmentowy model po podaniu dożylnym.

$$V_C \frac{dC_P}{dt} = R_0(t) - CLC_P - QC_P + QC_T \quad C_P(0) = 0 \quad (2)$$

$$V_T \frac{dC_T}{dt} = QC_P - QC_T \quad C_T(0) = 0 \quad (3)$$

gdzie:

$R_0(t)$  - szybkość infuzji oraz wszystkie dodatkowe bolusy deksmedetomidyny

$C_P, C_T$  - stężenie deksmedetomidyny w kompartmentcie centralnym i obwodowym

$V_C, V_T$  - objętość dystrybucji kompartmentu centralnego i obwodowego

$CL, Q$  - klirens systemowy i międzykompartmentowy

Dodatkowo, w badaniach wpływu wieku na PKPD DEX na modelu zwierzęcym korzystano z formuły Levy'ego (IV Materiały i metody - pkt. 3.2.), przyjmując model jednokompartmentowy, w którym parametry PK i PD wyznaczano jedynie z danych PD, nie wykorzystując do analizy stężeń leku.

W pracach na modelu zwierzęcym badano również farmakodynamikę deksmedetomidyny (odruch cofania tylnej łapy i hemodynamika układu krążenia), opracowano więc model PKPD leku, wykorzystując model dystrybucji do biofazy. Stężenie deksmedetomidyny w biofazie królików zostało określone za pomocą równania:

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot (C_p - C_e) \quad (4)$$

gdzie:

$C_e$  – stężenie leku w biofazie

$C_P$  – stężenie leku w kompartmentcie centralnym

$k_{e0}$  – stała szybkości eliminacji procesu pierwszego rzędu

## 1.2. Pełny model populacyjny

Pełny model populacyjny deksmedetomidyny różnił się w poszczególnych badaniach w zależności od przyjętych hipotez oraz projektu badania.

### 1.2.1. Badania na modelu zwierzęcym

W badaniach na modelu zwierzęcym monitorowano odpowiedź farmakodynamiczną, która była odpowiedzią dychotomiczną, gdzie 1 oznaczało obecność, a 0 brak odruchu cofania tylnej łapy. W celu przewidywania prawdopodobieństwa obecności ( $P_{reflex}$ ) lub braku odruchu ( $P_{no\ reflex}$ ) obserwacje oznaczano przy użyciu regresji logistycznej.

$$P_{reflex} = \frac{e^{(\alpha + \beta \cdot C_e + \eta)}}{1 + e^{(\alpha + \beta \cdot C_e + \eta)}} \quad (5)$$

$$P_{no\ reflex} = 1 - P_{reflex} \quad (6)$$

gdzie:

$\alpha$  – parametr związany z prawdopodobieństwem bazowym (ang. *baseline probability*)

$\beta$  – efekt leku (współczynnik, który łączy odpowiedź PD z wartością stężenia w biofazie)

$\eta$  – efekt losowy ze średnią 0 i wariancją  $\omega^2$  opisującą zmienność międzyosobniczą w odpowiedzi PD

$C_e$  - pozorne stężenie leku w kompartmentcie efektorowym (biofazie)

Współczynnik szansy dla zależności stężenie-efekt obliczono za pomocą wykładnika oszacowanego nachylenia i jest to zmiana oszacowanych szans wystąpienia efektu, gdy stężenie biofazy wzrasta o 1 jednostkę.

Odpowiedź farmakodynamiczną modelowano w odniesieniu do hipotetycznego stężenia leku w kompartmentcie efektorowym (biofazie), oznaczonego jako  $C_e$  w równaniu 5. W oparciu o  $\alpha$  (parametr związany z prawdopodobieństwem bazowym), oszacowana została wartość



prawdopodobieństwa bazowego ( $P_{base}$ ), która jest prawdopodobieństwem obecności odruch cofania tylnej łapy bez obecności leku:

$$P_{base} = \frac{e^\alpha}{1+e^\alpha} \quad (7)$$

Podczas analizy wpływu wieku na PKPD DEX oceniono zmienność międzyosobniczą (IIV), a ze względu na to, iż poszczególne zwierzęta badano w ich różnym wieku rozwojowym oszacowano także zmienność wewnątrzosobniczą (IOV) parametrów PK. Zmienności te obliczone zostały zgodnie z rozkładem logarytmiczno-normalnym i zdefiniowane jako:

$$P_{i,k} = \theta_P \exp(\eta_{P,i}) \exp(\kappa_{P,i,k}) \quad (8)$$

gdzie:

$P_{i,k}$  – indywidualny parametr PK dla i-tego królika w etapie k

$\theta_P$  – typowa wartość parametru  $P$  w populacji

$\eta_{P,i}$  – efekt losowy dla parametru  $P$  związany ze zmiennością międzyosobniczą dla i-tego królika

$\kappa_{P,i,k}$  – efekt losowy dla parametru  $P$  związany ze zmiennością wewnątrzosobniczą dla i-tego królika w etapie k

W analizie wpływu rytmów okołodobowych na PKPD DEX, zmienność międzyosobnicza (IIV) dla wszystkich parametrów PK u królików w danym etapie badania została obliczona zgodnie z rozkładem logarytmiczno-normalnym i zdefiniowana jako:

$$P_i = \theta_P \exp(\eta_{P,i}) \quad (9)$$

gdzie:

$P_i$  – indywidualny parametr PK dla i-tego królika

$\theta_P$  – typowa wartość parametru  $P$  w populacji

$\eta_{P,i}$  – efekt losowy dla parametru  $P$  związany ze zmiennością międzyosobniczą dla i-tego królika

Ewentualny wpływ godziny podania na uzyskiwane wartości parametrów PK i PD badano na podstawie oceny zmienności wewnątrzsobniczej ( $\kappa$ ) między kolejnymi etapami badania.

W analizie wpływu wieku na PKPD DEX przedstawiono wykresy zależności indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów PK ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ) względem dawki DEX na kg masy ciała. Zależności zmienności wewnątrzsobniczej parametrów PK określono względem dawki całkowitej DEX oraz względem wieku i masy ciała, ponieważ wartości tych dwóch ulegały zmianie w trakcie przeprowadzania badania. W celu sprawdzenia zależności testowano funkcje liniową, hiperboliczną i potęgową. W ostatecznym modelu zastosowano empiryczną hiperboliczną zależność między klirensiem i wiekiem wg wzoru:

$$CL = CL_{adult} \cdot \frac{AGE}{-b+AGE} \quad (10)$$

gdzie:

$CL_{adult}$  – klirens dorosłego królika

$b$  - stała określająca wyższą wartość klirensu u młodych królików ze zmniejszającym się wpływem na wartości klirensu u królików starszych

W badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PKPD DEX w celu dostosowania parametrów PK - objętości dystrybucji i klirensu do masy ciała królika (średnia - 3.6 kg), zastosowano skalowanie allometryczne:

$$P = \theta_P \cdot \left(\frac{BW}{3.6}\right)^a \quad (11)$$

gdzie wykładnik  $a$  równy jest 1 dla parametrów objętości dystrybucji i 0.75 dla parametrów klirensu.

Każdy parametr PK został przetestowany pod kątem różnic między 4 godzinami podania leku przy użyciu 3 zmiennych wskaźnikowych:

$$P = \theta_1 + \theta_2 \cdot STAGE2 + \theta_3 \cdot STAGE3 + \theta_4 \cdot STAGE4 \quad (12)$$

gdzie:

$\theta_1$  – wartość parametru w godzinie D (3:00)

$\theta_2, \theta_3, \theta_4$  – różnice w wartości parametru w kolejnych godzinach badania (odpowiednio A-9:00, B-15:00 i C-21).

*STAGE2, STAGE3, STAGE4* – zmienne wskaźnikowe (zmienne pomocnicze, które przyjmują wartość wyjściową 0 lub 1 jeśli dane dotyczą danego etapu badania)

### 1.2.2. Pacjenci pediatryczni leczeni na oddziale intensywnej terapii

Każda  $j$ -ta obserwacja stężenia deksmedetomidyny w biofazie pacjentów pediatrycznych dla  $i$ -tego pacjenta ( $C_{Pij}$ ) w czasie  $t_j$  określana była za pomocą równania logarytmicznego:

$$\log C_{P,ij} = \ln C_P + \varepsilon_{C,ij} \quad (13)$$

gdzie  $C_P$  jest definiowane przez podstawowy model strukturalny (Równanie 2) i reprezentuje dodatni (w skali logarytmicznej) błąd losowy dla pomiarów PK. Aby uwzględnić pewne odstające pomiary obecne w zbiorze danych założono, że błąd ma rozkład  $t$ -studenta ze średnią 0 i skalą rozkładu  $t$  oznaczoną przez  $\sigma_C$  i stopniami swobody (lub parametrem normalności)  $\nu$ .

Wszystkie przetestowane modele były parametryzowane względem logarytmu naturalnego wartości klirensu i objętości dystrybucji.

Zmienność międzyosobnicza (IIV) dla wszystkich parametrów PK u pacjentów pediatrycznych została obliczona zgodnie z rozkładem logarytmiczno-normalnym:

$$\ln P_i = \ln \theta_P + \eta_{P,i} \quad (14)$$

gdzie:

$P_i$  – dany parametr dla  $i$ -tego pacjenta

$\theta_P$  – typowa wartość danego parametru  $P$  w populacji

$\eta_P$  – efekt losowy dla danego parametru  $P$  ze średnią 0 i zmiennością  $\omega_P^2$

Podczas budowania modelu dla pacjentów pediatrycznych porównano także zmienność wewnątrzosobniczą parametrów PK między dwoma okazjami (w pierwszej dobie po włączeniu wlewu deksmedetomidyny oraz po jego zakończeniu). Założono, że parametry frakcji dla wszystkich parametrów PK były równe 1 (0 w skali logarytmicznej) z precyzją:

$$\log f_p \sim N(\log 1, \sigma_{fp}^{-2}) \quad (15)$$

Porównane zostały wartości  $\sigma_{fp}$ , które obejmowały zakres od 0.01 do 0.6. Najmniejsza wartość odpowiadała założeniu ‘*a priori*’ o braku różnicy między dwoma podaniami, a największa zakłada możliwość istnienia dużych różnic w wartościach  $f_p$  (nieinformacyjna wartość ‘*a priori*’). Jako ostateczne wybrane zostały modele, które charakteryzowały się najniższym kryterium dewiacji informacji (ang. *deviance information criterion*, DIC), najlepszymi zdolnościami predykcyjnymi i były najbardziej konserwatywne (o najniższym  $\sigma_{fp}$ ). Jako klinicznie istotną uznano 20% różnicę w parametrach frakcji.

Po parametryzacji WinBUGS (niepewność opisana jest jako precyzja, która jest odwrotnością wariancji), stochastyczne części modelu dla pacjentów pediatrycznych można przedstawić jako:

$$\varepsilon_{ij} \sim t(0, \sigma_c^{-2}, \nu) \quad (16)$$

$$\log P_i \sim MVN(\ln \theta_p, \Omega^{-1}) \quad (17)$$

gdzie:

t – rozkład t-Studenta

MNV - wielowymiarowy rozkład normalny

Model dla danych ‘*a priori*’ przedstawia się następująco:

$$\sigma_c \sim Uniform(0.001, 1000) \quad (18)$$

$$\nu \sim 1 + Exponential(0.1) \quad (19)$$

$$\log \theta \sim MVN(\ln \bar{\mu}, \Sigma^{-1}) \quad (20)$$

$$\Omega^{-1} \sim Wishart(\rho \Omega_0, \rho) \quad (21)$$

Dane ‘*a priori*’ składały się z wektora *hyperprior* średnich wartości parametrów populacyjnych  $\bar{\mu}$ , precyzji, oczekiwanej wariancji wewnątrzsobniczej  $\Omega_0$  i jej precyzji reprezentowanej przez stopnie swobody rozkładu Wisharta  $\rho$ . Dla modelu błędu resztowego przyjęto, że sigma (parametr skali rozkładu t-Studenta) ma rozkład jednostajny, a parametr  $\nu$  (stopnie swobody) jest ograniczony, w taki sposób aby przyjmował wartości większe niż jeden i pochodził z rozkładu wykładniczego.

W populacji pediatrycznej oprócz założonego ‘*a priori*’ wpływu zmiennych towarzyszących takich jak masa ciała i wiek na parametry PK, poszukiwano także zależności w stosunku do innych zmiennych tj. czas trwania infuzji, płeć i wartość wstępnej oceny skali PRISM.

Wpływ masy ciała na wartość objętości dystrybucji ( $V_1$ ,  $V_2$ ) i klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) w populacji pediatrycznej uwzględniono w oparciu o skalowanie allometryczne w następujący sposób:

$$\ln P_i = \ln \theta_P + \ln f_P + K \ln \left[ \frac{BW_i}{70} \right] + \eta_{P,i} \quad (22)$$

gdzie:

$P_i$  – indywidualna wartość objętości dystrybucji i klirensu

$\theta_P$  – typowa wartość objętości dystrybucji i klirensu w populacji

$BW_i$  – indywidualna masa ciała, gdzie 70 jest typową masą ciała pacjentów dorosłych

$K$  – wykładnik o wartości 0.75 dla klirensu i 1 dla objętości dystrybucji [58]

Wszystkie parametry różniły się między okazjami z ułamkową zmianą  $f_P$  dla okazji 2 ( $f_P = 1$  dla okazji 1).

Dodatkowo, dla klirensu uwzględniono zależne od wieku dojrzewanie:

$$\ln CL_i = \ln \theta_{CL} + \ln f_P + K \ln \left[ \frac{BW_i}{70} \right] + \ln \left[ \frac{PMA_i^{Hill}}{PMA_i^{Hill} + TE_{50}^{Hill}} \right] + \eta_{CL,i} \quad (23)$$

gdzie:

$CL_i$  – indywidualna wartość klirensu

$PMA_i$  – indywidualny wiek postmenstruacyjny pacjenta

$TE_{50}$  i  $Hill$  – parametr równania Hilla odzwierciedlający nachylenie i stopień dojrzewania klirensu

W celu poszukiwania potencjalnych źródeł zmienności międzyosobniczej przedstawiono zależność innych zmiennych towarzyszących w stosunku do parametrów PK. Znalezione korelacje dla zmiennych ciągłych (np. wiek) opisywano za pomocą regresji liniowej lub funkcji potęgowej (zależność allometryczna), a zmienne kategoryjne (np. płeć) zostały

włączone do modelu jako zmienne binarne kodowane dwójkowo (podział populacji na 2 subpopulacje).

### 1.2.3. Pacjenci dorośli leczeni na oddziale intensywnej terapii

Obserwowane stężenie deksmedetomidyny w osoczu pacjentów dorosłych określano za pomocą równania:

$$C_{P,obs} = C_P(1 + \varepsilon_{prop,C}) \quad (24)$$

gdzie  $C_P$  definiowane jest przez podstawowy model strukturalny (Równanie 2), a  $\varepsilon_{prop,C}$  reprezentuje proporcjonalny losowy błąd resztowy o rozkładzie normalnym ze średnią 0 i zmiennością oznaczaną jako  $\sigma^2$ .

Zmienność międzyosobnicza (IIV) dla wszystkich parametrów PK u pacjentów dorosłych została obliczona zgodnie z rozkładem logarytmiczno-normalnym:

$$P_i = \theta_P \exp(\eta_{P,i}) \quad (25)$$

gdzie:

$P_i$  – parametr dla i-tego pacjenta

$\theta_P$  – typowa wartość danego parametru w populacji

$\eta_{P,i}$  – efekt losowy dla danego parametru ze średnią 0 i zmiennością  $\omega_P^2$

Analizę potencjalnego wpływu różnych zmiennych towarzyszących tj. wiek, masa ciała, czas trwania infuzji, płeć, wartość wstępnej oceny skali SOFA i zastosowanie leków inotropowych na farmakokinetykę deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych przeprowadzono na podstawie oceny wykresów ich wzajemnej zależności. Znalezione korelacje dla zmiennych ciągłych (np. wiek) opisywano za pomocą regresji liniowej lub funkcji potęgowej (zależność allometryczna), a zmienne kategoryjne (np. płeć) zostały włączone do modelu jako zmienne binarne kodowane dwójkowo (podział populacji na 2 subpopulacje).

W przypadku pacjentów dorosłych poszukiwanie zmiennych towarzyszących przeprowadzono dla parametrów, których wartość *shrinkage* wynosiła mniej niż 25% [59], a znaczenie potencjalnych zmiennych towarzyszących było systematycznie oceniane

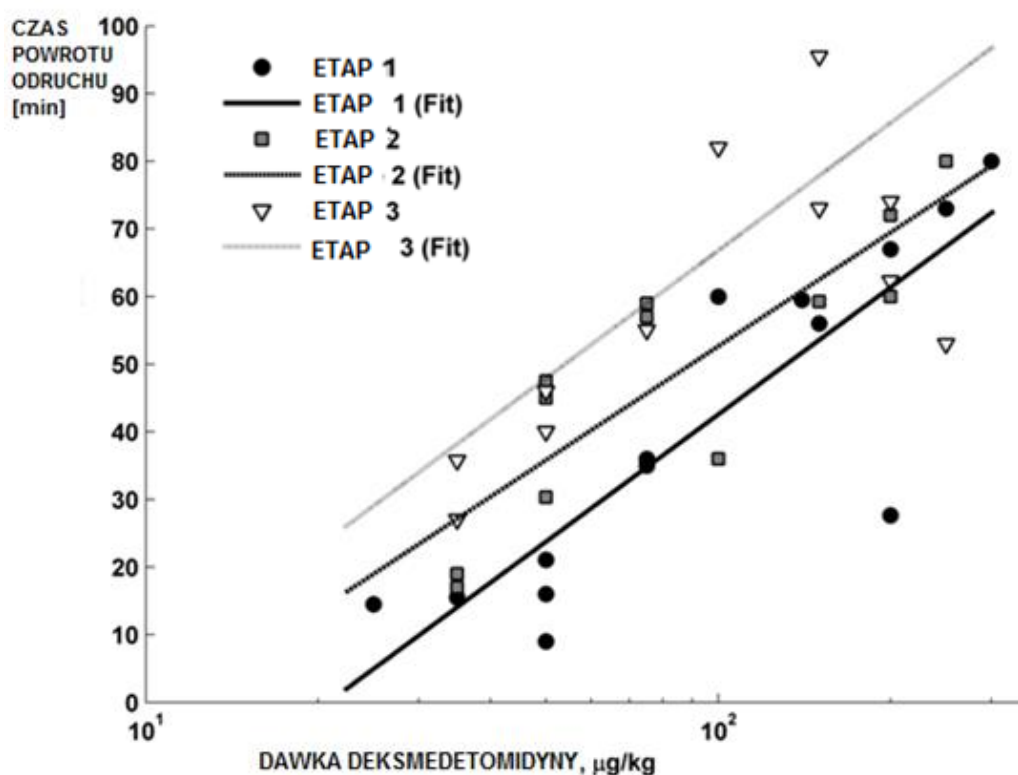
w stopniowej selekcji postępującej ( $\Delta OFV < 3.84$  punktów,  $p < 0.05$ ), a następnie eliminacji wstecznej ( $\Delta OFV < 6.63$  punktów,  $p < 0.01$ ).

## 2. Uzyskane wartości parametrów PKPD deksmedetomidyny

### 2.1. Badania na modelu zwierzęcym

#### 2.1.1. Badania wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny w oparciu o koncepcję Levy'ego

W pierwszym etapie, dane opisujące wpływ wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królika analizowano wykorzystując koncepcję Levy'ego. [57] (IV Materiały i metody - pkt. 3.2.) [60] Wartość dawki minimalnej oraz stałej szybkości eliminacji fazy terminalnej wyznaczono jedynie na podstawie analizy danych farmakodynamicznych, czyli odruchu cofania tylnej łapy i czasu trwania sedacji. Wykres 1 obrazuje zależność między dawką DEX, a czasem powrotu odruchu cofania tylnej łapy w zależności od wieku królików.



**Wyk. 1** Zależność między dawką deksmedetomidyny, a czasem powrotu odruchu cofania tylnej łapy w poszczególnych etapach badań wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików w oparciu o koncepcję Levy'ego. [57]

Symbole oznaczają dane eksperymentalne z poszczególnych etapów - I, II i III etap oznaczają odpowiednio pierwszy, drugi oraz szósty miesiąc życia królika.. Proste linie wskazują najlepsze dopasowanie równania  $t_d = \frac{1}{k}(\ln D - \ln D_{min})$  (gdzie:  $t_d$  - czas sedacji,  $k$  - stała szybkości eliminacji,  $D$  - zastosowana dawka,  $D_{min}$  - minimalna dawka efektywna) otrzymanych wyników dla każdego etapu badania.

PK - farmakokinetyka, PD - farmakodynamika



Wykres wskazuje na liniową zależność między czasem trwania sedacji a logarytmem dawki leku w badanym zakresie zastosowanych dawek DEX. Zauważyć można także mniejszą wrażliwość młodszych królików na DEX, gdyż ta sama dawka leku u królików w pierwszym etapie badania skutkuje szybszym wybudzeniem (powrót odruchu) niż u królików starszych, u których sedacja trwa dłużej.

W tabeli 6 przedstawiono otrzymane wartości PKPD DEX.

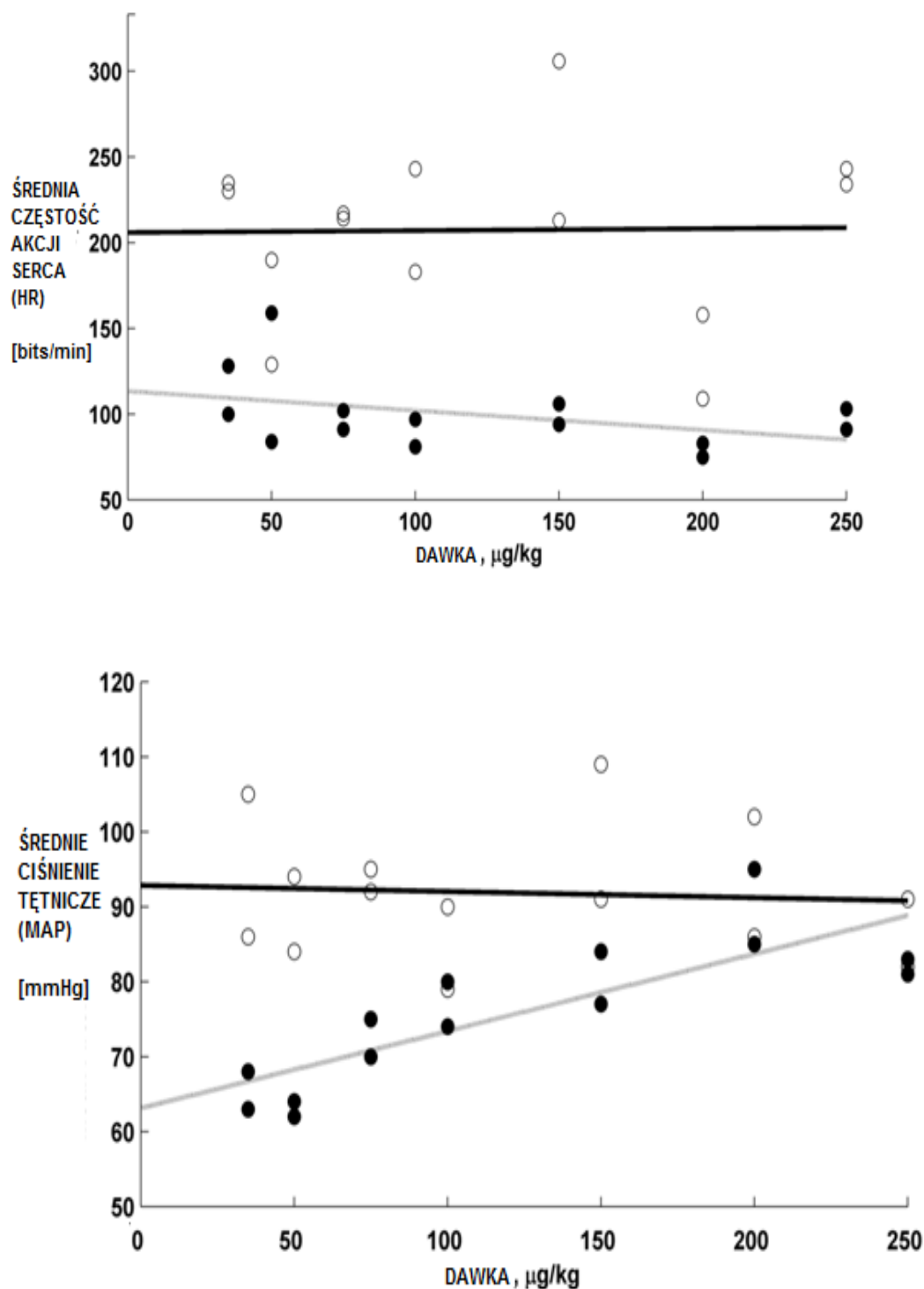
**Tab. 6** Wartości parametrów PKPD dla królików w pierwszym (etap I), trzecim (etap II) i szóstym (etap III) miesiącu życia w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików w oparciu o koncepcję Levy'ego. [57]

	$D_{min}$ [mg/kg] (współczynnik zmienności)	$k$ [ $\text{min}^{-1}$ ] (współczynnik zmienności)	$t_{0.5}$ [min]
<b>ETAP I</b>	20.8 (28.5%)	0.0369 (17.0%)	18.8
<b>ETAP II</b>	11.4 (39.8%)	0.0411 (18.8%)	16.9
<b>ETAP III</b>	8.6 (83.0%)	0.0367 (32.5%)	18.9

$D_{min}$  - minimalna dawka efektywna,  $k$  - stała szybkości eliminacji,  $t_{0.5}$  - biologiczny okres półtrwania  
PK – farmakokinetyka, PD - farmakodynamika

Wraz z kolejnymi etapami badania zauważyć można malejące wartości minimalnej dawki efektywnej ( $D_{min}$ ) oraz względnie stałe wartości stałej szybkości eliminacji ( $k$ ) oraz biologicznego okresu półtrwania. Zmniejszenie minimalnej dawki efektywnej wraz ze wzrostem wieku królików widoczne jest także na wykresie 1, co sugeruje, że młode króliki są mniej wrażliwe na deksmedetomidynę niż króliki starsze. W celu szczegółowej oceny przyczyn tych różnic zastosowano podejście populacyjne (V Wyniki - pkt. 2.1.2.).

Ocena wpływu deksmedetomidyny na hemodynamikę pracy serca przeprowadzona została w trzecim etapie badań, tj. u dorosłych królików. Zależność między dawką deksmedetomidyny, a wartościami parametrów hemodynamicznych: średniej wartości ciśnienia tętniczego (MAP) i tętna (HR) zobrazowana została na wykresie 2.



**Wyk. 2** Zależność między dawką deksmedetomidyny, a średnią częstością akcji serca (HR) – górny wykres oraz średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) - dolny wykres w trzecim etapie badań (szósty miesiąc życia królików) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików w oparciu o koncepcję Levy’ego. [57]

Otwarte symbole oznaczają wartości ciśnienia przed podaniem leku (wartości wyjściowe). Zamknięte symbole oznaczają średnią wartość ciśnienia monitorowanego przez 30 minut od podania leku. Proste linie wyznaczają trendy w danych eksperymentalnych - czarna linia trendu dla wartości ciśnień wyjściowych, szara linia trendu dla średniej wartości ciśnienia dla poszczególnych królików.

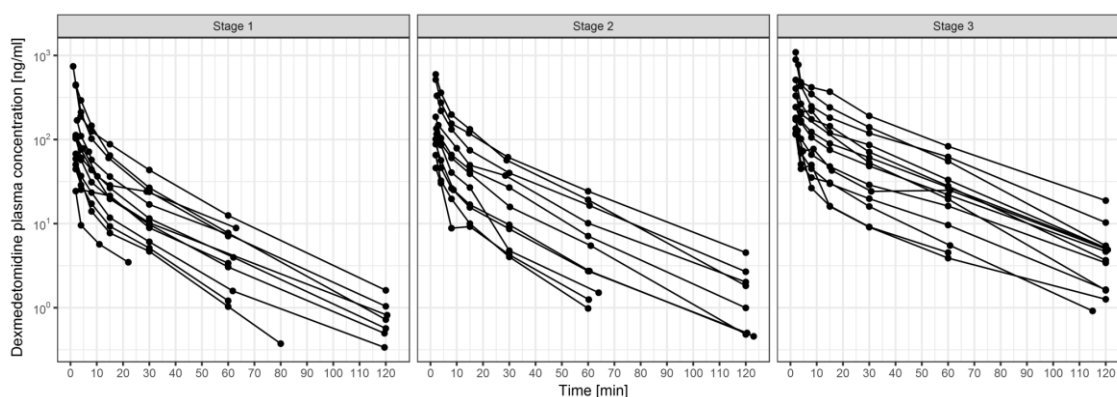
PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Średnia wartość wyjściowego MAP wynosiła  $92 \pm 8.4$  mmHg. Po podaniu deksmedetomidyny zauważono zależny od podanej dawki spadek jego wartości do średnio  $76 \pm 9.6$  mmHg. Największy spadek zaobserwowano dla małych dawek DEX ( $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), a wraz ze wzrostem dawki spadek ten jest mniejszy. Zastosowana dawka DEX opisuje liniowo z nachyleniem krzywej  $0.103 \text{ mmHg}/(\text{mg}/\text{kg})$  zmiany w średniej wartości MAP mierzonego przez 30 minut od podania leku, co oznacza, że zwiększenie dawki deksmedetomidyny o  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  powoduje wzrost średniej wartości MAP o  $10.3$  mmHg. Zależność ta widoczna jest w przedziale zastosowanych dawek tj.  $35\text{-}250 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Deksmedetomidyna obniża także wartość częstości akcji serca (HR) z średniej wartości wyjściowej  $207 \pm 49.0$  uderzeń/min do  $100 \pm 20.8$  uderzeń/min odnotowywanych podczas trwania sedacji. Obniżenie częstości akcji serca było stałe i nie zauważono zależności w stosunku do podanej dawki leku.

### 2.1.2. Badania wpływu wieku na PKPD deksmedetomidyny - podejście populacyjne

Analizie poddano 250 próbek osocza w celu oznaczenia stężeń DEX oraz 565 obserwacji obecności lub braku odruchu cofania tylnej łapy.

Na rycinie 11 przedstawiono indywidualne stężenia DEX obserwowane u wszystkich królików, w trzech kolejnych etapach badania.

