

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



Justyna Ber

**„Populacyjna analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki
deksmedetomidyny w różnych grupach pacjentów”**

Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych

Promotor:
dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert

Poznań, 2019

Słowa kluczowe:

- deksmedetomidyna;
- populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakodynamiki;
- polimorfizmy genetyczne;

Część badań wchodzących w zakres niniejszej rozprawy doktorskiej została wykonana w ramach dwóch projektów:

- 1. finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (konkurs OPUS 9) o numerze 2015/17/B/NZ7/03032 i tytule „Proces dojrzewania organizmu, farmakogenetyka oraz metabolomika jako czynniki determinujące profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny alfa-agonistów w populacji pacjentów oddziału intensywnej terapii dziecięcej”*
- 2. finansowanego ze środków przyznanych na badania naukowe lub prace rozwojowe oraz zadania z nimi związane, służące rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich o numerze 502-14-33114230-41241 i tytule „Farmakogenetyka deksmedetomidyny u pacjentów poddawanych sedacji na oddziałach intensywnej terapii”.*

Praca została wykonana we współpracy z:

Oddziałem IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej
Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Oddziałem Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu
Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Oddziałem Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Oddziałem Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Wielkopolskiego Centrum Onkologii

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

Katedrą Biofarmacji i Farmakodynamiki
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Katedrą i Zakładem Biochemii i Biologii Molekularnej
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Serdecznie dziękuję:

***Panu prof. dr hab. Edmundowi Grześkowiakowi** za umożliwienie prowadzenia badań i wykonania pracy doktorskiej, a także za okazanie dużego wsparcia, pomoc i życzliwość.*

***Pani dr hab. Agnieszce Bienert** za kierowanie pracami, wskazywanie dróg, ogromną pomoc, zaangażowanie, wsparcie na każdym etapie tworzenia rozprawy, wyrozumiałość, cierpliwość, przychylność i życzliwość.*

***Pani dr hab. Alicji Bartkowskiej-Śniatkowskiej, Panu dr hab. Pawłowi Sobczyńskiemu, Panu dr Piotrowi Smuszkiewiczowi, Panu dr Krzysztofowi Biedzie, Panu dr Łukaszowi Żurańskiemu** oraz **Pani dr Małgorzacie Nowickiej**, którzy pomagali realizować część doświadczalną, kwalifikowali pacjentów do badań, byli cierpliwymi nauczycielami i chętnie oferowali swoją pomoc.*

***Panu dr Marcinowi Hołyszowi i Pani dr Joannie Bartkowiak-Wieczorek** za wprowadzenie w fascynujący świat genetyki, pomoc i zaangażowanie.*

***Pani dr Agnieszce Klupczyńskiej** za pomoc w wykonaniu oznaczeń stężeń, zaznajomienie z metodą oraz okazaną życzliwość.*

***Panu dr hab. Pawłowi Wiczlingowi** za wsparcie w wykonaniu analizy populacyjnej.*

*Wszystkim **Pielegniarkom i Pielegniarzom**, którzy uczestniczyli w części klinicznej badań, za zaangażowanie, pomoc i życzliwość.*

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

Publikacje naukowe:

1. Ber J, Malec M, Bienert A, Nowicka M, Żurański Ł, Grześkowiak E, Hartmann-Sobczyńska R, Sobczyński P. The pharmacodynamics of dexmedetomidine in elderly cardiac patients undergoing analgosedation in the ICU. *J. Med. Sci.* 2017; 86(4):265-271; pkt MNiSW **10**.

Konferencje naukowe:

1. Bienert A, Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J, Warzybok J, Małkiewicz T, Matysiak J, Klupczyńska A, Trojanowska I, Kokot Z, Grześkowiak E, Krzyżanski W. Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgosedation in ICU patients. 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 20-23 March 2018.
2. Bienert A, Wiczling P, Mocarska J, Żurański Ł, Nowicka M, Hartmann-Sobczyńska R, Hołysz M, Matysiak J, Klupczyńska A, Grześkowiak E, Sobczyński P. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in elderly patients undergoing sedation after abdominal aortic surgery. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. Montreux, Switzerland, 29.05-1.06.2018.

Część przedstawionych w pracy wyników została zaprezentowana w ramach międzynarodowego konkursu dla doktorantów i stanowiła podstawę zakwalifikowania do IX edycji szkolenia Uppsala Pharmacometrics Summer School (UPSS), które odbędzie się w Uniwersytecie w Uppsali w dniach 12-23.08.2019.

Spis treści

Wykaz zastosowanych skrótów	9
I. Wstęp	12
II. Cel pracy	14
III. Część teoretyczna.....	15
1. Deksmetomidyna.....	15
1.1. Mechanizm działania	16
1.2. Działanie farmakologiczne.....	18
1.3. Farmakokinetyka.....	25
1.4. Zmienność międzyosobnicza	28
1.5. Zastosowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania	29
1.5.1. Sedacja	30
1.5.1.1. Na oddziale intensywnej terapii	30
1.5.1.2. Podczas procedur medycznych	33
1.5.2. Podanie okołooperacyjne	34
1.5.3. Premedykacja	37
1.5.4. Leczenie przeciwbólowe na oddziale intensywnej terapii	38
1.5.5. Zespoły odstawienne.....	40
1.5.6. Majaczenie	42
1.5.7. Wybrane grupy pacjentów	44
1.5.7.1. Pacjenci pediatryczni	44
1.5.7.2. Pacjenci geriatryczni	49
1.5.7.3. Pacjenci onkologiczni	54
1.5.8. Inne.....	56
1.6. Działania niepożądane	57
1.7. Interakcje lekowe	61
IV. Materiały i metody	65
1. Metodyka badania	65
1.1. Kwalifikacja pacjentów do badania	65
1.1.1. Kryteria kwalifikacji pacjentów	66
1.1.1.1. Pacjenci dorośli.....	66
1.1.1.2. Pacjenci pediatryczni	66
1.2. Protokół badania.....	67

1.2.1.	Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	68
1.2.2.	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	72
1.2.3.	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii	73
1.2.4.	Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	74
2.	Oznaczenie stężeń deksmedetomidyny w osoczu ludzkim metodą HPLC-MS/MS	75
2.1.	Wykaz odczynników	75
2.2.	Aparatura i sprzęt laboratoryjny.....	76
2.3.	Przygotowanie roztworów do wykonania analizy.....	77
2.4.	Wykonanie krzywych kalibracyjnych.....	77
2.5.	Przygotowanie próbek osocza do analizy	78
2.6.	Budowa zestawu i warunki analizy HPLC-MS/MS.....	79
2.7.	Wyniki.....	81
3.	Identyfikacja polimorfizmów genetycznych metodą real-time PCR-HRM.....	82
3.1.	Wykaz materiałów i odczynników	84
3.2.	Aparatura i sprzęt laboratoryjny.....	85
3.3.	Projektowanie starterów do reakcji qPCR HRM	86
3.4.	Izolacja genowego DNA z pełnej krwi	87
3.5.	Ustalenie warunków reakcji.....	88
3.6.	Wykonanie reakcji qPCR HRM.....	91
3.7.	Sekwencjonowanie produktu PCR.....	92
4.	Zastosowane metody farmakokinetyczno -farmakodynamiczne i statystyczne.....	94
V.	Wyniki.....	97
1.	Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badań	97
1.1.	Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.....	97
1.2.	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.....	101
1.3.	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii	104

1.4. Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	107
2. Uzyskane wartości stężeń deksmedetomidyny oraz monitorowanych parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych	110
2.1. Wartości stężeń deksmedetomidyny	110
2.2. Parametry fizjologiczne i farmakodynamiczne	111
2.3. Identyfikacja polimorfizmów genetycznych	118
3. Wyniki populacyjnej analizy PKPD	125
3.1. Charakterystyka modelu	125
3.1.1. Strukturalny model farmakokinetyki deksmedetomidyny	125
3.1.2. Strukturalny model PKPD	126
3.1.3. Model statystyczny	127
3.1.4. Model zmiennych towarzyszących dla modelu PK i PKPD	128
3.2. Uzyskane parametry PK i PD deksmedetomidyny	130
3.2.1. dla modelu PK	130
3.2.2. dla modelu PKPD	133
3.2.3. Ocena wpływu zmiennych towarzyszących	134
3.2.3.1. na parametry PK i PD deksmedetomidyny	134
3.2.3.2. dla modelu PKPD deksmedetomidyny	153
3.2. Graficzne przedstawienie dobroci dopasowania (ang. <i>goodness-of-fit</i>) modelu PK i PKPD deksmedetomidyny	154
3.3. Ocena wydajności predykcyjnej końcowego modelu PK i PKPD deksmedetomidyny	156
VI. Omówienie wyników i dyskusja	159
VII. Wnioski	175
VIII. Streszczenie	176
IX. Abstract	178
X. Spis tabel	180
XI. Spis rycin	182
XII. Spis wykresów	185
XIII. Literatura	186
XIV. Wykaz załączników	208

Wykaz zastosowanych skrótów

α_2 -AR - receptor α_2 -adrenergiczny

α_{2A} -AR - receptor α_2 -adrenergiczny typ A

α_{2B} -AR - receptor α_2 -adrenergiczny typ B

α_{2C} -AR - receptor α_2 -adrenergiczny typ C

AAA – tętniak aorty brzusznej

AAAR – pęknięty tętniak aorty brzusznej

AOSL - zespół Leriche'a (niedrożność aortalno-biodrowa)

AWS - alkoholowy zespół odstawienny (ang. *alcohol withdrawal syndrome*)

BIS - indeks bispektralny (ang. *bispectral index*)

ChPL –charakterystyka produktu leczniczego

CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*)

CL – klirens eliminacji leku

CO - rzut serca (ang. *cardiac output*)

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

DEX - deksmedetomidyna (ang. *dexmedetomidine*)

EEG – elektroencefalografia

EM – prawidłowy metabolizer (ang. *efficient/extensive metabolizer*)

ER – współczynnik ekstrakcji wątrobowej (ang. *extraction ratio*)

FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

FIC - kaszel indukowany fentanylem (ang. *fentanyl-induced cough*)

GABA-ergiczny receptor - receptor błonowy wiążący kwas γ -aminomasłowy (GABA)

HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowej (ang. *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC)

HR - częstość akcji serca (ang. *heart rate*)

IL-1 β - interleukina 1 beta

IL-6 - interleukina 6

IM – pośredni metabolizer (ang. *intermediate metabolizer*)

IS – wzorzec wewnętrzny (ang. *internal standard*)

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (ang. *mean arteria pressure*)

M-MDSC - monocytove mieloidalne komórki supresyjne (ang. *monocytic myeloid-derived suppressor cells*)

MRM - tryb monitorowania wielu reakcji (ang. *multiple reaction monitoring*)

MS - spektrometria mas (ang. *Mass Spectrometry*)

MVOF – minimalna wartość funkcji celu (ang. *minimum value of objective function*)

NE – noradrenalina

NISS – skala pielęgniarskiej interpretacji sedacji (ang. *Nurse Interpretation Sedation Scale*)

NMDA receptor - receptor N-metylo-D-asparaginowy

NREM - sen wolnofalowy (ang. *non-rapid eye moment*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PM – wolny (słaby) metabolizer (ang. *poor metabolizer*)

REM - sen paradoksalny (ang. *rapid eye moment*)

rs numer - numer określający dany polimorfizm – miejsce występowania oraz zmianę pojedynczego nukleotydu (ang. *RefSNP accession ID*)

SNP - polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*)

Starter F – starter określający początek sekwencji (ang. *forward*)

Starter R – starter określający koniec sekwencji (ang. *reverse*)

SVV - zmienność objętości wyrzutowej serca (ang. *stroke volume variation*)

OIT – oddział intensywnej terapii

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*)

PD – farmakodynamika (ang. *pharmacodynamics*)

PK – farmakokinetyka (ang. *pharmacokinetics*)

POCD - pooperacyjne zaburzenia funkcji poznawczych (ang. *postoperative cognitive dysfunction*)

qPCR-HRM - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z następczą analizą krzywych topnienia produktów amplifikacji w wysokiej rozdzielczości (ang. *quantitative Polymerase Chain Reaction with High Resolution Melting*) zwana też real-time PCR-HRM (ang. *real-time Polymerase Chain Reaction with High Resolution Melting*)

$t_{0,5}$ - biologiczny okres półtrwania

TNF- α - czynnik alfa martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* .)

UGT - UDP-glukuronylotransferaza

UM – ultraszybki metabolizer (ang. *ultra-rapid metabolizer*)

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

VPC – wizualne sprawdzenie wartości przewidywanych (ang. *visual predictive check*)

V_{ss} - objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym

I. Wstęp

Na oddziałach intensywnej terapii (OIT) znajdują się pacjenci wymagający ciągłego monitorowania podstawowych funkcji życiowych oraz zindywidualizowanego leczenia. Stan kliniczny poszczególnych chorych jest bardzo zróżnicowany i część z nich wymaga wprowadzenia w stan sedacji (uspokojenia). Od wielu lat w tym celu stosuje się substancje z grupy benzodiazepin np. midazolam. Efektem długotrwałych obserwacji i badań nad bezpieczeństwem leków podawanych na OIT było m.in. stworzenie w 2013 nowych wytycznych leczenia bólu, pobudzenia i majaczenia oraz w 2016 koncepcji eCASH (ang. *early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care*), które kładą nacisk na ograniczenie zastosowania benzodiazepin i zwracają szczególną uwagę na konieczność utrzymania pacjenta w stanie tzw. lekkiej sedacji, o ile oczywiście nie ma do tego przeciwwskazań. Coraz większą rolę w terapii zyskują niebenzodiazepinowe leki, np. deksmedetomidyna.

Zmienny stan kliniczny pacjenta oraz konieczność prowadzenia różnych procedur na oddziałach intensywnej terapii powoduje, że spełnienie rygorystycznych wymogów dotyczących prowadzenia badań klinicznych nie zawsze jest możliwe. Naprzeciw temu problemowi wychodzi analiza populacyjna, która umożliwia zmniejszenie ilości próbek krwi pobranych od poszczególnych pacjentów oraz nie wymaga konieczności zachowania jednolitego protokołu próbkowania, bazującego na tych samych punktach czasowych u wszystkich osób zakwalifikowanych do badań. Patrząc na specyfikę pracy oddziałów intensywnej terapii, jest to szczególnie pomocne. Analiza populacyjna jest również niezwykle cenna wśród pacjentów pediatrycznych, u których nie zawsze możemy pobrać wymagane protokołem objętości próbek krwi.

Deksmedetomidyna jest selektywnym α_2 -agonistą, który wykazuje działanie uspokajające, przeciwbólowe i przeciwlękowe. Stosowana jest w celu wywołania tzw. lekkiej sedacji. Od momentu zarejestrowania preparatów zawierających tę substancję, ilość badań nad bezpieczeństwem i skutecznością jej stosowania w różnych grupach pacjentów oraz wskazaniach nadal rośnie. Obecnie deksmedetomidyna stosowana jest pozarejestrowanie jako adiuwant znieczuleń, zarówno miejscowych jak i ogólnych, w pre-

medykacji i indukcji znieczulenia, a także jako środek wspomagający np. w leczeniu uzależnień. Mimo wielu doniesień naukowych, wyniki badań nad farmakokinetyką i farmakodynamiką leku, zwłaszcza w odniesieniu do populacji pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych oraz długotrwałych wlewów, nadal są nieliczne. Do 2011 roku, zgodnie ze wskazaniami, możliwe było podawanie leku nie dłużej niż 24 godziny, co uległo zmianie po wprowadzeniu na rynek preparatu Dexdor[®], który można podawać we wlewie dożylnym trwającym do 14 dni. Istnieje zatem konieczność prowadzenia badań oceniających farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD) deksmedetomidyny stosowanej w formie długich wlewów.

Do tej pory wskazano kilka czynników, które mają wpływ na farmakokinetykę deksmedetomidyny np. poziom albumin we krwi, stopień niewydolności wątroby czy nerek, masa ciała, wzrost, wiek. Zauważalna jest znaczna zmienność międzyosobnicza uzyskiwanych wartości parametrów PKPD deksmedetomidyny, co może wynikać z dużych różnic w stanie klinicznym badanych pacjentów, ale także z innych czynników, np. uwarunkowań genetycznych, czy interakcji lekowych. Wiele spośród genów, kodujących białka zaangażowane w farmakokinetykę i farmakodynamikę leku, charakteryzuje się polimorfizmem. Zaobserwowano w tych obszarach genomu mutacje prowadzące do powstania form nieaktywnych, czy też o znikomej lub dużo niższej aktywności. Badania farmakogenetyczne prowadzi się jednak w odniesieniu do konkretnych substancji, a w przypadku deksmedetomidyny w piśmiennictwie naukowym niewiele jest prac o tej tematyce. Ze względu na potencjalnie możliwy wpływ polimorfizmu genetycznego zarówno na PK jak i PD deksmedetomidyny, powinien on zostać uwzględniony w analizach populacyjnych.

Deksmedetomidyna jest interesującą alternatywą dla benzodiazepin. Mając na uwadze znaczne międzyosobnicze różnice w farmakokinetyce oraz farmakodynamice leku, określenie źródeł obserwowanej zmienności oraz jej stopnia może wpłynąć na zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania α_2 -agonisty. Wykorzystanie nowoczesnych technik modelowania PKPD, jak np. nieliniowe modelowanie efektów mieszanych, jest obecnie złotym standardem analizy populacyjnej.

II. Cel pracy

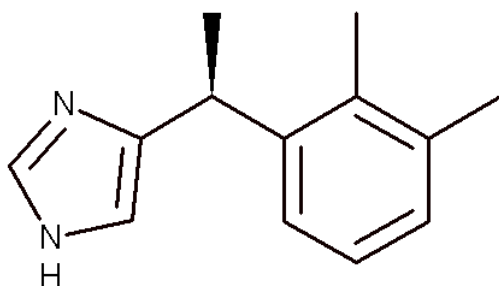
Celem rozprawy doktorskiej jest:

1. Zbudowanie populacyjnego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny dla zróżnicowanej pod względem wieku i stanu klinicznego grupy pacjentów.
2. Zaproponowanie modelu farmakodynamiki z uwzględnieniem indeksu bispektralnego i rzutu serca, będących mierzalnymi parametrami odpowiedzi farmakodynamicznej deksmedetomidyny.
3. Ocena częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką deksmedetomidyny w populacji polskiej oraz ocena zależności pomiędzy zidentyfikowanymi genotypami i uzyskanymi wartościami parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.
4. Ocena wpływu leków oddziałujących na układ sercowo-naczyniowy (katecholaminy) na farmakokinetykę i farmakodynamikę deksmedetomidyny.
5. Identyfikacja potencjalnych źródeł zmienności międzyosobniczej w farmakokinetyce deksmedetomidyny, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu: wieku, płci, masy ciała oraz monitorowanych parametrów hemodynamicznych i innych wskaźników klinicznych określających stan zdrowia pacjenta.

III. Część teoretyczna

1. Deksmetomidyna

Deksmetomidyna (Dexmedetomidine, DEX) jest substancją czynną z grupy agonistów receptora α_2 -adrenergicznego. Jest S-enancjomerem medetomidyny, którego pełna nazwa to (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetylofenylo)etylo]-1H-imidazol. Masa cząsteczkowa deksmedetomidyny wynosi 200,28 g/mol, a w formie sumarycznej związek można opisać wzorem $C_{13}H_{16}N_2$. [1] Wzór strukturalny przedstawiono na rycinie 1. Według klasyfikacji ACT, jako związek oddziałujący na układ nerwowy (N), należy do grupy leków psycholeptycznych (N05), podgrupy innych leków nasennych i uspokajających (N05CM) i posiada kod ATC: N05CM18. [2] Związek jest lipofilny, 3,5-krotnie bardziej niż klonidyna, której jest pochodną. [3] Deksmetomidyna została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w 1999 roku, w Stanach Zjednoczonych, w postaci rozpuszczalnego w wodzie chlorowodoru deksmedetomidyny, w preparacie zarejestrowanym pod nazwą Precedex[®]. Pierwotnym wskazaniem do stosowania leku było prowadzenie sedacji u zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej terapii (OIT). Podaż preparatu rozpoczyna się od dawki inicjującej – 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., którą podaje się dożylnie w czasie 10 minut, kontynuując następnie ciągły dożylny wlew, z szybkością miareczkowaną w zakresie 0,2-0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, w zależności od obserwowanego efektu farmakologicznego. [4] W 2008 roku FDA poszerzyła wskazania do stosowania deksmedetomidyny o grupę pacjentów niezaintubowanych, którzy mają zostać wprowadzeni w stan sedacji przed i/lub w trakcie operacji i procedur medycznych. W tej grupie chorych, stosowanie leku rozpoczyna się również od podania dożylniej dawki inicjującej 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w czasie 10 minut, a następnie kontynuuje się wlew ciągły dożylny z prędkością 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, utrzymując zakres dawek na poziomie 0,2-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, w zależności od obserwowanego efektu farmakologicznego. [5]



Rycina 1. Wzór strukturalny deksmedetomidyny.

W Unii Europejskiej deksmedetomidynę zarejestrowano w 2011 roku, w formie soli (chlorowodoru) pod nazwą handlową Dexdor[®] i na mocy tej decyzji preparat został dopuszczony do obrotu w Polsce. Produkt leczniczy wskazany jest do sedacji dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej terapii, u których wymagany poziom uspokojenia jest nie głębszy niż pobudzenie w reakcji na głos, co odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali oceny pobudzenia i sedacji Richmond (ang. *Richmond Agitation-Sedation Scale*, RASS). Dexdor[®] jest roztworem chlorowodoru deksmedetomidyny o stężeniu 100 µg/ml, z którego należy przygotować roztwór o stężeniu 4 lub 8 µg/ml, przeznaczony do podawania w formie dożylnego wlewu. Infuzję dożylną rozpoczyna się od dawki 0,7 µg/kg m.c./h i kontynuuje w zakresie 0,2-1,4 µg/kg m.c./h w czasie nie dłuższym niż 14 dni. [2] W maju 2017 roku, w wyniku procedury zdecentralizowanej dopuszczono do obrotu w Polsce preparat Dexmedetomidine Teva [6], a następnie w styczniu 2018 roku kolejny preparat - Dexmedetomidine EVER Pharma. [7] Wymienione leki generyczne zostały zarejestrowane w takich samych wskazaniach oraz z takimi samymi zaleceniami dawkowania jak lek referencyjny, czyli Dexdor[®].

1.1. Mechanizm działania

Deksmedetomidyna jest pełnym agonistą receptora α_2 -adrenergicznego, o powinowactwie do receptorów alfa-adrenergicznych wynoszącym 1:1600 – $\alpha_1:\alpha_2$), tj. 8 razy większym niż klonidyna. [8] Receptor α_2 -adrenergiczny (α_2 -AR) można podzielić na 3 podtypy: α_{2A} -AR, α_{2B} -AR oraz α_{2C} -AR. Różnią się one między sobą powinowactwem do katecholamin i są kodowane przez 3 różne geny, które charakteryzuje odmienny po-

ziom ekspresji w poszczególnych tkankach. Deksmetomidyna wykazuje zdolność łączenia się ze wszystkimi podtypami receptora alfa₂-adrenergicznego. [9] Receptory α_{2A} - oraz α_{2C} -adrenergiczne znajdują się głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przy czym podtyp C w większej ilości występuje w zakończeniach nerwów współczulnych niż centralnych neuronach adrenergicznych. Podtyp B występuje głównie obwodowo, w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Receptory alfa₂-adrenergiczne mają lokalizację presynaptyczną i są sprzężone z białkiem G. Ich aktywacja hamuje cyklazę adenylową i w efekcie zmniejsza stężenie cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu (cAMP) [10] z jednoczesnym otwieraniem kanałów dla odkomórkowego prądu jonów potasowych oraz zamykaniem kanałów dla dokomórkowego prądu jonów wapniowych, co wywołuje hyperpolaryzację neuronów i zahamowanie wydzielania nor epinefryny. [11] Aktywacja α_2 -AR w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (w największym stopniu w miejscu sinawym (łac. *locus coeruleus*, LC)) oraz nerwów współczulnych wywołuje efekt sympatolityczny – sedację, hipnozę, spowolnienie akcji serca, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i temperatury ciała, a także zmniejszenie odczuwania bólu oraz wydzielania insuliny z komórek β trzustki. [12] Z drugiej jednak strony, aktywacja receptorów obwodowych powoduje zwężenie naczyń krwionośnych (poprzez α_{2B} -AR i α_{2C} -AR). Mimo powinowactwa deksmetomidyny do wszystkich podtypów receptora alfa₂, w największym stopniu substancja ta oddziałuje na α_{2A} -AR, poprzez który wywołuje sedację, analgezję, hipotensję oraz hipotermię. Zdolność łączenia z poszczególnymi receptorami wynosi 10:5:1 dla kolejno podtypu A, B i C. [13]

Cząsteczka (S)-medetomidyny składa się m.in. z pierścienia imidazolowego, co skutkuje powinowactwem tego związku do receptora imidazolowego typu 1 i 2 (I1 i I2), [14,15] 32-krotnie mniejszym niż do receptora α_{2A} -adrenergicznego. [16] Efekt przeciwbólowy obserwowany po podaniu związku jest wynikiem interakcji zarówno z receptorem α_{2A} -adrenergicznym, jak i I2. [14] Oddziaływanie na receptor imidazolowy I1 skutkuje hipotensją i bradykardią [15], a także wpływem na napęd oddechowy (α_{2A} -AR pośredniczy w regulacji częstości oddechów). Badania na zwierzętach pokazały również, że pobudzenie receptora I2 chroni przed depresją oddechową po podaniu deksmetomidyny u fizjologicznie niedojrzałych nowonarodzonych szczurów. [17]

W piśmiennictwie naukowym pojawia się coraz więcej doniesień informujących o bardziej złożonym mechanizmie działania deksmedetomidyny, który oparty jest również o oddziaływanie na inne struktury niż receptor α_2 -adrenergiczny oraz imidazolowy. Dowiedziono m.in., że działanie przeciwbólowe deksmedetomidyny jest również wynikiem hamowania przepływu jonów przez kanały aktywowane hyperpolaryzacją, bramkowane przez cykliczne nukleotydy (HCN) – dokładnie HCN1 i HCN2. [18] \

1.2. Działanie farmakologiczne

Deksmedetomidyna wywołuje sedację, której poziom oraz czas trwania zależy od podanej dawki, co jest widoczne zarówno w ocenie subiektywnej, jak i przy zastosowaniu obiektywnych skal monitorowania sedacji. [19] Rozpoczęcie dożylnego wlewu poprzez podanie dawki inicjującej w ilości 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. oraz jego kontynuacja w prędkości 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h powoduje zmniejszenie wartości indeksu bispektralnego (ang. *bispectral index*, BIS) o 31% w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem jej podawania, zaś dla infuzji w dawce 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h wartości BIS są niższe o 37%. W czasie podawania leku pacjenci są uspokojeni, większość zgłasza senność, jednak łatwo można z nimi nawiązać kontakt słowny. Pacjenci reagują również na fizyczną stymulację. Efekt sedacyjny dla wskazanych dawek utrzymuje się do 2 godzin od zakończenia infuzji. [20] Dawka 1 lub 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. wywołuje znaczną sedację z utratą możliwości reakcji na stymulację. Po podaniu 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. substancji, sedacja utrzymuje się w czasie 195 minut. [21]

Deksmedetomidyna wykazuje działanie przeciwbólowe, a jej stosowanie pozwala na zmniejszenie dawek jednocześnie stosowanych opioidów (efekt oszczędzający). [22] W badaniu przeprowadzonym przez Hall i wsp. [20] wykazano, że działanie przeciwbólowe deksmedetomidyny zależne jest od dawki oraz czynnika wywołującego ból. Lek zmniejszył o 30% odczuwanie indukowanego zimnem bólu mierzonego w oparciu o wizualną skalę analogową (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), ocenianą przed podaniem preparatu i po zakończeniu godzinowego wlewu. Badacze porównali 3 schematy dawkowania deksmedetomidyny u ochotników, w każdym z nich przez 10 minut podawano dawkę inicjującą, po której kontynuowano wlew przez kolejnych 50 minut. W pierwszym schemacie podano roztwór soli fizjologicznej, w drugim i trzecim dawkę inicjującą

w ilości 6 $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}/\text{h}$, po której następował wlew z szybkością 0,2 lub 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}/\text{h}$. Zaobserwowano efekt przeciwbólowy po zastosowaniu deksmedetomidyny – czyli u osób, u których zastosowano schemat drugi i trzeci. Odnotowane wartości skal VAS nie różniły się w istotny sposób pomiędzy schematem drugim i trzecim, co wskazuje na wywołanie porównywalnego efektu. Wszystkie wymienione schematy zastosowano u każdego zakwalifikowanego do badania ochotnika. Angst i wsp. [23] zaobserwowali, że związek nie zmniejszył bólu indukowanego ciepłem oraz prądem. Badacze wykorzystali kontrolowaną przez komputer infuzję w zakresie stężeń w osoczu wynoszącym 0,09-1,23 ng/ml, które wywołały lekką lub umiarkowaną sedację.

Deksmedetomidyna powoduje obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. [24] Największy spadek wartości średniego ciśnienia tętniczego obserwuje się po ok. 60 minutach od podania pojedynczej dawki. Większe różnice pomiędzy wartościami odnotowanymi przed oraz po podaniu substancji obserwuje się dla rozkurczowego ciśnienia krwi. Jednocześnie dochodzi do spadku częstości akcji serca (ang. *heart rate*, HR), który zauważalny jest już po 2-3 minutach od zastosowania pojedynczej dawki leku i jest to także czas, po którym zmiana wartości tego parametru jest największa. Równocześnie zmniejsza się rzut serca (ang. *cardiac output*, CO). [25] HR oraz CO w krótszym czasie powracają do wartości sprzed podania leku niż wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Zmiany w wartościach wszystkich wymienionych wyżej parametrów hemodynamicznych zależne są od podanej dawki deksmedetomidyny. [26] Wpływ leku na ciśnienie tętnicze krwi jest bowiem dwukierunkowy. Najczęściej podanie α_2 -agonisty w dawce inicjującej (oraz również zbyt szybkie jego podanie) wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, następnie obserwuje się jego obniżenie do wartości niższych niż te odnotowane przed rozpoczęciem infuzji deksmedetomidyny. [9] Dawki 0,25 oraz 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}$ obniżają średnie ciśnienie tętnicze o ok. 10% w porównaniu do wartości odnotowanych przed podaniem leku, bez poprzedzającego wzrostu. Efekt dwufazowy zauważalny jest dla dawki 1 $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}$ oraz wyższych. [25] Badacze tłumaczą to zjawisko pobudzeniem w pierwszej kolejności receptorów α_{2B} -adrenergicznych znajdujących się w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, czego konsekwencją jest zwężenie naczyń, które obserwowane jest już 60 sekund po dożylnnej aplikacji leku. [27] Efekt oddziaływania na receptor α_{2A} -adrenergiczny w miejscu sinawym zauważalny jest po dłuższym czasie niż

obkurczenie obwodowych naczyń krwionośnych (obwodowa wazokonstrykcja), co wynika z niezbędnego procesu dystrybucji leku do biofazy, którą stanowi tkanka mózgowa. Wong i wsp. [28] potwierdzili zależne od dawki oddziaływanie deksmedetomidyny na naczynia krwionośne. Dla zakresu stężeń 10 pmol/l – 30 nmol/l zaobserwowano relaksację mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, jednak dla stężeń 30 nmol/l – 10 μ mol/l jej skurcz. Wykazano, że za pierwszy efekt odpowiada pobudzenie receptorów α_{2A} -adrenergicznych, zaś za zwężenie naczyń - pobudzenie α_{2B} -AR oraz α_1 -AR, sugerując, że pobudzenie receptora alfa₂-adrenergicznego podtypu B jest wywołane przez stężenia wyższe niż 30nM. Badanie przeprowadzono w warunkach *in vitro* na materiale pochodzącym od szczurów. Talke i wsp. [27] dowiedli jednak, że wywołane przez deksmedetomidynę zwężenie naczyń u ludzi obserwuje się już dla stężenia w osoczu wynoszącego 0,075 ng/ml, które jest ponad 5-krotnie niższe niż terapeutyczny zakres stężeń dla tej substancji (czyli 0,4-1,2 ng/ml). Stopień obkurczenia naczyń krwionośnych jest zależny od stężenia substancji w osoczu i w zależności od podanej dawki może również być obserwowany po zakończeniu infuzji. [29] Zwężenie naczyń wywołane przez deksmedetomidynę występuje w zakresie stężeń terapeutycznych, jednak istotne okazuje się przeciwdziałanie temu efektowi przez śródbłonkowy enzym syntetyzujący tlenek azotu. [30] Można więc stwierdzić, że zwężenie naczyń podczas podawania deksmedetomidyny występuje po zastosowaniu terapeutycznych dawek, jednak ciśnienie tętnicze krwi w wyniku centralnej regulacji jest niższe niż przed aplikacją leku, dlatego obkurczenie naczyń krwionośnych nie jest zauważalne na poziomie obserwowanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, czemu dodatkowo sprzyja działanie relaksujące na mięśnie gładkie tlenku azotu. Yildiz i wsp. [31] wykazali również, że deksmedetomidyna w stężeniach 1 i 10 μ mol/ml, które są ponad 1000-krotnie wyższe niż zakres stężeń terapeutycznych, wywołuje efekt antagonistyczny wobec receptora α_1 -adrenergicznego.

Substancja ta zmniejsza prędkość przepływu krwi przez mózg w zależności od zastosowanej dawki, nawet o 1/3 w porównaniu z wartościami odnotowanymi przed podaniem substancji. [32] Przepływ krwi przez błonę śluzową podniebienia ulega spowolnieniu nawet o połowę. Jednocześnie zwiększa się układowy opór naczyniowy, dlatego badacze uważają, że spadek prędkości przepływu krwi przez niektóre narządy związany jest z wazokonstrykcją, która wynika z aktywacji obwodowych receptorów α_{2B} -adrenergicznych. [33] W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach wykazano, że po podaniu

deksmedetomidyny zmniejsza się przepływ krwi przez tkanki i narządy, tj. nerki, mięśnie szkieletowe, płuca, mózg oraz w największym stopniu przez skórę i śledzionę. Efekt ten zależy od dawki oraz wcześniej stosowanych substancji. Zwrócono uwagę, że zmniejszony rzut serca koreluje dodatnio ze spadkiem przepływu krwi przez narządy, jednak nie w stopniu, który mógłby przyczynić się do upośledzenia ich funkcji. [34]

Snapiro i wsp. [35] podczas badania wpływu 2 różnych stężeń deksmedetomidyny w osoczu (0,5 oraz 5,0 ng/ml) na serce wykazali, że przepływ krwi przez mięsień sercowy zostaje zmniejszony o 27%, w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem podawania leku, gdy stężenie deksmedetomidyny w osoczu wynosiło 0,5 ng/ml. Efekt ten występował równocześnie ze spadkiem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen o 23%. Dla stężenia substancji w osoczu wynoszącego 5,0 ng/ml nie zauważono istotnych różnic w ocenianych parametrach pracy serca i narządowego przepływu krwi. Dla obydwu stężeń deksmedetomidyny w osoczu nie odnotowano incydentów niedokrwienia serca, prawdopodobnie ze względu na jednoczesne zmniejszenie częstości skurczów mięśnia sercowego i ich siły, w wyniku sympatolizy. Wyniki przeprowadzonego badania; a także doniesienia naukowe wskazujące na niższe poziomy troponiny w osoczu, stabilizację parametrów hemodynamicznych oraz zmniejszenie ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego po podaniu deksmedetomidyny, np. podczas operacji aorty; przemawiają za kardioprotekcyjnym działaniem deksmedetomidyny. [36]

Deksmedetomidyna wywołuje efekt sympatolityczny poprzez hamowanie wydzielania norepinefryny w stopniu zależnym od zastosowanej dawki. Po 45 minutach od podania pojedynczej dawki deksmedetomidyny, wynoszącej 0,75 µg, odnotowano spadek stężenia norepinefryny o 92%. Jej obniżony poziom w osoczu obserwuje się przez ok 4 godziny od aplikacji leku. Po ok. 30 minutach od zastosowania deksmedetomidyny zwiększa się również istotnie stężenie hormonu wzrostu we krwi, a efekt zależny jest również od zastosowanej dawki. Nie odnotowuje się znaczących różnic w poziomie kortyzolu czy wazopresyny argininowej. [26] Rejestruje się również spadek stężenia epinefryny. [24]

Hipnotyczny efekt deksmedetomidyny wynika z oddziaływania na receptory alfa_{2A}-adrenergiczne w miejscu sinawym. [37] Taki mechanizm powoduje, że indukowany związek sen jest bardzo zbliżony do występującego fizjologicznie. Zmiany

w ilości białka c-Fos obserwowane 90 minut po podaniu deksmedetomidyny jakościowo przypominają te, które występują podczas fazy snu wolnofalowego (ang. *non-rapid eye moment*, NREM) – zmniejszenie aktywności miejsca sinawego i jądra guzowo-suteczkowego (ang. *tuberomammillary nucleus*, TMN), także podobnie, jak w przypadku fizjologicznego snu, obserwuje się zwiększenie aktywności jądra przedwzrokowego brzuszno-bocznego podwzgórza (ang. *ventrolateral preoptic nucleus*, VLPO). [11] Elektroencefalografia (EEG) wykazuje, że czynność mózgu podczas podaży deksmedetomidyny przypomina II fazę snu wolnofalowego i ze względu na niewywoływanie zaburzeń w obrazie EEG, może być ona wykorzystywana np. podczas badania EEG u dzieci wymagających sedacji. [38] Zwrócono również uwagę, że obraz tego snu przypomina tzw. sen regeneracyjny, który występuje po deprivacji snu. Zarówno sedacja po podaniu deksmedetomidyny, jak i sen regeneracyjny, są wynikiem aktywacji pola przedwzrokowego w podwzgórzu. [39] Z drugiej strony Garrity i współpracownicy zwrócili uwagę na zmianę organizacji stanów snu i czuwania po podaży deksmedetomidyny szczurom, która obserwowana jest jako długotrwała eliminacja fazy snu paradoksalnego (ang. *rapid eye moment*, REM) oraz zmniejszenie czuwania w przeciągu 18 godzin od podania substancji z jednoczesnym wydłużeniem fazy snu NREM, co powoduje, że wywołany deksmedetomidyną sen nie przypomina snu fizjologicznego. Dodatkowo wzrost zarówno fazy snu REM jak i NREM po zakończeniu działania deksmedetomidyny sugeruje, że wywołana związkiem sedacja nie rekompensuje potrzeby snu. [40] Dowiedziono także, że deksmedetomidyna wpływa na ekspresję genów zegarowych u nowonarodzonych szczurów, co wskazuje na możliwy wpływ związku na rytm dobowy. [41]

Deksmedetomidyna obniża temperaturę ciała, również tą indukowaną lipopolisacharydami, prowadząc nawet do hipotermii. Z drugiej strony zapobiega wystąpieniu gorączki wywołanej przez lipopolisacharydy. Hamuje ryzyko dreszczy oraz termogenezę poprzez oddziaływanie na brązową tkankę tłuszczową. [42] Warto dodać, że obniżenie temperatury ciała jest czynnikiem sprzyjającym zapadnięciu organizmu w sen i jest obserwowany podczas snu fizjologicznego. [39]

Deksmedetomidyna oddziałuje również na receptory imidazolowe, bowiem posiada w swojej strukturze pierścień imidazolu. Kose i wsp. [43] wykazali, że deksmedetomidyna w zakresie terapeutycznych stężeń w osoczu nie wpływa na funkcję płytek krwi. Badanie przeprowadzono na osoczu pozyskanym z krwi zdrowych ochotników, do

którego dodano takie ilości leku, aby osiągnąć następujące stężenia: 0,4, 0,8 oraz 1,2 ng/ml. Kawamoto i wsp. [44] dowiedli jednak, że DEX zmniejsza indukowaną przez ADP agregację płytek krwi poprzez oddziaływanie na receptor imidazolowy I1. W swoim eksperymencie badacze wykorzystali wyższe dawki leku (50–2500 nM) niż poprzednia grupa naukowców. Były to ilości znacznie przekraczające dawki terapeutyczne, jednak wcześniejsze badania pokazały, iż u niektórych pacjentów z hipoalbuminemią, chorobami wątroby czy w populacji geriatrycznej odnotowano dużo wyższe niż zalecane stężenia w osoczu – nawet do 50 ng/ml podczas podawania standardowych dawek leku. Wyniki te wskazują na potencjalnie możliwe zakłócenia agregacji płytek krwi w tych grupach pacjentów. Wymienione badania zostały przeprowadzone w warunkach *in vitro*.

Deksmedetomidyna uważana jest za związek, który w przeciwieństwie do wielu innych leków stosowanych w sedacji, nie wywołuje depresji oddechowej. Aby potwierdzić to założenie, Tsuzawa wraz z zespołem [45] przeprowadził badanie oceniające wpływ deksmedetomidyny na powstawanie rytmu oddechowego u nowonarodzonych szczurów. Wykazali oni zależną od dawki depresję tworzenia rytmu oddechowego, którą można było znieść poprzez podanie antagonisty receptora α_{2A} -adrenergicznego – atipamezolu. Dla zakresu stężeń DEX wynoszącego 0,1–10,0 μM wykazano depresyjny wpływ na rytm oddechowy, przy czym warto dodać, iż wskazane stężenia są 100-krotnie wyższe niż te wywołujące efekt terapeutyczny. Wśród badanych zdrowych ochotników zaobserwowano lekką hiperkapnię i zmniejszoną wentylację z jednoczesnym zwiększonym zużyciem tlenu, które odnotowano w krótkim czasie od podaży. Zauważono, że efekt jest zależny od dawki i zaobserwowano więcej zaburzeń funkcjonowania układu oddechowego wśród ochotników otrzymujących dawkę $\geq 1 \mu\text{g/kg m.c.}$ [21]

Deksmedetomidyna indukuje ekspresję genów kodujących kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym (ang. *extracellular signal-regulated kinases*, ERK1 i ERK2), co jest niezależne od wpływu na receptory adrenergiczne, przy czym uznaje się, że udział w tej odpowiedzi mają receptory imidazolowe. Prawdopodobnie mechanizm ten jest również odpowiedzialny za neuroprotektoryjne działanie związku. [46] Wcześniejsze doniesienia dowodzą, że działanie neuroprotektoryjne jest wynikiem stymulacji receptorów α_{2A} -adrenergicznych [47, 48], co może wskazywać na dwukierunkowy mechanizm tego działania. Deksmedetomidyna wpływa na funkcje kognitywne, a jej okołopera-

cyjne stosowanie pozwala zapobiegać wystąpieniu pooperacyjnych zaburzeń poznawczych. Badania dowodzą, że ochronne działanie deksmedetomidyny wynika ze zmniejszenia ilości prozapalnych cytokin, t.j. interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) czy białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP). [49] Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach wskazują również inne mechanizmy tego działania – promocję neurogenezy wynikającą ze wzrostu poziomu neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) oraz zmniejszenia ilości p38MAPK. [50] Lek wpływa także na ekspresję genów kodujących białka A β , p-Tau oraz PSD95, które odgrywają ważną rolę w funkcjonowaniu mózgu. [51]

Zarówno receptory imidazolowe jak i α_2 -adrenergiczne znajdują się w komórkach beta trzustki. Obserwuje się hamowanie wydzielania insuliny przez deksmedetomidynę w wyniku oddziaływania na oba typy receptorów. Efekt jest zależny od dawki i nie występuje dla stężeń terapeutycznych w osoczu. Dopiero wzrost stężenia powyżej 10 μ M związany jest z zahamowaniem sekrecji insuliny i wynika głównie z aktywacji α_2 -AR. Pobudzenie receptorów imidazolowych obserwowane jest dla jeszcze wyższych stężeń, dlatego mechanizm ten ma dużo mniejsze znaczenie. [52]

Deksmedetomidyna wpływa również na komórki nowotworowe. Istnieje kilka doniesień naukowych potwierdzających promowanie przez tą substancję rozwoju i proliferacji komórek nowotworowych. Badanie przeprowadzone na linii komórkowej raka piersi - MDA-MB-231 - wskazuje, że deksmedetomidyna w sposób zależny od dawki zwiększa proliferację, migrację i inwazję komórek rakowych poprzez aktywację receptora α_{2B} -adrenergicznego oraz szlaku kinaz regulowanych przez sygnały pozakomórkowe, a także promuje wzrost guza u zwierząt. [53] Deksmedetomidyna zwiększa również retencję i wzrost przerzutów gruczolakoraka sutka (MADB 106) u szczurów F344, raka płuca Lewis'a (3LL) u myszy C57BL/6 i gruczolakoraka okrężnicy (CT26) u myszy BALB/c poprzez receptor α_2 -adrenergiczny. [54] Podobny efekt zaobserwowano w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* dla komórek raka płuca (A549) i glejaka mózgu (H4), dla stężenia wynoszącego 1 nM. W badaniu *in vitro* wykazano, że deksmedetomidyna zwiększa również poziom antyapoptotycznych białek. [55] Z drugiej strony, w badaniu przeprowadzonym na szczurach z rakiem jajnika zwrócono uwagę na hamujący wpływ deksmedetomidyny na szlak sygnałowy p38MAPK/NF- κ B, którego nadekspresję obserwuje się w komórkach

raka jajnika. Dodatkowo w grupach zwierząt, które otrzymywały α_2 -agonistę, odnotowano spadek masy guza oraz nasiloną apoptozę, tym większe, im wyższą podano dawkę. [56] Przyniesione badania pokazują, że oddziaływanie DEX na komórki nowotworowe nie jest jednoznaczne, a sprzeczne wyniki wskazują na konieczność wyjaśnienia wpływu deksmedetomidyny na różne rodzaje komórek nowotworowych, aby móc określić jej rolę w terapii pacjentów onkologicznych.

1.3. Farmakokinetyka

Zarejestrowany do stosowania u ludzi preparat deksmedetomidyny podawany jest dożylnie. Istnieją jednak doniesienia o aplikacji leku poprzez inne drogi – doustną, podpoliczkową, domięśniową, donosową i przezskórną, dla których biodostępność wynosi odpowiednio: 16% (12–20%), 82% (73–92%) [57], 73% ($\pm 11\%$) [58], 65% (35–93%) [59] oraz 51% ($\pm 18\%$). Farmakokinetykę podania transdermalnego badali Kivistö i wsp. [60], którzy zwrócili uwagę na to, że plaster pozostawał na skórze przez 12 godzin i w takim czasie do organizmu przeniknęło 51% ($\pm 18\%$) całkowitej dawki, jednak z plastra zostało uwolnione 88% ($\pm 37\%$). Niska dostępność biologiczna po podaniu doustnym jest prawdopodobnie wynikiem znacznego metabolizmu (efekt pierwszego przejścia) deksmedetomidyny. [57] U osób dorosłych substancja w 94% wiąże się z białkami osocza, zaś w populacji pediatrycznej w 92,6%. [61] Nie zauważa się różnic wśród pacjentów z niewydolnością nerek, jednak stopień wiązania leku z białkami u pacjentów z niewydolnością wątroby jest odmienny. W badaniu porównującym wyniki zdrowych ochotników z grupą pacjentów o lekkiej, średniej i ciężkiej niewydolności wątroby zaobserwowano, że α_2 -agonista wiąże się z białkami odpowiednio w: 87,9%, 86,0% oraz 82,0% (w kolejności wymienionych grup). [62] Po podaniu dożylnym obserwuje się szybką dystrybucję w ustroju w czasie 6,5 ($\pm 3,4$) minut, a farmakokinetykę (PK) leku opisuje się najczęściej za pomocą modelu dwukompartamentowego. Anttila i współpracownicy [57] do opisu farmakokinetyki substancji po podaniu doustnym oraz podpoliczkowym wykorzystali model jednokompartamentowy, a dla podania domięśniowego analizę bezmodelową. Niektórzy badacze opisują kinetykę po podaniu dożylnym za pomocą modelu trójkompartamentowego. [63, 64] W tabeli 1 porównano wybrane parametry farmakokinetyczne dla różnych form podania deksmedetomidyny.

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne dla różnych form podania deksmedetomidyny

Parametr	Podanie deksmedetomidyny			
	Doustne [57]	Donosowe [59]	Podpoliczkowe [57]	Domięśniowe [57]
t_{lag} (godz.)	0,60 ± 0,30		0,13 ± 0,04	
$t_{1/2elim.}$ (godz.)	1,20 ± 0,30	1,90 (1,78-2,52)	1,90 ± 0,50	2,50 ± 0,60
t_{max} (godz.)	2,20 ± 0,50	0,63 (0,25-1,00)	1,50 ± 0,20	1,70 ± 1,80

t_{lag} – czas opóźnienia wchłaniania,

$t_{1/2elim.}$ – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji,

t_{max} – czas, po którym obserwowane jest maksymalne stężenie substancji w osoczu

W zakresie stosowanych dawek, tj. 0,2-1,4 µg/kg m.c./h, substancja charakteryzuje się farmakokinetyką liniową. [65] Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wykazuje dużą zmienność i wynosi 97-194 litrów u zdrowych ochotników [62, 58], a w populacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii nawet 223 litry. [65] V_{ss} u pacjentów z hypoalbuminemią jest o 40,5% wyższa niż u osób, u których poziom albumin w osoczu jest w zakresie referencyjnym [66], zaś w przypadku pacjentów z zaburzeniem pracy wątroby objętość dystrybucji jest tym wyższa, im większy jest stopień niewydolności wątroby. [67] Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) wynosi 2-2,5 godziny [62] i może ulec wydłużeniu do 3,7 godzin w populacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii [65] oraz u osób z niewydolnością wątroby. [67] Biologiczny okres półtrwania jest krótszy wśród osób z hypoalbuminemią (ok. 1,5 h). [282] Klirens eliminacji (CL) wynosi 39,4 (±10,1) L/h [62], jednak jest on zależny od wielu czynników i może się różnić pomiędzy poszczególnymi osobami nawet o 50 L/h. [65] Wykazano, że klirens deksmedetomidyny zależy od wzrostu [63], masy ciała [68], poziomu albumin w osoczu [66], funkcji nerek [69] czy wątroby [67], a także rzutu serca [70]. Doniesienia na ten temat są jednak niejednoznaczne. Cortinez i wsp. [71] dowiedli, że zarówno w obliczeniach klirensu, jak i objętości dystrybucji powinno się uwzględniać nie całkowitą masę ciała, a masę tkanki beztłuszczowej (ang. *fat free mass*, FFM). U pacjentów otyłych (BMI > 30 kg/m²) stężenia substancji w osoczu są wyższe niż wśród pacjentów nieotyłych podczas stosowania jednakowych dawek w przeliczeniu na kilogram masy ciała.

Współczynnik ekstrakcji wątrobowej (ang. *extraction ratio*, ER) deksmedetomidyny wynosi 0,7. [70] Prawie cała dawka S-enancjomeru medetomidyny jest metabolizowana, [62] a ilość związku w postaci niezmienionej w moczu szacuje się na mniej niż

1% całkowitej dawki. [2] Znaczna część podanej dawki (95%) usuwana jest przez nerki, zaś 4% z kałem w przeciągu 9 dni. Biotransformacja leku zachodzi przy udziale izoform cytochromu P450 oraz UDP-glukuronylotransferazy (UGT). [62] Największa część dostarczonej dawki (34%) ulega bezpośredniej glukuronidacji przy udziale izoform UGT1A4 oraz UGT2B10, podczas której kwas glukuronowy zostaje przyłączony do azotu w pozycji 1 lub 3 pierścienia imidazolowego. Ponad 7-krotnie więcej metabolitów powstaje w wyniku wiązania N3 niż N1, zwłaszcza przy udziale UGT1A4. [72,73] Spośród enzymów rodziny cytochromu P450 największe znaczenie odgrywa izoforma CYP2A6. Metabolizm katalizują również izoformy CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19, a niektóre powstałe w wyniku przemian związku ulegają w dalszym etapie glukuronidacji, z czego najwięcej powstaje 3-hydroksy-N-metylo-O-glukoronidu deksmedetomidyny (14,5% przyjętej dawki). Biotransformacja przy udziale UGT skutkuje powstaniem glukuronidów w łącznej ilości 62% przyjętej dawki. [62] Żaden metabolit nie wykazuje istotnego klinicznie działania farmakologicznego. [2]

Deksmedetomidynę stosuje się w populacji pacjentów pediatrycznych, jednak mało jest danych dotyczących PK leku w tej grupie, zwłaszcza dla wlewów trwających dłużej niż 24 godziny. Mając na uwadze dużą zmienność osobniczą w obrębie tej populacji, wynikającą przede wszystkim z wieku i poziomu rozwoju, istnieje konieczność prowadzenia badań farmakokinetyki DEX, zwłaszcza że opublikowane dane wskazują na związek PK leku z poziomem rozwoju dziecka. [74] Wyniki badań prowadzonych wśród niemowląt poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym potwierdzają zasadność dawkowania deksmedetomidyny na podstawie masy ciała, od której w tej grupie chorych zależy wartość klirensu. W badanej grupie pacjentów lek był dobrze tolerowany do dawki 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. [75] Jednocześnie niemowlęta, które urodziły się przedwcześnie, wymagają stosowania niższych dawek do uzyskania tego samego efektu, podobnie jak niemowlęta po operacjach kardiochirurgicznych. [76] U noworodków klirens leku jest niższy niż u niemowląt i należy dawkować deksmedetomidynę uwzględniając wiek. Dawka, od której powinno zacząć się infuzję, wynosi 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h i docelowo należy ją zmniejszyć do 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. [77] Chrysostomou i wsp. [78] wykazali, że u noworodków urodzonych w 28-36 tygodniu ciąży występuje niższy klirens leku, większa jego objętość dystrybucji oraz dłuższy biologiczny okres półtrwania niż u noworodków uro-

dzonych w 36-44 tygodniu ciąży, a dostosowane do wieku dawkowanie zapewniało efektywną sedację w obydwu grupach, bez działań niepożądanych. Klirens leku u noworodków wynosi 0,93 L/h/kg m.c., a $t_{0,5}$ 4,47 godz. U niemowląt w przedziale wiekowym 1-6 i 6-12 miesięcy klirens wynosi odpowiednio 1,21 i 1,11 L/kg m.c./h, zaś $t_{1/2}$ – 2,05 i 2,01 godziny. [2] Farmakokinetyka substancji u dzieci, którym podano lek w zakresie zarejestrowanych dawek, jest zbieżna z obserwowaną wśród pacjentów dorosłych – $t_{1/2elim.}$ wynosi 2,65 ($\pm 0,88$) godz., klirens – 0,57 ($\pm 0,14$) L/h/kg m.c. (co daje średnio 39,9 L/h w przypadku osoby o masie ciała wynoszącej 70 kg) oraz objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – 1,53 ($\pm 0,37$) L/kg m.c. (co daje średnio 107,1 l w przypadku osoby o masie ciała wynoszącej 70 kg). [79] W czasie długotrwałej podaży deksmedetomidyny (do 14 dni) zauważono 1,5-krotny wzrost objętości dystrybucji oraz 1,3-krotny klirensu po zakończeniu wlewu w porównaniu do pierwszej doby. [80]

1.4. Zmienność międzyosobnicza

Liczne dane literaturowe pokazują, że zarówno tolerancja deksmedetomidyny, jak również skuteczność leczenia tą substancją czy parametry farmakokinetyczne leku znacznie różnią się między badanymi osobami. Wciąż poszukuje się źródeł zmienności międzyosobniczej mających wpływ na różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice deksmedetomidyny. Sugeruje się, iż czynnikami o istotnym znaczeniu dla farmakokinetyki leku mogą być: wiek, masa ciała, wzrost, rzut serca, poziom albumin w osoczu, funkcja nerek czy wątroby. Tellor wraz ze współpracownikami [81] przeprowadził badanie, podczas którego szukał czynników prognozujących niepowodzenie terapii deksmedetomidyną, odnotowane w 21% przypadków, jednak nie znaleziono takich parametrów. Podobnie wyniki prac nad wpływem pochodzenia etnicznego oraz polimorfizmu genów *ADRA2C* (del 322–325) i *GNB3* (C825T), mimo dużego zróżnicowania wartości analizowanych parametrów, nie wskazują na istnienie istotnych różnic we wpływie związku na układ sercowo-naczyniowy w zależności od rasy czy wariantu polimorficznego. [82] Istotny wpływ na PK deksmedetomidyny może mieć natomiast polimorfizm genu *CYP2A6*, bowiem wykazano nawet 50% niższy klirens u wolnych metabolizerów (ang. *poor metabolizer*, PM) w porównaniu z prawidłowymi metabolizerami (ang. *efficient metabolizer*, EM). Niestety badana grupa obejmowała niewielką liczbę osób o wolniejszym

metabolizmie i jednocześnie zwrócono uwagę na istotne różnice w PK leku w obrębie całej badanej grupy, dlatego wyciągnięto wniosek, że różne fenotypy genu *CYP2A6* mogą nie być istotne w praktyce klinicznej. Również delecja genu *CYP2A6* (wariant *CYP2D6*4*) nie wpływała na różnice w wartościach parametrach farmakokinetycznych. [83]

Innym, istotnym czynnikiem może być polimorfizm genu *ADRA2A* (C1291G), który ma wpływ na działanie sedacyjne deksmedetomidyny. U pacjentów z allelem G podczas wlewu odnotowuje się mniejszy spadek wartości BIS oraz mniejszy wzrost wartości skali Ramseya. Dodatkowo podejrzewa się, że obecność allelu G jest związana z mniejszą ekspresją genu i ilością receptorów w organizmie. [84] Pojedyncze, przeprowadzone badania sugerują, że zmienna odpowiedź naczyniowa po podaniu substancji nie wynika z różnych genotypów w obrębie genu *ADRA2B* (del 301-303), [85] jednak wykazano mniejszą podatność naczyń na zwężenie wśród osób, które posiadały allel T w pozycji -429 genu (promotor). [86] Percepcja bólu jest zmienna wśród osób z różnymi wariantami polimorficznymi genu *ADRA2C* (del322–325), jednak nie zaobserwowano różnic w sedacji czy czasie działania leku. [87]

1.5. Zastosowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Deksmedetomidyna stosowana jest przede wszystkim w celu wywołania sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii. W Stanach Zjednoczonych możliwe jest również podanie leku w celu uspokojenia pacjenta podczas procedur medycznych lub wspomagająco w znieczuleniu podczas operacji. Coraz więcej jest jednak doniesień o stosowaniu substancji poza zarejestrowanymi wskazaniami. Analiza przeprowadzona przez Weatherall i wsp. [88] w czterech krajach członkowskich Unii Europejskiej wykazała, iż u 78,6% pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę, stosowana była ona zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z rejestracji produktu leczniczego Dexdor®. Zamierzony poziom sedacji osiągnięto u 84,9% badanych osób. Do analizy włączono 2000 pacjentów, w tym 505 z Polski. Najwięcej zastosowań poza wskazaniami rejestracyjnymi odnotowano w Polsce, gdzie jedynie 32,4% wszystkich podań leku było w celu wywołania uspokojenia u dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Głównymi

przyczynami włączenia substancji do terapii były: pobudzenie mimo prowadzonej sedacji (32,2% przypadków podania preparatu), majaczenie (28,3%) czy problemy z zakończeniem wentylacji mechanicznej (16,4%). Jedynie u 4,8% pacjentów substancję stosowano w celu uzyskania uspokojenia bez jednoczesnej wentylacji mechanicznej.