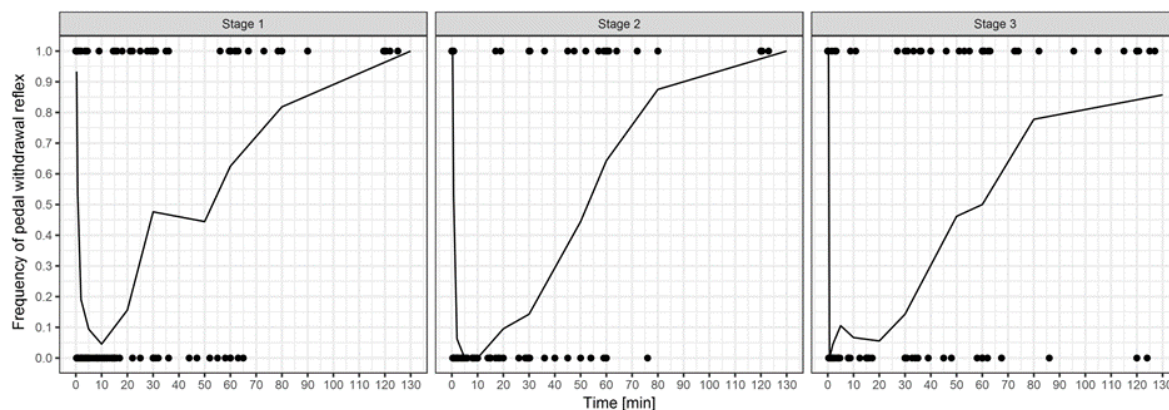


**Ryc. 11** Wykresy przedstawiające zależności stężenia deksmedetomidyny w surowicy krwi królików od czasu w trzech etapach (pierwszym (Stage 1), trzecim (Stage 2) oraz szóstym (Stage 3) miesiącu życia królika) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Na rycinie 12 przedstawiono profil odpowiedzi farmakodynamicznej obserwowanej u wszystkich królików, w trzech etapach badania. Analizę częstości obecności odruchu

cofania tylnej łapy dokonano dzieląc dane na przedziały pomiędzy następującymi punktami czasowymi: -0.01, 0.3, 0.7, 2, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 80, 130 min.



**Ryc. 12** Wykresy przedstawiające częstość obecności odruchu cofania tylnej łapy w przedziałach czasowych w trzech etapach (pierwszym (Stage 1), trzecim (Stage 2) oraz szóstym (Stage 3) miesiącu życia królika) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

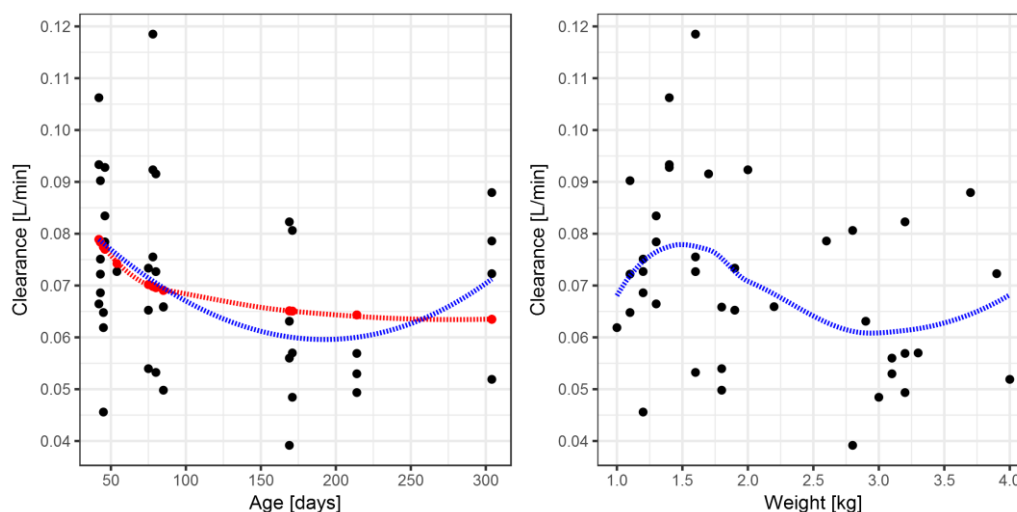
Przedziały czasowe ustalono pomiędzy następującymi punktami czasowymi: -0.01, 0.3, 0.7, 2, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 80, 130 min. Punkty na wykresie reprezentują obserwacje dychotomiczne.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Binarne zaprezentowanie danych, gdzie 1 oznacza obecność, a 0 brak odruchu cofania tylnej łapy wskazuje, że wraz z upływem czasu od momentu podania leku, zwiększa się częstość obecności odruchu. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic między etapami badania. Zanik odruchu cofania tylnej łapy obserwowano niemal natychmiast po podaniu bolusa deksmedetomidyny z najpóźniejszą utratą świadomości po 2:30 min, a powrót odruchu pojawiał się między 9 a 127 minutą po podaniu leku. Oszacowana wartość stałej szybkości dystrybucji do biofazy (mózg) wynosiła  $0.127 \text{ min}^{-1}$  z małą zmiennością międzyosobniczą (9.7%). Prawdopodobieństwo bazowe, czyli oszacowana wartość prawdopodobieństwa obserwacji odruchu cofania tylnej łapy bez obecności leku wynosiła 0.902. Szacowana wartość stałej proporcjonalności ( $\beta$ ) w regresji logistycznej wynosiła  $-0.213 \text{ (ng/mL)}^{-1}$  co wskazuje, że obecność stężenia leku w biofazie miało odwrotny wpływ na prawdopodobieństwo obecności odruchu. Przy zmianie stężenia leku w biofazie o 1 jednostkę, prawdopodobieństwo pojawienia się odruchu mnoży się przez  $\exp(\beta)$ , czyli w tym przypadku przez 0.808.

W celu znalezienia źródła potencjalnej zmienności przedstawiono wykresy zależności indywidualnych wartości parametrów PK względem zmiennych towarzyszących. Ponieważ badanie obejmowało różne etapy rozwoju królika wybrano parametry, które ulegały zmianie

w trakcie przeprowadzania badania. Pod uwagę wzięto wiek i masę ciała, wobec których poszukiwano allometrycznych zależności. Ocena wizualna prezentowanych korelacji pozwoliła wskazać zmienne towarzyszące wykazujące wpływ na uzyskane wartości parametrów PK. Zależność między indywidualnymi wartościami klirensu, a wiekiem i masą ciała przedstawia rycina 13.



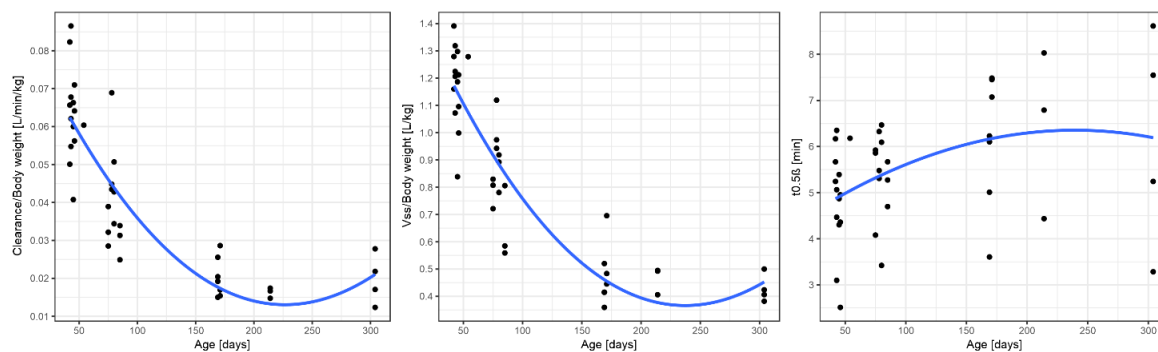
**Ryc. 13** Zależność między indywidualnymi wartościami klirensu deksmedetomidyny (Clearance) a zmiennymi towarzyszącymi – wiekiem (Age) i masą ciała (Weight) królika w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

Czerwona linia przedstawia przewidywane wartości klirensu w oparciu o dopasowaną funkcję hiperboliczną. Linia niebieska jest linią trendu.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Spośród zmiennych towarzyszących wyraźną korelację zauważyć można dla zależności:  $CL$  vs wiek. U młodszych królików klirens przybierał większe wartości (oszacowana stała  $b$  z równania 10 przyjęła wartość 15.3), a kształt krzywej sugeruje, że wartość klirensu u młodszych królików maleje wraz ze wzrostem wieku, a później ulega stabilizacji. Wprowadzenie do modelu empirycznej hiperbolicznej zależności między klirensem, a wiekiem skutkowało spadkiem wartości OFV o 21 ( $p < 0.005$ ). Nie zaobserwowano zależności  $CL$  względem masy ciała a wprowadzenie tej korelacji do modelu istotnie zakłóciło jego dopasowanie.

Rycina 14 przedstawia zachodzące z wiekiem zmiany w wartościach klirensu, objętości dystrybucji i biologicznego okresu półtrwania. Informacje te mogą być wykorzystane do przewidywania dawki indukcyjnej (objętości dystrybucji) i dawki utrzymującej (klirens) DEX w przeliczeniu na kg masy ciała wymaganej w celu adekwatnej sedacji w zależności od wieku zwierzęcia.

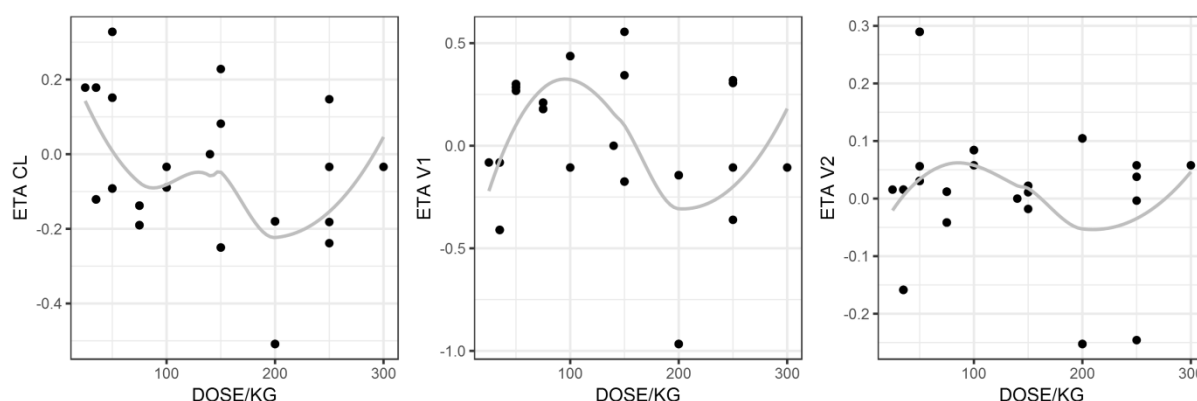


**Ryc. 14** Zależność między indywidualnymi wartościami klirensu deksmedetomidyny przeliczonymi na kilogram masy ciała, objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) przeliczoną na kilogram masy ciała i biologicznym okresem półtrwania ( $t_{0.5}$ ) a wiekiem (Age) królików w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

Linia niebieska jest linią trendu. PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Zmienność międzyosobniczą ( $\eta$ ) wyznaczono dla parametrów  $CL$ ,  $V_1$  i  $V_2$  oraz  $k_{e0}$ , a ze względu na fakt, iż poszczególne zwierzęta badano w ich różnym wieku rozwojowym, oszacowano także zmienność wewnątrzosobniczą ( $\kappa$ ) dla wartości  $CL$ , na podstawie której wnioskowano o wpływie wieku na PKPD DEX.

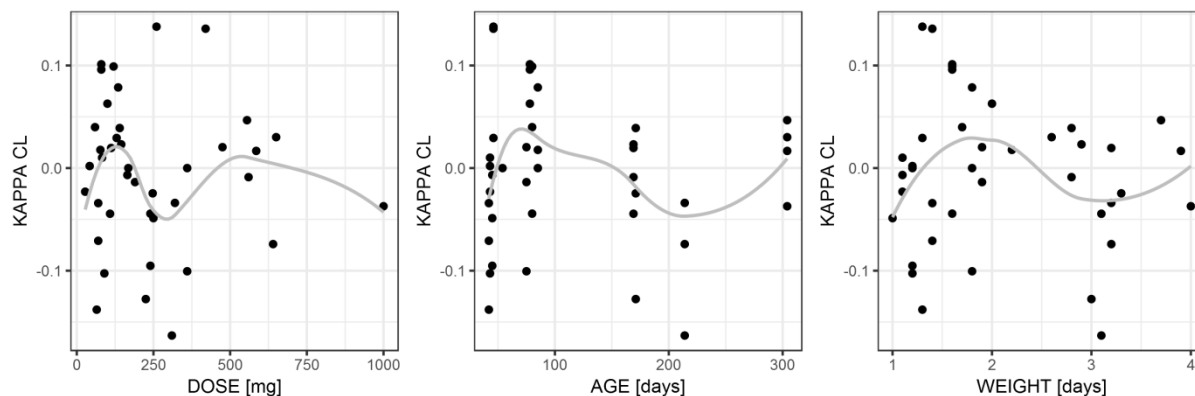
Rycina 15 przedstawia zależności indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów PK ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ) względem dawki DEX na kg masy ciała. Analizując przedstawione wykresy nie zaobserwowano istotnych korelacji, co świadczy to o liniowości PK DEX w zastosowanym szerokim zakresie dawek leku.



**Ryc. 15** Zależność między indywidualnymi oszacowanymi wartościami eta parametrów klirensu ( $CL$ ), objętości dystrybucji kompartmentu centralnego ( $V_1$ ) i objętości dystrybucji kompartmentu obwodowego ( $V_2$ ), a dawką leku w miligramach na kilogram masy ciała królików (DOSE/KG) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

Szara linia wskazuje trend. PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Na rycinie 16 zaprezentowano zależności indywidualnych wartości kappa ( $\kappa$ ) dla  $CL$  względem całkowitej dawki DEX, wieku i masy ciała. Analizując przedstawione wykresy nie zaobserwowano istotnych korelacji.



**Ryc. 16** Zależność między indywidualnymi oszacowanymi wartościami kappa klirensu ( $CL$ ) a dawką (DOSE), wiekiem (AGE) i masą ciała (WEIGHT) królików w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny.

Szara linia wskazuje trend. PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Do modelu włączono także zmienność wewnątrzsobniczą dla parametru PD -  $k_{e0}$ , jednak nie spowodowało to poprawienia dopasowania modelu.

Dla opisanie farmakokinetyki deksmedetomidyny posłużono się modelem 2-kompartментowym, ponieważ okazał się on lepiej dopasowany niż model 1-kompartментowy, a zastosowanie modelu 3-kompartментowego nie poprawiło dopasowania modelu. W tabeli 7 przedstawiono wszystkie wyznaczone parametry PKPD. Oszacowana typowa wartość klirensu międzykompartментowego wynosiła 0.0877 L/min (87.7 mL/min), objętości dystrybucji 0.530 L (530 mL) dla kompartментu centralnego i 0.897 L (897 mL) dla kompartментu obwodowego. Oszacowana typowa wartość klirensu eliminacji u dorosłego królika wyniosła 0.0574 L/min (57.4 mL/min).

**Tab. 7** Zestawienie parametrów populacyjnego modelu w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików.

Parametr [jednostka]	Opis	Wartość	Bootstrap median	Bootstrap 5th percentile	Bootstrap 95th percentile	shrinkage (%)
<b>Model PK</b>						
<i>Efekty stałe</i>						
$\theta_{V1}$ [L]	Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego	<b>0.530</b>	0.521	0.397	0.626	–
$\theta_{CL}$ [L/min]	Klirens eliminacji	<b>0.0574</b>	0.0581	0.0520	0.0665	–
$\theta_Q$ [L/min]	Klirens międzykompartmentowy	<b>0.0877</b>	0.0868	0.0706	0.102	–
$\theta_{V2}$ [L]	Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego	<b>0.897</b>	0.905	0.800	1.06	–
$\theta_b$ [dni]	Wpływ wieku na $CL$	<b>15.3</b>	14.8	11.7	16.6	–
<b>Zmienność międzyosobnicza</b>						
$\omega^2_{V1}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $V1$	<b>35.9</b>	35.9	30.7	44.0	16.1
$\omega^2_{CL}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $CL$	<b>19.5</b>	19.7	17.0	24.5	21.6
$\omega^2_Q$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $Q$	<b>0 FIX</b>	–	–	–	–
$\omega^2_{V2}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $V2$	<b>14.0</b>	14.3	12.3	18.8	14.9
<b>Zmienność wewnątrzosobnicza</b>						
$\pi^2_{CL}$ [%CV]	Zmienność wewnątrzosobnicza dla $CL$	<b>18.3</b>	20.7	13.0	23.5	–
Etap 1	–	–	–	–	–	46.0
Etap 2	–	–	–	–	–	56.0
Etap 3	–	–	–	–	–	54.6
<b>Zmienność reszkowa</b>						
$\sigma^2_{prop}$ [%CV]	Proporcjonalna zmienność modelu błędu reszkowego	<b>29.1</b>	28.2	23.3	31.9	–
<b>Model PD</b>						
<i>Efekty stałe</i>						
$\theta_{Pbase}$	Prawdopodobieństwo bazowe	<b>0.902</b>	0.903	0.891	0.921	–
$\theta_\beta$ [(ng/mL) <sup>-1</sup> ]	Efekt leku	<b>-0.213</b>	-0.218	-0.290	-0.174	–
$\theta_{ke0}$ [min <sup>-1</sup> ]	Stała szybkości dystrybucji do biofazy	<b>0.127</b>	0.132	0.111	0.165	–
<b>Zmienność międzyosobnicza</b>						
$\omega^2_{ke0}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $ke0$	<b>9.70</b>	9.80	8.50	12.0	65.5
$\omega^2_{PD}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla odpowiedzi PD	<b>0 FIX</b>	–	–	–	–

CV - współczynnik zmienności

0 FIX - wartość przyjęta jako 0

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

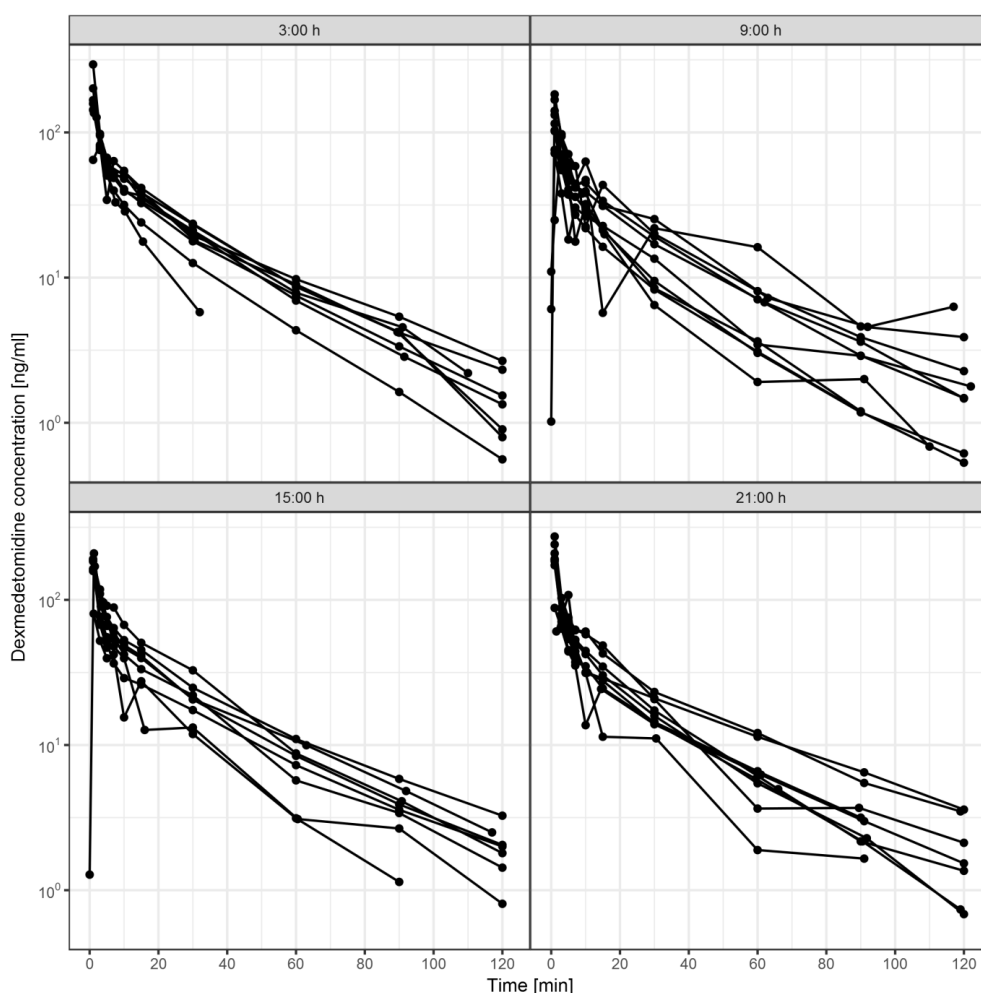


Odpowiedź farmakodynamiczną analizowano przy użyciu dwóch metod. Pierwszą z nich oparto wykorzystując formułę Levy'ego [57] (IV Materiały i metody - pkt. 3.2.; V Wyniki - pkt. 2.1.1.), a drugą na analizie populacyjnej.

### 2.1.3. Badania wpływu rytmów okołodobowych na PKPD deksmedetomidyny

Analizie poddano 356 próbek osocza w celu oznaczenia stężeń DEX oraz 672 obserwacji obecności lub braku odruchu cofania tylnej łapy, dla wnioskowania o farmakodynamice leku.

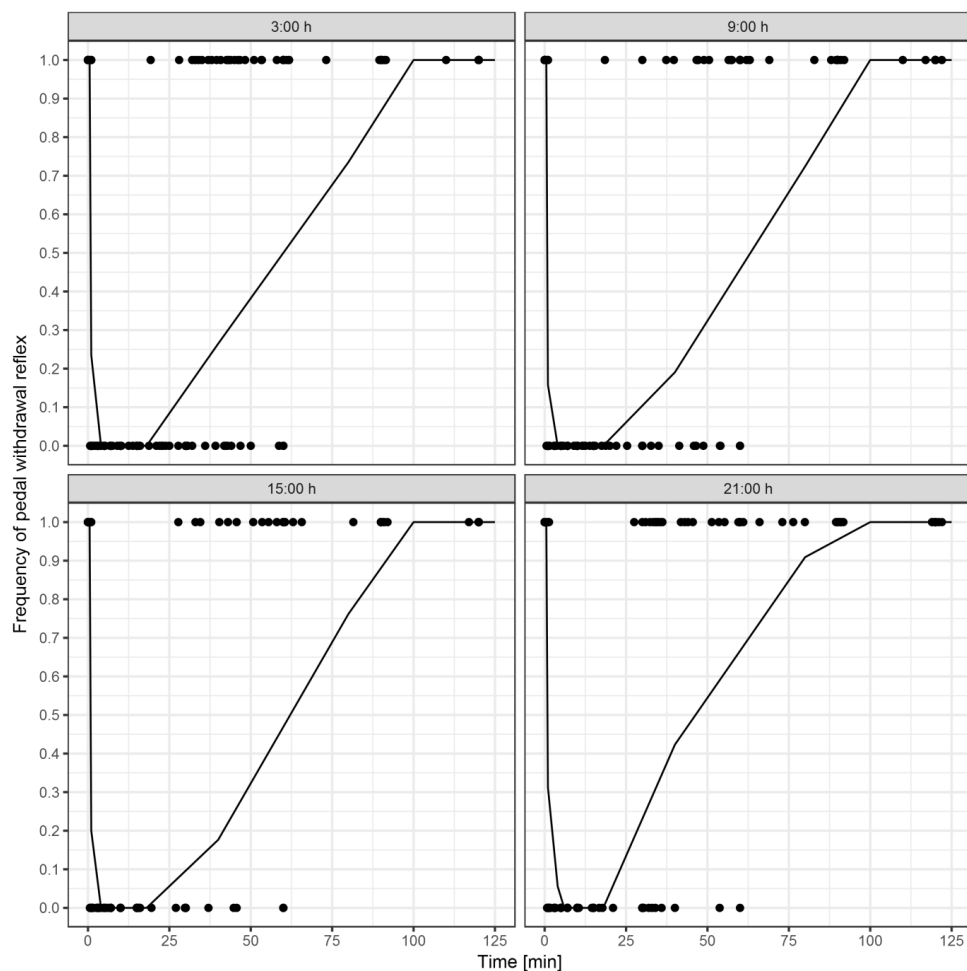
Na rycinie 17 przedstawiono indywidualne stężenia DEX obserwowane u wszystkich królików w czterech analizowanych porach dnia.



**Ryc. 17** Wykresy przedstawiające zależności stężenia deksmedetomidyny w surowicy krwi królików od czasu w czterech porach dnia w badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Na rycinie 18 przedstawiono profil odpowiedzi farmakodynamicznej obserwowanej u wszystkich królików w czterech porach dnia przeprowadzania badania. Analizę częstości obecności odruchu cofania tylnej łapy dokonano dzieląc dane na przedziały pomiędzy następującymi punktami czasowymi: -0.01, 0.5, 1, 4, 6, 8, 12, 18, 40, 80, 100, 125 min.



**Ryc. 18** Wykresy przedstawiające częstość obecności odruchu cofania tylnej łapy w przedziałach czasowych w czterech porach dnia w badaniu wpływu rymów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny.

Przedziały czasowe ustalono pomiędzy następującymi punktami czasowymi: -0.01, 0.5, 1, 4, 6, 8, 12, 18, 40, 80, 100, 125 min. Punkty na wykresie reprezentują obserwacje dychotomiczne.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Podobnie jak w przypadku badań wpływu wieku, wraz z upływem czasu od momentu podania leku, zwiększa się częstość występowania obecności odruchu. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic między etapami badania. Zanik odruchu cofania tylnej łapy obserwowano tuż po podaniu bolusa deksmedetomidyny z najpóźniejszą utratą świadomości po 2 min, a powrót odruchu pojawiał się między 19 a 82 minutą. Oszacowane dane przyjęły następujące wartości: stała szybkości dystrybucji do biofazy (mózg):  $0.141 \text{ min}^{-1}$ , prawdopodobieństwo

---

bazowe: 0.993, wartość stałej proporcjonalności ( $\beta$ ) w regresji logistycznej:  $-0.354 \text{ (ng/mL)}^{-1}$ , a  $\exp(\beta)$ : 0.702.

Czas podania leku był najważniejszą zmienną towarzyszącą, którą analizowano w celu zbadania jej wpływu na wartości PK oraz PD w czterech etapach badania. Wpływ ten obliczano zgodnie z równaniem 12, jednak uzyskane różnice w parametrach PK i PD między godzinami podania leku okazały się statystycznie nieistotne i nie zauważono wyraźnych różnic.

Zmienność międzyosobniczą ( $\eta$ ) wyznaczono dla parametrów  $CL$ ,  $V_2$  i  $\alpha$ . W ostatecznym modelu uwzględniona została zmienność międzyosobnicza odpowiedzi farmakodynamicznej, ponieważ prowadziła ona do zmniejszenia wartości OFV o 23 przy akceptowalnych wartościach *shrinkage*.

Uwzględnienie w modelu zmienności wewnątrzosobniczej ( $\kappa$ ) dla parametrów  $CL$  i  $V_2$  skutkowało uzyskaniem wysokich wartości *shrinkage* i nie poprawiło przewidywanej wydajności modelu. Mogło to być spowodowane nadmierną parametryzacją modelu.

W celu dostosowania parametrów PK - objętości dystrybucji i klirensu do masy ciała królika, zastosowano skalowanie allometryczne. Wartość oszacowanego wykładnika wyniosła 0.783, lecz w ostatecznym modelu została ustalona na 0.75, ponieważ dała podobne dopasowanie i zmniejszyła liczbę szacowanych parametrów.

Dla opisanie farmakokinetyki deksmedetomidyny posłużono się modelem 2-kompartментowym, ponieważ okazał się on lepiej dopasowany niż model 3-kompartментowy, którego zastosowanie nie poprawiło dopasowania modelu. W tabeli 8 zebrano wszystkie wyznaczone parametry PKPD. Oszacowana typowa wartość klirensu eliminacji dla królika o masie 3.6 kg wynosiła 0.091 L/min (91 mL/min), klirensu międzykompartментowego 0.225 L/min (225 mL/min), a objętości dystrybucji 0.743 L dla kompartментu centralnego i 1.85 L dla kompartментu obwodowego.

**Tab. 8** Zestawienie parametrów populacyjnego modelu w badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u królików.

Parametr [jednostka]	Opis	Wartość	Bootstrap median	Bootstrap 5th percentile	Bootstrap 95th percentile	shrinkage (%)
<b>Model PK</b>						
<i>Efekty stałe</i>						
$\theta_{V1}$ [L]	Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego	<b>0.743</b>	0.762	0.652	0.878	–
$\theta_{CL}$ [L/min]	Klirens eliminacji	<b>0.0905</b>	0.0921	0.0850	0.101	–
$\theta_Q$ [L/min]	Klirens międzykompartmentowy	<b>0.225</b>	0.224	0.202	0.257	–
$\theta_{V2}$ [L]	Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego	<b>1.85</b>	1.89	1.71	2.13	–
<b>Zmienność międzyosobnicza</b>						
$\omega^2_{V1}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $V1$	–	–	–	–	–
$\omega^2_{CL}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $CL$	<b>17.8</b>	17.3	11.5	22.9	13.3
$\omega^2_Q$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $Q$	–	–	–	–	–
$\omega^2_{V2}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $V2$	<b>14.5</b>	15.6	4.19	24.6	24.5
<b>Zmienność reszkowa</b>						
$\sigma^2_{prop}$ [%CV]	Proporcjonalna zmienność modelu błędu reszkowego	<b>28.2</b>	28.4	25.2	31.8	–
<b>Model PD</b>						
<i>Efekty stałe</i>						
$\theta_{Pbase}$	Prawdopodobieństwo bazowe	<b>0.993</b>	0.998	0.987	0.999	–
$\theta_\beta$ [(ng/mL) <sup>-1</sup> ]	Efekt leku	<b>-0.356</b>	-0.427	-0.5372	-0.2959	–
$\theta_{ke0}$ [min <sup>-1</sup> ]	Stała szybkości dystrybucji do biofazy	<b>0.141</b>	0.139	0.123	0.156	–
<b>Zmienność międzyosobnicza</b>						
$\omega^2_{ke0}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $ke0$	–	–	–	–	–
$\omega^2_\alpha$	Zmienność międzyosobnicza dla $\alpha$	<b>0.553</b>	0.523	0.183	0.978	33.0

CV - współczynnik zmienności

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

 $\alpha$  - parametr związany z prawdopodobieństwem bazowym

## 2.2. Pacjenci pediatryczni leczeni na oddziale intensywnej terapii

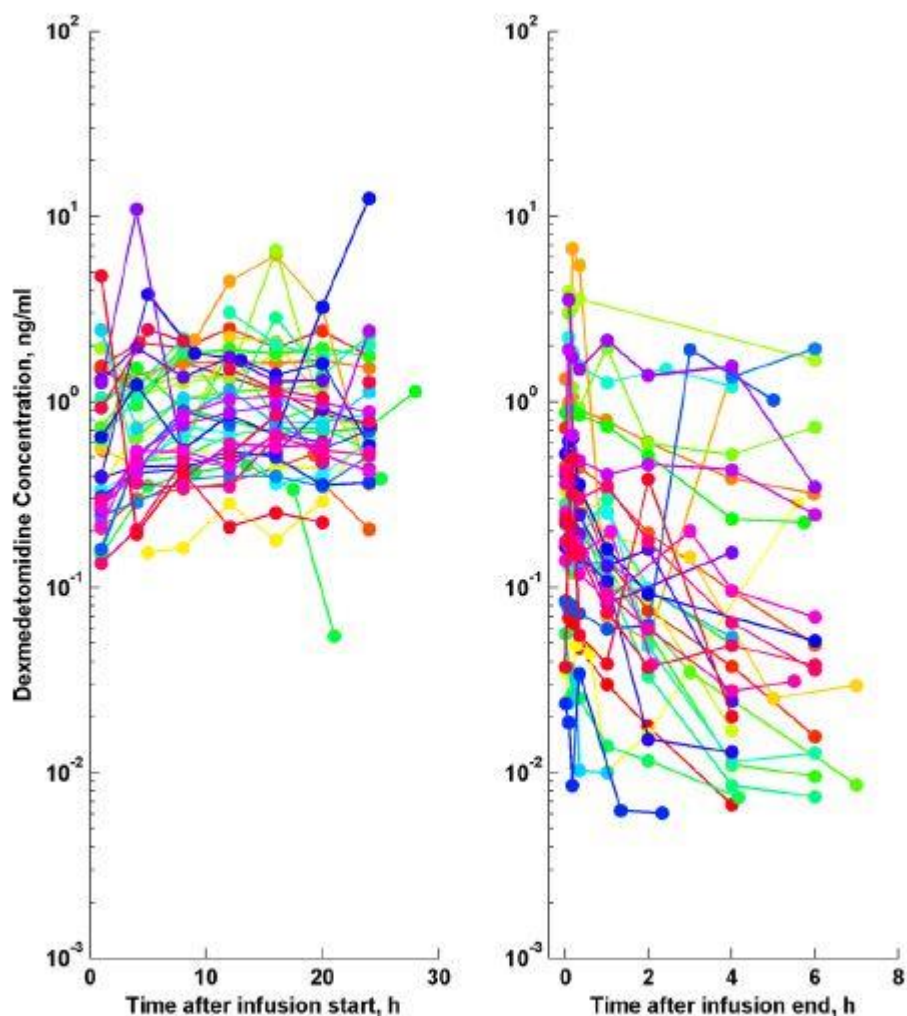
Do badania zakwalifikowano 38 pacjentów pediatrycznych przyjętych na oddział intensywnej terapii pediatrycznej z powodu ostrej niewydolności oddechowej (n=18), ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego (n=10), urazu wielonarządowego lub mózgu (n = 8) i ostrej niewydolności serca (n=2). [61] Tabela 9 zawiera charakterystykę demograficzną pacjentów oraz wartości wybranych monitorowanych parametrów fizjologicznych opisujących stan kliniczny chorych.

**Tab. 9** Charakterystyka pacjentów pediatrycznych zakwalifikowanych do badań.

<b>Parametr [jednostka]</b>	<b>Mediana (zakres lub liczba)</b>
Wiek [miesiące]	70 (1.4-188.6)
Waga [kg]	18.5 (4.7-60)
Chłopiec/Dziewczynka	23/15
Czas trwania wlewu [h]	97.3 (45.0-229.2)
Całkowita dawka deksmedetomidyny [ $\mu$ g]	1153.8 (248.8-4732.2)
Śmiertelność wg skali PRISM <sup>1</sup>	0.5 (0-11)

<sup>1</sup>PRISM - pediatryczne ryzyko śmiertelności (ang. *pediatric risk of mortality*)

Analizę PK deksmedetomidyny oparto na profilach zależności stężenia leku od czasu. Dostępne dane obejmowały 470 pomiarów stężenia deksmedetomidyny we krwi, oznaczonych przy dwóch okazjach – w pierwszej dobie po włączeniu wlewu oraz po jego zakończeniu. Rycina 19 przedstawia indywidualne stężenia DEX obserwowane u wszystkich pacjentów.



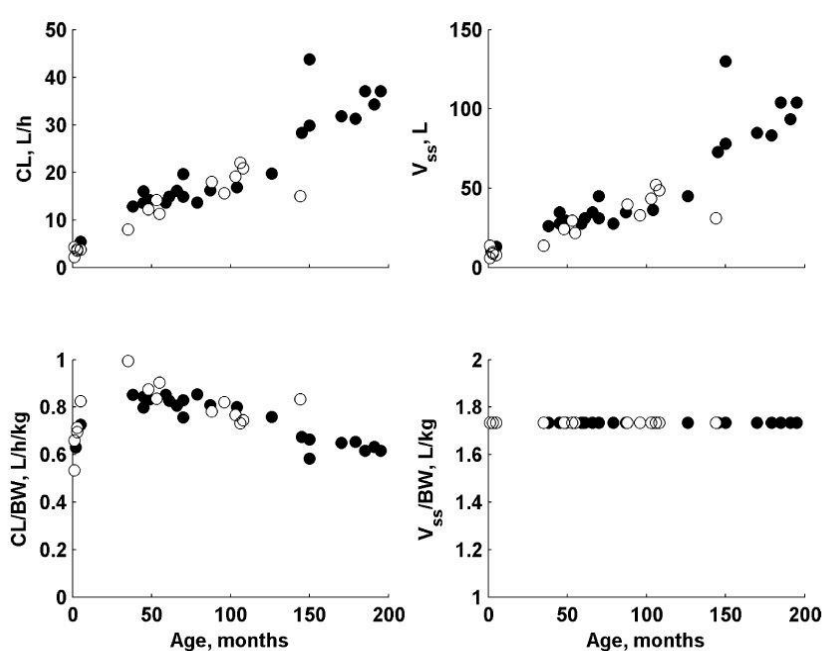
**Ryc. 19** Indywidualne wykresy zależności stężenia deksmedetomidyny w osoczu dzieci od czasu przy dwóch okazjach, tj. w pierwszej dobie po rozpoczęciu wlewu (lewy wykres) oraz od momentu jego zakończenia do 6 godzin po zaprzestaniu wlewu leku (prawy wykres).

Dla opisu farmakokinetyki deksmedetomidyny posłużono się modelem 2-kompartmentowym. Ze względu na miłą liczbę dzieci w grupie wiekowej do dwóch lat i obserwowaną dużą zmienność resztową (ryc. 19) i międzyosobniczą zastosowano podejście Bayesowskie z zastosowaniem danych 'a priori' parametrów PK i ich zmienności międzyosobniczych w celu zwiększenia stabilności opracowanego modelu. Dane 'a priori' zapożyczone zostały z pracy Potts i wsp. [58], dotyczącej zbiorczej analizy czterech badań farmakokinetyki DEX u 95 dzieci po dożylnym podaniu leku.

Ze względu na to, iż prezentowane dane zawierały kilka pomiarów o wartościach kilkukrotnie wyższych lub niższych niż wartość średnia, wprowadzono model błędu resztowego i zastosowano rozkład t-Studenta dla stężeń zlogarytmowanych.

Dzieci biorące udział w badaniu charakteryzowały się dużym zróżnicowaniem w masie ciała, która mieściła się w zakresie w zakresie od 4.7 do 60.0 kg. Bazując modelu dojrzewania klirensu (ang. *clearance maturation model*), i objętości dystrybucji, zastosowano skalowanie allometryczne, gdzie wartość wykładników oparto na danych teoretycznych.

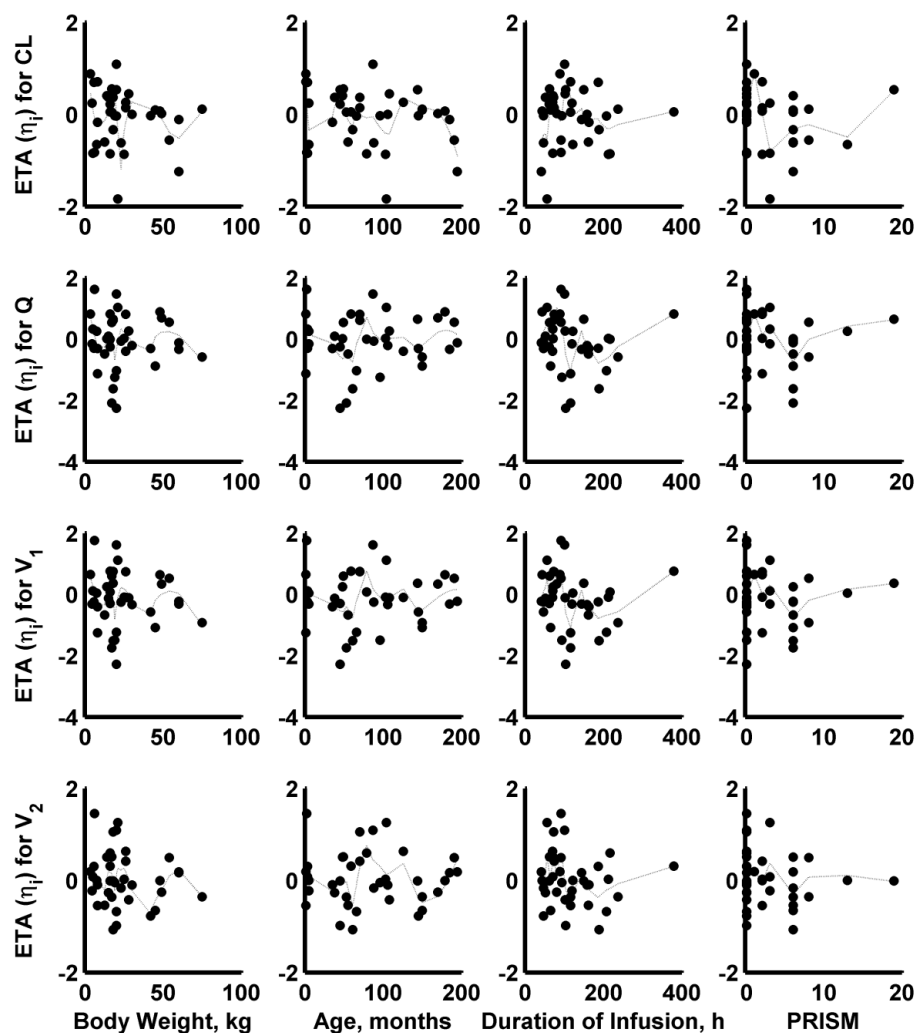
W celu znalezienia źródła potencjalnej zmienności międzyosobniczej, przedstawiono zależności indywidualnych wartości parametrów PK (rzeczywistych i znormalizowanych o masę ciała), tj. klirensu ( $CL$ ) i objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) względem wieku pacjenta jak przedstawia rycina 20.



**Ryc. 20** Indywidualne wartości klirensu ( $CL$ ) i objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) (rzeczywiste i znormalizowane o masę ciała) deksmedetomidyny w zależności od wieku (Age) danego pacjenta populacji pediatrycznej.

Zamknięte symbole odnoszą się do pacjentów płci męskiej, otwarte płci żeńskiej.

Przedstawiając zależności indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów PK ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $Q$ ) od charakterystycznych dla danego pacjenta wartości zmiennych towarzyszących, takich jak masa ciała, wiek, płeć, czasu trwania infuzji i wartość skali PRISM, poszukiwano innych źródeł zmienności międzyosobniczej (ryc. 21 i 22).

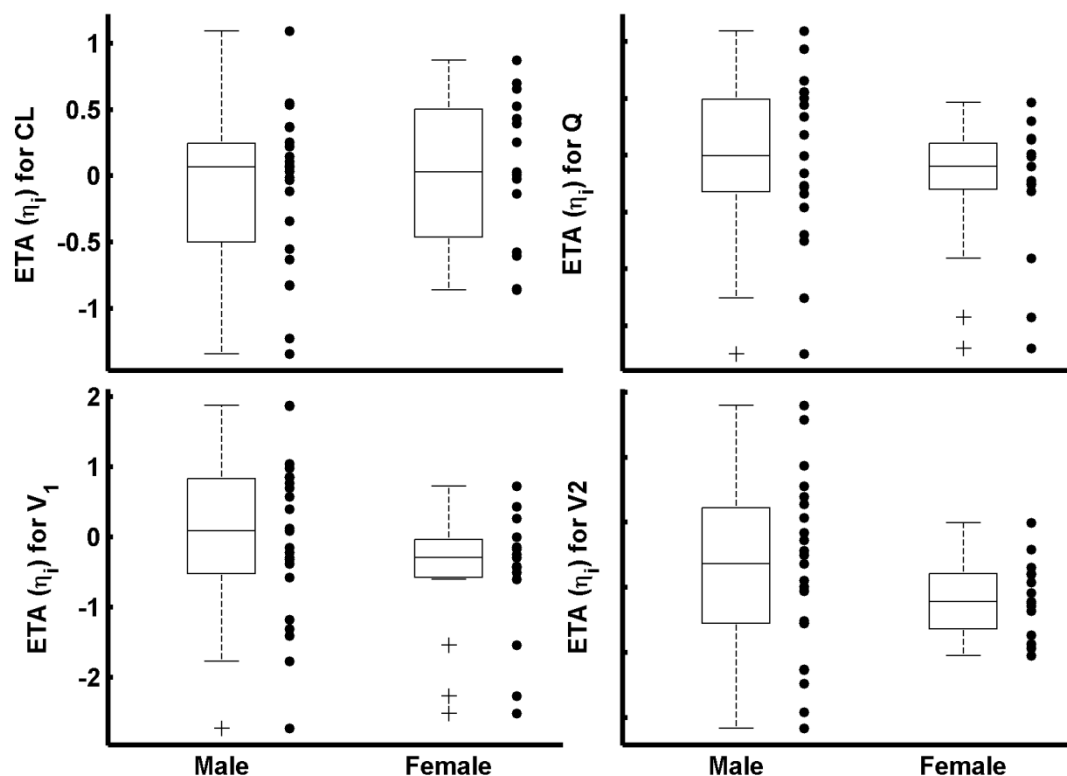


**Ryc. 21** Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_1$ ,  $V_2$ ) deksmedetomidyny względem indywidualnych dla danego pacjenta populacji pediatrycznej wartości masy ciała (Body Weight), wieku (Age), czasu trwania infuzji (Duration of Infusion) i skali PRISM.

Linie wskazują trend.

PRISM - pediatryczne ryzyko śmiertelności (ang. *pediatric risk of mortality*)





**Ryc. 22** Rozkład indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_1$ ,  $V_2$ ) deksmedetomidyny w zależności od płci pacjentów populacji pediatrycznej (Male – mężczyźni, Female – kobiety).

Wykres skrzynkowy przedstawia średnie, 25. i 75. percentyl oraz najszerszy zakres danych z wyłączeniem wartości odstających (symbole +).

Analizując przedstawione zależności nie zaobserwowano wyraźnego związku między zmiennymi towarzyszącymi a indywidualnymi oszacowaniami parametrów PK. Oprócz założonego ‘*a priori*’ wpływu wieku i masy ciała, żadna z zmiennych towarzyszących nie okazała się statystycznie istotna.

Tabela 10 przedstawia wartości średnie i przedziały wiarygodności dla wszystkich wyznaczonych parametrów PK. Typowa wartość objętości dystrybucji kompartmentu centralnego ( $V_1$ ) skalowanego na 70 kg masy ciała wynosiła 52.0 L, podczas gdy objętość kompartmentu obwodowego była nieco wyższa ( $V_2 = 70.4$  L). Typowa wartość klirensu ogólnoustrojowego ( $CL$ ) DEX i klirensu międzykompartmentowego ( $Q$ ) wynosiła odpowiednio 41.6 i 56.8 L/h dla 70 kg pacjenta. Zmienność międzysobniczą (IIV) oszacowano dla  $CL$ ,  $Q$  oraz  $V_1$  i  $V_2$ , dla których wyniosła ona odpowiednio 56, 83, 152, 68% z silną korelacją (0.7) między  $Q$  i  $V_1$ . Wartości te są zgodne z dostępnymi danymi literaturowymi dotyczącymi badań DEX u dzieci i dorosłych oraz są bardzo zbliżone

z zastosowanymi informacjami ‘*a priori*’ [48]. Różnice pomiędzy wartościami średnimi zastosowanych parametrów ‘*a priori*’ a wartościami średnimi uzyskanych parametrów wynosiły odpowiednio -1.2, -27.5, -7.6, 2.0, -4.5, -4.3 dla  $CL$ ,  $Q$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $TE_{50}$  i  $Hill$ .

**Tab. 10** Parametry populacyjnego modelu PK deksmedetomidyny w populacji pacjentów pediatrycznych.

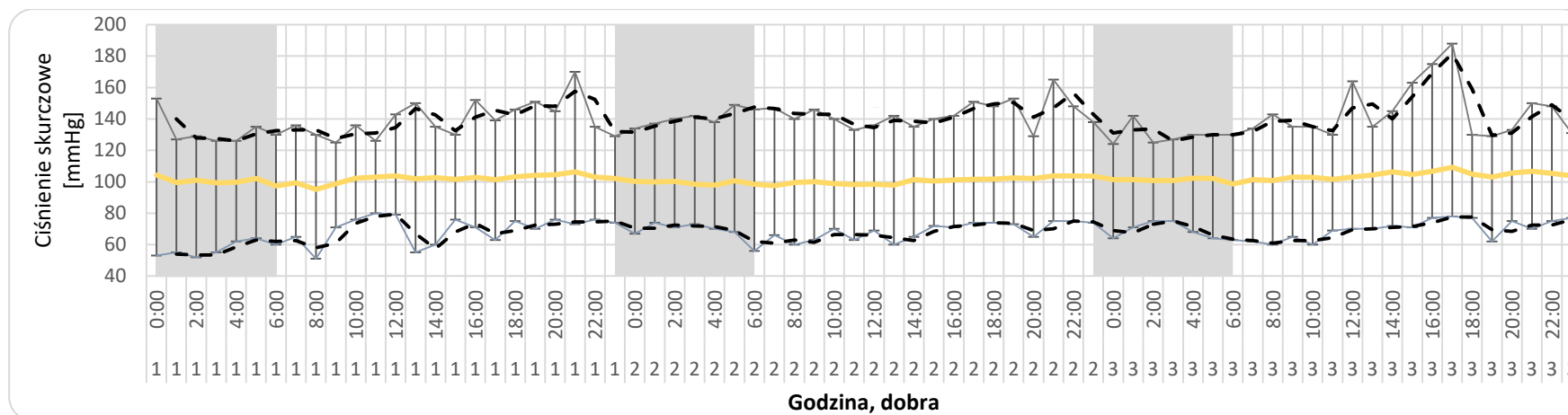
Parametr [jednostka]	Opis	$\theta$ , Średnia (90% HDI)
$\theta_{CL}$ [L/h 70 kg <sup>-1</sup> ]	Klirens systemowy	41.6 (39.0-44.3)
$\theta_Q$ [L/h 70 kg <sup>-1</sup> ]	Klirens międzykompartментowy	56.8 (43.5-73.5)
$\theta_{V1}$ [L 70 kg <sup>-1</sup> ]	Objętość dystrybucji kompartментu centralnego	52.0 (43.2-59.6)
$\theta_{V2}$ [L 70 <sup>-1</sup> ]	Objętość dystrybucji kompartментu obwodowego	70.4 (63.0-79.8)
$\theta_{TE50}$ [tygodnie]	Wiek, w którym klirens wynosi 50% wartości klirensu dorosłych	42.5 (61.7-47.8)
$\theta_{Hill}$	Nachylenie dojrzewania klirensu	2.45 (1.72-3.39)
$f_{CL}$	Ułamkowa zmiana $CL$	1.31 (0.910-1.82)
$f_Q$	Ułamkowa zmiana $Q$	1.02 (0.722-1.40)
$f_{V1}$	Ułamkowa zmiana $V1$	1.50 (1.33-1.65)
$f_{V2}$	Ułamkowa zmiana $V2$	0.86 (0.630-1.17)

HDI - przedział najwyższej gęstości

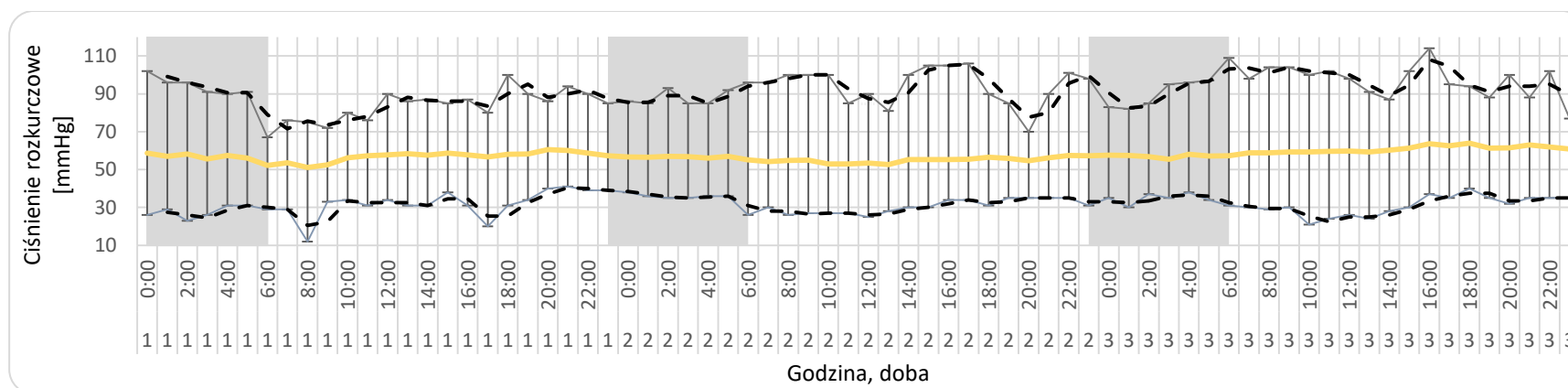
PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

Ostateczny model zawierał różnicę parametrów PK między dwiema okazjami, co odzwierciedlają parametry frakcji  $f_P$ . Prawdopodobieństwo ‘*a posteriori*’ po włączeniu ułamkowej zmiany w wartościach parametrów PK między dwoma badanymi okazjami wynosiło >0.5 dla 20% zmiany w przypadku klirensu ogólnoustrojowego i objętości kompartментu centralnego (Pr = 0.62 dla  $CL$  i Pr = 1.00 dla  $V_1$ ). W przypadku innych parametrów prawdopodobieństwa *a posteriori* były niższe niż 0.5. Objętość dystrybucji i klirens były odpowiednio 1.5-krotne (przy 5-95-tym wiarygodnym przedziale 1.33-1.65) i 1.3-krotnie (przy 5-95-tym wiarygodnym przedziale 0.91-1.82) wyższe przy drugiej okazji. Zauważono zatem wpływ długości wlewu na wartości parametrów PK przy dwóch okazjach podania leku.

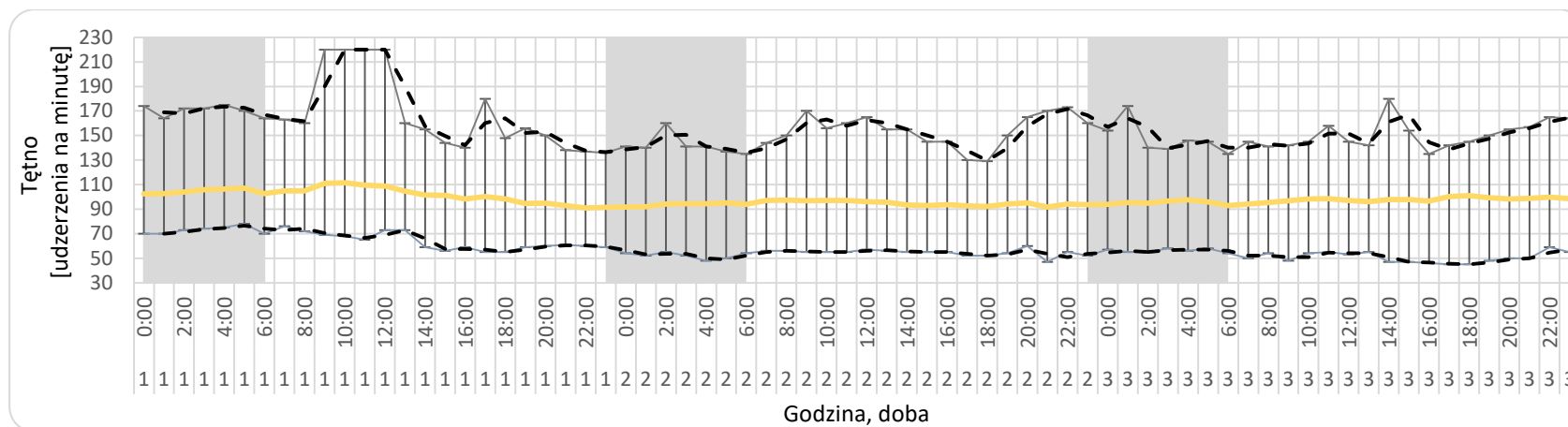
Oceniając wpływ rytmów okołodobowych na wartości parametrów fizjologicznych monitorowanych u pacjentów pediatrycznych pod uwagę wzięto dane z 3 pierwszych dób od momentu włączeniu wlewu z deksmedetomidyną. Ocenie poddano parametry takie jak: ciśnienie skurczowe, ciśnienie rozkurczowe, tętno i temperatura ciała, a wykresy 3-6 przedstawiają dobowy profil badanych parametrów.



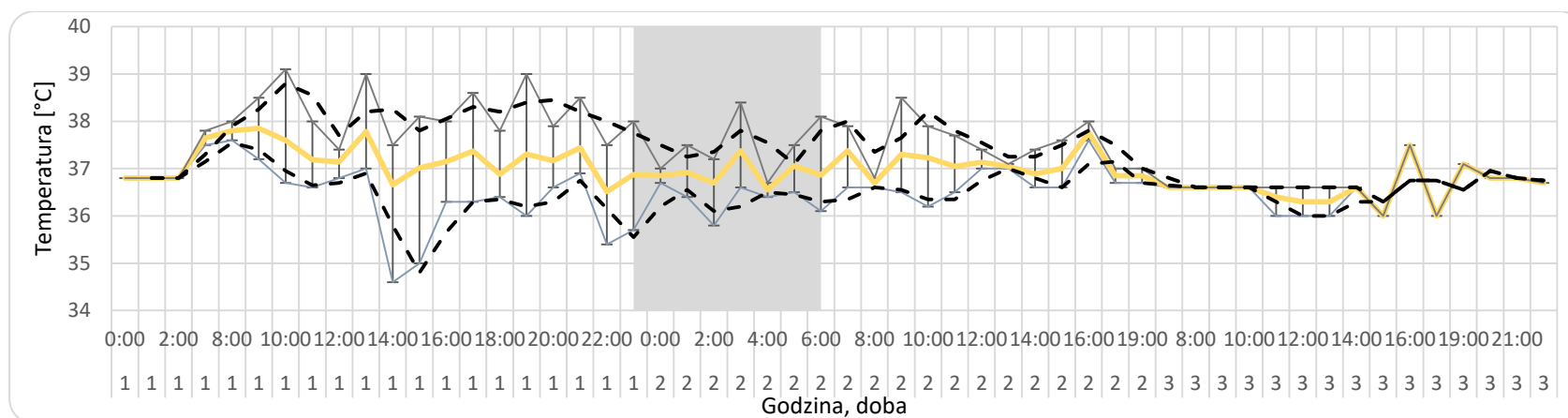
**Wyk. 3** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dni od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia skurczowego pacjentów populacji pediatrycznej.



**Wyk. 4** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dni od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia rozkurczowego pacjentów populacji pediatrycznej.



**Wyk. 5** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości tętna pacjentów populacji pediatrycznej.



**Wyk. 6** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości temperatury ciała pacjentów populacji pediatrycznej.

Analizując przedstawione wykresy nie zaobserwowano charakterystycznych fizjologicznych rytmów okołodobowych. [62]

### 2.3. Pacjenci dorośli leczeni na oddziale intensywnej terapii

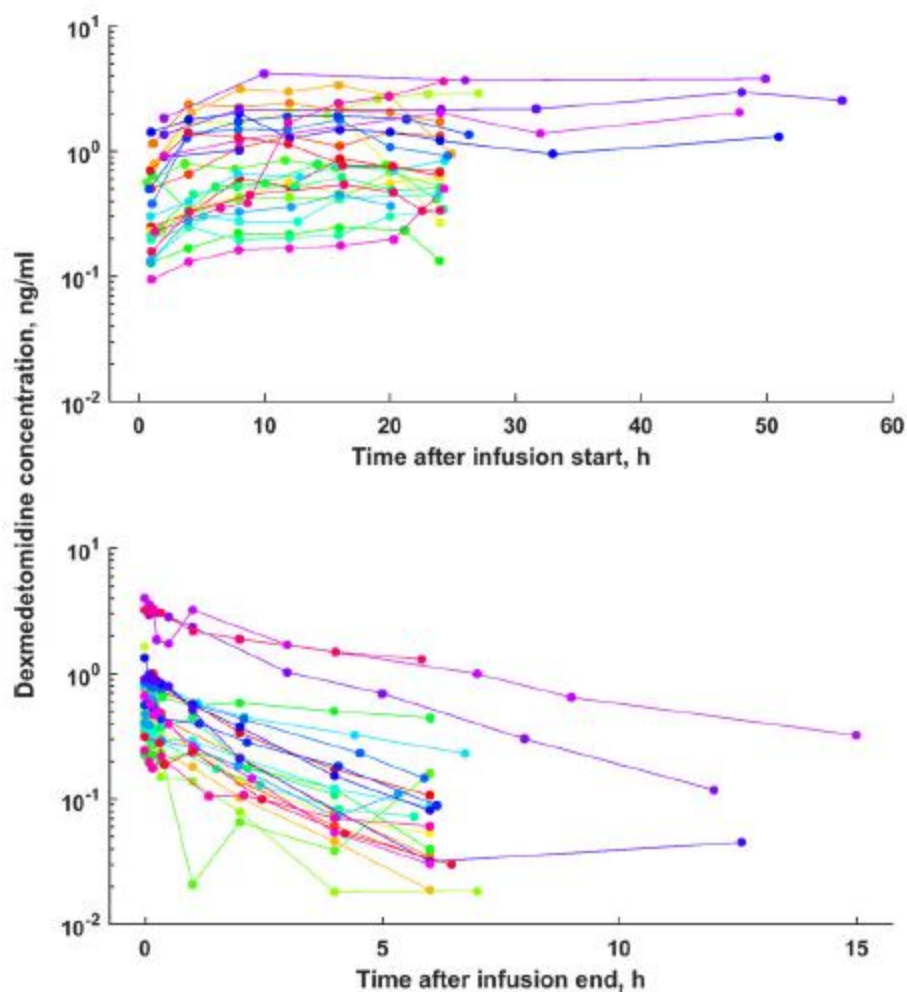
Do badań zakwalifikowano 27 pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii po przebytych zabiegach chirurgicznych lub ze wskazań życiowych. [63] Tabela 11 zawiera charakterystykę demograficzną pacjentów oraz wartości wybranych monitorowanych parametrów fizjologicznych, parametry wlewu deksmedetomidyny oraz wartość skali SOFA, opisującej stopień niewydolności wielonarządowej.