1.5.1. Sedacja

Sedacja jest stanem, podczas którego pacjent jest spokojny, zrelaksowany i w większym stopniu toleruje mechaniczną wentylację, inwazyjne procedury czy też hałas wywołany pracującymi urządzeniami. Deksmetomidyna wprowadza pacjenta w stan lekkiej, tzw. kooperatywnej sedacji, podczas której pacjent reaguje na bodźce i utrzymuje kontakt z otoczeniem. Jest to pożądaný poziom uspokojenia, chyba że stan pacjenta wymaga głębszej sedacji, np. w ciężkich uszkodzeniach mózgu. Z indukowanego związku snu można pacjenta szybko wybudzić, co ułatwia przeprowadzenie różnych testów czy procedur medycznych. Deksmetomidyna jest odpowiednią również do uzyskania umiarkowanej sedacji. Jest krótko działającym i łatwym do miareczkowania środkiem. W przypadku konieczności wywołania głębokiej sedacji należy natomiast rozważyć zastosowanie innej substancji lub politerapię z wykorzystaniem deksmetomidyny. Wówczas możliwe jest zmniejszenie zużycia innych środków uspokajających oraz ograniczenie działań niepożądanych. [89, 90]

1.5.1.1. Na oddziale intensywnej terapii

Związek, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), stosuje się w zakresie dawek 0,2-1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. [2] Iirola i wsp. [65] zastosowali wyższe dawki – do 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, dla których potwierdzono bezpieczeństwo stosowania oraz liniową farmakokinetykę. Z drugiej strony istnieją jednak dowody, że stosowanie dawek $\geq 0,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h (maksymalnie do 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h) u pacjentów, u których nie obserwuje się skutecznej sedacji podczas stosowania dawek mniejszych niż 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, jest bezcelowe. Wyższe dawki nie powodują bardziej satysfakcjonującej sedacji, ale jednocześnie nie wiążą się z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. [91]

W 2013 roku opublikowano meta-analizę 28 randomizowanych badań klinicznych, w której porównywano deksmedetomidynę m.in. z placebo, propofolem czy midazolamem. W analizie uwzględniono łącznie 3648 pacjentów, spośród których preparat zawierający α_2 -agonistę otrzymywało 1870 osób. Zarówno czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, jak i czas wentylacji mechanicznej był krótszy w grupie otrzymującej deksmedetomidynę odpowiednio o 0,79 (0,40-1,17) dnia oraz o 2,74 (1,65-3,80) godziny. Nie wykazano różnic w śmiertelności pomiędzy grupami, które jednak charakteryzowały się dużą heterogennością. [92] Z opracowanego przez Krajowy Instytut Badań nad Zdrowiem Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health Research*, NIHR) na podstawie 18 randomizowanych badań klinicznych raportu wynika, że deksmedetomidyna, w porównaniu z innymi substancjami o działaniu uspokajającym (propofol i benzodiazepiny np. midazolam), pozwala na krótszy pobyt pacjenta na oddziale intensywnej terapii i szybszą ekstubację, a także wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu, zwiększa jednak ryzyko wystąpienia bradykardii. [93] Porównując substancję jedynie z propofolem, w grupach otrzymujących deksmedetomidynę odnotowano krótszy czas pobytu na OIT oraz mniej incydentów majaczenia. Czas wentylacji mechanicznej, łączna ilość działań niepożądanych czy śmiertelność były porównywalne w obydwu grupach, zaś ilość incydentów niedociśnienia większa po zastosowaniu S-enancjomeru medetomidyny. [94] U osób otrzymujących deksmedetomidynę, skróceniu ulega również okres, w którym pacjent wymaga zaintubowania. [95] Analizy kosztów wynikających ze stosowania leku wskazują na mniejsze nakłady finansowe związane zarówno z pobytom pacjenta na oddziale intensywnej terapii, jak i ogólnie w szpitalu, w porównaniu ze stosowaniem propofolu czy midazolamu, mimo dużo wyższej ceny jednostkowej za sam preparat. Koszty leczenia porównywano w grupach, które nie różniły się znacząco czasem pobytu w szpitalu i na oddziale intensywnej terapii. [96] Należy jednak zwrócić uwagę, że analizę przeprowadzono na rynku kanadyjskim, gdzie zarówno ceny leków, jak i koszty prowadzenia procedur medycznych, mogą się różnić od tych w Polsce.

Deksmedetomidyna działa kardioprotekcyjnie, antyarytmiczne i stabilizuje czynność mechaniczną serca. [97] Analiza przeprowadzona wśród pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, w której uwagę zwrócono także na występowanie istotnych w tej grupie pacjentów działań niepożądanych takich jak: częstoskurczu komorowego, hip-

tensji, bradykardii czy migotania przedsionków, wykazała prawie 4-krotnie mniejsze ryzyko częstoskurczu komorowego oraz dwukrotnie wyższe ryzyko bradykardii u pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w porównaniu z osobami wdrożonymi do leczenia innymi substancjami. Związek jednocześnie zmniejsza około 3-krotnie ryzyko majaczenia i nie zwiększa ryzyka wystąpienia niedociśnienia czy migotania przedsionków. Jest bezpiecznym i skutecznym środkiem dla pacjentów kardiochirurgicznych. [98] Warunkuje krótszy czas: do ekstubacji, pobytu pacjenta na OIT i ogólnie w szpitalu w porównaniu z propofolem. [99] Jednocześnie w porównaniu z innymi substancjami sedacyjnymi, deksmedetomidyna częściej wywołuje bradykardię oraz niedociśnienie. [100] Migotanie przedsionków jest często występującym działaniem niepożądanym w tej grupie pacjentów. Meta-analiza uwzględniająca 9 badań, które oceniały częstość występowania migotania przedsionków, nie wykazała różnic pomiędzy grupami, które otrzymywały deksmedetomidynę, propofol czy morfinę. [101] Ilość incydentów była znacznie niższa u osób, którym podawano substancję w nocy niż u osób, które nie otrzymywały żadnych leków sedacyjnych. Do badania włączono pacjentów po wykonaniu ekstubacji. [102] W okresie pooperacyjnym wśród kardiochirurgicznych pacjentów odnotowuje się incydenty arytmii serca, których prawie 8-krotnie mniejsze ryzyko obserwuje się wśród osób otrzymujących deksmedetomidynę w porównaniu do chorych otrzymujących propofol. [103]

Deksmedetomidyna działa neuroprotekcynie i wpływa pozytywnie na funkcje neurokognitywne u pacjentów oddziałów intensywnej terapii [104], również w populacji geriatrycznej. [105] Jest bezpiecznym i skutecznym lekiem sedacyjnym dla pacjentów po operacjach neurochirurgicznych, zarówno w monoterapii, jak i jako adiuwant terapii złożonej [106], a także u pacjentów z urazowymi uszkodzeniami mózgu [107]. U osób z ciężkimi urazowymi uszkodzeniami mózgu nie obserwuje się pogorszenia funkcji neurologicznych po rozpoczęciu podaży deksmedetomidyny. [108] Związek zmniejsza także ryzyko niedokrwienia mózgu. [109] W badaniu przeprowadzonym *in vitro* na modelu komórkowym dowiedziono, że istotny jest czas podania substancji – przed wystąpieniem niedokrwienia mózgu, w jego trakcie lub po. W największym stopniu komórki nerwowe są chronione przed stresem oksydacyjnym oraz stanem zapalnym po podaniu substancji przed wystąpieniem niedokrwienia. Podanie deksmedetomidyny (bez względu na czas –

przed, w trakcie lub po) powoduje zmniejszoną śmierć komórek wywołaną niedokrwieniem mózgu oraz wzrost poziomu neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego, który chroni komórki mózgu. Deksmetomidyna ma działanie ochronne na komórki mózgu i zmniejsza ryzyko ich śmierci oraz moduluje odpowiedź neurozapalną. [110] W badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym dowiedziono, że deksmedetomidyna nie zmniejsza obrzęku mózgu i nie polepsza funkcji neurologicznych (ocena krótkoterminowa) u szczurów z uszkodzeniami mózgu powstałymi w wyniku operacji neurochirurgicznych. [111]

Deksmetomidyna jest skuteczna w prowadzeniu sedacji na poziomie ≥ 60 wartości indeksu bispektralnego. Jej stosowanie wymaga podania nawet o połowę mniejszych dawek propofolu i opioidów oraz stabilizuje parametry hemodynamiczne podczas wybudzania i po ekstubacji pacjenta. [112] Zmniejsza o połowę ryzyko śmiertelności wśród pacjentów ze zdiagnozowaną sepsą (tzw. krótkoterminową śmiertelność - w czasie 28 dni od diagnozy) w porównaniu z innymi lekami sedacyjnymi oraz skraca czas pobytu na OIT średnio o 1,54 dnia. [113] Jest dobrze tolerowana przez pacjentów z oparzeniami, u których często stosuje się dodatkowe dawki leków uspokajających oraz przeciwbólowych w czasie wykonywania różnych procedur medycznych lub pielęgnacji ciała. Stosowana jest jako komponenta analgezji oraz skuteczny środek sedacyjny, który dodatkowo zapobiega podwyższaniu ciśnienia tętniczego krwi podczas np. zmian odzieży u tych pacjentów. [114]

1.5.1.2. Podczas procedur medycznych

Deksmetomidynę stosuje się w celu uspokojenia pacjenta podczas różnych procedur medycznych, które nie wymagają intubacji np. w diagnostyce czy endoskopii. [5] W badaniu porównującym efektywność, bezpieczeństwo i tolerancję procedury podczas podania deksmedetomidyny i propofolu w celu przeprowadzenia badania endoskopowego zanotowano, że ryzyko powikłań sercowo-płucnych było porównywalne w obydwu grupach, jednak poziom zadowolenia pacjentów był wyższy w grupach otrzymujących propofol. [115] Zhang i wsp. [116] wykazali, że deksmedetomidyna wywołuje mniej

działań niepożądanych oraz mniejszy poziom uspokojenia niż midazolam. Deksmetomidyna, w porównaniu do midazolamu, zapewniała także lepsze samopoczucie pacjentów podczas endoskopii. [117] Ból, w trakcie oraz po wykonaniu procedur diagnostyczno-leczniczych, jest mniejszy po zastosowaniu deksmedetomidyny niż innych środków sedacyjnych (np. midazolamu lub propofolu). [118]

1.5.2. Podanie okołoperacyjne

Deksmetomidyna stosowana jest okołoperacyjnie – zarówno przed rozpoczęciem znieczulenia, w trakcie jego trwania, jak i w okresie przebywania pacjenta w sali obserwacji pooperacyjnej.

Podanie deksmedetomidyny w czasie znieczulenia ogólnego skutkuje ustabilizowaniem parametrów hemodynamicznych i zapobiega wielu działaniom niepożądanym obserwowanym po operacjach, ale należy stosować ją z zachowaniem odpowiedniej ostrożności w niektórych grupach pacjentów np. u chorych z hipowolemią. [119] DEX znacznie zmniejsza poziom interleukiny 6 i 8 oraz TNF- α , dlatego jest uznawana za środek przeciwzapalny, co jest korzystne w okresie okołoperacyjnym. [120] Podanie związku w trakcie znieczulenia ogólnego zmniejsza ból, wpływa na mniejsze pooperacyjne łączne zużycie analgetyków w przeciągu 24 godzin od operacji, a także wydłuża czas do zastosowania pierwszej dawki leku przeciwbólowego. [121] Powoduje również mniejsze zapotrzebowanie na środki sedacyjne. [122] Zmniejsza pooperacyjne nudności i wymioty w porównaniu z placebo. Mniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych występuje po zastosowaniu ciągłego wlewu deksmedetomidyny, bez podania dawki inicjującej niż po jej podaniu. [123] Zarówno podanie dożylnie, jak i dordzeniowe deksmedetomidyny, w czasie do 2 godzin od zakończenia operacji, zmniejsza ryzyko dreszczy w porównaniu z placebo, jednak w podobnym stopniu jak inne używane w tym celu leki (np. fentanyl, meperydyna, tramadol, klonidyna). Mając na uwadze większą w porównaniu do placebo ilość niektórych działań niepożądanych np. bradykardii i hipotensji po podaniu deksmedetomidyny oraz koszt preparatu, nie zaleca się stosowania deksmedetomidyny jedynie jako środka zapobiegającego wystąpieniu drgawek. [124] Wśród pierwo-

ródek, które otrzymały w czasie cesarskiego cięcia dawkę 0,5 µg/kg m.c. deksmedetomidyny lub 0,5 mg/kg m.c. meperydyny (petydyny), odnotowano mniej incydentów nudności i wymiotów oraz większą stabilność hemodynamiczną w grupie, która otrzymała deksmedetomidynę. [125] Podanie dawki 0,5 lub 1,0 µg/kg m.c. bezpośrednio przed aplikacją fentanylu w czasie indukcji do znieczulenia zmniejsza ryzyko kaszlu indukowanego fentanylem (ang. *fentanyl-induced cough*, FIC), przy czym dawka 1,0 µg/kg m.c. jest bardziej skuteczna. [126]

Okołooperacyjne zastosowanie deksmedetomidyny wpływa korzystniej na funkcje neurokognitywne niż zastosowanie placebo czy np. midazolamu. [127] Pozwala również na zmniejszenie odczuwania bólu po operacji oraz redukcję dawek opioidów stosowanych w okresie okołooperacyjnym u pacjentów neurochirurgicznych. [128] Odnotowuje się także stabilizację parametrów hemodynamicznych oraz mniej incydentów nudności i wymiotów wśród osób po kraniotomii, w czasie której adiuwantem znieczulenia ogólnego była deksmedetomidyna, w porównaniu do osób, którym podano placebo. [129] Zjawiskiem wysoce niepożądanym w czasie operacji neurochirurgicznych przeprowadzonych w znieczuleniu ogólnym są wahania parametrów hemodynamicznych, które niekorzystnie wpływają na pooperacyjny stan pacjenta. Podanie deksmedetomidyny w trakcie znieczulenia ogólnego zmniejsza ryzyko zmian w parametrach hemodynamicznych. [130] Kolejnymi korzyściami jest spadek ilości prozapalnych mediatorów oraz poziomu hormonów neuroendokrynych, a także utrzymanie wewnątrzczaszkowej homeostazy, co powoduje ochronne działanie na mózg oraz zmniejsza ryzyko jego niedokrwienych uszkodzeń. [131]

Istotnym problemem operacji kardiochirurgicznych są arytmie serca, które prowadzą do niestabilności hemodynamicznej, incydentów zakrzepowo-zatorowych, upośledzenia funkcji poznawczych czy zastoinowej niewydolności serca. Ważnym celem terapeutycznym jest więc zapobieganie wystąpieniu arytmii. Deksmetomidyna podana okołooperacyjnie poprawia stabilność hemodynamiczną, nie zwiększa ryzyka pojawienia się zaburzeń rytmu serca czy tachykardii, dlatego uznana jest za skuteczny środek kardioprotekcyjny. [132] Związek zmniejsza ilość incydentów pooperacyjnego, ostrego uszkodzenia nerek. Dla zoptymalizowania efektu terapeutycznego niezbędne jest dostosowanie czasu podania oraz dawkowania leku, zwłaszcza u osób z zaburzoną pracą nerek.

[133] Ammar i współpracownicy [134] wykazali, że rozpoczęcie podawania deksmedetomidyny 5 minut przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego oraz kontynuacja wlewu do 6 godzin od zakończenia operacji zmniejszyło uszkodzenie serca i nerek. Efekt mierzony był poprzez oznaczenie białek specyficznych dla nerek (N-acetylo-beta-D-glukozamidaza - β -NAG, alfa₁-mikroglobulina - α -1-M, transferaza glutationu pi - GST-pi, transferaza glutationu alfa GST- α) i serca (troponina 1 - cTn-1, kinaza kreatyninowa MB - CK-MB) oraz prozapalnych cytokin (TNF-alfa, interleukina 1 beta – IL-1 β). Ich poziom był znacznie niższy w grupie, która otrzymywała deksmedetomidynę, niż wśród osób otrzymujących placebo. W badaniu przeprowadzonym wśród 1302 pacjentów odnotowano niższą śmiertelność w czasie 30 dni od operacji oraz krótszy okres pobytu na OIT w grupie otrzymującej w czasie operacji deksmedetomidynę niż w grupie otrzymującej placebo. [135] Poziom IL-6 oraz interferonu gamma (INF- γ) również okazał się znacznie niższy po zastosowaniu deksmedetomidyny jako adiuwantu do znieczulenia podczas operacji z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. [136]

Deksmedetomidynę stosuje się jako komponentę znieczuleń przewodowych. Pozaż zewnątrzoponowa dawek 0,5-1,5 μ g/kg m.c. jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów oraz wzmacnia działanie innych środków sedacyjnych i przeciwbólowych. [137] Dożylnie podanie związku w trakcie znieczulenia podpajęczynówkowego wydłuża czas trwania blokady czuciowej i ruchowej oraz czas do pierwszego zgłoszenia przez pacjenta prośby o środki przeciwbólowe po operacji. Zmniejsza się również, w porównaniu do placebo, ryzyko pooperacyjnych nudności i wymiotów. [138] Niestety, rośnie jednocześnie ponad dwukrotnie liczba incydentów bradykardii. [139] Podobny efekt otrzymuje się także podczas podania dordzeniowego oraz okołonerwowej aplikacji α ₂-agonisty. [140, 141] Deksmedetomidyna podana jako adiuwant podpajęczynówkowej anestezji wydłuża czas trwania znieczulenia oraz działania przeciwbólowego, w porównaniu do fentanylu czy klonidyny. [142, 143] Zastosowanie związku do przeprowadzenia intubacji u świadomych pacjentów, poddawanych znieczuleniu miejscowemu (z ang. *awake intubation*), powoduje lepszą tolerancję rurki intubacyjnej niż po zastosowaniu innych środków sedacyjnych, jednak równocześnie znacznie wzrasta ryzyko bradykardii i hipotensji. [144]

Deksmedetomidyna jest bezpiecznym i skutecznym środkiem, którego okołoooperacyjne zastosowanie wiąże się z wieloma korzyściami. Należy jednak pamiętać o jej

wpływie na układ sercowo-naczyniowy i ryzyku wystąpienia niedociśnienia i/lub bradykardii.

1.5.3. Premedykacja

W piśmiennictwie naukowym znaleźć można prace odnoszące się do zastosowania deksmedetomidyny w różnej postaci np. donosowej, domięśniowej czy podpoliczkowej w premedykacji przed operacjami oraz różnymi procedurami medycznymi. W badaniu przeprowadzonym przez Scheinin i wsp. [145], domięśniowe podanie dawki 2,5 µg/kg m.c. deksmedetomidyny i dożylnie 1,5 µg/kg m.c. fentanylu w premedykacji pozwoliło na 56% mniejsze zużycie w trakcie operacji fentanylu niż w grupie, która w premedykacji otrzymała domięśniowo 0,08 mg/kg m.c. midazolamu oraz dożylnie 1,5 µg/kg m.c. fentanylu. W grupie otrzymującej DEX odnotowano więcej incydentów bradykardii. Podanie domięśniowo 1,0 µg/kg m.c. deksmedetomidyny wywołuje zadowalający poziom uspokojenia przy jednocześnie małej ilości incydentów bradykardii oraz niedociśnienia, [146] co przemawia za stosowaniem niższych dawek. W premedykacji pacjentów dorosłych wykorzystuje się również podpoliczkową formę podania leku, co jest bardziej akceptowalne przez pacjenta niż domięśniowa iniekcja; dodatkowo jest od niej bardziej skuteczna pod względem kontroli bólu, który porównuje się biorąc pod uwagę skalę jego oceny. Sedacja i anksjoliza są porównywalne dla obu podań tej samej dawki – 2,5 µg/kg m.c. [147] Również donosowa aplikacja leku w premedykacji jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Podanie w takiej formie deksmedetomidyny w dawce 1,0 µg/kg m.c. zapewnia zadowalającą anksjolizę i zmniejsza ryzyko epizodów tachykardii oraz nadciśnienia w czasie intubacji i ekstubacji pacjenta. [148] Dożylnie podanie 0,5 µg/kg m.c. leku zarówno przed dożylną anestezją regionalną (ang. *intravenous regional anesthesia*, IVRA), jak i łącznie z lidokainą w jej trakcie, polepsza jakość anestezji oraz zmniejsza zapotrzebowanie na środki przeciwbólowe w okresie okołoperacyjnym. [149] Podanie deksmedetomidyny w premedykacji pozwala zapobiegać efektom niepożądanym ketaminy stosowanej podczas znieczuleń – podwyższeniu ciśnienia tętniczego krwi oraz majaczeniu. [150]

Fentanyl stosowany w indukcji znieczulenia ogólnego często powoduje kaszel tzw. FIC. Premedykacja z zastosowaniem mieszaniny midazolamu i deksmedetomidyny (odpowiednio 0,06 mg/kg m.c. i 0,6 µg/kg m.c.) skutecznie zapobiega temu efektowi.

Zastosowanie deksmedetomidyny lub midazolamu w monoterapii nie jest tak skuteczne, jak leczenie kojarzone tymi lekami. [151] Dawka 0,5 µg/kg m.c. deksmedetomidyny jest tak samo skuteczna jak 10 µg/kg m.c. alfentanylu w premedykacji znieczulenia do terapii elektrowstrząsowej, gdzie rekomenduje się obydwie leki. [152] Dodatkową zaletą deksmedetomidyny jest tu zapobieganie gwałtownym zmianom hemodynamicznym. [153]

Podczas operacji z wykorzystaniem znieczulenia ogólnego często przeprowadza się intubację dotchawiczą, która niekiedy wymagana jest także w innych przypadkach, takich jak np. prowadzenie głębokiej sedacji, czy ostra niewydolność oddechowa. W celu przeprowadzenia intubacji podaje się m.in. środki zwiotczające np. suksametonium, którego częstym działaniem niepożądanym jest wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Również sama procedura intubacji powiązana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego niekorzystnego efektu. Podanie dawki 0,4 µg/kg m.c. deksmedetomidyny 10 minut przed indukcją znieczulenia zapobiega wzrostowi ciśnienia wewnątrzgałkowego i dodatkowo tylko w niewielkim stopniu zwiększa ryzyko hipotensji, podczas gdy dawka 0,6 µg/kg m.c. wywołuje znaczną hipotensję. [154] Podanie domięśniowo dawki 1,0 µg/kg m.c. deksmedetomidyny 45 minut przed wykonaniem znieczulenia miejscowego w celu przeprowadzenia operacji zaćmy, zmniejsza wewnątrzgałkowe ciśnienie zarówno przed, w trakcie jak i po operacji. Takiego efektu nie obserwuje się po podaniu midazolamu. Obydwie wymienione leki wywołują adekwatną sedację podczas zabiegu. [155]

Najwięcej fluktuacji parametrów hemodynamicznych w okresie okołoperacyjnym obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zastosowanie 0,5 µg/kg m.c. deksmedetomidyny w premedykacji w grupie pacjentów z nadciśnieniem powoduje lepszą stabilizację hemodynamiczną i zmniejsza zapotrzebowanie na środki obniżające ciśnienie tętnicze krwi niż w grupie, w której podawany jest midazolam, co wskazuje na korzyści płynące ze stosowania deksmedetomidyny w tej populacji pacjentów. [156]

1.5.4. Leczenie przeciwbólowe na oddziale intensywnej terapii

Zmniejszanie odczuwania bólu jest jednym z podstawowych zadań w intensywnej terapii. Według koncepcji eCASH (ang. *early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care*) z 2016 roku, terapię na OIT powinno zaczynać się

od skutecznej analgezji, a dopiero gdy nie jest ona wystarczającą interwencją, należy wprowadzić leki uspokajające. [90] Na OIT stosuje się m.in. opioidy. Ze względu na ich działania niepożądane np. depresję oddechową, ryzyko uzależnień czy zaparcia, poszukuje się środków, które pozwolą na ograniczenia ich stosowania. Deksmetomidyna jest analgetykiem, który w zakresie stosowanych dawek nie wywołuje depresji oddechowej oraz charakteryzuje się innym mechanizmem działania niż opioidy, co umożliwi terapię kojarzoną tych leków. Badania pokazują, że podczas terapii łączonej z deksmedetomidyną, pacjentom podaje się mniej opioidów niż w schemacie nie uwzględniającym tej substancji, co redukuje również ilość charakterystycznych dla opioidów działań niepożądanych, dlatego deksmedetomidyna może być skutecznym adiuwantem terapii przeciwbólowej. [3]

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, przeprowadzonym przez Jaakola i wsp. [157], porównano skuteczność przeciwbólową deksmedetomidyny i fentanylu. Deksmetomidyna w dawkach 0,5 i 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. okazała się być skutecznym środkiem w zmniejszaniu bólu wywołanego niedokrwieniem, choć mniej efektywnym niż dawka 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. fentanylu. Nie zauważono jednoznacznej zależności dawki deksmedetomidyny od obserwowanego efektu analgetycznego. Badanie przeprowadzone w większej grupie osób tj. 86 wykazało, że deksmedetomidyna zmniejsza percepcję bólu wywołanego niedokrwieniem i zimnem, jednak nie jest odpowiednim związkiem do stosowania w monoterapii podczas bolesnych procedur. [158]

Dużym wyzwaniem współczesnej anestezjologii jest odpowiednia analgezja pacjentów otyłych, u których występuje większe ryzyko problemów oddechowych. Wytyczne dla przeprowadzania operacji bariatrycznych wskazują na korzyści jak najmniejszej podaży opioidów. Meta-analiza 6 badań nad skutecznością deksmedetomidyny wśród pacjentów bariatrycznych wykazała, że jest ona bezpiecznym środkiem w tej grupie osób. Zaobserwowano mniejsze zapotrzebowanie na opioidy, lepszą kontrolę bólu oraz mniej incydentów nudności i wymiotów, bez odnotowanych działań niepożądanych. [159]

Śródstawowa aplikacja deksmedetomidyny (w dawkach 0,7; 1,0 i 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. oraz 50 i 100 μg) podczas artroskopii kolana wiąże się z mniejszym odczuciem pooperyacyjnym bólu, dłuższym okresem pomiędzy końcem operacji a zastosowaniem pierwszej

dawki leku przeciwbólowego oraz mniejszym zapotrzebowaniem na analgezję w porównaniu z grupą kontrolną. [160] Włączenie deksmedetomidyny do znieczulenia centralnego czy ogólnego pozwala na lepszą kontrolę bólu w okresie pooperacyjnym, zmniejsza zapotrzebowanie na analgetyki czy wydłuża czas trwania analgezji. [161, 162] W znieczuleniu miejscowym stosowana jest np. ropiwakaina z lidokainą. Włączenie przez Bharti i wsp. deksmedetomidyny do lokalnej anestezji z zastosowaniem wymienionych dwóch leków skutkowało dłuższym trwaniem blokady i lepszą kontrolą analgezji, niż podanie w miejscowym znieczuleniu jedynie ropiwakainy i lidokainy. [163] Skuteczne jest podanie mieszanin zawierających deksmedetomidynę w okolice rany (przed zaszcyciem skóry po operacji) oraz w systemie tzw. miejscowego przesączania do rany (z ang. *local wound infiltration*) [164,165]

Kontrolowana przez pacjenta pooperacyjna analgezja z wykorzystaniem mieszaniny deksmedetomidyny i opioidów jest skuteczną i bezpieczną metodą, w czasie której obserwuje się mniej incydentów nudności i wymiotów. [166] Podanie 1 µg/kg m.c. deksmedetomidyny 5 minut przed rozpoczęciem infuzji propofolu powoduje, że zmniejsza się odczuwanie bólu u 1 na 30 pacjentów. Mając na uwadze, że 28-90% pacjentów odczuwa podawanie propofolu jako bolesne, można uznać tą dawkę za skuteczną w prewencji bólu towarzyszącego podaniu propofolu. [167]

Zarówno systemowo jak i miejscowo podana deksmedetomidyna stanowi skuteczny adiuwant terapii przeciwbólowej. Jej zastosowanie w leczeniu bólu zostało uwzględnione np. w koncepcji eCASH. [90]

1.5.5. Zespoły odstawienne

Deksmedetomidyna stosowana jest również poza rejestracyjnymi wskazaniami, m.in. w terapii zespołów abstynencyjnych np. alkoholowego zespołu odstawiennego (ang. *alcohol withdrawal syndrome*, AWS). Jest to zespół objawów, które pojawiają się po zaprzestaniu przyjmowania alkoholu i wynikają z nagłego zaprzestania pobudzenia receptora błonowego wiążącego kwas γ -aminomasłowy (GABA-ergicznego) oraz ciągłej zwiększonej stymulacji receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Do objawów AWS należą m.in.: tachykardia, nadciśnienie, pobudzenie, niepokój czy majaczenie.

W leczeniu wszystkich tych objawów, w wielu przypadkach skuteczna jest deksmedetomidyna, co spowodowało wzrost zainteresowania lekiem w aspekcie leczenia AWS. [168]

Pierwszy przypadek zastosowania deksmedetomidyny jako adiuwantu w leczeniu majaczenia w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego opisano w 2006 roku. [169] Od tego czasu pojawiło się wiele doniesień o stosowaniu substancji w terapii AWS. Systematyczny przegląd badań nad skutecznością deksmedetomidyny w leczeniu majaczenia występującego w zespole odstawiennym pokazuje, że w przypadku braku efektów terapii opartej na benzodiazepinach, zasadne jest podanie deksmedetomidyny. [168] Włączenie deksmedetomidyny do standardowego leczenia (benzodiazepiny) przynosi wiele korzyści np. obniża podwyższone ciśnienie tętnicze krwi oraz spowalnia przyspieszoną akcję serca. [170] Zmniejsza również zapotrzebowanie na benzodiazepiny i ich zużycie. [171] Opisano również przypadek poprawy stanu pacjenta ze zdiagnozowaną kardiomiopatią wywołaną stresem, co jest powikłaniem AWS, po zastosowaniu deksmedetomidyny. [172]

Deksmedetomidyna poprawia jakość uspokojenia oraz komunikację z pacjentem, zmniejsza zapotrzebowanie na inne środki stosowane w terapii AWS (np. benzodiazepiny czy haloperidol), jednak zwiększa jednocześnie ryzyko bradykardii oraz hipotensji. Dodatkowo koszty terapii z zastosowaniem deksmedetomidyny są dużo wyższe niż standardowo stosowanych schematów leczenia. [173, 174] Wyniki badań przemawiają za korzyściami stosowania deksmedetomidyny jako adiuwantu standardowej terapii alkoholowego zespołu abstynencyjnego, opartej na benzodiazepinach, jednak stosowanie leku w monoterapii nie jest obecnie zalecane. [175] Mimo to, w zaktualizowanych wytycznych dla postępowania w ostrych alkoholowych zespołach abstynencyjnych deksmedetomidyna nie została wskazana jako możliwy adiuwant terapii opartej na benzodiazepinach. [176]

W literaturze można znaleźć przypadki zastosowania deksmedetomidyny wspomagająco, również w leczeniu zespołów odstawiennych po heroinie [177], kwasie γ -hydroksymasłowym (GHB) [178], kannabinoidach [179], a także baklofenie [180] czy po przedawkowaniu difenhydraminy. [181] Jest ona skuteczna jako adiuwant w leczeniu

nadciśnienia indukowanego kokainą u osób od niej uzależnionych, w dawkach nie przekraczających 0,6 µg/kg m.c. [182] Istnieją również doniesienia o skuteczności deksmedetomidyny w leczeniu symptomów obserwowanych po zakończeniu terapii opioidami i benzodiazepinami u niemowląt. [183]

1.5.6. Majaczenie

Majaczenie (delirium) występuje bardzo często wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Szacuje się, że ok. 20% niezaintubowanych oraz do 80% zaintubowanych pacjentów doświadcza tego zaburzenia. Diagnoza delirium stwarza nadal trudności, istnieje też wiele czynników, które sprzyjają jego wystąpieniu. Przebieg delirium jest niejednokrotnie niespecyficzny i zmienny osobniczo. Bardzo ważnym elementem opieki na OIT jest ocena ryzyka i zapobieganie powstawania majaczenia, które związane jest z dłuższą rekonwalescencją i większą śmiertelnością. [184]

W meta-analizie 14 randomizowanych badań klinicznych wykazano, że deksmedetomidyna zmniejsza incydentów delirium wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii nawet o 60% w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo, midazolam lub propofol; należy mieć jednak na uwadze dużą heterogenność analizowanych grup. Największą skuteczność lek wykazuje wśród pacjentów niezaintubowanych, gdzie ilość incydentów majaczenia spadła ponad pięciokrotnie w porównaniu z osobami, które nie otrzymały deksmedetomidyny. Jednocześnie zaobserwowano mniej przypadków pobudzenia i splątania, co jest dodatkowym czynnikiem zapobiegającym powstawaniu delirium. [184] W meta-analizie przeprowadzonej przez Ng i wsp. [185] wskazano, że odnotowano 3-krotnie mniej przypadków majaczenia oraz pobudzenia po zastosowaniu deksmedetomidyny niż placebo. Jednocześnie zaobserwowano ok. 2 razy więcej przypadków zarówno bradykardii jak i niedociśnienia. Heterogenność dobranych do meta-analazy grup była niska lub bardzo niska.

Majaczenie jest dużym problemem w okresie okołoperacyjnym, zwłaszcza wśród zaintubowanych osób. Zastosowanie deksmedetomidyny pozwala na ok. dwukrotne zmniejszenie ryzyka delirium w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz ok.

1,6 razy w porównaniu osobami otrzymującymi opioidy. [186] U zaintubowanych pacjentów pooperacyjnych ryzyko delirium jest niższe niż u osób, które otrzymują midazolam [187] lub propofol. [188]

Podejrzewa się, że redukcja odnotowywanych incydentów delirium, związana z podaniem deksmedetomidyny, wynika z jej przeciwzapalnych właściwości, a przede wszystkim wpływu na poziom w osoczu TNF- α oraz interleukin. Wzrost ilości prozapalnych cytokin koreluje pozytywnie ze zwiększonym ryzykiem delirium. Dodatkowo α_2 -agonista ma działanie neuroprotekcyjne, które jest również ważnym czynnikiem prewencyjnym. [189]

Zastosowanie deksmedetomidyny w leczeniu majaczenia jest dużo mniejsze niż w zapobieganiu jego wystąpienia. W nierandomizowanym badaniu klinicznym, w leczeniu hiperaktywnej formy delirium podawano deksmedetomidynę niezaintubowanym pacjentom, u których haloperdiol okazał się nieskuteczny. Deksmetomidyna wywołała żądany efekt farmakologiczny. [190] W badaniu przeprowadzonym u 74 pacjentach wykazano, że włączenie deksmedetomidyny do standardowej terapii w hiperaktywnej postaci majaczenia skraca czas wentylacji mechanicznej, która jest jednym z czynników predysponujących do tego stanu. [191] W meta-analizie przeprowadzonej przez Flükiger i wsp. [186] podkreślono jednak, że istnieje zbyt mało randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność leczenia delirium za pomocą deksmedetomidyny i innych leków. Przytoczone przez zespół badania pokazują, że jest ona bardziej skuteczna niż midazolam czy placebo, jednak uwzględnione w analizie badanie porównujące deksmedetomidynę z haloperidolem było pilotażowe i niezaślepienie. Autorzy meta-analizy podkreślili, że na podstawie tak małej ilości niejednorodnych badań nie można rekomendować deksmedetomidyny w terapii majaczenia. [186] Określenie znaczenia leku w leczeniu delirium wymaga zatem dalszych badań, z uwagi na nieliczne doniesienia na ten temat, które w niejednoznaczny sposób oceniają jej skuteczność.

1.5.7. Wybrane grupy pacjentów

1.5.7.1. Pacjenci pediatryczni

Preparaty zawierające deksmedetomidynę nie są zarejestrowane w Europie oraz Stanach Zjednoczonych do stosowania w populacji pediatrycznej, choć w charakterystyce produktu leczniczego Dexdor® przedstawiono dane dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa stosowania u dzieci. [2] Preparaty zawierające deksmedetomidynę stosowane są jednak od wielu lat w populacji pacjentów pediatrycznych we wskazaniach, podobnych jak u osób dorosłych. Lek podaje się m.in. w celu wywołania sedacji oraz zmniejszenia pobudzenia i bólu, w premedykacji a także w trakcie wykonywania procedur medycznych. Określana jest jako bezpieczny lek dla tej populacji. [192]

Deksmedetomidynę stosuje się zarówno w sedacji trwającej do 24 godzin, jak i dłuższej. Nadal mało jest doniesień określających bezpieczeństwo długotrwałego stosowania leku w populacji pediatrycznej. Badanie obejmujące pacjentów z 9 pediatrycznych oddziałów intensywnej terapii dowodzi, że związek jest skuteczny i bezpieczny w grupie niemowląt. Chociaż odnotowano niepożądane działania kardiologiczne, były one odwracalne i związane z wysokimi dawkami preparatu lub równoczesną podażą innych substancji np. z grupy benzodiazepin. [193] Również w badaniu obejmującym osoby w wieku 0-21 lat, które różniły się nie tylko wiekiem, ale i stanem zdrowia, deksmedetomidyna w zakresie dawek 0,2-0,7 µg/kg m.c./h była skutecznym i bezpiecznym środkiem do długotrwanie prowadzonej sedacji, przy nielicznie odnotowanych niepożądanych działaniach leku oraz jednocześnie zmniejszonym zapotrzebowaniu na opioidy i benzodiazepiny. Autorzy zwrócili jednak uwagę na wzrost ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin oraz przyspieszenie akcji serca w ciągu 48 godzin od zaprzestania podaży deksmedetomidyny, a w niektórych przypadkach odnotowano nadciśnienie oraz częstoskurcz serca. Jednocześnie zaobserwowano symptomy odstawienne u 30% pacjentów, którzy otrzymywali lek dłużej niż 7 dni. Do objawów abstynencji zaliczono pobudzenie, drżenia oraz skrócony czas snu. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż pacjenci równocześnie otrzymywali inne leki, t.j. benzodiazepiny oraz opioidy. Nie ma więc pewności, czy objawy abstynencyjne można jednoznacznie przypisać odstawieniu deksmedetomidyny. [194]

W badaniu przeprowadzonym przez Venkatraman i wsp. wykazano, że substancja jest skuteczna w prowadzeniu sedacji u niemowląt i dzieci, które są wentylowane nieinwazyjnie. Stosując deksmedetomidynę w monoterapii, w zakresie dawek 0,4-0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, osiągnięto żądany poziom sedacji u 83% z 202 zakwalifikowanych do badania dzieci. W czasie terapii odnotowano działania niepożądane m.in. rzadkoskurcz serca, niedociśnienie czy spłycony oddech, które wymagały interwencji medycznej. Wystarczające okazało się zmniejszenie dawki leku, pojedyncze bolusy płynów czy wspomaganie oddechania, bez konieczności podaży dodatkowych środków farmakologicznych. Nieinwazyjna wentylacja była wystarczająca w czasie sedacji deksmedetomidyną u 96% pacjentów. [195]

Z meta-analizy obejmującej 1608 pacjentów pediatrycznych wynika, że okołoperacyjne zastosowanie deksmedetomidyny zapobiega pooperacyjnemu pobudzeniu, które jest bardzo często spotykane u dzieci. Ryzyko wystąpienia pobudzenia jest prawie 3-krotnie mniejsze wśród dzieci otrzymujących deksmedetomidynę niż placebo. Porównując ten związek z innymi substancjami (opioidy i leki sedacyjne) wykazano, że jest on bardziej korzystny pod względem zapobiegania występowania pobudzenia niż propofol czy fentanyl. [196] Do znieczulenia dzieci często stosuje się sewofluran, który wywołuje pooperacyjne pobudzenie psychoruchowe. Odnotowano ponad 5-krotnie mniej jego przypadków, gdy w czasie znieczulenia podano deksmedetomidynę oraz 2-krotnie mniej incydentów nudności i wymiotów w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (analizowane grupy były jednorodne). [197] Wlew ciągły 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h deksmedetomidyny (poprzedzony dawką inicjującą w ilości 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.) podczas znieczulenia sewofluranem skutkuje mniejszym zużyciem gazu przy jednocześnie niższych wartościach indeksu bispektralnego, w porównaniu do anestezji z zastosowaniem jedynie anestetyku wziewnego. [198] Doustne podanie 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. związku w premedykacji w porównywalnym stopniu do 0,5 mg/kg m.c. midazolamu oraz 0,1 mg/kg m.c. melatoniny zmniejsza pobudzenie wywołane sewofluranem. [199] Istnieje również mniejsze ryzyko pobudzenia czy delirium po znieczuleniu desfluranem, jeżeli w czasie trwania znieczulenia deksmedetomidyna podawana jest w formie wlewu ciągłego w dawce 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. [200]

Zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy wynika z przeciwbólowego działania deksmedetomidyny, co wpływa również na lepszą kontrolę bólu pooperacyjnego, nie uważa się jednak spadku ilości incydentów nudności i wymiotów. [201] Włączenie leku do znieczulenia zewnątrzoponowego wiąże się z wydłużeniem czasu jego trwania oraz okresu od zakończenia znieczulenia do pierwszego podania środków przeciwbólowych. [202] Zastosowanie deksmedetomidyny jako komponenty znieczulenia ogólnego wiąże się występowaniem rzadkoskurczu u 3% dzieci. [203]

Badania pokazują, że podobnie jak w populacji osób dorosłych, tak i u dzieci deksmedetomidyna wpływa korzystnie na stan zdrowia pacjentów kardiochirurgicznych. Porównując grupę dzieci otrzymujących ten związek z grupą kontrolną zauważa się znaczne skrócenie okresu stosowania wentylacji mechanicznej, czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz w szpitalu, a także spadek ilości incydentów ektopowego częstoskurczu węzłowego. [204] Nie zauważono jednak wpływu deksmedetomidyny na występowanie pooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek czy śmiertelność. [205] Wykorzystanie deksmedetomidyny jako adiuwantu do znieczulenia w czasie operacji wrodzonych wad serca skutkuje skróceniem czasu trwania mechanicznej wentylacji, zmniejszeniem zapotrzebowania na opioidy, a także mniejszym ryzykiem delirium i odpowiedzi stresogennej (np. poziomu kortyzolu we krwi) w porównaniu z grupą kontrolną. Parametry hemodynamiczne u dzieci otrzymujących deksmedetomidynę są bardziej stabilne, choć odnotowuje się więcej przypadków bradykardii czy niedociśnienia w stosunku do grupy kontrolnej. [206] W cewnikowaniu serca wykorzystanie mieszaniny ketaminy z deksmedetomidyną (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w dawce inicjującej DEX przez 10 minut, następnie ciągła podaż 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h DEX oraz 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min ketaminy) wiązało się z najlepszym efektem sedacyjnym oraz najmniejszą ilością działań niepożądanych w porównaniu z grupami otrzymującymi propofol i ketaminę, deksmedetomidynę i propofol czy midazolam i ketaminę. [207] Zastosowanie deksmedetomidyny w monoterapii u niemowląt z wrodzonymi wadami serca, po operacjach na otwartym sercu, jest bezpieczne i nie powoduje istotnych działań niepożądanych w zakresie dawek 0,25-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h stosowanych we wlewie trwającym nie dłużej niż 24 godziny. Zauważa się zależne od dawki zmniejszenie częstości akcji serca, jednak w badanym zakresie dawek zmiany te nie wydają się istotne klinicznie. [208]

Możliwość podania deksmedetomidyny donosowo, przezśluzówkowo lub doustnie powoduje, że jej preparaty są stosowane do sedacji proceduralnej czy w premedykacji populacji pediatrycznej. Porównując DEX z midazolamem (zarówno w formie donosowej, jak i doustnej) wykazano, że rozstanie z rodzicami jest bardziej akceptowalne przez pacjentów, a ból pooperacyjny mniejszy u dzieci, którym podano DEX. [209]. Zaobserwowano również bardziej adekwatną sedację, lepszą tolerancję maski, mniejsze ryzyko pobudzenia, delirium i drgawek, z drugiej jednak strony początek działania leku występował później. [210] Donosowa aplikacja tego związku związana była z lepszym poziomem sedacji niż doustne podanie benzodiazepin, jednak początek działania benzodiazepin był szybszy niż deksmedetomidyny. [211] Deksmetomidyna w donosowej dawce 2 µg/kg m.c. okazuje się również lepszym środkiem do wywołania sedacji niemowląt i dzieci (wiek 3-36 miesięcy), u których wykonuje się badania oczu, niż doustna dawka 80mg/kg m.c. chloralhydratu. Po podaniu α_2 -agonisty uzyskuje się lepszy poziom sedacji oraz ułożenie gałki ocznej. [212] Donosowe podanie mieszaniny 2 µg/kg m.c. deksmedetomidyny i 1 mg/kg m.c. ketaminy w celu wywołania sedacji proceduralnej było skuteczne u 93% z 17948 pacjentów pediatrycznych (wiek - 10-34 miesięcy). Średni czas, po którym zaobserwowano początek działania, wynosił 15 minut, zaś czas trwania sedacji to 62 minuty. U 0,58% pacjentów odnotowano działania niepożądane. Mieszanina deksmedetomidyny z ketaminą w podanych dawkach jest skutecznym środkiem sedacyjnym, którego zastosowanie wiąże się z nielicznymi działaniami niepożądanymi. [213]

Yuen i współpracownicy wykazali, że donosowe podanie deksmedetomidyny w premedykacji w dawce 2 µg/kg m.c. wywołuje bardziej zadowalające uspokojenie niż w dawce 1 µg/kg m.c. u dzieci w wieku 5-8 lat, jednak czas trwania sedacji po wyższej dawce jest dwukrotnie dłuższy. Wśród dzieci w wieku 1-4 lata obydwie dawki wywołały porównywalne uspokojenie. [214] Istnieją również doniesienia o zastosowaniu donosowo deksmedetomidyny w dawce 3 µg/kg m.c. w sedacji proceduralnej, gdzie żądany poziom uspokojenia uzyskano u 92% badanych. [215] Mniej efektywne jest podanie 1 µg/kg m.c. podpoliczkowo niż donosowo, bowiem obserwuje się mniejsze uspokojenie, gorszą tolerancję maski oraz cięższy przebieg separacji od rodziców. Nie obserwuje się jednak znaczących różnic pomiędzy wymienionymi formami podania leku w zakresie monitorowanych parametrów klinicznych. [216]

Biodostępność po podaniu doustnym jest niewielka i wynosi 16%. Keles i Kocaturk [217] poddali ocenie doustne podanie różnych dawek deksmedetomidyny, mieszając roztwór leku, w postaci chlorowodoru, z sokiem jabłkowym. Premedykacja z zastosowaniem 1 µg/kg m.c. deksmedetomidyny była skuteczna pod względem poziomu sedacji, tolerancji maski oraz przebiegu separacji z rodzicami. Dawka 4 µg/kg m.c. wywołuje szybszy początek działania, lepszą sedację i mniejszy niepokój niż 0,5 mg/kg m.c. midazolamu. [218]

Istotnym problemem intensywnej terapii pediatrycznej jest wpływ stosowanych substancji na mózg, który w tej populacji jest organem intensywnie rozwijającym się i narażenie na czynniki szkodliwe może mieć ogromny wpływ na jego dalszy rozwój. W ostatnich latach pojawia się wiele doniesień dotyczących wpływu deksmedetomidyny na ośrodkowy układ nerwowy, spośród których większość stanowią badania z udziałem zwierząt. Niektóre stosowane u dzieci substancje (np. sewofluran, propofol, ketamina) mają działanie neurotoksyczne, zwłaszcza na rozwijające się komórki nerwowe i mogą powodować zaburzenia ich rozwoju oraz indukować apoptozę. Badania przeprowadzone z udziałem nowonarodzonych szczurów wykazały, że podanie deksmedetomidyny skutkuje znaczną neuroprotekcją podczas równoczesnego stosowania wymienionych substancji. [219-221] Ekspozycja na sewofluran kobiet w trzecim trymestrze ciąży wiąże się z ryzykiem uszkodzenia hipokampu płodu, zagrożenie to jednak można zmniejszyć poprzez podanie deksmedetomidyny. [222] Zaburzenia rozwoju mózgu indukuje także m.in. ekspozycja na tlen dostarczany w mieszaninie gazów w stężeniach wyższych, niż występują one w powietrzu, wówczas mówimy o tzw. toksyczności wywołanej hiperoksją. Dowiedziono, że stan podwyższonego stężenia tlenu w tkankach może wywoływać: stres oksydacyjny, zwiększone utlenianie lipidów, stany zapalne w wyniku zwiększenia stężeń prozapalnych cytokin; co w efekcie prowadzi do neurodegeneracji i zaburzenia rozwoju tkanek nerwowych mózgu w dojrzewającym organizmie. W badaniu z udziałem zwierząt wykazano, że podanie deksmedetomidyny przed ekspozycją na tlen, zmniejsza uszkodzenie mózgu u nowonarodzonych szczurów. [223]

Ze względu na ochronne działanie na mózg, deksmedetomidyna znalazła zastosowanie podczas operacji i zabiegów, które powodują ryzyko uszkodzenia tego organu oraz zaburzeń jego funkcjonowania, np. u pacjentów neurochirurgicznych. Zastosowanie deksmedetomidyny w premedykacji oraz jako komponenty znieczulenia ogólnego u dzieci

z nowotworem mózgu wpływa korzystnie na stan pacjentów, bowiem zmniejsza efekt immunosupresyjny oraz odpowiedź organizmu na stres, a także skraca rekonwalescencję. [224]

Deksmedetomidyna jest częściej stosowana w premedykacji pacjentów pediatrycznych niż dorosłych. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, a także ryzyko i profil działań niepożądanych deksmedetomidyny, są podobne do obserwowanych w populacji pacjentów dorosłych. [225] Lek wywołuje odpowiedni poziom sedacji podczas premedykacji, nie podrażnia błon śluzowych i jest dobrze tolerowany przez dzieci, czemu dodatkowo sprzyja możliwość aplikacji różnymi drogami. Donosowo najczęściej podaje się dawki 1-2 µg/kg m.c., a doustnie 1-4 µg/kg m.c., zaś dobór preparatu zależy m.in. od celu sedacji czy równocześnie stosowanych leków. [226,227] Deksmedetomidyna stanowi obiecującą alternatywę dla midazolamu czy chloralhydratu w populacji pacjentów pediatrycznych. Należy jednak brać pod uwagę różnice w farmakokinetyce leku w zależności od wieku i uwzględniać je dobierając optymalny schemat dawkowania u najmłodszych pacjentów.

1.5.7.2. Pacjenci geriatryczni

Dużym wyzwaniem terapeutycznym ostatnich lat jest populacja pacjentów starszych. W naszym społeczeństwie, w wyniku znacznej poprawy warunków sanitarno-epidemiologicznych oraz ogromnego postępu w medycynie, szybko przybywa osób powyżej 65 roku życia. Zachodzące z wiekiem zmiany w organizmie wpływają zarówno na codzienne funkcjonowanie osób starszych, jak również na farmakokinetykę i farmakodynamikę stosowanych leków. Współtowarzyszące choroby, wielolekowość czy polipragmatyzja są kolejnymi czynnikami, które mają wpływ na przebieg leczenia. Znieczulenie ogólne oraz sedacja pacjentów geriatrycznych, w porównaniu do osób młodszych, związane są z większym ryzykiem działań niepożądanych oraz wyższą śmiertelnością okołoperacyjną. Sam wiek nie jest czynnikiem ryzyka, jednak współistniejące choroby, ogólny stan pacjenta i wielolekowość już tak. [228]

Pooperacyjne zaburzenia funkcji poznawczych (ang. *postoperative cognitive dysfunction*, POCD) są często występującym zespołem objawów, do których należą m.in.

zaburzenia pamięci, orientacji, percepcji, uwagi, mowy czy abstrakcyjnego myślenia. Dowiedziano, że ryzyko wystąpienia POCD jest zależne m.in. od wieku, czasu trwania i rodzaju prowadzonej operacji czy zaburzeń snu, dlatego szczególnie narażona jest na nie populacja pacjentów geriatrycznych. Zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych w czasie operacji jest kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko POCD. Wykazano, że 12-godzinny wlew dożylny 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h deksmedetomidyny zmniejsza poziom cytokin, odpowiedź na stres oraz w konsekwencji również ilość incydentów POCD u pacjentów starszych, bez ciężkich przypadków działań niepożądanych, związanych z pracą układu sercowo-naczyniowego. [229] Pozytywny wpływ na funkcje kognitywne prawdopodobnie wynika również m.in. z możliwości zmniejszenia uszkodzeń komórek nerwowych, spowodowanych przez stres oksydacyjny w błonie komórkowej mitochondriów. [230] Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych jest stosowanie w czasie znieczulenia anestetyków wziewnych np. sewofluranu. Deksmedetomidyna zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń u pacjentów starszych po operacjach nowotworów przełyku, w porównaniu z grupą otrzymującą midazolam i sewofluran. [231] Ocena funkcji kognitywnych 4 tygodnie po opuszczeniu przez pacjenta oddziału intensywnej terapii, wskazuje natomiast na mniejsze zaburzenia po stosowaniu propofolu niż deksmedetomidyny. [232]

Pooperacyjne majaczenie jest w populacji pacjentów geriatrycznych istotnym problemem klinicznym, bowiem jego ryzyko rośnie m.in. wraz z wiekiem. W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym wzięło udział 700 pacjentów, którzy zostali przyjęci na oddział intensywnej terapii po operacjach niekardiochirurgicznych. Połowa badanej grupy otrzymywała w czasie pobytu na oddziale 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h deksmedetomidyny we wlewie trwającym maksymalnie 24 godziny. Około 2,5 razy mniej przypadków pooperacyjnego majaczenia w ciągu 7 dni od przeprowadzenia operacji odnotowano wśród pacjentów z grupy badanej niż w grupie otrzymującej placebo. Jednocześnie nie zaobserwowano różnic w ilości incydentów rzadkoskurczu lub niedociśnienia, z jednocześnie rzadszym występowaniem częstoskurczu oraz nadciśnienia. Badacze uznali, że niska dawka deksmedetomidyny jest bezpieczna i stanowi skuteczną prewencję delirium u pacjentów starszych. [233] Również podanie substancji w czasie znieczulenia w formie ciągłego wlewu w dawce 0,2–0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h zmniejsza ryzyko pooperacyj-

nego delirium u pacjentów starszych, także tych ze zdiagnozowanym łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych. [234] Lee i współpracownicy [235] zaobserwowali mniej incydentów majaczenia u osób, które otrzymywały wlew deksmedetomidyny w czasie trwania całego znieczulenia niż u osób, które otrzymały pojedynczą dawkę 15 minut przed końcem znieczulenia. Dodatkowo zauważono, że α_2 -agonista – bez względu na czas podania – powoduje mniej zaostrzony przebieg majaczenia, jeżeli ono już wystąpi, w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu klinicznym, przeprowadzonym wśród 505 starszych pacjentów kardiochirurgicznych, oceniono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania deksmedetomidyny w dawce 0,24-0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h, porównując ją z placebo. Terapię stosowano od momentu przywrócenia krążenia sercowo-płucnego do 24 godzin od operacji. U osób otrzymujących deksmedetomidynę odnotowano niższą śmiertelność oraz mniejszą ilość incydentów delirium i udarów mózgu. [236]

Deksmedetomidyna stosowana jest jako adiuwant znieczulenia ogólnego, m.in. w połączeniu z sewofluranem czy propofolem, również w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pooperacyjnego pobudzenia. Taka politerapia pozwala na bardziej łagodne i płynne wybudzenie ze znieczulenia (z ang. *smooth emergence from anaesthesia*). [237] Zastosowanie deksmedetomidyny w premedykacji (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.) wpływa na mniejsze zużycie propofolu wykorzystywanego do wywołania sedacji po wykonaniu blokady centralnej. Politerapia pozwala na stosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków niż w monoterapii, co pozwala ograniczyć ryzyko działań niepożądanych, które jest wysokie zwłaszcza u pacjentów w ciężkim stanie np. ze schyłkową niewydolnością nerek. [238]

Zastosowanie deksmedetomidyny w okresie pooperacyjnym, oprócz wywołania sedacji, ma na celu również analgezę. W pilotażowym badaniu wykazano, że łączne podanie deksmedetomidyny i morfiny, w czasie 72 godzin od zakończenia operacji przeprowadzonej na otwartej jamie brzusznej, powoduje mniejsze zużycie opioidu oraz nasilenie bólu w okresie 48 godzin od operacji, a także lepszą subiektywną oceną jakości snu niż u osób otrzymujących jedynie opioid. Nie zauważono różnic w ilości działań niepożądanych oraz 30-dniowej śmiertelności w porównaniu z grupą, która otrzymywała tylko morfinę. [239] Jakość snu oceniana była również w pilotażowym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów starszych, przebywających na oddziale intensywnej terapii po operacjach niekardiochirurgicznych i nie wymagających wentylacji mechanicznej. U osób otrzymujących przez 15 godzin w ciągłym wlewie 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h deksmedetomidyny

odnotowano wydłużenie fazy snu N2 przy skróceniu N1 (faza 2 i 1 snu NREM), wydłużenie całkowitego czasu snu, polepszeniem jego jakości oraz wyższą ocenę subiektywną jakości snu niż u pacjentów otrzymujących placebo. [240]

Dobrze poznane są krótkoterminowe efekty działania deksmedetomidyny odnotowywane podczas pobytu w szpitalu i oceniane najczęściej do 30 dni od zastosowania leku, brakuje natomiast analiz odległych. Zhang i współpracownicy [241] przeprowadzili badanie, w którym oceniano funkcje kognitywne, jakość życia czy śmiertelność po 6 i 12 miesiącach oraz 2 i 3 latach od pobytu na oddziale intensywnej terapii. Porównano oceniane parametry w grupie pacjentów, która podczas pobytu na OIT otrzymywała niskie dawki deksmedetomidyny (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg m.c./h}$) i w grupie osób, u których w terapii nie zastosowano tej substancji. Podanie niskich dawek deksmedetomidyny wpłynęło na polepszenie funkcji poznawczych oraz jakości życia w okresie 3-letnim, a także większy odsetek przeżyć w ciągu 2 pierwszych lat od operacji, przy czym w ocenie dokonanej po 3 latach nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami.