**Tab. 11** Charakterystyka pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do badań.

<b>Parametr [jednostka]</b>	<b>Mediana [zakres lub liczba]</b>
Wiek [lata]	59.5 (19-84)
Waga [kg]	75 (45-100)
Kobieta/Mężczyzna	17/10
Czas trwania wlewu [h]	42.8 (23.7-102.0)
Całkowita dawka deksmedetomidyny [mg]	1.55 (0.29-6.67)
Prędkość wlewu [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ]	0.51 (0.1-1.5)
Zastosowanie środków inotropowych [tak/nie]	21/6
Ciśnienie skurczowe/ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	138/65 (60-286/34-155)
Średnie ciśnienie tętnicze [mmHg]	90 (55-152)
Tętno [uderzenia na minutę]	80 (45-200)
Skala SOFA <sup>1</sup>	12 (5-16)

<sup>1</sup>SOFA - skala oceny niewydolności narządowej (ang. *sequential organ failure assessment score*)

Analizę PK deksmedetomidyny oparto na profilach zależności stężenia od czasu. Dostępne dane obejmowały 368 pomiarów stężenia deksmedetomidyny we krwi oznaczonych przy dwóch okazjach – po włączeniu wlewu oraz po jego zakończeniu. Rycina 23 przedstawia indywidualne stężenia DEX zebrane u wszystkich pacjentów.

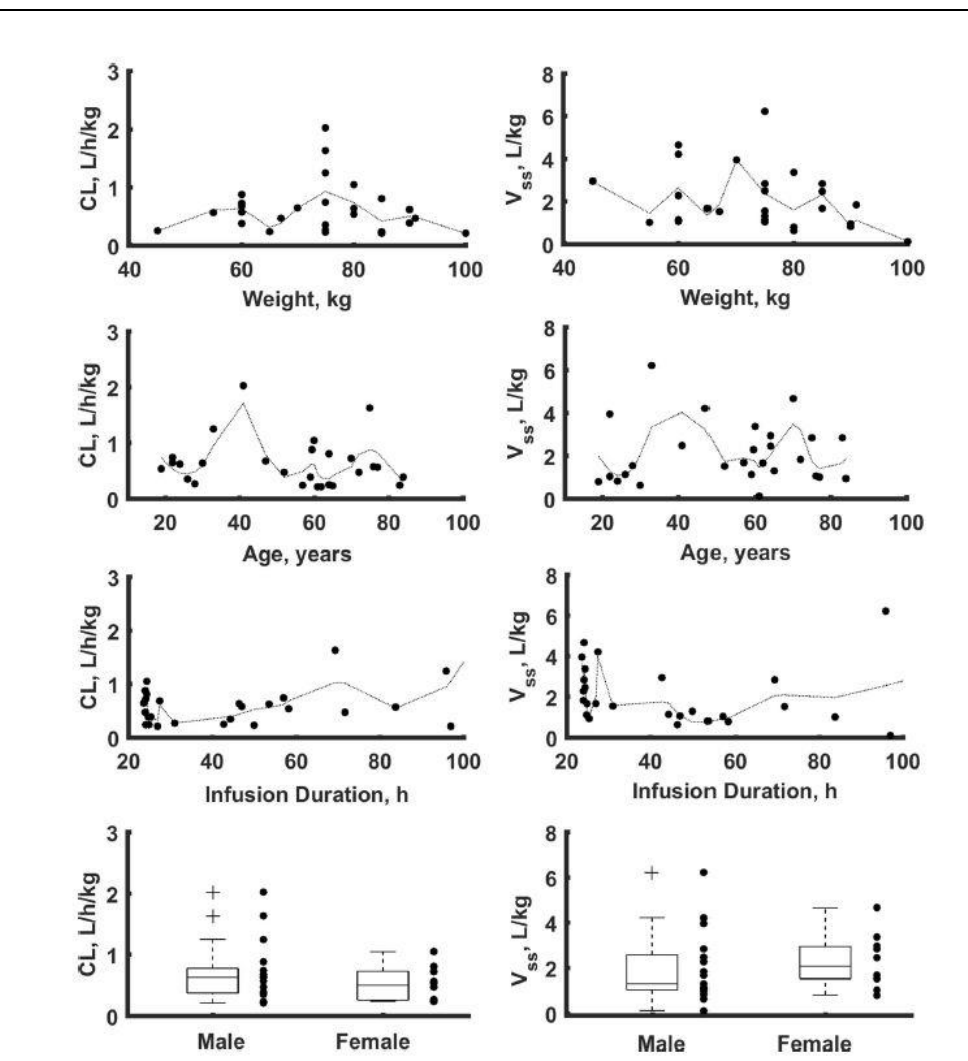


**Ryc. 23** Indywidualne wykresy zależności stężenia deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych od czasu przy dwóch okazjach, tj. w trakcie wlewu (górny wykres) oraz po jego zakończeniu (dolny wykres).

Dla opisu farmakokinetyki deksmedetomidyny posłużono się modelem 2-kompartментowym.

Poprzez graficzne przedstawienie zależności między monitorowanymi zmiennymi towarzyszącymi, a indywidualnymi oszacowanymi wartościami parametrów PK poszukiwano źródła potencjalnej zmienności. Na rycinie 24 przedstawiono zależności między klirensiem znormalizowanym względem masy ciała ( $CL$ ) i objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ), a wiekiem, masą ciała, czasem trwania wlewu i płcią.





**Ryc. 24** Zależności między indywidualnymi wartościami klirensu ( $CL$ ) znormalizowanymi względem masy ciała i objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ), a wiekiem (Age), masą ciała (Weight), czasem trwania wlewu (Infusion Duration) i płcią (Male – mężczyźni, Female – kobiety) dla wszystkich dorosłych pacjentów biorących udział w badaniu.

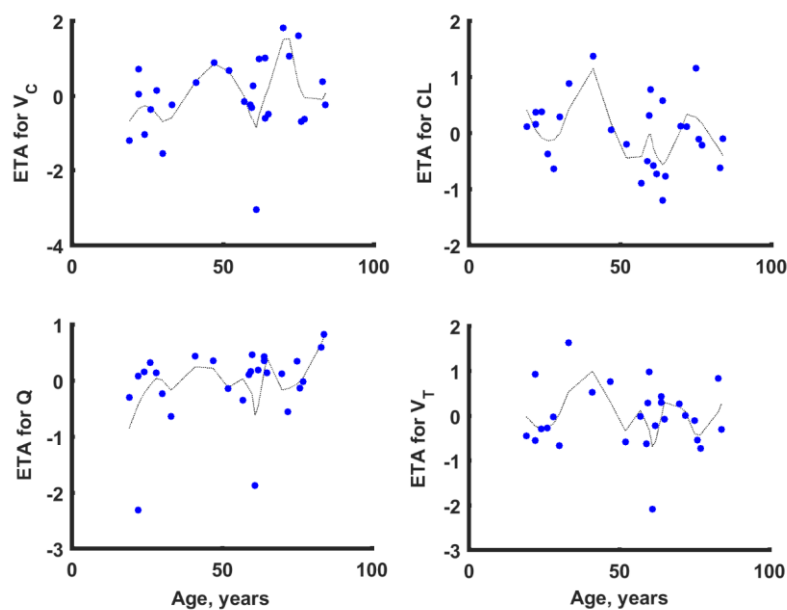
Linie wskazują trend.

Wykres skrzynkowy przedstawia średnie, 25. i 75. percentyl oraz najszerszy zakres danych z wyłączeniem wartości odstających (symbole +).

Analiza przedstawionych zależności wskazuje na brak jednoznacznych korelacji między parametrami PK a badanymi zmiennymi towarzyszącymi. Słaby współczynnik korelacji znaleziono dla związku między długością wlewu a klirensem deksmedetomidyny ( $r = 0.475$ ), a włączenie tej zmiennej do modelu skutkowało istotnym spadkiem wartości OFV ( $\Delta OFV = 6.946$ ). Wynik ten nie został jednoznacznie określony jako istotny wpływ badanej zmiennej towarzyszącej, gdyż wzięto pod uwagę również analizę graficzną zależności oraz fakt niewielkiej liczby pacjentów, u których stosowano wlewy trwające co najmniej 4 dni. Wyniki uznano za wstępne, które należy potwierdzić w badaniach z udziałem większej ilości

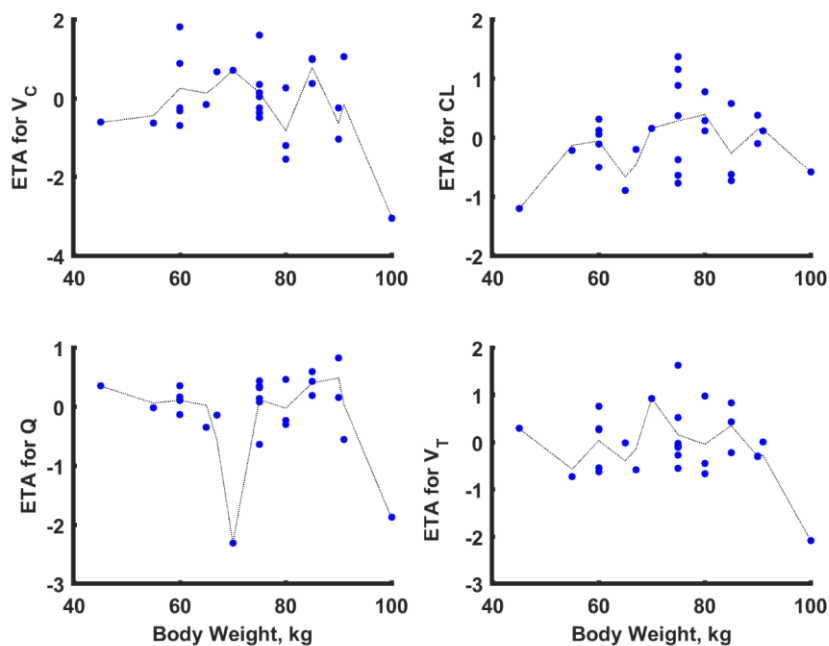
pacjentów poddawanych przedłużonym, trwającym co najmniej 4 dni wlewom oraz pobierając próbki krwi częściej, w miarę możliwości w każdym dniu wlewu.

Źródła zmienności międzypersonicznej poszukiwano badając zależności indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów PK ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $Q$ ) względem charakterystycznych dla każdego pacjenta wartości zmiennych towarzyszących, takich jak wiek, masa ciała, czas trwania infuzji, wartości SOFA, płeć i zastosowanie leku inotropowego (ryc. 25-30).



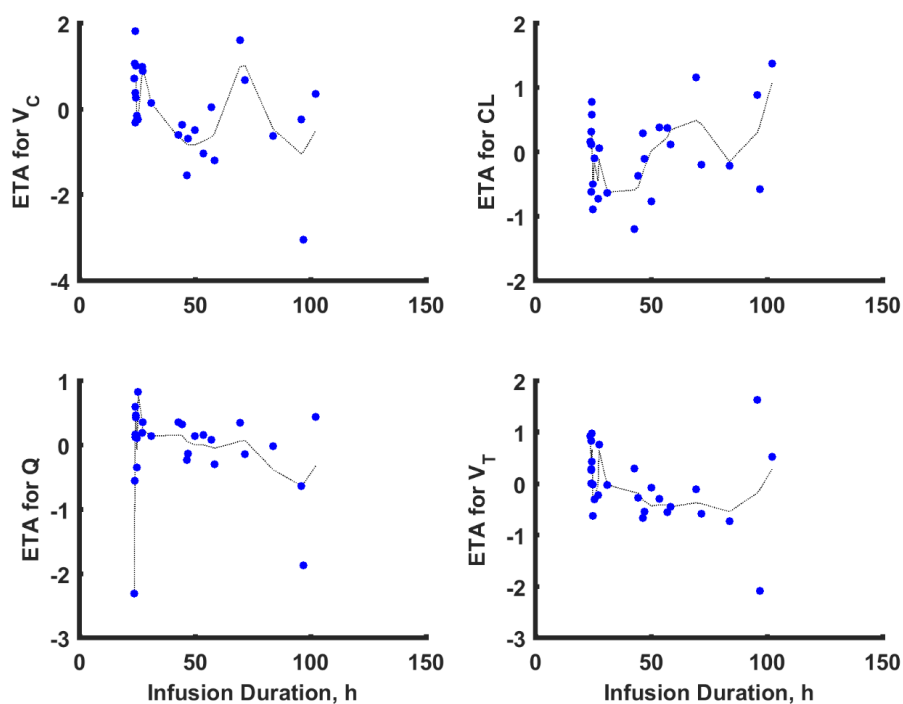
**Ryc. 25** Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_c$ ,  $V_t$ ) deksmedetomidyny względem wieku ( $Age$ ) danego dorosłego pacjenta.

Linie wskazują trend.



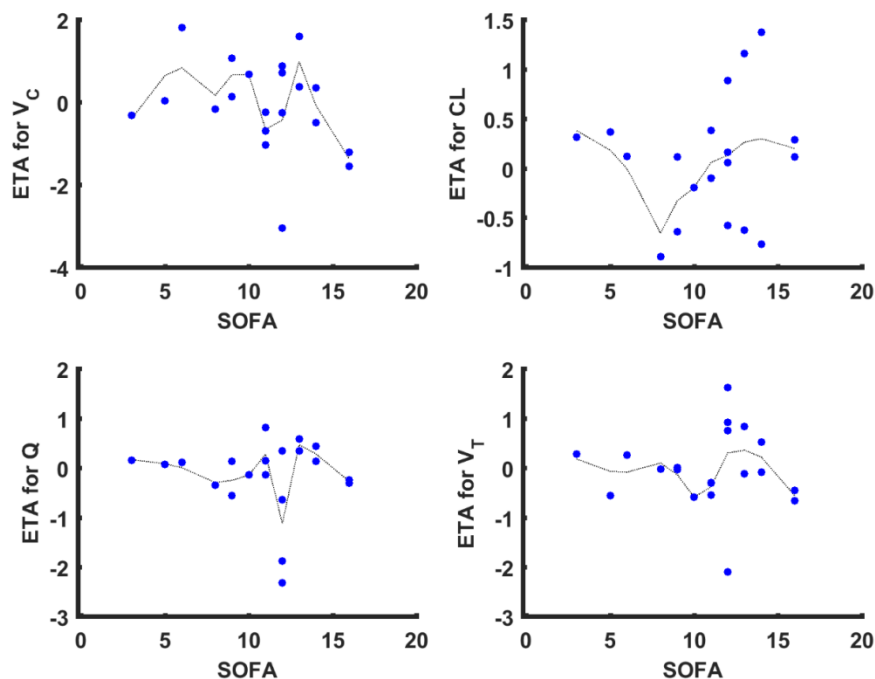
**Ryc. 26** Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ ,  $V_T$ ) deksmedetomidyny względem masy ciała (Body Weight) danego dorosłego pacjenta.

Linie wskazują trend.



**Ryc. 27** Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ ,  $V_T$ ) deksmedetomidyny względem czasu trwania infuzji dla danego dorosłego pacjenta.

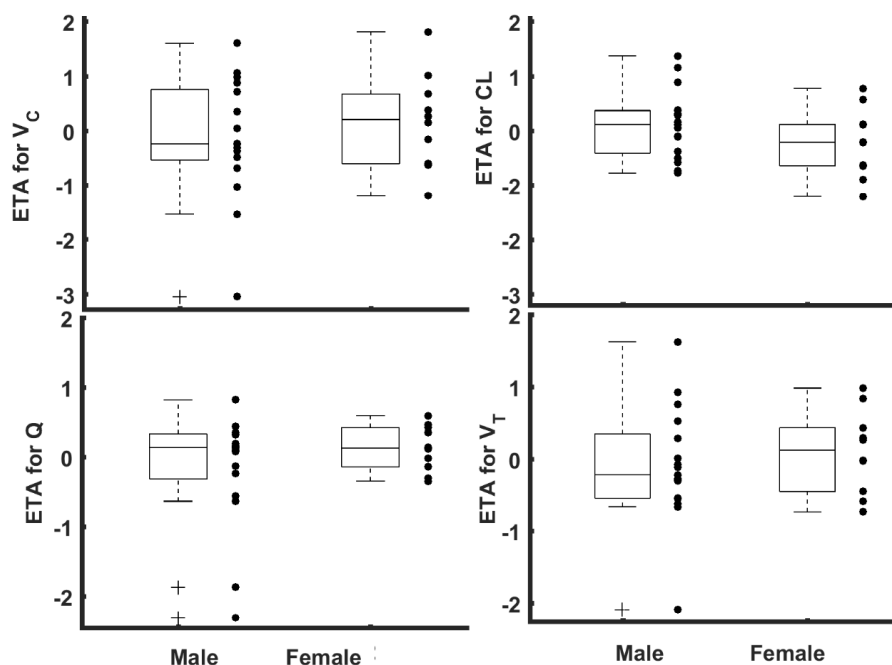
Linie wskazują trend.



**Ryc. 28** Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ ,  $V_T$ ) deksmedetomidyny w względem wartości SOFA danego dorosłego pacjenta wyznaczonej w pierwszym dniu badań.

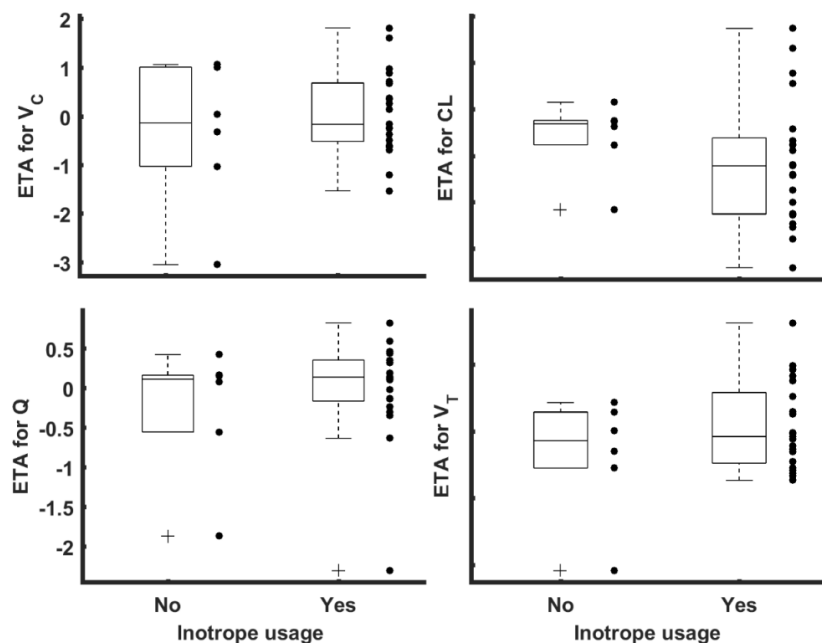
Linie wskazują trend.

SOFA - skala oceny niewydolności narządowej (ang. *sequential organ failure assessment score*)



**Ryc. 29** Rozkład indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ ,  $V_T$ ) deksmedetomidyny w zależności od płci pacjentów dorosłych.

Wykres skrzynkowy przedstawia średnie, 25. i 75. percentyl oraz najszerszy zakres danych z wyłączeniem wartości odstających (symbole +).



**Ryc. 30** Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ ,  $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ ,  $V_T$ ) deksmedetomidyny w zależności od zastosowania leku inotropowego u pacjentów dorosłych.

Wykres skrzynkowy przedstawia średnie, 25. i 75. percentyl oraz najszerszy zakres danych z wyłączeniem wartości odstających (symbole +).

Analiza przedstawionych zależności nie wykazała wyraźnego związku między zmiennymi towarzyszącymi a wartościami eta parametrów PK.

W tabeli 12 zebrano oszacowane typowe wartości parametrów PK dla deksmedetomidyny. Typowa wartość objętości kompartmentu centralnego ( $V_1$ ) wynosiła 27 L (12.0-44.8 L), natomiast objętości kompartmentu obwodowego ( $V_2$ ) 87.6 L (65.5-119 L). Typowe wartości klirensu systemowego ( $CL$ ) i klirensu międzykompartmentowego ( $Q$ ) wynosiły odpowiednio 38.5 L/h (9.2 mL/min/kg dla pacjenta o masie 70 kg) i 46.4 L/h. Oszacowana zmienność międzypersoniczna (IIV) dla klirensu wyniosła 63%, a dla pozostałych przyjęła wartości wyższe (80-120%). Dla klirensu *shrinkage* osiągnął wartość bliską zeru, a dla innych parametrów był umiarkowany. Wskazuje to, że wszystkie parametry PK mają charakter informacyjny w stosunku do zmienności międzypersonicznej i mogą być wykorzystane do zbadania zależności między parametrami PK a zmiennymi towarzyszącymi.

**Tab. 12** Parametry populacyjnego modelu PK deksmedetomidyny w populacji pacjentów dorosłych.

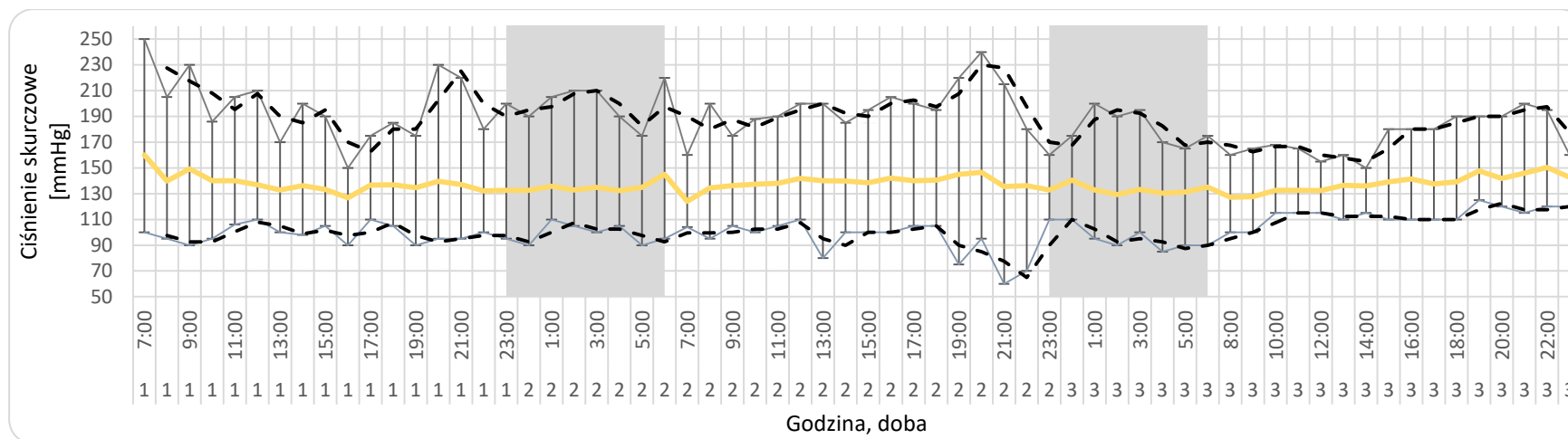
Parametr [jednostka]	Opis	Wartość (%RSE)	Bootstrap median (%RSE)	Bootstrap 5th percentile	Bootstrap 95th percentile	shrinkage (%)
$\theta_{V1}$ [L]	Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego	<b>27.0</b> (31.6)	25.1 (38.6)	12.0	44.8	–
$\theta_{CL}$ [L/h]	Klirens systemowy	<b>38.5</b> (12.0)	38.2 (12.1)	32.0	46.8	–
$\theta_{V2}$ [L]	Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego	<b>87.6</b> (17.4)	88.9 (18.8)	65.5	119	–
$\theta_Q$ [L/h]	Klirens międzykompartmentowy	<b>46.4</b> (25.6)	48.8 (28.8)	28.5	74.2	–
<b>Zmienność międzyosobnicza</b>						
$\omega^2_{V1}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $V_1$	<b>124</b> (21.8)	117 (29.7)	51.2	162	17.6
$\omega^2_{CL}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $CL$	<b>63.2</b> (12.0)	62.3 (12.2)	49.8	73.8	0.0
$\omega^2_{V2}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $V_2$	<b>89.0</b> (21.3)	85.6 (47.1)	9.0	116	23.6
$\omega^2_Q$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $Q$	<b>80.9</b> (25.0)	77.7 (29.6)	41.5	115	10.6
<b>Zmienność resztowa</b>						
$\sigma^2$ [%CV]	Proporcjonalna zmienność błędu resztkowego	<b>24</b> (12.1)	23.6 (12.8)	19.3	29.3	10.2

RSE - względne błędy standardowe

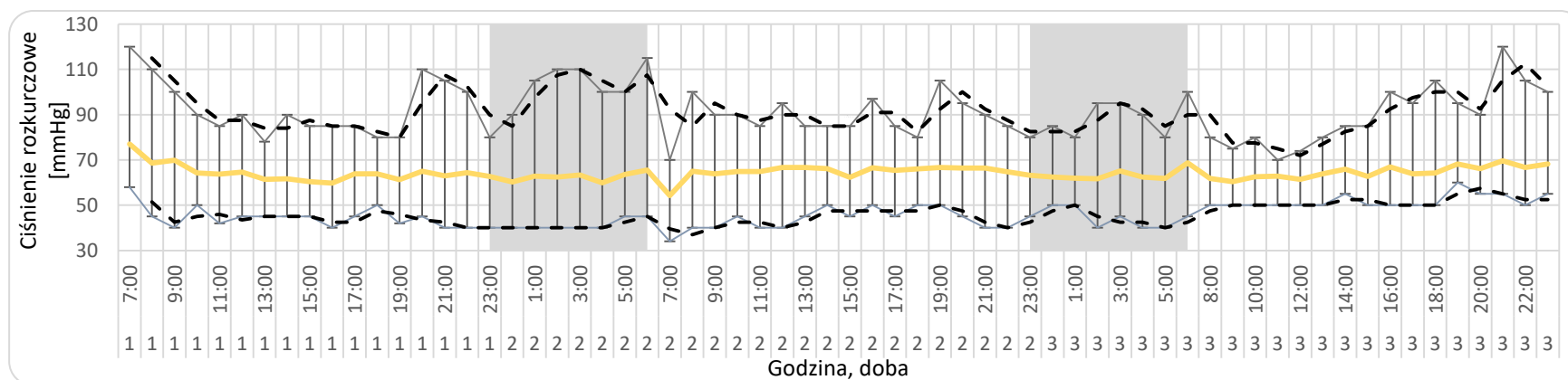
CV - współczynnik zmienności

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika

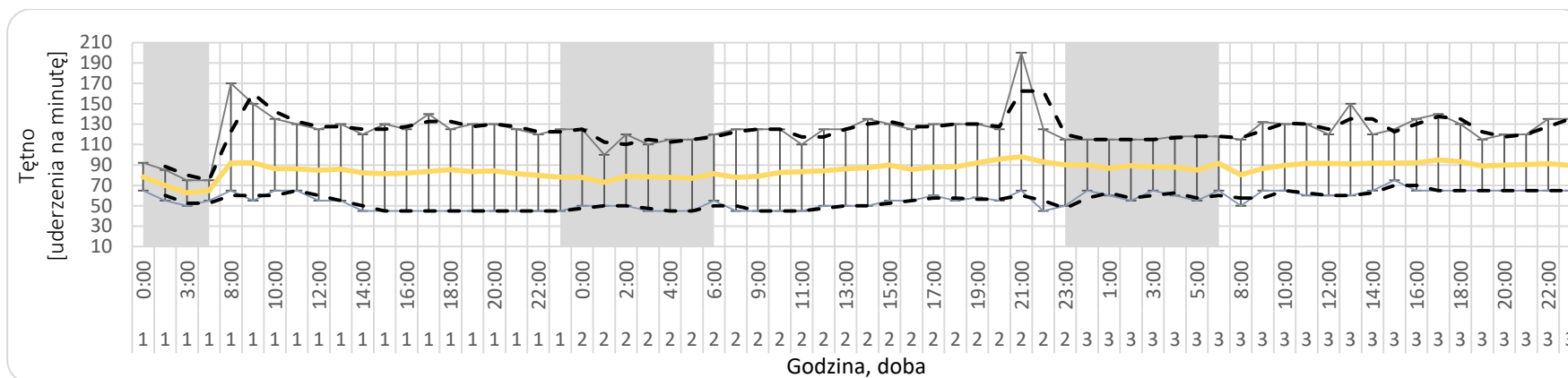
Oceniając wpływ rytmów okołodobowych na wartości monitorowanych parametrów fizjologicznych u pacjentów pediatrycznych pod uwagę wzięto dane z 3 pierwszych dób po włączeniu wlewu deksmedetomidyny. Ocenie poddano skurczowe ciśnienie krwi, rozkurczowe, ciśnienie rozkurczowe, tętno i temperaturę ciała, a wykresy 7-10 przedstawiają dobowy profil analizowanych parametrów.



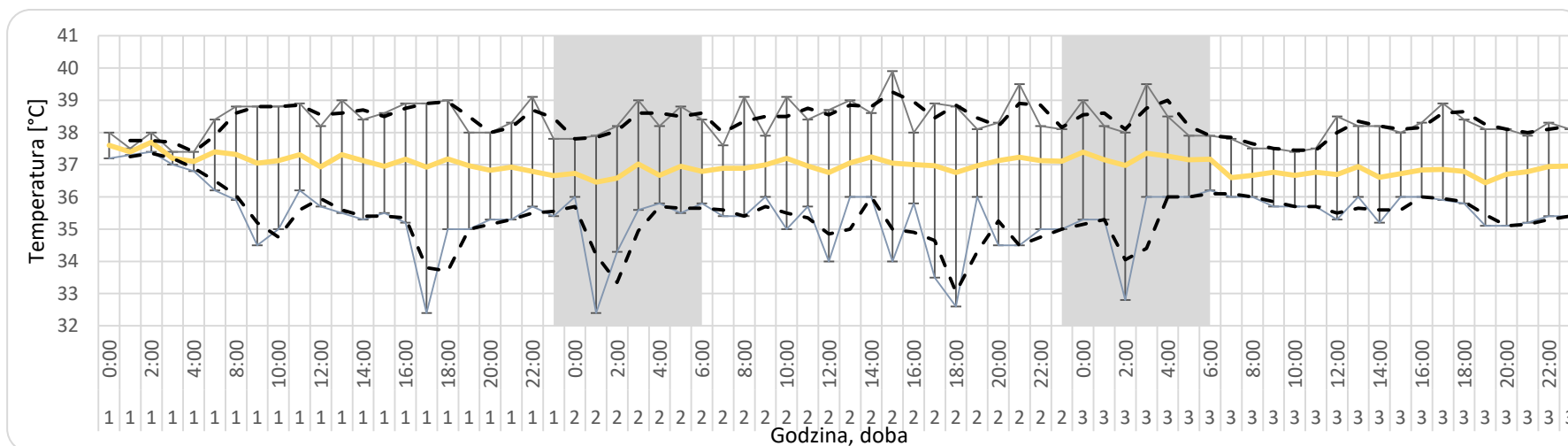
**Wyk. 7** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dni od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia skurczowego pacjentów dorosłych.



**Wyk. 8** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dni od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia rozkurczowego pacjentów dorosłych.



**Wyk. 9** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dni od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości tętna pacjentów dorosłych.



**Wyk. 10** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dni od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości temperatury ciała pacjentów dorosłych.



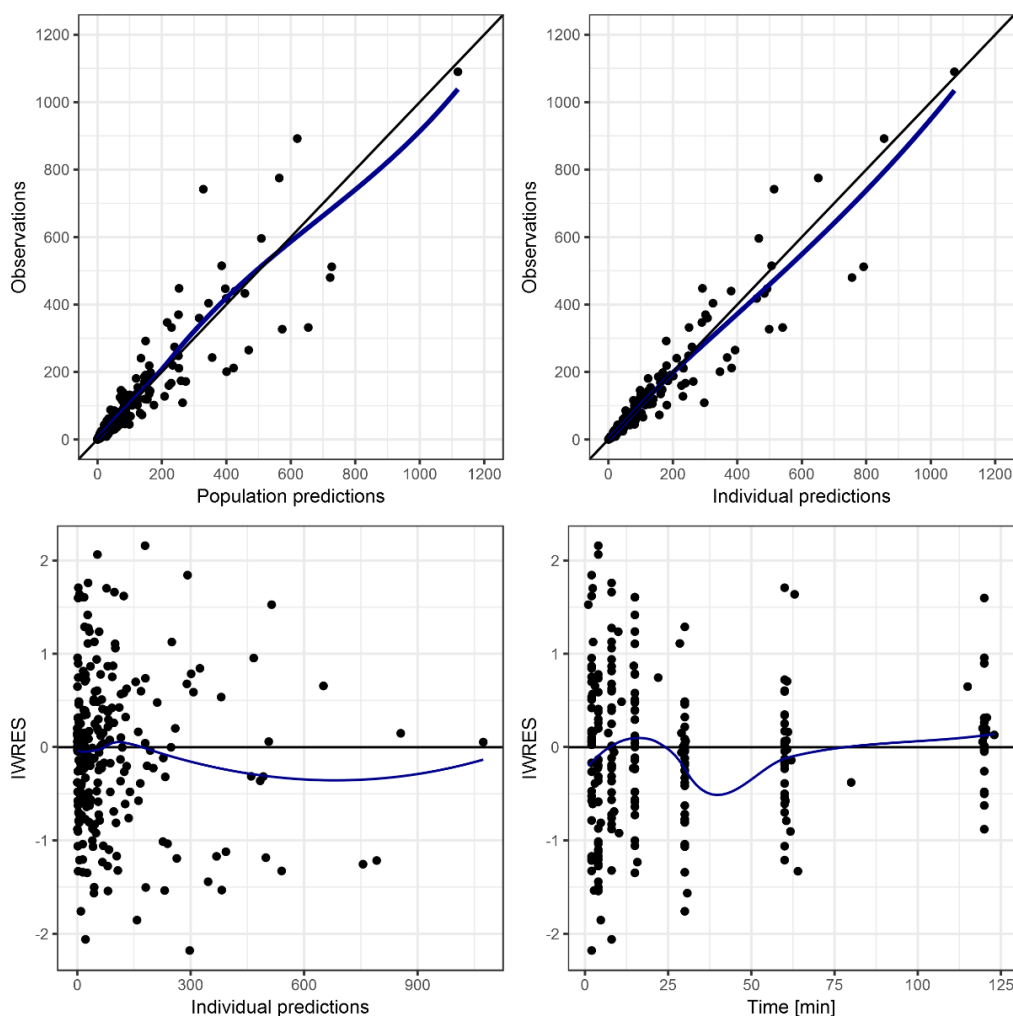
Analizując przedstawione wykresy nie zaobserwowano charakterystycznych fizjologicznych rytmów okołodobowych. [62]

### 3. Walidacja opracowanych modeli PK i PKPD deksmedetomidyny

#### 3.1. Graficzne przedstawienie dobroci dopasowania (ang. *goodness-of-fit*)

##### *Badania na modelu zwierzęcym*

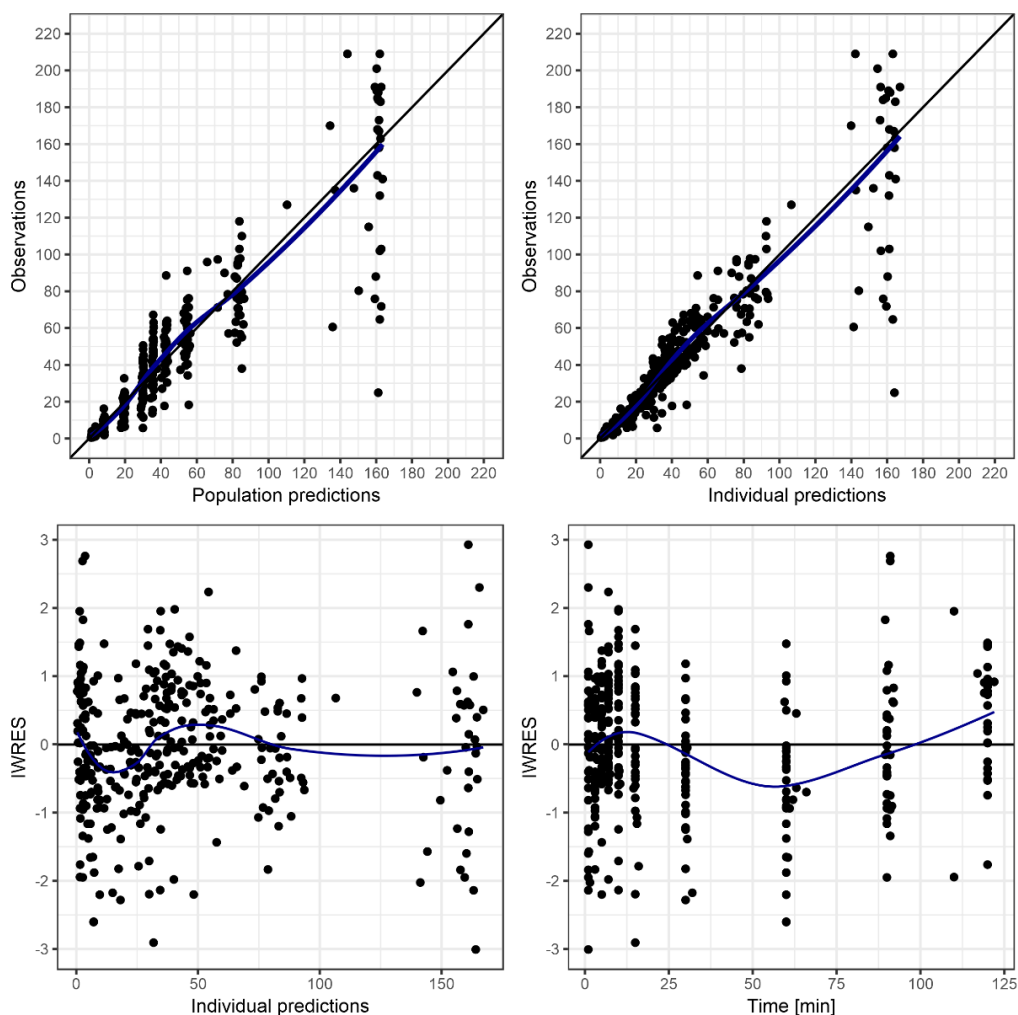
Na rycinach 31 i 32 przedstawiono wykresy dobroci dopasowania dla ostatecznego modelu PKPD dla zwierząt odpowiednio w badaniach wpływu wieku na PKPD DEX oraz w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PKPD DEX.



**Ryc. 31** Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PKPD deksmedetomidyny w badaniach wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt

Obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observations*) vs. populacyjne stężenia przewidywane (*population predictions*); oraz obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observations*) vs. indywidualne stężenia przewidywane (*individual predictions*) (górne wykresy); oraz zależność indywidualnych reszt ważonych (IWRES) od wartości indywidualnych przewidzianych przez model (*individual predictions*) oraz od czasu (*time*) (dolne wykresy).

PK – farmakokinetyka, PD - farmakodynamika



**Ryc. 32** Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PKPD deksmedetomidyny w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt

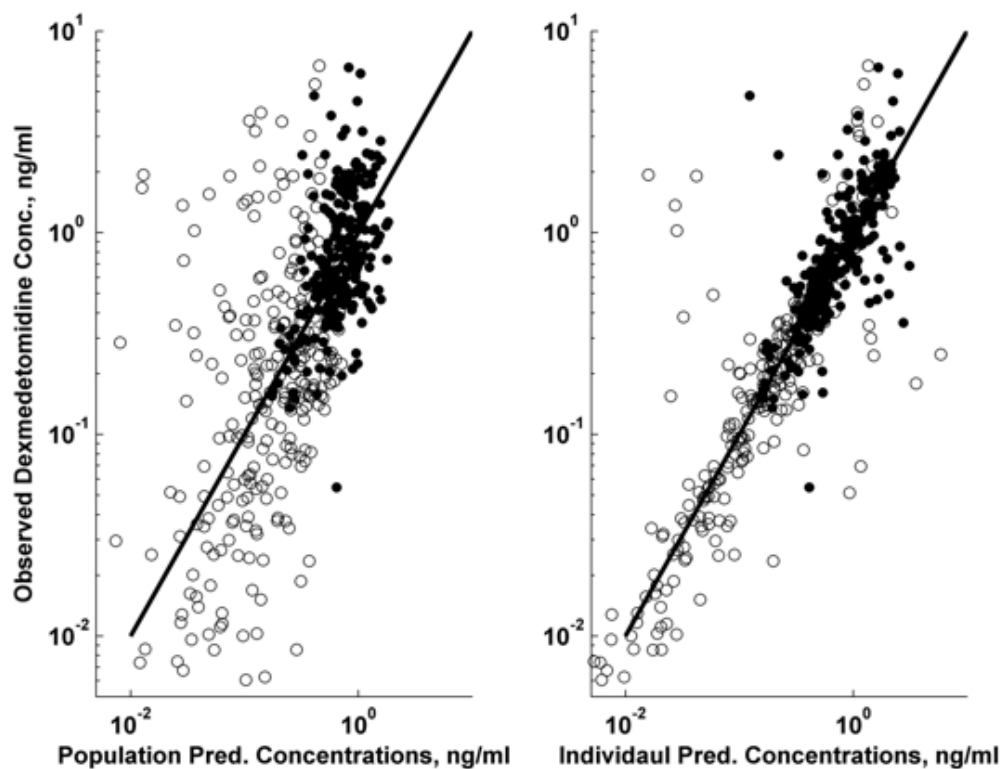
Obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observations*) vs. populacyjne stężenia przewidywane (*population predictions*); oraz obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observations*) vs. indywidualne stężenia przewidywane (*individual predictions*) (górne wykresy); oraz zależność indywidualnych reszt ważonych (IWRES) od wartości indywidualnych przewidzianych przez model (*individual predictions*) oraz od czasu (*time*) (dolne wykresy).

PK – farmakokinetyka, PD - farmakodynamika

Wartości przewidziane przez model są zbliżone do danych eksperymentalnych, a rozkład punktów wokół dwusiecznej jest losowy, bez zauważalnych trendów i bez widocznego znacznego błędu systematycznego. Rozkład wartości błędu resztowego jest losowy i nie wykazuje żadnego trendu. Wskazuje to na dobre dopasowanie modelu zarówno w badaniach wpływu wieku na PKPD DEX oraz w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PKPD DEX.

**Badania z udziałem pacjentów pediatrycznych**

Wykresy dobroci dopasowania dla ostatecznego modelu PK dla populacji pediatrycznej przedstawia rycina 33.



**Ryc. 33** Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PK deksmedetomidyny u pacjentów pediatrycznych.

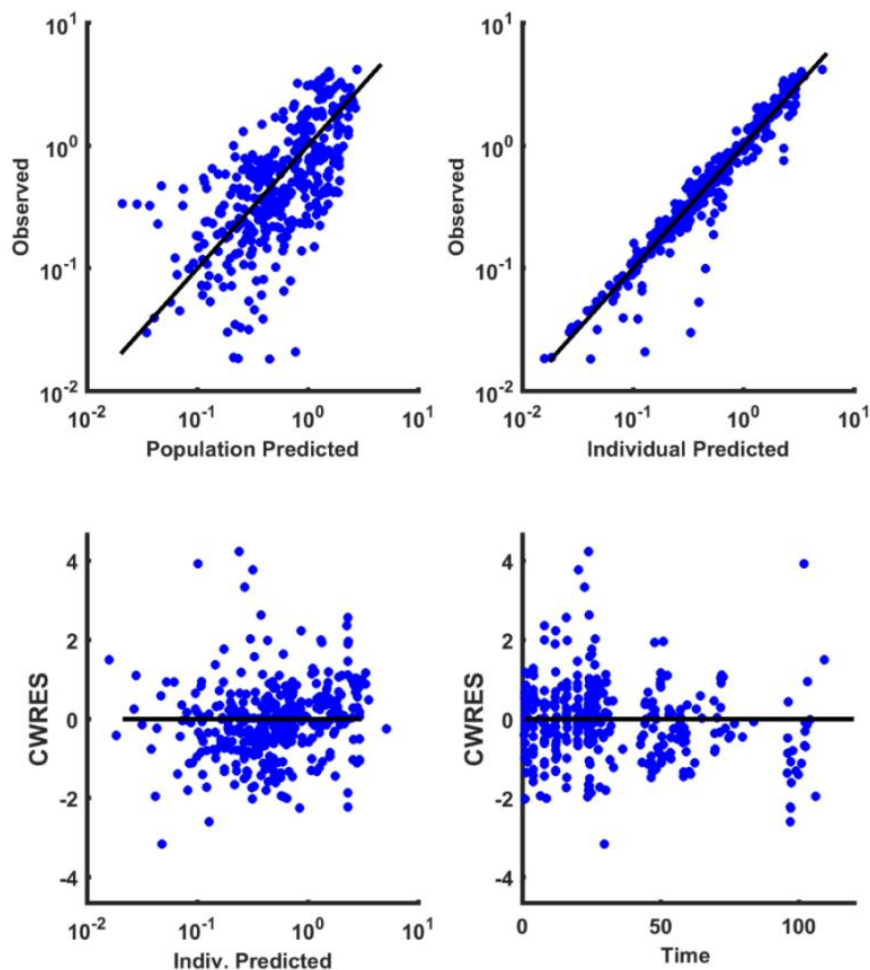
Obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observed*) vs. populacyjne stężenia przewidywane (*population pred.*); oraz obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observed*) vs. indywidualne stężenia przewidywane (*individual pred.*). Czarne punkty oznaczają obserwowane/przewidywane stężenia w czasie trwania wlewu; puste punkty odpowiadają oznaczonym/przewidywanym stężeniom po zakończeniu wlewu.

PK – farmakokinetyka

Wartości przewidziane przez model są zbliżone do danych eksperymentalnych, a rozkład punktów wokół dwusiecznej jest losowy, bez zauważalnych trendów i bez widocznego znacznego błędu systematycznego. Analiza graficzna oceny danych wskazuje więc na dobre dopasowanie modelu końcowego.

**Badania z udziałem pacjentów dorosłych**

Rycina 34 przedstawia wykresy dobroci dopasowania dla ostatecznego modelu PK dla populacji dorosłych.



**Ryc. 34** Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PK deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych.

Obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observed*) vs. populacyjne stężenia przewidywane (*population pred.*); oraz obserwowane stężenia deksmedetomidyny (*observed*) vs. indywidualne stężenia przewidywane (*individual pred.*). (górne wykresy); oraz zależność warunkowych reszt ważonych (CWRES) od wartości indywidualnych przewidzianych przez model (*indiv. predicted*) oraz od czasu (*time*) (dolne wykresy) dla końcowego modelu PK deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych.

PK – farmakokinetyka

Wartości przewidziane przez model są zbliżone do danych eksperymentalnych, a rozkład punktów wokół dwusiecznej jest losowy, bez zauważalnych trendów i bez widocznego znacznego błędu systematycznego. Rozkład wartości błędu resztowego jest losowy i nie wykazuje żadnego trendu. Wszystko to wskazuje na dobre dopasowanie modelu.

### **3.2. Metoda wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (ang. *visual predictive check*, VPC)**

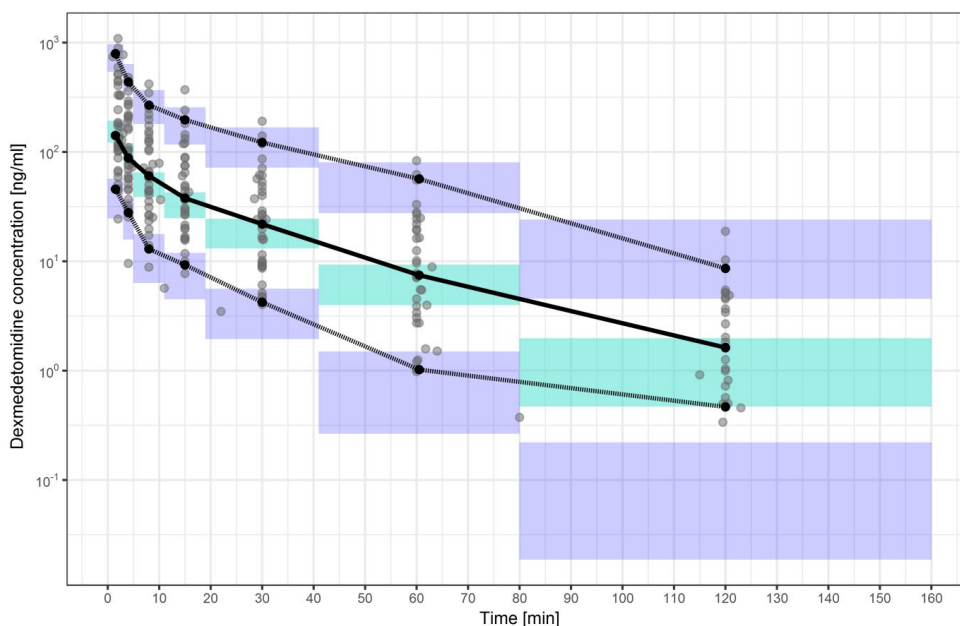
#### ***Badania na modelu zwierzęcym***

Zbiór danych do walidacji modelu został wybrany metodą *bootstrap* (100 losowań w przypadku analizy wieku i 500 w przypadku analizy chronobiologii).

Wydajność predykcyjną modelu oceniano metodą wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) na podstawie 1000 zestawów danych wygenerowanych z parametrów i zmiennych modelu końcowego. W celu zbadania odpowiedzi farmakokinetycznej stężenia obserwowane i stężenia symulowane zostały wykreślone w funkcji czasu - szacowany 95% przedział ufności wokół mediany, 5. i 95. percentyl stężeń symulowanych z medianą oraz 5. i 95. percentyl stężeń obserwowanych. W przypadku odpowiedzi farmakodynamicznej wraz z obserwowanymi częstościami odruchów, w funkcji czasu wykreślono 95% opartych na symulacji przedziałów ufności częstości odruchów.

Na rycinach 35 i 36 oraz 37 i 38 przedstawiono wykresy VPC dla profilu farmakokinetycznego i odpowiedzi farmakodynamicznej odpowiednio w badaniach wpływu wieku na PKPD DEX oraz w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PKPD DEX.

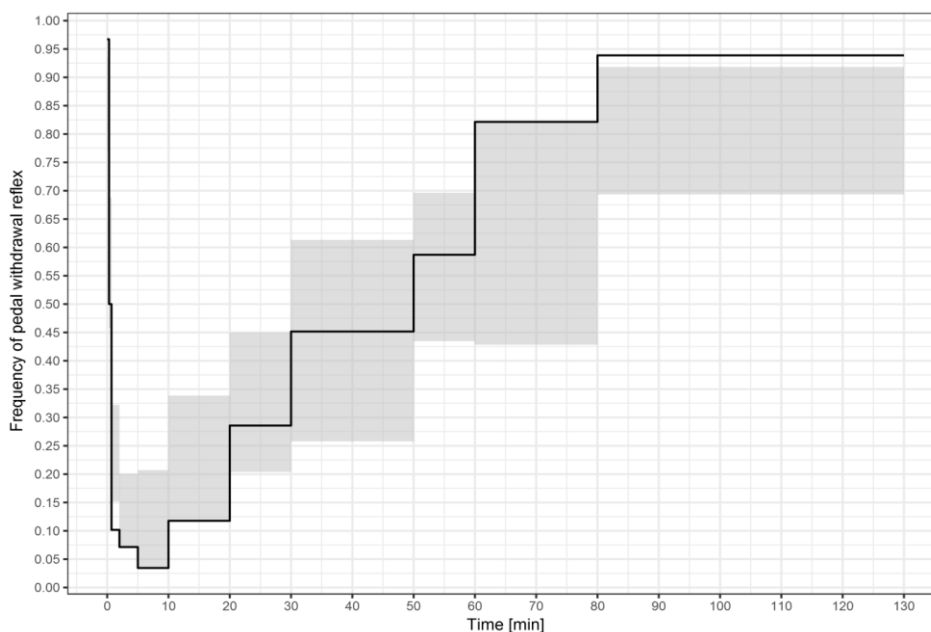
Prezentowane wykresy sugerują, że zarówno dane PK jak i PD zostały dobrze opisane przez model, ponieważ zaobserwowane stężenia i częstości występowania odruchu cofania tylnej łapy mieszczą się w symulowanych 95% przedziałach ufności.



**Ryc. 35** Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla stężeń deksmedetomidyny w badaniach wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt.

Wykresy przedstawiają oparte na symulacji 95% przedziały ufności wokół 5., 50. i 95. percentyla danych PK w postaci turkusowych (50.) i fioletowych (5. i 95.) obszarów. Odpowiednie percentyle z danych eksperymentalnych wykreślono w kolorze czarnym, a szare punkty przedstawiają stężenia obserwowane.

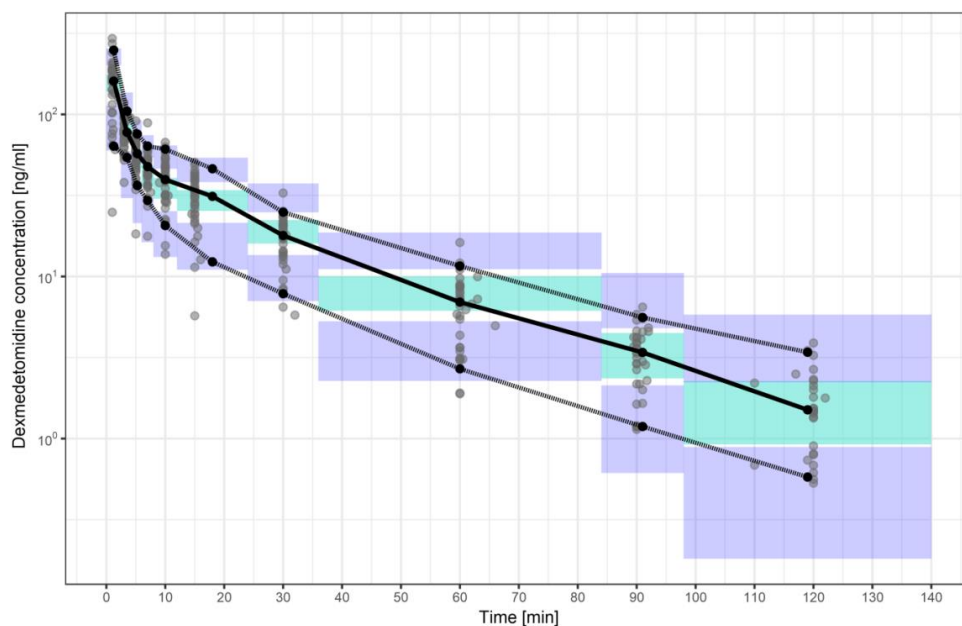
PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika



**Ryc. 36** Wykres wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) częstości występowania odruchu cofania tylnej łapy w badaniach wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt.

Szary obszar przedstawia oparty na symulacji 95% przedział ufności wokół mediany częstości odruchów, a czarna linia reprezentuje obserwowane częstości.

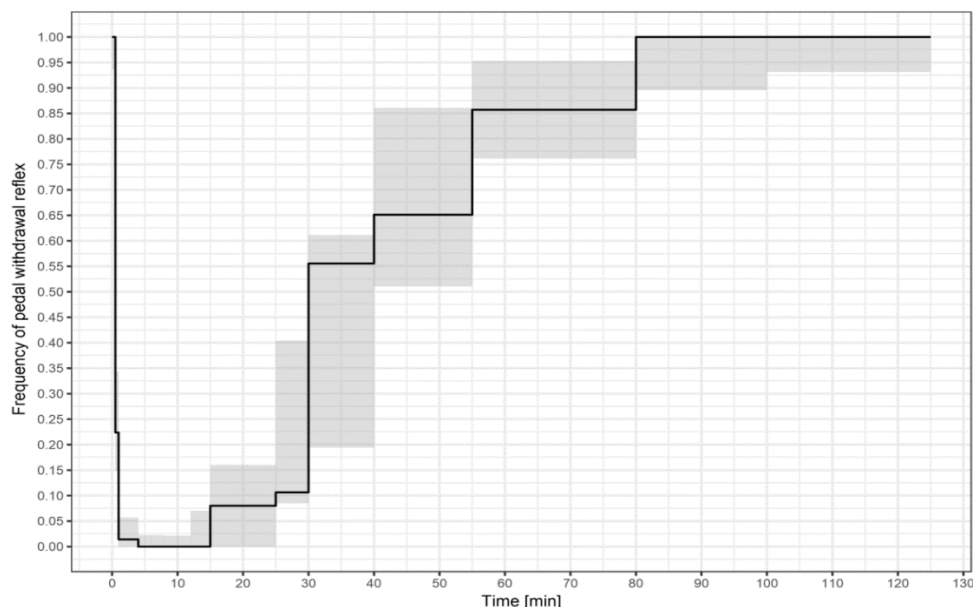
PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika



**Ryc. 37** Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla stężeń deksmedetomidyny w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt.

Wykresy przedstawiają oparte na symulacji 95% przedziały ufności wokół 5., 50. i 95. percentyla danych PK w postaci turkusowych (50.) i fioletowych (5. i 95.) obszarów. Odpowiednie percentyle z danych eksperymentalnych wykreślono w kolorze czarnym, a szare punkty przedstawiają stężenia obserwowane.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika



**Ryc. 38** Wykres wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) częstości występowania odruchu cofania tylnej łapy w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt.

Szary obszar przedstawia oparty na symulacji 95% przedział ufności wokół mediany częstości odruchów, a czarna linia reprezentuje obserwowane częstości.

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika



### ***Badania z udziałem pacjentów pediatrycznych***

Wydajność modelu dla populacji pacjentów pediatrycznych oceniono za pomocą wizualnej oceny przewidywanych wartości ‘*posteriori*’ (ang. *Posterior Predictive Check*, PPC), jak przedstawiono na rycinie 39. Wykresy zostały sporządzone na podstawie przewidywań ‘*a posteriori*’ indywidualnych wartości PK. W celu podsumowania danych i przewidywań modelu zastosowano 10., 50. i 90. percentyl. Wykres ten przypomina klasyczną analizę VPC i umożliwia porównanie przedziałów ufności uzyskanych w wyniku prognozowania i z danych obserwowanych. Kiedy odpowiedni percentyl z obserwowanych danych wykracza poza 95% uzyskany z prognoz przedział ufności, wskazuje to na błędną charakterystykę modelu.

Ze względu na to, iż parametry PK odbiegały w pewnym stopniu od czasów nominalnych dokonano podziału danych w czasie. Następnie dla każdego parametru obliczono błąd prognozy (*PE*) jako  $PE = 100 \cdot (\text{wartość zmierzona} - \text{wartość przewidywana populacji}) / \text{wartość przewidywana populacji}$  i podsumowano jako medianę dla każdego badanego. Mediana błędu prognozy (*MDPE*) i mediana bezwzględnego błędu prognozy (*MDAPE*) zostały obliczone zgodnie ze wzorami:

$$MDPE = \text{median}(PE_1, PE_2, \dots, PE_n) \quad (26)$$

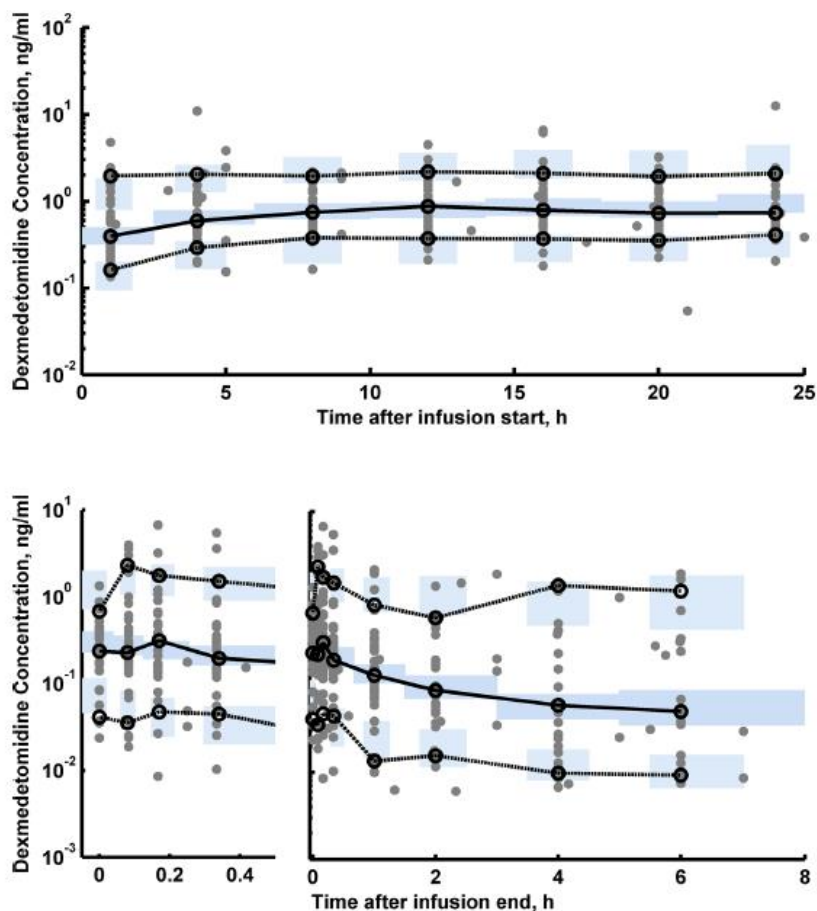
$$MDAPE = \text{median}(|PE_1|, |PE_2|, \dots, |PE_n|) \quad (27)$$

gdzie:

*n* – liczba badanych

*MDPE* – błąd modelu

*MDAPE* – niedokładność prognozy



**Ryc. 39** Wykresy wizualnej oceny przewidywanych wartości ‘*posteriori*’ (PPC) dla stężeń deksmedetomidyny ostatecznego modelu PK deksmedetomidyny w populacji pediatrycznej.

Wykresy przedstawiają oparte na symulacji 95% przedziały ufności wokół 10., 50. i 90. percentyla danych PK w postaci niebieskich obszarów. Odpowiednie percentyle z danych eksperymentalnych wykreślono w kolorze czarnym, a szare punkty przedstawiają stężenia obserwowane.