Znieczulenie miejscowe jest preferowaną formą anestezji u pacjentów starszych, bowiem wymaga m.in. mniejszego zużycia opioidów, które zwiększają ryzyko poopercyjnego majaczenia. Z drugiej strony pacjenci częściej odczuwają lęk lub dyskomfort w okresie okołoperacyjnym, gdzie bardzo istotna staje się odpowiednia sedacja. Ze względu na stosowanie anestezji regionalnej tak często, jak to jest tylko możliwe, w piśmiennictwie naukowym znajdują się doniesienia o próbach wywołania adekwatnej sedacji okołoperacyjnej poprzez różne leki np. propofol. Coraz częściej w tym celu podaje się deksmedetomidynę. W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej sedacji z zastosowaniem propofolu lub deksmedetomidyny podczas blokady nerwów obwodowych w operacjach ortopedycznych wykazano, że podanie tej drugiej wiązało się z mniejszym ryzykiem poopercyjnego majaczenia oraz POCD, przy jednoczesnym braku różnic w skuteczności obu preparatów. [242] Ważne jest zwrócenie uwagi na wysokości dawek substancji podawanej w tej populacji pacjentów. Ko i współpracownicy [243] wykazali, że 0,29-0,86 $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}$ α_2 -agonisty jest skuteczną dawką inicjującą, która poprzedza wlew o szybkości 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg m.c./h}$. Badacze zwrócili jednak uwagę, że stosowanie dawek powyżej 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}$ było związane z wystąpieniem większej ilości incydentów sercowo-naczyniowych. Autorzy uznali, że takie dawki mogą prowadzić do

niestabilności hemodynamicznej. Populacja pacjentów geriatrycznych jest bardzo niejednorodna, także pod względem wieku, na co zwrócili uwagę inni badacze. Wykazali oni, że odpowiednią sedację w trakcie blokady nerwów obwodowych u 50% badanych można osiągnąć po podaniu dwóch różnych dawek tj. 0,57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. u osób w wieku 65-74 lat oraz 0,38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w grupie wiekowej 75-85 lat. Badanie wskazuje na konieczność redukcji dawek wraz z wiekiem pacjentów. [244]

Dawka anestetyku zastosowanego podczas wykonywania blokady centralnej ma wpływ zarówno na czas trwania blokady, jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W niektórych rodzajach operacji, np. przezcewkowej resekcji prostaty, ważne jest unikanie działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, bowiem do operacji kwalifikowani są najczęściej starsi pacjenci z różnymi chorobami współistniejącymi. Zmniejszenie dawek środków znieczulenia miejscowego (np. bupiwakainy) pozwala zredukować ryzyko zaburzeń hemodynamicznych, jednak zmniejsza także poziom blokady oraz skraca czas jej trwania. W celu minimalizacji dawek środków znieczulenia miejscowego, przy jednoczesnym zachowaniu poziomu i czasu trwania znieczulenia, stosuje się adiuwanty np. deksmedetomidynę. Dooponowe podanie mieszaniny 3 μg deksmedetomidyny i 6 mg bupiwakainy powoduje szybszy początek oraz dłuższy czas trwania blokady, przy podobnym jej poziomie, w porównaniu z grupą otrzymującą bupiwakainę z 0,9% chlorkiem sodu. Jednocześnie obserwuje się mniejsze odczuwanie bólu w okresie pooperacyjnym. [245]

Deksmedetomidyna jest stosowana w leczeniu pacjentów geriatrycznych, zarówno w monoterapii, jak i jako adiuwant znieczulenia lub sedacji. Na podstawie obecnych badań można uznać, że bardziej bezpieczne w tej grupie pacjentów, bowiem związane z małym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, okazują się niższe dawki leku – zarówno indukcyjne (w większości cytowanych badań do 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.), jak i stosowane w czasie trwania wlewów dożylnych (do 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h). Nadal jest jednak stosunkowo mało opublikowanych wyników randomizowanych badań klinicznych oraz meta-analiz dotyczących stosowania deksmedetomidyny w grupie pacjentów starszych, co uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów geriatrycznych.

1.5.7.3. Pacjenci onkologiczni

Deksmedetomidyna znalazła zastosowanie u pacjentów onkologicznych w tych samych wskazaniach co w innych populacjach pacjentów chirurgicznych oraz przebywających na oddziałach intensywnej terapii. Stanowi adiuwant do znieczulenia miejscowego, gdzie wykazuje działanie przeciwbólowe, zmniejsza zapotrzebowanie na środki analgetyczne oraz wydłuża czas od zakończenia operacji do pierwszego ich podania. Deksmetomidyna podawana jest zarówno zewnątrzoponowo [246] jak i podpajęczynówkowo w czasie operacji w obrębie jamy brzusznej. [247] Łącznie z bupiwakainą stosuje się ją dootrzewnowo w czasie zabiegów laparoskopowych raka jelita grubego [248] lub do wykonania blokady przykręgowej podczas operacji resekcji raka piersi. [249] Włączenie deksmedetomidyny do znieczulenia ogólnego pozwala zredukować zużycie środków anestetycznych i analgetycznych, ustabilizować hemodynamikę oraz szybciej wybudzić pacjenta ze znieczulenia, [250] dodatkowo wykazuje działanie ochronne na mózg oraz serce. [251] Polepsza natlenowanie i pracę mechaniczną płuc, które są istotnymi czynnikami podczas operacji tego narządu. [252]

W wielu chorobach nowotworowych główną metodą leczenia jest operacyjne usunięcie guza. Przeprowadzenie operacji chirurgicznej wiąże się z hamowaniem układu odpornościowego i nasileniem stanów zapalnych, czy zmianą odpowiedzi neuroendokrynej. Zmiany te mogą prowadzić do powstania korzystnego do proliferacji resztkowych komórek nowotworowych mikrośrodowiska oraz tworzenia pooperacyjnych przerzutów. W czasie operacji istnieje większe ryzyko dostania się komórek nowotworowych do krwioobiegu, zwiększa się poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) i naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF) oraz czynników prozapalnych, które sprzyjają rozwojowi przerzutów. Odpowiedni dobór środków znieczulających oraz innych leków stosowanych w okresie okołoperacyjnym jest bardzo ważne, również w populacji pacjentów onkologicznych. [253]

Istotnym czynnikiem rozwoju pooperacyjnych przerzutów jest stan zapalny. Deksmetomidyna zmniejsza poziom prozapalnych cytokin. Wykazano, że u zwierząt z rakiem jajnika spadek poziomu interleukiny 2 i TNF- α oraz hamowanie szlaku sygnało-

wego p38MAPK/NF- κ B skutkowało mniejszym rozwojem guza. [254] Hamowanie okołoperacyjnego stanu zapalnego u pacjentów po resekcji żołądka wpływa na lepsze prognozy przeżycia. Jako najbardziej istotne czynniki w tym procesie wymieniono: IL-1 β , IL-6, TNF- α , jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i CRP, których poziom mierzony w okresie 24h od zakończenia operacji był niższy u pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę w czasie zabiegu. [255] Ciągła infuzja 0,2 μ g/kg m.c./h deksmedetomidyny w czasie operacji usunięcia guza złośliwego odbytnicy również wpływa na zmniejszenie poziomów zapalnych mediatorów w okresie pooperacyjnym, a także mniejsze zużycie opioidów. [256]

Doniesienia naukowe o promowaniu wzrostu niektórych guzów nowotworowych przez deksmedetomidynę wskazują na konieczność prowadzeniem badań klinicznych nad bezpieczeństwem jej stosowania w różnych grupach pacjentów onkologicznych. Podejrzewa się, że mechanizm działania oparty jest o receptory α_2 -adrenergiczne. Według badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z rakiem płuc, u osób, które otrzymywały przed i w trakcie operacji α_2 -agonistę, notuje się wyższe poziomy monocytowych mieloidealnych komórek supresyjnych (ang. *monocytic myeloid-derived suppressor cells*, M-MDSC). Komórki te związane są z patologiczną aktywacją monocytów i zaobserwowano, że ich kumulacja po operacji resekcji guza związana była z pooperacyjnymi wznowami i rozwojem przerzutów. M-MDSC są również bardziej skuteczne w hamowaniu proliferacji komórek T i wytwarzaniu czynnika proangiogenego VEGF. Wzrost poziomów M-MDSC skorelowano z wyższą ekspresją α_2 -AR, co potwierdza udział tego receptora w promowaniu rozwoju nowotworów. Ta sama grupa badaczy zaobserwowała, że u myszy również wzrósł poziom M-MDSC oraz liczba przerzutów w płucach po zastosowaniu deksmedetomidyny. [257] Cata i współpracownicy [258] dowodzą, że zastosowanie α_2 -agonisty podczas operacji resekcji raka niedrobnokomórkowego płuc (ang. *non-small cells lung cancer*, NSCLC) wiąże się z mniejszym pooperacyjnym przeżyciem pacjentów w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały tego związku. Badania *in vitro* i *in vivo* nad bezpieczeństwem stosowania anestetyków w czasie operacji usunięcia raka jelita grubego dowodzą, że deksmedetomidyna nie wpływa na zdolność migracji komórek nowotworowych, podczas gdy propofol zmniejsza migrację komórek, dlatego uznano, że deksmedetomidyna jest względnie bezpieczną substancją podczas resekcji guza raka jelita grubego. [259]

1.5.8. Inne

Ze względu na duże zainteresowanie deksmedetomidyną w ostatnich latach, istnieją również doniesienia o jej zastosowaniu w innych przypadkach np. w badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazano korzystny wpływ deksmedetomidyny na mózg podczas leczenia jego uszkodzeń spowodowanych wstrząsem wywołanym endotoksynami. [260] Wielokrotne podanie szczurom 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. substancji zmniejszyło objawy stresu pourazowego tzn. łagodziło zachowania podobne do lęku i upośledzenie funkcji poznawczych. [261] W badaniu z udziałem ochotników wykazano, że deksmedetomidyna w połączeniu z buspironem obniża próg drgawkowy w czasie indukowanej hipotermii u pacjentów po udarze mózgu i może być stosowana u oddychających samodzielnie osób, bowiem nie powoduje depresji oddechowej. [262]

Niedociśnienie wywołane deksmedetomidyną w wielu przypadkach uważane jest za niepożądane działanie substancji. Z drugiej jednak strony istnieją takie procedury medyczne, w czasie których obniżanie ciśnienia jest zalecane. Jednym z zabiegów, w czasie którego stosuje się kontrolowaną hipotensję, jest wykonanie plastyki nosa, gdzie w celu obniżenia ciśnienia krwi podaje się m.in. siarczan magnezu. W badaniu porównującym skuteczność siarczanu magnezu i deksmedetomidyny wykazano, że lepszą kontrolę hipotensji oraz bardziej zadowalający obraz operowanego pola zapewnia α_2 -agonista. Podanie deksmedetomidyny wiązało się jednak również z większym ryzykiem bradykardii oraz przedłużonej sedacji. [263] W porównaniu z esmololem, deksmedetomidyna zapewniła lepszą stabilność hemodynamiczną, zmniejszone krwawienie oraz zapotrzebowanie na środki przeciwbólowe i wziewne anestetyki, podczas operacji lędźwiowego odcinka kręgosłupa. [264] W endoskopowej operacji kręgosłupa wykorzystanie jako adiuwantu remifentanylu lub deksmedetomidyny do anestezji prowadzonej propofolem, pozwala na zapewnienie odpowiednich warunków w czasie zabiegu oraz kontrolowaną anestezję. Pacjenci szybciej wybudzali się po remifentanylu niż po deksmedetomidynie. [265]

Istnieją opisy przypadków podania deksmedetomidyny w ramach opieki paliatywnej. Podskórna, ciągła podaż substancji u pacjentki z zaawansowanym rakiem szyjki macicy ze współistniejącym ciężkim do zniesienia bólem miednicy pozwoliła na lekką sedację, w czasie której zachowano kontakt z pacjentką a ból i majaczenie ustąpiły. [266]

Zaobserwowano również skuteczność deksmedetomidyny w trakcie procedury odstawienia pacjenta od wentylacji mechanicznej, gdzie lek zapewniał lekką sedację, niezbędną do kontroli trudnego do pokonania stresu związanego z umieraniem. [267] U dzieci w ostatnim okresie życia, u których mimo zwiększania dawek opioidów nie zauważono mniejszego odczuwania bólu, deksmedetomidyna również zapewniała skuteczną analgezję oraz poskutkowała podaniem mniejszej ilości równoważników morfiny. [268]

1.6. Działania niepożądane

W charakterystyce produktu leczniczego Dexdor[®], rzadkoskurcz, niedociśnienie oraz nadciśnienie wskazane są jako działania niepożądane występujące bardzo często, czyli u co najmniej jednej na 10 osób przyjmujących preparat. Wynikają one z mechanizmu działania substancji. Nadciśnienie najczęściej występuje po podaniu dawek nasycających, dlatego są one odradzane przez producenta. [2]

Niedociśnienie występuje nawet u 42% leczonych deksmedetomidyną pacjentów i jest częściej odnotowywane wśród osób otrzymujących dawki nasycające oraz dawki wyższe niż 0,7 µg/kg m.c./h. [269] Wprowadzenie przez Gerlach oraz współpracowników protokołu dawkowania deksmedetomidyny, według którego dawki mogą być zwiększane nie częściej niż co 30 minut, spowodowało mniej incydentów hipotensji, nawet podczas stosowania wysokich dawek leku. Zmiany czasu podania deksmedetomidyny nie miały wpływu na ilość odnotowanych rzadkoskurczów. [270] Jako czynniki, które zwiększają ryzyko wystąpienia niedociśnienia u osób leczonych deksmedetomidyną, wskazano: średnie ciśnienie tętnicze (ang. *mean arteria pressure*, MAP) poniżej 70 mmHg przed rozpoczęciem infuzji, chorobę wieńcową oraz wyższe wartości skali APACHE II (oceniającej wydolność wielonarządową, ang. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), dlatego zaleca się ostrożne stosowanie substancji u osób z niskim wyjściowym MAP oraz współistniejącymi chorobami (np. niewydolnością mięśnia sercowego, chorobą wieńcową). U 42,8% badanych pacjentów rozwinęła się hipotensja, z czego 87% wymagało interwencji medycznej. U większości osób wystarczające okazało się zmniejszenie dawki deksmedetomidyny, podaż płynów lub zaprzestanie podawania leku. [271] Opisano przypadki rzadkoskurczu z następczym zatrzymaniem akcji

serca oraz asystolią, które wystąpiły przy podaży substancji w dawce 0,2-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h. Autorzy wnioskują, że wystąpienie niepożądanych działań ze strony układu sercowo-naczyniowego niekoniecznie musi być związane z podwyższonym stężeniem substancji w osoczu, [272-274] jak wcześniej uważano, czyli po przekroczeniu stężenia 1,2 ng/ml. [275] Bharati oraz współpracownicy [276] opisali 6 przypadków zatrzymania akcji serca po zastosowaniu deksmedetomidyny w politerapii z propofolem i fentanylem. Autorzy wskazali, że wiek, występowanie chorób kardiologicznych oraz ryzyko powikłań sercowych, są czynnikami zwiększającymi możliwość pojawienia się działań niepożądanych po deksmedetomidynie. Podanie pacjentowi leku w dawce 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w celu uspokojenia przed wykonaniem rezonansu magnetycznego spowodowało zgłoszenie po ok. 8 minutach silnego bólu głowy. Pacjent miał znacznie podniesione ciśnienie tętnicze krwi oraz spowolnioną akcję serca, a wartości odnotowanych parametrów wskazywały na nadciśnienie i bradykardię. Podejrzewa się, że tak silna reakcja wywołana była przez nadmierną obwodową odpowiedź na podanie substancji. Pacjent cierpiał na ostre poprzeczne zapalenie rdzenia, które mogło spowodować zahamowanie odruchów z rdzenia kręgowego i przyczynić się do wystąpienia działań niepożądanych. [277]

Sichrovsky wraz ze współpracownikami [278] opublikowali informację o wywołaniu przez deksmedetomidynę wstrząsu kardiogennego opornego na leczenie, jednak inna grupa badaczy stwierdza brak jednoznacznego powiązania stosowania substancji z wystąpieniem wstrząsu u tego pacjenta. [279]

W badaniu przeprowadzonym w populacji pediatrycznej odnotowano więcej działań niepożądanych u dzieci, które otrzymały wyższe dawki skumulowane leku ($\geq 8,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c.) niż u dzieci, które otrzymały łącznie mniej niż 8,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., a sam wlew trwał krócej niż w pierwszej badanej grupie. Zaobserwowane, częstsze w przypadku wyższych dawek leku, działania niepożądane obejmowały przede wszystkim niedociśnienie oraz zaburzenia neurologiczne, tj. pobudzenie czy nerwowość. W pierwszej grupie odnotowano również przypadek bezdechu oraz nadciśnienia. Liczba incydentów rzadkoskurczu była taka sama w obydwu grupach. [280] Bradykardia częściej występowała wśród otrzymujących deksmedetomidynę po operacji wrodzonych wad serca niemowląt z trisomią 21 (zespół Downa) niż wśród rówieśników bez współistniejącego zespołu. [281] Rzadkoskurcz wystąpił także u 2 dzieci, które z powodu poważnego urazu mózgu zostały wprowadzone w stan hipotermii. Podawano im deksmedetomidynę w celu wywołania

sedacji oraz ochrony komórek nerwowych. Ciśnienie śródczaszkowe nie uległo zmianie. [282] Zarówno hipotermia jak i rzadkoskurcz wystąpiły po podaniu deksmedetomidyny 3-dniowemu noworodkowi. Podanie atropiny nie zwiększyło częstotliwości akcji serca, jedynie podwyższenie temperatury w otoczeniu noworodka miało na to wpływ. Autorzy zwrócili uwagę na potrzebę kontroli temperatury środowiska, w którym przebywają noworodki otrzymujące deksmedetomidynę. [283] U 5-miesięcznego niemowlęcia zaobserwowano blok serca drugiego stopnia zarówno po podaniu pojedynczej dawki 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. donosowo, jak i 11 dni później po 1,5 godz. od rozpoczęcia wlewu (0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h). W obydwu przypadkach nie była konieczna interwencja, blok ustąpił samoistnie – w drugim przypadku po bezzwłocznym zaprzestaniu podaży leku. [284]

W piśmiennictwie naukowym pojawiają się pojedyncze opisy przypadków wielomocz. Czas zwiększonego wydalania moczu odnotowano w różnym momencie od rozpoczęcia ciągłej dożylniej infuzji substancji (1 lub 9 godzin). [285,286] Jako działania niepożądane wskazuje się również: zaburzenia glikemii, suchość w jamie ustnej, nudności i wymioty; które są rzadko raportowane wśród badanych populacji. [2]

Do 2011 roku, zgodnie ze wskazaniami, deksmedetomidyna mogła być stosowana nie dłużej niż 24 godziny. Wskazania rejestracyjne dla preparatów zawierających tę substancję na terenie krajów Unii Europejskiej dopuszczają możliwość podawania substancji w formie dożylniej infuzji do 14 dni. Opublikowano doniesienia o przypadkach zespołów odstawiennych po zaprzestaniu długotrwałej terapii deksmedetomidyną (w dawkach 0,7-1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h) u niezaintubowanych pacjentów. U 2 pacjentów zaobserwowano nadciśnienie, częstoskurcz, pobudzenie, zmieszanie oraz rozszerzenie źrenic, które wystąpiły w przeciągu 6 godz. od zakończenia podaży substancji. Wlew trwał 144 i 168 godzin i zarówno w jego trakcie, jak i po zakończeniu pacjenci nie otrzymywali opioidów oraz benzodiazepin. Objawy zostały określone jako syndrom hiper-sympatyczny. Pacjentom podawano doustnie klonidynę w dawce 0,1 lub 0,2 mg co 8 godz. przez 4-6 dni. Już w pierwszej dobie od rozpoczęcia kuracji zauważono poprawę stanu pacjentów. [287] Zwrócono uwagę na konieczność powolnej redukcji dawek deksmedetomidyny, zwłaszcza u pacjentów otrzymującym lek dłużej niż 7 dni. Stopniowe zmniejszanie powinno następować w przedziale 48, a nie 8 godzin. [288]

W piśmiennictwie naukowym opisano więcej przypadków zespołów odstawiennych w populacji pediatrycznej niż osób dorosłych. Shutes i współpracownicy [289] ocenili efekt hemodynamiczny i działanie uzależniające deksmedetomidyny w grupie 382 osób poniżej 18 roku życia. Lek podawano w formie wlewu trwającego dłużej niż 24 godziny, bez jednoczesnego podawania innych substancji sedatywnych. Pacjenci byli wentylowani nieinwazyjnie, z wykorzystaniem techniki NPPV (ang. *noninvasive positive pressure ventilation*), a substancja podawana była w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./h (0,6–1,2) w czasie 45 godzin (34–66). Zespół objawów z odstawienia odnotowano u 19 osób (5%), przy czym w każdym przypadku dotyczyło to wlewu trwającego dłużej niż 48 godzin. Incydenty wskazujące na zespół odstawienny (nadciśnienie, tachykardia, pobudzenie, drżenie) w grupie, gdzie nagle przerwano podaż substancji, występowały tak samo często jak w grupie, w której stopniowo zmniejszano dawkowanie. Wśród osób otrzymujących deksmedetomidynę dłużej niż 96 godzin, mniej objawów z odstawienia odnotowano w grupie, w której deksmedetomidyna została zastąpiona doustną klonidyną niż u osób, u których nagle przerwano podawanie leku lub stopniowo zmniejszano jego dawki. Analiza wielowymiarowa uwzględniająca m.in. wiek pacjenta, pokazała, że ryzyko pojawienia się objawów odstawiennych u dzieci rośnie o 30% dla wzrostu skumulowanej dawki o każde 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. Określono, że dawka skumulowana wynosząca więcej niż 107 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. wiąże się z większym ryzykiem pojawienia się objawów odstawiennych. W badanej grupie zespół odstawienny wystąpił u 35% dzieci, jednak wszystkie otrzymywały jednocześnie opioidy i zauważono, że ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia rośnie również wraz z długością trwania podaży opioidów. Najczęściej odnotowywanymi objawami były: pobudzenie, gorączka i wymioty. [290] W grupie niemowląt po operacjach kardiochirurgicznych dawka skumulowana została wskazana, podobnie jak w poprzednich badaniach, jako czynniki ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych. U 6,3% niemowląt wystąpiły objawy odstawienne, z czego u 88,9% podaż deksmedetomidyny została zakończona bez stopniowego zmniejszania dawek (nagle przerwanie). [291] W grupie 62 dzieci w wieku 0,3–211,7 miesięcy objawy t.j. częstoskurcz, przemijające nadciśnienie oraz pobudzenie wystąpiły odpowiednio u 27%, 35% i 27% badanych, którym deksmedetomidynę podawano w czasie 5,8 dni (4–26). Zauważono, że tachykardia występowała częściej wśród dzieci powyżej 1 roku życia niż niemowląt (61 vs 8%, $p < 0,001$) oraz u osób, u których infuzję zakończono nagle (42 vs 14%, $p = 0,045$). [292]

U 4-letniej dziewczynki 12 godzin po zakończeniu wlewu deksmedetomidyny (trwającego łącznie 10 dni, z czego ostatnie 24 godziny dawki substancji były zmniejszane) pojawił się napadowy częstoskurcz nadkomorowy (ang. *paroxysmal supraventricular tachycardia*, PSVT) z odnotowaną ilością 220 uderzeń serca na minutę. Jest to pierwszy opisany przypadek tego typu zaburzenia pracy serca po zastosowaniu α_2 -agonisty. [293]

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi deksmedetomidyny są zaburzenia hemodynamiczne w postaci niedociśnienia i rzadkoskurczu. [294] U wielu pacjentów wystarczające okazuje się podanie płynów, zmniejszenie dawki leku lub jego odstawienie. Jeżeli stan pacjenta wymaga zastosowania katecholamin, odnotowuje się ich skuteczność. Zaburzenia hemodynamiczne wywołane lekiem są zatem odwracalnym stanem. [271] W ChPL Dexdor[®] zwrócono uwagę na konieczność ciągłego monitorowania pracy serca u osób leczonych deksmedetomidyną, co pozwala na szybką reakcję i zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. [2] Monitorowanie jest konieczne również w czasie odstawiania substancji oraz po zakończeniu jej podawania. Obserwuje się objawy wynikające z zaprzestania stosowania α_2 -agonisty tj.: nadciśnienie, częstoskurcz, pobudzenie, drżenia, wymioty, splątanie. Więcej opisanych przypadków dotyczy dzieci, u których zauważono zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu objawów z odstawienia m.in. wraz ze zwiększającą się dawką skumulowaną związku, długością trwania infuzji czy jednocześnie stosowanymi opioidami. Mając na uwadze liczbę opisanych badań nt. długotrwałego stosowania substancji, ilość doniesień o zespole w wyniku odstawienia deksmedetomidyny jest niewielka. Istnieje jednak potrzeba opracowania procedur zakończenia stosowania deksmedetomidyny dla różnych grup pacjentów. [287-293]

1.7. Interakcje lekowe

Deksmedetomidyna działa synergistycznie ze związkami o działaniu znieczulającym, uspokajającym, obniżającym ciśnienie oraz przeciwbólowym. Włączenie leku do różnych terapii pozwala na stosowanie mniejszych dawek jednocześnie stosowanych preparatów przy zachowaniu pożądanego efektu farmakologicznego.

Podanie deksmedetomidyny w czasie znieczulenia ogólnego pozwala na redukcję okołooperacyjnego zużycia opioidów oraz intensywności pooperacyjnego bólu [128],

a także wydłuża czas bez odczuwania bólu po operacji [121], co potwierdza synergizm działania analgetycznego z opioidami. Działanie obserwowane jest zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci [207], a także wśród pacjentów otyłych [159]. Oprócz redukcji dawek opioidów obserwuje się także mniej działań niepożądanych wynikających z ich stosowania. [166] Już stosowanie pooperacyjnie 0,15 µg/kg m.c./h deksmedetomidyny redukuje dawkę podanego sufentanylu podczas kontrolowanej przez pacjenta analgezji. Podana dawka nie wykazuje jeszcze efektu sedacyjnego i uważana jest za subterapeutyczną, jednak wyniki badań wskazują, że efekt synergistyczny występuje już dla dawek niższych od terapeutycznych. [295] Deksmetomidyna działa synergistycznie z ulinastatyną. Podanie mieszaniny związków u osób leczonych winkrystyną skutecznie zmniejsza odczucia bólowe wywołane obwodową neuropatią. [296] Deksmetomidyna wzmacnia i wydłuża analgetyczne działanie tlenu azotu stosowanego głównie podczas zabiegów stomatologicznych. [297] Dootrzewnowe podanie myszom 10 mg/kg m.c. efedryny i 15 µg/kg m.c. deksmedetomidyny spowodowało wzmocnienie i wydłużenie działania przeciwbólowego w porównaniu z efektem obserwowanym po podaniu jedynie deksmedetomidyny. Efedryna zmniejszyła także uspokajające działanie deksmedetomidyny. [298]

W politerapii z zastosowaniem deksmedetomidyny mniejsza jest również potrzeba ordynowania leków znieczulających. Szacuje się, że w czasie operacji kręgosłupa, w których adiuwantem jest deksmedetomidyna, zużycie propofolu jest mniejsze o 214,47 mg (175,78-253,16; 95% CI, $p < 0,001$), zaś ekwiwalentów morfiny o 2,69 mg (2,33-3,05; 95% CI, $p < 0,001$). W okresie pooperacyjnym podaż ekwiwalentów morfiny jest mniejsza o 4,36 mg (1,79–6,93; 95% CI, $p < 0,001$). [122] Podanie zewnątrzoponowo deksmedetomidyny pozwala na zmniejszenie dawki propofolu podanego podczas całkowicie dożyłnej anestezji (ang. *total intravenous anaesthesia*, TIVA). [299] Domięśniowe podanie 1 µg/kg m.c. deksmedetomidyny godzinę przed indukcją znieczulenia pozwoliło na około dwukrotne zmniejszenie dawek propofolu oraz ketaminy w czasie indukcji oraz propofolu podczas znieczulenia. [300] Dożylna podaż deksmedetomidyny w czasie znieczulenia izofluranem pozwala na mniejsze zużycie anestetyku wziewnego w celu wywołania takiego samego poziomu anestezji jak w grupie kontrolnej, która otrzymuje izofluran. Efekt zależny jest od podanej dawki deksmedetomidyny, a izofluran nie wpływa na farmakokinetkę związku. [301] Łączna, podana dawka sewofluranu jest niższa u osób otrzymujących równocześnie deksmedetomidynę, a efekt zależny jest od dawki. [302]

Deksmedetomidyna pozwala na podanie o 30% niższych dawek tiopentalu, co jest prawdopodobnie efektem interakcji na poziomie PK. U osób, które jednocześnie otrzymywały dwie substancje, klirens oraz objętość dystrybucji były niższe niż u osób otrzymujących jedynie tiopental. Podejrzewa się, że efekt wynika z wywoływanego przez podanie DEX zmniejszonego rzutu serca oraz przepływu krwi przez narządy, co z kolei wpływa na mniejszą dystrybucję tiopentalu. [303]

Deksmedetomidyna, dołączona do terapii bupiwakainą, lewobupiwakainą czy ropiwakainą, wykorzystywanych w znieczuleniu podpajęczynówkowym, przyspiesza pojawienie się i wydłuża czas trwania blokady centralnej. Równocześnie istnieje mniejsza potrzeba podaży środków przeciwbólowych. [137] Podobne działanie obserwowane jest też w populacji pediatrycznej [202], a efekt ten zauważalny jest zarówno po dożylnym, jak i podpajęczynówkowym podaniu deksmedetomidyny. [141] Włączenie α_2 -agonisty w terapię lekami miejscowo znieczulającymi o budowie amidowej podczas wykonywania innych znieczuleń miejscowych np. blokady nerwu splotu ramiennego, również skutkuje szybszym początkiem działania, a także wydłuża czas trwania blokady czuciowej i ruchowej oraz analgezji. [304]

W warunkach *in vitro* zaobserwowano indukcję izoformy CYP3A4 przez deksmedetomidynę, jednak dane literaturowe wskazują na odwrotne działanie związku na ten izoenzym. Przy jednoczesnym podaniu związku z takrolimusem odnotowano 4-krotnie wyższe stężenia takrolimusu we krwi, co wymagało redukcji dawki do 25% wartości początkowej. Około 30-40 godzin po zaprzestaniu wlewu deksmedetomidyny, stężenie takrolimusu w osoczu spadło. Takrolimus jest związkiem metabolizowanym przez CYP3A4, dlatego zaistniała interakcja wskazuje na hamowanie przez deksmedetomidynę aktywności izoformy CYP3A4, co może mieć istotne klinicznie znaczenie ze względu na ilość substancji leczniczych metabolizowanych przy współdziałaniu tej izoformy. [305]

W badaniu przeprowadzonym *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że łączne podanie ksenonu i deksmedetomidyny wywołuje efekt neuroprotekcyny w dawkach, które w monoterapii nie wykazywały tego efektu. [306]

Deksmedetomidyna, ze względu na swój wpływ na układ sercowo-naczyniowy, może wchodzić w interakcje z lekami oddziałującymi na ten układ. Opisano przypadek niemowlęcia, u którego wystąpił rzadkoskurcz podczas terapii deksmedetomidyną oraz

digoksyną. Obydwie substancje charakteryzują się efektem chronotropowym ujemnym, dlatego podejrzewa się synergizm działania, który doprowadził do bradykardii. [307]

Kompetycyjnym antagonistą deksmedetomidyny, który odwraca jej działanie, jest atipamezol. Mimo badań prowadzonych wśród pacjentów i wykazanej skuteczności atipamezolu u ludzi, jest on obecnie zarejestrowany jedynie do stosowania u zwierząt. [308] Deksmetomidyna powoduje zahamowanie wydzielania noradrenaliny (NE), czego skutkiem jest m.in. obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca. Podanie norepinefryny powoduje efekt odwrotny, dlatego podczas terapii deksmedetomidyną istnieje mniejsze ryzyko hipotensji i bradykardii. [309]

IV. Materiały i metody

1. Metodyka badania

1.1. Kwalifikacja pacjentów do badania

W badaniu wzięli udział pacjenci oddziałów intensywnej terapii, którzy w czasie leczenia otrzymywali w formie ciągłego dożylnego wlewu roztwór chlorowodoru dek-smedetomidyny. Stosowano preparat Dexdor[®] (Orion Pharma Poland Sp. z.o.o) o stężeniu substancji wynoszącym 100 µg/ml, który przed zastosowaniem rozcieńczano 0,9% chlorkiem sodu w celu uzyskania roztworów o odpowiednim stężeniu. Do badania kwalifikowano pacjentów z 4 oddziałów:

- Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu;
- Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu;
- Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii;
- Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Otrzymano pozytywne opinie Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na prowadzenie zaproponowanych badań:

- uchwała nr 261/15 z dnia 9.04.2015 r. (załącznik nr 1), uchwała nr 1012/16 z dnia 5.10.2016 r. (załącznik nr 2), uchwała nr 1221/16 z dnia 1.12.2016 r. (załącznik nr 3), uchwała nr 321/18 z dnia 8.03.2018 r. (załącznik nr 4);
- uchwała nr 213/13 z dnia 7.03.2013 r. (załącznik nr 5), uchwała nr 572/16 z dnia 5.05.2016 r. (załącznik nr 6), uchwała nr 324/18 z dnia 8.03.2018 r. (załącznik nr 7);

- uchwała nr 763/16 z dnia 16.06.2016 r. (załącznik nr 8), uchwała nr 323/18 z dnia 8.03.2018 r. (załącznik nr 9);

1.1.1. Kryteria kwalifikacji pacjentów

Pacjenci kwalifikowani byli do badania na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, zgodnie z ustalonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, które uwzględniały również zgodę chorego na udział w badaniu, wg procedur opisanych we wnioskach do komisji bioetycznej. Wykonanie badań genetycznych wymagało wyrażenia zgody przez pacjenta na osobnym formularzu.

1.1.1.1. Pacjenci dorośli

Dla pacjentów 3 oddziałów intensywnej terapii, na których kwalifikowano do badania osoby dorosłe (≥ 18 roku życia), kryteria włączenia i wyłączenia były takie same. W badaniu uczestniczyli chorzy, u których zalecono wlew ciągły dożylny deksmedetomidyny. Z badania wykluczano osoby o udowodnionej nadwrażliwości na deksmedetomidynę oraz u których występowało niedociśnienie i/lub rzadkoskurcz.

1.1.1.2. Pacjenci pediatryczni

Kryteria włączenia do badania:

- niemowlęta i dzieci leczone w oddziale, u których stosowana jest analgosedacja z zastosowaniem deksmedetomidyny we wlewie ciągłym dożylnym;
- przewidywany czas analgosedacji co najmniej 24 godziny.

Kryteria wykluczenia z badania:

- udowodniona nadwrażliwość na deksmedetomidynę;
- przewidywany czas leczenia/przeżycia krótszy niż 24 godziny;

- przewlekłe leczenie z zastosowaniem leków przeciwnadciśnieniowych;
- urazy wielonarządowe i ciężkie urazy czaszkowo-mózgowe;
- leczenie pooperacyjne guzów i innych chorób OUN;
- ciężkie zaburzenia metaboliczne;
- leczenie lekami z grupy benzodiazepin w momencie przyjęcia do OITDz;
- brak zgody na udział w badaniu rodzica lub opiekuna prawnego oraz zgody dzieci powyżej 16 roku życia.

1.2. Protokół badania

Dla każdej badanej populacji przygotowano wzór protokołu badania, zgodnie z informacjami zawartymi w dokumentacji dołączonej do wniosków do Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, który został dostosowany indywidualnie dla każdego oddziału, na którym kwalifikowano pacjentów. Protokoły były modyfikowane po pozytywnym zaopiniowaniu przez wyżej wymienioną komisję proponowanych w nim zmian.

Deksmedetomidyna podawana była zarówno w monoterapii, jak i politerapii. Decyzja o prowadzonym leczeniu podejmowana była na podstawie stanu pacjenta, udowodnionych alergii lekowych oraz przeprowadzonych procedur. Ciągły, dożylny wlew rozpoczynano od dawki 0,7 µg/kg m.c./h (0,8 µg/kg m.c./h – populacja pacjentów pediatrycznych), a następnie kontynuowano w zakresie dawek 0,2-1,4 µg/kg m.c./h. Dawki korygowano w oparciu o stosowane na oddziale procedury, które zostały opisane w dalszej części rozdziału.

W ramach prowadzonych badań, w każdym wymienionym ośrodku, pobierano od pacjentów krew, do próbek zawierających heparynę sodową (Medlab Products), zgodnie z opisaniem w protokole schematem. Próbkę krwi, po dokładnym wymieszaniu, były transportowane do laboratorium znajdującego się w szpitalu, gdzie w wyniku odwirowania (10 min, 3000 obrotów/min) uzyskano osocze, które przenoszono do identycznie opisanych próbek mikrowirówkowych typu Eppendorf. Osocze przechowywano w temperaturze -20°C (maksymalnie do 48 godzin), następnie w temperaturze -70°C do czasu analizy. Schematy próbkowania krwi różniły się pomiędzy 4 oddziałami, jednak we

wszystkich punkty czasowe związane z zakończeniem podaży leku były jednakowe tj. tuż przed zakończeniem wlewu deksmedetomidyny, następnie po 5, 10, 15, 30 minutach oraz 1, 2, 4, 6, 12 (z wyjątkiem populacji pediatrycznej) godzinach po zakończeniu wlewu. Dla tych samych punktów czasowych oraz przed rozpoczęciem podawania leku, odnotowywano wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wszystkich opisanych w protokole parametrów życiowych. Poza punktami czasowymi pobrań próbek krwi, w trakcie badań prowadzono ciągły monitoring i protokolowanie parametrów życiowych, wyników badań laboratoryjnych oraz informacji o stosowanych lekach i zmianach w dawkowaniu chlorowodorku deksmedetomidyny, zgodnie z częstotliwością odnotowaną w dokumentacji pacjenta. Uwzględniono również informację o prowadzonej wentylacji mechanicznej.

W czasie całego badania jednorazowo pobierano pełną krew w celu identyfikacji polimorfizmów genetycznych w ilości 0,5 ml (z wyjątkiem Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, gdzie pobierano 2,0 ml). Krew pobierana była do próbek zawierających wersenian trójpotasu (Sarstedt), następnie dokładnie mieszana w celu zapobiegania powstaniu skrzepów oraz umieszczana w temperaturze -20°C i tak przechowywana do czasu analizy.

1.2.1. Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Deksmedetomidyna podawana była pacjentom w celu wywołania lekkiej sedacji (z ang. *cooperative sedation*) lub jako komponenta politerapii do prowadzenia sedacji głębokiej. Dawki korygowano adekwatnie do skali behawioralnej COMFORT-B oraz pielęgniarskiej interpretacji sedacji (ang. *Nurse Interpretation Sedation Scale*, NISS). W czasie wlewu dawkowanie zmieniano również mając na uwadze parametry hemodynamiczne. Schemat dawkowania przedstawiono na rycinie 2. Lek podawano poprzez pompy infuzyjne strzykawkowe firmy Braun. Na oddziale rutynowo monitorowano ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca (aparatura firmy Philips) oraz parametry związane z wentylacją mechaniczną (model SERVO-i, firma Maquet), o ile była stosowana.

Początkowy protokół badania, stosowany do 01.12.2016 roku, stanowi załącznik nr 10, natomiast protokół stosowany od 01.12.2016 roku - załącznik nr 11. Zmiana schematu pobierania próbek wynikała z przyczyn analitycznych, tj. konieczności pobierania jednorazowo większej ilości krwi - 1,5 ml, podczas gdy w początkowym protokole zadeklarowano objętość 1,0 ml. Jednocześnie, zachowano tę samą, łączną objętość krwi, bezpieczną pod względem jej dopuszczalnej utraty u dzieci. Poza tym, zmodyfikowano punkty czasowe pobierania próbek krwi, z uwagi na trudności w interpretacji wyników dotyczących PK deksmedetomidyny u dzieci, bazujące na pierwszym schemacie. [80]

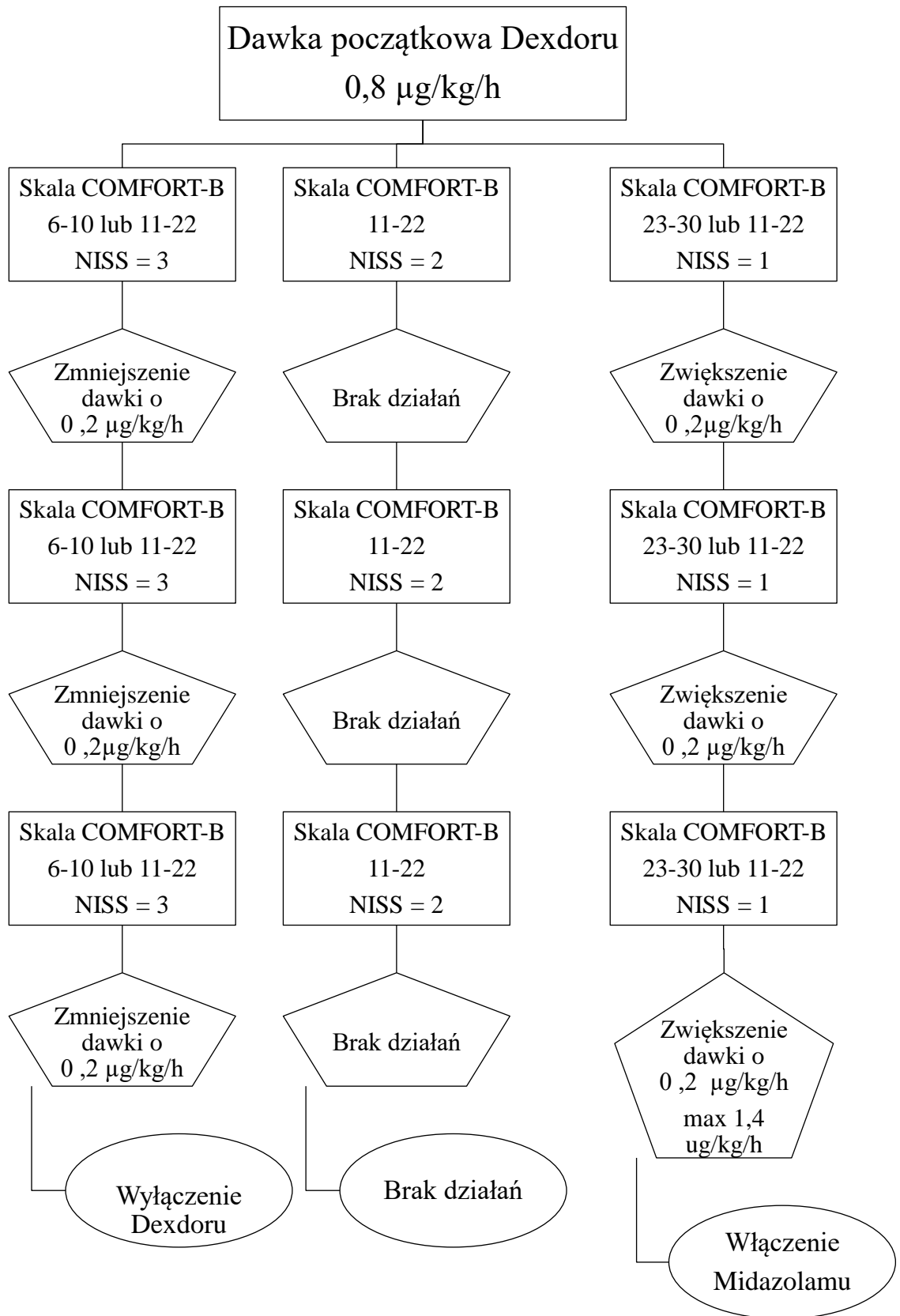
Próbki pełnej krwi w ilości 1,0 ml pobierane były wg schematu:

- przed rozpoczęciem dożylnego wlewu deksmedetomidyny (próba zerowa), następnie po 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 godzinach po rozpoczęciu wlewu;
- jednorazowo w każdym kolejnym dniu badania, a jeżeli dożylny wlew trwał dłużej niż 3 dni, próbki pobierano co drugi dzień.

Od 01.12.2016 roku próbki pełnej krwi w ilości 1,5 ml pobierane były wg schematu:

- przed rozpoczęciem wlewu deksmedetomidyny (próba zerowa), a następnie w 4 godzinie po rozpoczęciu wlewu;
- drugiego, trzeciego, czwartego, piątego, szóstego, ósmego, dziesiątego i dwunastego dnia badania po jednej próbce o godzinie 8.00.

Schemat próbkowania związany z zakończeniem wlewu przedstawiono w rozdziale IV.1.2, gdzie również umieszczono informacje na temat sposobu przechowywania materiału biologicznego.



Rycina 2. Schemat dawkowania preparatu Dexdor® w oparciu o skalę behawioralną COMFORT-B oraz skalę oceny uspokojenia NISS w populacji pacjentów pediatrycznych Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

U pacjentów zastosowano behawioralną skalę COMFORT-B, która służy do oceny poziomu bólu i uspokojenia. Jest to skala numeryczna o zakresie 6-30 punktów. Podczas stosowania skali COMFORT-B wymagana jest również ocena uspokojenia w oparciu o skalę pielęgniarskiej interpretacji sedacji (NISS) lub bólu za pomocą numerycznej skali oceny (ang. *Numerical Rating Scale*, NRS). Postępowanie terapeutyczne uzależnione jest bowiem od wartości: skali COMFORT-B oraz NISS w przypadku monitorowania sedacji lub skali COMFORT-B oraz NRS w przypadku oceny natężenia bólu. Skala COMFORT-B, zwłaszcza w zakresie wartości 11-22, nie powinna stanowić jedyne kryterium postępowania farmakoterapeutycznego w odniesieniu do sedacji i analgezji. [310]

Według skali behawioralnej COMFORT-B, u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii, którzy wprowadzeni są w stan sedacji, ocenia się 6 z 7 parametrów – czuwanie, spokój/pobudzenie, odpowiedź oddechową lub płacz (w zależności od tego, czy pacjent oddycha samodzielnie, czy wentylowany jest mechanicznie), ruchy ciała, napięcie mięśni i napięcie twarzy. Za każdy parametr pacjent otrzymuje od 1 do 5 punktów. Schemat dawkowania przedstawiony na rycinie 2 uwzględnia postępowanie terapeutyczne w oparciu o pomiar skali COMFORT-B oraz NISS. W tabeli 2 [311] przedstawiono parametry, ich ocenę oraz przypisaną im liczbę punktów dla skali COMFORT-B.

Skala NISS składa się z 3 poziomów:

1. oznacza niedostateczne uspokojenie;
2. oznacza odpowiednie uspokojenie;
3. oznacza nadmierne uspokojenie. [310]

Tabela 2. Skala COMFORT-B.

parametr	ocena	liczba punktów
czuwanie	głęboki sen	1
	lekki sen	2
	Senność	3
	dziecko rozbudzone i czujne	4
	dziecko rozbudzone i nadmiernie czujne	5
spokój/pobudzenie	Spokojne	1
	nico spokojne	2
	Niespokojne	3
	bardzo niespokojne	4
	Spanikowane	5
	brak samodzielnego oddychania	1

odpowieź oddechowa (tylko dzieci wentylowane mechanicznie)	samodzielne oddychanie i wentylacja	2
	nadpobudliwość lub opór wobec respiratora	3
	aktywnie oddycha wbrew wentylacji lub regularnie kaszle	4
	walczy z respiratorem	5
płacz (tylko dzieci oddychające samodzielnie)	ciche oddychanie, brak odgłosów płaczu	1
	sporadyczny szloch lub lamęt?	2
	lament (monotonny dźwięk)	3
	Płacz	4
	wrzask lub krzyk	5
ruchy ciała	brak ruchów	1
	sporadycznie (3 lub mniej) niewielkie ruchy	2
	częste (>3) niewielkie ruchy	3
	energiczne ruchy ograniczone do kończyn	4
	energiczne ruchy obejmujące tułów i głowę	5
napięcia mięśni	mięśnie całkowicie rozluźnione, brak napięcia mięśni	1
	zmniejszone napięcie mięśni, mniejszy opór niż normalnie	2
	normalne napięcie mięśni	3
	zwiększone napięcie mięśni oraz zgięcie palców rąk i nóg	4
	niezwykła sztywność mięśni oraz zgięcie palców rąk i nóg	5
napięcie twarzy	mięśnie twarzy całkowicie rozluźnione	1
	normalne napięcie mięśni twarzy	2
	widoczne napięcie niektórych mięśni twarzy (niestałe)	3
	widoczne napięcie wszystkich mięśni twarzy (stałe)	4
	mięśnie twarzy wykrzywione; grymas	5

W tabeli przedstawiono oceniane w skali behawioralnej COMFORT-B parametry, ich ocenę oraz liczbę punktów, którą się danej ocenie przypisuje. [311]

1.2.2. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Deksmedetomidyna podawana była pacjentom w celu wywołania lekkiej (ang. *cooperative sedation*) lub umiarkowanej sedacji, poprzez pompy infuzyjne strzykawkowe TE- 171 (Terumo). Wpływ na dawkowanie miały wartości indeksu bispektralnego oraz parametrów hemodynamicznych. Protokół badania stanowi załącznik nr 12.

Pełną krew w ilości 2,0 ml pobierano dwukrotnie podczas każdego dnia badania tj. po 2 i 8 godzinach od rozpoczęcia dożylnego wlewu oraz o godzinie 8:00 i 20:00 każdego kolejnego dnia infuzji. Schemat próbkowania związany z zakończeniem wlewu leku,

a także sposób zabezpieczenia i przechowywania próbek krwi i osocza zostały przedstawione w rozdziale IV.1.2.

W ocenie poziomu uspokojenia posłużono się indeksem bispektralnym. Jest to metoda polegająca na przetworzeniu sygnału EEG i podaniu informacji w zakresie 0-100, przy czym 0 oznacza brak aktywności mózgu, zaś 100 pełną aktywność tego narządu. Pomiar możliwy jest dzięki umieszczeniu specjalnych elektrod na czole pacjenta. W czasie prowadzenia sedacji zaleca się utrzymanie tego parametru w zakresie wartości 65-85. [312] Pomiaru BIS dokonywano dzięki elektrodom przymocowanym do czoła pacjenta, z zastosowaniem aparatury firmy Philips IntelliVue MX800 (Holandia), dzięki której monitorowano również parametry hemodynamiczne.

W celu oceny pracy serca posłużono się m.in. wskaźnikiem sercowym (ang. *cardiac index*, CI) oraz zmiennością objętości wyrzutowej serca (ang. *stroke volume variation*, SVV), które rutynowo monitorowane były w grupie pacjentów kardiologicznych na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Wskaźnik sercowy jest parametrem określającym pojemność minutową serca, przeliczonym na powierzchnię ciała pacjenta, którego jednostka to L/min/m². [313] Zmienność objętości wyrzutowej serca podaje się w procentach i służy ona do oceny odpowiedzi na płynoterapię. [314] Pomiar parametrów możliwy był poprzez zastosowanie aparatury Vigileo TM (Edwards Lifesciences, USA).

1.2.3. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Deksmedetomidynę podawano jako komponentę politerapii, w celu wywołania głębokiej sedacji. Lek podawano poprzez pompy infuzyjne strzykawkowe Medima S2 (Medima). Do pomiaru głębokości uspokojenia posłużono się indeksem bispektralnym (pomiar za pomocą urządzenia firmy Covidien). Parametry hemodynamiczne monitorowano za pomocą aparatury firmy Dräger. Dawkowanie leków sedacyjnych odbywało się w oparciu o stosowane dotychczas procedury i schematy dawkowania, zaś pomiar indeksu bispektralnego służył ocenie głębokości sedacji, nie stanowił jednak kryterium postępowania farmakoterapeutycznego. Protokół badania stanowi załącznik nr 13.

Do oznaczeń stężeń w osoczu deksmedetomidyny pobierano pełną krew w ilości 2,0 ml: przed rozpoczęciem dożylnego wlewu, dwukrotnie pierwszego dnia jego trwania, następnie zgodnie ze schematem przedstawionym w rozdziale IV.1.2., gdzie podano również informację o sposobie zabezpieczenia i przechowywania pozyskanego materiału biologicznego.

1.2.4. Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święckiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Deksmedetomidynę podawano pacjentom za pomocą pomp infuzyjnych strzykawkowych firmy Braun, w celu wywołania lekkiej sedacji (z ang. *cooperative sedation*) oraz w czasie wyprowadzania z sedacji głębokiej, aby uniknąć działań niepożądanych. Dawkowanie korygowano w oparciu o skalę Ramseya oraz wartości monitorowanych parametrów hemodynamicznych (aparatura firmy GE Healthcare). Protokół badania stanowi załącznik nr 14.

Do oceny poziomu uspokojenia zastosowano skalę Ramseya, która jest skalą numeryczną w zakresie 1-6, której opis został przedstawiony w tabeli 3. [315]

Tabela 3. Skala Ramseya.

Stopień uspokojenia	Opis stanu pacjenta
1	pacjent niespokojny, pobudzony
2	pacjent współpracujący, uspokojony, zorientowany
3	pacjent śpiący, odpowiada jedynie na polecenia
4	pacjent śpiący, żywa odpowiedź na ukłucie
5	pacjent śpiący, leniwa odpowiedź na ukłucie
6	pacjent śpiący, brak odpowiedzi na ukłucie

W tabeli przedstawiono wartości numerycznej skali Ramseya oceniającej poziom uspokojenia pacjenta oraz odpowiadający im stan pacjenta.

Próbki krwi do pozyskania osocza w celu analizy stężeń deksmedetomidyny, w ilości 2,0 ml, pobierano dwukrotnie podczas każdego dnia badania tj. 2, 8, 24, 32, 48, 56, 72, 80 godzin od rozpoczęcia dożylnego wlewu oraz po zakończeniu podawania, zgodnie ze

schematem przedstawionym w rozdziale IV.1.2., gdzie również znaleźć można informacje dotyczące sposobu zabezpieczenia i warunków przechowywania pozyskanego materiału biologicznego.

2. Oznaczenie stężeń deksmedetomidyny w osoczu ludzkim metodą HPLC-MS/MS

Oznaczenia stężeń deksmedetomidyny w osoczu pozyskanym z krwi pacjentów zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wykorzystano zmodyfikowaną metodę opracowaną przez Szerkus i współpracowników [316] z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) sprzężonej ze spektrometrią mas (ang. *Mass Spectrometry*, MS). W analizie jako wzorzec wewnętrzny (ang. *internal standard*, IS) wykorzystano chlorowoderek detomidyny.

Modyfikacja dotyczyła ilości użytego wzorca wewnętrznego oraz zastosowanej aparatury i oprogramowania. Metodę poddano rewalidacji i uzyskano dokładność oraz precyzję zgodną z wytycznymi Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) [317,318].

2.1. Wykaz odczynników

W zastosowanej metodzie analitycznej zastosowano następujące odczynniki:

- acetonitryl ($\geq 99,9\%$), czystość LC-MS, (JT Baker; Deventer, Holland);
- chlorowoderek deksmedetomidyny ($\geq 99\%$), (Tocris Bioscience; MO, USA);
- chlorowoderek detomidyny (wzorzec wewnętrzny) ($\geq 98\%$), (Sigma Aldrich; MO, USA);

- kwas mrówkowy (97%), czystość LC-MS (Alfa Aesar, A. Johnson Matthey Company, Karlsruhe, Germany);
- metanol ($\geq 99,9\%$), czystość LC-MS (ChromaSolv[®], Sigma Aldrich, MO, USA);
- oczyszczona woda, dejonizowana w systemie Milli-Q system (Millipore, MA, USA).

2.2. Aparatura i sprzęt laboratoryjny

W celu przeprowadzenia analizy zastosowano:

- spektrometr mas z potrójnym kwadrupolem 4000 QTRAP (AB Sciex, Framingham, MA, USA);
- wysokosprawny chromatograf cieczowy serii 1260 Infinity (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA);
- kolumnę chromatograficzną Zorbax Eclipse Plus C18 ($4,6 \times 100$ mm, $3,5 \mu\text{m}$), (Agilent Technologies; CA, USA);
- aparaturę do nadciśnieniowej ekstrakcji w fazie stałej (ang. *solid-phase extraction*, SPE) - Speedisk 48 Pressure Processor (BAKER, Phillipsburg, NJ, USA);
- koncentrator próżniowy: miVac Quatro Sample Concentrator (Genevac, Suffolk, UK)
- wirówkę - Espresso centrifuge; Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA)
- wagę - AS 60/C/Z; RADWAG (Radom, Polska);
- aparat do dejonizacji wody Milli-Q system (Millipore, MA, USA);
- probówki mikrowirówkowe typu Eppendorf o pojemności 1,5 ml; 2,0 ml oraz 5,0 ml;
- kolumnienki ekstrakcyjne do SPE o pojemności 1 ml i masie złoża polimerowego wynoszącej 30 mg - Bond Elut Plexa (Agilent);
- szkło laboratoryjne – kolby, zlewki – do przygotowania roztworów pomocniczych.

2.3. Przygotowanie roztworów do wykonania analizy

Do przygotowania próbek osocza do analizy stężeń deksmedetomidyny stosowano następujące roztwory:

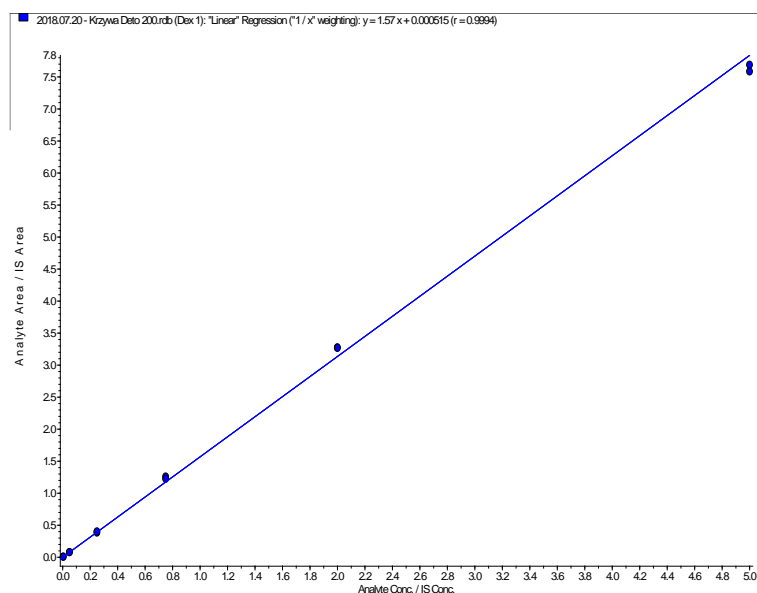
- roztwór wzorcowy IS – roztwór chlorowodoru detomidyny o stężeniu 2000 pg/ml.