PK – farmakokinetyka

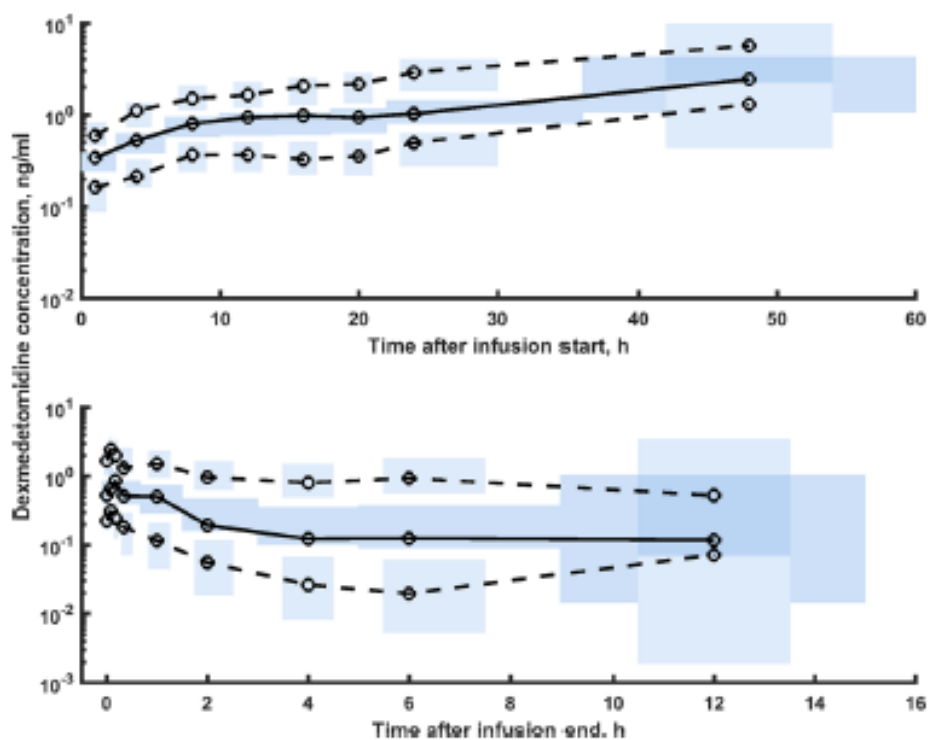
W obu analizowanych etapach badania, zarówno centralna tendencja danych, jak i zmienność w danym czasie pobierania próbek zostały dobrze odtworzone i wykres nie przedstawia większych niezgodności.

***Badania z udziałem pacjentów dorosłych***

Graficzna ocena własności predykcyjnych modelu została oparta na symulacji 1000 zestawów danych przy użyciu oszacowanych parametrów modelu. Z powodu znacznych różnic w schematach dawkowania i długościach wlewu dokonano korekty wartości stężeń przy pomocy typowych wartości stężeń przewidzianych przez model. Obserwowane i wysymulowane stężenia podzielono przez typowe wartości przewidziane przez model w obrębach przedziałów czasowych (ang. *prediction corrected visual predictive check*, pcVPC). Technika ta polega na wyznaczeniu z danych eksperymentalnych 10., 50. i 90. percentyla dla szeregu przedziałów czasowych. Te same statystyki wyznaczono dla 1000 wysymulowanych danych, a następnie z 1000 otrzymanych statystyk wyznaczono 5. i 95. percentyl. Następnie statystyki otrzymane z danych eksperymentalnych i wysymulowanych naniesiono na wykres i wizualnie oceniono ich zgodność.

Zbiór danych do walidacji modelu został wybrany metodą *bootstrap* (1000 losowań). Z empirycznego rozkładu wstecznego *bootstrap* dla wszystkich parametrów uzyskano 90% przedziały ufności (5.-95. percentyl).

Ocenę właściwości predykcyjnych modelu przedstawioną za pomocą VPC obrazuje rycina 40.



**Ryc. 40** Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (pcVPC) dla stężeń deksmedetomidyny dla ostatecznego modelu PK deksmedetomidyny w populacji dorosłych.

Wykresy przedstawiają oparte na symulacji 95% przedziały ufności wokół 10., 50. i 90. percentyla danych PK w postaci niebieskich (50.) i szarych (10. i 90.) obszarów. Odpowiednie percentyle z obserwowanych skorygowanych danych z predykcji wykreślono w kolorze czarnym.

PK – farmakokinetyka

Na podstawie wykresów pcVPC możemy wnioskować, że zarówno centralna tendencja danych, jak i zmienność w danym czasie pobierania próbek zostały dobrze odzwierciedlone i nie obserwuje się większych niezgodności.

## VI. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Przedmiotem niniejszej pracy są badania nad farmakokinetyką i farmakodynamiką deksmedetomidyny w warunkach klinicznych, wsparte obserwacjami pochodzącymi z badań eksperymentalnych. Prace koncentrują się przede wszystkim na zagadnieniach związanych z wpływem procesu dojrzewania organizmu oraz rytmów okołodobowych na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leku.

Analiza farmakokinetyki DEX u ludzi przeprowadzona została w oparciu o dane zebrane w populacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii, w tym 38 dzieci w wieku od 1.4 miesięcy do 15 lat oraz 27 osób dorosłych w wieku od 19 do 84 lat. Uzyskane typowe wartości parametrów PK DEX w populacji dziecięcej skalowane na 70 kg masy ciała wynosiły 41.6 L/h dla klirensu ( $CL$ ) oraz 122.4 L dla objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ). Wartości obserwowane u pacjentów dorosłych wynosiły odpowiednio 38.5 L/h oraz 114.6 L. Wyniki te mieszczą się w zakresie wartości podawanych przez producenta leku Dexdor® (35.7-51.1 L/h dla  $CL$  i 90-151 L dla  $V_{ss}$  u osób zdrowych oraz 43 L/h dla  $CL$  i 93 L dla  $V_{ss}$  u pacjentów OIT) [26] i Precedex® (39 L/h dla  $CL$  i 118 L dla  $V_{ss}$ ) [27]. Podobne wyniki uzyskiwano również w innych badaniach PK DEX obejmujących pacjentów pediatrycznych (36.2-48.2 L/h dla  $CL$  i 106.0-200.0 L dla  $V_{ss}$ ) [58, 64-66], dorosłych zdrowych ochotników (33.7-53.4 L/h dla  $CL$  i 79.3-156.3 L dla  $V_{ss}$ ) [33, 67-68], a także dorosłych pacjentów OIT (39.0-57.0 L/h dla  $CL$  i 102.1-148.6 L dla  $V_{ss}$ ). [69-72] Należy zaznaczyć, że wartości typowe parametrów PK uzyskane u dorosłych i u dzieci w badaniach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy nie różnią się znacząco między sobą, charakteryzują się natomiast dużą zmiennością międzyosobniczą. W obu populacjach pacjentów, do analizy farmakokinetycznej zastosowano ten sam protokół pobierania próbek krwi.

Zarówno w grupie pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych parametry farmakokinetyczne DEX najlepiej opisywał model 2-kompartментowy, który stosowany był także w innych, opublikowanych badaniach prowadzonych u zdrowych ochotników oraz pacjentów o zróżnicowanym stanie zdrowia, po jednorazowym podaniu leku, a także podczas ciągłego wlewu. [33, 58, 64-65, 67-69, 71-73] W dostępnym piśmiennictwie naukowym można odnaleźć również prace nad farmakokinetyką DEX opisaną za pomocą modelu 3-kompartментowego, którego wybór związany był najprawdopodobniej z częstszym i/lub

dłuższym pobieraniem próbek krwi. [28, 74] W niektórych badaniach posługiwano się ponadto modelem 1-kompartamentowym [66, 70], a w nielicznych stosowano analizę niezależną od modelu. [71, 75]

W obu badanych populacjach pacjentów OIT, chorzy różnili się między sobą stanem zdrowia, wiekiem, płcią, masą ciała, a także stosowanymi interwencjami medycznymi oraz podawanymi jednocześnie lekami. Fakt ten stanowi jedną z prawdopodobnych przyczyn obserwowanej, wysokiej zmienności międzyosobniczej, opisaną w modelowaniu populacyjnym symbolem  $\eta$ , w uzyskiwanych wartościach parametrów PK DEX (ryc. 33, 34). [61, 63] Potencjalnymi czynnikami determinującymi zmienność międzyosobniczą parametrów PK DEX w populacji pacjentów OIT mogą być: hipoalbuminemia, uszkodzenia narządowe, zmiany hemodynamiczne, czy też sepsa oraz różne choroby towarzyszące. Na farmakokinetykę DEX wpływać mogą również inne, równocześnie stosowane leki zmieniające aktywność enzymów metabolizujących DEX, czy też wpływające na rzut serca i przepływ krwi przez wątrobę. Przedmiotem badań są także czynniki genetyczne, rasa, zmiany w ekspresji genów dla CYP2A6 czy polimorfizm  $\alpha 2$  adrenoreceptorów. [17]

Wysoka zmienność międzyosobnicza w zakresie farmakokinetyki deksmedetomidyny obserwowana jest głównie u dzieci, a jej przyczyną są odmienności związane z procesem dojrzewania i wzrostu organizmu. W badanej populacji dzieci, wartość zmienności międzyosobniczej dla klirensu wynosiła 56%, wyniki zmienności dla parametrów PK, takich jak klirens ogólnoustrojowy i międzykompartamentowy, objętość dystrybucji kompartmentu centralnego i obwodowego uzyskane przez innych badaczy kształtują się w zakresie od 28% do 157%. [17, 39]

W ramach niniejszych badań, w populacji pediatrycznej, ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupie wiekowej do dwóch lat i obserwowaną wysoką zmiennością resztową (ryc. 19) zastosowano koncepcję Bayesowską, polegającą na uwzględnieniu w trakcie analizy założeń *a priori*, których podstawą był aktualny stan wiedzy naukowej i dostępne już w piśmiennictwie rezultaty badań. W analizie skorzystano z wyników uzyskanych w pracy zbiorczej, obejmującej 95 dzieci w wieku od 1 tygodnia do 14 lat przez Potts i wsp. [58] i zastosowano dla klirensu oraz objętości dystrybucji ogólnie przyjęty model dojrzewania w okresie niemowlęcym, bazujący na równaniu Hilla oraz uznawany i potwierdzony dla dzieci powyżej 2 roku życia model zależności allometrycznych, uwzględniający zmiany w masie ciała. [39] Wyniki uzyskane po uwzględnieniu powyższych założeń okazały się

podobne do obserwacji przedstawionych w pracy Potts i wsp. [58], gdzie zauważono, że wartość klirensu u noworodka stanowi 42.2% jego wartości obserwowanej u osób dorosłych, a następnie, w wieku 6 i 12 miesięcy osiąga wartość odpowiednio 71.6% i 84.5%. Okres półtrwania dla szybkości procesu dojrzewania eliminacji wynosił 44.5 tygodnia, w niniejszej pracy oszacowano go natomiast na 42.5 tygodnia. Su i wsp. [64] badając farmakokinetykę DEX w grupie 59 pacjentów w wieku od 1 dnia do 24 miesięcy zauważyli jednak inną zależność wpływu procesu dojrzewania. Klirens deksmedetomidyny gwałtownie wzrastał w pierwszych dwóch tygodniach życia, osiągając wartość dwa razy większą niż w momencie urodzenia by później, po upływie 1 miesiąca, jego zmiany zależały już tylko od masy ciała. Niższe wartości  $CL$  i  $Vd$  widoczne są także w badaniu Greenberg i wsp. [66], obejmującym niemowlęta ( $n=20$ ) w wieku od 4 dni do 7 miesięcy oraz Chrysostomou i wsp., którzy analizowali PK deksmedetomidyny u niemowląt w wieku 28-44 tygodni wieku postmenstruacyjnego ( $n=66$ ) [75]. W badaniach Chrysostomou i wsp. zanotowano niższe wartości parametrów PK u niemowląt urodzonych przedwcześnie, w porównaniu do niemowląt urodzonych o czasie. W badaniach obejmujących pacjentów powyżej 1 roku życia, wiek charakteryzuje się znikomym wpływem na PK DEX, zauważa się natomiast wpływ masy ciała. Taką zależność podaje Liu i wsp. [65] w populacji dzieci w wieku 1-6 lat ( $n=39$ ), gdzie pacjent o masie ciała 20 kg charakteryzował się dwukrotnie większą wartością  $CL$  i  $Vd$  niż pacjent o masie ciała 10 kg, przy równoczesnym braku wpływu wieku na zmianę tych parametrów.

W badaniu Potts i wsp. [58], u dzieci w wieku od 1 do 4 lat zauważyć można nieznacznie wyższe wartości klirensu osoczowego w porównaniu do dzieci starszych i dorosłych. Obserwacja ta dotyczy klirensu skalowanego liniowo wg masy ciała, takiej zależności nie widać natomiast, jeśli zmiany klirensu przedstawione są wg zależności allometrycznej. Skalowanie allometryczne pozwala bowiem oddzielić procesy dojrzewania od wpływu masy ciała na wartości parametrów PK i umożliwia korektę nieliniowej zależności między wiekiem a parametrami farmakokinetycznymi. [58] Istnieją naukowe dowody potwierdzające zależności allometryczne dla parametrów PK i masy ciała, wg których wykładnik potęgowy wynosi odpowiednio 0.75 dla klirensu i 1 dla objętości dystrybucji. [76-77] W badaniu Su i wsp. [64], porównano modele liniowy i allometryczny dla skalowania parametrów PK względem masy ciała. Zastosowanie modelu liniowego skutkowało gorszą precyzją modelu dla niektórych parametrów PK. Typowa wartość  $CL$  uzyskana w modelu liniowym w przeliczeniu na pacjenta o masie ciała 70 kg (1170 mL/min) okazała się aż dwukrotnie

większa niż ta skalowana w modelu allometrycznym na 70 kg (657 mL/min). W modelu liniowym parametr opisujący szybkość dojrzewaniem klirensu (efekt wpływu wieku na  $CL_{DEX}$ ) wynosił około połowę wartości oszacowanej dla modelu allometrycznego.

Podsumowując, wyniki analizy farmakokinetycznej deksmedetomidyny u dzieci, uzyskane przez różnych badaczy różnią się i brakuje wciąż jednolitej koncepcji dynamiki dojrzewania klirensu leku w tej populacji. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż w przedstawionych modelach dojrzewania klirensu DEX [58, 61, 64-66] wysokość zmienności międzysobniczej przewyższa wpływ procesu dojrzewania, co z populacyjnego punktu widzenia nie daje podstawy do wykorzystania powyższych modeli dla indywidualizacji dawkowania leku w tej grupie pacjentów. Przyjęte więc w analizie PK DEX u dzieci, przedstawione w niniejszej rozprawie założenia ‘*a priori*’ zapewniają dobre dopasowanie modelu do obserwowanych danych, nie są jednak wynikami wystarczającymi do korygowania dawek DEX względem symulowanego stężenia leku w osoczu u najmłodszych pacjentów zwłaszcza, że do badań włączono niewielką liczbę dzieci poniżej 1 roku życia.

Przyjmuje się ogólnie, iż klirens leków u noworodków i niemowląt jest niższy niż u dzieci starszych oraz osób dorosłych, co może być związane z niedojrzałością procesów metabolicznych i eliminacji nerkowej. W przypadku deksmedetomidyny, niższe wartości parametrów PK DEX uzyskane u noworodków mogą mieć więc związek z niedojrzałością enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za metabolizm DEX (UGT1A4, UGT2B10, CYP2A6 i N-metylotransferaza). [78-82] Nie bez znaczenia powinny być również zmiany w hemodynamice układu krążenia, ponieważ DEX charakteryzuje się wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej. [17]

Należy mieć na uwadze, iż wg ostatnich doniesień naukowych, u dzieci poniżej 5 r.ż. klirens leków jest bardziej wrażliwy na wykładnik potęgowy w skalowaniu allometrycznym, proces dojrzewania organizmu oraz indywidualne cechy leku. [77] W związku z tym, model allometryczny, w najmłodszych grupach wiekowych, może prowadzić do obarczonych błędem wartości klirensu leków. Potwierdzają to wyniki badań przedstawione w niniejszej rozprawie, uzyskane w warunkach eksperymentalnych. U królika europejskiego rasy Nowozelandzkiej Białej, wprowadzenie założeń allometrycznych do modelu PK DEX w badaniach, do których włączono zwierzęta w fazie dojrzewania i wzrostu skutkowało pogorszeniem dopasowania modelu, podczas gdy w badaniach chronologicznych,



prowadzonych u dorosłych osobników, skalowanie allometryczne dobrze opisywało zmiany w klirensie leku w zależności od masy ciała zwierząt.

Poza tym okazuje się, iż noworodki, w przypadku niedojrzałości dominującej u dorosłych ścieżki metabolizmu lub wydalania danego leku, posiadają zdolność wytwarzania alternatywnych dróg eliminacji. Co więcej, w okresie noworodkowym, w metabolizmie leków mogą brać udział pewne izoformy enzymów z okresu płodowego. Może to prowadzić do odstępstw od ogólnie przyjętego modelu dojrzewania leków. [37] Nie można więc, w każdym przypadku, bezpośrednio przekładać modelu dojrzewania układów enzymatycznych biorących udział w eliminacji leku, na tempo zachodzących z wiekiem zmian klirensu. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w wynikach badań uzyskanych w zwierzęcych modelach eksperymentalnych [83-84], włączając także wyniki uzyskane w badaniach będących podstawą niniejszej rozprawy.

Z uwagi na ograniczenia we wnioskowaniu wynikające z dużej zmienności międzysobniczej i resztowej obserwowane wśród pacjentów pediatrycznych, zaprojektowano model eksperymentalny z udziałem zwierząt, gdzie oceniano wpływ wieku i masy ciała na klirens i efekt farmakologiczny DEX.

Warto zaznaczyć, iż na efekt farmakologiczny leku obserwowany u pacjenta, wpływ ma nie tylko zmienność w parametrach PK, ale także różnice we wrażliwości lek, opisywane za pomocą parametrów PD. W dostępnej piśmiennictwie naukowym brakuje doniesień o farmakodynamice DEX u najmłodszych pacjentów. Badania eksperymentalne zaprezentowane w niniejszej pracy przeprowadzono w 3 etapach rozwojowych królika (w pierwszym, trzecim i szóstym miesiącu życia) oceniając wpływ wieku na zmiany w parametrach PK i PD DEX. W celu minimalizacji błędów związanych ze zmiennością międzysobniczą, każdemu królikowi, w różnym jego wieku rozwojowym, podano tę samą dawkę leku, dzięki czemu każde zwierzę służyło jako своя własna kontrola.

Nie zauważono zmian w wartości objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała zwierząt. Widoczne były natomiast różnice w wartościach klirensu w zależności od wieku królika, gdzie wyższy klirens obserwowano u młodszych osobników (44 dniowy królik charakteryzował się 1.5-krotnie wyższym klirensiem niż królik dorosły). O podobnych różnicach donosi badanie Ho i wsp., [83] gdzie młodsze króliki osiągały wyższy klirens nalbufiny niż zwierzęta starsze. Badania te przeprowadzono jednak u osobników w wieku od 3 do 60 miesięcy, skupiając się raczej na zmianach związanych z procesem starzenia niż

dojrzewania. W związku z tym, że niniejsze badanie nie obejmowało królików młodszych niż 1 miesiąc, nie można wykluczyć faktu, iż klirens znormalizowany o masę ciała przyjmuje mniejsze wartości u królików tuż po urodzeniu, następnie wzrasta i później, u królików starszych maleje. Zjawisko to jest bardzo prawdopodobne z uwagi na fakt, iż noworodki na ogół wykazują mniejszą zdolność do eliminowania leków niż osoby dorosłe. [85] Od tej reguły istnieją jednak pewne odstępstwa. W badaniu PK werapamilu u królików w wieku od 1 d do 30 dnia życia oraz dorosłych osobników Solans i wsp. [84] zauważyli, że klirens leku znormalizowany na kg masy ciała przyjmuje największe wartości u zwierząt w wieku 1 miesiąca, czyli jest prawie 4 razy wyższy niż u zwierząt dorosłych. Co więcej, klirens u zwierząt w pierwszej dobie życia był także wyższy niż u osobników dorosłych. Autorzy przyglądając się aktywności enzymu metabolizującego werapamil zauważyli, że wzrasta ona wraz z wiekiem królika, osiągając maksymalną aktywność w wieku 30 dni, by później spaść do wartości poziomu aktywności obserwowanej u dorosłych. Zasugerowali więc, że nowo narodzone króliki mają podobną lub nawet wyższą zdolność do eliminowania werapamilu, związaną prawdopodobnie z obecnością innych dróg metabolizmu tego leku. Istnienie alternatywnych, w odniesieniu do populacji osobników dorosłych, dróg eliminacji leków potwierdzono już dla niektórych substancji, jak np. propofol, kofeina czy paracetamol [37]. Nie można w związku z tym wykluczyć, że w przypadku DEX, klirens u zwierząt młodszych niż 1 miesiąc może także przyjmować wyższe wartości niż te widziane u zwierząt starszych.

Deksmedetomidyna eliminowana jest u ludzi głównie na drodze bezpośredniej glukuronidacji oraz hydroksylacji przy głównym udziale CYP2A6. W dostępnym piśmiennictwie naukowym nie można odnaleźć jednak informacji na temat metabolizmu DEX u królika. Boogards i wsp. [86] badali różnice międzygatunkowe w aktywności CYP450 w celu poszukiwania gatunków zwierząt najbardziej podobnych do człowieka w odniesieniu do zmian w aktywności cytochromu P450. Obecność białka CYP2A udowodniono w wątrobie królika, który razem z mikro świnią i małpą okazał się najbardziej podobny do człowieka w odniesieniu do aktywności CYP2A. Wykazano jednak duże różnice międzygatunkowe w zależności od metabolizmu różnych badanych substancji. Można zatem założyć, że króliki mogą być modelowym zwierzęciem dla procesu hydroksylacji DEX. DEX jest enancjomerem medetomidyny, stosowanej w weterynarii substancji sedacyjnej. Wykazano, że podobnie jak ludzie, króliki eliminują medetomidynę w wyniku hydroksylacji. [87] Ponadto na jej działanie sedacyjne wpływa aktywność enzymów CYP2D, CYP2E oraz aktywność ich inhibitorów. Niestety, w literaturze brakuje podobnych doniesień związanych z deksmedetomidyną, jednak

biorąc pod uwagę fakt, iż DEX jest enancjomerem medetomidyny spodziewać się można, iż ulega ona podobnej eliminacji. Bonfils i wsp. [88] badając dojrzewanie cytochromu P450 u królików donosi, że w ciągu pierwszego miesiąca życia, stężenie CYP450 jest obniżone, następnie szybko wzrasta osiągając najwyższe stężenie między 1 a 2 miesiącem życia i dalej zmniejsza się u królików starszych. Obecność specyficznych dla młodego wieku izoform P450 potwierdzono również u dwutygodniowych królików, gdzie zaobserwowano najwyższą aktywność hydroksylazy aniliny u osobników młodszych niż 1 miesiąc i późniejszy jej spadek wraz z wiekiem. Porównując te doniesienia z niniejszą pracą, większy klirens obserwowany u młodszych zwierząt w porównaniu do starszych tłumaczyć można tym, iż najmłodsze króliki znajdowały się między 1 a 2 miesiącem życia, czyli w okresie, w którym aktywność CYP450 wydaje się największa.

Dla interpretacji wyników uzyskanych w niniejszych badaniach, bardzo pomocna byłaby identyfikacja metabolitów DEX oraz ocena aktywności enzymów wątrobowych u królika. Ocenie należałoby także poddać parametry hemodynamiczne u królików w różnym wieku rozwojowym, ponieważ na wartości klirensu może wpływać rzut serca i determinowany przez niego przepływ krwi przez wątrobę. W dostępnej literaturze istnieją doniesienia o zmianach w rzucie serca w zależności od wieku królików. W badaniu Murashita i wsp. [89] odnotowywano znacznie wyższe wartości rzutu serca u 7-dniowych królików w porównaniu do zwierząt w wieku 60-90 dni. Większe wartości rzutu serca zaobserwowano także u królików w wieku 6-9 tygodni [90] niż u królików dorosłych. [91] Zważywszy na fakt, iż DEX posiada wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej, wyższy rzut serca u młodych królików mogłoby również stanowić przyczynę szybszej eliminacji leku w tej grupie wiekowej.

W celu optymalizacji dawkowania DEX w najmłodszych grupach wiekowych niezbędne są więc dalsze badania przeprowadzone w większej grupie pacjentów, zwłaszcza dzieci poniżej 2 roku życia, uwzględniające identyfikację metabolitów leku.

Typowe wartości klirensu u królika w badaniu oceniającym wpływ wieku na PKPD DEX oszacowano na 57 mL/min, a typową wartość  $V_{ss}$  na 1.43 L (odpowiednio 0.029 L/min/kg i 0.72 L/kg dla 2 kg królika). Wyniki te były niższe niż uzyskane w pracy Bailey i wsp. [92] opisującej PK DEX modelem 3-kompartmentowym u królików Nowozelandzkich Białych (0.062 L/min/kg dla  $CL$  i 3.17 L/kg dla  $V_{ss}$ ). Po przeskalowaniu na 70 kg masy ciała wyników uzyskanych w badaniach wpływu wieku na PK i PD DEX u królików, wykonanych

w ramach niniejszej rozprawy, wartości parametrów PK okazują się być bardziej niż wyniki z badania Bailey i wsp., zbliżone do wyników raportowanych dla ludzi,

Dodatkowym aspektem badań były ocena liniowości farmakokinetyki deksmedetomidyny. Interesującym zjawiskiem z punktu widzenia właściwości farmakokinetycznych DEX jest zwiększenie wartości klirensu wraz z czasem trwania wlewu leku, które zauważyli Irola i wsp. [93], opisując przypadek gdzie 42-letnia kobieta otrzymywała ciągły wlew deksmedetomidyny przez 24 dni z maksymalną dawką 1.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , podczas którego zanotowano spadek stężenia DEX o jedną trzecią (z 2.9 do 1.7  $\text{ng}/\text{mL}$ ) pomimo stałej szybkości wlewu. Wartość klirensu zwiększyła się o 60%, a autorzy pracy, jako hipotetyczną przyczynę wskazują zmiany wartości hemodynamicznych i ogólną poprawę stanu zdrowia pacjenta.

W niniejszej pracy zaobserwowano umiarkowany wzrost wartości klirensu ( $f_{CL}=1.31$ , tab.10) u dzieci po zakończeniu wlewu, w porównaniu do pierwszej doby infuzji. W populacji pacjentów dorosłych, zanotowano pewną korelację pomiędzy długością wlewu a klirensem deksmedetomidyny, należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż średni czas trwania infuzji był dość krótki, a liczba pacjentów zbyt mała aby jednoznacznie potwierdzić lub odrzucić hipotezę nieliniowości PK DEX przy dłuższych wlewach.

W badaniach na modelu zwierzęcym, w zastosowanym zakresie dawek DEX nie zauważono nieliniowości w farmakokinetyce deksmedetomidyny (ryc.15).

Oprócz wykorzystania populacyjnego modelu badań wpływu wieku na PKPD DEX zastosowano także koncepcję Levy'ego, dzięki której wartość dawki minimalnej oraz stałej szybkości eliminacji fazy terminalnej wyznaczono jedynie na podstawie analizy danych PD, czyli odruchu cofania tylnej łapy i czasu trwania sedacji. Stosując tą metodę zauważono, że przy zastosowaniu tej samej dawki leku czas sedacji u młodszych zwierząt jest krótszy niż u starszych. Dawka minimalna okazała się ponad dwa razy większa u najmłodszych królików w porównaniu do zwierząt starszych. Te zaskakujące wyniki udało się wytłumaczyć przeprowadzając pełną analizę PKPD DEX w modelu populacyjnym, która ujawniła brak dowodów na zmiany w wrażliwości na lek związane z wiekiem królików. Badanie pokazuje również, że dawkowanie leku na  $\text{kg}$  masy ciała prowadzi do wyższych początkowych stężeń leku u starszych (cięższych) zwierząt dla tych samych dawek DEX. Młode króliki zatem po podaniu DEX w przeliczeniu na  $\text{kg}$  masy ciała, będą wykazywały niższe początkowe stężenie

DEX i szybszy jego spadek w porównaniu do królików dorosłych, w związku z tym oczekuje się, że czas trwania sedacji będzie krótszy.

W 3 etapie badań wpływu wieku na PKPD DEX, u 6-miesięcznych, dorosłych królików ocenie poddano parametry hemodynamiczne i ich zależność od podanej dawki DEX. Zauważono zależny od zastosowanej dawki leku spadek wartości średniego ciśnienia tętniczego, gdzie najbardziej widoczny był on dla małych dawek DEX, a wraz z ich wzrostem, obniżenie ciśnienia było mniej zauważalne. Efekt ten związany jest prawdopodobnie z aktywacją receptorów  $\alpha 2A$  i  $\alpha 2B$  adrenergicznych w śródbłonku naczyń krwionośnych. Małe dawki DEX aktywują receptory  $\alpha 2A$ , które powodują spadek ciśnienia krwi i osłabienie skurczu naczyń krwionośnych, wysokie dawki natomiast aktywują receptory  $\alpha 2B$ , prowadząc do skurczu naczyń obwodowych i podwyższenia ciśnienia krwi. [17] Deksmetomidyna obniża także wartość częstości akcji serca jednak bez wyraźnego wpływu zastosowanej dawki leku.

Kolejnym, istotnym aspektem badań PK i PD DEX przedstawionym w niniejszej pracy były zjawiska chronobiologiczne. Istnieją zależności między chronobiologią, a działaniem leków, gdzie z jednej strony pora dnia może modulować PK i PD leków, a z drugiej zastosowanie niektórych substancji może powodować zaburzenia cyklu dzień/noc. Okołodobowe zmiany w funkcjonowaniu organizmu mogą determinować farmakokinetykę leków i dotyczyć: funkcjonowania układu pokarmowego wpływając na wchłanianie, zmian w stężeniu białek osocza i przepuszczalności błon, co determinuje dystrybucję, wahań w przepływie krwi przez wątrobę i aktywności enzymów co wiąże się modyfikacją metabolizmu oraz przepływu krwi przez nerki i filtracji kłębuszkowej, co oddziałuje na wydalanie. Zmianom okołodobowym podlega także odpowiedź farmakodynamiczna leków, głównie ze względu na 24 godzinne zmiany w aktywności receptorów. [94] Wielu badaczy opisuje wpływ chronobiologii organizmu na zmiany w PK i PD leków, co wydaje się być istotną przesłanką na występowanie takiej zależności także w przypadku deksmetomidyny. [95-101]

Rytmem okołodobowym określa się powtarzający się 24 godzinny cykl, związany z każdym biologicznym procesem w organizmie. [102] U noworodków obserwuje się brak wyraźnego cyklu dnia i nocy, który normuje się dopiero w okolicy 3-4 miesiąca życia. [94] Ze względu na to, iż w niniejszym badaniu zdecydowana większość pacjentów pediatrycznych była w wieku powyżej 4 miesiąca, można przyjąć, że rytmy okołodobowe osiągnęły dojrzałość w tej grupie. Markerami rytmów okołodobowych są stabilne, 24-godzinne, powtarzające się cykle

zmiany poziomu melatoniny, kortyzolu, rytmu serca, ciśnienia krwi, spontanicznej aktywności ruchowej i temperatury ciała. [16] Przedmiotem niniejszej pracy była analiza rytmów okołodobowych u pacjentów OIT oraz ocena wpływu chronobiologii na PK i PD DEX u królika.

Wśród pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych OIT, zakwalifikowanych do badań wchodzących w zakres niniejszej pracy, oceniono obecność rytmów okołodobowych podstawowych parametrów fizjologicznych, monitorowanych rutynowo w czasie sedacji, takich jak: skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, tętno i temperatura ciała. Biorąc pod uwagę zmiany tych parametrów w przeciągu pierwszych 3 dób od momentu włączenia wlewu z DEX, nie zauważono żadnych cyklicznych zmian, związanych z okołodobowym rytmem sen-czuwanie. [16] Paul i Lemmer [16] zauważyli, że 24 godzinne cykle zmian ciśnienia, rytmu serca, temperatury ciała, poziomu melatoniny i kortyzolu u pacjentów OIT nie wykazują typowego profilu jaki obserwowany jest u osób zdrowych, u których zachowane są fizjologiczne zmiany związane z cyklem dzień/noc. U zdrowych osób występują bowiem okołodobowe zmiany w ciśnieniu krwi, częstości akcji serca i temperaturze ciała. Ciśnienie krwi wzrasta wczesnym rankiem i największą wartość osiąga między godziną 9 a 10, by później stopniowo spadać i osiągnąć najniższy poziom między północą a godziną 3 rano. Częstość akcji serca osiąga swoją najwyższą wartość między godziną 11 a 12, a w nocy obserwuje się jej spadek o około 10%. Jeśli chodzi o temperaturę ciała, jej najwyższą wartość obserwuje się około godziny 17, a około godziny 4 rano osiąga wartość najniższą. [62, 103-104]

Na zaburzenia rytmów okołodobowych widoczne u pacjentów OIT, obok samego środowiska oddziału, największy wpływ wydaje się mieć stosowane niektórych leków. Istnieją doniesienia, że opioidy oraz benzodiazepiny mogą modulować uwalnianie melatoniny, gdzie pierwsze z nich zwiększają jej stężenie, natomiast drugie obniżają. [102, 105] Zaburzenia okołodobowego wydzielania melatoniny i tym samym zachwianie rytmów okołodobowych zauważył Mundigler i wsp. [106] oznaczając stężenie w moczu jej głównego metabolitu. Pozostali badacze donoszą o zachwianiu wydzielania melatoniny wśród pacjentów OIT wentylowanych mechanicznie [107-108], zaobserwowano także zmiany poziomu kortyzolu oraz zaburzenia faz snu, będące następstwem podawania niektórych leków. [102, 105]

Ze względu na brak możliwości oceny wpływu rytmów okołodobowych na PK DEX u pacjentów OIT włączonych do niniejszego badania, zastosowano układ modelowy wykorzystując zwierzęta laboratoryjne do oceny PK i PD DEX.

Króliki charakteryzują się okołodobowym rytmem aktywności i większość z nich wykazuje unimodalny rytm dobowy, w którym swoją ruchliwość, zużycie jedzenia i wody oraz wydalanie nasilają w godzinach nocnych. Wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników zewnętrznych, z których światło i dostępność pokarmu najsilniej determinują ich dobową aktywność. Manipulując tymi zmiennymi w warunkach laboratoryjnych, można wpłynąć na synchronizację ich rytmu dobowego, co powoduje, iż królik może być dobrym zwierzęciem modelowym do badań chronobiologicznych. [109] W niniejszym badaniu aktywując dzień i synchronizując rytmy okołodobowe królików zastosowano deksmedetomidynę w 2 porach dnia i w 2 porach nocy. Analiza otrzymanych wyników nie wykazała żadnych statystycznie istotnych zmian w PK i PD DEX związanych z porą dnia. Takie zależności potwierdzono jednak wcześniej w przypadku innych leków, stosując podobny model synchronizacji rytmów okołodobowych. [48, 110-111]

Brak obserwowanych różnic w PK i PD DEX u zwierząt związanych z porą dnia i nocy może skłaniać do przypuszczenia, że deksmedetomidyna wykazuje działanie niezależne od rytmu okołodobowego. Wyniki modelu trudno jednak bezpośrednio przenieść na osoby zdrowe, nie można bowiem wykluczyć, iż rytmy okołodobowe mogą wpływać na PK DEX u osób z prawidłową chronobiologią, takiej zależności nie można także całkowicie odrzucić w przypadku pacjentów OIT, gdyby uprzednio uregulować u nich fizjologiczne rytmy okołodobowe. Kierunkiem dalszych badań powinno być zatem uwzględnienie zdrowych ochotników oraz pacjentów OIT, u których rytmy okołodobowe zostałyby przywrócone np. poprzez suplementację melatoniny. [112]

Ze względu na brak występowania rytmów okołodobowych u pacjentów OIT, pora dnia nie wydaje się więc czynnikiem determinującym indywidualizowanie dawek DEX u pacjentów oddziałów intensywnej terapii, u których prowadzono niniejsze badania. Niewystarczające zmniejszenie aktywności pacjentów w porze nocnej poprzez minimalizację hałasu, wyłączanie oświetlenia w porze nocnej, czy zaprzestanie wszystkich, innych niż niezbędne procedur wykonywanych przez personel medyczny, czy też oraz politerapia prawdopodobnie czyni porę dnia nieistotnym czynnikiem personalizacji dawkowania DEX u badanych chorych. Nie wyklucza to jednak kwestii, iż zaburzenia w ciągłości i powtarzalności rytmu

okołodobowego widoczne u pacjentów OIT są problemem samym w sobie. Występowanie takich objawów jak senność w ciągu dnia, czuwanie w nocy, atypowy, przerywany i lekki sen, brak niektórych faz snu, czy zaburzenie amplitudy rytmów wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, arytmii serca, nowotworów, zaburzeń metabolicznych i otyłości, czy depresji. [102] Obecnie na oddziałach intensywnej terapii obserwuje się większe zainteresowanie jakością snu i zaburzeniami rytmów okołodobowych oraz ich wpływem na rekonwalescencje pacjenta. Przestrzeganie tzw. higieny snu pacjentów zalecanej przez najnowsze wytyczne *Society of Critical Care Medicine* [6] może znacząco wpłynąć na zachowanie prawidłowego snu oraz utrzymanie fizjologicznych rytmów okołodobowych u pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Ponadto istnieją doniesienia, iż deksmedetomidyna blokując uwalnianie noradrenaliny z miejsca sinawego pnia mózgu, powoduje zahamowanie przewodnictwa adrenergicznego i tym samym aktywuje brzuszno-boczne pole przedwzrokowe podwzgórza (ang. *ventrolateral preoptic nucleus*, VLPO), czyli miejsce odpowiedzialne za przejście w stan snu. Ośrodek ten aktywny jest głównie podczas fazy NREM (ang. *non-rapid eye movement*), a deksmedetomidyna w przeciwieństwie do innych leków sedacyjnych, indukuje stan podobny do tej fazy snu. Co więcej, w zapisie EEG pacjentów sedowanych deksmedetomidyną zauważono specyficzne oscylacje neuronalne, tzw. wrzeciona senne, co sugeruje podobieństwo sedacji tym lekiem do fazy 2 snu NREM. [113] Korzystny wpływ deksmedetomidyny na sen fizjologiczny potwierdzają badania Alexopoulou i wsp. [114], którzy zaobserwowali, że stosowanie tego leku jako jedyne go środka sedacyjnego, powodowało polepszenie jakości snu oraz skrócenie jego pierwszej fazy z jednoczesnym wydłużeniem fazy drugiej. Stosowanie deksmedetomidyny na OIT może zatem przynieść pewne korzyści w utrzymaniu naturalnego snu oraz zachowaniu prawidłowych rytmów okołodobowych. Przypuszczenia te wymagają jednak dalszych badań obejmujących pacjentów OIT, u których deksmedetomidyna byłaby jedynym środkiem sedacyjnym.

Innymi zmiennymi towarzyszącymi, poddanymi analizie w niniejszej pracy były: czas trwania wlewu, wartość skali SOFA i PRISM, płeć, zastosowanie leków inotropowych oraz długość wlewu deksmedetomidyny. Jedynie w przypadku długości wlewu zauważono istotny wpływ na klirens i objętości dystrybucji DEX.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można prace, których autorzy wykazali pewne zależności dla innych zmiennych, jak np. rzut serca, aktywność enzymatyczna wątroby, czy zastosowanie mechanicznej wentylacji.



Wątrobowy metabolizm DEX oraz jej wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej (0.7) powodują, że przepływ krwi przez wątrobę determinuje PK DEX. [17] Väitalo i wsp. [70] przedstawił zależność spadku klirensu DEX od obecności niektórych markerów dysfunkcji wątroby, takich jak wysokie stężenie aminotransferazy asparaginianowej, czy bilirubiny. Song i wsp. [115], porównując zmiany farmakokinetyki DEX u pacjentów z żółtaczką zastoinową względem parametrów u osób zdrowych wykazali obniżenie o 33.3% wartości klirensu oraz o 29.2% objętości dystrybucji. Zauważono także odwrotną korelację między stężeniem bilirubiny całkowitej a klirensem DEX. Żółtaczka zastoinowa powoduje bowiem obniżenie przepływu krwi przez wątrobę, co w konsekwencji wpływa na zaburzenie jej czynności. Przyczynia się to do upośledzenia pracy enzymów metabolizujących leki i dalej do zmian w klirensie DEX. Przepływ krwi przez wątrobę w dużym stopniu determinuje rzut serca, a stosowanie leków inotropowych i wazopresyjnych powoduje obniżenie jego wartości. W badaniu wpływu rzutu serca na farmakokinetykę deksmedetomidyny u zdrowych pacjentów Dutta i wsp. [34] wykazali, iż obniżenie rzutu serca o 19% niesie za sobą obniżenie wartości klirensu o 12%. Irola i wsp. [72] natomiast zwracają natomiast uwagę na fakt, iż wysokie stężenie DEX w osoczu powoduje spadek rzutu serca, co dalej prowadzi do obniżenia przepływu wątrobowego i obniżenia klirensu DEX. Potts i wsp. [58] zaobserwowali spadek wartości klirensu o 27% u dzieci, u których deksmedetomidyna stosowana była po operacjach serca. Pomimo tego, iż są to pojedyncze badania i nadal istnieje mało doniesień potwierdzających te zależności, powyższe obserwacje zdają się potwierdzać korelację między klirensem a szybkością przepływu krwi przez wątrobę leków o wysokim współczynniku ekstrakcji wątrobowej. Dla takich leków, zależny od rzutu serca przepływ krwi przez wątrobę jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na wartości klirensu. [17] Innym, ciekawym doniesieniem dotyczącym zależności klirensu leków od rzutu serca jest wpływ mechanicznej wentylacji. Okazuje się, że spadek wartości klirensu obserwować można u pacjentów, u których stosowana jest mechaniczna wentylacja, gdyż wpływa ona na obniżenie rzutu serca, czego konsekwencją jest spadek przepływu krwi przez narządy, w tym przez wątrobę. [116]

Istnieją również doniesienia o odmiennej PK DEX u pacjentów w wieku podeszłym. Irola i wsp. [72] zauważyli, że klirens DEX u 80-letniego pacjenta był o 25% niższy niż u pacjenta 60-letniego, nie zauważono natomiast wpływu masy ciała. Zachodzący z wiekiem spadek wartości klirensu zauważyli także Venn i wsp. [71], gdzie klirens przybierał większe wartości u pacjentów młodszych, a niższe u pacjentów starszych (72.3 L/h u pacjentów w wieku 35 lat

vs. 37.7 L/h u pacjentów w wieku 80 lat). Masa ciała wydaje się być najbardziej istotnym czynnikiem wpływającym na PK DEX u dorosłych pacjentów, jednak nie wszystkie badania potwierdzają tę zależność. Zauważyli ją Väitalo i wsp. [70], jednak zaobserwowaną korelację autorzy określili, jako nieistotną klinicznie. Takiej zależności nie wykazano jednak u pacjentów OIT w niniejszej pracy oraz w badaniach Irola i wsp. [72] Cortínez i wsp. [117] zauważyli natomiast odwrotną zależność dla tkanki tłuszczowej, gdzie jej zwiększona objętość wiązała się z upośledzeniem klirensu.

Lin i wsp. [74] prowadzili badania u osób pochodzenia azjatyckiego. Zauważono, że wyżsi pacjenci charakteryzują się większymi wartościami klirensu i zgodnie z zaproponowaną zależnością, wartość klirensu dla pacjenta o wzroście 180 cm będzie ponad dwukrotnie większa niż dla pacjenta o wzroście 160 cm. Należy więc jednak pod uwagę fakt, że badanie przeprowadzane było wśród pacjentów rasy azjatyckiej, którzy charakteryzują się względnie niskim wzrostem, dlatego należy zachować ostrożność z wykorzystaniem uzyskanych wyników u osób o wyższym wzroście.

Zauważono również istotny wpływ stężeń albumin osocza na zmienność osobniczą objętości dystrybucji, gdzie spadek poziomu białek osocza powoduje wzrost objętości dystrybucji. [70]

W niniejszym badaniu, w populacji pediatrycznej zaobserwowano zwiększenie objętości dystrybucji kompartmentu centralnego po zaprzestaniu infuzji leku. Jednym z możliwych zjawisk tłumaczących tę obserwację może być zmiana wskaźnika sercowego podczas okresu rekonwalescencji po znieczuleniu, który wpływając na perfuzji do tkanek prowadzić może do wyższych wartości  $V_1$ . [118-119]

Zrozumienie farmakokinetyki i farmakodynamiki leku jest kluczowe w definiowaniu jego bezpiecznej i skutecznej dawki, szczególnie u noworodków, u których dystrybucja leku w organizmie i jego metabolizm mogą różnić się znacząco w porównaniu do starszych dzieci i osób dorosłych. Obserwowana w badaniach objętych niniejszą rozprawą doktorską, a także w innych, opublikowanych pracach naukowych wysoka zmienność międzyosobnicza w uzyskiwanych wartościach PK i PD leku, a także sprzeczne i niejednoznaczne wyniki badań uzyskane u najmłodszych pacjentów, skłaniają do konieczności prowadzenia dalszych, szerokich badań populacyjnych nad farmakokinetyką i farmakodynamiką deksmedetomidyny. Do badań należy włączyć przede wszystkim pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia, gdzie dostępne w piśmiennictwie naukowym dane są najuboższe i nie umożliwiają stworzenia adekwatnych algorytmów dawkowania DEX w neonatologii. Dalsze badania PK i PD oraz

szeroka analiza populacyjna DEX przyczynić się mogą do jednoznacznej oceny korzyści personalizowania dawkowania leku w oparciu o masę ciała czy inne zmienne towarzyszące, dla których istnieją przesłanki o ich wpływie na parametry PK.

**VII. WNIOSKI**

1. Skalowanie allometryczne dobrze opisuje zmiany klirensu deksmedetomidyny w zależności od masy ciała u dorosłych królików, może natomiast prowadzić do przewidywania błędnych wartości tego parametru farmakokinetycznego u królika w wieku pomiędzy pierwszym, a szóstym miesiącem życia.
2. Ze względu na różnice w klirensie deksmedetomidyny, młodsze króliki będą wymagały wyższych dawek w przeliczeniu na kg m.c., niż starsze zwierzęta.
3. Z przeprowadzonych badań nie wynika zasadność korygowania dawek deksmedetomidyny w oparciu o analizowane zmienne towarzyszące, takie jak wiek, masa ciała, płeć i wartość wstępnej oceny skali PRISM/SOFA, czy też zastosowanie leków inotropowych. Na farmakokinetykę deksmedetomidyny może natomiast wpływać długość wlewu leku.
4. Przyjęte w badaniach nad farmakokinetyką deksmedetomidyny u dzieci założenia ‘*a priori*’, dotyczące dojrzewania klirensu w okresie niemowlęcym oraz skalowania allometrycznego, zapewniają dobre dopasowanie modelu farmakokinetycznego leku, jednak nie dają wystarczających podstaw dla personalizacji dawkowania deksmedetomidyny w tej grupie wiekowej.
5. Okołodobowe rytmy parametrów fizjologicznych, takich jak temperatura ciała, ciśnienie krwi oraz tętno, u pacjentów oddziałów intensywnej terapii są zaburzone.
6. Zaprezentowane w niniejszej pracy wyniki, uzyskane podczas badań laboratoryjnych oraz w warunkach klinicznych, nie dostarczają dowodów na zasadność korygowania dawki deksmedetomidyny w zależności od pory dnia.

**VIII. STRESZCZENIE**

Sedacja na oddziale intensywnej terapii (OIT) jest nieodłączną częścią opieki medycznej, a jej zastosowanie wiąże się z zapewnieniem komfortu i bezpieczeństwa chorego przez obniżenie związanego ze stanem zdrowia lęku, pobudzenia i niepokoju. Obecny trendem w sedacji pacjentów OIT jest odejście od głębokiego stanu uśpienia i utrzymanie bardziej świadomego i płytkiego snu. Duże znaczenie dla jakości leczenia na oddziałach intensywnej terapii przypisuje się zachowaniu naturalnych rytmów okołodobowych, a jak sugerują doniesienia naukowe, chronobiologia i anestezja mogą wzajemnie na siebie wpływać.

Najpopularniejszymi lekami sedacyjnymi stosowanymi na OIT są pochodne benzodiazepiny, jednak ostatnie zalecenia opowiadają się za lekami niebenzodiazepinowymi, takimi jak np. deksmedetomidyna. Deksmetomidyna jest wysoce selektywnym agonistą receptorów  $\alpha_2$  adrenergicznych wykazującym zależne od dawki działanie uspokajające, przeciwłękowe oraz przeciwbólowe. Niezwykłą zaletą deksmedetomidyny jest to, że wywołuje ona dość lekką sedację, która prowadzi do skrócenia czasu mechanicznej wentylacji, zmniejszenia epizodów wystąpienia delirium oraz skrócenia pobytu pacjenta na OIT. Obecnie żadne z zarejestrowanych wskazań deksmedetomidyny nie obejmuje populacji pediatrycznej i w grupie tej lek stosowany jest poza wskazaniami.

Przedmiotem niniejszej pracy były badania nad farmakokinetyką (PK) i farmakodynamiką (PD) deksmedetomidyny w warunkach klinicznych, wsparte obserwacjami pochodzącymi z badań eksperymentalnych. Prace koncentrowały się przede wszystkim na zagadnieniach związanych z wpływem procesu dojrzewania organizmu oraz rytmów okołodobowych na profil PKPD leku. Badania w warunkach laboratoryjnych wykonano przy udziale 33 królików europejskich rasy Nowozelandzkiej Białej, u których deksmedetomidynę podano o czterech porach dnia (godzina 9:00, 15:00, 21:00 i 3:00) oraz w trzech przedziałach wiekowych związanych ze wzrostem i dojrzewaniem królika (pierwszy, drugi oraz szósty miesiąc życia). Do badań klinicznych zakwalifikowano 38 dzieci w wieku 1.4 miesięcy do 15 lat oraz 27 pacjentów dorosłych w wieku od 19 do 84 lat przebywających na oddziale intensywnej terapii.

Do obliczeń farmakokinetycznych deksmedetomidyny zastosowano populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych. Dodatkowo, modelowanie PK dla grupy pacjentów pediatrycznych zostało wykonane przy użyciu podejścia Bayesowskiego (ang. *Bayesian approach*) z wprowadzeniem danych 'a priori'. Analiza parametrów PK w populacji zwierząt

oraz pacjentów dorosłych przeprowadzone zostało przy użyciu programu NONMEM 7.3.0, a w populacji pacjentów pediatrycznych za pomocą programu WinBUGS 1.4.3.

W układzie modelowym z zastosowaniem zwierząt laboratoryjnych, analiza uzyskanych wyników wskazała na brak różnic w PK i PD deksmedetomidyny związanych z porą dnia i nocy. Nie istnieją zatem wystarczające dowody na zasadność korygowania dawki deksmedetomidyny w zależności od pory dnia.

Oceniając wpływ wieku i masy ciała na PK i PD deksmedetomidyny u królików, zauważono brak zmian w wartości objętości dystrybucji pomiędzy etapami badania, widoczne były natomiast różnice klirensu w zależności od wieku królika, gdzie wyższy klirens obserwowano u młodszych osobników (44 dniowy królik charakteryzował się 1.5 krotnie wyższym klirensiem niż królik dorosły). Młodsze króliki będą wymagały więc wyższych dawek w przeliczeniu na kg m.c., niż starsze zwierzęta.

Uzyskane typowe wartości parametrów PK deksmedetomidyny w populacji dziecięcej i u pacjentów dorosłych nie różniły się znacząco między sobą (odpowiednio  $CL=41.6$  L/h,  $V_{ss}=122.4$  L oraz  $CL=38.5$  L/h,  $V_{ss}=114.6$  L), zauważono jednak wysoką zmienność międzyosobniczą, której źródeł poszukiwano wśród zmiennych towarzyszących takich jak: wiek, masa ciała, czas trwania infuzji, wartości skali PRISM/SOFA, płeć i zastosowanie leku inotropowego. W populacji pediatrycznej oprócz założonego 'a priori' wpływu wieku i masy ciała, nie zaobserwowano innych zmiennych towarzyszących mogących oddziaływać na zmiany w PK deksmedetomidyny. U pacjentów dorosłych znaleziono istotną korelację między długością wlewu a klirensiem deksmedetomidyny, nie włączono jednak tej zmiennej towarzyszącej do końcowego modelu PK, ze względu na małą liczbę pacjentów z przedłużonymi wlewami oraz niejednoznaczną interpretację graficzną tej zależności.

Porównując zmiany w parametrach PK leku u dzieci przy dwóch okazjach, tj. w pierwszej dobie po włączeniu wlewu oraz po jego zakończeniu, zaobserwowano, że objętość dystrybucji i klirens były odpowiednio 1.5-krotne i 1.3 krotnie wyższe przy drugiej okazji, co może świadczyć o wpływie długości wlewu na wartości parametrów PK. Istotnej korelacji nie zauważono natomiast wśród pacjentów dorosłych gdzie czas trwania wlewu był krótszy.

Oceniając wpływ pory dnia na wartości parametrów fizjologicznych (tj. ciśnienie skurczowe, ciśnienie rozkurczowe, tętno i temperatura ciała) monitorowanych u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, nie zaobserwowano charakterystycznych fizjologicznych rytmów okołodobowych.

**IX. ABSTRACT**

Sedation in the intensive care unit (ICU) is an inherent part of medical care and its use is related to ensuring comfort and safety of the patient by reducing anxiety and agitation. The current trend in sedation of ICU patients is to shift from a deep sleep state to maintain a more conscious sedation. Moreover, the quality of treatment depends on the maintenance of natural circadian rhythms as chronobiology and anesthesia may influence each other.

The most popular sedative agents used in ICU are benzodiazepines, however nowadays non-benzodiazepine drugs, such as dexmedetomidine, are often preferred. Dexmedetomidine is a highly selective  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist with cause dose-dependent sedation, anxiolysis and analgesic effect. Light sedation caused by dexmedetomidine is associated with shorter ICU length of stay and duration of mechanical ventilation, as well as reducing delirium episodes. Currently, none of the dexmedetomidine indications include pediatric population and, in this group, dexmedetomidine is used off-label.

The aim of this study was to examine the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of dexmedetomidine in clinical conditions together with observations from the experimental model. The study focused primarily on issues related to the impact of the maturation process and circadian rhythms on PKPD profile of the drug. Laboratory tests included 33 New Zealand White Rabbits, in which dexmedetomidine was given four times during the day (3:00 am, 9:00 am, 3:00 pm, 9:00 pm) and in three rabbit's age ranges related to growth and development processes (first, second and sixth month of life). 38 intensive care unit children aged from 14 months to 15 years and 27 intensive care unit adult patients aged from 19 to 84 years were included in clinical trials.

A population approach using non-linear mixed effect models was used to obtain PK parameters of dexmedetomidine. In addition, for pediatric patients PK modeling was done using Bayesian inference with informative priors. The analysis of PK parameters in the animal population and adult patients was carried out using the NONMEM 7.3.0, while the pediatric population was analyzed using the WinBUGS 1.4.3.

The animal model showed that there were no significant differences in PK and PD of dexmedetomidine related to the time of administration. Therefore, there is no sufficient evidence for adjusting the dexmedetomidine dose depending on the time of day.

While assessing the effect of age and body weight on PK and PD of dexmedetomidine in rabbits, no change in the volume of distribution between the study stages was observed. However, differences in clearance were seen depending on the rabbit age, with a higher clearance in younger individuals (1.5 times higher clearance in 44 days old rabbit compared to adult one). Younger rabbits will, therefore, require higher doses per kg of body weight than older animals.

Typical values of the PK dexmedetomidine parameters in the pediatric population did not differ significantly from those in adult patients ( $CL = 41.6$  L/h,  $V_{ss} = 122.4$  L and  $CL = 38.5$  L/h,  $V_{ss} = 114.6$  L respectively). However, high inter-individual variability was noticed. Sources of those variabilities were sought through covariates, such as: age, body weight, duration of infusion, PRISM/SOFA score, gender and inotropic treatment. In the pediatric population, none of the covariate was found to be statistically significant, apart from the *a priori* assumed age and body weight effects. In adult patients the significant correlation was found for the relationship between infusion length and dexmedetomidine clearance. However, considering the graphic analysis as well as the fact that the number of patients with long-term infusion was small, there was no rational reason to include infusion duration into the final PK model.

Comparing the changes in the PK parameters of dexmedetomidine in children on two occasions, i.e. in the first day after the start of infusion and after the end of infusion, it was observed that the volume of distribution and clearance were respectively 1.5-fold and 1.3-fold higher on the second occasion. It may indicate an effect of infusion length on the PK parameter values. However, no significant correlation was observed among adult patients in which the duration of the infusion was shorter.

When assessing the impact of the time of day on physiological parameters (i.e. systolic pressure, diastolic pressure, heart rate and body temperature) monitored for pediatric and adult patients, no characteristic physiological circadian rhythms were observed.



---

**X. SPIS RYCIN**

<b>Ryc. 1</b>	Punkty uchwytu działania większości powszechnie stosowanych leków sedacyjnych na oddziale intensywnej terapii .....	24
<b>Ryc. 2</b>	Mechanizm oddziaływania deksmedetomidyny na receptor $\alpha_2$ adrenergiczny ..	30
<b>Ryc. 3</b>	Odpowiedź organizmu na aktywację receptorów $\alpha_2$ adrenergicznych.....	33
<b>Ryc. 4</b>	Częstość (%) występowania działań niepożądanych deksmedetomidyny w stosunku do placebo .....	47
<b>Ryc. 5</b>	Wzór protokołu sedacji stosowanego podczas przeprowadzania badań z udziałem zwierząt.....	59
<b>Ryc. 6</b>	Schemat dawkowania deksmedetomidyny u dzieci w oparciu o ocenę skali sedacji Cook'a.....	65
<b>Ryc. 7</b>	Wzór protokołu stosowanego podczas monitorowania sedacji za pomocą deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych oraz dzieci.....	67
<b>Ryc. 8</b>	Przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów pediatrycznych. ....	70
<b>Ryc. 9</b>	Przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów dorosłych. ....	72
<b>Ryc. 10</b>	Przykładowe chromatogramy analizy HPLC-MS/MS oznaczania deksmedetomidyny w surowicy krwi pochodzącej od królików. ....	74
<b>Ryc. 11</b>	Wykresy przedstawiające zależności stężenia deksmedetomidyny w surowicy krwi królików od czasu w trzech etapach (pierwszym (Stage 1), trzecim (Stage 2) oraz szóstym (Stage 3) miesiącu życia królika) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. ....	91
<b>Ryc. 12</b>	Wykresy przedstawiające częstość obecności odruchu cofania tylnej łapy w przedziałach czasowych w trzech etapach (pierwszym (Stage 1), trzecim (Stage 2) oraz szóstym (Stage 3) miesiącu życia królika) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. ....	92
<b>Ryc. 13</b>	Zależność między indywidualnymi wartościami klirensu deksmedetomidyny (Clearance) a zmiennymi towarzyszącymi – wiekiem (Age) i masą ciała (Weight) królika w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. ....	93

---

<b>Ryc. 14</b>	Zależność między indywidualnymi wartościami klirensu deksmedetomidyny przeliczonymi na kilogram masy ciała, objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) przeliczoną na kilogram masy ciała i biologicznym okresem półtrwania ( $t_{0.5}$ ) a wiekiem (Age) królików w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. .... 94
<b>Ryc. 15</b>	Zależność między indywidualnymi oszacowanymi wartościami eta parametrów klirensu ( $CL$ ), objętości dystrybucji kompartmentu centralnego ( $V_1$ ) i objętości dystrybucji kompartmentu obwodowego ( $V_2$ ), a dawką leku w miligramach na kilogram masy ciała królików (DOSE/KG) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. .... 94
<b>Ryc. 16</b>	Zależność między indywidualnymi oszacowanymi wartościami kappa klirensu ( $CL$ ) a dawką (DOSE), wiekiem (AGE) i masą ciała (WEIGHT) królików w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. .... 95
<b>Ryc. 17</b>	Wykresy przedstawiające zależności stężenia deksmedetomidyny w surowicy krwi królików od czasu w czterech porach dnia w badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny. .... 97
<b>Ryc. 18</b>	Wykresy przedstawiające częstość obecności odruchu cofania tylnej łapy w przedziałach czasowych w czterech porach dnia w badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny. .... 98
<b>Ryc. 19</b>	Indywidualne wykresy zależności stężenia deksmedetomidyny w osoczu dzieci od czasu przy dwóch okazjach, tj. w pierwszej dobie po rozpoczęciu wlewu (lewy wykres) oraz od momentu jego zakończenia do 6 godzin po zaprzestaniu wlewu leku (prawy wykres). .... 102
<b>Ryc. 20</b>	Indywidualne wartości klirensu ( $CL$ ) i objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) (rzeczywiste i znormalizowane o masę ciała) deksmedetomidyny w zależności od wieku (Age) danego pacjenta populacji pediatrycznej. .... 103
<b>Ryc. 21</b>	Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_1$ , $V_2$ ) deksmedetomidyny względem indywidualnych dla danego pacjenta populacji pediatrycznej wartości masy ciała (Body Weight), wieku (Age), czasu trwania infuzji (Duration of Infusion) i skali PRISM. .... 104
<b>Ryc. 22</b>	Rozkład indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_1$ , $V_2$ ) deksmedetomidyny w zależności od płci pacjentów populacji pediatrycznej (Male – mężczyźni, Female – kobiety). .... 105