Etapy przygotowania roztworu:

- I. 1850 µg rozpuszczono w 1850 µl metanolu otrzymując roztwór o stężeniu 1 mg/ml (1 µg/µl) tzw. roztwór podstawowy (ang. *stock solution*);
 - II. 10 µl roztworu podstawowego przeniesiono do 990 µl metanolu i otrzymano roztwór o stężeniu 10 µg/ml (roztwór roboczy);
 - III. 10 µl roztworu A przeniesiono do 4990 µl metanolu i otrzymano roztwór o stężeniu 2 ng/ml, czyli 2000 pg/ml, który stosowano jako roztwór wzorcowy wzorca wewnętrznego;
- roztwór 0,1% kwasu mrówkowego – 0,1 ml kwasu mrówkowego dodano do 99,9 ml ultraczystej wody, dokładnie wymieszano;
 - roztwór 10% metanolu – 10 ml metanolu dodano do 90 ml ultraczystej wody, dokładnie wymieszano.

2.4. Wykonanie krzywych kalibracyjnych

Podstawowy roztwór chlorowodoru deksmedetomidyny wykonano poprzez rozpuszczenie 1920 µg substancji w 1920 µl metanolu uzyskując stężenie 1 mg/ml. Następnie przygotowano roztwory wzorcowe poprzez rozcieńczenie roztworu podstawowego metanolem, które dodano do ślepych próbek osocza w celu uzyskania następujących stężeń: 0,05; 0,1; 2,5; 7,5; 20 oraz 50 ng/ml. Krzywą kalibracyjną wykonano dla zakresu stężeń 0,05 ng/ml - 50 ng/ml i została ona przedstawiona na wykresie 1. Wyznaczono dolną granicę oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) i wynosiła ona 50 pg/ml.



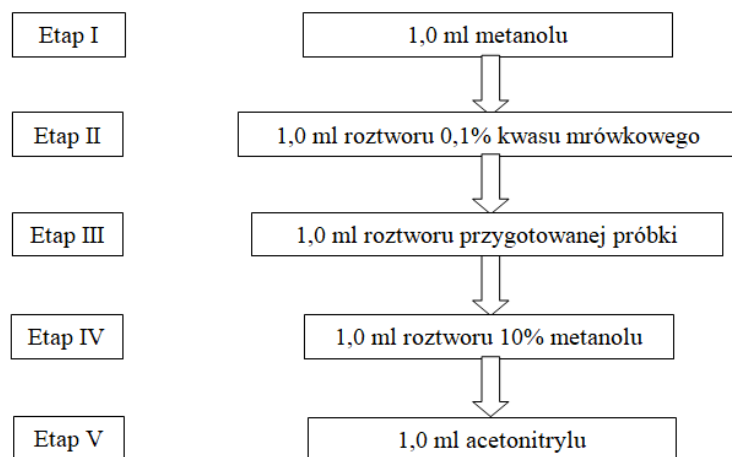
Wykres 1. Krzywa kalibracyjna deksmedetomidyny dla zakresu stężeń 0,05 - 50 ng/ml.

2.5. Przygotowanie próbek osocza do analizy

Przed planowanymi analizami zamrożone osocze przeniesiono do temperatury pokojowej w celu rozmrożenia, po czym próbki zmieszano (3000 obr/min, 5 s). 500 μ l osocza przeniesiono do identycznie opisanych probówek mikrowirówkowych typu Eppendorf o pojemności 1,5 ml. Następnie dodano 450 μ l 0,1% roztworu kwasu mrówkowego oraz 50 μ l roztworu wzorca wewnętrznego (100 pg). Probki mieszano przez 10 sekund (3000 obr/min), następnie wirowano (10 minut, 4000 obr/min).

Ekstrakcja związku do fazy stałej została przeprowadzona wg schematu przedstawionego na rycinie 3. Fazą stałą jest podłoże polimerowe w kolumnkach Bond Elut Plexa.

Podczas etapu V wymywano badaną substancję z podłoża polimerowego. Otrzymany eluat odparowano w koncentratorze próżniowym. Do suchej pozostałości dodano 100 μ l metanolu, po czym dokładnie wymieszano (60 s, 3000 obr/min) oraz zwirowano (2 min, 14000 obr/min). Na kolumnę chromatograficzną nastrzyknięto 4 μ l uzyskanego roztworu.



Rycina 3. Kolejne etapy przeprowadzenia ekstrakcji związku do fazy stałej oraz wymycia z niej w czasie przygotowania próbek osocza do analizy stężeń deksmedetomidyny.

Każdego dnia analizy przygotowano 2 próbki kontrolne o stężeniu 5 ng/ml w celu sprawdzenia dokładności oraz precyzji zarówno w danym dniu analizy, jak i porównania parametrów dla różnych dni.

2.6. Budowa zestawu i warunki analizy HPLC-MS/MS

Do analizy wykorzystano system HPLC-MS/MS, który składał się z wysoko-sprawnego chromatografu cieczowego – seria 1260 firmy Agilent (Agilent Technologies, CA, USA) sprzężonego ze spektrometrem mas z potrójnym kwadrupolem 4000 QTRAP (AB Sciex, Framingham, MA, USA). Program Analyst 1.5.2 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) został wykorzystany do zbierania i przetwarzania danych analitycznych uzyskanych podczas analiz.

Do detekcji analitów wykorzystano technikę ESI-MS/MS (QqQ) w trybie monitorowania wielu reakcji (ang. *multiple reaction monitoring*, MRM) z zastosowaniem źródła elektrorozpylania w jonizacji dodatniej (ESI+). Do indywidualnego doboru wartości energii kolizji (ang. *collision energy*, CE) dla deksmedetomidyny i wzorca wewnętrznego zastosowano program Analyst 1.5.2 (AB Sciex, Framingham, MA, USA).

Parametry pracy zestawu HPLC/MS-MS przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Parametry pracy zestawu HPLC/MS-MS.

Warunki pracy aparatu HPLC	
Kolumna	Zorbax Eclipse Plus C18 (4,6 × 100 mm, 3,5 μm)
Temperatura pracy kolumny	45°C
Rodzaj elucji	Izokratyczna
Objętość nastrzyku	4 μL
Szybkość przepływu fazy	0,5 ml/min
Temperatura autosamplera	4°C
Faza ruchoma	0,1% roztwór wodny kwasu mrówkowego : 0,1% roztwór metanolowy kwasu mrówkowego (20:80; v/v)
Warunki pracy spektrometru mas	
Typ jonizacji	ESI+
Gaz kurtynowy	Azot
Napięcie kapilary	3500 V
Temperatura	400°C
Gaz rozpylający 1	45 psig
Gaz rozpylający 2	45 psig
Potencjał rozpadu klastrów	69

Poszczególne przejścia MRM, czyli wartości stosunku masy jonów macierzystych i potomnych do ich ładunku (m/z) oraz parametry detekcji zostały przedstawione w tabeli 5.

Tabela 5. Przejścia MRM deksmedetomidyny oraz detomidyny.

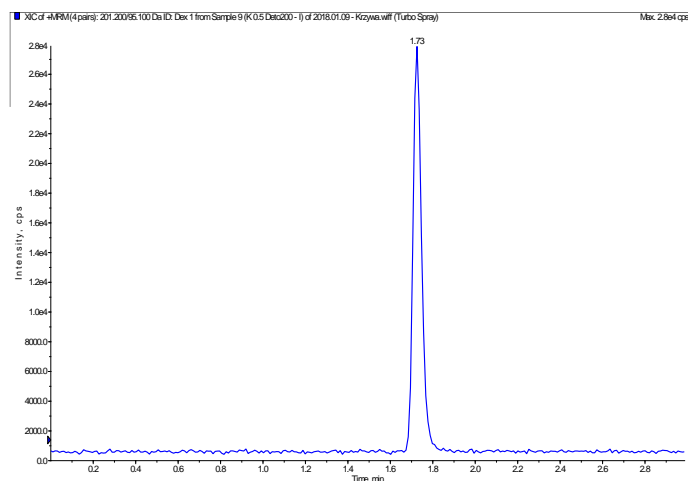
Analit	Jon macierzysty (m/z)	Jon potomny (m/z)	Potencjał rozpadu klastrów [V]	Potencjał wejścia do komory kolizyjnej[V]	Energia kolizji [V]	Potencjał wyjścia z komory kolizyjnej[V]
Deksmedetomidyna	201	95	69	13	26	17
		68	69	13	50	11
Detomidyna	187	81	69	12	31	14
		54	69	12	60	8

Tabela przedstawia wartości stosunku masy jonów macierzystych i potomnych do ich ładunku (m/z) oraz parametry detekcji przedstawione w jednostce wolt [V], które związane są ze spektrometrią mas.

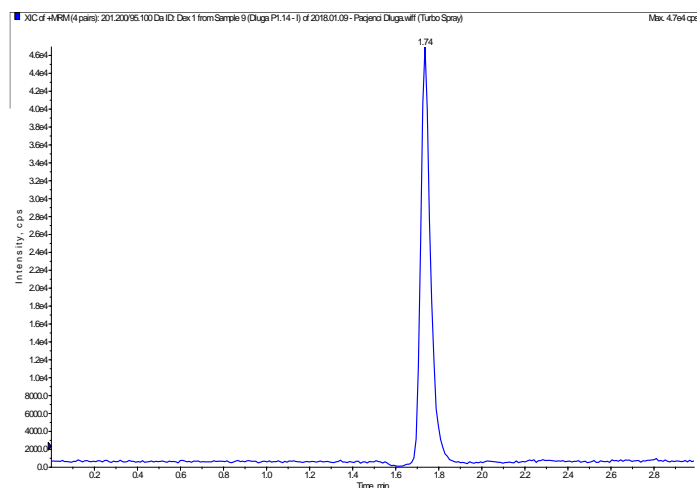
Do analizy ilościowej deksmedetomidyny wykorzystano przejście 201 → 95. Przejście 201 → 68 służyło do potwierdzenia tożsamości.

2.7. Wyniki

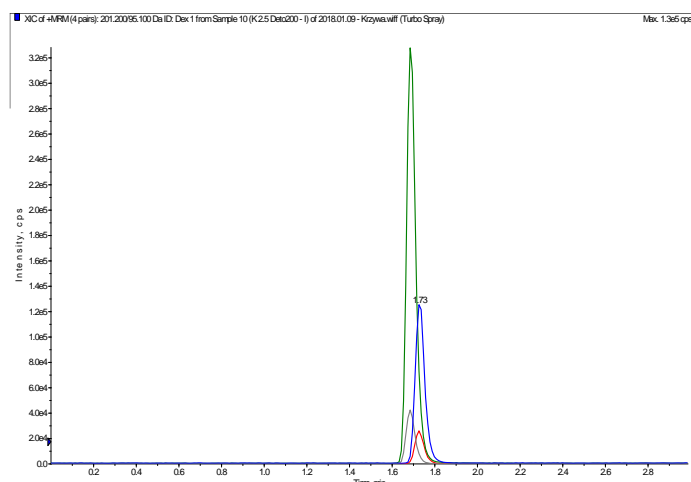
Całkowity czas analizy wynosił 3 minuty, zaś czas retencji detomidyny - 1,72 minuty oraz deksmedetomidyny - 1,74 minuty. Przykładowe chromatogramy oznaczenia stężeń deksmedetomidyny metodą HPLC/MS-MS zostały przedstawione na rycinach: 4, 5 oraz 6.



Rycina 4. Przykładowy chromatogram roztworu wzorcowego deksmedetomidyny w metanolu ($c=0,5$ ng/ml)



Rycina 5. Przykładowy chromatogram deksmedetomidyny w zatężonej próbce osocza ludzkiego ($c=2,39$ ng/ml) uzyskanego z próbki krwi pacjenta oznaczonego symbolem 1001, pobranej 360 minut po zakończeniu podawania deksmedetomidyny.



Rycina 6. Przykładowy chromatogram roztworu wzorcowego zawierającego deksmedetomidynę ($c=2,5$ ng/ml) i detomidynę ($c=1$ ng/ml). Dla każdego związku przedstawiono 2 przejścia MRM.

3. Identyfikacja polimorfizmów genetycznych metodą real-time PCR-HRM

Deksmedetomidyna ulega intensywnym przemianom z udziałem enzymów cytochromu P450 (CYP2A6, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1) oraz UDP-glukurylotransferazy. Jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych. Istnieją dowody na wpływ polimorfizmów genetycznych zarówno na farmakokinetykę jak i farmakodynamikę leków. [319,320] Pośredniczące w PK i PD deksmedetomidyny geny są polimorficzne, dlatego uwzględniono ten aspekt w niniejszej pracy. [321] Na podstawie danych literaturowych, do oznaczeń wybrano polimorfizmy, których opis przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Opis wariantów polimorficznych, dla których podjęto próbę identyfikacji w pracy.

Wariant polimorficzny	Numer RS ¹	Zmiana nukleotydu ²	Częstość występowania poszczególnych genotypów	Fenotyp
<i>UGT1A4</i> *3	2011425	T>A/G	T T: 0,838 G G: 0,010 G T: 0,152	IM [322]
<i>CYP2A6</i> *2	1801272	A>T	A A: 0,932 A T: 0,068	PM [323]
<i>CYP2A6</i> *9	28399433	A>C/G/T	A A: 0,861 A C: 0,135 C C: 0,004	IM [323]
<i>CYP2A6</i> *21	6413474	T>C	T T: 0,976 C T: 0,024	IM [324]
<i>CYP2A6</i> *35	143731390	T>A	T T: 0,869 A T: 0,127	IM [323]

			A A: 0,005	
<i>UGT2B10</i>	835316	A>G	A A: 0,813 A G: 0,173 G G: 0,014	IM [325]
<i>CYP1A2*1F</i>	762551	A>C	C C: 0,115 A A: 0,475 A C: 0,410	EM ³ [326]
<i>CYP2E1*2</i>	72559710	G>A/C/T	G G: 1,000	IM [327]
<i>CYP2C19*2</i>	4244285	G>A/C	G G: 0,722 A A: 0,012 A G: 0,266	PM [328]
<i>CYP2C19*17</i>	12248560	C>A/T	C C: 0,596 C T: 0,360 T T: 0,044	UM [329]
<i>CYP2D6*2</i>	16947	G>A/T	A A: 0,147 A G: 0,392 G G: 0,461	UM [330]
<i>CYP2D6*4</i>	3892097	C>T	C C: 0,674 C T: 0,280 T T: 0,046	PM [330]
<i>CYP2D6*10</i>	1065852	G>A	A A: 0,050 A G: 0,304 G G: 0,646	IM [330]
<i>CYP2D6*41</i>	28371725	C>T	C C: 0,827 C T: 0,159 T T: 0,014	IM [330]
<i>ADR2A*55</i>	553668	A>G/T	A A: 0,022 A G: 0,276 G G: 0,702	↓ poziom ekspresji [331]

Tabela zawiera spis wariantów polimorficznych, dla których podjęto próbę identyfikacji, wraz z numerem RS, zmianą pojedynczego nukleotydu charakterystyczną dla danego polimorfizmu, częstością występowania poszczególnych genotypów w populacji europejskiej oraz odpowiadającym im fenotypom.

¹rs- numer określający dany polimorfizm – miejsce występowania oraz zmianę pojedynczego nukleotydu, ang. *RefSNP accession ID*][6]

²oznaczenia alleli – T (zawierający tyminę, czyli 2'-deoksytymidyno-5'-trifosforan: dTTP), A (zawierający adeninę, czyli 2'-deoksyadenozyno-5'-trifosforan: dATP), G (zawierający guaninę, czyli 2'-deoksyguanozyno-5'-trifosforan: DTP), C (zawierający cytozynę, czyli 2'-deoksytydino-5'-trifosforan: DTP)

Pierwszy nukleotyd w zapisie oznacza nukleotyd referencyjny, występujący w dzikim wariantcie genu.

³EM – większa podatność na indukcję, z czego wynika wyższa aktywność

IM – pośredni (intermediate) metabolizer, EM – prawidłowy (extensive) metabolizer, PM – słaby (poor) metabolizer, UM- ultraszybki (ultra-rapid) metabolizer

Na podstawie numeru rs (numer określający dany polimorfizm – miejsce występowania oraz zmianę pojedynczego nukleotydu, ang. *RefSNP accession ID*) [332], w bazie Ensembl (www.ensembl.org) znaleziono zmiany nukleotydów badanych genów, miejsce wystąpienia zmian oraz częstość ich występowania w populacji europejskiej (EUR), które zostały umieszczone w tabeli 6.

Do analizy wybrano polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP). W celu ich identyfikacji zastosowano metodę real-time

PCR-HRM¹ (ang. *real-time Polymerase Chain Reaction with High Resolution Melting*), czyli reakcję łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym z następczą analizą krzywych topnienia produktów amplifikacji w wysokiej rozdzielczości. W pierwszym etapie wybrany fragment DNA ulega namnażaniu (amplifikacji) w obecności barwnika, który interkaluje w strukturę podwójnej helisy DNA, dzięki czemu uzyskuje zdolność do emisji fluorescencji po wzbudzeniu wiązką światła o odpowiedniej długości fali (w zakresie światła widzialnego). W następnym etapie, uzyskany materiał poddawany jest topnieniu z jednoczesnym ciągłym pomiarem fluorescencji. Temperatura stopniowo wzrasta (0,01°C/s) i jednocześnie mierzony jest dla każdej próbki poziom fluorescencji, który zmniejsza się równomiernie wraz ze wzrostem temperatury, aż do momentu osiągnięcia temperatury topnienia produktu amplifikacji DNA, gdzie następuje gwałtowny spadek emisji fluorescencji i całkowite jej wygaszenie. Proces ten wynika z denaturacji materiału – rozplatania struktury podwójnej helisy DNA i uwalniania czynnika barwiącego, którego fluorescencja jest 100-1000 razy wyższa w czasie jego połączenia z dsDNA niż w postaci niezwiązanej. W wyniku analizy krzywych topnienia wyznaczana jest temperatura topnienia każdej próbki, której wartość zależy przede wszystkim od składu nukleotydów w nici DNA oraz jej długości. Zamiana choćby pojedynczego nukleotydu powoduje zmianę wartości temperatury topnienia w zakresie 0,2-0,5°C, stąd wymagana jest wysoka rozdzielczość pomiaru, sięgająca zwykle do 0,01°C. Analiza temperatur topnienia oraz kształtu (kinetyki) krzywych topnienia pozwala na identyfikację polimorfizmów pojedynczego nukleotydu. [333]

3.1. Wykaz materiałów i odczynników

Do przeprowadzenia identyfikacji polimorfizmów genetycznych zastosowano następujące materiały i odczynniki:

- probówko-strzykawki z wersenianem trójpotasu (EDTA-3K) na 1,2 ml krwi (Sarstedt);

¹ Metodę tą nazywa się również ilościową reakcją łańcuchową polimerazy z następczą analizą krzywych topnienia produktów amplifikacji w wysokiej rozdzielczości (ang. *quantitative Polymerase Chain Reaction with High Resolution Melting*, qPCR-HRM).

- zestaw do izolacji DNA z krwi - E.Z.N.A.[®] Blood DNA Kit (Omega Bio-Tek);
- zestaw do oznaczeń polimorfizmu genetycznego (genotypowania) metodą qPCR-HRM - LightCycler[®] 480 High Resolution Melting Master (Roche[®]);
- zestaw do oznaczeń polimorfizmu genetycznego metodą real-time PCR-HRM - 5x HOT FIREPol[®] EvaGreen[®] HRM Mix (CytoGen);
- polimerazę DNA – DreamTaq (c=5 U/μl) (Thermo Fisher Scientific);
- bufor do reakcji PCR (10-krotnie stężony) (Thermo Fisher Scientific);
- mieszaninę deoksynukleotydów (dNTP) o stężeniu wynoszącym 10 μM (Thermo Fisher Scientific);
- marker GeneRuler 50 bp DNA Ladder oraz GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific).

3.2. Aparatura i sprzęt laboratoryjny

W celu przeprowadzenia identyfikacji polimorfizmów genetycznych posłużono się następującą aparaturą i sprzętem laboratoryjnym:

- aparat LightCycler[®] 480 II (Roche[®] Diagnostic GmbH, Mannheim, Niemcy);
- aparat LightCycler[®] 96 (Roche[®] Diagnostic GmbH, Mannheim, Niemcy);
- aparat ThermalCycler T100[™] (Bio-Rad, Singapur);
- białe płytki 96-dołkowe do PCR, do aparatu Roche 480 LightCycler wraz z samoprzylepnymi foliami do nich – LightCycler 480 Multiwell Plate 96 (Roche[®] Diagnostic GmbH; Mannheim, Niemcy);
- pipety automatyczne jednokanałowe: Reference[®]2 0,1-2,5 μl, Research[®] plus 0,5-10 μl, Research[®] plus 10-100 μl, Research[®] plus 20-200 μl oraz Research[®] plus 100-1000 μl (Eppendorf; Hamburg, Niemcy);
- pipeta 8-kanałowa Research[®] plus 0,5-10 μl (Eppendorf; Hamburg, Niemcy);

- próbki o objętości 0,2 ml do PCR (Eppendorf; Hamburg, Niemcy);
- próbki mikrowirówkowe typu Eppendorf o pojemności 1,5 ml (Eppendorf; Hamburg, Niemcy);
- wirówka do płytek – Mini Plate Spinner Centrifuge 1000 (Labnet International, Stany Zjednoczone);
- wirówka Combi-Spin FVL-2400N (Biosan, Łotwa).

3.3. Projektowanie starterów do reakcji qPCR HRM

Do przeprowadzenia reakcji łańcuchowej polimerazy niezbędne są jednoniciowe oligonukleotydy wyznaczające odcinek DNA, który ulegnie zwielokrotnieniu. Do każdej reakcji wykorzystuje się dwie sekwencje oligonukleotydów – tzw. starter F (ang. *forward*) komplementarny z kolejnością nukleotydów na początku wyznaczonego odcinka oraz starter R (ang. *reverse*) komplementarny z kolejnością nukleotydów na końcu wyznaczonego odcinka DNA. Sekwencja DNA, obejmująca badaną mutację, została pobrana z bazy Ensembl.

Projekty starterów do reakcji qPCR-HRM zaprojektowano w programie Oligo 7.6 (Primer Analysis Software, Kolorado, Stany Zjednoczone), z wykorzystaniem pobranych sekwencji DNA. Uwzględniając najbardziej korzystne parametry uzyskano oligonukleotydy, dla których kolejność nukleotydów została przedstawiona w tabeli 7.

Tabela 7. Sekwencje nukleotydów w starterach.

Wariant polimorficzny	Numer rs	Sekwencja nukleotydów w starterze
<i>UGT1A4*3</i>	2011425	F: 5' GTGGCCTCTGGCATGGAG 3' R: 5' TGGAAAGGTGTTGGTGGTG 3'
<i>CYP2A6*2</i>	1801272	F: 5' CCATCCCCAGGCAGAACG 3' R: 5' CGCTTCTCCATCGCCACC 3'
<i>CYP2A6*9</i>	28399433	F: 5' ATGATAGATGGTGACGGCTG 3' R: 5' AGTTGGGAGGTGAAATGAGG 3'
<i>CYP2A6*21</i>	6413474	F: 5' ATGGTG TAGTTTCGTGGGAT 3' R: 5' TTCCGCCTCAAGTCCTCC 3'
<i>CYP2A6*35</i>	143731390	F: 5' GGTGGTGAAGAAGAGAAAGAG 3' R: 5' GGCGAGGCTGCACTGAGA 3'
<i>UGT2B10</i>	835316	F: 5' CCACTATTGTACTACCAGTCAACCTT 3' R: 5' CAGTGCCAGTAGAAGGAGGAA 3'

<i>CYP1A2*1F</i>	762551	F: 5' TCATGTTGGGAATCTTGAGG 3' R: 5' AGCTCCATCTACCATGCG 3'
<i>CYP2E1*2</i>	72559710	F: 5' CGGTGTTACGCTGTACG 3' R: 5' CCTTGTAGCCGTGCATCA 3'
<i>CYP2C19*2</i>	4244285	F: 5' TTTTAAAGTAATTTGTTATGGGTTCC 3' R: 5' TGCAATAATTTTCCCACTATCA 3'
<i>CYP2C19*17</i>	12248560	F: 5' ATCGTGGCGCATTATCTCTT 3' R: 5' TTTGGAAGTTGTTTTGTTTTGC 3'
<i>CYP2D6*2</i>	16947	F: 5' CGGCAGAGAACAGGTCAG 3' R: 5' GCAGAATTGGAGGTCATTTGG 3'
<i>CYP2D6*4</i>	3892097	F: 5' TTTGTCCAAGAGACCGTTG 3' R: 5' CTTACCCGCATCTCCCAC 3'
<i>CYP2D6*10</i>	1065852	F: 5' GTATGGTGTGTTCTGGAAGTC 3' R: 5' CTCCTGGTGGACCTGATG 3'
<i>CYP2D6*41</i>	28371725	F: 5' GAGGAGGTCAGGCTTACA 3' R: 5' CCATCTGGGAAACAGTGC 3'
<i>ADR2A*55</i>	553668	F: 5' GCTGCCCTTAGCATTTCCTT 3' R: 5' GCTAATCCCCTTCCATTCC 3'

F – forward, czyli starter określający początek sekwencji

R – reverse, czyli starter określający koniec sekwencji

Oligonukleotydy zostały zsyntetyzowane wg projektów przedstawionych w tabeli 7 w Pracowni Sekwencjonowania DNA i Syntezy Oligonukleotydów Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

3.4. Izolacja genowego DNA z pełnej krwi

Do izolacji genomowego DNA z pełnej krwi ludzkiej zastosowano zestaw E.Z.N.A.[®] Blood DNA Kit (Omega Bio-Tek). Procedurę wykonano zgodnie z protokołem producenta [334] i obejmowała ona następujące etapy:

1. zawieszenie materiału biologicznego (krwi) w buforze (Elution Buffer);
2. dezintegracja i liza komórek, uwolnienie DNA do roztworu;
3. unieczynnienie enzymów nukleolitycznych poprzez dodanie proteinazy K;
4. związanie DNA w podłożu kolumnienek;
5. usunięcie roztworu oraz zanieczyszczeń (HBC Buffer, Wash Buffer), wysuszenie kolumnienek;
6. inkubacja kolumnienek z buforem w celu wypłukania DNA z podłoża (temp. 65°C, Elution Buffer).

Otrzymane DNA przechowywano w temp. -20°C do czasu analizy.

3.5. Ustalenie warunków reakcji

Ustalono warunki reakcji qPCR-HRM dla każdej pary starterów poprzez doświadczalne wyznaczenie temperatury, w której przyłączają się one do nici DNA, dzięki czemu możliwa staje się reakcja zwielokrotniania wyznaczonego odcinka DNA.

Zsyntetyzowane przez Pracownię Sekwencjonowania DNA i Syntezy Oligonukleotydów Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie oligonukleotydy otrzymano w formie liofilizatów wraz z kartą charakterystyki dla każdego z nich. Na podstawie zawartych w nich informacji, w celu rozpuszczenia oligonukleotydów, dodano określoną objętość wody wolnej od RNAz i DNAz, uzyskując roztwory o stężeniu $100\ \mu\text{M}$. Otrzymane w ten sposób roztwory należało przed zastosowaniem ponownie rozcieńczyć, bowiem do przeprowadzenia reakcji qPCR wymagane są roztwory o stężeniu $10\ \mu\text{M}$. Dla każdej pary starterów, stosowanej w celu identyfikacji jednego badanego polimorfizmu, przygotowano więc rozcieńczenie, poprzez przeniesienie do próbki mikrowirówkowej typu Eppendorf po $10\ \mu\text{L}$ roztworów dwóch oligonukleotydów (starter F i R), a całość uzupełniono do $100\ \mu\text{L}$ wody wolnej od RNAz i DNAz. Uzyskane roztwory przechowywane były do czasu reakcji w temp. -20°C .

Do ustalenia warunków reakcji zastosowano wyizolowany do badań DNA, uzyskany z próbek krwi pobranych od pacjentów. Z losowo wybranych 30 roztworów zawierających DNA, pobrano po $2\ \mu\text{L}$ i przeniesiono do jednej próbki, następnie wymieszano.

Dla każdego wariantu polimorficznego przygotowano mieszaninę reakcyjną zgodnie z protokołem producenta. W pierwszej kolejności wykorzystano zestaw 5x HOT FIREPol[®] EvaGreen[®] HRM Mix (no ROX) firmy CytoGen. Dla każdego wariantu polimorficznego przygotowano 10 próbek o jednakowym składzie. Skład mieszaniny reakcyjnej przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Składniki (oraz ich objętość) mieszaniny reakcyjnej wykonanej z zastosowaniem zestawu 5x HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix (no ROX) firmy CytoGen.

Składnik	Objętość użyta do reakcji (µL)
5x HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix	2,0
10 µM r-r mieszaniny starterów (F+R)	0,2
Woda wolna od RNAz i DNAz	6,8
cDNA (z mieszaniny)	1,0
Łączna objętość próbki	10,0

F – forward, czyli starter określający początek sekwencji

R – reverse, czyli starter określający koniec sekwencji

W programie LightCycler® 96 1.1.0.1320 (2011, Roche Diagnostic International Ltd.) wyznaczono zakres temperatur dla etapu przyłączania starterów, dla których przeprowadzono analizę – tzw. gradient z wykorzystaniem aparatu LightCycler® 96 firmy Roche®. Etap przyłączania starterów przeprowadzono w zakresie temperatur 50-65°C, co wynikało z doświadczalnie wyznaczonych temperatur przyłączania dla użytych oligonukleotydów.

Odpowiedni podział uzyskano dla kilku wariantów, które wraz z najbardziej optymalnymi temperaturami przyłączania starterów (tzw. temperatura annealingu) przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Eksperymentalnie wyznaczone temperatury przyłączania zaprojektowanych par starterów w czasie analizy z zastosowaniem zestawu 5x HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix (no ROX) firmy CytoGen.

Wariant polimorficzny	Temperatura przyłączania [°C]
<i>UGT1A4*3</i>	62
<i>CYP2C19*2</i>	50
<i>CYP2C19*17</i>	50
<i>CYP2D6*10</i>	62
<i>UGT2B10</i>	60

Dla pozostałych wariantów wykonano reakcję stosując zestaw LightCycler® 480 High Resolution Melting Master (Roche®). Skład mieszaniny reakcyjnej przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Składniki (oraz ich objętość) mieszaniny reakcyjnej wykonanej z zastosowaniem LightCycler® 480 High Resolution Melting Master (Roche®).

Składnik	Objętość użyta do reakcji (µL)
2x MIX HRM	5,0
10 µM r-r mieszaniny starterów (F+R)	0,5
Jony Mg ²⁺	1,0
Woda wolna od RNAz i DNAz	2,5
cDNA (z mieszaniny)	1,0
Łączna objętość próbki	10,0

F – forward, czyli starter określający początek sekwencji

R – reverse, czyli starter określający koniec sekwencji

Zestaw LightCycler® 480 High Resolution Melting Master umożliwił przeprowadzenie reakcji z zastosowaniem pozostałych par starterów.

Najbardziej optymalne temperatury przyłączania dla poszczególnych par starterów przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Eksperymentalnie wyznaczone temperatury przyłączania zaprojektowanych par starterów w czasie analizy z zastosowaniem zestawu LightCycler® 480 High Resolution Melting Master (Roche®).

Wariant polimorficzny	Temperatura przyłączania [°C]
<i>CYP2E1*2</i>	50
<i>CYP2D6*41</i>	62
<i>CYP2D6*2</i>	62
<i>CYP2D6*4</i>	56
<i>CYP2A6*2</i>	62
<i>CYP2A6*9</i>	60
<i>CYP2A6*21</i>	62
<i>CYP2A6*35</i>	62
<i>CYP1A2*1F</i>	62
<i>ADR2A*55</i>	50

Schematy reakcji qPCR HRM dla stosowanych zestawów zostały przedstawione w tabeli 12.

3.6. Wykonanie reakcji qPCR HRM

Zgodnie z uzyskanymi wynikami, do przeprowadzenia reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym z następczą analizą krzywych topnienia produktów amplifikacji w wysokiej rozdzielczości, zastosowano zestaw firmy CytoGen lub Roche – w zależności od użytej pary starterów. Temperatury przyłączania oligonukleotydów zostały przedstawione w tabeli 9 i 11.

Reakcje przeprowadzono z wykorzystaniem aparatu LightCycler[®] 480 firmy Roche[®]. Przebieg reakcji w czasie rzeczywistym został zapisany dla każdego wariantu, dzięki oprogramowaniu kompatybilnemu z aparaturą. Reakcja przebiegała wg schematu przedstawionego w tabeli 12.

Tabela 12. Etapy reakcji qPCR-HRM oraz czas ich trwania dla dwóch zastosowanych do identyfikacji polimorfizmów zestawów.

Etapy reakcji/zestaw		Zestaw firmy CytoGen		Zestaw firmy Roche	
wstępna denaturacja (preinkubacja)		95°C, 15 minut, 1 cykl		95°C, 10 minut, 1 cykl	
zwielokrotnianie (amplifikacja)	denaturacja	95°C, 5 sekund	55 cykli	95°C, 10 sekund	55 cykli
	przyłączanie starterów	*°C, 5 sekund		*°C, 15 sekund	
	wydłużanie (elongacja)	72°C, 5 sekund		72°C, 18 sekund	
topnienie materiału (HRM)		95°C, 60 sekund	1 cykl	95°C, 60 sekund	1 cykl
		40°C, 60 sekund		40°C, 60 sekund	
		70°C, 1 sekunda		70°C, 1 sekunda	
		70-95°C, ciągły pomiar fluorescencji (wzrost o 0,01°C/s)		70-95°C, ciągły pomiar fluorescencji (wzrost o 0,01°C/s)	
Chłodzenie		40 °C, 10 sekund, 1 cykl		40 °C, 10 sekund, 1 cykl	

*wartość ustawionej temperatury była zależna od użytej pary starterów. Temperatury przyłączania starterów zostały eksperymentalnie wyznaczone i przedstawione w tabeli 9 i 11.

Mieszaniny reakcyjne wykonano z zastosowaniem przepisów zawartych w tabeli:

- nr 8 - dla wariantów *UGT1A4*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*10* oraz *UGT2B10*, bowiem zastosowano tutaj zestaw 5x HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix (CytoGen);

- nr 10 - dla wariantów *CYP2E1*2*, *CYP2D6*41*, *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2A6*2*, *CYP2A6*9*, *CYP2A6*21*, *CYP2A6*35*, *CYP1A2*1F* oraz *ADR2A*55*, bowiem do przeprowadzenia reakcji zastosowano zestaw LightCycler® 480 High Resolution Melting Master (Roche®).

Analizy krzywych topnienia przeprowadzono z zastosowaniem oprogramowania dołączonego do urządzenia LightCycler® 480 (moduł LightCycler® 480 Gene Scanning Software).

3.7. Sekwencjonowanie produktu PCR

Ze względu na problem z interpretacją wyników oraz przypisaniem genotypu poszczególnym próbkom, po wstępnym podziale, na podstawie krzywych topnienia, wybrano po kilka próbek dla 3 wariantów polimorficznych (*CYP2A6*2*, *CYP2D6*10* oraz *UGT1A4*3*) i przekazano do sekwencjonowania, które wykonała Wydziałowa Pracownia Techniki Biologii Molekularnej Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Przed wykonaniem sekwencjonowania, próbki należało odpowiednio przygotować. Materiał genetyczny został powielony w reakcji PCR. W celu sprawdzenia, czy reakcja zaszła, uzyskaną mieszaninę naniesiono na żel agarozowy oraz przeprowadzono elektroforezę.

Mieszanina reakcyjna została wykonana poprzez zmieszanie składników zgodnie z ilościami zawartymi w tabeli 13.

Tabela 13. Składniki (oraz ich objętość) mieszaniny wykonanej do przeprowadzenia reakcji PCR.

Składnik	Objętość użyta do reakcji (µL)
bufor do reakcji PCR (10×)	2,0
mieszanina starterów (F+R) (c=10 µM)	0,4
polimeraza DNA - DreamTaq	0,2

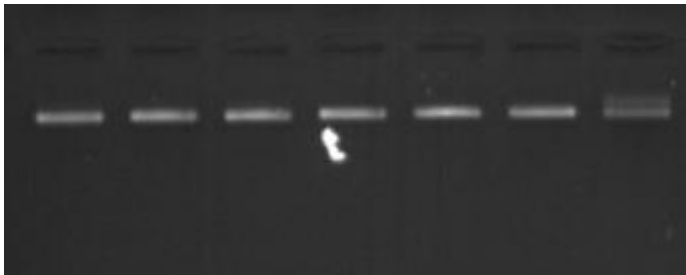
dNTP (c=10µM)	0,4
woda wolna od RNAz i DNAz	15,0
cDNA	2,0
Łączna objętość próbki	20,0

F – forward, czyli starter określający początek sekwencji
R – reverse, czyli starter określający koniec sekwencji
dNTP - mieszanina deoksynukleotydów

Reakcję przeprowadzono wg następującego schematu:

- wstępna denaturacja;
- denaturacja;
- przyłączanie starterów;
- elongacja.

Po zakończeniu reakcji, 5 µL mieszaniny poreakcyjnej poddawano rozdzielaniu elektroforetycznemu w 2% żelu agarozowym z dodatkiem bromku etydyny, który umożliwił obserwację produktu w świetle ultrafioletowym. Wynik uznawano za pozytywny, gdy w świetle ultrafioletowym widoczny był pojedynczy prążek odzwierciedlający długość oczekiwanego produktu (względem markera GeneRuler 50 bp DNA Ladder lub GeneRuler 100 bp DNA Ladder). Na rycinie 7 przedstawiono zdjęcie żelu, na który nałożono 7 próbek dla wariantu polimorficznego *CYP2D6*10*.



Rycina 7. Zdjęcie 2% żelu agarozowego wykonane w świetle ultrafioletowym po rozdzielaniu elektroforetycznym 7 próbek będących mieszaniną poreakcyjną po przeprowadzeniu reakcji PCR z zastosowaniem pary starterów dla wariantu polimorficznego *CYP2D6*10*.

4. Zastosowane metody farmakokinetyczno -farmakodynamiczne i statystyczne

Do obliczeń farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych deksmedetomidyny zastosowano populacyjną analizę PK i PKPD, która reprezentuje zintegrowane podejście, gdzie opracowany model składał się z trzech składowych, tj. modelu strukturalnego, modelu statystycznego oraz modelu zmiennych towarzyszących. Metody farmakokinetyczne i statystyczne stanowią element końcowego modelu farmakokinetycznego (populacja pediatryczna oraz pacjentów dorosłych) oraz farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (populacja pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu). Do modelu końcowego włączono *a priori*, przy użyciu podejścia Bayesowskiego (ang. *Bayesian approach*), zależność allometryczną dla wpływu masy ciała na parametry farmakokinetyczne oraz dla klirensu – dojrzewanie w zależności od wieku [335], na podstawie danych z publikacji Potts i wsp. [336]

Model strukturalny dobrany został wizualnie, na podstawie analizy graficznej zmian stężeń deksmedetomidyny w osoczu pacjentów oraz zmierzonego efektu farmakodynamicznego (indeks bispektralny i rzut serca) w czasie, a także w oparciu o dostępne piśmiennictwo naukowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny oraz metod wykorzystywanych w analizach populacyjnych. [74, 335, 337-339]

Modelem strukturalnym był model farmakokinetyczny, natomiast w populacji pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie zastosowano monitorowanie efektu sedacyjnego za pomocą indeksu bispektralnego oraz hemodynamicznego poprzez rzut serca, opracowano model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny (PKPD).

Model stochastyczny (statystyczny) odnosi się do efektów losowych i zawiera, w przypadku przeprowadzonych badań, dwie składowe, tj. zmienność międzyosobniczą (ang. *inter-individual variability*, IIV, η) oraz zmienność resztową (ang. *residual unexplained variability*, RUV, ε). Założono, że parametry η i ε mają rozkład normalny ze średnią 0 i wariancją odpowiednio ω^2 i σ^2 . [335, 337-339]

Dla każdego zestawu danych dopasowano model opisujący efekt losowy odnoszący się do zmienności międzyosobniczej (η) tj. różnic między osobnikami biorącymi udział w badaniu oraz model błędu resztowego (ε).

Model zmiennych towarzyszących służył do oceny wpływu różnych parametrów charakteryzujących pacjenta lub jego stan zdrowia, tj. wieku, masy ciała, czasu trwania infuzji, podanej dawki, płci, wyników badań laboratoryjnych (poziom albumin i białka całkowitego w osoczu, AsPAT, AlAT oraz poziom bilirubiny całkowitej w osoczu), zidentyfikowanych polimorfizmów genetycznych czy zastosowania katecholamin na PK i PD deksmedetomidyny. Wstępną ocenę wpływu zmiennych towarzyszących (ang. *covariates*) przeprowadzono na podstawie wizualnej oceny zależności między zmiennymi towarzyszącymi a indywidualnymi wartościami η wyznaczonych parametrów PK i PD. [335, 337-339]

Podczas obliczeń PKPD korzystano z następującego oprogramowania:

- Populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych przeprowadzone zostało przy użyciu programu NONMEM (wersja 7.2.0, Icon Development Solutions, Elliott City, Md, USA), kompilatora GNU Fortran 9.0 NONMEM) i Wings for NONMEM (WFN720, <http://wfn.sourceforge.net>). Podczas budowania modelu zastosowano metodę FOCE (ang. *first-order conditional estimation method with η - ε interaction*). [340]
- Do przetwarzania danych NONMEM i sporządzania wykresów zastosowano program Matlab Software (wersja 7.0; The MathWorks, Natick, MA, USA).

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 (Δ MVOF) równej 3,841. Wartość Δ MVOF mniejsza niż 3,841 przemawia za zastosowaniem modelu zredukowanego, ponieważ na poziomie istotności 0,05 model pełny nie opisuje danych lepiej w porównaniu do modelu zredukowanego. MVOF jest ujemną podwójną wartością logarytmu funkcji wiarygodności. Δ MVOF podlega mniej więcej rozkładowi chi-kwadrat (χ^2) z q stopniami swobody, gdzie q jest różnicą w liczbie szacowanych parametrów między modelem pełnym i zredukowanym. [338]

Model końcowy. Wybór modelu końcowego uwzględniał graficzną ocenę dobroci dopasowania (ang. *goodness-of-fit*), bazując na zależnościach pomiędzy: obserwowanymi stężeniami deksmedetomidyny w osoczu i stężeniami przewidywanymi przez model (populacyjnymi oraz indywidualnymi), a także warunkowymi resztami ważonymi (ang. *conditional weighted residuals*, CWRES) i wartościami indywidualnymi przewidzianymi przez model oraz czasem. Pod uwagę brano także minimalną funkcję celu (Δ MVOF), ocenę precyzji oszacowanych parametrów PK (%RSE < 30 i 50% odpowiednio dla efektów mieszanych i losowych) oraz parametry zmienności i test *shrinkage*. [335, 337-339].

Walidacja modelu. Ostatnim etapem analizy była ocena wydajności predykcyjnej opracowanego modelu, gdzie zastosowano metodę wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (ang. *visual predictive check*, VPC). Zbiór danych do walidacji modelu wyselekcjonowano w oparciu o metodę *bootstrap*, czyli losowania (1000 razy) ze zwracaniem z oryginalnego zbioru danych zastosowanych na etapie budowania modelu. [338]

V. Wyniki

1. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badań

1.1. Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Do badania zakwalifikowano 23 pacjentów (12 chłopców i 11 dziewczynek) Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, w wieku 23,5 (3-214) miesięcy i masie ciała 11,3 (4,7-72,0) kg. Pacjent oznaczony symbolem 8 dwukrotnie uczestniczył w badaniu, ponieważ dwukrotnie, w odstępie pięciu miesięcy, został przyjęty na oddział. Pełną charakterystykę demograficzną wraz z rozpoznaniem oraz charakterystykę dożylnego wlewu deksmedetomidyny przedstawiono w tabeli 14.

Dzieci przebywały na oddziale intensywnej terapii z tzw. wskazań życiowych lub w wyniku rozwinięcia pooperacyjnej ostrej niewydolności oddechowej. Wszystkie osoby wymagały wspomagania oddechu przy pomocy respiratorów, a większość z nich ekstubowano w ostatniej dobie pobytu na OIT. Pacjenci otrzymywali deksmedetomidynę w celu wywołania uspokojenia, w monoterapii lub politerapii, przez 102,84 (21,42-450,75) godzin, w czasie których podano łącznie 1516,69 (284,20-9905,33) μg leku z szybkością 0,25-2,00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

U wszystkich osób prowadzono analgo-sedację. Jako komponentę sedacji, oprócz badanego leku, stosowano również midazolam ($n=11$). W celu wywołania efektu przeciwbólowego podawano opioidy, z czego najczęściej sufentanyl ($n=20$) oraz morfinę ($n=12$). W tabeli 15 uwzględniono wszystkie podawane w trakcie stosowania deksmedetomidyny leki, w formie wlewów ciągłych dożylnych. Ze względu na złożoność prowadzonych terapii, nie podano wszystkich stosowanych w czasie badań leków (podawanych w pojedynczych dawkach).

Tabela 14. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny

symbol pacjenta	wiek [miesiące]	masa ciała [kg]	płeć*	wzrost [cm]	czas trwania wlewu [godz.]	całkowita dawka [µg]	tempo wlewu [µg/kg m.c./h]			rozpoznanie
							minimalne	maksymalne	średnie	
0	191	22,0	M	140	305,42	9905,33	0,80	1,64	1,47	ONO, obrzęk płuc, zapalenie płuc, niewydolność lewokomorowa
1	214	72,0	K	155	21,42	1476,85	0,78	0,98	0,96	ONOP, stan po operacji guza śródpiersia
2	79	25,0	M	125	156,17	4482,70	0,34	1,39	1,15	Stan po zabiegu pankolektomii z wyłonieniem zbiornika jelitowego
3	24	15,0	K	100	249,50	4873,53	0,56	1,44	1,30	Stan po laparotomii z powodu podejrzenia krwawienia guza
4	26	8,0	K	80	267,50	2500,93	0,30	2,00	1,17	ONOP, stan po zabiegu reoperacji przepukliny przeponowej lewostronnej
5	153	25,0	M	130	133,75	2125,33	0,32	0,80	0,64	ONO, podejrzenie zapalenia płuc, wodogłowie
6	61	18,0	K	110	39,33	604,93	0,44	1,42	0,85	stan po usunięciu torbieli dróg żółciowych i zapaleniu żółciowo-jelitowym
7	84	16,6	K	98	90,25	1194,50	0,48	1,01	0,80	stan po fundoplikacji i założeniu gastrostomii, zespół Downa
8	24	12,5	M	94	66,42	932,53	0,64	1,41	1,12	ONOP, stan po założeniu cewnika centralnego i biopsji węzła chłonnego, neuroblastoma – guz jamy brzusznej i klatki piersiowej
	30	13,2		-	64,50	634,00	0,45	0,82	0,73	ONOP, stan po laparotomii z całkowitym usunięciem guza jamy brzusznej (neuroblastoma)
9	13	10,0	K	78	69,42	563,33	0,40	1,40	0,81	ONOP, stan po usunięciu guza śródpiersia tylnego
10	23	16,0	M	94	113,00	2001,87	0,80	1,40	1,11	ONO w przebiegu zakażenia RSV, choroba Hirschpunga, ostra białaczka limfoblastyczna, zespół Downa

V. Wyniki

11	13	7,0	K	72	120,17	675,90	0,57	1,26	0,80	ONO, dysplazja oskrzelowo-płucna, zespół We- sta
16	18	10,0	M	83	427,33	4735,33	0,80	1,60	1,11	Stan po zabiegu toraskopii i fiberoskopii, pluro- pneumonia
18	4,5	6,8	K	68	43,92	343,33	0,59	1,41	1,15	ONOP, stan po resekcji jelita grubego, choroba Hirschpunga
20	10,5	10,0	K	-	41,92	511,07	0,80	1,40	1,22	ONOP, stan po operacji plastyki czaszki z po- wodu małogłowia
23	5	5,6	M	-	92,68	495,20	0,36	1,43	0,95	stan po usunięciu torbieli okołokraniowej
24	6,5	9,0	M	-	84,92	743,93	0,44	1,24	0,97	ONOP, stan po laparotomii i resekcji części je- lita krętego
25	6,5	4,7	K	-	67,50	284,20	0,85	1,02	0,99	Stan po zabiegu fundoplikacji sposobem Nis- sena i założeniu gastrostomii, wrodzone śród- miąższowe zapalenie wątroby, mnogie wady rozwojowe
26	11	8,5	M	70	63,92	604,23	0,85	1,41	1,11	ONOP, stan po laparotomii, mapowaniu jelita grubego i wyłonieniu kolostomii, zespół Hir- schpunga
27	7	10,0	M	-	87,58	687,83	0,40	1,00	0,79	ONOP, stan po usunięciu guza nerki
28	44	16,0	K	99	85,18	1606,53	0,25	1,40	1,18	ONOP, stan po resekcji lewej nerki oraz guza po prawej stronie
30	3	5,0	K	-	450,75	1901,83	0,40	1,60	0,84	ONO, zapalenie płuc, niedodma płuc, wiotkość uogólniona
32	52	18,0	M	-	258,00	6161,89	0,44	1,78	1,33	ONOP, stan po plastyce zarośniętej krtani
mediana	23,5	11,3		96	102,84	1516,69	-	-	1,05	
zakres	3-214	4,7- 72,0	11 M 12 K	68-155	21,42- 450,75	284,20- 9905,33	0,25-2,00			
średnia	46	15,2		100	147,14	2149,74	0,54	1,34	1,02	

ONO – ostra niewydolność oddechowa, ONOP – pooperacyjna ostra niewydolność oddechowa

*M – chłopiec K – dziewczynka,

pogrubioną czcionką zaznaczono dawki spoza zakresu określonego przez ChPL, czyli 0,2-1,4 µg/kg/h

Tabela 15. Informacje o lekach stosowanych w formie wlewów dożylnych w czasie podawania deksmedetomidyny w populacji pediatrycznej.

symbol pacjenta	Lek						
	Midazolam	Sufentanyl ¹	Morfina ¹	Noradrenalina	Pentoksyfilina	Lidokaina	Inne ²
0	+	+	+	+	-	-	dobutamina, pipekuronium
1	-	+	-	+	-	-	-
2	+	+	-	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	tiopental, dihydralazyna
4	+	+	+	-	-	-	-
5	-	-	+	+	+	-	-
6	-	+	-	+	-	+	-
7	-	+	-	-	-	-	-
8	+	+	-	-	+	-	-
	-	+	-	+	+	+	-
9	-	+	+	-	+	+	-
10	+	+	-	+	+	-	dobutamina, pipekuronium
11	+	-	+	-	-	-	-
16	+	+	+	-	+	-	pipekuronium
18	-	+	+	-	+	+	dopamina
20	-	-	-	+	-	-	remifentanyl
23	+	+	-	-	-	-	-
24	-	+	-	-	+	+	-
25	-	-	-	-	-	-	remifentanyl
26	-	+	+	-	+	-	-
27	-	+	+	-	-	+	-
28	+	+	-	+	-	-	nalbufina
30	-	+	+	-	-	-	-
32	+	+	+	-	-	+	pipekuronium
Suma	11 + 13 -	20 + 4 -	12 + 12 -	10 + 14 -	11+ 13 -	8 + 16 -	

+ zastosowano dany lek w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny,

- nie zastosowano danego leku w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny

¹ sufentanyl oraz morfina nie były podawane jednocześnie, najczęściej zastosowano schematu zmiany opioidu z sufentanilu na morfinę;

² nie uwzględniono furosemidu, który podawany był wszystkim pacjentom (z wyjątkiem 11 i 25); a także albumin

1.2. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Do badania zakwalifikowano 21 pacjentów (18 mężczyzn i 3 kobiety) Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu powyżej 60 roku życia (61-85 lat), którzy zostali przyjęci na oddział intensywnej terapii po operacji wszycia protezy naczyniowej z powodu: tętniaka aorty brzusznej (AAA, n=13), pękniętego tętniaka aorty brzusznej (AAAR, n=1), zespołu Leriche'a (AOSL, n=6) oraz tętniaka tętnicy biodrowej (n=1). Pełna charakterystyka demograficzna badanej grupy, rozpoznanie kliniczne oraz informacje dotyczące dożylnego wlewu deksmedetomidyny zostały przedstawione w tabeli 17. Deksmetomidyna była podawana w celu wywołania umiarkowanej lub lekkiej sedacji przez kilka godzin, z wyjątkiem 4 pacjentów, u których terapia trwała kilka dni – mediana czasu podania wynosiła 295 minut (220-9975). W trakcie terapii podano 331,47 (155,73-6676,40) μg α_2 -agonisty, z szybkością 0,08-1,39 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

Deksmetomidyna stanowiła jedyną substancję uspokajającą stosowaną w terapii, za wyjątkiem pacjenta oznaczonego symbolem 10021, u którego równocześnie podawano we wlewie mieszaninę propofolu i ketaminy. Pacjenci oznaczeni symbolem 1001, 1004, 1007 i 10018 wymagali podania pojedynczych dawek leków sedacyjnych – midazolamu (n=2) lub propofolu (n=3), zastosowane dawki zostały uwzględnione w tabeli 16.

Wszystkie osoby były zaintubowane w czasie przyjęcia na OIT, na którym prowadzono dalszą wentylację mechaniczną. U 5 pacjentów istniała konieczność podania noradrenaliny w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny. Informacje dotyczące stosowanych leków zostały zawarte w tabeli 16. Komponentą przeciwbólową w analgesodacji był oksykodon (wlew, n=14), pyralgina (n=19), paracetamol (n=13), tramadol (n=2), ketoprofen (n=2), morfina (n=2) lub podawana zewnątrzoponowo mieszanina 0,125% r-ru bupiwakainy i 0,1 mg fentanylu. Paracetamol i pyralginę stosowano w pojedynczych dawkach w ilości 1 g, w różnym schemacie – zarówno w wyznaczonych punktach czasowych (co 6-8 godz.), jak i na żądanie pacjenta. Poza wymienionymi substancjami uspo-

kajającymi, przeciwbólowymi oraz NE stosowano inhibitory pompy protonowej (pantoprazol lub esomeprazol), antybiotyki (np. cefazolinę - najczęściej, ceftriakson), dalteparynę oraz furosemid, a także inne leki w pojedynczych przypadkach.

Tabela 16. Leki stosowane w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	Lek					
	Uspokajające	Oksykodon (wlew) ³	Pyralgina (1 g)	Paracetamol (1 g)	Inne leki przeciwbólowe	Noradrenalina
1001	Midazolam 5 mg, Propofol 40 mg	+	-	+	-	-
1002	-	-	+	+	-	-
1003	-	-	+	+	B+F ¹	-
1004	Midazolam 2,5 mg	-	+	+	B+F ¹	-
1005	-	-	+	-	B+F ¹	-
1006	-	-	+	+	Tramadol 300mg/50ml	-
1007	Propofol 20 mg	+	+	+	Morfina 10 mg, B+F ¹	+ ⁴
1008	-	+	-	-	-	-
1009	-	+	+	-	B+F ¹	-
10010	-	+	+	-	B+F ¹	-
10011	-	+	+	+	-	-
10012	-	-	+	+	Tramadol 300mg/50ml, 25 mg petydyny	-
10013	-	+	+	-	B+F ¹	-
10014	-	-	+	+	Morfina ²	-
10015	-	+	+	+	Ketoprofen (100mg)	+
10016	-	+	+	-	B+F ¹	-
10017	-	+	+	-	B+F ¹	-
10018	Propofol 130 mg	+	+	+	Ketoprofen (100mg)	+
10020	-	+	+	+	-	-
100116	-	+	+	-	-	+
10021	Propofol 2% z ketaminą (wlew)	+	+	+	-	+
suma	-	14 + 7 -	19 + 2 -	13 + 8 -	-	5 + 16 -

+ zastosowano dany lek w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny;

- nie zastosowano danego leku w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny;

¹ B+F – mieszanina 0,125% r-ru bupiwakainy i 0,1 mg fentanylu, podawana zewnątrzoponowo;

² r-r 40mg/20ml morfiny, podawany przez pompę PCA (ang. patient controlled analgesia), z ustawioną dawką jednorazową 1,25 mg; ³ stosowano roztwór o stężeniu 1 mg/ml, tempo wlewu dobierane indywidualnie;

⁴ podawanie noradrenaliny rozpoczęto 5 minut przed zakończeniem wlewu deksmedetomidyny.

Tabela 17. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.

symbol pacjenta	wiek [lata]	masa ciała [kg]	płeć*	wzrost [cm]	czas trwania wlewu [min]	całkowita dawka [µg]	tempo wlewu [µg/kg m.c./h]			rozpoznanie
							minimalne	maksymalne	średnie	
1001	85	60	M	170	2860	1532,00	0,13	0,80	0,54	AAA
1002	73	85	K	160	4060	4055,20	0,28	1,13	0,70	AAAR
1003	67	55	M	175	335	155,73	0,29	0,70	0,51	AOSL
1004	62	80	M	168	290	345,33	0,70	1,10	0,89	AAA
1005	63	83	M	168	483	602,40	0,71	0,96	0,90	AOSL
1006	64	85	M	177	285	278,80	0,66	0,70	0,69	AAA, AOSL
1007	64	69	M	161	270	273,87	0,58	1,39	0,88	tętniak tętnicy biodrowej
1008	75	98	M	180	2790	1658,00	0,08	0,65	0,36	AAAR
1009	62	74	M	176	505	489,40	0,71	1,00	0,79	ostry AOSL
10010	70	78	K	164	256	331,47	0,72	1,23	1,00	AOSL
10011	61	82	M	160	285	445,33	0,98	1,17	1,14	AAA
10012	68	75	M	172	295	258,80	0,69	0,70	0,70	AAA
10013	67	70	M	170	220	190,93	0,70	0,81	0,74	AOSL
10014	65	72	M	162	310	247,73	0,57	0,78	0,67	AAA
10015	63	72	M	170	260	304,67	0,20	1,37	0,98	AAA
10016	79	58	M	171	285	273,20	0,73	1,24	0,99	AAA
10017	72	83	M	179	426	386,32	0,57	0,66	0,61	AAA
10018	85	69	M	173	225	195,27	0,21	0,92	0,75	AAA
10020	68	102	M	176	315	369,60		0,69		AAA
100116	75	82	M	168	225	220,00	0,29	0,98	0,72	AAA
10021	77	70	K	170	9975	6676,40	0,19	1,14	0,57	AAA
mediana	68	75	18M 3K	170	295	331,47	-	-	0,72	-
zakres	61-85	55-102		160-180	220-9975	155,73-6676,40	0,08-1,39		0,36-1,14	
średnia	70	76		170	1188	918,59	-	-	0,75	

1.3. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Do badania zakwalifikowano 19 pacjentów (11 mężczyzn i 8 kobiet) Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w wieku 62 (34-88) lat i masie ciała 69,3 (54,5-112,0) kg, którzy zostali przyjęci po operacyjnym usunięciu guzów nowotworowych w obrębie głowy i szyi. Resekcja guza była pierwotną metodą leczenia onkologicznego, zakwalifikowanym pacjentom nie podawano chemioterapii w okresie poprzedzającym badania.

Deksmedetomidyna stanowiła element politerapii, której celem było wprowadzenie pacjenta w stan głębokiej sedacji. Lek stosowano we wlewie z szybkością 0,1-1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, trwającym 982 minuty (852-1088), w czasie których podano 568 (179,73-1274,71) μg α_2 -agonisty. Wszyscy pacjenci w trakcie sedacji byli wentylowani mechanicznie, zaś ekstubację przeprowadzono w czasie wybudzania pacjenta, po zakończeniu podawania α_2 -agonisty. Pełna charakterystyka demograficzna badanej grupy, rozpoznanie oraz informacje dotyczące dożylnego wlewu deksmedetomidyny zostały przedstawione w tabeli 18.

Komponentą przeciwbólową analgesedacji był oksykodon podawany we wlewie ciągłym dożylnym, stosowano roztwór o stężeniu 1 mg/ml, a dawkę dobierano indywidualnie (1-4 ml/h, najczęściej 2 ml/h). Sedację prowadzono również stosując, oprócz deksmedetomidyny, midazolam (o stężeniu 1 mg/ml, za wyjątkiem pacjenta 200103) oraz propofol (o stężeniu 10 mg/ml, u pacjentów: 20010, 20011, 200103). Ciągłą podaż noradrenaliny zastosowano u 10 osób.

Poza wymienionymi lekami, wszyscy pacjenci otrzymywali również amoksylicynę i kwas klawulanowy (łącznie 1,2 g, co 8 godzin), 500 mg metronidazolu (co 8 godzin), 2850 j. fraksyparyny, 10 mg metoklopramid (2 lub 3 dawki). Część badanej grupy dostawała także m.in.: biodacynę (1 g, n=15), furosemid (10 lub 20 mg, n=15) omeprazol (40 mg, n=10), esomeprazol (40 mg, n=3), paracetamol (1 g, n=10), deksametazon (4 lub 8 mg, n=6). W nawiasach podano liczbę osób (n), które otrzymały wskazany lek oraz wielkość pojedynczej dawki, liczba dawek różniła się pomiędzy pacjentami.

Tabela 18. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.

symbol pacjenta	wiek [lata]	masa ciała [kg]	płeć	czas trwania wlewu [min]	całkowita dawka [µg]	tempo wlewu [µg/kg m.c./h]			noradrenalina (tak/nie)**	rozpoznanie
						minimalne	maksymalne	średnie		
2004	39	65,0	K	1075	501,67	0,43			nie	guz dna jamy ustnej i języka
2005	73	106,3	M	919	1274,71	0,40	1,20	0,79	nie	rak krtani
2006	59	66,0	M	965	514,67	0,48			nie	rak krtani
2007	62	69,3	M	969	1087,90	0,58	1,02	0,98	nie	guz dna jamy ustnej i języka
2008	77	67,0	M	969	645,56	0,50			tak	rak krtani
2009	52	63,0	K	967	474,02	0,40	0,7	0,47	tak	guz dna jamy ustnej i języka
20010	63	96,6	M	939	179,73	0,10	0,41	0,12	tak	guz oczodołu lewego i masywu sitowo – szczękowego
20011	50	64,1	M	928	185,50	0,19			tak	guz dna jamy ustnej, trzonu języka, wyrostka zębodołowego żuchwy
20012	56	60,0	M	852	568,00	0,67			tak	guz krtani
20013	88	54,5	K	1053	401,27	0,15	0,59	0,42	nie	guz trzonu żuchwy
200101	73	77,0	K	1073	963,53	0,40	0,70	0,70	tak	guz policzka prawego
200102	76	61,5	K	1019	341,33	0,33	0,46	0,33	nie	guz języka
200103	69	112,0	M	1028	713,65	0,30	0,40	0,36	tak	nowotwór złośliwy tarczycy - naciekający krtań
200104	48	80,5	K	982	1075,06	0,52	0,83	0,78	tak	guz nasady nosa
200105	57	72,0	M	983	886,58	0,40	0,80	0,75	tak	guz języka
200106	68	88,5	M	1053	620,97	0,40			nie	guz gardła środkowego po stronie prawej
200107	75	77,0	K	1088	335,33	0,21	0,42	0,24	tak	guz podniebienia twardego i wyrostka zębodołowego szczęki
200108	34	71,0	K	1083	948,17	0,40	1,00	0,74	nie	rak krtani

V. Wyniki

200109	52	64,0	M	871	482,45	0,30	0,60	0,52	nie	guz układu chłonnego szyi
Mediana	62	69,3	11 M 8 K	982	568,00	-	-	0,48	10 tak 9 nie	-
Zakres	34-88	54,5- 112,0		852-1088	179,73- 1274,71	0,10 - 1,20		0,12- 0,98		
średnia	62	74,5		990	642,11	-	-	0,52		

*M - mężczyzna. K - kobieta

**Czy podawano noradrenalinę w czasie dożylnego wlewu deksmedetomidyny?

pogrubioną czcionką zaznaczono dawki spoza zakresu określonego przez ChPL, czyli 0,2-1,4 µg/kg/h

1.4. Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Do badania zakwalifikowano 12 pacjentów w wieku 49,5 (21-75) lat, którzy przebywali na Oddziale Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu z tzw. wskazań życiowych. Chorym podawano deksmedetomidynę w formie dożylnego wlewu, trwającego dłużej niż 24 godziny (mediana 49,5; zakres 27,5-141,97) celem przejścia z głębokiej do płytkiej sedacji, którą następnie kontynuowano, w zależności od wskazań klinicznych. We wlewie podano łącznie 2801,92 (747,75-7074,40) μg α_2 -agonisty, z szybkością 0,10-1,50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Pełna charakterystyka demograficzna badanej grupy, rozpoznanie, informacja o prowadzonej wentylacji mechanicznej oraz informacje dotyczące dożylnego wlewu deksmedetomidyny zostały przedstawione w tabeli 19.

Dwóch pacjentów, oznaczonych symbolami 30017 i 30019, zakwalifikowano do badań dwukrotnie, z powodu przerwania, a następnie ponownie wznowionego wlewu leku. U pacjentki oznaczonej symbolem 30019 dożylną infuzję deksmedetomidyny wznowiono po 15 dniowej przerwie, w czasie kilkudziesięciodniowego pobytu na oddziale. Pacjent oznaczony symbolem 30017 został dwukrotnie przyjęty na oddział, w czasie obydwu pobytów w terapii zastosowano chlorowodorek deksmedetomidyny i zakwalifikowano pacjenta do badania, drugi dożylny wlew rozpoczęto po 2 miesiącach od zakończenia pierwszego. Wszystkich pacjentów (z wyjątkiem pacjenta 30017 – pierwszy pobyt) wentylowano mechanicznie, a ekstubacji dokonywano zarówno w czasie podawania deksmedetomidyny, jak i po zakończeniu wlewu.

Propofol (n=12) oraz midazolam (n=2) stosowano od kilku do kilkunastu godzin po wdrożeniu do terapii deksmedetomidyny. Pacjenci otrzymywali również opioidy (fentanyl, sufentanyl, morfinę, oksykodon) oraz noradrenalinę (n=6). W tabeli 20 zebrano informacje na temat leków, które podawano w formie dożylnych wlewów w trakcie terapii deksmedetomidyną. Ze względu na złożoną terapię objętych badaniem pacjentów, w pracy nie uwzględniono leków stosowanych w pojedynczych dawkach.

Tabela 19. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.

symbol pacjenta	wiek [lata]	masa ciała [kg]	płeć*	wzrost [cm]	Czas trwania wlewu [godz.]	całkowita dawka [µg]	tempo wlewu [µg/kg m.c./h]			rozpoznanie
							minimalne	maksymalne	średnie	
3007	50	90	M	178	51,00	5305,05	0,10	1,40	1,16	ONO, krwotok podpajęczynówkowy, udar niedokrwienny, porażenie połowicze prawostronne
3008	21	65	K	-	33,00	1587,73	0,20	1,00	0,74	ONO, krwotok podpajęczynówkowy z przebiegiem do układu komorowego
3009	67	60	M	170	75,00	4059,20	0,40	1,40	0,90	Niedrożność, nieokreślona
30010	68	70	M	-	31,33	1865,73	0,60	1,20	0,85	ONO, blok przedsionkowo-komorowy zupełny (III stopnia), odma opłucnowa prawostronna, zaostření POCHP
30011	49	90	M	175	27,50	747,75	0,10	0,50	0,30	ONO, hipotermia, ciężka kwasica metaboliczna, stan po nagłym zatrzymaniu krążenia ze skuteczną resuscytacją
30013	37	70	K	163	41,85	1876,82	0,35	1,00	0,64	ONO, posocznica, ciężkie zakażenie jamy brzucha, stan po cesarskim cięciu
30014	41	120	M	175	70,65	6898,60	0,70	1,00	0,81	ONO, zapalenie płuc
30015	22	70	K	175	52,68	2910,83	0,50	1,00	0,79	ONO, uraz czaszkowo-mózgowy, krwiak namózgowy płata ciemieniowego oraz nad lewym płatem czołowym,
30016	75	85	K	160	141,97	5856,78	0,10	1,00	0,49	ONO, zapalenie płuc, stan po operacyjnym usunięciu przepukliny, niewydolność serca
30017	65	80	M	170	97,20	7074,40	0,40	1,50	0,91	ONO, stan po endoskopowej wstecznej cholangiopancreatografii i nacięciu brodawki Vatera
		60			48,00	2693,00	0,80	1,20	0,94	ONO, zapalenie płuc, ropień wątroby, zator i zakrzep tętnic kończyn dolnych
30018	28	90	K	-	42,83	882,30	0,10	0,70	0,23	stan po cesarskim cięciu, podejrzenie ostrego żółtego zaniku wątroby

V. Wyniki

30019	58	60	K	-	36,05	2103,10	0,60	1,00	0,97	ONO pooperacyjna, posocznica, wstrząs septyczny
					119,92	5955,90	0,10	1,40	0,83	
mediana	49,5	70	6M 6K	175	49,50	2801,92	-	-	0,82	-
zakres	21-75	60-120		160-178	27,50-141,97	747,75-7074,40	0,10-1,50		0,23-1,16	
średnia	48	78		171	62,07	3558,37	-	-	0,75	

ONO – ostra niewydolność oddechowa *M - mężczyzna. K - kobieta **pogrubioną** czcionką zaznaczono dawki spoza zakresu określonego przez ChPL, czyli 0,2-1,4 µg/kg/h

Tabela 20. Leki stosowane w formie ciągłych wlewów dożylnych w czasie trwania terapii deksmedetomidyną u pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	Leki				
	propofol	noradrenalina	opioidy ¹	furosemid	inne
3007	+	+	fentanyl	+	nimodypina, urapidyl
3008	+	-	fentanyl	-	-
3009	+	-	oksykodon	+	hydrokortyzon, amiodaron
30010	+	-	morfina	-	amiodaron, teofilina
30011	-	+	fentanyl	-	-
30013	+	-	sufentanyl, oksykodon	+	-
30014	+	-	sufentanyl	-	-
30015	+	-	fentanyl	+	-
30016	+	+	sufentanyl	+	adrenalina
30017	+	-	-	+	-
	+	-	morfina	+	-
30018	-	+	sufentanyl, oksykodon	-	midazolam, amiodaron
30019	+	+	fentanyl, oksykodon	+	-
	+	+	sufentanyl, fentanyl	-	midazolam
Suma	12+, 2-	6+, 8-	-	8+, 6-	-

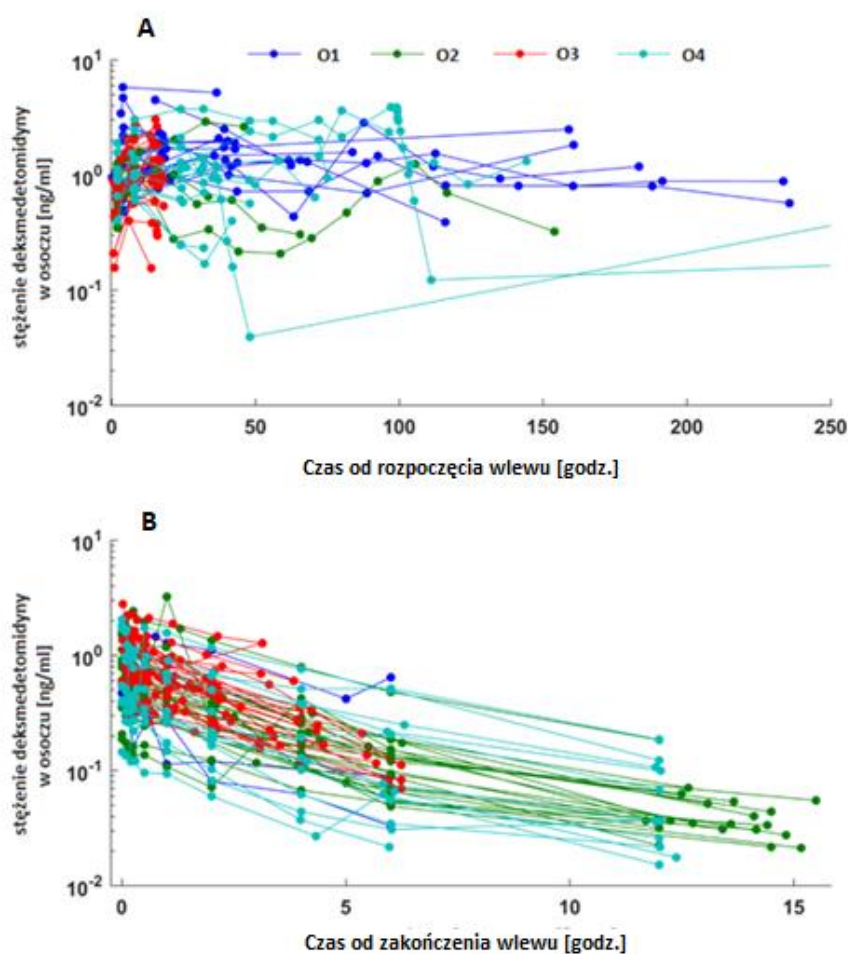
+ zastosowano dany lek w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny, - nie zastosowano danego leku w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny

¹ dwóch różnych opioidów nie stosowano jednocześnie

2. Uzyskane wartości stężeń deksmedetomidyny oraz monitorowanych parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych

2.1. Wartości stężeń deksmedetomidyny

Do analizy pobrano łącznie 1024 próbek krwi od pacjentów włączonych do badań. Indywidualne profile zmian stężeń deksmedetomidyny w czasie zostały przedstawione na wykresie 2.



Wykres 2. Indywidualne profile zmian stężeń deksmedetomidyny w osoczu w czasie trwania wlewu (wykres A) oraz po jego zakończeniu (wykres B) u pacjentów:

O1 - Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; O2 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; O3 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii; O4 - Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

2.2. Parametry fizjologiczne i farmakodynamiczne

W tabelach 21-24 przedstawiono informacje dotyczące mierzonych parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych dla 4 badanych populacji pacjentów. Umieszczono wartości parametrów odnotowane przed rozpoczęciem podawania deksmedetomidyny oraz średnie wartości parametrów odnotowywanych w czasie podawania badanej substancji. Różnice w rodzaju monitorowanych parametrów PD pomiędzy oddziałami wynikają z zastosowanej aparatury medycznej oraz metod oceny poziomu sedacji.

W tabelach 21-24 posłużono się następującymi skrótami:

HR – częstość akcji serca (ang. *heart rate*, HR), jednostka – ilość uderzeń serca na minutę – ud/min;

SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP), jednostka – milimetry słupa rtęci – mmHg;

DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*, SBP), jednostka – milimetry słupa rtęci – mmHg;

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (ang. *mean arterial pressure*, MAP), jednostka – milimetry słupa rtęci – mmHg;

BIS – indeks bispektralny (ang. *bispectral index*, BIS), wartości 0-100;

CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*, CI), jednostka - L/min/m²;

SVV – zmienność objętości wyrzutowej (ang. *stroke volume variation*, SVV), wyrażona w procentach.

Tabela 21. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	wartości parametrów przed rozpoczęciem wlewu					średnie wartości parametrów z czasu podawania leku				
	skala C-B*	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]	skala C-B*	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]
0	5	118	91	48	62,33	11,75	102,61	83,91	44,14	57,40
1	-	127	160	95	116,67	12,25	76,33	118,91	62,57	81,35
2	15	120	105	60	75,00	13,14	105,06	104,07	56,14	72,00
3	6	105	119	68	85,00	11,22	112,76	119,86	57,14	78,08
4	9	135	90	50	63,33	14,11	99,85	110,75	69,19	83,05
5	6	140	67	44	51,67	12,88	94,89	113,68	59,87	77,81
6	-	84	83	61	68,33	11,20	93,39	107,26	64,06	78,46
7	17	85	106	57	73,33	18,14	83,62	122,78	69,08	86,98
8	8	-	110	80	90,00	13,00	111,65	87,85	49,44	62,24
	8	153	74	36	48,67	10,86	114,00	98,95	58,97	72,24
9	7	-	100	60	73,33	16,00	110,79	93,64	49,78	64,40
10	-	-	95	54	67,67	8,54	-	101,90	59,87	73,45
11	14	102	92	45	60,67	15,25	110,42	96,82	55,41	69,21
16	10	-	90	50	63,33	10,97	104,18	111,20	65,91	81,01
18	9	107	89	47	61,00	15,88	114,26	82,04	44,07	56,73
20	25	128	125	95	105,00	16,38	108,46	99,69	55,48	70,43

V. Wyniki

23	13	-	-	-	-	12,36	85,79	93,63	46,04	61,91
24	6	140	97	56	69,67	11,94	112,82	97,00	54,80	68,87
25	6	132	85	49	61,00	16,00	110,65	95,12	53,37	67,29
26	6	106	96	47	63,33	11,44	96,90	90,98	45,84	60,88
27	9	106	122	65	84,00	14,88	111,50	106,40	63,14	77,56
28	-	125	130	82	98,00	11,09	109,40	107,11	57,90	74,31
30	6	177	105	48	67,00	12,91	137,97	100,03	56,50	70,93
32	8	105	117	74	88,33	9,94	83,61	111,26	60,67	77,53
mediana	8	120	97	56	68,33	12,62	108,46	100,96	56,82	72,12
zakres	5-25	84-177	67-160	36-95	48,67-116,67	8,54-18,14	76,33-137,97	82,04-122,78	44,07-69,19	56,73-86,98
średnia	10	121	102	60	73,77	13,00	103,95	102,29	56,64	71,84

*Skala C-B – skala COMFORT B

Tabela 22. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	Wartości parametrów przed rozpoczęciem wlewu							średnie wartości parametrów z czasu podawania leku						
	BIS	CI [L/min/m ²]	SVV [%]	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]	BIS	CI [L/min/m ²]	SVV [%]	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]
1001	71	2,1	17,0	91	161	85	107	54,17	2,01	13,08	75,80	128,44	65,02	79,17
1002	-	-	-	94	187	87	120	-	-	-	59,79	146,33	67,85	108,63
1003	53	2,4	9,0	-	80	38	53	77,00	3,45	9,75	60,00	105,37	45,62	73,67
1004	70	-	-	125	153	74	101	66,40	3,45	7,25	72,80	167,50	78,50	110,00
1005	67	-	-	-	190	82	116	74,25	-	-	62,50	154,00	75,75	98,12
1006	77	2,9	7,0	81	128	81	102	72,83	2,70	6,00	72,71	102,87	55,00	73,12
1007	63	2,4	10,0	73	120	73	76	66,50	2,69	8,00	74,00	83,67	52,89	66,71
1008	39	3,9	9,0	72	172	61	86	40,40	3,11	5,81	62,74	151,90	57,82	85,24
1009	52	6	11,0	-	158	64	91	53,37	3,86	6,60	94,67	106,20	57,40	74,90
10010	83	3,2	3,0	86	137	63	94	80,40	3,10	3,90	72,50	122,60	51,80	73,00
10011	71	2,9	8,0	-	139	75	100	65,00	2,25	9,50	66,50	103,43	58,57	75,57
10012	75	2,6	7,0	83	190	106	140	80,20	2,07	15,25	71,86	119,50	64,37	91,00
10013	77	3,0	5,6	73	185	63	109	55,00	3,67	6,25	60,17	137,50	44,67	70,33
10014	74	2,7	14,0	106	115	70	85	70,00	2,48	7,33	80,75	89,44	55,87	69,13
10015	70	2,6	4,0	65	142	79	103	62,50	2,17	3,00	59,47	135,23	74,47	95,06
10016	53	3,0	3,8	75	166	80	119	50,86	1,96	10,60	70,17	114,12	66,50	84,75
10017	70	2,3	2,0	60	107	53	72	76,29	2,56	3,75	63,33	119,00	54,25	72,50
10018	84	3,8	4,0	-	194	68	106	55,14	2,37	5,75	59,92	139,93	62,36	86,21
10020	75	-	-	88	155	78	110	78,29	3,50	6,00	64,73	113,82	58,82	79,94
100116	77	3,2	7,0	65	142	60	90	51,86	2,93	9,17	64,79	132,29	58,57	83,64
10021	56	2,2	5,0	68	122	58	83	63,32	2,42	5,62	71,41	120,33	56,14	79,97
mediana	70,5	2,9	7,0	78	153	73	101	65,70	2,69	6,60	66,50	120,00	58,57	79,94
zakres	39-84	2,1-6,0	2,0-17,0	60-125	80-194	38-108	53-140	40,4-80,4	1,96-3,86	3,00-15,25	59,50-94,70	83,67-167,50	44,67-78,50	66,71-110,00
średnia	67,85	3,0	7,4	82	150	71	98	64,69	2,78	7,51	68,60	123,50	60,11	82,41

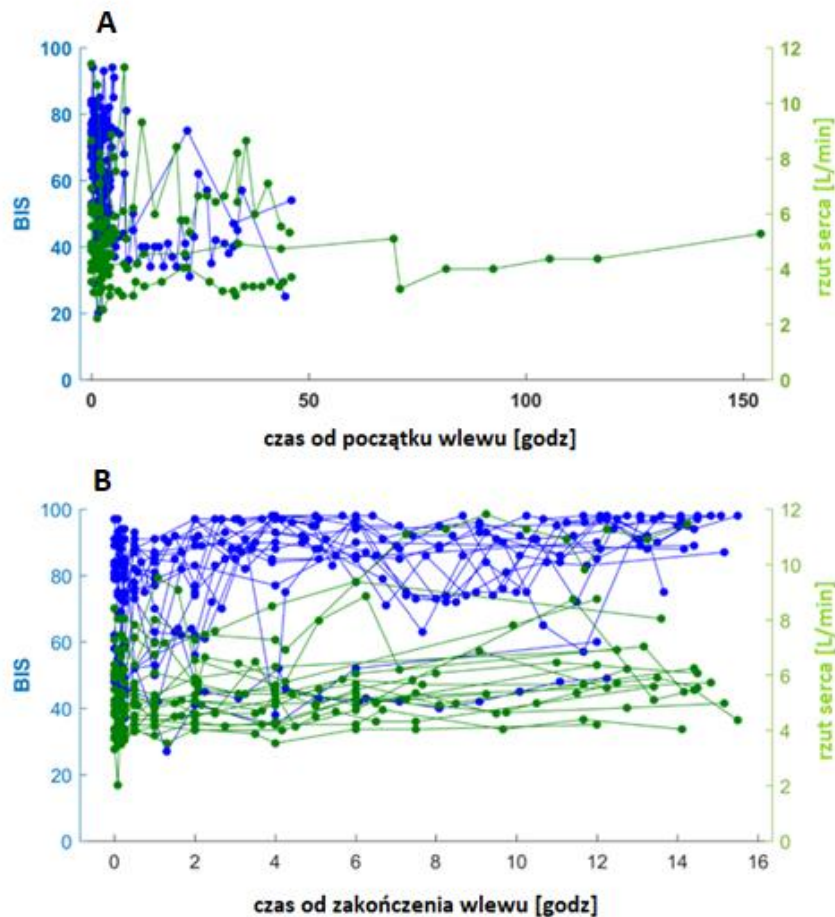
Tabela 23. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

symbol pacjenta	wartości parametrów przed rozpoczęciem wlewu					średnie wartości parametrów z czasu podawania leku				
	BIS	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]	BIS	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]
2004	-	95	128	75	93	71,31	78,33	110,64	63,64	79,30
2005	-	70	125	55	78	36,88	70,18	129,06	62,47	84,67
2006	73	60	110	60	77	73,28	59,47	103,24	62,41	76,02
2007	66	75	135	80	98	60,83	64,40	120,00	70,30	86,87
2008	-	78	100	59	73	50,23	84,08	111,72	64,28	80,09
2009	-	90	135	80	98	41,23	82,88	115,53	71,59	86,24
20010	51	65	110	65	80	49,64	74,90	116,95	65,11	82,39
20011	-	75	100	55	70	46,76	68,00	115,47	74,94	88,45
20012	-	-	75	45	55	-	71,88	108,39	67,00	80,80
20013	-	-	-	-	-	46,38	75,38	105,00	59,32	74,55
200101	-	55	95	62	73	46,00	54,95	124,20	73,42	90,51
200102	69	75	205	95	132	73,68	69,74	139,96	67,59	91,27
200103	-	-	-	-	-	69,67	72,57	105,59	63,85	77,78
200104	64	80	104	58	73	40,09	86,16	129,32	61,37	83,54
200105	76	68	153	99	119	37,76	68,48	134,38	81,67	99,57
200106	70	59	113	73	90	56,00	59,33	118,48	72,05	88,19
200107	80	73	126	63	93	59,78	58,84	105,68	48,88	68,39
200108	72	66	111	71	87	51,89	74,18	105,17	60,22	75,48
200109	77	57	112	69	89	46,52	66,56	113,82	75,65	88,63
mediana	71	72	112	65	87	49,93	70,18	115,47	65,11	83,54
zakres	51-80	55-95	75-205	45-99	55-132	36,88-73,68	54,95-86,16	103,23-139,96	48,88-81,67	68,39-99,57
średnia	70	71	120	69	87	53,22	70,54	116,45	66,62	83,30

Tabela 24. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	wartości parametrów przed rozpoczęciem wlewu					średnie wartości parametrów z czasu podawania leku				
	skala Ramsey'a	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]	skala Ramsey'a	HR [ud/min]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]
3007	-	70	165	92	116,33	2,00	90,13	156,58	81,25	106,36
3008	-	84	106	38	60,67	3,57	79,35	129,06	52,88	78,27
3009	4	94	191	83	119,00	2,32	65,89	149,78	63,31	92,13
30010	1	-	175	52	93,00	1,42	67,90	176,76	53,38	94,51
30011	1	-	117	57	77,00	1,75	76,63	118,63	61,37	80,46
30013	-	100	147	67	93,67	2,00	91,75	134,57	65,69	88,65
30014	1	112	130	80	96,67	1,60	95,11	126,36	63,93	84,74
30015	1	105	180	100	126,67	3,33	88,44	140,41	60,16	86,91
30016	1	-	99	45	63,00	4,36	84,56	127,52	43,48	71,50
30017	1	75	170	50	90,00	2,39	66,72	159,10	53,28	88,54
	-	80	138	50	79,33	2,67	73,51	161,32	57,96	92,41
30018	3	100	100	64	76,00	3,27	88,46	136,33	73,96	94,75
30019	1	115	130	60	83,33	2,75	87,12	136,68	59,51	85,23
	-	100	140	58	85,33	2,06	99,70	157,21	64,22	95,22
me-diana	1	100	139	59	87,67	2,36	85,84	138,54	60,76	88,60
zakres	1-4	70-115	99-191	38-100	60,67-126,67	1,42-4,36	65,89-99,70	118,63-176,67	43,48-81,25	71,50-106,36
śred-nia	1,55	94	142	64	90	2,54	82,52	143,60	61,03	88,55

Na rycinie 8 przedstawiono monitorowane u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w trakcie oraz po zakończeniu wlewu deksmedetomidyny parametry farmakodynamiczne – indeks bispektralny (BIS) oceniający efekt sedacyjny oraz rzut serca (CO) opisujący zmiany hemodynamiczne.



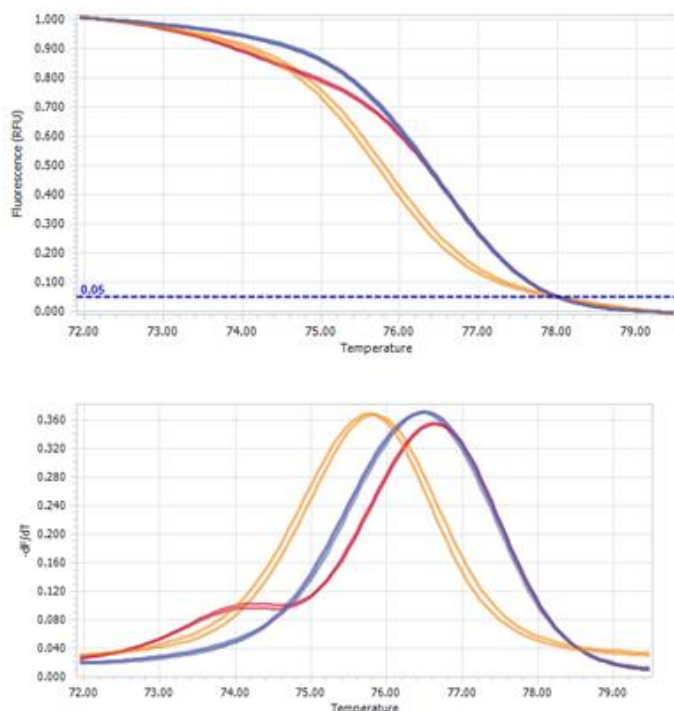
Rycina 8. Indywidualne profile zmian indeksu bispektralnego (BIS) i rzutu serca (CO) w zależności od czasu, odnotowane w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny (A) oraz po jego zakończeniu (B) u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

2.3. Identyfikacja polimorfizmów genetycznych

Do identyfikacji polimorfizmów genetycznych pobrano materiał biologiczny od 52 pacjentów, tj.:

- 15 osób z Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu – nie pobrano materiału od pacjentów oznaczonych symbolami: 5, 6, 10, 20, 23, 24, 27 oraz 32;
- 20 osób z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie nie pobrano materiału od pacjenta oznaczonego symbolem 1003;
- 9 osób z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, gdzie nie pobrano materiału biologiczne od pacjentów oznaczonych symbolami: 2006, 200101, 200102, 200103, 200104, 200105, 200106, 200107, 200108, 200109;
- 8 osób z Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Nie pobrano materiału od pacjentów oznaczonych symbolami: 3007, 3009, 30011 i 30017.

Identyfikacji genotypów dokonano analizując różnice w profilach krzywych topnienia próbek cDNA poszczególnych pacjentów, które wynikają z zależności pochodnej zmiany fluorescencji danego genotypu od temperatury. Na rycinie 9 przedstawiono przykładowy rozdział, dla polimorfizmu *ADR2A**55, gdzie linią żółtą oznaczono genotyp A|A (homozygota), czerwoną A|G (heterozygota), zaś niebieską G|G (homozygota). Zauważalny jest odmienny profil krzywej dla heterozygoty i ma charakterystyczny dla niej kształt. Wynika on z obecności w próbce obydwu wariantów (A i G) i wpływa na przebieg procesu topnienia.



Rycina 9. Analiza krzywej topnienia produktu reakcji qPCR na podstawie zależności pochodnej zmiany fluorescencji danego genotypu od temperatury. Przykładowy rozdział genotypów dokonano dla polimorfizmu *ADR2A*55* - linią żółtą oznaczono genotyp A|A (homozygota), czerwoną A|G (heterozygota), zaś niebieską G|G (homozygota).

Zidentyfikowano genotypy dla 12 wariantów polimorficznych, częstość występowania poszczególnych genotypów dla całej badanej grupy została przedstawiona w tabeli 25.

Uzyskany dla 6 zidentyfikowanych polimorfizmów rozkład genotypów w badanej populacji był porównywalny z częstotliwością występującą w populacji europejskiej. Odnotowano niewielkie, nieprzekraczające 5% różnice pomiędzy poszczególnymi genotypami. Większe niż 5% różnice w częstości występowania poszczególnych genotypów odnotowano dla polimorfizmu genu *ADR2A*55*, *CYP2D6*2*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *UGT2B10*. Zaobserwowano znaczne różnice w częstości występowania genotypu C|C oraz C|T dla polimorfizmu *CYP2D6*4*, gdzie uzyskano rozkład 0,481 i 0,481, zaś w populacji europejskiej odnotowano wartości 0,674 i 0,280. Różnice mogą wynikać z konieczności porównania z bardzo różnorodną populacją europejską, bowiem w bazie Ensembl nie widnieją informacje o populacji polskiej. Ponadto rozkład genotypów w badaniu określono na podstawie 52 wartości, a podany w bazie Ensembl rozkład szacowany

jest na znacznie liczniejszych populacjach. W tabelach nr 26-29 przedstawiono informacje o zidentyfikowanych dla poszczególnych pacjentów genotypach.

Tabela 25. Częstość występowania genotypów w badanej populacji pacjentów.

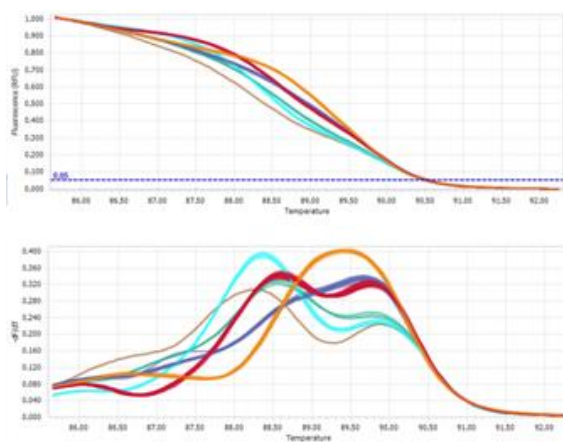
Wariant polimorficzny	Genotyp	Częstość występowania poszczególnych genotypów	
		W populacji europejskiej ¹	W badanej grupie pacjentów ²
<i>CYP2A6*9</i>	A A	0,861	0,885
	A C	0,135	0,115
	C C	0,004	0,000
<i>CYP2A6*35</i>	T T	0,869	0,863
	A T	0,127	0,137
	A A	0,005	0,000
<i>UGT2B10</i>	A A	0,813	0,731
	A G	0,173	0,173
	G G	0,014	0,096
<i>CYP1A2*1F</i>	A A	0,475	0,462
	A C	0,410	0,423
	C C	0,115	0,115
<i>CYP2E1*2</i>	G G	1,000	1,000
<i>CYP2C19*2</i>	G G	0,722	0,750
	A G	0,266	0,192
	A A	0,012	0,058
<i>CYP2C19*17</i>	C C	0,596	0,673
	C T	0,360	0,288
	T T	0,044	0,038
<i>CYP2D6*2</i>	A A	0,147	0,077
	A G	0,392	0,365
	G G	0,461	0,558
<i>CYP2D6*4</i>	C C	0,674	0,481
	C T	0,280	0,481
	T T	0,046	0,038
<i>CYP2D6*10</i>	A A	0,050	0,000
	A G	0,304	0,327
	G G	0,646	0,673
<i>CYP2D6*41</i>	C C	0,827	0,846
	C T	0,159	0,154
	T T	0,014	0,000
<i>ADR2A*55</i>	A A	0,022	0,019
	A G	0,276	0,212
	G G	0,702	0,769

¹wg bazy Ensembl

²łącznie 52 osoby z 4 oddziałów

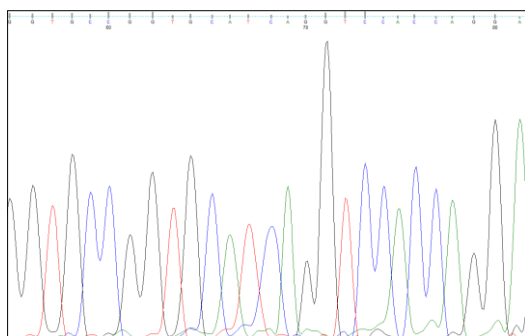
Nie zidentyfikowano genotypów dla 3 badanych wariantów polimorficznych, m.in. *CYP2A6*2*, dla którego dokonano wstępnego podziału na podstawie krzywych topnienia produktu i wykonano sekwencjonowanie. Otrzymane wyniki nie potwierdziły zmian w badanym obszarze nici DNA, dlatego niemożliwa okazała się dalsza identyfikacja. Dla wariantu *CYP2A6*21* otrzymano profile krzywych topnienia, których nie udało

się pogrupować i scharakteryzować, dlatego nie dokonano identyfikacji również tego polimorfizmu. Zmiana w wariancie *UGT1A4*3* wskazuje na możliwość pojawienia się w danym loci 3 różnych alleli - T/A/G. Dokonano podziału profili krzywych topnienia na 6 grup (rycina 10) i dla każdej z nich losowo wybrano 1 próbkę, którą poddano sekwencjonowaniu. Nie odnotowano jednak różnic w sekwencji pomiędzy poszczególnymi próbkami. Podejrzewa się, że dokonano podziału dla innego polimorfizmu znajdującego się w obrębie badanego fragmentu nici DNA, który jednak znajdował się zbyt blisko startera, od którego rozpoczęto reakcje podziału i zmiany nie zostały uwzględnione w wynikach.



Rycina 10. Analiza krzywej topnienia produktu reakcji qPCR na podstawie zależności pochodnej zmiany fluorescencji danego genotypu od temperatury dla polimorfizmu *UGT1A4*3*. W wyniku rozdziału uzyskano 6 grup profili krzywych topnienia.

Na rycinie 11 przedstawiono przykładowy wynik sekwencjonowania, dla polimorfizmu *CYP2D6*10*, dla którego przeprowadzona analiza pozwoliła na identyfikację genotypów.



Rycina 11. Sekwencja fragmentu nici DNA obejmującej polimorfizm *CYP2D6*10* próbki pobranej od pacjenta oznaczonego symbolem 2 (z populacji pediatrycznej).

Tabela 26. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

symbol pacjenta	<i>CYP</i> <i>2A6*35</i>	<i>CYP</i> <i>2D6*10</i>	<i>CYP</i> <i>2D6 *2</i>	<i>CYP</i> <i>2D6*41</i>	<i>CYP</i> <i>2D6*4</i>	<i>CYP</i> <i>2E1*2</i>	<i>CYP</i> <i>1A2*1F</i>	<i>UGT</i> <i>2B10</i>	<i>CYP</i> <i>2C19*2</i>	<i>CYP</i> <i>2C19*17</i>	<i>ADR</i> <i>2A*55</i>	<i>CYP</i> <i>2A6*9</i>
0	A T	G G	G G	C C	C C	G G	A C	A G	G G	C C	G G	A A
1	T T	A G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	G G	C T	A G	A A
2	T T	G G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	G G	C T	G G	A A
3	T T	G G	A G	C C	C T	G G	A A	A A	G G	C T	A G	A A
4	T T	G G	A G	C T	C T	G G	A A	A A	G G	C C	A G	A A
7	A T	A G	G G	C C	C T	G G	A A	A A	G G	C T	A A	A A
8	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A A	A A	G G	C C	G G	A A
9	A T	G G	G G	C C	C C	G G	C C	A A	G G	C C	G G	A A
11	T T	G G	A G	C C	C C	G G	C C	A A	A G	C C	A G	A A
16	T T	G G	A G	C C	C C	G G	C C	A A	G G	C T	A G	A A
18	-	G G	G G	C C	C C	G G	A C	A A	G G	C C	G G	A C
25	T T	G G	A A	C C	C T	G G	C C	A G	G G	C C	G G	A C
26	T T	A G	G G	C C	C T	G G	A A	A A	G G	T T	G G	A A
28	T T	G G	A G	C C	C C	G G	A A	A A	G G	C C	G G	A A
30	T T	A G	G G	C C	C C	G G	A A	A A	G G	C C	G G	A A

oznaczenia alleli – T (zawierający tyminę, czyli 2'-deoksytymidyno-5'-trifosforan: dTTP), A (zawierający adeninę, czyli 2'-deoksyadenozyno-5'-trifosforan: dATP), G (zawierający guaninę, czyli 2'-deoksyguanozyno-5'-trifosforan: dGTP), C (zawierający cytozynę, czyli 2'-deoksycytydino-5'-trifosforan: dCTP)

Tabela 27. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	<i>CYP</i> <i>2A6*35</i>	<i>CYP</i> <i>2D6*10</i>	<i>CYP</i> <i>2D6 *2</i>	<i>CYP</i> <i>2D6*41</i>	<i>CYP</i> <i>2D6*4</i>	<i>CYP</i> <i>2E1*2</i>	<i>CYP</i> <i>1A2*1F</i>	<i>UGT</i> <i>2B10</i>	<i>CYP</i> <i>2C19*2</i>	<i>CYP</i> <i>2C19*17</i>	<i>ADR</i> <i>2A*55</i>	<i>CYP</i> <i>2A6*9</i>
1001	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A A	A G	G G	C C	G G	A A
1002	T T	G G	A G	C T	C C	G G	A C	A A	A A	C C	G G	A A
1004	T T	G G	A A	C C	C T	G G	A C	A A	G G	C T	G G	A A
1005	T T	G G	A A	C C	C C	G G	A A	A A	G G	C C	G G	A A
1006	T T	G G	A A	C C	C T	G G	A A	A A	A G	C C	G G	A A
1007	T T	G G	A G	C T	C T	G G	A C	A A	G G	C C	G G	A A
1008	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A C	A G	G G	C C	A G	A C
1009	T T	A G	G G	C C	C T	G G	A A	A A	A G	C C	G G	A A
10010	T T	A G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	G G	C C	G G	A A
10011	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A C	A A	G G	C C	G G	A A
10012	T T	G G	A G	C C	C C	G G	A A	A A	G G	C C	G G	A A
10013	T T	A G	G G	C C	C T	G G	A C	A A	A A	C C	G G	A A
10014	T T	A G	G G	C C	C T	G G	A C	A A	G G	C T	G G	A A
10015	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A C	G G	G G	C C	G G	A A
10016	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A A	A A	A G	C C	A G	A A
10017	A T	G G	A G	C T	C C	G G	A C	A A	G G	C C	G G	A C
10018	T T	A G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	G G	C C	G G	A A
10020	T T	A G	G G	C C	C T	G G	C C	G G	G G	C C	G G	A A
100116	T T	G G	A G	C T	C C	G G	A C	A A	G G	C C	G G	A A
10021	T T	G G	A G	C T	C C	G G	A C	A A	G G	C C	G G	A A

oznaczenia alleli – T (zawierający tyminę, czyli 2'-deoksytymidyno-5'-trifosforan: dTTP), A (zawierający adeninę, czyli 2'-deoksyadenozyno-5'-trifosforan: dATP), G (zawierający guaninę, czyli 2'-deoksyguanozyno-5'-trifosforan: dGTP), C (zawierający cytozynę, czyli 2'-deoksytydino-5'-trifosforan: dCTP)

Tabela 28. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

symbol pacjenta	<i>CYP 2A6*35</i>	<i>CYP 2D6*10</i>	<i>CYP 2D6 *2</i>	<i>CYP 2D6*41</i>	<i>CYP 2D6*4</i>	<i>CYP 2E1*2</i>	<i>CYP 1A2*1F</i>	<i>UGT 2B10</i>	<i>CYP 2C19*2</i>	<i>CYP 2C19*17</i>	<i>ADR 2A*55</i>	<i>CYP 2A6*9</i>
2004	T T	G G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	A A	C C	G G	A A
2005	T T	A G	G G	C C	T T	G G	A A	A G	A G	C C	G G	A A
2007	T T	G G	A G	C C	C T	G G	A A	A A	A G	C C	G G	A A
2008	T T	G G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	A G	C C	G G	A A
2009	T T	A G	A G	C T	C T	G G	A A	A A	G G	C T	G G	A A
20010	T T	A G	A G	C C	C T	G G	A A	A G	G G	C T	G G	A A
20011	A T	G G	A G	C C	C C	G G	A A	G G	G G	C C	G G	A A
20012	T T	A G	G G	C C	T T	G G	A A	G G	G G	C T	G G	A A
20013	T T	G G	A G	C C	C T	G G	A A	A G	G G	C T	G G	A A

Tabela 29. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

symbol pacjenta	<i>CYP 2A6*35</i>	<i>CYP 2D6*10</i>	<i>CYP 2D6 *2</i>	<i>CYP 2D6*41</i>	<i>CYP 2D6*4</i>	<i>CYP 2E1*2</i>	<i>CYP 1A2*1F</i>	<i>UGT 2B10</i>	<i>CYP 2C19*2</i>	<i>CYP 2C19*17</i>	<i>ADR 2A*55</i>	<i>CYP 2A6*9</i>
3008	T T	A G	G G	C C	C C	G G	C C	A A	G G	C T	A G	A A
30010	A T	G G	G G	C T	C C	G G	A A	A A	A G	C C	A G	A C
30013	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A C	A G	G G	T T	G G	A A
30014	T T	A G	G G	C C	C T	G G	C C	A A	G G	C T	G G	A A
30015	A T	G G	A G	C C	C C	G G	C C	A G	G G	C T	G G	A A
30016	T T	G G	G G	C C	C C	G G	A A	A A	G G	C C	G G	A A
30018	T T	G G	A G	C C	C T	G G	A A	G G	A G	C T	A G	A A
30019	T T	A G	A G	C C	C T	G G	A A	A A	A G	C C	A G	A C

Do tabeli 28 i 29: oznaczenia alleli – T (zawierający tyminę, czyli 2'-deoksytymidyno-5'-trifosforan: dTTP), A (zawierający adeninę, czyli 2'-deoksyadenozyno-5'-trifosforan: dATP), G (zawierający guaninę, czyli 2'-deoksyguanozyno-5'-trifosforan: dGTP), C (zawierający cytozynę, czyli 2'-deoksycytydino-5'-trifosforan: dCTP)

3. Wyniki populacyjnej analizy PKPD

3.1. Charakterystyka modelu

3.1.1. Strukturalny model farmakokinetyki deksmedetomidyny

Strukturalny model PK stanowił dwukompartментowy model po podaniu dożylnym. Został on wybrany na podstawie graficznej oceny profili indywidualnych zmian stężeń deksmedetomidyny w osoczu w zależności od czasu. Model dwukompartментowy można opisać następującymi dwoma równaniami:

$$V_C \frac{dC_P}{dt} = R_0(t) - CLC_P - QC_P + QC_T \quad C_P(0) = 0 \quad (1)$$

$$V_T \frac{dC_T}{dt} = QC_P - QC_T \quad C_T(0) = 0 \quad (2)$$

gdzie:

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

C_P, C_T - stężenie deksmedetomidyny w kompartmentcie centralnym i peryferyjnym;

V_C, V_T - objętość dystrybucji kompartmentu centralnego i obwodowego;

CL, Q - klirens eliminacji i międzykompartmentowy.

Uwzględniając założenia *a priori* wbudowano do modelu końcowego zależność allometryczną (równanie 3) dla wszystkich parametrów PK oraz dodatkowo, dla klirensów - równanie Hilla opisujące wpływ procesu dojrzewania (wieku) na jego wartości (równanie 4), co wynikało z ograniczonej liczby danych pozyskanych od małych dzieci. Dane, które zostały zapożyczone z pracy Potts i wsp. [58], przedstawiono w tabeli 30

$$P_i = \theta_p \left(\frac{BW_i}{70} \right)^K \exp(\eta_{P,i}) \quad (3)$$

gdzie:

P_i – indywidualne wartość objętości dystrybucji lub klirensu;

θ_p – populacyjnie oszacowana typowa wartość objętości dystrybucji lub klirensu;

BW_i – indywidualna masa ciała [kg];

K – wykładnik, który wynosił 0,75 dla obliczeń klirensu oraz 1 dla obliczeń objętości dystrybucji.

Tabela 30. Wartości parametrów farmakokinetycznych uwzględnione *a priori* w populacyjnej analizie farmakokinetyki deksmedetomidyny [58].

Parametr	Wartość oszacowana	%BSV	%SE	95% CL
CL_{std} [$L \cdot h^{-1} \cdot 70kg$]	42,1	30,9	4,4	38,7- 45,8
$V1_{std}$ [$L \cdot 70kg$]	56,3	61,3	8,7	44,5- 67,4
Q_{std} [$L \cdot h^{-1} \cdot 70kg$]	78,3	37,0	14,4	50,7- 98,4
$V2_{std}$ [$L \cdot 70kg$]	69	47,0	8,2	57,5- 80,3

oszacowane wartości klirensu i objętości dystrybucji zostały podane w przeliczeniu na 70kg z zastosowaniem skalowania alometrycznego.

$$CL_i = \theta_{CL} \left(\frac{BW_i}{70} \right)^{0.75} \frac{PMA_i^{Hill}}{PMA_i^{Hill} + TE_{50}^{Hill}} \exp(\eta_{CL,i}) \quad (4)$$

gdzie:

CL_i – wartość klirensu dla i -tego pacjenta;

PMA_i – wiek pomenstrualny i -tego pacjenta (ang. *postmenstrual age*). PMA podany w tygodniach = wiek w latach $\cdot 4 \cdot 12 + 40$);

TE_{50} i $Hill$ - parametr równania Hilla odzwierciedlający nachylenie i stopień dojrzewania klirensu. Na podstawie danych literaturowych [221] przyjęto $TE_{50} = 43$ tygodnie oraz $Hill = 2,48$.

3.1.2. Strukturalny model PKPD

Farmakokinetykę deksmedetomidyny opisano w oparciu o model dwukompartamentowy, przyjmując wartości parametrów oszacowane wcześniej dla modelu PK (opisanego w rozdziale V.3.1.1).

Strukturalny model PD opisano uwzględniając wartości mierzonych odpowiedzi farmakologicznych DEX, tj. indeksu bispektralnego (działanie sedacyjne) i rzutu serca (wpływ na układ krążenia), odpowiednio w oparciu o model E_{max} (równanie 5) oraz liniowy (równanie 6):

$$BIS(P_i, t_j) = BIS_{0,i} \cdot \left(1 - \frac{(C(t_j) + X_{0,i} \cdot \exp(-k_i \cdot t_j))}{C(t_j) + X_{0,i} \cdot \exp(-k_i \cdot t_j) + EC_{50}}\right) \quad (5)$$

$$CO(P_i, t_j) = CO_{0,i} \cdot (1 - SL_i \cdot C(t_j)) \quad (6)$$

$BIS(P_i, t_j)$ – obliczona wartość indeksu bispektralnego w j -tym czasie dla i -tego pacjenta;

$BIS_{0,i}$ – bazowa wartość indeksu bispektralnego dla i -tego pacjenta;

$C(t_j)$ – wartość stężenia w czasie j -tym;

$X_{0,i}$ – hipotetyczne stężenie leku X o działaniu sedacyjnym w czasie rozpoczęcia wlewu deksmedetomidyny u i -tego pacjenta;

EC_{50} – stężenie leku, dla którego obserwuje się efekt równy połowie jego wartości maksymalnej ($1/2 E_{max}$);

k_i – stała szybkości eliminacji hipotetycznego leku X dla pacjenta i -tego;

$CO(P_i, t_j)$ – obliczona wartość rzutu serca w j -tym czasie dla i -tego pacjenta;

$CO_{0,i}$ – bazowa wartość rzutu serca dla i -tego pacjenta;

SL_i - nachylenie prostej opisującej zależność CO od stężenia DEX u i -tego pacjenta.

3.1.3. Model statystyczny

Zarówno dla modelu PK (punkt V.3.1.1) jak i dla modelu PKPD (V.3.1.2) dla opisu zmienności międzypacjencyjnej oszacowano wartość parametru eta (η) w oparciu o model wykładniczy, dla rozkładu log-normalnego. Wartość indywidualną każdego z uzyskanych parametrów PK i PD opisano więc równaniem:

$$P_i = \theta_P \exp(\eta_{P,i}) \quad (7)$$

Gdzie:

P_i – wartość parametru PK lub PD dla i -tego pacjenta;

θ_P - populacyjnie oszacowana typowa wartość parametru PK lub PD;

η_P - efekt losowy eta (η) parametru PK lub PD dla i -tego pacjenta ze średnią 0 i zmiennością ω_P^2 .

W modelu PK, dla błędu resztowego (epsilon, ε) przyjęto model proporcjonalny (ang. *proportional residual error*) i każda j -ta obserwowana wartość stężenia opisana została równaniem 8:

$$C_{P,ij} = C_P(P_i, t_j)(1 + \varepsilon_{P,ij}) \quad (8)$$

gdzie:

$C_P(P_i, t_j)$ – stężenie leku estymowane za pomocą podstawowego modelu strukturalnego oraz uwzględniające zmienność międzyosobniczą (uwzględnienie indywidualnych wartości parametrów PK u i -tego pacjenta – P_i), w czasie t_j

$\varepsilon_{P,ij}$ – proporcjonalny błąd losowy niewyjaśnionej zmienności resztowej j -tej wartości stężenia u i -tego pacjenta. Przyjęto, że ε podlegał rozkładowi normalnemu ze średnią 0 i wariancją σ^2 .

Dla modelu PKPD, dla wartości odpowiedzi farmakodynamicznej (indeks bispektralny i rzut serca), przyjęto model addytywny błędu resztowego i każda j -ta obserwowana wartość BIS-u i rzutu serca opisana została odpowiednio równaniami 9 i 10:

$$BIS_{Obs,ij} = BIS(P_i, t_j) + \varepsilon_{BIS,ij} \quad (9)$$

$$CO_{Obs,ij} = CO(P_i, t_j) + \varepsilon_{CO,ij} \quad (10)$$

gdzie:

$BIS(P_i, t_j)$, - wartość BIS estymowana za pomocą podstawowego modelu strukturalnego oraz uwzględniająca zmienność międzyosobniczą (uwzględnienie indywidualnych wartości parametrów PD u i -tego pacjenta – P_i), w czasie t_j .

$CO(P_i, t_j)$ – wartość CO estymowana za pomocą podstawowego modelu strukturalnego oraz uwzględniająca zmienność międzyosobniczą (uwzględnienie indywidualnych wartości parametrów PD u i -tego pacjenta – P_i), w czasie t_j .

$\varepsilon_{BIS,ij}$ $\varepsilon_{CO,ij}$ – addytywny błąd losowy niewyjaśnionej zmienności resztowej j -tej wartości BIS i CO u i -tego pacjenta. Przyjęto, że ε podlegał rozkładowi normalnemu ze średnią 0 i wariancją σ^2 .

3.1.4. Model zmiennych towarzyszących dla modelu PK i PKPD

W pierwszym etapie analizy wykreślono zależności indywidualnych (post-hoc) oszacowań parametrów PK i PKPD względem zmiennych towarzyszących (np. waga, wiek) w celu zidentyfikowania ich potencjalnego wpływu na PK lub PD leku. Zmienne towarzyszące jakościowe (np. oddział, na którym leczony był pacjent, płeć, itp.) włączono do modelu na podstawie zmiennych wskaźnikowych. Ocenie poddawano wpływ

każdej zmiennej towarzyszącej, dodając odpowiednie równanie do modelu podstawowego. Gdy różnica MVOF między modelami wynosiła 3,841 dla jednego stopnia swobody, uznano, że jest ona istotna statystycznie (przy $p < 0,05$) i włączano zmienną towarzyszącą do modelu podstawowego. Proces ten powtarzano aż do dodania wszystkich istotnych zmiennych towarzyszących. Następnie przeprowadzono eliminację wsteczną, usuwając kolejno współzmiennie. Najmniej istotną zmienną towarzyszącą usunięto z modelu zgodnie z MFOV, chyba że różnica MVOF była większa niż 6,63 (co odpowiada $p < 0,01$). Ostateczny model ustalono, gdy nie można było wykluczyć żadnych dodatkowych zmiennych z modelu.

Zidentyfikowano dwie istotne zmienne i włączono je do modelu farmakokinetycznego, tj. polimorfizm genu *CYP1A2* (wariant *1F) i zastosowanie katecholamin. Minimalna wartość funkcji celu MVOF spadła o wartość 16,224 dla modelu z pierwszą zmienną towarzyszącą oraz o 7,233 dla modelu końcowego (tabela 31). Włączenie polimorfizmu genu *CYP1A2* spowodowało spadek stopnia zmienności międzysobniczej dla klirensu o ok. 5%, co jest umiarkowanym efektem. Mimo że zmienna dotycząca zastosowania katecholamin jest istotna statystycznie, to pozwoliła wyjaśnić jedynie niewielki procent zmienności międzysobniczej i została oszacowana z dużą niepewnością.

Tabela 31. Charakterystyka modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny po uwzględnieniu w równaniu dwóch zmiennych towarzyszących.

MODEL	MVOF	Δ MVOF	ω^2_{CL} [%CV]
Model bez zmiennych towarzyszących	-1574,562	-	39,1
Model z uwzględnieniem zmiennej towarzyszącej (polimorfizm genu <i>CYP1A2</i>) $\theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{CYP1A2*1F,0} \cdot CYP1A2*1F,0)^* \cdot (1 + \theta_{CIA21F,2 \text{ i } 3} \cdot CYP1A2*1F,2 \text{ i } 3)**$	-1590,786	16,2240, df = 2	34,4
Model końcowy z uwzględnieniem dwóch zmiennych towarzyszących (polimorfizm genu <i>CYP1A2</i> i zastosowanie katecholamin) $\theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{CYP1A2*1F,0} \cdot CYP1A2*1F,0)^* \cdot (1 + \theta_{CYP1A2*1F,2i3} \cdot CYP1A2*1F,2 \text{ i } 3)** \cdot (1 + \theta_{INOT} \cdot INOT)$	-1598,019	7,2330, df = 1	34,2

* $CYP1A2*1F,0 = 1$ gdy nie oznaczono genotypu (0)¹ oraz 0 dla pozostałych pacjentów, u których zidentyfikowano genotyp (1,2,3)¹,

** $CYP1A2*1F,2i3 = 1$ gdy zidentyfikowany genotyp¹ dla *CYP1A2*1F* wynosił 2 lub 3, oraz 0 dla pozostałych pacjentów (brak oznaczenia oraz genotyp 1)¹

INOT = 1 gdy zastosowano katecholaminy, 0 – dla pozostałych

¹0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp A|A, 2 – genotyp C|A, 3 – genotyp C|C.

Dla modelu PKPD nie zidentyfikowano istotnych zmiennych towarzyszących.

3.2. Uzyskane parametry PK i PD deksmedetomidyny

3.2.1. dla modelu PK

W populacyjnej analizie farmakokinetyki uwzględniono dane pozyskane od 70 pacjentów (44 osób płci męskiej i 26 żeńskiej), Badana grupa wykazuje znaczną zmienność międzyosobniczą w aspekcie m.in.: wieku (mediana 60 lat, zakres 0,25-88), masy ciała (mediana 69,6 kg, zakres 5-120), a także kontrolowanych parametrów hemodynamicznych czy wyników badań biochemicznych. Pacjenci różnią się także zidentyfikowanymi wariantami polimorficznymi genów zaangażowanych w PK deksmedetomidyny. Charakterystyka demograficzna pacjentów oraz informacje dotyczące parametrów hemodynamicznych, wybranych wskaźników biochemicznych oraz zidentyfikowanych genotypów zostały zawarta w tabeli 32.

Do analizy nie włączono 5 osób z populacji pediatrycznej (pacjenci oznaczeni symbolami: 1006, 1007 10010, 10023 i 10025), u których zaobserwowano bardzo wysokie stężenia deksmedetomidyny w pobranych próbkach, wskazujące na znacznie wyższe dawkowanie leku niż przedstawione w protokołach Jedną z prawdopodobnych przyczyn mogło być pobieranie próbek krwi, od momentu usunięcia kaniuli dotętnicznej, z dostępu centralnego, przez który jednocześnie podawano leki. Zdarzało się bowiem, że dostęp tętniczy został usunięty jeszcze w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny lub zaraz po jego zakończeniu.

Tabela 32. Charakterystyka demograficzna populacji uwzględnionej w analizie farmakokinetyki wraz z informacją o zidentyfikowanych genotypach i parametrach hemodynamicznych.

Parametr, jednostka	Mediana [Zakres] lub ilość
Wiek, lata	60 [0,25-88]
Masa ciała, kg	69,6 [5-120]
Płeć męska/żeńska	44/26
Oddział ¹ , 1/2/3/4	18/21/19/12
Bazowe ² skurczowe ciśnienie tętnicze (SBPB), mmHg	123,5 [67-205]

V. Wyniki

Bazowe ² rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBPB), mmHg	64 [36-106]
Bazowe ² średnie ciśnienie tętnicze (MAPB), mmHg	88,3 [48,7-140]
Bazowa ² częstość akcji serca (HRB), ud./min	88 [53-177]
Średnie ³ skurczowe ciśnienie tętnicze (SBPM), mmHg	116,1 [55-177]
Średnie ³ rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBPM), mmHg	60,0 [40,7-82,5]
Średnia ³ średniego ciśnienia tętniczego (MAPM), mmHg	80,5 [56,7-109]
Średnia ³ częstość akcji serca (HRM), ud./min	76,0 [57,4-138]
Zastosowanie katecholamin ⁴ , tak/nie	29/41
Poziom albumin w osoczu, g/dl	3,6 [1,23-5,18]
Poziom białka całkowitego w osoczu, g/dl	5,7 [3,64-7,87]
Poziom bilirubiny całkowitej w osoczu, mg/dl	0,54 [0,18-9,23]
Poziom AlAT ⁵ w osoczu, U/l	19 [2-154]
Poziom AspAT w osoczu, U/l	26 [9-170]
CYP2A6*35, 0⁷/1/2 , gdzie: 1 – genotyp T T, 2 – genotyp T A	21/43/6
CYP2D6*10, 0⁷/1/2 , gdzie: 1 – genotyp G G, 2 – genotyp G A, 3 – genotyp A A	20/34/16
CYP2D6*2, 0⁷/1/2/3 , gdzie: 1 – genotyp G G, 2 – genotyp G A, 3 – genotyp A A	20/28/19/3
CYP2D6*41, 0⁷/1/2 , gdzie: 1 – genotyp C C, 2 – genotyp T C, 3 – genotyp T T	20/42/8
CYP2D6*4, 0⁷/1/2/3 , gdzie: 1 – genotyp C C, 2 – genotyp T C, 3 – genotyp T T	20/25/23/2
CYP2E1*2, 0⁷/1 , gdzie: 1 – genotyp G G	20/50
CYP1A2*1F, 0⁷/1/2/3 , gdzie: 1 – genotyp A A, 2 – genotyp C A, 3 – genotyp C C	20/23/21/6
UGT2B10, 0⁷/1/2/3 , gdzie: 1 – genotyp A A, 2 – genotyp G A, 3 – genotyp G G	20/37/8/5
CYP2C19*2, 0⁷/1/2/3 , gdzie: 1 – genotyp G G, 2 – genotyp G A, 3 – genotyp A A	20/37/10/3
CYP2C19*17, 0⁷/1/2/3 , gdzie: 1 – genotyp C C, 2 – genotyp T C, 3 – genotyp T T	20/34/14/2
CYP2A6*9, 0⁷/1/2 , gdzie: 1 – genotyp A A, 2 – genotyp C A	20/45/5

¹ 1 - Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 2 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 3 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii; 4 - Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu;

² pomiaru parametru dokonywano ok. 1-15 minut przed rozpoczęciem wlewu deksmedetomidyny;

³ średnie wartości z pomiarów dokonanych w czasie trwania wlewu leku;

⁴ w trakcie trwania infuzji leku;

⁵ aminotransferaza alaninowa

⁶ aminotransferaza asparaginowa

⁷ brak oznaczenia

W tabeli 33 przedstawiono wartości parametrów farmakokinetycznych oraz efektów losowych określających zmienność międzyosobniczą i resztową. Typowa wartość klirensu eliminacji wyniosła 34,7 L/h, zaś klirensu międzykompartimentowego 40,8 L/h. Wyznaczono objętość dystrybucji kompartimentu centralnego – 22,5 L oraz obwodowego (peryferyjnego), która wyniosła 86,1 L. Podane wartości zostały przeliczone na masę ciała równą 70 kg. Dla wszystkich wymienionych parametrów farmakokinetycznych zaobserwowano dużą zmienność międzyosobniczą.

Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów populacyjnego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny.

Parametr [jednostka]	Opis	θ , wartość oszacowana (%RSE) [Shrinkage]	Bootstrap Median [5 th -95 th CI]
θ_{VC} [L]	Objętość kompartimentu centralnego	22,5 (35,3)	23,8 [12,3 – 45,7]
θ_{CL} [L/h]	Klirens eliminacji	34,7 (9,2)	28,1 [21,9 – 34,6]
θ_{VT} [L]	Objętość kompartimentu peryferyjnego	86,1 (9,3)	85,8 [70,9 – 99,2]
θ_Q [L/h]	Klirens międzykompartimentowy	40,8 (20,7)	38,6 [22,2 – 55,4]
$\theta_{CYP1A2*1F,0}$	Wpływ CYP1A2*1F, 0 vs. 1 (referencyjny)	0,0591 (204,7)	0,0684 [-0,124–0,280]
$\theta_{CYP1A2*1F,2i3}$	Wpływ CYP1A2*1F, 2 i 3 vs. 1 (referencyjny)	0,471 (30,8)	0,466 [0,239–0,753]
θ_{INOT}	Wpływ stosowania katecholamin, tak vs. nie (referencyjny)	-0,198 (72,7)	-0,226 [-0,781– -0,065]
Zmienność międzyosobnicza			
ω^2_{VC} [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla V_C	99,6 (20,8) [33,1]	90,2 [27 – 125]
ω^2_{CL} [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla CL	34,2 (10,9) [5,3]	33,6 [27,3 – 40,9]
ω^2_{VT} [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla V_T	51,5 (16,9) [21,6]	51,4 [36,2 – 70,1]
ω^2_Q [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla Q	58,9 (26,1) [37,6]	61,1 [0,01 – 83]
Zmienność resztowa			
σ^2 [%CV]	Model proporcjonalny błędowi resztowemu	28,4 (10,4) [9,6]	28,0 [23,1 – 33,4]

CV - współczynnik zmienności

Wartości zostały oszacowane na masę ciała równą 70 kg.

3.2.2. dla modelu PKPD

W analizie farmakodynamiki uwzględniono dane 21 pacjentów kardiologicznych z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UMP. W badanej grupie było 18 mężczyzn i 3 kobiety w wieku 68 lat (61-85), o masie ciała 75 kg (55-102). Indeks bispektralny oraz rzut serca stanowiły parametry służące do oceny efektu farmakodynamicznego leku. Wartości rzutu serca uzyskano z przeliczenia monitorowanego wskaźnika sercowego. [313] W tabeli 34 przedstawiono wartości parametrów uzyskanych w populacyjnej analizie farmakodynamiki deksmedetomidyny oraz ocenę zmienności międzysobniczej i błędu resztowego. Typowa wartość EC_{50} w badanej populacji wynosiła 3,62 ng/ml.

Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów populacyjnego modelu farmakodynamiki deksmedetomidyny.

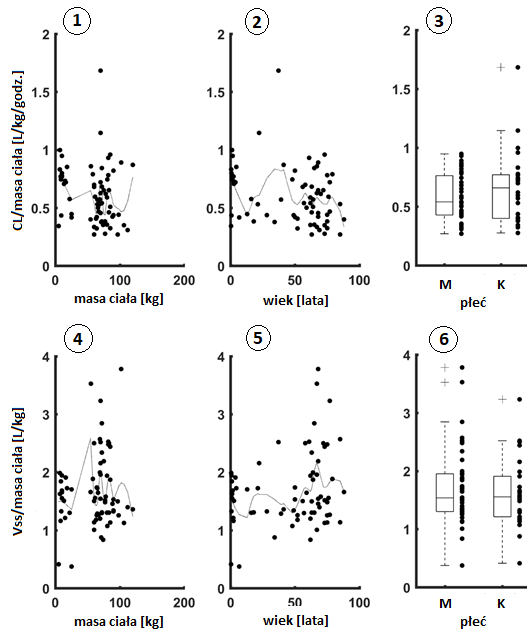
Parametr [jednostka]	Opis	θ , wartość oszacowana (%RSE) [Shrinkage]	Bootstrap Median [5 th -95 th CI]
$\theta_{CO,0}$ [L/min]	Bazowa wartość CO	5,79 (6)	5,81 [5,28 – 6,43]
θ_{SL} [(L/min)/(ng/ml)]	Nachylenie prostej opisującej zależność CO od stężenia DEX	0,819 (31,9)	0,845 [0,461–1,31]
$\theta_{BIS,0}$	Bazowa wartość BIS	87,9 (4,5)	88,6 [81,1-93,9]
θ_{X0} [ng/ml]	Hipotetyczne stężenie leku X o działaniu sedacyjnym na początku wlewu DEX	0,923 (34,6)	0,951 [0,518–2,01]
θ_{EC50} [ng/ml]	EC_{50}	3,62 (25,1)	3,66 [2,42 – 6,21]
θ_k [1/h]	Stała szybkości eliminacji hipotetycznego leku X	0,299 (15,4)	0,291 [0,217–0,371]
Zmienność międzysobnicza			
$\omega^2_{CO,0}$ [%CV]	Zmienność międzysobnicza dla $CO_{,0}$	24,1 (18,2) [8,4]	23,3 [14,7 – 30,4]
ω^2_{SL} [%CV]	Zmienność międzysobnicza dla SL	88,5 (27,0) [27,6]	83,7 [37,6 – 129]

$\omega^2_{BIS,0}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla $BIS,0$	17,0 (4,5) [7,8]	16,1 [1,4 – 25,6]
$\omega^2_{X_0}$ [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla X_0	92,5 (22,7) [24,2]	87,3 [9 – 120]
ω^2_{EC50} [%CV]	Zmienność międzyosobnicza dla EC_{50}	77,7 (18,0) [17,4]	73,8 [36,6 – 96,7]
Zmienność resztowa			
σ^2	Model proporcjonalny błędu resztowego dla BIS	9,66 (6,4) [5]	9,72 [8,7 – 10,8]
σ^2 [L/min]	Model proporcjonalny błędu resztowego dla CO	0,874 (12,8) [4,2]	0,873 [0,681 – 1,05]

3.2.3. Ocena wpływu zmiennych towarzyszących

3.2.3.1. na parametry PK i PD deksmedetomidyny

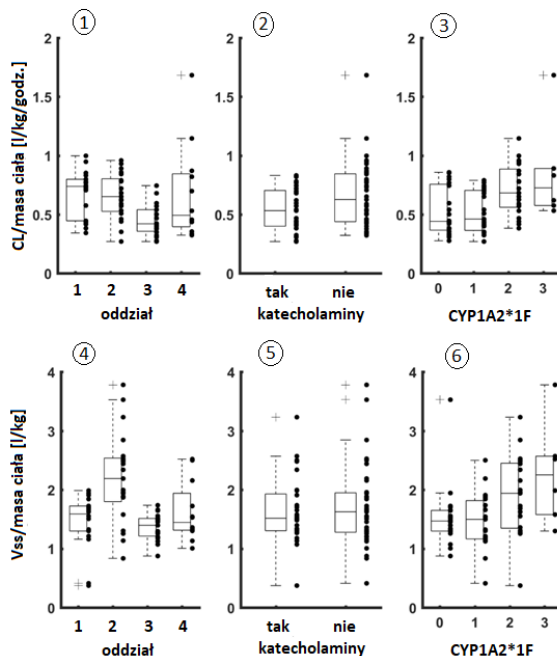
Na rycinach 12 i 13 przedstawiono graficzną ocenę wpływu zmiennych towarzyszących (masa ciała, wiek, płeć, stosowanie katecholamin, oddział oraz polimorfizm $CYP1A2*1F$) na wartości indywidualne parametrów PK oraz na rycinach 14-42 indywidualne wartości eta (η) w zależności od zmiennych (poza wymienionymi powyżej) takich jak: wskaźniki biochemiczne (AspAT, AlAT, albuminy, białko całkowite, bilirubina całkowita), polimorfizm genetyczny ($CYP2C19*2$, $CYP2C19*17$, $CYP2D6*10$, $UGT2B10$, $CYP2E1*2$, $CYP2D6*41$, $CYP2D6*2$, $CYP2D6*4$, $CYP2A6*9$, $CYP2A6*35$, $CYP1A2*1F$). Zaobserwowano znaczne różnice w parametrach farmakokinetycznych w zależności od $CYP1A2*1F$, zastosowanych katecholamin oraz badanej kliniki (rycina 12). U osób z genotypem A|C i C|C zaobserwowano ok. 1,5 razy wyższy klirens niż u osób z genotypem A|A. Oszacowane klirensy eliminacji dla 4 oddziałów wyniosły: 37,1 L/h (11,8%); 28,8 L/h (9,6%); 28,2 L/h (8,4%); 36,9 L/h (13%) dla kolejno populacji: pediatrycznej (1), kardiologicznej (2), onkologicznej (3) i pacjentów przyjętych na OIT ze wskazań życiowych (4).



Rycina 12. Indywidualne wartości klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) deksametomidyny przeliczonych na masę ciała pacjenta, w zależności od masy ciała (wykres 1 i 4), wieku (wykres 2 i 5) oraz płci¹ (wykres 3 i 6).

¹M – płeć męska, K – płeć żeńska.

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



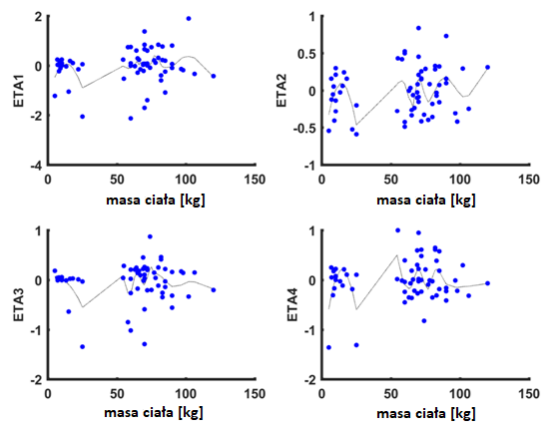
Rycina 13. Indywidualne wartości klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) deksametomidyny przeliczonych na masę ciała pacjenta, w zależności od badanej populacji pacjentów¹ (wykres 1 i 4), stosowania katecholamin² (wykres 2 i 5) oraz genotypu³ $CYP1A2*1F$ (wykres 3 i 6).

¹ 1 - Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 2 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 3 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii; 4 - Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu;

² tak – grupa pacjentów otrzymująca katecholaminy w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny, nie – pacjenci, którzy nie otrzymywali katecholamin w czasie podawania deksmedetomidyny;

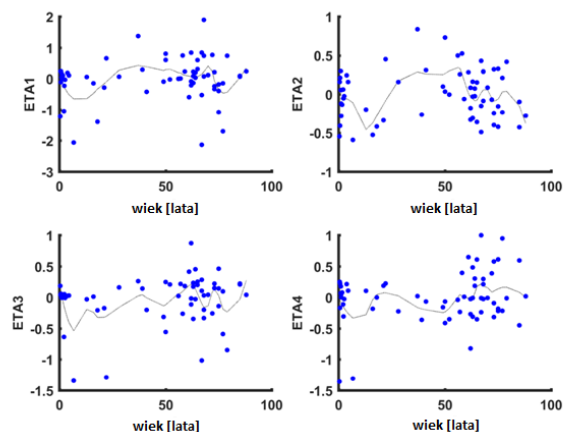
³ 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp A|A, 2 – genotyp C|A, 3 – genotyp C|C.

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



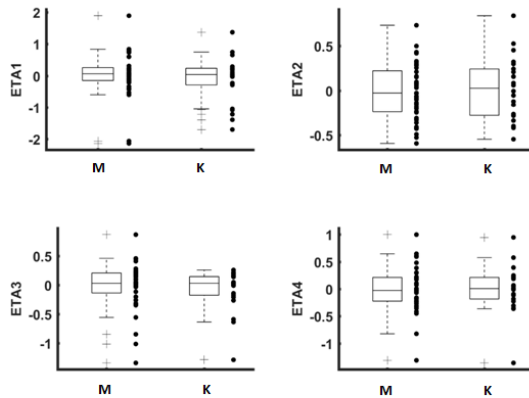
Rycina 14. Indywidualne wartości eta¹ (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_T) deksmedetomidyny w zależności od masy ciała pacjentów.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



Rycina 15. Indywidualne wartości eta¹ (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wieku pacjentów.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

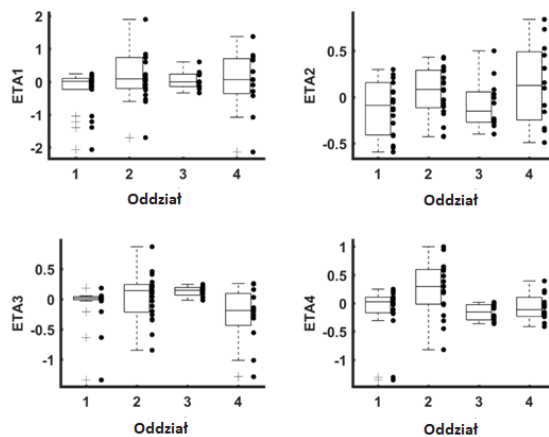


Rycina 16. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_T) deksmedetomidyny w zależności od płci² pacjentów.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

²M – płeć męska, K – płeć żeńska.

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

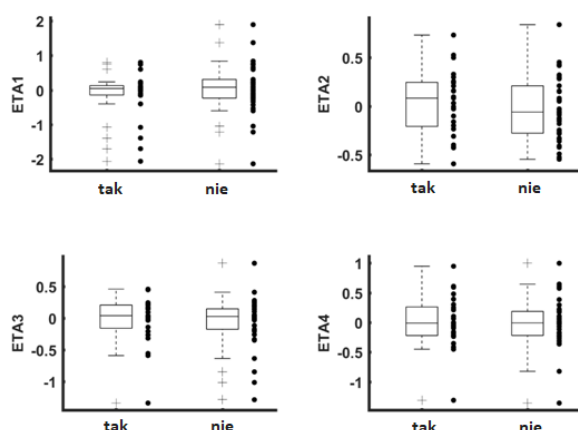


Rycina 17. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_T) deksmedetomidyny w zależności od populacji pacjentów (oddział², na którym prowadzono badanie).

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 1 - Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 2 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 3 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii; 4 - Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

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



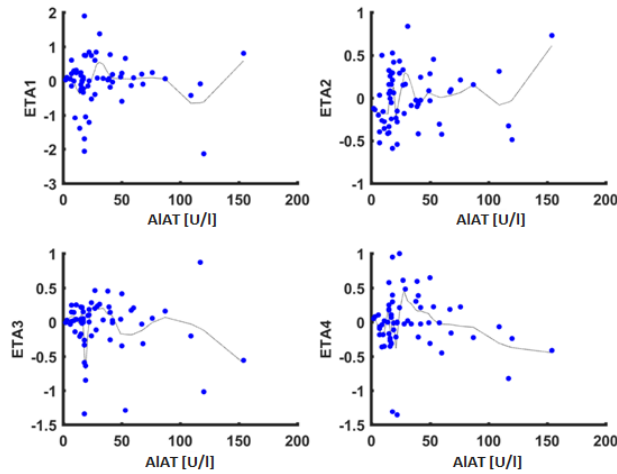
Rycina 18. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od stosowania katecholamin².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T);

² tak – grupa pacjentów otrzymująca katecholaminy w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny, nie – pacjenci, którzy nie otrzymywali katecholamin w czasie podawania deksmedetomidyny.

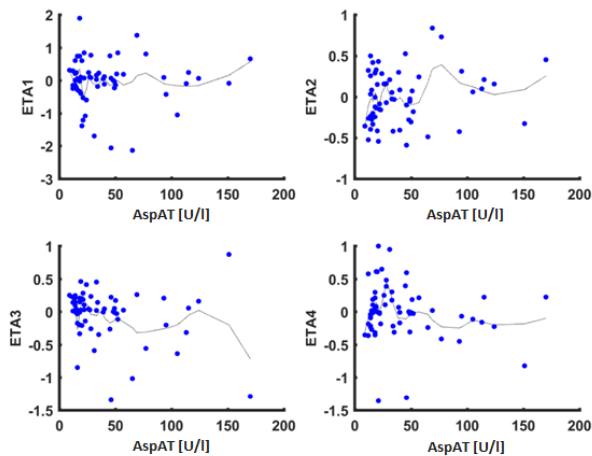
Wykres skrzynkowy przedstawia średnie wartości, 25. i 75. Percentyl, a także najszerszy zakres danych z wyłączeniem wartości odstających (symbole +).

Deksmedetomidyna ulega znacznemu metabolizmowi wątrobowemu i wiąże się w 94% z białkami osocza. W celu identyfikacji źródeł zmienności farmakokinetyki leku, w analizie uwzględniono poziom w osoczu albumin oraz białka całkowitego, który przy wskazanym stopniu wiązania substancji może mieć potencjalny wpływ na zmiany farmakokinetyki leku. Do oceny stopnia wydolności wątroby i jego wpływu na PK deksmedetomidyny zastosowano wartości oznaczone u pacjentów poziomów AspAT i AlAT oraz bilirubiny całkowitej w osoczu. Nie zaobserwowano znaczących różnic w PK leku w odniesieniu do wspomnianych wskaźników biochemicznych. Na rycinach 19-23 przedstawiono indywidualne wartości η dla klirensu oraz objętości dystrybucji w zależności od wymienionych biomarkerów.



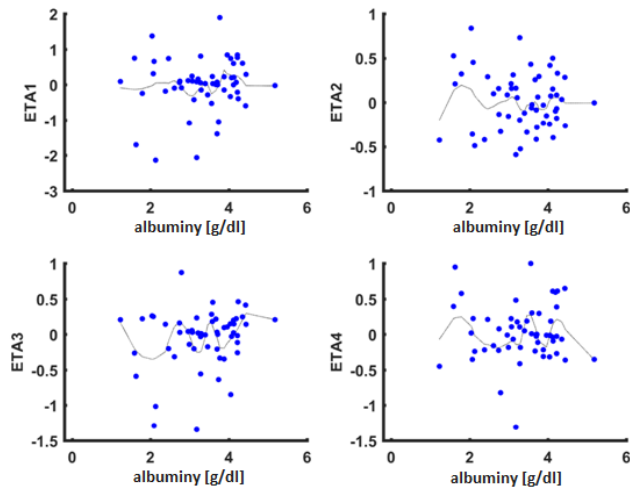
Rycina 19. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu aminotransferazy alaninowej (AlAT) w osoczu pacjentów.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



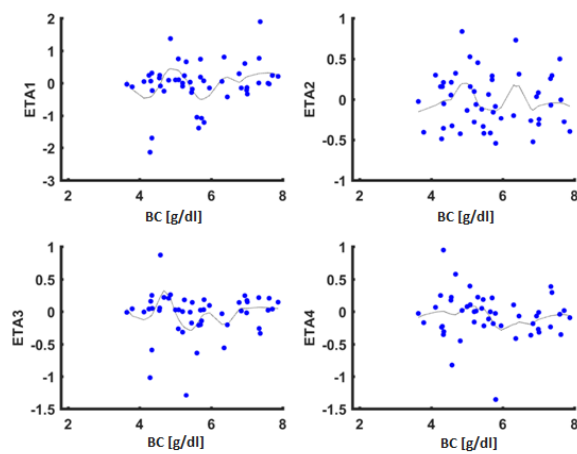
Rycina 20. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w osoczu pacjentów.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



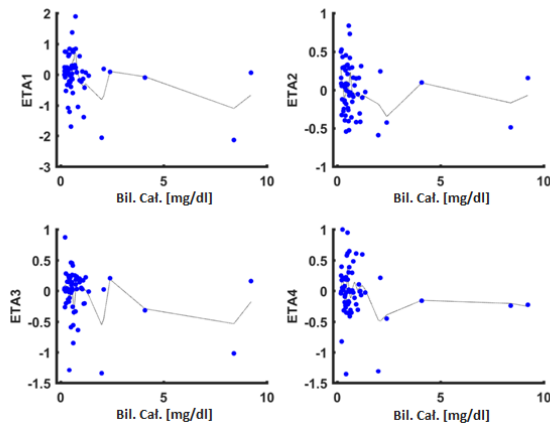
Rycina 21. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu albumin w osoczu pacjentów.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



Rycina 22. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu białka całkowitego (BC) w osoczu pacjentów.

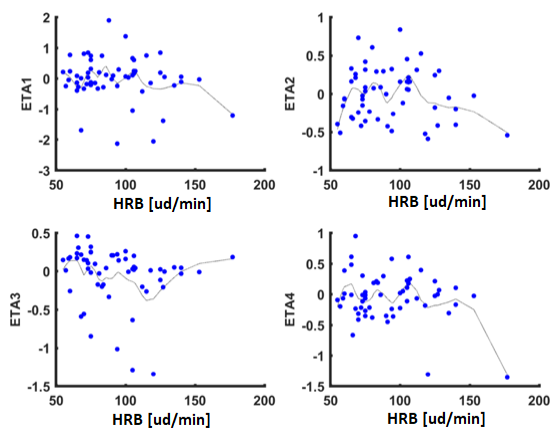
¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



Rycina 23. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu bilirubiny całkowitej (Bil. Calk.) w osoczu pacjentów.

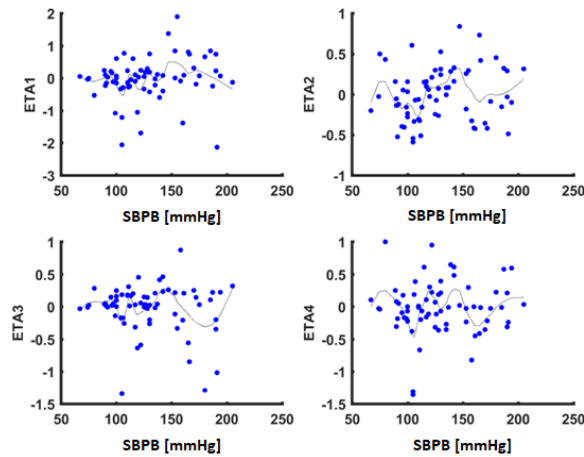
¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

Dokonano analizy wpływu parametrów hemodynamicznych na farmakokinetykę deksmedetomidyny poprzez ocenę indywidualnych wartości eta dla klirensu oraz objętości dystrybucji w zależności od wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, średniego ciśnienia krwi oraz częstości akcji serca, zarówno odnotowanych przed rozpoczęciem wlewu leku, jak i średnich wartości z czasu jego trwania. Wyniki zostały przedstawione na rycinach 24-31. Nie zauważono istotnych statystycznie różnic w analizowanych parametrach, dlatego nie uwzględniono ich w modelu końcowym.



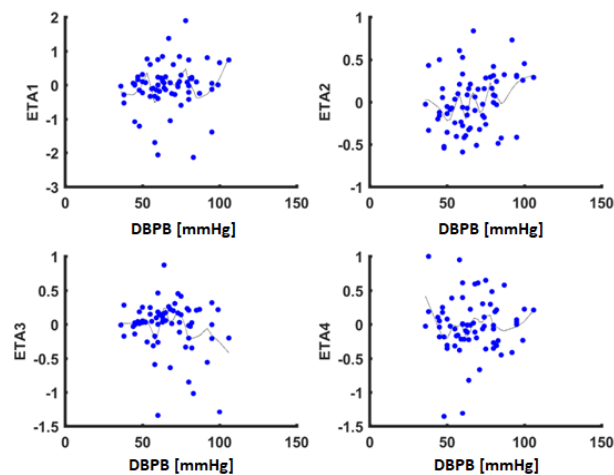
Rycina 24. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowej częstotliwości akcji serca (HRB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).
 ud/min – częstość akcji serca wyrażona w uderzeniach na minutę



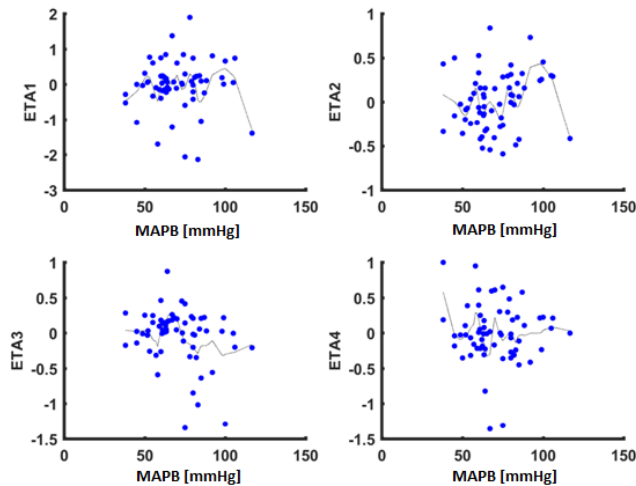
Rycina 25. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBPB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



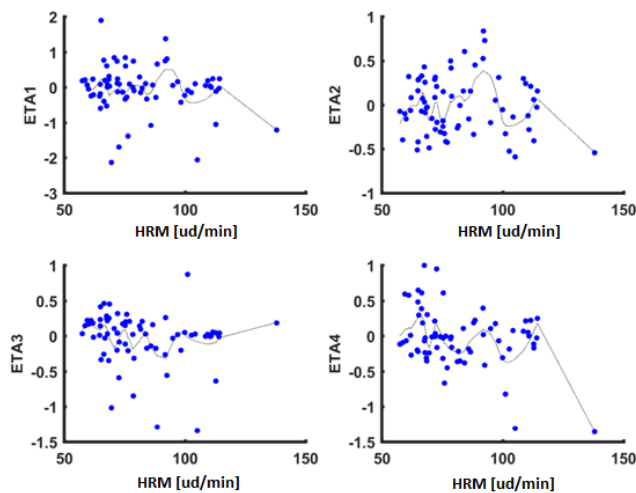
Rycina 26. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowego rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBPB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



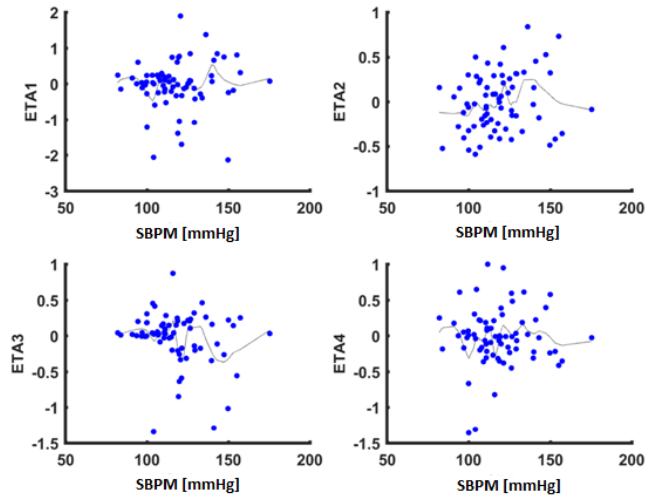
Rycina 27. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowego średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAPB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



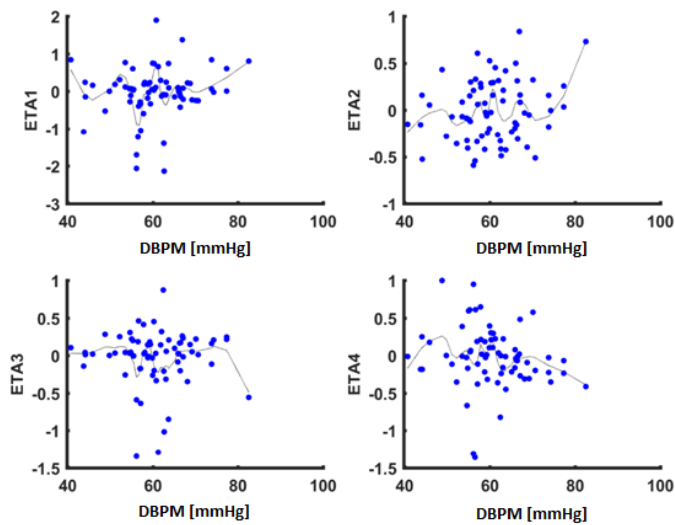
Rycina 28. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości częstotliwości akcji serca (HRM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



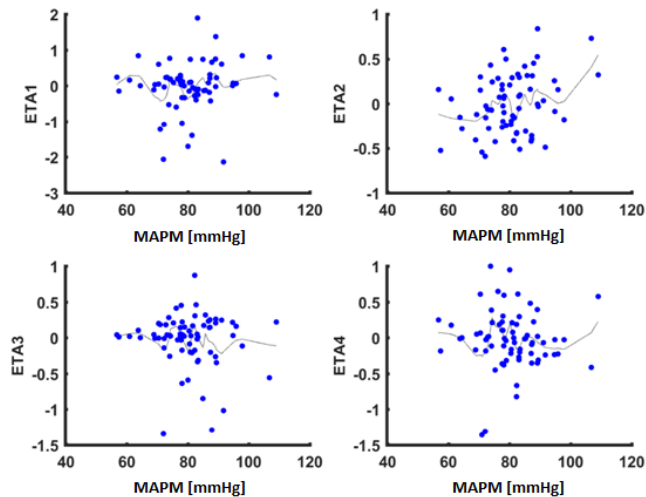
Rycina 29. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi (SBPM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



Rycina 30. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi (DBPM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.

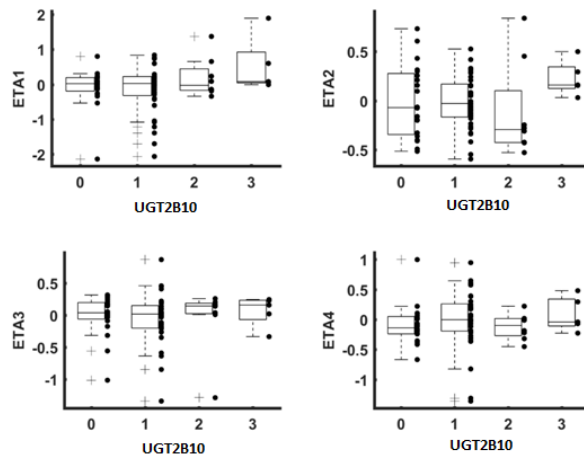
¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).



Rycina 31. Indywidualne wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAPM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

Deksmedetomidyna metabolizowana jest prawie całkowicie, przy współudziale izoform CYP450 oraz UGT, których geny są polimorficzne. Zidentyfikowano genotypy dla polimorfizmów genów, których produkty zaangażowane są w farmakokinetykę leku. Wyniki zostały przedstawione w rozdziale V.2.3. W celu oceny wpływu badanych polimorfizmów na farmakokinetykę deksmedetomidyny dokonano analizy graficznej rozkładu indywidualnych wartości eta (η) dla parametrów PK (klirens oraz objętość dystrybucji) w zależności od zidentyfikowanych genotypów. Wyniki zostały przedstawione na rycinach 32-42. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w farmakokinetyce leku w zależności od genotypu polimorfizmu *CYP1A2*1F*. Pacjenci z genotypem A|A (typ dziki, 1) mają ok. 1,5 razy niższy klirens niż osoby posiadające genotyp A|C (2) i C|C (3). Zmienna towarzysząca została wbudowana do końcowego modelu PK leku.

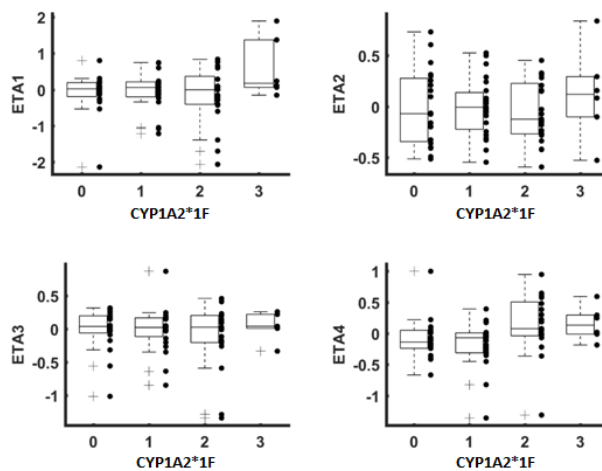


Rycina 32. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $UGT2B10^2$.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp A|A, 2 – genotyp G|A, 3 – genotyp G|G.

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

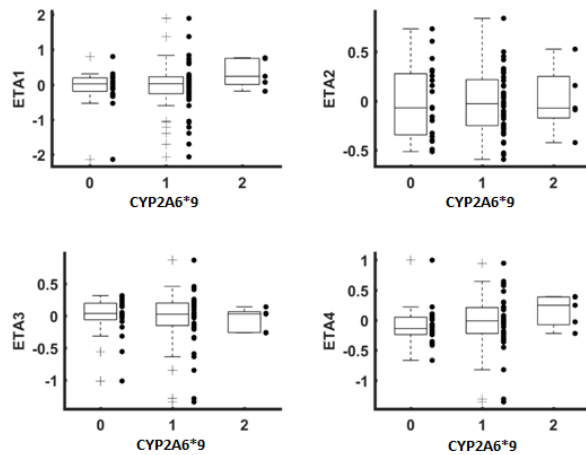


Rycina 33. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP1A2*1F^2$.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp A|A, 2 – genotyp C|A, 3 – genotyp C|C.

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

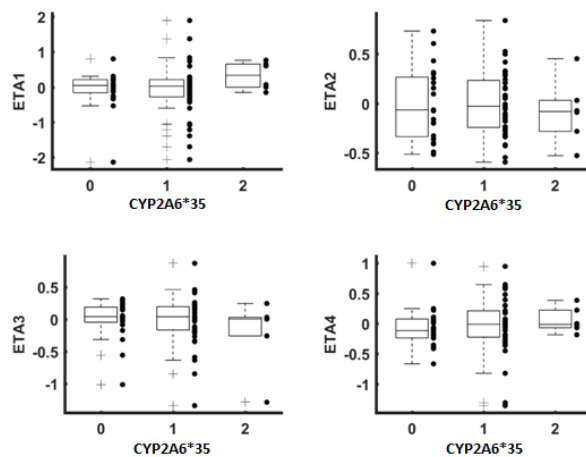


Rycina 34. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2A6^*9$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp A|A, 2 – genotyp C|A.

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

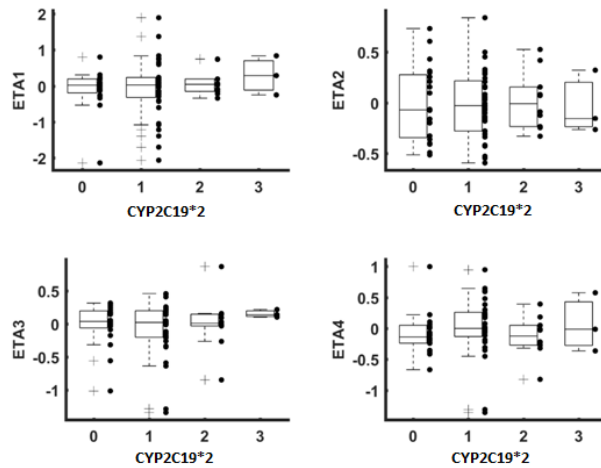


Rycina 35. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2A6^*35$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp T|T, 2 – genotyp T|A.

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

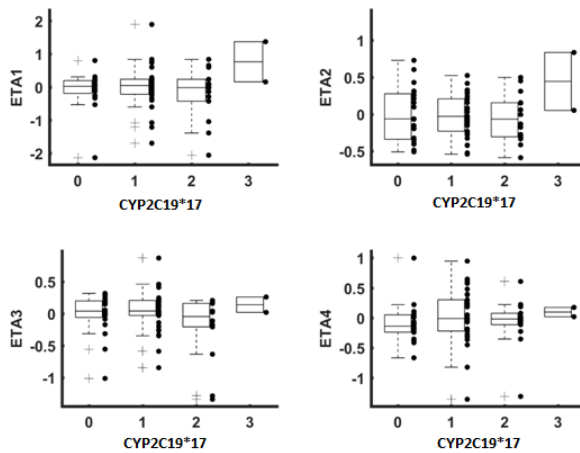


Rycina 36. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2C19*2$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp G|A, 2 – genotyp G|G, 3 – genotyp A|A.

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

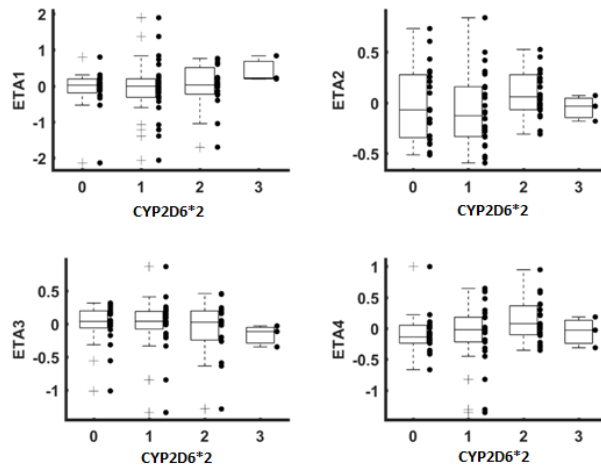


Rycina 37. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2C19*17$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp C|C, 2 – genotyp T|C, 3 – genotyp T|T.

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

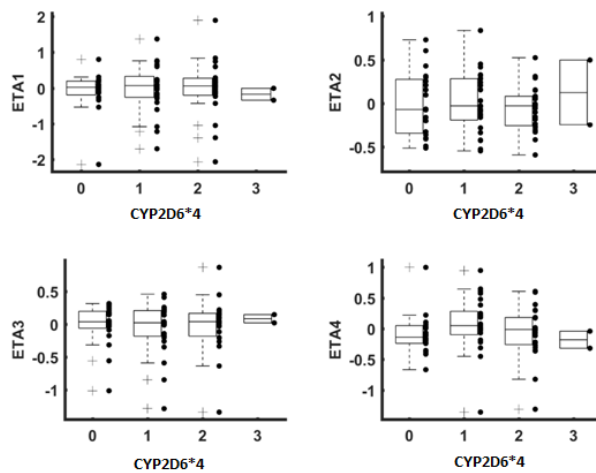


Rycina 38. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2D6^*2$.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp G|A, 2 – genotyp G|G, 3 – genotyp A|A.

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

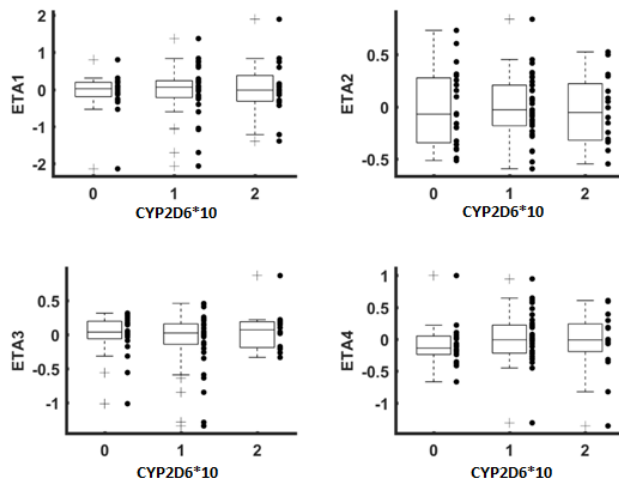


Rycina 39. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2D6^*4$.

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp C|C, 2 – genotyp T|C, 3 – genotyp T|T.

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

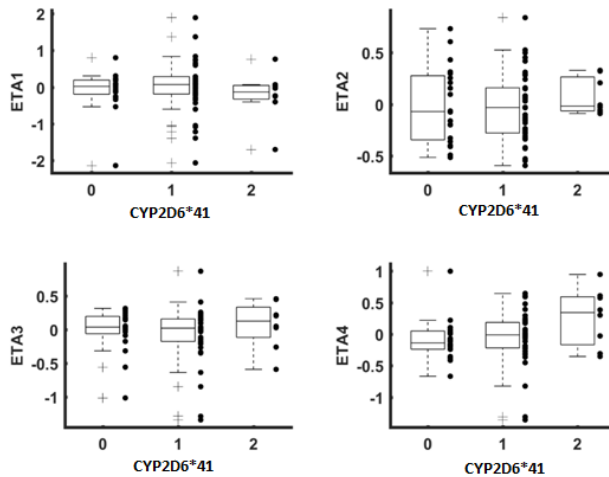


Rycina 40. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2D6*10$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp G|G, 2 – genotyp G|A, 3 – genotyp A|A.

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

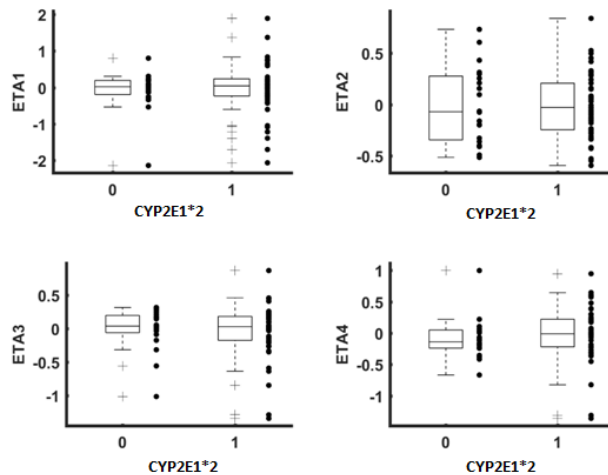


Rycina 41. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2D6*41$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_C), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_T).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp C|C, 2 – genotyp T|C, 3 – genotyp T|T.

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



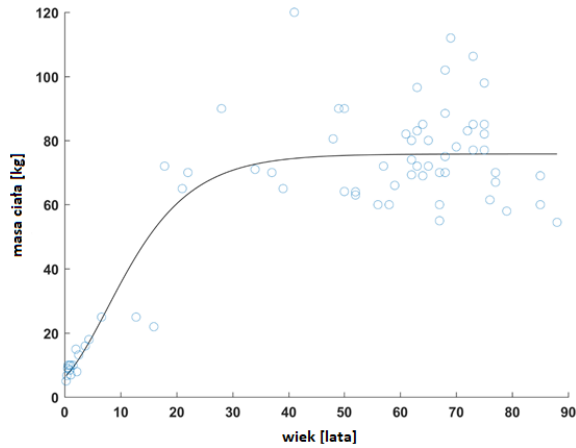
Rycina 42. Rozkład indywidualnych wartości η dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_c i V_r) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu $CYP2E1^*2$ ².

¹ ETA1 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (V_c), ETA2 – wartości η dla klirensu eliminacji (CL), ETA3 – wartości η dla klirensu międzykompartmentowego (Q), ETA4 – wartości η dla objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego (V_r).

² 0 – brak oznaczenia, 1 – genotyp G|G.

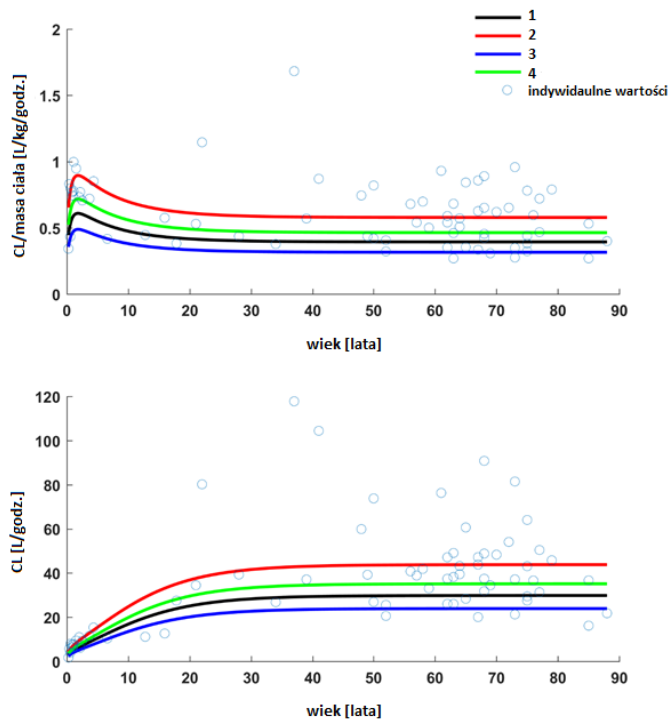
Wykres skrzynkowy przedstawia średnie wartości, 25. i 75. percentyl, a także najszerszy zakres danych z wyłączeniem wartości odstających (symbole +).

Na wykresie 4 przedstawiono wartości klirensu dla wieku poszczególnych pacjentów w zależności od polimorfizmu $CYP1A2^*1F$ oraz zastosowania katecholamin. Dla pacjentów posiadających genotyp A|C lub C|C obserwuje się wyższe wartości klirensu niż dla pacjentów z genotypem A|A. U pacjentów, którym podano katecholaminy, odnotowano niższe wartości klirensu niż u osób, którym w czasie wlewu nie podawano katecholamin. Najwyższe wartości klirensu zaobserwowano u osób z genotypem A|C lub C|C, którym nie podawano katecholamin. Masę ciała pacjenta oszacowano na podstawie zależności uwzględnionej na wykresie 3, która pozwoliła na lepsze dopasowanie indywidualnych danych pacjenta.



Wykres 3. Wykres zależności masy ciała od wieku pacjenta na podstawie równania ${}^1MC_i = \exp(1,95 + 2,38 \cdot (1 - \exp(-0,098 \cdot \text{wiek})))$

1MC – masa ciała



Wykres 4. Wpływ wieku, masy ciała, stosowania katecholamin oraz polimorfizmu *CYP1A2*1F* na klirens dekmedetomidyny w różnych grupach pacjentów¹.

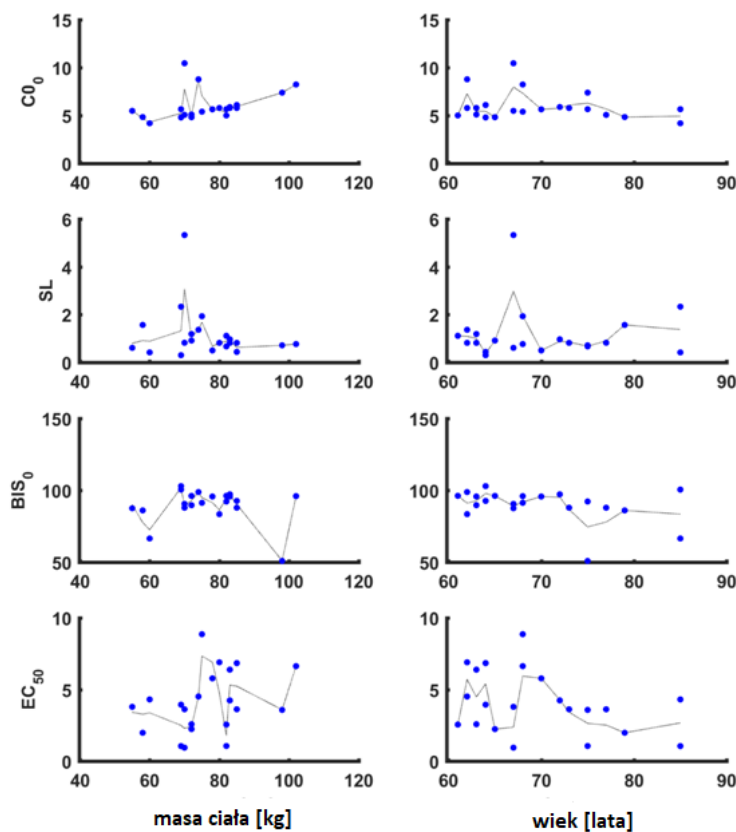
Zależność masy ciała od wieku otrzymano stosując równanie ${}^2MC_i = \exp(1,95 + 2,38 \cdot (1 - \exp(-0,098 \cdot \text{wiek})))$, co pozwoliło na lepsze dopasowanie indywidualnych danych pacjenta.

¹ 1 – osoby, którym nie podawano katecholamin i posiadają genotyp A/A, 2 – osoby, którym nie podawano katecholamin i posiadają genotyp A/C lub C/C, 3 – osoby, którym podawano katecholamin i posiadają genotyp A/A, 4 – osoby, którym podawano katecholamin i posiadają genotyp;

²MC – masa ciała.

3.2.3.2. dla modelu PKPD deksmedetomidyny

Na rycinach 43 i 44 pokazano zależności badanych parametrów farmakodynamicznych w odniesieniu do wieku, masy ciała, zastosowanych katecholamin oraz polimorfizmu *ADR2A**55. Nie zaobserwowano istotnych różnic w parametrach farmakodynamicznych w zależności od wymienionych czynników, jednak dla polimorfizmu *ADR2A**55 zidentyfikowano jedynie 2 genotypy A|G oraz żadnego A|A. Mała liczebność badanych grup dla poszczególnych genotypów w połączeniu z dużą zmiennością międzyosobniczą może być powodem nie wykazania istotnej zależności.



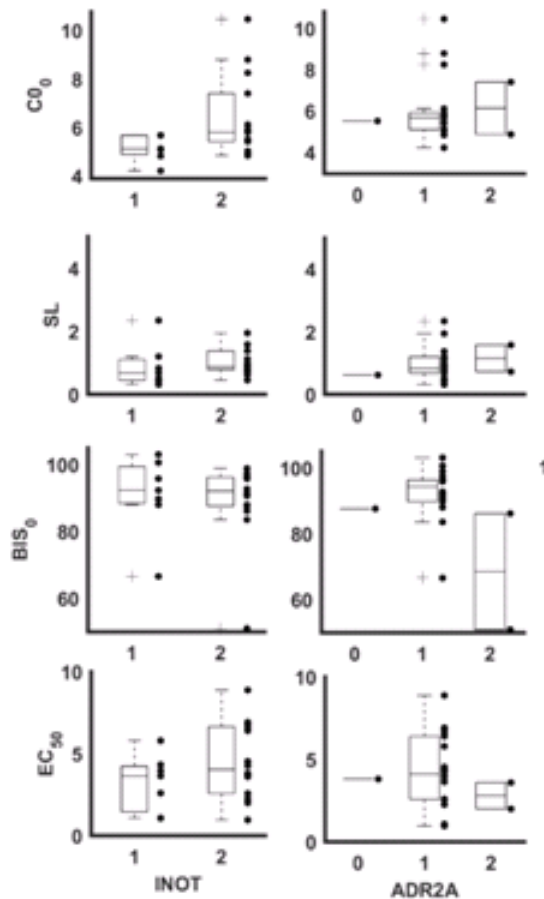
Rycina 43. Zależność parametrów farmakodynamicznych deksmedetomidyny w zależności od wieku i masy ciała.

CO_0 – bazowy rzut serca [L/min]

SL – nachylenie prostej opisującej zależność CO od stężenia DEX.

BIS_0 – bazowy indeks bispektralny

EC_{50} – stężenie leku, dla którego obserwuje się połowę efektu maksymalnego.



Rycina 44. Zależność parametrów farmakodynamicznych deksmedetomidyny w zależności od zastosowania katechoamin i polimorfizmu *ADR2A**55.

CO₀ – bazowy rzut serca [L/min]

SL – nachylenie prostej opisującej zależność CO od stężenia DEX.

BIS₀ – bazowy indeks bispektralny

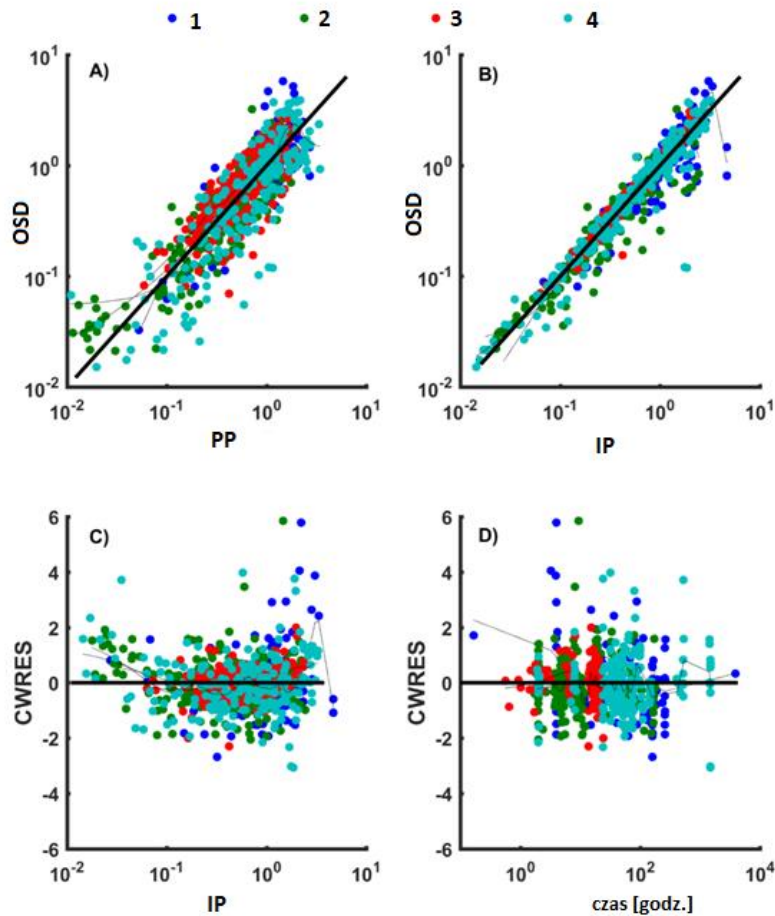
EC₅₀ – stężenie leku, dla którego obserwuje się połowę efektu maksymalnego.

INOT – 1 – oznacza zastosowanie katecholamin w czasie trwania wlewu DEX, zaś 2 – nie zastosowano.

ADR2A – genotyp dla polimorfizmu *ADR2A**55: 1 oznacza genotyp G|G, 2 – A|G.

3.2. Graficzne przedstawienie dobroci dopasowania (ang. *goodness-of-fit*) modelu PK i PKPD deksmedetomidyny

W końcowym etapie budowania modelu dokonano oceny jego dopasowania. Rycina 45 przedstawia wykresy dobroci dopasowania dla ostatecznego modelu farmakokinetycznego deksmedetomidyny, zaś rycina 46 dla modelu farmakodynamicznego.

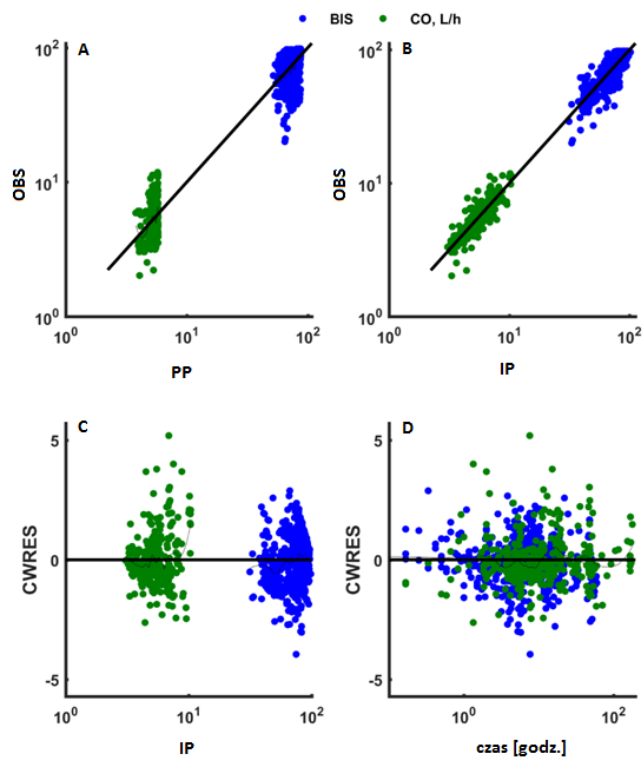


Rycina 45. Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny.

Obserwowane stężenia deksmedetomidyny (OSD) vs. populacyjne stężenia przewidywane (PP); oraz obserwowane stężenia deksmedetomidyny (OSD) vs. indywidualne stężenia przewidywane (IP) (wykresy A i B); oraz zależność warunkowych reszt ważonych (CWRES) od wartości indywidualnych przewidzianych przez model (IP) oraz od czasu (wykresy C i D).

1 - Oddział IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 2 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 3 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii; 4 - Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wartości stężeń deksmedetomidyny przewidziane przez model (PP, IP) oraz wartości obserwowane (OSD) są do siebie zbliżone, z losowym rozkładem wokół dwusiecznej, bez widocznego istotnego błędu systematycznego oraz bez zauważalnych trendów. Rozkład wartości błędu resztowego nie wykazuje żadnego trendu w zależności od stężenia i czasu oraz jest losowy. Świadczy to o dobrym dopasowaniu modelu.



Rycina 46. Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu farmakodynamiki deksmedetomidyny.

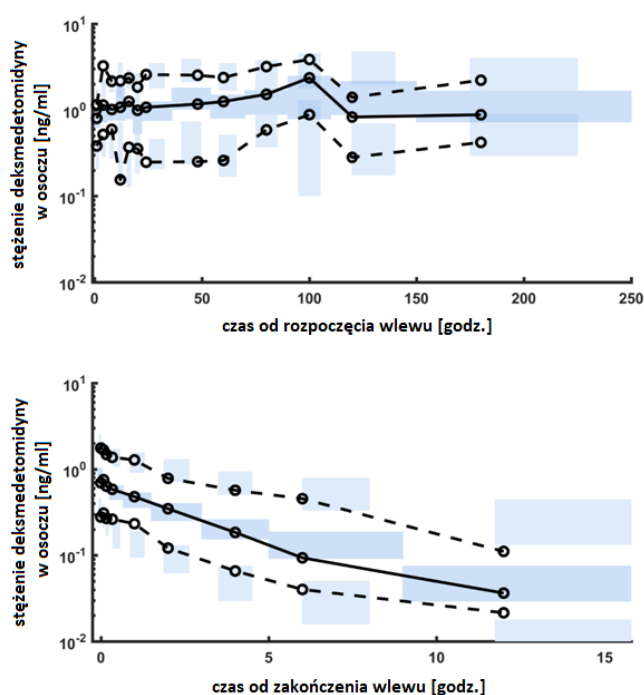
Obserwowane wartości BIS i CO (OBS) vs. populacyjne wartości przewidywane (PP); oraz obserwowane wartości BIS i CO deksmedetomidyny (OBSD) vs. indywidualne wartości przewidywane (IP) (wykresy A i B); oraz zależność warunkowych reszt ważonych (CWRES) od wartości indywidualnych przewidzianych przez model (IP) oraz od czasu (wykresy C i D).

BIS – indeks bispektralny, CO – rzut serca

Wartości indeksu bispektralnego oraz rzutu serca przewidziane przez model (PP, IP) oraz wartości obserwowane (OSD) są do siebie zbliżone, z losowym rozkładem wokół dwusiecznej, bez widocznego istotnego błędu systematycznego oraz bez zauważalnych trendów. Rozkład wartości błędu resztowego nie wykazuje żadnego trendu w zależności od wartości indeksu bispektralnego/rzutu serca i czasu oraz jest losowy. Świadczy to o dobrym dopasowaniu modelu.

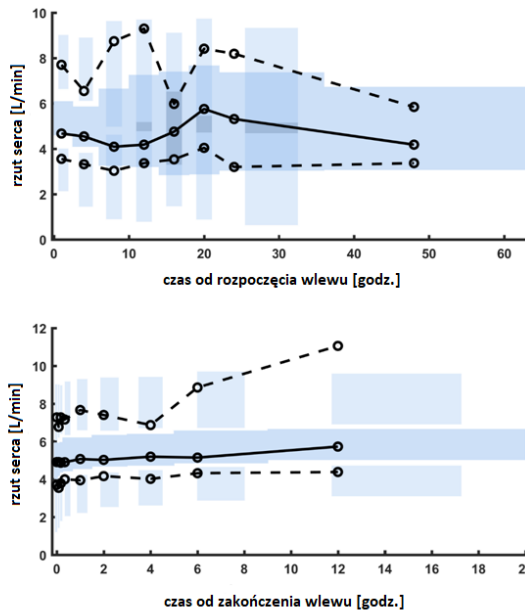
3.3. Ocena wydajności predykcyjnej końcowego modelu PK i PKPD deksmedetomidyny

Ostatnim etapem analizy populacyjnej była walidacja (ewaluacja) modeli, której dokonano stosując ocenę metodą wewnętrzną. Ocenę wydajności predykcyjnej modeli przeprowadzono w oparciu o metodę wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (ang. *visual predictive check*, VPC) i przedstawiono na wykresie 5 dla modelu farmakokinetyki oraz 6 i 7 dla modelu farmakodynamiki. VPC sprowadzało się do wyznaczenia z danych eksperymentalnych 10., 50. i 90. percentyla dla szeregu przedziałów czasowych. Te same statystyki zostały wyznaczone dla 1000 wysymulowanych danych, następnie z 1000 otrzymanych statystyk został wyznaczony 5. i 95. percentyl. Statystyki, które zostały otrzymane z danych wysymulowanych i eksperymentalnych, naniesiono na wykres i oceniono wizualnie ich zgodność. Zbiór danych do walidacji modelu został wybrany metodą Bootstrap i zawierał 1000 losowo wybranych zestawów zawierających ostateczne oszacowane wartości parametrów.



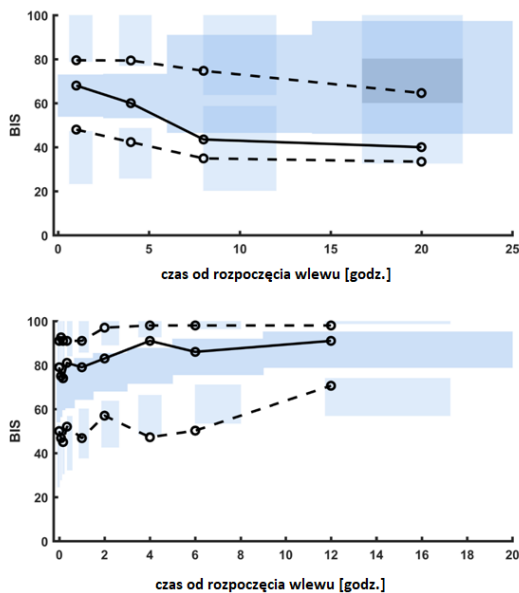
Wykres 5. Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (pcVPC) dla stężeń deksmedetomidyny w osoczu.

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



Wykres 6. Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla farmakodynamiki deksmedetomidyny (rzut serca).

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



Wykres 7. Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla farmakodynamiki deksmedetomidyny (BIS).

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

VI. Omówienie wyników i dyskusja

Przedmiotem niniejszej pracy jest populacyjna analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny, czyli wysoce selektywnego α_2 -agonisty, znajdującego zastosowanie do prowadzenia sedacji na oddziałach intensywnej terapii. W ramach badań ocenie poddano 16 wariantów polimorficznych genów związanych z PK i PD leku, a wyniki genotypowania uwzględnione zostały w analizie populacyjnej.

Badania prowadzono w warunkach klinicznych, kwalifikując pacjentów 4 oddziałów, tj. Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii oraz Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Łącznie do badania wdrożono 75 pacjentów (78 wlewów deksmedetomidyny, 3 pacjentów dwukrotnie uczestniczyło w badaniu): 23 populacji pediatrycznej oraz 52 osoby dorosłe, w tym: 21 pacjentów kardiologicznych, 19 pacjentów onkologicznych i 12 leczonych na oddziale intensywnej terapii ze wskazań życiowych. W populacyjnej analizie PK uwzględniono dane pochodzące od 70 osób (73 wlewy deksmedetomidyny), 5 pacjentów pediatrycznych wyłączono z analizy PK z powodu przedstawionego w rozdziale V.3.2.1. Badana grupa obejmowała ostatecznie 44 osoby płci męskiej oraz 26 żeńskiej, w szerokim zakresie wieku (mediana 60 lat, zakres 0,25-88), masy ciała (mediana 69,6 kg, zakres 5-120), a także kontrolowanych parametrów hemodynamicznych czy wskaźników biochemicznych.

Analizy farmakokinetyczne przeprowadzono u pacjentów leczonych na wszystkich włączonych do badań 4 oddziałach intensywnej terapii, podczas gdy ocenę farmakodynamiki leku dokonano tylko u chorych Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu UMP, u których deksmedetomidyna była jedynym lekiem stosowanym w trakcie sedacji, a jako pomiar jej

głębokości zastosowano obiektywny wskaźnik czynności bioelektrycznej mózgu – indeks bispektralny (BIS).

Na etapie budowania populacyjnego modelu PK analizie poddano szereg zmiennych towarzyszących, które mogły mieć potencjalny wpływ na PK leku – dane demograficzne (np. wiek, masa ciała, płeć), wskaźniki biochemiczne (AspAT, AlAT, albuminy, białko całkowite, bilirubina całkowita) oraz polimorfizmy genów (np. *UGT2B10*, *CYP2A6*, *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*). Do ostatecznego modelu wbudowano 2 zmienne towarzyszące - *CYP1A2*IF* oraz zastosowanie katecholamin, co do których wykazano istotny wpływ na uzyskiwane wartości klirensu deksmedetomidyny.

Uzyskane wartości stężeń deksmedetomidyny zostały opisane z wykorzystaniem strukturalnego modelu dwukompartimentowego, podobnie jak w innych opublikowanych pracach. [24, 69, 70, 341, 342, 343] W piśmiennictwie naukowym znaleźć można również ocenę farmakokinetyki deksmedetomidyny w oparciu o model jedno- lub trójkompartimentowy oraz metodę bezmodelową. [63, 64, 65, 68, 344, 345] W toku analizy wyznaczono typową wartość klirensu eliminacji - 34,7 L/h oraz klirensu międzykompartimentowego - 40,8 L/h. Typowa oszacowana wartość objętości dystrybucji kompartmentu centralnego wyniosła 22,5 L, zaś obwodowego - 86,1 L. Uzyskane wartości podano w przeliczeniu na masę ciała wynoszącą 70 kg.

Oszacowana typowa wartość klirensu mieści się w zakresie danych literaturowych – 33,7-53,4 L/h [24, 63, 65, 68, 69, 80, 343, 346] oraz jest nieco niższa od podanego w ChPL Dexdor® - 35,7 do 51,1 L/h. [2] Podobnie, nieco wyższe wartości klirensu deksmedetomidyny uzyskano w innych opublikowanych badaniach prowadzonych wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii (38,5; 39,7; 43 i 57 L/h). [65, 68, 341, 342] Zmienność międzysobniczą dla CL (ω^2_{CL}) oszacowano na 34,2% (tabela 32), co wskazuje na znaczne różnice w wartościach danego parametru u poszczególnych pacjentów. Klirens międzykompartimentowy wyniósł 40,8 L/h i jest niższy od podawanych w literaturze wartości (46,4; 183 L/h) dla modelu dwukompartimentowego, oszacowanych w populacjach pacjentów OIT w czasie długotrwałych wlewów i charakteryzuje się dużą zmiennością międzysobniczą ($\omega^2_Q=58,9\%$).

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 108,6 L, co jest zgodne z podanym przez producenta zakresem 90-151 L, jednak wartość jest wyższa niż u badanych osób otrzymujących DEX dłużej niż 24 godziny podczas pobytu na OIT (93 L). W badanej grupie zaobserwowano bardzo dużą i dużą zmienność międzyosobniczą dla objętości dystrybucji w kompartmentcie centralnym i peryferyjnym ($\omega^2_{VC}=99\%$ i $\omega^2_{VT}=51,5\%$, tabela 32). Podane w danych literaturowych wartości V_{SS} są bardzo zróżnicowane, zarówno porównując pomiędzy sobą pojedyncze podania leku (97,3 L; 194 L; 121 L; 156,3 L; 161,2 L) [58, 62, 69, 346], wlewy trwające nie dłużej niż 24h (84,08 L; 102,1 L; 108,78 L; 173 L; 389 L) [24, 64, 343, 344, 345], jak i wlewy trwające dłużej niż jedną dobę (104; 114,6; 132; 223). [65, 68, 342] Tak odmienne wartości mogą wynikać nie tylko ze zróżnicowanego stanu klinicznego badanych populacji, ale również ze schematu pobierania próbek do analizy – punktów czasowych, w tym ostatniego pobrania, które, w zależności od badań, przypada na 3, 6, 12, 24 czy 48 godzin po zakończeniu podawania deksmedetomidyny. Wpływa to na szacowanie parametrów farmakokinetycznych, w szczególności tych związanych z końcową eliminacją leku. Częstotliwość próbkowania może mieć wpływ na stopień dopasowania do poszczególnych modeli w przebiegu badań nad PK.

Pewne różnice w klirensie eliminacji zaobserwowano pomiędzy włączonymi do badań oddziałami intensywnej terapii, dla których uzyskano następujące wartości typowe (w oparciu o model uwzględniający polimorfizm *CYP1A2*1F* jako zmienną towarzyszącą): 37,1 L/h (11,8%); 28,8 L/h (9,6%); 28,2 L/h (8,4%); 36,9 L/h (13%) dla kolejno populacji: pediatrycznej, kardiologicznej, onkologicznej i pacjentów przyjętych na OIT ze wskazań życiowych. W pierwszej i ostatniej grupie pacjenci otrzymywali deksmedetomidynę dłużej niż 24 godziny, zaś w drugiej i trzeciej nie dłużej niż 19 godzin (z wyjątkiem 4 pacjentów, u których lek podawano ponad 24 godziny). U wielu pacjentów kardiologicznych (druga grupa) zakończono wlew przed ustaleniem stanu stacjonarnego (5-6 $t_{1/2}$). Zaobserwowane rozbieżności nie różniły się jednak w sposób istotny, a ich uwzględnienie nie poprawiło dopasowania modelu.

W trakcie budowania modelu testowano zmienne towarzyszące pod kątem lepszego jego dopasowania. Pod uwagę wzięto m.in. parametry biochemiczne pacjentów tj. poziom AspAT, AlAT, albumin, białka całkowitego oraz bilirubiny całkowitej w osoczu (wartości wskaźników przedstawiono w załączniku 15). Deksmedetomidyna w istotnym

stopniu ulega wiązaniu z białkami osocza (94%), w tym z albuminami. [61] Istnieją dowody na wpływ poziomu albumin w osoczu na PK leku. Zhang i wsp. [66] wykazali, że V_{ss} u pacjentów z hipoalbuminemią jest o 40,5% wyższa niż u osób, u których poziom albumin w osoczu jest w zakresie referencyjnym. Iirola i wsp. [342] potwierdzili powyższe wyniki w grupie osób z hipoalbuminemią. Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza nie wykazała różnic farmakokinetyki w zależności od poziomu albumin oraz białka całkowitego w osoczu, bez względu na stopień ich niedoboru, który zaobserwowano u 35 osób. W analizowanym zestawie danych brakowało wartości poziomu albumin u 4 oraz białka całkowitego u 13 pacjentów (załącznik 15).

Deksmedetomidyna charakteryzuje się wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej (0,7) [70] oraz intensywnym metabolizmem, bowiem jedynie 1% przyjętej dawki usuwane jest w postaci niezmienionej. Farmakokinetyka leku jest zależna od stopnia niewydolności wątroby. [62] Posłużono się poziomem bilirubiny całkowitej, AspAT i AlAT w osoczu w celu oceny zależności farmakokinetyki od stopnia wydolności wątroby. Są to biomarkery, które w szybki i adekwatny sposób pozwalają na ocenę funkcji wątroby, a dzięki nieinwazyjności są cenionym wskaźnikiem w warunkach klinicznych. Poziom biomarkerów w osoczu oznaczono u wszystkich pacjentów. W przebiegu analizy nie wykazano istotnych różnic w parametrach PK w zależności od poziomu aminotransferaz oraz bilirubiny całkowitej. Wartości spoza zakresu referencyjnego zaobserwowano w 23, 25 i 13 przypadkach (odpowiednio dla AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej – załącznik 15).

Kolejnymi zmiennymi, które poddano analizie, były warianty polimorficzne genów, zaangażowanych w PKPD deksmedetomidyny. Biotransformacja leku zachodzi przy udziale izoform cytochromu P450 oraz UGT. [62] Największa część (34%) dostarczonej dawki ulega bezpośredniej glukuronidacji przy udziale izoform UGT1A4 oraz UGT2B10, przy czym główną rolę odgrywa UGT1A4. [72] Spośród enzymów rodziny cytochromu P450 największe znaczenie ma izoforma CYP2A6. Metabolizm katalizują również izoformy CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 i CYP2C19. [62] Geny dla wszystkich wymienionych izoform charakteryzują się polimorficznością. Do analizy, na podstawie danych literaturowych, wybrano warianty, które mogą mieć potencjalny wpływ na parametry PK deksmedetomidyny: *UGT1A4*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*10*, *UGT2B10*, *CYP2E1*2*, *CYP2D6*41*, *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2A6*2*, *CYP2A6*9*,

*CYP2A6*21*, *CYP2A6*35*, *CYP1A2*1F* oraz dodatkowo *ADR2A*55* dla wnioskowania w modelowaniu PKPD. Dla każdego wariantu dokonano identyfikacji genotypów u poszczególnych pacjentów. Nie otrzymano wyników dla 3 wariantów: *UGT1A4*3*, *CYP2A6*2* oraz *CYP2A6*21*, z uwagi na nieuzyskanie podziału na grupy poszczególnych genotypów. Przyczyną były trudności w interpretacji wyników, co zostało omówione w rozdziale V.2.3. Brak wyników oznaczeń dla genu *UGT1A4*, kodującego enzym w największym stopniu zaangażowany w metabolizm deksmedetomidyny, uniemożliwił określenie znaczenia występowania typów zmutowanych na PK deksmedetomidyny. Analiza wpływu genotypu wariantu *UGT2B10*, który jest drugim pod względem stopnia przemian genem [62], nie wykazała różnic w PK leku.

Z rodziny cytochromu P450 największy udział w przemianach deksmedetomidyny ma izoenzym *CYP2A6*. [62] Analiza wpływu genotypów dwóch wariantów - *CYP2A6*9* i *CYP2A6*35* - na farmakokinetykę leku nie wykazała różnic w badanych parametrach w zależności od zidentyfikowanych genotypów. Należy dodać, że w badanej grupie było odpowiednio 5 i 6 heterozygot oraz nie zidentyfikowano żadnej homozygoty posiadającej 2 allele zmutowane. Kohli i wsp. [68] również nie wykazali znaczących statystycznie różnic w klirensie deksmedetomidyny pomiędzy różnymi fenotypami dla wybranych wariantów genu *CYP2A6*. Dla genu *CYP2D6* opisano kilkadziesiąt wariantów polimorficznych, których zarówno znaczenie dla farmakokinetyki leków, jak i częstość występowania, istotnie się od siebie różnią. W prowadzonych badaniach uwzględniono 4 warianty polimorficzne tego genu: *CYP2D6*2* (UM), *CYP2D6*4* (PM), *CYP2D6*10* (IM) i *CYP2D6*41* (IM). W analizowanej grupie zidentyfikowano odpowiednio: 19, 25, 17 i 8 heterozygot, a 3 osoby są homozygotami (z 2 zmutowanymi allelami) dla *CYP2D6*2*. Nie wykazano istotnego wpływu żadnego z wymienionych wariantów na farmakokinetykę deksmedetomidyny. Dla wariantu *CYP2E1*2* cała badana populacja posiada genotyp G|G, dlatego niemożliwa była ocena wpływu zmian w PK w zależności od różnych genotypów. Istotne statystycznie różnice w parametrach farmakokinetycznych odnotowano dla wariantu *CYP1A2*1F*. W analizowanej populacji zidentyfikowano następującą liczbę genotypów: 24 A|A, 14 A|C i 14 C|C. Klirens u przedstawicieli typu dzikiego był mniejszy niż dla wariantów zmutowanych. Dla genu *CYP2C19* wybrano dwa warianty polimorficzne: *CYP2C19*2* (PM) i *CYP2C19*17*(UM), dla których uzyskano odpowiednio 10 i 15 heterozygot oraz po 2 homozygoty zmutowane. Analiza nie

wykazała istotnych różnic pomiędzy osobami posiadającymi poszczególne genotypy, w zakresie farmakokinetyki leku.

W trakcie badań porównywano między sobą 2 grupy: osoby, które posiadają 2 dzikie warianty genu oraz osoby z co najmniej jednym genem zmutowanym (homozygoty i heterozygoty). Było to konieczne ze względu na niewielką liczbę przedstawicieli homozygot z dwoma zmutowanymi allelami. Z badanej populacji do analizy włączono dane genetyczne pochodzące od 50 osób, co stanowi niewielką ilość w odniesieniu do badań polimorfizmów, zwłaszcza tych, które występują z częstotliwością <5% w danej populacji. Istnieje potrzeba poszerzenia badanej grupy, aby statystycznie z jak najlepszą dokładnością ocenić zmiany związane z poszczególnymi genotypami. W prowadzonym badaniu dla polimorfizmów: *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, *CYP2C19*17* i *CYP1A2*1F* uzyskano grupy o porównywalnej liczebności osób z wariantem dzikim i zmutowanym, przy czym w tej drugiej - nielicznych przedstawicieli homozygot. Jest to bardzo ważne z punktu widzenia zmian indukowanych przez mutacje. Między typem dzikim a heterozygotami obserwuje się mniejsze różnice np. w aktywności enzymów niż pomiędzy homozygotami. Może to być jeden z powodów, przez który podczas analizy zmiennych towarzyszących nie wykazano ich wpływu na PK leku. Jedynie dla wariantu *CYP1A2*1F* badana grupa zawierała genotypy w proporcji 50:25:25 i dla tego polimorfizmu wykazano istotną zależność pomiędzy zidentyfikowanym genotypem a parametrami PK.

Kolejnym problemem w interpretacji oznaczeń genotypów jest fakt, że geny charakteryzują się zmiennym poziomem ekspresji, który zależy od obecności induktorów i inhibitorów. Wiele substancji stosowanych w leczeniu wpływa na poziom ekspresji genów związanych z metabolizmem leków. Najlepiej przebadanymi induktorami są karbamazepina i fenytoina, które wpływają m.in. na geny: *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9* i *CYP3A4*. [347] W czasie pobytu na OIT pacjent otrzymuje wiele leków, a ryzyko interakcji pomiędzy nimi rośnie wraz ilością przyjmowanych substancji leczniczych. Większości zakwalifikowanych pacjentów, podczas pobytu na OIT, podawano wiele leków, często więcej niż 10 różnych substancji w ciągu dnia. Szacuje się, że przy jednoczesnym przyjmowaniu co najmniej 7 preparatów, ryzyko interakcji, również tych na poziomie ekspresji genów, wynosi ponad 82%. [348] W metabolizm deksmedetomidyny zaangażowane są izoformy, które katalizują przemiany wielu innych substancji, z czego ocenia się,

że CYP2D6 nawet ¼ stosowanych leków, zwłaszcza tych silnie działających (np. opioidów, leków przeciwdepresyjnych). [321] Dochodzi tu zatem problem konkurencji substratów o miejsce aktywne enzymu i mniejszego stopnia przemian związków, które mają niższe powinowactwo do danej izoformy. W celu prawidłowej interpretacji wyników pomocne może okazać się równoczesne badanie fenotypu pacjenta.

Genotyp jest niezmienny, identyfikację danych polimorfizmów można przeprowadzić raz w ciągu całego życia pacjenta, stwarza on możliwość do przewidzenia fenotypu pacjenta. Fenotyp natomiast jest wypadkową genotypu, oddziaływania środowiska i czynników endogennych; jego ocenę należałoby dokonać w czasie prowadzenia badań, bowiem fenotyp może ulec zmianie. [349] Stanowi to jednak ograniczenie, gdyż takie badania należałoby przeprowadzić u pojedynczego pacjenta kilka razy w czasie dłuższego wlewu. Badania wykazały, że ocena powszechnie występujących polimorfizmów jest dobrym czynnikiem prognostycznym fenotypu, dlatego uznaje się tę metodę za odpowiednią w praktyce. [350, 351] Dla wielu leków zaleca się obecnie przeprowadzenie genotypowania, które pozwala ustalić dawkowanie w oparciu o zidentyfikowany genotyp (np. warfaryna, klopidogrel, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne). Wykazano, że indywidualizacja dawki, w oparciu o uzyskany wynik, wpływa na poprawę skuteczności terapii i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym. [352, 353] FDA od lata uzupełnia listę leków, przed których zastosowaniem należałoby przeprowadzić genotypowanie oraz wskazuje w ulotkach leków dalsze postępowanie w zależności od uzyskanego wyniku. [354] Ocena fenotypu może natomiast wskazać zależność pomiędzy genotypem i fenotypem, pozwolić wykluczyć czynniki zaburzające interpretację pojedynczych wyników i stanowić ważny aspekt naukowy, którego celem jest wyjaśnienie istniejących zjawisk.

Zmienna towarzysząca określająca wariant *CYP1A2*1F* została wbudowana do modelu końcowego, dzięki czemu uzyskano jego lepsze dopasowanie (tabela 30). Odnotowano ok. 1,5 razy wyższy klirens u osób będących nosicielami zmutowanych wariantów genu niż genotypu A|A. Na poziom ekspresji *CYP1A2* wpływ ma m.in. dieta, palenie papierosów czy ciąża. Zaobserwowano, że u niektórych osób szybciej metabolizowana jest kofeina, której przemiany zachodzą przy udziale CYP1A2. W toku dalszych badań zidentyfikowano wariant *CYP1A2*1F*, w obrębie którego powstała mutacja powoduje, że gen jest bardziej podatny na indukcję. U homozygot zmutowanych zaobserwowano

nawet 36% szybszy metabolizm kofeiny oraz 22% dla olanzapiny niż u heterozygot. [326] Deksmetomidyna jest zarówno substratem, jak i induktorem CYP1A2. Efekt indukcji zauważalny jest po pewnym czasie od pojawienia się induktora, co wynika z szeregu następujących po sobie reakcji, w wyniku których powstaje więcej cząsteczek enzymu. Nie znaleziono w piśmiennictwie naukowym informacji, po jakim czasie może być zauważalny efekt indukcji genu *CYP1A2* przez deksmetomidynę, ani również, jak długo może on trwać. Czas i stopień indukcji zależny jest zarówno od dawki induktora, jak i jego czasu półtrwania oraz czynników osobniczych np. wieku. Podejrzewa się, że istnieje małe prawdopodobieństwo zauważenia autoindukcji wśród pacjentów, u których deksmetomidyna podawana jest krótko (do 24 godzin). Zmniejszenie stężeń leków w osoczu zauważalne jest po upływie ok. 24 godzin od podania ryfampicyny, która jest induktorem wielu izoform. [355]

Porównanie wartości parametrów farmakokinetycznych deksmetomidyny u osób, którym podawano deksmetomidynę przez okres krótszy niż 24 godziny z wartościami parametrów PK uzyskiwanych u chorych, którym podawano lek dłużej niż 24 godziny, wskazuje na ok. 30% wyższy klirens u osób z dłuższymi wlewami. Z drugiej jednak strony krótkie wlewy zastosowano u osób starszych oraz pacjentów onkologicznych, u których wpływ na parametry farmakokinetyczne mogą mieć wiek czy stan kliniczny związany z chorobą podstawową. Długie wlewy stosowano u dzieci, u których obserwuje się wyższe wartości klirensu niż w populacji pacjentów dorosłych. [80] Istotne jest porównanie osób z różną długością wlewów o zbliżonej charakterystyce klinicznej, które nie było możliwe w przeprowadzonej analizie ze względu na specyfikę każdej populacji. W świetle uzyskanych wyników uważa się, że dalsza analiza wariantu *CYP1A2*1F* oraz poziomu ekspresji genu *CYP1A2*, a także ocena fenotypu może poszerzyć obecną wiedzę w zakresie zmian farmakokinetyki deksmetomidyny. Wskazane jest prowadzenie dalszych badań nad liniowością PK deksmetomidyny i wpływem długości wlewu na klirens leku, do wnioskowania o tej zależności niezbędna jest bowiem większa liczba chorych z wlewami trwającymi ponad 24 godziny, a zwłaszcza ponad 5 dni. [80,356] Iirola i wsp. [356] opisali przypadek znacznych zmian w klirensie deksmetomidyny w trakcie trwania jej wlewu. Podobne wnioski opublikował Wiczling i wsp. [80], którzy zaobserwowali 1,3-krotny wzrost klirensu porównując wartości dla

pierwszej doby trwania wlewu oraz ostatniej (w tym po jego zakończeniu). W pracy analizowano 73 wlewy, z czego jedynie w 6 przypadkach podanie trwało dłużej niż 6 dób (tabela 35). Indywidualny klirens eliminacji deksmedetomidyny u tych osób wyniósł: 6,66; 40,27; 51,26; 59,66; 64,05 oraz 97,56; L/h. Mając na uwadze zbyt małą liczbę pacjentów, u których stosowano przedłużone wlewy deksmedetomidyny oraz bardzo duże zróżnicowanie otrzymanych wyników, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań u chorych z przedłużonymi wlewami DEX, w celu weryfikacji wpływu długości trwania wlewu na farmakokinetykę deksmedetomidyny.

Tabela 35. Charakterystyka podania deksmedetomidyny z uwzględnieniem długości trwania wlewu.

ciągły dożylny wlew	
czas trwania	ilość podań
>6 dób (>144 h)	6
1-6 dób (24-144h)	35
< 24h	37
Suma	78

Deksmedetomidyna jest selektywnym α_2 -agonistą, dlatego w pracy poddano analizie jeden z polimorfizmów genu *ADR2A*, mianowicie wariant *55, dla którego obserwuje się wyższy poziom ekspresji niż dla typu dzikiego. Udowodniono, że u osób ze zmutowanym allelem w danym loci zwiększa się prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy a także nadciśnienia. [311] Kurnik i wsp. [357] dowiedli, że mutacje w obrębie podanego miejsca wpływają na odmienną odpowiedź hemodynamiczną leku. Wykazali, że osoby z mutacją w obrębie danego loci reagują silniej na deksmedetomidynę niż pacjenci z typem dzikim i obserwuje się u nich większą różnicę wartości ciśnień niż u osób z typem dzikim. U pacjentów kardiologicznych, da których dokonano populacyjnej analizy PKPD, genotyp G|G zidentyfikowano u 18 osób, zaś A|G u 2 osób. Żaden pacjent nie posiadał 2 zmutowanych alleli. Tak mała liczebność nosicieli zmutowanych wariantów uniemożliwia poprawną ocenę wpływu wymienionego polimorfizmu na odpowiedź farmakodynamiczną obserwowaną u pacjenta.

Ocenie poddano również wpływ parametrów hemodynamicznych na farmakokinetykę leku. Analizowano następujące zmienne towarzyszące: wartości bazowe oraz

średnie z czasu trwania wlewu dla skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, średniego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca. Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu wymienionych parametrów na PK leku, charakteryzowały się one natomiast wysoką zmiennością międzyosobniczą.

Ocena parametrów hemodynamicznych jest trudna, zwłaszcza wśród tak zróżnicowanej grupy pacjentów. U wielu z nich, w trakcie trwania wlewu α_2 -agonisty, podawano inne substancje mające wpływ na funkcję układu sercowo-naczyniowego, w tym prowadzono płynoterapię. Korelacje pomiędzy odnotowanymi wartościami parametrów krążeniowych w trakcie podawania DEX a jej PK mogą zatem prowadzić do błędnych interpretacji. Bardziej przewidyującym czynnikiem może okazać się ocena wartości bazowych, czyli stanu pacjenta przed rozpoczęciem terapii badanym lekiem, jednak również nie zaobserwowano wpływu tych wartości na PK α_2 -agonisty. W analizie populacyjnej, jako zmienną towarzyszącą uwzględniono natomiast podaż katecholamin. Co ciekawe, uwzględnienie w modelu PK informacji o zastosowaniu tych leków, poprawiło istotnie jego dopasowanie.

Na wykresie 4 przedstawiono wpływ wieku, masy ciała, zastosowanych katecholamin oraz polimorfizmu *CYP1A2*1F* na klirens. Masę ciała obliczono na podstawie wzoru $BW_i = \exp(1,95 + 2,38 \cdot (1 - \exp(-0,098 \cdot AGE_i)))$ uwzględniając wiek pacjentów. Obserwuje się niższe wartości klirensu eliminacji leku w przeliczeniu na masę ciała u pacjentów, którzy w trakcie terapii otrzymywali również katecholaminy niż u osób, którym leków z tej grupy nie podawano.

Efekt fizjologiczny katecholamin jest zależny od ich powinowactwa do receptorów adrenergicznych. W badanej grupie najczęściej stosowano noradrenalinę, która w największym stopniu oddziałuje na receptory α_1 -adrenergiczne, co w efekcie powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych i wzrost ciśnienia tętniczego krwi, dlatego NE zaliczana jest do grupy wazopresorów. [358] Istnieją doniesienia o wywoływanych przez nią zmianach przepływu krwi przez narządy, powodując np. zwężenie naczyń krwionośnych wątroby i zmniejszenie przepływu krwi przez ten narząd, jednak wyniki i wnioski nie są jednoznaczne. Obserwuje się bowiem odmienny efekt, zależny od dawki noradrenaliny oraz stanu pacjenta. U pacjentów, u których wystąpił wstrząs septyczny,

NE nie zmienia przepływu wątrobowego lub nieznacznie go zwiększa. [359, 360] U pozostałych osób odnotowuje się zmniejszenie przepływu przez narządy trzewne, a zwiększenie np. przez mózg. [361, 362] Zwiększanie stężenia katecholaminy we krwi w przebiegu wstrząsu septycznego lub krwotocznego może odgrywać ważną rolę w powstawaniu dysfunkcji wątroby i integracji hepatocytów. [363] Albuszies i wsp [364] odnotowali zaburzoną zdolność metaboliczną wątroby u myszy z wywołanym wstrząsem septycznym, mimo utrzymania mikrokrążenia tego narządu na stałym poziomie po podaniu noradrenaliny. Wśród badanych pacjentów, którzy otrzymywali noradrenalinę, nie odnotowano wstrząsu septycznego, jednak zaobserwowano niższe wartości klirensu deksmedetomidyny niż u osób, które nie otrzymywały katecholaminy. Za prawdopodobną przyczynę zaistniałej sytuacji uważa się zmniejszenie, na skutek podania katecholamin, przepływu krwi przez wątrobę, które może spowodować spadek metabolizmu deksmedetomidyny w ok. 99% ulegającej przemianom wątrobowym i posiadającej współczynnik ekstrakcji równy 0,7. [70] W konsekwencji obserwuje się wyższe stężenia leku w osoczu i niższy jego klirens. Dodatkowo, podaż katecholamin mogła wiązać się pośrednio z niewydolnością układu krążenia, która również może powodować spadek przepływu wątrobowego i klirensu leków o wysokim współczynniku ekstrakcji wątrobowej.

Jedną ze zmiennych towarzyszących poddanych analizie był oddział, na którym kwalifikowano pacjentów do badań (O1-O4). Mimo zaobserwowanych różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy oddziałami, okazały się one nieistotne statycznie, dlatego nie włączono tej zmiennej do końcowego modelu. Populacja pediatryczna była bardzo zróżnicowana zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wieku, masy ciała oraz stosowanych terapii. U 11 pacjentów prowadzono złożoną sedację, w czasie której oprócz deksmedetomidyny, podawano również midazolam. Dzieci otrzymywały ponadto w formie wlewów opioidy (głównie sufentanyl, ale również morfinę lub remifentanyl) oraz katecholaminy (noradrenalinę, dobutaminę i dopaminę). Złożona terapia, obejmująca leki wchodzące w interakcje z deksmedetomidyną, uniemożliwiła prawidłową analizę skali behawioralnej COMFORT-B, jako odpowiedzi farmakodynamicznej, która mogłaby posłużyć do oceny również PD leku i zbudowaniu pełnego modelu PKPD DEX u dzieci.

Analgesedacja pacjentów onkologicznych opierała się na zastosowaniu oksykodonu i deksmedetomidyny oraz midazolamii i/lub propofolu Monitorowany w tej grupie

indeks bispektralny nie stanowił podstawy do korekty dawkowania, której dokonywano w oparciu o przyjęte na oddziale schematy postępowania. Pacjenci wprowadzeni byli w stan głębokiej sedacji, w czasie której BIS powinien być utrzymywany w zakresie 40-60. [365] U 5 z 19 osób odnotowano średnie wartości parametru świadczące o prowadzeniu umiarkowanej sedacji (60-80), dla kolejnych 11 wartości BIS odpowiadały poziomowi głębokiej sedacji. U pacjenta oznaczonego symbolem 2005 średni BIS wyniósł 36,88, a odnotowane w czasie badania wartości mieściły się w zakresie 21-68, co odpowiada zakresom BIS zarówno dla sedacji umiarkowanej, głębokiej jak i znieczulenia ogólnego. Mimo stosowania u tego mężczyzny takich samych dawek w przeliczeniu na masę ciała, jak u pozostałych osób, całkowite dawki były znacznie wyższe. Pacjent ważył 106,3 kg. Cortinez i wsp. [71] wykazali, że u pacjentów otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) stężenia substancji w osoczu są wyższe niż wśród pacjentów nieotyłych podczas stosowania jednakowych dawek w przeliczeniu na kilogram masy ciała, co może być jedną z przyczyn zaistniałej sytuacji. Indywidualny klirens eliminacji tego pacjenta wynosił 37,14 L/h (24,46 L/h/70 kg), co może być potwierdzeniem zmniejszonej eliminacji leku u tego pacjenta. Nie można tutaj również wykluczyć wpływu chorób współtowarzyszących oraz stanu onkologicznego pacjenta.

Mimo że indeks bispektralny jest obiektywną formą oceny poziomu znieczulenia/sedacji, istnieją doniesienia o różnicach w odczytanych wartościach w zależności m.in. od umieszczenia elektrod na czole. Udowodniono także, że pomiar może zostać zakłócony przez wiele czynników – np. pracującą w pobliżu aparaturę, niektóre leki (ketamina) czy stan pacjenta (np. schorzenia neurologiczne, glikemia czy temperatura ciała). Laurenza i wsp. [366] w oparciu o analizę badań oceniających skuteczność oceny poziomu sedacji metodami obiektywnymi, podają BIS jako najlepszy wybór spośród metod obiektywnych. Autorzy zwracają jednak uwagę, że zakres wartości BIS jest szeroki dla poszczególnych stopni oceny skalami subiektywnymi (np. skala Ramsey'a), dlatego bardziej prawidłowe okazuje się śledzenie kierunku i poziomu zmian w wartościach niż ich bezwzględne wyniki. Dodatkowo grupa badaczy podkreśla, że, o ile to możliwe, należy do oceny sedacji stosować subiektywne metody, bowiem nadal ocena uzyskanych wyników w oparciu o metody obiektywne jest niejasna, a same wartości charakteryzują się znaczną zmiennością międzyosobniczą. Metody obiektywne zatem nie są zalecane

w praktyce klinicznej, jednak mogą okazać się narzędziem wspomagającym ocenę terapii, bowiem w przeciwieństwie do subiektywnych metod, ich pomiaru dokonuje się w sposób ciągły.

Pacjenci onkologiczni wprowadzeni zostali w sedację w okresie pooperacyjnym, gdzie byli jeszcze pod wpływem środków podanych w okresie okołoperacyjnym, na co wskazują bazowe wartości BIS (51-80) odnotowane przed rozpoczęciem wlewu deksmedetomidyny. Badana grupa składa się z pacjentów po resekcji guzów w obrębie głowy i szyi. Metody chirurgiczne były pierwotną formą leczenia u tych pacjentów. W czasie operacji, oprócz usunięcia zmiany nowotworowej, niejednokrotnie dokonywano rekonstrukcji, dlatego zabiegi trwały wiele godzin, w czasie których pacjent przebywał w stanie znieczulenia. Może to mieć wpływ na głębokość sedacji na oddziale intensywnej terapii, zwłaszcza w pierwszych etapach jej prowadzenia. Dodatkowo obserwuje się większą wrażliwość pacjentów onkologicznych na stosowane leki np. anestetyczne, a standardowo stosowane dawki wywołują silniejszy efekt, co może zwiększać ryzyko nadmiernej sedacji. [367] Mając na uwadze stosowaną politerapię, nie stworzono modelu PKPD dla tej grupy pacjentów. Wymagałaby ona oznaczenia stężeń w osoczu innych leków stosowanych w politerapii oraz wspólnej oceny ich wpływu na parametry PKPD.

Podstawę sedacji pacjentów po wszyciu protez naczyniowych (Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego) stanowiła deksmedetomidyna. Jedynie u 4 osób zaistniała konieczność podania pojedynczych dawek innych leków uspokajających oraz u pacjenta oznaczonego symbolem 10021 stosowanie równocześnie wlewu mieszaniny propofolu i ketaminy. Pacjentów utrzymywano w stanie umiarkowanej (n=12) lub głębokiej (n=8) sedacji. W populacji odnotowywano również wartości wskaźnika sercowego, czyli rzutu serca znormalizowanego na powierzchnię ciała. Jako zakres referencyjny dla CI w grupie pacjentów starszych przyjęto 1,88–4,71 L/min/m², który zalecany jest dla osób powyżej 60 roku życia. [368] Wskaźnik sercowy monitorowano u 19 pacjentów, z czego u 11 zaobserwowano mniejszą wartość średnią z czasu wlewu w porównaniu do pomiaru przed jego rozpoczęciem. W badanej grupie bazowy CI wyniósł 2,9 (2,1-6,0) L/min/m², podczas gdy średnia wartości wskaźnika mierzonego w czasie trwania wlewu wyniosła 2,69 (1,96-3,86) L/min/m². Wszystkie wartości mieściły się w zakresie referencyjnym dla badanej grupy. Odnotowano jednak pojedyncze przypadki zbyt niskiego wskaźnika sercowego

u pacjenta oznaczonego symbolem 1001 tj. 1,5 oraz 1,8 L/min/m², przy jednocześnie niskim BIS (43-45). Stopniowo zmieniano dawkowanie deksmedetomidyny z 0,8 µg/kg/h na 0,13 µg/kg/h i zaobserwowano wzrost wskaźnika sercowego oraz BIS. Podniesiono następnie dawki do 0,6 µg/kg/h, co poskutkowało obniżeniem wskaźnika sercowego do 1,8-1,9 L/min/m² oraz BIS do 47. W tym samym czasie nie odnotowano zmian w dawkowaniu pozostałych leków, co może wskazywać na istotny wpływ deksmedetomidyny na obydwie parametry.

U 5 pacjentów kardiologicznych wystąpiła konieczność podawania noradrenaliny w trakcie wlewu deksmedetomidyny, przy czym u pacjenta oznaczonego symbolem 1007 katecholaminę włączono do terapii 5 minut przed zakończeniem podawania α₂-agonisty. Noradrenalina wpływa na funkcje sercowo-naczyniowe, podnosi m.in. średnie ciśnienie tętnicze. Jej wpływ na rzut serca jest jednak niejednoznaczny, bowiem obserwuje się zarówno jego wzrost jak i spadek po podaniu katecholamin, również u pacjentów podczas wstrząsu septycznego. Maas i wsp. [369] przeanalizowali zmiany rzutu serca u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, którym podawano katecholaminy. Zaobserwowali, że czynnikiem, który może pomóc przewidzieć wpływ noradrenaliny na rzut serca, jest zmienność objętości wyrzutowej, która jest również cennym czynnikiem prognozującym odpowiedź organizmu na płynoterapię. [314] Maas i wsp. [369] zauważyli, że wysoka bazowa wartość SVV (14,4 ± 4,2) związana jest ze zwiększeniem rzutu serca po podaniu noradrenaliny. U osób, które przed rozpoczęciem wlewu noradrenaliny miały wartości niższe (9,1 ± 2,4) zaobserwowano spadek rzutu serca po jej podaniu.

Tabela 36. Zmiany w wartościach wskaźnika sercowego oraz informacja o bazowym SVV dla pacjentów, którym podawano noradrenalinę w czasie wlewu deksmedetomidyny.

Symbol pacjenta	CI ¹ [L/min/m ²] ²	SVV ³ [%]
1007	2,6→3,0	14
10015	2,6→2,1	4
10018	3,8→2	4
100116	3,2→2,6	12
10021	2,2→2,4	5

¹CI – wskaźnik sercowy, ²pierwsza wartość jest bazowa, druga dokonana w trakcie podawania noradrenaliny, ³SVV - zmienność pojemności wyrzutowej serca

W badanej grupie podano noradrenalinę pięciu osobom. W 3 przypadkach odnotowano zmniejszenie rzutu serca po podaniu leku, w czasie trwania jego wlewu, a SVV przed zastosowaniem katecholamin wynosił ≤ 12 . U pacjentów oznaczonych symbolem 1007 i 10021 rzut serca się zwiększył, zaś bazowe SVV wynosiło odpowiednio 14 i 5. Należy jednak dodać, że u pacjenta 1007 podawanie noradrenaliny rozpoczęto 5 minut przed zakończeniem wlewu DEX, a wartość CI podaną w tabeli 34 odnotowano 30 minut od zakończenia infuzji α_2 -agonisty. Zakończenie podawania deksmedetomidyny mogło mieć wpływ na wzrost wskaźnika sercowego, dlatego nie ma pewności, czy wynika to z bazowego SVV. Mimo że otrzymane wyniki częściowo (4 na 5 przypadków) pokrywają się tymi z prezentowanymi przez Maas i wsp. [369], to analizowana w pracy grupa (5 osoby) nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków.

Pacjenci Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu otrzymywali deksmedetomidynę w celu stopniowego wyprowadzenia z sedacji głębokiej, co pozwala m.in. na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Pacjentom podawano propofol, następnie zredukowano jego dawki i rozpoczynano wlew deksmedetomidyny jeszcze w trakcie terapii propofolem lub bezpośrednio po jej zakończeniu. W wielu przypadkach krytyczny stan pacjentów uniemożliwił kontynuowanie prowadzenia lekkiej lub umiarkowanej sedacji i konieczne okazało się ponowne wprowadzenie propofolu lub midazolamu do terapii. U 5 osób (6 wlewów) zaistniała potrzeba zastosowania noradrenaliny.

Rzut serca stanowił również mierzalną odpowiedź PD na deksmedetomidynę i obok efektu sedacyjnego ocenianego za pomocą indeksu bispektralnego, został uwzględniony w modelu PKPD DEX opracowanym dla populacji pacjentów kardiologicznych. Dla efektu hemodynamicznego najlepszy okazał się model liniowy, natomiast dla odpowiedzi sedacyjnej, model E_{max} . W modelu opisującym zależność indeksu bispektralnego od stężenia leku uwzględniono wpływ hipotetycznego leku sedacyjnego na farmakodynamikę deksmedetomidyny, bowiem analizowana grupa otrzymywała badany lek po przebytej operacji i bazowa wartość BIS wyniosła 87,9 (zakres dla lekkiej sedacji i anksjolizy) [365]; zaś oszacowane EC_{50} - 3,62 ng/ml. Colin i wsp. [370] opracowali model PKPD deksmedetomidyny w oparciu o dane uzyskane u zdrowych ochotników (18 osób - 9 kobiet i 9 mężczyzn - w wieku 18-72 lata). Zauważyli, że bazowa wartość BIS ma wpływ na EC_{50} . Rozpoczęcie podawania wlewu DEX w pełni świadomym osobom,

u których wyjściowa wartość BIS wynosiła 96,8, związane było z EC_{50} wynoszącym 2,63 ng/ml, natomiast u osób z bazowym BIS równym 89,7, EC_{50} wyniosło 4,78 ng/ml. Wartość EC_{50} uzyskana w toku populacyjnej analizy PKPD wchodzącej w zakres niniejszej rozprawy jest nieco niższa niż odnotowana przez wspomnianą grupę badaczy u chorych z niższą bazową wartością BIS (3,62 vs 4,78 ng/ml). Na uwadze należy mieć fakt, że badana grupa obejmowała osoby w wieku starszym, dla których wykazano zwiększoną wrażliwość na wiele leków [371], co wyraża się właśnie niższymi wartościami parametru EC_{50} . Wang i wsp [245] wykazali, że stosowana dawka deksmedetomidyny powinna być zmniejszana wraz z wiekiem pacjenta. Zadawalającą sedację w przebiegu blokady nerwów obwodowych u połowy badanych pacjentów otrzymali po zastosowaniu 0,57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. u osób w wieku 65-74 lat oraz 0,38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w grupie wiekowej 75-85 lat. Obserwowane w trakcie analizy wartości stężeń w osoczu w odniesieniu do rzutu serca wykazały odwrotną liniową zależność, a odnotowane wartości rzutów serca mieściły się w zakresie referencyjnym (poza pojedynczymi wyjątkami). Wskazuje to, iż stosowane dawki, mimo znacznych zmian w rzucie serca, są bezpieczne. Podobną zależność zaobserwowano dla propofolu. [372]

Podsumowując, badania stanowiące podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej, doprowadziły do zidentyfikowania dwóch czynników istotnie wpływających na uzyskiwane parametry PK deksmedetomidyny, które zostały wbudowane do końcowego modelu PK leku. Opracowany model może być stosowany w celu indywidualizacji dawkowania deksmedetomidyny u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii, a w dalszym etapie powinien zostać oceniony, w ramach odrębnych randomizowanych badań klinicznych, pod kątem wpływu na różne punkty końcowe obrane jako wskaźniki bezpieczeństwa i skuteczności terapii deksmedetomidyną. Kolejnym kierunkiem badań może być rozbudowanie analizy o dodatkowe kowarianty, tj. długość wlewu czy polimorfizm genu *UGT1A4*.

Uzyskano również wstępne wyniki analizy PKPD deksmedetomidyny, jednak w tym zakresie badania powinny zostać poszerzone z włączeniem większej liczby pacjentów oraz z uwzględnieniem farmakokinetyki i farmakodynamiki leku o działaniu hipnotycznym, podawanego w trakcie znieczulenia ogólnego, który w opracowanym strukturalnym modelu PKPD został określony jako hipotetyczny lek X.

VII. Wnioski

1. Opracowany model farmakokinetyczny może zostać zastosowany do indywidualizacji dawkowania deksmedetomidyny u pacjentów oddziałów intensywnej terapii i w dalszym etapie, w ramach randomizowanych badań klinicznych, powinien zostać porównany z dotychczas stosowanymi standardami dawkowania leku.
2. Opracowany model farmakokinetyczny nie dostarcza przesłanek podważających przydatność skalowania allometrycznego oraz opisu procesu dojrzewania klirensu w oparciu o równanie Hilla, do korygowania dawki deksmedetomidyny.
3. Nie zaobserwowano wpływu polimorfizmu genu *ADR2A* na farmamodynamikę deksmedetomidyny, jednak mogło to wynikać ze zbyt małej liczby włączonych do badań pacjentów. W celu lepszej precyzji uzyskanych parametrów PD deksmedetomidyny zaleca się również poszerzenie badań, z uwzględnieniem wpływu hipnotyków podawanych w trakcie znieczulenia ogólnego na parametry modelu PKPD.
4. Dwie z analizowanych zmiennych towarzyszących: polimorfizm *CYP1A2*1F* oraz zastosowanie katecholamin poprawiły dopasowanie modelu farmakokinetycznego i zmniejszyły zmienność międzyosobniczą w badanej grupie chorych, dlatego zostały uwzględnione w modelu końcowym i powinny być brane pod uwagę przy korygowaniu dawki deksmedetomidyny.
5. Istotny wpływ *CYP1A2*1F* oraz katecholamin na klirens deksmedetomidyny sugeruje, że zarówno funkcja wątroby, jak i serca, mogą potencjalnie wpływać na farmakokinetykę tego leku, co należy potwierdzić dalszymi badaniami.
6. Uzyskany rozkład częstości występowania poszczególnych genotypów w badanej grupie, choć jest zbliżony do populacji europejskiej, ze względu na pewne różnice, wskazuje na konieczność charakterystyki populacji polskiej w aspekcie zmienności genów mających wpływ na PK i PD leków.
7. Nie wykazano wpływu polimorfizmów genu *CYP2A6* oraz *UGT2B10* na farmakokinetykę leku, jednak zbyt mała grupa osób posiadających zmutowane allele dla badanych wariantów genetycznych nie pozwala jednoznacznie wykluczyć wpływu wymienionych polimorfizmów na farmakokinetykę leku.

VIII. Streszczenie

Deksmedetomidyna jest wysoce selektywnym α_2 -agonistą o właściwościach uspokajających, przeciwlękowych i przeciwbólowych. Stosowana jest głównie w celu prowadzenia sedacji na oddziałach intensywnej terapii, choć w piśmiennictwie naukowym pojawia się coraz więcej doniesień o zastosowaniu leku m.in. w premedykacji czy znieczuleniu. Zaletą związku jest możliwość wprowadzenia pacjenta w stan lekkiej sedacji (tzw. *cooperative sedation*), który pozwala na kontakt z nim i jest zalecaną formą uspokojenia wśród chorych leczonych na OIT.

Deksmedetomidyna charakteryzuje się liniową farmakokinetyką w zakresie stosowanych dawek tj. 0,2-1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Ulega znacznym przemianom, katalizowanym przy udziale izoform UGT oraz CYP 450, a jedynie 1% przyjętej dawki usuwane jest w postaci niezmienionej. W bardzo wysokim stopniu wiąże się z białkami osocza. Obserwuje się znaczne różnice międzypersoniczne u osób leczonych deksmedetomidyną.

Cele niniejszej pracy było: zbudowanie populacyjnego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny dla zróżnicowanej pod względem wieku i stanu klinicznego grupy pacjentów; zaproponowanie modelu farmakodynamiki z uwzględnieniem indeksu bispektralnego i rzutu serca, będących mierzalnymi parametrami odpowiedzi farmakodynamicznej deksmedetomidyny; ocena częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką deksmedetomidyny w populacji polskiej oraz ocena zależności pomiędzy zidentyfikowanymi genotypami i uzyskanymi wartościami parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych; ocena wpływu leków oddziałujących na układ sercowo-naczyniowy (katecholaminy) na farmakokinetykę i farmakodynamikę deksmedetomidyny; identyfikacja potencjalnych źródeł zmienności międzypersonicznej w farmakokinetyce deksmedetomidyny, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu: wieku, płci, masy ciała oraz monitorowanych parametrów hemodynamicznych i innych wskaźników klinicznych określających stan zdrowia pacjenta.

Do badania zakwalifikowano 75 pacjentów z 4 oddziałów intensywnej terapii szpitali poznańskich (3 klinicznych), w tym: 23 pediatrycznych, 21 kardiologicznych, 19 onkologicznych oraz 12 przyjętych na OIT ze wskazań życiowych. Analiza populacyjna farmakokinetyki deksmedetomidyny obejmowała 70 pacjentów (łącznie 73 wlewy), ze względu na wyłączenie z niej 5 dzieci. Badana grupa liczyła 44 osób płci męskiej oraz 26

żeńskiej w wieku 60 lat (0,25-88) i masie ciała 69,6 kg (5-120). Zgodnie z protokołami badań pobierano od pacjentów krew do oznaczeń stężeń leku w osoczu oraz identyfikacji polimorfizmów genetycznych. Oznaczenia stężeń wykonano adaptując metodę opracowaną przez Szerkus i wsp., z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (HPLC-MS/MS). Do identyfikacji polimorfizmów genetycznych wykorzystano reakcję łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym z następczą analizą krzywych topnienia produktów amplifikacji w wysokiej rozdzielczości (real-time PCR-HRM). Zidentyfikowano genotypy dla 12 wariantów polimorficznych: *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*10*, *UGT2B10*, *CYP2E1*2*, *CYP2D6*41*, *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2A6*9*, *CYP2A6*35*, *CYP1A2*1F* oraz *ADR2A*55*. Do obliczeń farmakokinetyki i farmakodynamiki posłużono się populacyjnym nieliniowym modelowaniem efektów mieszanych z wykorzystaniem programu NONMEM.

Na etapie budowania modelu farmakokinetyki poddano analizie szereg zmiennych towarzyszących, które mogły mieć potencjalny wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę leku – dane demograficzne (np. wiek, masa ciała, płeć), badania biochemiczne (AspAT, AlAT, albuminy, białko całkowite, bilirubina całkowita) oraz polimorfizmy wymienionych wyżej genów. Do ostatecznego modelu włączono dwie zmienne towarzyszące - *CYP1A2*1F* oraz zastosowanie katecholamin; ponieważ skutkowały one lepszym dopasowaniem ($\Delta MVOF=7,233$). W analizie wyznaczono typową wartość klirensu eliminacji - 34,7 L/h oraz klirensu międzykompartamentowego - 40,8 L/h. Typowa oszacowana wartość objętości dystrybucji kompartmentu centralnego wyniosła 22,5 L, zaś obwodowego - 86,1 L. Uzyskane wartości podano w przeliczeniu na masę ciała wynoszącą 70 kg.

Stworzono dwa populacyjne modele, tj. dla grupy obejmującej pacjentów 4 oddziałów - opisujący farmakokinetykę α_2 -agonisty oraz model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny dla pacjentów kardiologicznych. Do opisu efektu sedacyjnego deksmedetomidyny, mierzonego za pomocą indeksu bispektralnego zastosowano model E_{max} , natomiast dla opisu wpływu leku na rzut serca – model liniowy. Przeprowadzona analiza potwierdza znaczną zmienność międzyosobniczą farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny. Zidentyfikowano 2 czynniki, które mają wpływ na PK deksmedetomidyny i wbudowano je w końcowy model PK: *CYP1A2*1F* oraz zastosowanie katecholamin w trakcie wlewu leku.

IX. Abstract

Dexmedetomidine is a highly selective α_2 -agonist and has sedative, anxiolytic and analgesic properties. It is mostly used for sedation in intensive care units, although there is an increasing number of reports concerning clinical utility of dexmedetomidine, e.g. in premedication or anesthesia. One of this drug's advantages is that it causes cooperative sedation, which allows for contact with patient. This is a recommended form of sedation in ICU patients.

The pharmacokinetics of dexmedetomidine is linear in the range of used doses i.e. 0,1-1,4 mcg/kg/h. It is significantly metabolized by UGT and CYP450 isoforms and only 1% of the dose is eliminated in an unchanged form. The drug is highly bound to plasma proteins. There is a wide inter-individual variability in dexmedetomidine treated patients.

The aims of this study were: a pharmacokinetic model building for a diverse group of classified patients in terms of age and clinical condition; a proposition of pharmacodynamic model with consideration of bispectral index and cardiac output which are measurable parameters of dexmedetomidine PD; evaluation of the frequency of selected polymorphic variants of gene related to drug PK and PD, in polish population; estimate relationship between the identified genotypes and the obtained values of PK and PD parameters; evaluation of effect of used cardiovascular medicines (catecholamines) on PK and PD of dexmedetomidine and identification of potential inter-individual variability for pharmacokinetic parameter of dexmedetomidine with particular consideration given to the influence of age, gender, body weight, genetic profile, hemodynamic parameters and other clinical indicators defining the patient's state of health.

75 patients were enrolled for the study from 4 intensive care units (3 clinical), including 23 pediatric, 21 cardiac, 19 oncologic, and 12 patients with life-threatening indications. Population PK analysis of dexmedetomidine included 70 patients (73 infusions) because of exclusion of 5 children. There were 44 males and 26 females in the study group. Patients were 60 years old (0,25-88) and weighed 69,6 kg (5-120). Blood samples for drug plasma concentrations measurement and polymorphism identification were col-

lected according to the study protocols. Analysis of plasma concentrations was determined by the high performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS/MS). There was adapted a method developed by Szerkus et al. The real-time polymerase chain reaction with high resolution melting (real-time PCR-HRM) was used for identifying genetic variation. 12 polymorphisms were identified: *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP2D6*10*, *UGT2B10*, *CYP2E1*2*, *CYP2D6*41*, *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2A6*9*, *CYP2A6*35*, *CYP1A2*1F* and *ADR2A*55*. The population non-linear mixed effects modeling (NONMEM software) was used to assess pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

Many covariates with a potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine were analyzed during the model building process - demographic data (e.g. age, body weight, gender), biochemical markers (AST, ALT, albumin, total protein, total bilirubin) and the polymorphisms of the above-mentioned genes. Two covariates were included in the final model - *CYP1A2*1F* and catecholamines use - and it improved model fitting ($\Delta\text{MVOF}=7,233$). The PK parameters were estimated at: typical value of systemic clearance - 34,7 L/h, inter-compartmental clearance - 40,8 L/h, volume of central compartment - 22,5 L, volume of peripheral compartment - 86,1 L. The obtained values were given for the body weight of 70 kg.

Two population models were created. The first described pharmacokinetics of α_2 -agonist for a group of patients from 4 units, while the second was a pharmacokinetic-pharmacodynamics model for cardiac patients. There was a E_{max} model used for description of sedative effect of dexmedetomidine which is measured by bispectral index. A linear model described an impact of drug on cardiac output. The performed analysis confirmed the high inter-individual variability of dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Two covariates with a potential impact on PK were identified and they were implemented into the final model: *CYP1A2*1F* and catecholamines administration during the study period.

X. Spis tabel

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne dla różnych form podania deksmedetomidyny.....	26
Tabela 2. Skala COMFORT-B.....	71
Tabela 3. Skala Ramseya.	74
Tabela 4. Parametry pracy zestawu HPLC/MS-MS.....	80
Tabela 5. Przejścia MRM deksmedetomidyny oraz detomidyny.	80
Tabela 6. Opis wariantów polimorficznych, dla których podjęto próbę identyfikacji w pracy. .	82
Tabela 7. Sekwencje nukleotydów w starterach.	86
Tabela 8. Składniki (oraz ich objętość) mieszaniny reakcyjnej wykonanej z zastosowaniem zestawu 5x HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix (no ROX) firmy CytoGen.....	89
Tabela 9. Eksperymentalnie wyznaczone temperatury przyłączania zaprojektowanych par starterów w czasie analizy z zastosowaniem zestawu 5x HOT FIREPol® EvaGreen® HRM Mix (no ROX) firmy CytoGen.	89
Tabela 10. Składniki (oraz ich objętość) mieszaniny reakcyjnej wykonanej z zastosowaniem LightCycler® 480 High Resolution Melting Master (Roche®).....	90
Tabela 11. Eksperymentalnie wyznaczone temperatury przyłączania zaprojektowanych par starterów w czasie analizy z zastosowaniem zestawu LightCycler® 480 High Resolution Melting Master (Roche®).....	90
Tabela 12. Etapy reakcji qPCR-HRM oraz czas ich trwania dla dwóch zastosowanych do identyfikacji polimorfizmów zestawów.	91
Tabela 13. Składniki (oraz ich objętość) mieszaniny wykonanej do przeprowadzenia reakcji PCR.	92
Tabela 14. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.....	98
Tabela 15. Informacje o lekach stosowanych w formie wlewów dożylnych w czasie podawania deksmedetomidyny w populacji pediatricznej.	100
Tabela 16. Leki stosowane w czasie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	102
Tabela 17. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.	103
Tabela 18. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.	105
Tabela 19. Dane demograficzne zakwalifikowanych do badań pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świąteczkiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wraz z rozpoznaniem oraz charakterystyką dożylnego wlewu deksmedetomidyny.	108

Tabela 20. Leki stosowane w formie ciągłych wlewów dożylnych w czasie trwania terapii deksmedetomidyną u pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	109
Tabela 21. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	112
Tabela 22. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	114
Tabela 23. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.	115
Tabela 24. Wartości parametrów fizjologicznych i farmakodynamicznych monitorowanych przed oraz w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny u pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	116
Tabela 25. Częstość występowania genotypów w badanej populacji pacjentów.	120
Tabela 26. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	122
Tabela 27. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	123
Tabela 28. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.	124
Tabela 29. Zidentyfikowane genotypy dla poszczególnych pacjentów Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	124
Tabela 30. Wartości parametrów farmakokinetycznych uwzględnione <i>a priori</i> w populacyjnej analizie farmakokinetyki deksmedetomidyny [58].	126
Tabela 31. Charakterystyka modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny po uwzględnieniu w równaniu dwóch zmiennych towarzyszących.	129
Tabela 32. Charakterystyka demograficzna populacji uwzględnionej w analizie farmakokinetyki wraz z informacją o zidentyfikowanych genotypach i parametrach hemodynamicznych.	130
Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów populacyjnego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny.	132
Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów populacyjnego modelu farmakodynamiki deksmedetomidyny.	133
Tabela 36. Charakterystyka podania deksmedetomidyny z uwzględnieniem długości trwania wlewu.	167
Tabela 35. Zmiany w wartościach wskaźnika sercowego oraz informacja o bazowym SVV dla pacjentów, którym podawano noradrenalinę w czasie wlewu deksmedetomidyny.	172

XI. Spis rycin

Rycina 1. Wzór strukturalny deksmedetomidyny.....	16
Rycina 2. Schemat dawkowania preparatu Dexdor® w oparciu o skalę behawioralną COMFORT-B oraz skalę oceny uspokojenia NISS w populacji pacjentów pediatrycznych Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	70
Rycina 3. Kolejne etapy przeprowadzenia ekstrakcji związku do fazy stałej oraz wymycia z niej w czasie przygotowania próbek osocza do analizy stężeń deksmedetomidyny.....	79
Rycina 4. Przykładowy chromatogram roztworu wzorcowego deksmedetomidyny w metanolu (c=0,5 ng/ml).....	81
Rycina 5. Przykładowy chromatogram deksmedetomidyny w zatężonej próbce osocza ludzkiego (c=2,39 ng/ml) uzyskanego z próbki krwi pacjenta oznaczonego symbolem 1001, pobranej 360 minut po zakończeniu podawania deksmedetomidyny.	81
Rycina 6. Przykładowy chromatogram roztworu wzorcowego zawierającego deksmedetomidynę (c=2,5 ng/ml) i detomidynę (c=1 ng/ml). Dla każdego związku przedstawiono 2 przejścia MRM.	82
Rycina 7. Zdjęcie 2% żelu agarozowego wykonane w świetle ultrafioletowym po rozdziale elektroforetycznym 7 próbek będących mieszaniną poreakcyjną po przeprowadzeniu reakcji PCR z zastosowaniem pary starterów dla wariantu polimorficznego <i>CYP2D6*10</i>	93
Rycina 8. Indywidualne profile zmian indeksu bispektralnego (BIS) i rzutu serca (CO) w zależności od czasu, odnotowane w trakcie trwania wlewu deksmedetomidyny (A) oraz po jego zakończeniu (B) u pacjentów Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.....	117
Rycina 9. Analiza krzywej topnienia produktu reakcji qPCR na podstawie zależności pochodnej zmiany fluorescencji danego genotypu od temperatury. Przykładowy rozdział genotypów dokonano dla polimorfizmu <i>ADR2A*55</i> - linią żółtą oznaczono genotyp A A (homozygota), czerwoną A G (heterozygota), zaś niebieską G G (homozygota).	119
Rycina 10. Analiza krzywej topnienia produktu reakcji qPCR na podstawie zależności pochodnej zmiany fluorescencji danego genotypu od temperatury dla polimorfizmu <i>UGT1A4*3</i> . W wyniku rozdziału uzyskano 6 grup profili krzywych topnienia.	121
Rycina 11. Sekwencja fragmentu nici DNA obejmującej polimorfizm <i>CYP2D6*10</i> próbki pobranej od pacjenta oznaczonego symbolem 2 (z populacji pediatrycznej).	121
Rycina 12. Indywidualne wartości klirensu (<i>CL</i>) oraz objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (<i>V_{SS}</i>) deksmedetomidyny przeliczonych na masę ciała pacjenta, w zależności od masy ciała (wykres 1 i 4), wieku (wykres 2 i 5) oraz płci ¹ (wykres 3 i 6).	135
Rycina 13. Indywidualne wartości klirensu (<i>CL</i>) oraz objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (<i>V_{SS}</i>) deksmedetomidyny przeliczonych na masę ciała pacjenta, w zależności od badanej populacji pacjentów ¹ (wykres 1 i 4), stosowania katecholamin ² (wykres 2 i 5) oraz genotypu ³ <i>CYP1A2*1F</i> (wykres 3 i 6).	135
Rycina 14. Indywidualne wartości eta ¹ (η) dla klirensu (<i>CL</i> i <i>Q</i>) oraz objętości dystrybucji (<i>V_C</i> i <i>V_T</i>) deksmedetomidyny w zależności od masy ciała pacjentów.	136
Rycina 15. Indywidualne wartości eta ¹ (η) dla klirensu (<i>CL</i> i <i>Q</i>) oraz objętości dystrybucji (<i>V_C</i> i <i>V_T</i>) deksmedetomidyny w zależności od wieku pacjentów.....	136

Rycina 16. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od płci ² pacjentów.	137
Rycina 17. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od populacji pacjentów (oddział ² , na którym prowadzono badanie).	137
Rycina 18. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od stosowania katecholamin ²	138
Rycina 19. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu aminotransferazy alaninowej (AlAT). w osoczu pacjentów.	139
Rycina 20. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w osoczu pacjentów.	139
Rycina 21. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu albumin w osoczu pacjentów.	140
Rycina 22. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu białka całkowitego (BC) w osoczu pacjentów.	140
Rycina 23. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od poziomu bilirubiny całkowitej (Bil. Całk.) w osoczu pacjentów.	141
Rycina 24. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowej częstotliwości akcji serca (HRB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.	141
Rycina 25. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBPB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.	142
Rycina 26. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowego rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBPB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.	142
Rycina 27. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od wartości wyjściowego średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAPB). Pomiaru dokonano przed rozpoczęciem wlewu.	143
Rycina 28. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości częstotliwości akcji serca (HRM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.	143
Rycina 29. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi (SBPM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.	144
Rycina 30. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi (DBPM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.	144
Rycina 31. Indywidualne wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od średniej wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAPM), obliczonej z pomiarów dokonanych w trakcie trwania wlewu.	145

Rycina 32. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>UGT2B10</i> ²	146
Rycina 33. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP1A2</i> * <i>1F</i> ²	146
Rycina 34. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2A6</i> * <i>9</i> ²	147
Rycina 35. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2A6</i> * <i>35</i> ²	147
Rycina 36. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2C19</i> * <i>2</i> ²	148
Rycina 37. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2C19</i> * <i>17</i> ²	148
Rycina 38. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2D6</i> * <i>2</i> ²	149
Rycina 39. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2D6</i> * <i>4</i> ²	149
Rycina 40. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2D6</i> * <i>10</i> ²	150
Rycina 41. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2D6</i> * <i>41</i> ²	150
Rycina 42. Rozkład indywidualnych wartości η^1 (η) dla klirensu (CL i Q) oraz objętości dystrybucji (V_C i V_T) deksmedetomidyny w zależności od oznaczonego genotypu dla polimorfizmu <i>CYP2E1</i> * <i>2</i> ²	151
Rycina 43. Zależność parametrów farmakodynamicznych deksmedetomidyny w zależności od wieku i masy ciała.	153
Rycina 44. Zależność parametrów farmakodynamicznych deksmedetomidyny w zależności od zastosowania katechoamin i polimorfizmu <i>ADR2A</i> * <i>55</i>	154
Rycina 45. Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny.	155
Rycina 46. Wykresy dobroci dopasowania dla końcowego modelu farmakodynamiki deksmedetomidyny.	156

XII. Spis wykresów

Wykres 1. Krzywa kalibracyjna deksmedetomidyny dla zakresu stężeń 0,05 - 50 ng/ml.	78
Wykres 2. Indywidualne profile zmian stężeń deksmedetomidyny w osoczu w czasie trwania wlewu (wykres A) oraz po jego zakończeniu (wykres B) u pacjentów: O1 - Oddziału IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; O2 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; O3 - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii; O4 - Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.	110
Wykres 3. Wykres zależności masy ciała od wieku pacjenta na podstawie równania $^1MC_i = \exp(1,95 + 2,38 \cdot (1 - \exp(-0,098 \cdot \text{wiek}_i)))$	152
Wykres 4. Wpływ wieku, masy ciała, stosowania katecholamin oraz polimorfizmu <i>CYP1A2*1F</i> na klirens deksmedetomidyny w różnych grupach pacjentów ¹	152
Wykres 5. Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (pcVPC) dla stężeń deksmedetomidyny w osoczu.	157
Wykres 6. Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla farmakodynamiki deksmedetomidyny (rzut serca).	158
Wykres 7. Wykresy wizualnego sprawdzenia wartości przewidywanych (VPC) dla farmakodynamiki deksmedetomidyny (BIS).	158

XIII. Literatura

1. DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00633> (data wejścia - 5.11.2018).
2. European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexdor. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dexdor> (data wejścia - 5.11.2018)
3. Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med Rep.* 2010;2:90.
4. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drug Products – Precedex Label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/21038lbl.pdf (data wejścia - 5.11.2018).
5. Shukry M, Miller JA. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:111–121.
6. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w maju 2017r. Biuletyn Informacji Publicznej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, data publikacji 12.06.2017. http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2017-05_EAN_0.pdf (data wejścia - 5.11.2018).
7. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w styczniu 2018 r. Biuletyn Informacji Publicznej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, data publikacji 9.02.2018. http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2018-01_EAN%20%281%29.pdf (data wejścia - 5.11.2018).
8. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001;14(1):13–21.
9. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of α_2 -adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283(2):R287-295.
10. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. α_2 -adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog.* 2015;62(1):31–39.
11. Nelson LE, Lu J, Guo T i wsp. The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98(2):428-436.
12. Seyrek M, Halici Z, Yildiz O, Ulusoy HB. Interaction between dexmedetomidine and α -adrenergic receptors: emphasis on vascular actions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(5):856-562.
13. MacDonald E, Kobilka BK, Scheinin M. Gene targeting-homing in on α_2 -adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(6):211-219.
14. Bektas N, Nemitlu D, Arslan R. The imidazoline receptors and ligands in pain modulation. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(5):472–478.
15. Lowry JA, Brown JT. Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(5):454-469.
16. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999;54(2):146-165.

17. Sato N, Saiki C, Tamiya J i wsp. Imidazoline 1 receptor activation preserves respiratory drive in spontaneously breathing newborn rats during dexmedetomidine administration. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(5):506-515.
 18. Yang YC, Meng QT, Pan X i wsp. Dexmedetomidine produced analgesic effect via inhibition of HCN currents. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:560-564.
 19. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT i wsp. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(5):537-546.
 20. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA i wsp. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000;90(3):699-705.
 21. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1125-1133.
 22. Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha₂-adrenergic receptor agonist -dexmedetomidine in pain management. *Neurosci Lett*. 2014;561:7-12.
 23. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*. 2004;101(3):744-752.
 24. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg*. 1997;85(5):1136-1142.
 25. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1134-1142.
 26. Kallio A, Scheinin M, Koulu M i wsp. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha₂-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(1):33-42.
 27. Talke P, Lobo E, Brown R. Systemically administered alpha₂-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology*. 2003;99(1):65-70.
 28. Wong ES, Man RY, Vanhoutte PM, Ng KF. Dexmedetomidine induces both relaxations and contractions, via different α₂-adrenoceptor subtypes, in the isolated mesenteric artery and aorta of the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(3):659-664.
 29. Talke P, Anderson BJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1364-1372.
 30. Snapir A, Talke P, Posti J, Huiku M. Effects of nitric oxide synthase inhibition on dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy human volunteers. *Br J Anaesth*. 2009;102(1):38-46.
 31. Yildiz O, Ulusoy HB, Seyrek M i wsp. Dexmedetomidine produces dual alpha₂-adrenergic agonist and alpha₁-adrenergic antagonist actions on human isolated internal mammary artery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(5):696-700.
 32. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13(2):350-353.
 33. Kawaai H, Yoshida K, Tanaka E i wsp. Dexmedetomidine decreases the oral mucosal blood flow. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):928-931.
 34. Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesth Analg*. 1996;83(6):1160-1165.
 35. Snapir A, Posti J, Kentala E i wsp. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. *Anesthesiology*. 2006;105(5):902-910.
-

36. Soliman R, Zohr G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):606-613.
 37. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology.* 1992;76(6):948-952.
 38. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth.* 2009;19(12):1175-1183.
 39. Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ i wsp. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α_2 -adrenergic agonists. *Nat Neurosci.* 2015;18(4):553-561.
 40. Garrity AG, Botta S, Lazar SB i wsp. Dexmedetomidine-induced sedation does not mimic the neurobehavioral phenotypes of sleep in Sprague Dawley rat. *Sleep.* 2015;38(1):73-84.
 41. Yoshida Y, Nakazato K, Takemori K i wsp. The influences of propofol and dexmedetomidine on circadian gene expression in rat brain. *Brain Res Bull.* 2009;79(6):441-444.
 42. Madden CJ, Tupone D, Cano G, Morrison SF. α_2 -adrenergic receptor-mediated inhibition of thermogenesis. *J Neurosci.* 2013;33(5):2017-2028.
 43. Kose EA, Nevruz O, Honca M, Yildirim V. In vitro effect of dexmedetomidine on platelet aggregation. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63(5):415-418.
 44. Kawamoto S, Hirakata H, Sugita N, Fukuda K. Bidirectional effect of dex on human platelet functions in vitro. *Eur J Pharmacol.* 2015;766:122-128.
 45. Tsuzawa K, Minoura Y, Takeda S i wsp. Effects of α_2 -adrenoreceptor agonist dex on respiratory rhythm generation in new born rats. *Neurosci Lett.* 2015;597:117-120.
 46. Dahmani S, Paris A, Jannier V i wsp. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an α_2 -adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline II receptors. *Anesthesiology.* 2008;108(3):457-466.
 47. Paris A, Mantz J, Tonner PH i wsp. The effects of dexmedetomidine on perinatal excitotoxic brain injury are mediated by the α_{2A} -adrenoceptor subtype. *Anesth Analg.* 2006;102(2):456-461.
 48. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N i wsp. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the α_{2A} -adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol.* 2004;502(1-2):87-97.
 49. Xu HY, Fu GH, Wu GS. Effect of dexmedetomidine-induced anesthesia on the postoperative cognitive function of elder patients after laparoscopic ovarian cystectomy. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24(8):1771-1775.
 50. Wang WX, Wu Q, Liang SS, Zhang XK. Dexmedetomidine promotes the recovery of neurogenesis in aged mouse with postoperative cognitive dysfunction. *Neurosci Lett.* 2018;677:110-116.
 51. Zhang Y, Lin Y, Liu Q i wsp. The Effect of Dexmedetomidine on Cognitive Function and Protein Expression of A β , p-Tau, and PSD95 after Extracorporeal Circulation Operation in Aged Rats. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4014021.
 52. Takahashi T, Kawano T, Eguchi S i wsp. Effects of dexmedetomidine on insulin secretion from rat pancreatic β cell. *J Anesth.* 2015;29(3):396-402.
 53. Xia M, Ji NN, Duan ML i wsp. Dexmedetomidine regulate the malignancy of breast cancer cells by activating α_2 -adrenoceptor/ERK signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(16):3500-3506.
-

54. Lavon H, Matzner P, Benbenishty A i wsp. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers. *Br J Anaesth.* 2018;120(1):188–196.
 55. Wang C, Dato T, Zhao H i wsp. Midazolam and Dexmedetomidine Affect Neuroglioma and Lung Carcinoma Cell Biology *In Vitro* and *In Vivo*. *Anesthesiology.* 2018;129(5):1000-1014.
 56. Cai QH, Tang Y, Fan SH i wsp. In vivo effects of dexmedetomidine on immune function and tumor growth in rats with ovarian cancer through inhibiting the p38MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:1830-1837.
 57. Anttila M, Penttilä J, Helminen A i wsp. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):691–693.
 58. Dyck JB, Maze M, Haack C i wsp. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology.* 1993;78(5):813-820.
 59. Iiro T, Vilo S, Manner T i wsp. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(8):825-831.
 60. Kivistö KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):345-349.
 61. Petroz GC, Sikich N, James M i wsp. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology.* 2006;105(6):1098-1110.
 62. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Balliere's Clin Anaesthesiol.* 2000;14:261–269.
 63. Dyck JB, Maze M, Haack C i wsp. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology.* 1993;78:821–828.
 64. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH i wsp. Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2015;123:357–367.
 65. Iiro T, Aantaa R, Laitio R i wsp. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15:R257.
 66. Zhang T, Deng Y, He P i wsp. Effects of mild hypoalbuminemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in patients after major abdominal or thoracic surgery. *J Clin Anesth.* 2015;27:632–637.
 67. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L i wsp. Pharmacokinetics of dexmedetomidine (DEX) in patients with hepatic failure (HF). *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:128.
 68. Väilitalo PA, Ahtola-Sättilä T, Wighton A i wsp. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clin Drug Invest.* 2013;33:579–587.
 69. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ i wsp. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg.* 2001;93:1205–1209.
 70. Dutta S, Lal R, Karol MD i wsp. Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci.* 2000;89:519–527.
 71. Cortínez LI, Anderson BJ, Holford NHG i wsp. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1501–1508.
 72. Kaivosaaari S, Toivonen P, Aitio O i wsp. 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.* 2008;36:1529–1537.
-

-
73. Kaivosaaari S, Finel M, Koskinen M. N-glucuronidation of drugs and other xenobiotics by human and animal UDP-glucuronosyltransferases. *Xenobiotica*. 2011;41(8):652-669.
 74. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN i wsp. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893–913.
 75. Su F, Nicolson SC, Gastonguay MR i wsp. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in infants after open heart surgery. *Anesth Analg*. 2010;110:1383–1392.
 76. Greenberg RG, Wu H, Laughon M i wsp. Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(9):1174–1182.
 77. Su F, Gastonguay MR, Nicolson SC i wsp. Dexmedetomidine pharmacology in neonates and infants after open heart surgery. *Anesth Analg*. 2016;122:1556–1566.
 78. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M i wsp. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. 2014;164(276–282):e1–e3.
 79. Díaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(5):419-424.
 80. Wiczling P, Bartkowska-Śniatkowska A, Szerkus O i wsp. The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients: a Bayesian approach with informative priors. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43:315–324.
 81. Tellor BR, Arnold HM, Micek ST, Kollef MH. Occurrence and predictors of dexmedetomidine infusion intolerance and failure. *Hosp Pract*. 2012;40:186–192.
 82. Kurnik D, Muszkat M, Sofowora GG i wsp. Ethnic and genetic determinants of cardiovascular response to the selective 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine. *Hypertension*. 2008;51:406–411.
 83. Wang L, Wang S, Qi J i wsp. Impact of CYP2A6 gene polymorphism on the pharmacokinetics of dexmedetomidine for premedication. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(9):917-922.
 84. Yağar S, Yavaş S, Karahalil B. The role of the ADRA2A C1291G genetic polymorphism in response to dexmedetomidine on patients undergoing coronary artery surgery. *Mol Biol Rep*. 2011;38(5):3383-3389.
 85. Muszkat M, Sofowora GG, Xie HG i wsp. α_{2B} adrenergic receptor 301-303 deletion polymorphism and vascular α_2 adrenergic receptor response. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(1):23-28.
 86. Muszkat M, Kurnik D, Solus J, Variation in the α_{2B} -adrenergic receptor gene (ADRA2B) and its relationship to vascular response *in vivo*. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):407-414.
 87. Kohli U, Muszkat M, Sofowora GG i wsp. Effects of variation in the human alpha2A- and alpha2C-adrenoceptor genes on cognitive tasks and pain perception. *Eur J Pain*. 2010;14(2):154–159.
 88. Weatherall M, Aantaa R, Conti G i wsp. A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2066–2076.
 89. Yu SB. Dexmedetomidine sedation in ICU. *Korean J Anesthesiol*. 2012;62(5):405–411.
 90. Vincent J-L, Shehabi Y, Walsh TS i wsp. COMFORT and patient-centered care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:962-971.
-

91. Jones GM, Murphy CV, Gerlach AT i wsp. High-dose dexmedetomidine for sedation in the intensive care unit: an evaluation of clinical efficacy and safety. *Ann Pharmacother.* 2011;45(6):740-747.
 92. Pasin L, Greco T, Feltracco P i wsp. Dexmedetomidine as a sedative agent in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled. *PLoS One.* 2013;8(12):e82913.
 93. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G i wsp. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2016;20(25):v-xx, 1-117.
 94. Xia ZQ, Chen SQ, Yao X i wsp. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res.* 2013;185(2):833-843.
 95. Fan H, Zhao Y, Sun M i wsp. Dexmedetomidine Based Sedation for Post-surgery Critically Ill Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Iran J Public Health.* 2017;46(12):1611–1622.
 96. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dexmedetomidine for Sedation in the ICU or PICU: A Review of Cost-Effectiveness and Guidelines. *CADTH Rapid Response Reports.* 2014.
 97. Zhang X, Zhao X, Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J Anesth.* 2015;29(1):102-111.
 98. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(5):R169.
 99. Nguyen J, Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(5):1220-1239.
 100. Geng J, Qian J, Cheng H i wsp. The Influence of Perioperative Dexmedetomidine on Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152829.
 101. Zhu Z, Zhou H, Ni Y i wsp. Can dexmedetomidine reduce atrial fibrillation after cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:521–531.
 102. Narisawa A, Nakane M, Kano T i wsp. Dexmedetomidine sedation during the nighttime reduced the incidence of postoperative atrial fibrillation in cardiovascular surgery patients after tracheal extubation. *J Intensive Care.* 2015;3(1):26.
 103. Ling X, Zhou H, Ni Y i wsp. Does dexmedetomidine have an antiarrhythmic effect on cardiac patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193303.
 104. Li B, Wang H, Wu H, Gao C. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(14):e597.
 105. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. *J Int Med Res.* 2016;44(6):1182–1190.
 106. Tsaousi GG, Lamperti M, Bilotta F. Role of Dexmedetomidine for Sedation in Neurocritical Care Patients: A Qualitative Systematic Review and Meta-analysis of Current Evidence. *Clin Neuropharmacol.* 2016;39(3):144-151.
-

107. Pajoumand M, Kufera JA, Bonds BW i wsp. Dexmedetomidine as an adjunct for sedation in patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(2):345-351.
 108. Humble SS, Wilson LD, Leath TC i wsp. ICU sedation with dexmedetomidine after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2016;30(10):1266–1270.
 109. Farag E. Dexmedetomidine in the neurointensive care unit. *Discov Med.* 2010;9(44):42-45.
 110. Rodríguez-González R, Sobrino T, Veiga S i wsp. Neuroprotective effects of dexmedetomidine conditioning strategies: Evidences from an in vitro model of cerebral ischemia. *Life Sci.* 2016;144:162-169.
 111. Benggon M, Chen H, Applegate R i wsp. Effect of dexmedetomidine on brain edema and neurological outcomes in surgical brain injury in rats. *Anesth Analg.* 2012;115(1):154–159.
 112. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P i wsp. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med.* 2002;30(5):1007-1014.
 113. Zamani MM, Keshavarz-Fathi M, Fakhri-Bafghi MS i wsp. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: A systematic review. *J Crit Care.* 2016;32:93-100.
 114. Asmussen S, Maybauer DM, Fraser JF i wsp. A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients. *Burns.* 2013;39(4):625-631.
 115. Nishizawa T, Suzuki H, Hosoe N i wsp. Dexmedetomidine vs propofol for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(7):1037–1045.
 116. Barends CR, Absalom A, van Minnen B i wsp. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169525.
 117. Zhang F, Sun HR, Zheng ZB i wsp. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation during endoscopy: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11(6):2519–2524.
 118. Ter Bruggen FFJA, Eralp I, Jansen CK i wsp. Efficacy of Dexmedetomidine as a Sole Sedative Agent in Small Diagnostic and Therapeutic Procedures: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2017;17(6):829-840.
 119. Piao G, Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):19–24.
 120. Li B, Li Y, Tian S i wsp. Anti-inflammatory Effects of Perioperative Dexmedetomidine Administered as an Adjunct to General Anesthesia: A Meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:12342.
 121. Wang X, Liu N, Chen J i wsp. Effect of Intravenous Dexmedetomidine During General Anesthesia on Acute Postoperative Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain.* 2018;34(12):1180-1191.
 122. Tsaousi GG, Pourzitaki C, Aloisio S, Bilotta F. Dexmedetomidine as a sedative and analgesic adjuvant in spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(11):1377-1389.
 123. Jin S, Liang DD, Chen C, Zhang M, Wang J. Dexmedetomidine prevent postoperative nausea and vomiting on patients during general anesthesia: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):e5770.
 124. Liu ZX, Xu FY, Liang X i wsp. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative shivering: a meta-analysis of clinical trials. *Can J Anaesth.* 2015;62(7):816-29.
-

125. Yu G, Jin S, Chen J i wsp. The effects of novel α_2 -adrenoreceptor agonist dexmedetomidine on shivering in patients underwent caesarean section. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181847.
 126. He L, Xu JM, Dai RP. Dexmedetomidine reduces the incidence of fentanyl-induced cough: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Ups J Med Sci*. 2012;117(1):18–21.
 127. Man Y, Guo Z, Cao J, Mi W. Efficacy of perioperative dexmedetomidine in postoperative neurocognitive function: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(8):837–842.
 128. Liu Y, Liang F, Liu X i wsp. Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery: A Meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018;30(2):146-155.
 129. Wang L, Shen J, Ge L i wsp. Dexmedetomidine for craniotomy under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Anesth*. 2019;54:114-125.
 130. He H, Peng W, Luan H i wsp. The effect of dexmedetomidine on haemodynamics during intracranial procedures: a meta-analysis. *Brain Inj*. 2018;32(13-14):1843-1848.
 131. Jiang L, Hu M, Lu Y i wsp. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2017;40:25-32.
 132. Gong Z, Ma L, Zhong YL i wsp. Myocardial protective effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):2355–2361.
 133. Liu Y, Sheng B, Wang S i wsp. Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):7.
 134. Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA, Helwa MA. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: A randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth*. 2016;10(4):395–401.
 135. Brandão PG, Lobo FR, Ramin SL i wsp. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Cardiac Surgery: a Cohort Study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(3):213–218.
 136. Bulow NM, Colpo E, Pereira RP i wsp. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(4):e4646.
 137. Zhang X, Wang D, Shi M, Luo Y. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine as an Adjuvant in Epidural Analgesia and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(4):343-354.
 138. Abdallah FW, Abrishami A, Brull R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2013;117(1):271-278.
 139. Bao Z, Zhou C, Wang X, Zhu Y. Intravenous dexmedetomidine during spinal anaesthesia for caesarean section: A meta-analysis of randomized trials. *J Int Med Res*. 2017;45(3):924–932.
 140. Niu XY, Ding XB, Guo T i wsp. Effects of intravenous and intrathecal dexmedetomidine in spinal anesthesia: a meta-analysis. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(11):897-904.
 141. Schnabel A, Reichl SU, Weibel S i wsp. Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks. A meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(10):745-758.
-

142. Sun S, Wang J, Bao N i wsp. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3413–3424.
 143. Zhang C, Li C, Pirrone M i wsp. Comparison of Dexmedetomidine and Clonidine as Adjuvants to Local Anesthetics for Intrathecal Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(7):827-834.
 144. Zhou LJ, Fang XZ, Gao J i wsp. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine as a Sedative Agent for Performing Awake Intubation: A Meta-analysis. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1788-e1800.
 145. Scheinin H, Jaakola ML, Sjövall S i wsp. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia: a comparative multicenter study. *Anesthesiology.* 1993;78:1065–1075.
 146. Sun Y, Liu C, Zhang Y i wsp. Low-dose intramuscular dexmedetomidine as premedication: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2014;20:2714–2719.
 147. Karaaslan D, Peker TT, Alaca A i wsp. Comparison of buccal and intramuscular dexmedetomidine premedication for arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18(8):589-593.
 148. Lu C, Zhang LM, Zhang Y i wsp. Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative Premedication for Patients Undergoing Suspension Laryngoscopy: A Randomized Double-Blind Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154192.
 149. Mizrak A, Gul R, Erkutlu I i wsp. Premedication with dexmedetomidine alone or together with 0.5% lidocaine for IVRA. *J Surg Res.* 2010;164(2):242-247.
 150. Gupta K, Gupta A, Gupta PK, Rastogi B, Agarwal S, Lakhanpal M. Dexmedetomidine premedication in relevance to ketamine anesthesia: A prospective study. *Anesth Essays Res.* 2011;5(1):87–91.
 151. Yu J, Lu Y, Dong C i wsp. Premedication with intravenous dexmedetomidine-midazolam suppresses fentanyl-induced cough. *Ir J Med Sci.* 2012;181(4):517-520.
 152. Moshiri E, Modir H, Bagheri N i wsp. Premedication effect of dexmedetomidine and alfentanil on seizure time, recovery duration, and hemodynamic responses in electroconvulsive therapy. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(2):263–268.
 153. Sannakki D, Dalvi NP, Sannakki S i wsp. Effectiveness of dexmedetomidine as premedication prior to electroconvulsive therapy, a randomized controlled cross over study. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(3):370–374.
 154. Pal CK, Ray M, Sen A i wsp. Changes in intraocular pressure following administration of suxamethonium and endotracheal intubation: Influence of dexmedetomidine premedication. *Indian J Anaesth.* 2011;55(6):573–577.
 155. Virkkilä M, Ali-Melkkilä T, Kanto J i wsp. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia.* 1994;49(10):853-858.
 156. Sezen G, Demiraran Y, Seker IS i wsp. Does premedication with dexmedetomidine provide perioperative hemodynamic stability in hypertensive patients?. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:113.
 157. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine - a novel alpha 2-adrenoceptor agonist - in healthy volunteers. *Pain.* 1991;46(3):281-285.
 158. Frölich MA, Zhang K, Ness TJ. Effect of sedation on pain perception. *Anesthesiology.* 2013;118(3):611–621.
-

159. Singh PM, Panwar R, Borle A i wsp. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(8):1434-1446.
160. Peng K, Chen WR, Meng XW i wsp. Intra-articular dexmedetomidine in knee arthroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):4089.
161. Wu HH, Wang HT, Jin JJ i wsp. Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e93114.
162. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU i wsp. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2013;154(7):1140-1149.
163. Bharti N, Sardana DK, Bala I. The Analgesic Efficacy of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetics in Supraclavicular Brachial Plexus Block: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2015;121(6):1655-1660.
164. Mohamed SA, Sayed DM, El Sherif FA, Abd El-Rahman AM. Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial. *Eur J Pain.* 2018;22(5):951-960.
165. Bhardwaj S, Devgan S, Sood D, Katyal S. Comparison of Local Wound Infiltration with Ropivacaine Alone or Ropivacaine Plus Dexmedetomidine for Postoperative Pain Relief after Lower Segment Cesarean Section. *Anesth Essays Res.* 2017;11(4):940-945.
166. Peng K, Zhang J, Meng XW i wsp. Optimization of Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Opioid-Dexmedetomidine Combinations: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017;20(7):569-596.
167. He L, Xu JM, He T, Liu L, Zhu R. Dexmedetomidine pretreatment alleviates propofol injection pain. *Ups J Med Sci.* 2014;119(4):338-342.
168. Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implementation Rep.* 2015;13(1):224-252.
169. Rovasalo A, Tohmo H, Aantaa R i wsp. Dexmedetomidine as an adjuvant in the treatment of alcohol withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28(4):362-363.
170. Wong A, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Review of adjunctive dexmedetomidine in the management of severe acute alcohol withdrawal syndrome. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2015;41(5):382-391.
171. VanderWeide LA, Foster CJ, MacLaren R i wsp. Evaluation of Early Dexmedetomidine Addition to the Standard of Care for Severe Alcohol Withdrawal in the ICU: A Retrospective Controlled Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2016;31(3):198-204.
172. Harris ZM, Alonso A, Kennedy TP. Adrenergic Inhibition with Dexmedetomidine to Treat Stress Cardiomyopathy during Alcohol Withdrawal: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Crit Care.* 2016;2016:9693653.
173. Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL i wsp. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines. *Pharmacotherapy.* 2014;34(9):910-917.

174. Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):33.
 175. Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12):1336-1342.
 176. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute alcohol withdrawal. NICE Pathways. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/alcohol-use-disorders/acute-alcohol-withdrawal> (data wejścia: 27.05.2019 r.).
 177. Jung S, Rosini JM. Dexmedetomidine for Treatment of Refractory Heroin Withdrawal. *J Emerg Nurs*. 2017;43(2):182-184.
 178. Tay EM, Graham RI, Day RO. Severe GHB withdrawal delirium managed with dexmedetomidine. *Med J Aust*. 2016;205(6):251-252.
 179. Leikin JB, Amusina O. Use of dexmedetomidine to treat delirium primarily caused by cannabis. *Am J Emerg Med*. 2017;35(3):524.e1-524.e2
 180. Morr S, Heard CM, Li V, Reynolds RM. Dexmedetomidine for Acute Baclofen Withdrawal. *Neurocrit Care*. 2015;22(2):288-292.
 181. Walker A, Delle Donne A, Douglas E i wsp. Novel use of dexmedetomidine for the treatment of anticholinergic toxidrome. *J Med Toxicol*. 2014;10(4):406-410.
 182. Kontak AC, Victor RG, Vongpatanasin W. Dexmedetomidine as a Novel Countermeasure for Cocaine-Induced Central Sympathoexcitation in Cocaine-Addicted Human. *Hypertension*. 2013;61(2):388-394.
 183. Tobias JD. Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *J Opioid Manag*. 2006;2(4):201-205.
 184. Pasin L, Landoni G2, Nardelli P i wsp. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(6):1459-1466.
 185. Ng KT, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(3):380-392.
 186. Flükiger J, Hollinger A, Speich B i wsp. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):92.
 187. Peng W, Shimin S, Hongli W, Yanli Z, Ying Z. Delirium Risk of Dexmedetomidine and Midazolam in Patients Treated with Postoperative Mechanical Ventilation: a Meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2017;12:252-256.
 188. Liu X, Xie G, Zhang K i wsp. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2017;38:190-196.
 189. Clark IA, Vissel B. The Inflammatory Nature of Post-surgical Delirium Predicts Benefit of Agents With Anti-TNF Effects, Such as Dexmedetomidine. *Front Neurosci*. 2018;12:257.
 190. Carrasco G, Baeza N, Cabré L i wsp. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1295-1306.
-

191. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R i wsp. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(14):1460-1468.
 192. Plambech MZ, Afshari A. Dexmedetomidine in the pediatric population: a review. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(3):320-332.
 193. Sperotto F, Mondardini MC, Vitale F i wsp. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(2):164-172.
 194. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(8):706-714.
 195. Venkatraman R1, Hungerford JL, Hall MW i wsp. Dexmedetomidine for Sedation During Noninvasive Ventilation in Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(9):831-837.
 196. Ni J, Wei J, Yao Y, Jiang X, Luo L, Luo D. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128450.
 197. Amorim MA, Govêia CS, Magalhães E i wsp. Effect of dexmedetomidine in children undergoing general anesthesia with sevoflurane: a meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2017;67(2):193-198.
 198. Özcengiz D, Unlüğenç H, Güneş Y, Karacaer F. The effect of dexmedetomidine on bispectral index monitoring in children. *Middle East J Anaesthesiol*. 2012;21(4):613-618.
 199. Özcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anesth*. 2011;25(2):184-188.
 200. Li H, Zhang L, Shi M i wsp. Impact of Dexmedetomidine on Pediatric Agitation in the Postanesthesia Care Unit. *J Perianesth Nurs*. 2018;33(1):53-57.
 201. Bellon M, Le Bot A, Michelet D i wsp. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared with Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain Ther*. 2016;5(1):63–80.
 202. Tong Y, Ren H, Ding X i wsp. Analgesic effect and adverse events of dexmedetomidine as additive for pediatric caudal anesthesia: a meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(12):1224-1230.
 203. Gong M, Man Y, Fu Q. Incidence of bradycardia in pediatric patients receiving dexmedetomidine anesthesia: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):139-147.
 204. Liu Y, Bian W, Liu P. Dexmedetomidine improves the outcomes in paediatric cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(5):852-858.
 205. Li X, Zhang C, Dai D i wsp. Efficacy of dexmedetomidine in prevention of junctional ectopic tachycardia and acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A meta-analysis. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5):799-807.
 206. Pan W, Wang Y, Lin L i wsp. Outcomes of dexmedetomidine treatment in pediatric patients undergoing congenital heart disease surgery: a meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(3):239-248.
 207. Simsek M, Bulut MO, Ozel D i wsp. Comparison of sedation method in pediatrics cardiac catheterization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(8):1490-1494.
 208. Su F, Nicolson SC, Zuppa AF. A dose-response study of dexmedetomidine administered as the primary sedative in infants following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(5):499–507.
-

209. Peng K, Wu SR, Ji FH, Li J. Premedication with dexmedetomidine in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(11):777–786.
 210. Sun Y, Lu Y, Huang Y, Jiang H. Is dexmedetomidine superior to midazolam as a premedication in children? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(8):863-874.
 211. Kim HJ, Shin WJ, Park S i wsp. The sedative effects of the intranasal administration of dexmedetomidine in children undergoing surgeries compared to other sedation methods: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2017;38:33-39.
 212. Cao Q, Lin Y, Xie Z i wsp. Comparison of sedation by intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for pediatric ophthalmic examination. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(6):629-636.
 213. Yang F, Liu Y, Yu Q i wsp. Analysis of 17 948 pediatric patients undergoing procedural sedation with a combination of intranasal dexmedetomidine and ketamine. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(1):85-91.
 214. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG i wsp. A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for in children. *Anaesthesia*. 2012;67(11):1210-6.
 215. Behrle N, Birisci E, Anderson J i wsp. Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative for Pediatric Procedural Sedation. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(1):4–8.
 216. Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU i wsp. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(2):134-138.
 217. Keles S, Kocaturk O. The Effect of Oral Dexmedetomidine Premedication on Preoperative Cooperation and Emergence Delirium in Children Undergoing Dental Procedures. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6742183.
 218. Kumari S, Agrawal N, Usha G i wsp. Comparison of Oral Clonidine, Oral Dexmedetomidine, and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery. *Anesth Essays Res*. 2017;11(1):185–191.
 219. Perez-Zoghbi JF, Zhu W, Grafe MR, Brambrink AM. Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth*. 2017;119(3):506-516.
 220. Duan X, Li Y, Zhou C i wsp. Dexmedetomidine provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(9):1121-1126.
 221. Xiao Y, Zhou L, Tu Y i wsp. Dexmedetomidine attenuates the propofol-induced long-term neurotoxicity in the developing brain of rats by enhancing the PI3K/Akt signaling pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2191–2206.
 222. Shan Y, Sun S, Yang F i wsp. Dexmedetomidine protects the developing rat brain against the neurotoxicity wrought by sevoflurane: role of autophagy and Drp1-Bax signaling. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3617–3624.
 223. Sifringer M, von Haefen C, Krain M i wsp. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:530371.
 224. Wu L, Lv H, Luo W i wsp. Effects of dexmedetomidine on cellular immunity of perioperative period in children with brain neoplasms. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2748–2753.
 225. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *Br J Anaesth*. 2015;115(2):171-182.
-

226. Jun JH, Kim KN, Kim JY, Song SM. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2017;64(9):947-961.
 227. Feng JF, Wang XX, Lu YY i wsp. Effects of dexmedetomidine versus midazolam for premedication in paediatric anaesthesia with sevoflurane: A meta-analysis. *J Int Med Res.* 2017;45(3):912–923.
 228. Aurini L, White PF. Anesthesia for the elderly outpatient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(6):563-575.
 229. Guo Y, Sun L, Zhang J i wsp. W. Preventive effects of low-dose dexmedetomidine on postoperative cognitive function and recovery quality in elderly oral cancer patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16183–16190.
 230. Chen J, Shen N, Duan X, Guo Y. An investigation of the mechanism of dexmedetomidine in improving postoperative cognitive dysfunction from the perspectives of alleviating neuronal mitochondrial membrane oxidative stress and electrophysiological dysfunction. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):2037–2043.
 231. Zhang H, Wu Z, Zhao X, Qiao Y. Role of dexmedetomidine in reducing the incidence of postoperative cognitive dysfunction caused by sevoflurane inhalation anesthesia in elderly patients with esophageal carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(7):1497-1502.
 232. Wang W, Liu Y, Liu Y i wsp. Comparison of Cognitive Impairments After Intensive Care Unit Sedation Using Dexmedetomidine and Propofol Among Older Patients. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(6):821-828.
 233. Su X, Meng ZT, Wu XH i wsp. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10054):1893-1902.
 234. Liu Y, Ma L, Gao M i wsp. Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):729-736.
 235. Lee C, Lee CH, Lee G i wsp. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: A double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth.* 2018;47:27-32.
 236. Cheng H, Li Z, Young N i wsp. The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(6):1502–1508.
 237. Kim DJ, Kim SH, So KY, Jung KT. Effects of dexmedetomidine on smooth emergence from anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:139.
 238. Ergenoglu P, Akin S, Bali C i wsp. Effect of low dose dexmedetomidine premedication on propofol consumption in geriatric end stage renal disease patients. *Braz J Anesthesiol.* 2015;65(5):326-332.
 239. Li HJ, Li CJ, Wei XN i wsp. Dexmedetomidine in combination with morphine improves postoperative analgesia and sleep quality in elderly patients after open abdominal surgery: A pilot randomized control trial. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202008.
 240. Wu XH, Cui F, Zhang C i wsp. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2016;125(5):979-991.
 241. Zhang, Su 2018 Impact of Dexmedetomidine on Long-term Outcomes After Noncardiac Surgery in Elderly: 3-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial.
-

242. Mei B, Meng G, Xu G i wsp. Intraoperative sedation with dexmedetomidine is superior to propofol for elderly patients undergoing hip arthroplasty: A prospective randomized controlled study. *Clin J Pain*. 2018;34(9):811-817.
 243. Ko KH, Jun IJ, Lee S i wsp. Effective dose of dexmedetomidine to induce adequate sedation in elderly patients under spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(6):575–580.
 244. Wang C, Zhang H, Fu Q. Effective dose of dexmedetomidine as an adjuvant sedative to peripheral nerve blockade in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(6):848–856.
 245. Kim JE, Kim NY, Lee HS, Kil HK. Effects of intrathecal dexmedetomidine on low-dose bupivacaine spinal anesthesia in elderly patients undergoing transurethral prostatectomy. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(6):959-965.
 246. Hetta DF, Fares KM, Abedalmohsen AM i wsp. Epidural dexmedetomidine infusion for perioperative analgesia in patients undergoing abdominal cancer surgery: randomized trial. *J Pain Res*. 2018;11:2675–2685.
 247. Mohamed SA, El-Rahman AM, Fares KM. Intrathecal Dexmedetomidine, Ketamine, and their Combination Added to Bupivacaine for Postoperative Analgesia in Major Abdominal Cancer Surgery. *Pain Physician*. 2016;19(6):E829-839.
 248. Fares KM, Mohamed SA, Abd El-Rahman AM i wsp. Efficacy and safety of intraperitoneal dexmedetomidine with bupivacaine in laparoscopic colorectal cancer surgery, a randomized trial. *Pain Med*. 2015;16(6):1186-1194.
 249. Mohta M, Kalra B, Sethi AK, Kaur N. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in paravertebral block in breast cancer surgery. *J Anesth*. 2016;30(2):252-260.
 250. Gopalakrishna KN, Dash PK, Chatterjee N i wsp. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Patients Undergoing Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumor. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015;27(3):209-15.
 251. Yi XL, Wang JT, Chu CQ i wsp. Cardiocerebral protective effects of dexmedetomidine as anesthetic in colorectal cancer surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(11):3570-3576.
 252. Lee SH, Kim N, Lee CY i wsp. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(4):275–282.
 253. Yang W, Cai J, Zabkiewicz C i wsp. The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications. *World J Oncol*. 2017;8(3):63–70.
 254. Cai QH, Tang Y, Fan SH i wsp. In vivo effects of dexmedetomidine on immune function and tumor growth in rats with ovarian cancer through inhibiting the p38MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:1830-1837.
 255. Dong W, Chen MH, Yang YH i wsp. The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(15):3510-3515.
 256. Zhang YS, Jin LJ, Zhou X i wsp. Effect of dexmedetomidine on stress reactions and cellular immune function of patients in perioperative period following radical resection for rectal carcinoma. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1):139-145.
 257. Su X, Fan Y, Yang L i wsp. Dexmedetomidine expands monocytic myeloid-derived suppressor cells and promotes tumour metastasis after lung cancer surgery. *J Transl Med*. 2018;16(1):347.
-

258. Cata JP, Singh V, Lee BM i wsp. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):317–323.
 259. Deng F, Ouyang M, Wang X i wsp. Differential role of intravenous anesthetics in colorectal cancer progression: implications for clinical application. *Oncotarget*. 2016;7(47):77087–77095.
 260. Xiong B, Shi QQ, Miao CH. Dexmedetomidine renders a brain protection on hippocampal formation through inhibition of nNOS-NO signalling in endotoxin-induced shock rats. *Brain Inj*. 2014;28(7):1003-1008.
 261. Ji MH, Jia M, Zhang MQ i wsp. Dexmedetomidine alleviates anxiety-like behaviors and cognitive impairments in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;54:284-288.
 262. Lenhardt R, Orhan-Sungur M, Komatsu R i wsp. Suppression of shivering during hypothermia using a novel drug combination in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2009;111(1):110-115.
 263. Rokhtabnak F, Djalali Motlagh S, Ghodratty M i wsp. Controlled Hypotension During Rhinoplasty: A Comparison of Dexmedetomidine with Magnesium Sulfate. *Anesth Pain Med*. 2017;7(6):e64032.
 264. Nazir O, Wani MA, Ali N i wsp. Use of Dexmedetomidine and Esmolol for Hypotension in Lumbar Spine Surgery. *Trauma Mon*. 2016;21(3):e22078.
 265. Lee J, Kim Y, Park C i wsp. Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(7):421-426.
 266. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med*. 2015;29(3):278-281.
 267. Kent CD, Kaufman BS, Lowy J. Dexmedetomidine facilitates the withdrawal of ventilatory support in palliative care. *Anesthesiology*. 2005;103(2):439-441.
 268. Burns J, Jackson K, Sheehy KA i wsp. The Use of Dexmedetomidine in Pediatric Palliative Care: A Preliminary Study. *J Palliat Med*. 2017;20(7):779-783.
 269. Gerlach AT, Murphy CV, Jones GM, Cook CH. The relationship between dexmedetomidine dosing and hypotension. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(3):799.
 270. Gerlach AT, Dasta JF, Steinberg S i wsp. A new dosing protocol reduces dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill surgical patients. *J Crit Care*. 2009;24(4):568–574.
 271. Gerlach AT, Blais DM, Jones GM i wsp. Predictors of dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016;6(3):109–114.
 272. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2004;100(3):738-739.
 273. Aikaterini A, Ioannis D, Dimitrios G i wsp. Bradycardia Leading to Asystole Following Dexmedetomidine Infusion during Cataract Surgery: Dexmedetomidine-Induced Asystole for Cataract Surgery. *Case Rep Anesthesiol*. 2018;2018:2896032.
 274. Takata K, Adachi YU, Suzuki K i wsp. Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: a case report and review of the literature. *J Anesth*. 2014;28(1):116-20.
 275. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA i wsp. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology*. 2000;93(2):382-394.
-

276. Bharati S, Pal A, Biswas C, Biswas R. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dex a case series and review of published case reports. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011;49(4):165-167.
 277. Shah S, Sangari T, Qasim M, Martin T. Severe hypertension and bradycardia after dexmedetomidine for radiology sedation in a patient with acute transverse myelitis. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(7):681-682.
 278. Sichrovsky TC, Mittal S, Steinberg JS. Dexmedetomidine sedation leading to refractory cardiogenic shock. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1784-1786.
 279. Fischer GW, Silverstein JH. Dexmedetomidine and refractory cardiogenic shock. *Anesth Analg*. 2009;108(1):380.
 280. Honey BL, Harrison DL, Gormley AK, Johnson PN. Evaluation of adverse events noted in children receiving continuous infusions of dexmedetomidine in the intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15(1):30-37.
 281. Ueno K, Ninomiya Y, Shiokawa N i wsp. Dexmedetomidine is Associated with an Increased Incidence of Bradycardia in Patients with Trisomy 21 After Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(7):1228-1234.
 282. Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med*. 2008;23(6):403-408.
 283. Finkel JC, Quezado ZM. Hypothermia-induced bradycardia in a neonate receiving dexmedetomidine. *J Clin Anesth*. 2007;19(4):290-292.
 284. Schlueter SM, Von Bergen N, Wilhelm M, Al-Subu AM. Second degree heart block following the administration of dexmedetomidine. *J Clin Anesth*. 2019;55:103-104.
 285. Granger S, Ninan D. Intraoperative Dexmedetomidine-Induced Polyuric Syndrome. *Cureus*. 2017;9(5):e1218.
 286. Xu A, Wan L. Dexmedetomidine-induced polyuric syndrome and hypotension. *J Clin Anesth*. 2018;44:8-9.
 287. Kukoyi A, Coker S, Lewis L, Nierenberg D. Two cases of acute dexmedetomidine withdrawal syndrome following prolonged infusion in the intensive care unit: Report of cases and review of the literature. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(1):107-110.
 288. Mohamed A, Mahmoud S, Saad MO i wsp. Effectiveness of Clonidine in Treating Dexmedetomidine Withdrawal in a Patient with Co-Existing Psychiatric Illness: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2018;19:875-879.
 289. Shutes BL, Gee SW, Sargel CL i wsp. Dexmedetomidine as Single Continuous Sedative During Noninvasive Ventilation: Typical Usage, Hemodynamic Effects, and Withdrawal. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(4):287-297.
 290. Haenecour AS, Seto W, Urbain CM i wsp. Prolonged Dexmedetomidine Infusion and Drug Withdrawal In Critically Ill Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(6):453-460.
 291. Takahashi Y, Ueno K, Ninomiya Y i wsp. Potential risk factors for dexmedetomidine withdrawal seizures in infants after surgery for congenital heart disease. *Brain Dev*. 2016;38(7):648-653.
 292. Burbano NH, Otero AV, Berry DE i wsp. Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):300-307.
 293. Flores-González JC, Estalella-Mendoza A, Lechuga-Sancho AM i wsp. Supraventricular tachycardia after withdrawal of prolonged dexmedetomidine infusion in a paediatric patient without heart disease. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(5):653-655.
-

294. Gerlach AT, Murphy CV. Sedation with dexmedetomidine in the intensive care setting. *Open Access Emerg Med.* 2011;3:77–85.
295. Kweon DE, Koo Y, Lee S i wsp. Postoperative infusion of a low dose of dexmedetomidine reduces intravenous consumption of sufentanil in patient-controlled analgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(3):226–231.
296. Nie B, Zhang S, Huang Z i wsp. Synergistic Interaction Between Dexmedetomidine and Ulinastatin Against Vincristine-Induced Neuropathic Pain in Rats. *J Pain.* 2017;18(11):1354-1364.
297. Dawson C, Ma D, Chow A, Maze M. Dexmedetomidine enhances analgesic action of nitrous oxide: mechanisms of action. *Anesthesiology.* 2004;100(4):894-904.
298. Sezer Z, Sezer G, Tekol Y. Ephedrine enhances the antinociceptive effect of dexmedetomidine