---

---

<b>Ryc. 23</b>	Indywidualne wykresy zależności stężenia deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych od czasu przy dwóch okazjach, tj. w trakcie wlewu (górny wykres) oraz po jego zakończeniu (dolny wykres).....	112
<b>Ryc. 24</b>	Zależności między indywidualnymi wartościami klirensu ( $CL$ ) znormalizowanymi względem masy ciała i objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ), a wiekiem (Age), masą ciała (Weight), czasem trwania wlewu (Infusion Duration) i płcią (Male – mężczyźni, Female – kobiety) dla wszystkich dorosłych pacjentów biorących udział w badaniu.....	113
<b>Ryc. 25</b>	Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ , $V_T$ ) deksmedetomidyny względem wieku (Age) danego dorosłego pacjenta. ....	114
<b>Ryc. 26</b>	Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ , $V_T$ ) deksmedetomidyny względem masy ciała (Body Weight) danego dorosłego pacjenta. ....	115
<b>Ryc. 27</b>	Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ , $V_T$ ) deksmedetomidyny względem czasu trwania infuzji dla danego dorosłego pacjenta. ....	115
<b>Ryc. 28</b>	Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ , $V_T$ ) deksmedetomidyny w względem wartości SOFA danego dorosłego pacjenta wyznaczonej w pierwszym dniu badań.....	116
<b>Ryc. 29</b>	Rozkład indywidualnych wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ , $V_T$ ) deksmedetomidyny w zależności od płci pacjentów dorosłych. ....	116
<b>Ryc. 30</b>	Indywidualne wartości eta ( $\eta$ ) parametrów klirensu ( $CL$ , $Q$ ) i objętości dystrybucji ( $V_C$ , $V_T$ ) deksmedetomidyny w zależności od zastosowania leku inotropowego u pacjentów dorosłych. ....	117
<b>Ryc. 31</b>	Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PKPD deksmedetomidyny w badaniach wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt.....	122
<b>Ryc. 32</b>	Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PKPD deksmedetomidyny w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt	123
<b>Ryc. 33</b>	Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PK deksmedetomidyny u pacjentów pediatrycznych.....	124

---

---

<b>Ryc. 34</b>	Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu PK deksmedetomidyny u pacjentów dorosłych. ....	125
<b>Ryc. 35</b>	Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla stężeń deksmedetomidyny w badaniach wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt. ....	127
<b>Ryc. 36</b>	Wykres wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) częstości występowania odruchu cofania tylnej łapy w badaniach wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt. ....	127
<b>Ryc. 37</b>	Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla stężeń deksmedetomidyny w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt. ....	128
<b>Ryc. 38</b>	Wykres wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) częstości występowania odruchu cofania tylnej łapy w badaniach wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u zwierząt. ....	128
<b>Ryc. 39</b>	Wykresy wizualnej oceny przewidywanych wartości ‘ <i>posteriori</i> ’ (PPC) dla stężeń deksmedetomidyny ostatecznego modelu PK deksmedetomidyny w populacji pediatrycznej. ....	130
<b>Ryc. 40</b>	Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (pcVPC) dla stężeń deksmedetomidyny dla ostatecznego modelu PK deksmedetomidyny w populacji dorosłych. ....	132

---

**XI. SPIS TABEL**

<b>Tab. 1</b>	Porównanie deksmedetomidyny z innymi lekami sedacyjnymi. ....	39
<b>Tab. 2</b>	Różnice fizjologiczne widoczne u noworodków w porównaniu do osób dorosłych. ....	51
<b>Tab. 3</b>	Charakterystyka królików biorących udział badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. ....	60
<b>Tab. 4</b>	Rozkład dawek deksmedetomidyny wśród zwierząt biorących udział badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny. ....	61
<b>Tab. 5</b>	Charakterystyka królików biorących udział badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny. ....	63
<b>Tab. 6</b>	Wartości parametrów PKPD dla królików w pierwszym (etap I), trzecim (etap II) i szóstym (etap III) miesiącu życia w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików w oparciu o koncepcję Levy'ego. ....	89
<b>Tab. 7</b>	Zestawienie parametrów populacyjnego modelu w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików. ....	96
<b>Tab. 8</b>	Zestawienie parametrów populacyjnego modelu w badaniu wpływu rytmów okołodobowych na PK i PD deksmedetomidyny u królików. ....	100
<b>Tab. 9</b>	Charakterystyka pacjentów pediatrycznych zakwalifikowanych do badań. ....	101
<b>Tab. 10</b>	Parametry populacyjnego modelu PK deksmedetomidyny w populacji pacjentów pediatrycznych. ....	106
<b>Tab. 11</b>	Charakterystyka pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do badań. ....	111
<b>Tab. 12</b>	Parametry populacyjnego modelu PK deksmedetomidyny w populacji pacjentów dorosłych. ....	118

---

**XII. SPIS WYKRESÓW**

- Wyk. 1** Zależność między dawką deksmedetomidyny, a czasem powrotu odruchu cofania tylnej łapy w poszczególnych etapach badań wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików w oparciu o koncepcję Levy’ego. .... 88
- Wyk. 2** Zależność między dawką deksmedetomidyny, a średnią częstością akcji serca (HR) – górny wykres oraz średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) - dolny wykres w trzecim etapie badań (szósty miesiąc życia królików) w badaniu wpływu wieku na PK i PD deksmedetomidyny u królików w oparciu o koncepcję Levy’ego. .... 90
- Wyk. 3** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia skurczowego pacjentów populacji pediatrycznej..... 108
- Wyk. 4** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia rozkurczowego pacjentów populacji pediatrycznej. .... 108
- Wyk. 5** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości tętna pacjentów populacji pediatrycznej. .... 109
- Wyk. 6** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości temperatury ciała pacjentów populacji pediatrycznej..... 109
- Wyk. 7** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia skurczowego pacjentów dorosłych. .... 119
- Wyk. 8** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości ciśnienia rozkurczowego pacjentów dorosłych..... 119
- Wyk. 9** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości tętna pacjentów dorosłych..... 120

**Wyk. 10** Obserwowane w ciągu trzech kolejnych dób od momentu włączeniu wlewu deksmedetomidyny średnie, minimalne i maksymalne wartości temperatury ciała pacjentów dorosłych. .... 120

**XIII. PIŚMIENNICTWO**

1. Sheta SA (2010) Procedural sedation analgesia. *Saudi J Anaesth.* 4(1):11-16.
2. McGrane S, Pandharipande PP (2012) Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol.* 78(3):369-380.
3. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP (2012) Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol.* 4:53-63.
4. Gradwohl-Matis I, Mehta S, Dünser MW (2015) What's new in sedation strategies? *Intensive Care Med.* 41(9):1696-1699.
5. Motta E, Luglio M, Delgado AF i wsp. (2016) Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 62(6):602-609.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K i wsp. (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 41:263-306.
7. Buck ML (2010) Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 15(1):17-29.
8. Ball J (2002) Assessing the adequacy of sedation. Why and how. *Minerva Anesthesiol.* 68(4):245-257.
9. Mondello E, Siliotti R, Gravino E i wsp. (2005) Sedation monitoring in ICU. *Minerva Anesthesiol.* 71(9):487-496.
10. Carrasco G (2000) Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care.* 4(4):217-225.
11. Baarslag MA, Allegaert K, Knibbe CA i wsp. (2017) Pharmacological sedation management in the paediatric intensive care unit. *J Pharm Pharmacol.* 69(5):498-513.
12. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP i wsp. (2013) Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 41(9 Suppl 1):S30-38.



13. Mondardini MC, Vasile B, Amigoni A i wsp. (2014) Update of recommendations for analgo-sedation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anesthesiol.* 80(9):1018-1029.
14. Sterniczuk R, Rusak B, Rockwood K (2014) Sleep disturbance in older ICU patients. *Clin Interv Aging.* 9:969-977.
15. Brainard J, Gobel M, Bartels K i wsp. (2015) Circadian rhythms in anesthesia and critical care medicine: potential importance of circadian disruptions. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 19(1):49-60.
16. Paul T, Lemmer B (2007) Disturbance of circadian rhythms in analgo-sedated intensive care unit patients with and without craniocerebral injury. *Chronobiol Int.* 24(1):45-61.
17. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN i wsp. (2017) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 56(8):893-913.
18. Pubchem. Compound Summary - dexmedetomidine.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311068>  
(data wejścia: 26.02.2019)
19. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH i wsp. (2001) Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 14(1):13-21.
20. Afonso J, Reis F (2012) Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol.* 62(1):118-133.
21. Anger KE (2013) Dexmedetomidine: a review of its use for the management of pain, agitation, and delirium in the intensive care unit. *Curr Pharm Des.* 19(22):4003-4013.
22. Bajwa S, Kulshrestha A (2013) Dexmedetomidine: an adjuvant making large inroads into clinical practice. *Ann Med Health Sci Res.* 3(4):475-483.
23. Naaz S, Ozair E (2014) Dexmedetomidine in current anaesthesia practice - a review. *J Clin Diagn Res.* 8(10):GE01-04.
24. Romera Ortega MA, Chamorro Jambrina C, Lipperheide Vallhonrat I i wsp. (2014) Indications of dexmedetomidine in the current sedoanalgesia trends in the critical patient. *Med Intensiva.* 38(1):41-48.
25. Kaur M, Singh PM (2011) Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 5(2):128-133.
26. European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexdor.

- 
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dexdor>  
(data wejścia: 26.02.2019)
27. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drug Products – Precedex Label.  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021038>  
(data wejścia: 26.02.2019)
28. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH i wsp. (2015) Development of an Optimized Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine Using Target-controlled Infusion in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 123(2):357-367.
29. Xia ZQ, Chen SQ, Yao X i wsp. (2013) Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*. 185(2):833-843.
30. Chaplin S. (2012) Dexmedetomidine: a unique clinical profile in ICU sedation. *Fut. Prescriber*. 13:5-9.
31. Mason KP, Lerman J (2011) Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg*. 113(5):1129-1142
32. Plambech MZ, Afshari A (2015) Dexmedetomidine in the pediatric population: a review. *Minerva Anesthesiol*. 81(3):320-332.
33. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ i wsp. (2001) The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 93(5):1205-1209.
34. Dutta S, Lal R, Karol MD i wsp. (2000) Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci*. 89(4):519-527.
35. Dotta A, Braguglia A, Salvatori G (2011) Pharmacological research in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 24 Suppl 1:44-46.
36. Anderson GD (2010) Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol*. 17(4):208-213.
37. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J (2014) Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth*. 24(1):30-38.
-

- 
38. Lu H, Rosenbaum S (2014) Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 19(4):262-276.
  39. Anderson BJ, Holford NH (2009) Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* 24(1):25-36.
  40. Anderson BJ (2012) Pharmacology in the very young: anaesthetic implications. *Eur J Anaesthesiol.* 29(6):261-270.
  41. Keeble E, Meredith A, Richardson J (red.) (2016) *Rabbit Medicine and Surgery.* (2nd edition) CRC Press. Boca Raton, USA.
  42. Hedenqvist P, Edner A, Fahlman Å i wsp. (2013) Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits. *BMC Vet Res.* 9:21.
  43. González Gil A, Illera JC, Silván G i wsp. (2003) Effects of the anaesthetic/tranquillizer treatments on selected plasma biochemical parameters in NZW rabbits. *Lab Anim.* 37(2):155-161.
  44. Bienert A, Płotek W, Wiczling P i wsp. (2014) The influence of the time of day on midazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits. *Pharmacol Rep.* 66(1):143-152.
  45. Kolodziejczyk D, Gontarz A, Socha S (2013) Analysis of conformation traits of New Zealand White Rabbits on a breeding farm. *Acta Sci Pol, Zootechnica.* 12(4):17-28.
  46. Portaluppi F, Smolensky MH, Touitou Y (2010) Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol Int.* 27(9-10):1911-1929.
  47. Bienert A, Płotek W, Zawidzka I i wsp. (2011) Influence of time of day on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits. *Chronobiol Int.* 28(4):318-329.
  48. Sobańska K, Karbownik A, Szalek E i wsp. (2016) The influence of the time-of-day administration of sunitinib on the penetration through the blood-brain and blood-aqueous humour barriers in rabbits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(1):166-173.
  49. Szerkus O, Struck-Lewicka W, Kordalewska M i wsp. (2017) HPLC–MS/MS method for dexmedetomidine quantification with Design of Experiments approach: application to pediatric pharmacokinetic study. *Bioanalysis.* 9(4):395-406.

- 
50. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) 2018. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry.  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf>  
(data wejścia 26.02.2019)
  51. European Medicines Agency (EMA). Guideline on bioanalytical method validation 2011.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)  
(data wejścia: 26.02.2019)
  52. Choi L, Caffo BS, Kohli U i wsp. (2011) A Bayesian hierarchical nonlinear mixture model in the presence of artifactual outliers in a population pharmacokinetic study. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 38(5):613-636.
  53. Borsuk-De Moor A, Wiczling P (2016) Podejście populacyjne do modelowania farmakokinetyki leków. W: Kropiwiec K, Szala M (red.) *Mikrobiologia oraz metody analityczne w nauce* (s. 146-171). Lublin: Wydawnictwo TYGIEL.
  54. Wyska E. (red.) (2013) *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne.* (pierwsze wydanie) MedPharm Polska. Wrocław, Polska.
  55. De Cock RF, Piana C, Krekels EH i wsp. (2011) The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol.* 67 Suppl 1:5-16.
  56. Wang Y (2007) Derivation of various NONMEM estimation methods. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 34(5):575-593.
  57. Gibaldi M, Levy G (1972) Dose-dependent decline of pharmacologic effects of drugs with linear pharmacokinetic characteristics. *J Pharm Sci.* 61(4):567-569.
  58. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR i wsp. (2009) Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care - a pooled analysis. *Paediatr Anaesth.* 19(11):1119-1129.
  59. Savic RM, Karlsson MO (2009) Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J.* 11(3):558-569.
  60. Bienert A, Płotek W, Wiczling P i wsp. (2016). The influence of age and dosage on the pharmacodynamics of dexmedetomidine in rabbits. *Journal of Medical Science.* 83(2):108-115.
-

- 
61. Wiczling P, Bartkowska-Śniatkowska A, Szerkus O i wsp. (2016) The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 43(3):315-324.
  62. Bienert A, Kusza K, Wawrzyniak K i wsp. (2010) Assessing circadian rhythms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 37(3):289-304.
  63. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J i wsp. (2018) Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgosedation in ICU patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 45(2):277-284.
  64. Su F, Gastonguay MR, Nicolson SC i wsp. (2016) Dexmedetomidine Pharmacology in Neonates and Infants After Open Heart Surgery. *Anesth Analg.* 122(5):1556-1566.
  65. Liu HC, Lian QQ, Wu FF i wsp. (2017) Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine After Short Intravenous Infusion in Chinese Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 42(2):201-211.
  66. Greenberg RG, Wu H, Laughon M i wsp. (2017) Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants. *J Clin Pharmacol.* 57(9):1174-1182.
  67. Lee S, Kim BH, Lim K i wsp. (2012) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects. *J Clin Pharm Ther.* 37(6):698-703.
  68. Yoo H, Iirola T, Vilo S i wsp. (2015) Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 71(10):1197-1207.
  69. Talke P, Richardson CA, Scheinin M i wsp. (1997) Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg.* 85(5):1136-1142.
  70. Väitalo PA, Ahtola-Sätälä T, Wighton A i wsp. (2013) Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clin Drug Investig.* 33(8):579-587.
  71. Venn RM, Karol MD, Grounds RM (2002) Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth.* 88(5): 669-675.

- 
72. Iiro T, Ihmsen H, Laitio R i wsp. (2012) Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 108(3):460-468.
  73. Anttila M, Penttilä J, Helminen A i wsp. (2003) Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 56(6):691-693.
  74. Lin L, Guo X, Zhang MZ i wsp. (2011) Pharmacokinetics of dexmedetomidine in Chinese post-surgical intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 55(3):359-367.
  75. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M i wsp. (2014) A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr.* 164(2):276-282.
  76. Anderson BJ, Holford NH (2008) Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 48:303-332.
  77. Calvier EA, Krekels EH, Väitalo PA i wsp. (2017) Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients: When Does the Magic of 0.75 Fade? *Clin Pharmacokinet.* 56(3):273-285.
  78. Dutton GJ (1978) Developmental aspects of drug conjugation, with special reference to glucuronidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 18:17-35.
  79. Kaivosari S, Toivonen P, Aitio O i wsp. (2008) Regio- and stereospecific N-glucuronidation of medetomidine: the differences between UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 and UGT2B10 account for the complex kinetics of human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 36(8):1529-1537.
  80. Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S i wsp. (2002) Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. *Gut.* 50(2):259-265.
  81. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M i wsp. (1996) Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab Dispos.* 24(5):515-522.
  82. Tateishi T, Nakura H, Asoh M i wsp. (1997) A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci.* 61(26):2567-2574.

- 
83. Ho ST, Wang JJ, Hu OY i wsp. (1995) The effect of aging on the pharmacokinetics of nalbuphine in rabbits. *Biopharm Drug Dispos.* 16(8):695-703.
  84. Solans C, Bregante MA, Aramayona JJ i wsp. (2000) Pharmacokinetics of verapamil in New Zealand white rabbits during ontogeny. *Biol Neonate.* 78(4):321-326.
  85. Lu H, Rosenbaum S (2014) Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 19(4):262-276.
  86. Bogaards JJ, Bertrand M, Jackson P i wsp. (2000) Determining the best animal model for human cytochrome P450 activities: a comparison of mouse, rat, rabbit, dog, micropig, monkey and man. *Xenobiotica.* 30(12):1131-1152.
  87. Avsaroglu H, Bull S, Maas-Bakker RF i wsp. (2008) Differences in hepatic cytochrome P450 activity correlate with the strain-specific biotransformation of medetomidine in AX/JU and IIIVO/JU inbred rabbits. *J Vet Pharmacol Ther.* 31(4):368-377.
  88. Bonfils C, Combalbert J, Pineau T i wsp. (1990) Ontogenesis of rabbit liver cytochrome P450. Evidence for a cytochrome P450-IIIE (3a)-related form prevailing during the post-natal period. *Eur J Biochem.* 188(1):187-194.
  89. Murashita T, Borgers M, Hearse DJ (1992) Developmental changes in tolerance to ischaemia in the rabbit heart: Disparity between interpretations of structural, enzymatic and functional indices of injury. *J Mol Cell Cardiol.* 24(10):1143-1154.
  90. John E, McDevitt M, Cassady G (1983) Cardiac output and organ blood flow in young rabbits during intermittent positive-pressure ventilation. *Biol Neonate.* 44(1):58-64.
  91. Edwards AW, Korner PI, Thorburn GD (1959) The cardiac output of the unanaesthetized rabbit, and the effects of preliminary anaesthesia, environmental temperature and carotid occlusion. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 44:309-321.
  92. Bailey RS, Barter LS, Pypendop BH (2017) Pharmacokinetics of dexmedetomidine in isoflurane anesthetized New Zealand White rabbits. *Vet Anaesth Analg.* 44(4):876-882.
  93. Iiro T, Laitio R, Kentala E (2010) Highly variable pharmacokinetics of dexmedetomidine during intensive care: a case report. *J Med Case Rep.* 4:73.
  94. Potts AL, Cheeseman JF, Warman GR (2011) Circadian rhythms and their development in children: implications for pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 21(3):238-246.

- 
95. Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA (1995) Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain*. 61(3):375-381.
  96. Clench J, Reinberg A, Dziewanowska Z i wsp. (1981) Circadian changes in the bioavailability and effects of indomethacin in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 20(5):359-369.
  97. Ollagnier M, Decousus H, Cherrah Y i wsp. (1987) Circadian changes in the pharmacokinetics of oral ketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 12(5):367-378.
  98. Halsas M, Hietala J, Veski P i wsp. (1999) Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations. *Int J Pharm*. 189(2):179-185.
  99. Hummel T, Kraetsch HG, Lötsch J i wsp. (1995) Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening. *Chronobiol Int*. 12(1):62-72.
  100. Pan PH, Lee S, Harris L (2005) Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology*. 103(3):595-599.
  101. Debon R, Boselli E, Guyot R i wsp. (2004) Chronopharmacology of intrathecal sufentanil for labor analgesia: daily variations in duration of action. *Anesthesiology*. 101(4):978-982.
  102. Oldham M, Pisani MA (2015) Sedation in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 31(3):563-587.
  103. Smith DH (2001) Pharmacology of cardiovascular chronotherapeutic agents. *Am J Hypertens*. 14(9 Pt 2):296S-301S.
  104. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI (2000) Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res*. 9(2):117-127.
  105. Oldham MA, Lee HB, Desan PH (2016) Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes. *Crit Care Med*. 44(1):207-217.



- 
106. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M i wsp. (2002) Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 30(3):536-540.
  107. Frisk U, Olsson J, Nylén P i wsp. (2004) Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit. *Clin Sci (Lond).* 107(1):47-53.
  108. Olofsson K, Alling C, Lundberg D (2004) Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 48(6):679-684.
  109. Jilge B, Hudson R (2001) Diversity and development of circadian rhythms in the European rabbit. *Chronobiol Int.* 18(1):1-26.
  110. Boggio JC<sup>1</sup>, Encinas T, Rodríguez C i wsp. (1998) Chronopharmacokinetic behaviour of cyproterone acetate in rabbits. *Res Vet Sci.* 64(2):173-175.
  111. Rutkowska A, Piekoszewski W, Brandys J (1999) Chronopharmacokinetics of amitriptyline in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 20(3):117-124.
  112. Kurdi MS, Patel T (2013) The role of melatonin in anaesthesia and critical care. *Indian J Anaesth.* 57(2):137-144.
  113. Akeju O, Kim SE, Vazquez R i wsp. (2016) Spatiotemporal Dynamics of Dexmedetomidine-Induced Electroencephalogram Oscillations. *PLoS One.* 11(10):e0163431.
  114. Alexopoulou C<sup>1</sup>, Kondili E, Diamantaki E i wsp. (2014) Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology.* 121(4):801-807.
  115. Song JC, Gao H, Qiu HB i wsp. (2018) The pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with obstructive jaundice: A clinical trial. *PLoS One.* 13(11):e0207427.
  116. Richard C, Berdeaux A, Delion F i wsp. (1986) Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest.* 90(6):837-841.
  117. Cortínez LI, Anderson BJ, Holford NH i wsp. (2015) Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol.* 71(12):1501-1508.
  118. Hartman JC, Pagel PS, Proctor LT i wsp. (1992) Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. *Can J Anaesth.* 39(8):877-887.

119. Keating SC, Kerr CL, Valverde A i wsp. (2013) Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration during anesthetic recovery. *Am J Vet Res.* 74(5):672-682.

**XIV. WYKAZ ZAŁĄCZNIKÓW**

**Załącznik 1.** Zgoda Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu (nr 84/2013) na prowadzenie doświadczeń na zwierzętach.

**Załącznik 2.** Zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badań w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej UM w Poznaniu (nr 1038/13).

**Załącznik 3.** Zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badań w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu oraz w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu (nr 213/13).

**Załącznik 1.** Zgoda Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu (nr 84/2013) na prowadzenie doświadczeń na zwierzętach.

**UCHWAŁA NR 84/2013**  
z dnia 6.12.2013r.  
Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu

**§ 1**

Na podstawie art. 30 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 21 stycznia 2005r. o doświadczeniach na zwierzętach (Dz. U. Nr 33, poz. 289) i § 14 ust. 3 rozporządzenia Ministra Nauki i Informatyzacji z dnia 29 lipca 2005r. w sprawie Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach oraz lokalnych komisji etycznych do spraw doświadczeń na zwierzętach (Dz. U. Nr 153, poz. 1275), po rozpatrzeniu wniosku pt.: „PERSONALIZACJA FARMAKOTERAPII W OPARCIU O NOWOCZESNE TECHNIKI ANALITYCZNE I OBLICZENIOWE” z dnia 15.11.2013 r., złożonego przez Panią dr hab. n. farm. Agnieszkę Bienert z Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

lokalna komisja etyczna:

**WYRAŻA ZGODĘ**

na przeprowadzenie doświadczeń na zwierzętach w zakresie wniosku.

**§ 2**

W wyniku rozpatrzenia wniosku, o którym mowa w § 1, lokalna komisja etyczna ustaliła, że:

1. Wniosek należy zaliczyć do kategorii:  
**Badania naukowe na zwierzętach**

2. Najwyższy stopień inwazyjności proponowanych procedur nie przekracza wartości **4**.

3. Doświadczenia będą przeprowadzone na zwierzętach (gatunek, liczba zwierząt):  
**Królik Nowozelandzki biały – 22 osobników.**

4. Doświadczenia będą przeprowadzone przez (nazwisko i imię, nazwa jednostki doświadczalnej):  
**dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, UM w Poznaniu;**  
**dr Włodzimierz Płotek, Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM w Poznaniu;**  
**dr n. farm. Danuta Szkutnik-Fiedler, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, UM w Poznaniu**

5. Doświadczenia będą przeprowadzane na tkankach i narządach uzyskiwanych od zwierząt w ramach:

**§ 3**

Integralną część niniejszej uchwały stanowi uzasadnienie i kopia wniosku, o którym mowa w § 1.

[ Pieczęć lokalnej komisji etycznej]	Podpisy członków lokalnej komisji etycznej biorących udział w głosowaniu
LOKALNA KOMISJA ETYCZNA do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach 60-637 Poznań, ul. Wolyńska 35 tel. 061 8487198; fax 061 8487197	1. Dr hab. Paweł Antosik Przewodniczący LKE 2. Dr hab. Leszek Rychlik, Wiceprzewodniczący LKE 3. Dr Czesław Sadowski 4. Prof. dr hab. Teresa Bobkiewicz-Kozłowska 5. Dr Anna Kasprzyk 6. Prof. dr hab. Piotr Krutki 7. Prof. dr hab. Paweł Maćkowiak, 8. Mgr inż. Przemysław Wylegała 9. Dr Aleksandra Ziętek-Berdychowska

Otrzymują:  
1. Wniosekodawca,  
2. a.s.a.

**Procedura**  
Strona niezadowolona z niniejszej uchwały może wnieść odwołanie do Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach w terminie 30 dni od dnia otrzymania uchwały.  
Odwołanie składa się za pośrednictwem lokalnej komisji etycznej, która wydała uchwałę, zgodnie z § 20 rozporządzenia Ministra Nauki i Informatyzacji z dnia 29 lipca 2005r. w sprawie Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach oraz lokalnych komisji etycznych do spraw doświadczeń na zwierzętach (Dz. U. Nr 153 poz. 1275).

**Załącznik 2.** Zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badań w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu (nr 1038/13).



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

### Uchwała nr 1038/13

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 7 grudnia 1994 r. o zawodach lekarzy i lekarzach dentysty (Dz. U. 2013, Nr 277, poz. 1324 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 17 maja 2008 r. w sprawie szczegółowych zasad prowadzenia i finansowania oraz innych działań komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 488), Ustawy z dnia 4 września 1993 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 523 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 1996 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej lekarzy i apteekarzy (Dz. U. 1996 nr 341, poz. 339 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 1996 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej lekarzy i apteekarzy (Dz. U. Nr 141, poz. 843), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych i udziału pacjentów (Dz. U. 2004 Nr 164, poz. 1748), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu informowania i przygotowania do badania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 164, poz. 1757), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 listopada 2010 r. w sprawie sposobu wnoszenia zgłoszeń do Urzędu Rejestracji Leków, wykonania opinii ze zbiorze wskazań oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010, nr 222, poz. 1433, z późn. zm.), Ustawy z dnia 20 maja 2004 r. o urzędach medycznych (Dz. U. 2010, nr 107, poz. 479, z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej apteekarzy i lekarzy klinicznych w związku z przeniesieniem badań klinicznych aptekarzy (Dz. U. 2010, Nr 194, poz. 1298), Ustawy z dnia 13 marca 2011 r. o Dziale Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biologicznych (Dz. U. 2011 nr 47, poz. 471), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 485), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie sposobu dokonywania zgłoszeń do Urzędu Rejestracji Leków, wykonania opinii ze zbiorze wskazań i sporządzenia opinii ze zbiorze wskazań o rozpoczęciu badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 483), w sprawie o Dziale Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biologicznych z 13 marca 2011 r.

**Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 grudnia 2013 r.  
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.**

**Kierownik projektu:**

**dr Alicja Bartkowska-Śniatkowska**

**Miejsce prowadzenia badań:**

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu**

**Główny badacz:**

**dr Alicja Bartkowska-Śniatkowska**

**Członkowie zespołu**

**badawczego:**

**dr Jowita Rosada-Kurasińska**

**dr Agnieszka Bienert**

**dr Paweł Wiczling**

**dr Małgorzata Grześkowiak**

**Temat badań:**

**"Ocena odmierności farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny stosowanej podczas sedacji pacjentów populacji pediatricznej o w oddziale intensywnej terapii".**

**Dot. Uchwały Komisji Bioetycznej nr 276/12 z dnia 05.04.2012r.**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na dołączeniu do składu zespołu badawczego Pani mgr farm. Justyny Warzybok.**

**Metodyka badania pozostaje bez zmian.**

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

**Załącznik 3.** Zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie badań w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu oraz w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu (nr 213/13).



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

### Uchwała nr 213/13

Na podstawie przepisów ustawy z dnia 3 grudnia 1993 r. w sprawie lekarzy i lekarzy dentystów (Dz. U. 2013, Nr 277, poz. 1313 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 21 maja 1996 r. w sprawie szczegółowych zasad prowadzenia i dokumentowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 488); Ustawy z dnia 8 września 1996 r. Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2006, Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 1996 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej lekarzy i apteekarzy (Dz. U. 2004, Nr 181, poz. 1819 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 29 maja 1996 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej lekarzy i apteekarzy (Dz. U. Nr 141, poz. 141); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 1996 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych i udziału pacjentów (Dz. U. 2004, Nr 184, poz. 1794); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niepożądanych działań niepożądanych (Dz. U. Nr 164, poz. 178); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2004 r. w sprawie sposobu świadczeń profilaktycznych w zwężeniu i badaniach klinicznych, opublikacji opinii ze zbiorów świadczeń oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010, Nr 117, poz. 141); Ustawa z dnia 20 maja 2006 r. o zawodach medycznych (Dz. U. 2010, Nr 187, poz. 479, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 4 października 2006 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej aptekarzy i lekarzy dentyści w związku z prowadzeniem badania klinicznego (Dz. U. 2006, Nr 191, poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2007 r. o Urzędzie Rejonowej Przychodni Lekarskiej, Urzędzie Medycznych i Przychodni Rehabilitacyjnych (Dz. U. 2011, Nr 12, poz. 49); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 499); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie sposobu dokumentacji prowadzących w związku z badaniem klinicznym pacjentów uczestniczących oraz w sprawie wydawania i sposobu wdrożenia opinii ze zbiorów świadczeń o rozpoczęciu badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 491); w sprawie z Deklaracji Biologii – Złoty Człowiek Przeprowadzono w Rozporządzeniu Bioetycznym z Działania Ludzi.

**Komisja, na posiedzeniu w dniu: 07 marca 2013 r.**

**rozpatrzyła wniosek, którego Kierownikiem jest:**

**prof. dr hab. Leon Drobnik oraz prof. dr hab. Edmund Grześkowiak**

**w sprawie prowadzenia badań w**

**Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu oraz w  
Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
UM w Poznaniu**

**Główny badacz: dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert**

**Członkowie zespołu**

**badawczego: dr n. med. Piotr Smuszkiewicz  
dr n. med. Iwona Trojanowska  
dr hab. n. farm. Paweł Wiczling  
mgr farm. Krzysztof Przybyłowski**

**Temat**

**badan: "Personalizacja farmakoterapii w oparciu o nowoczesne techniki  
analityczne i obliczeniowe".**

**Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku**

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński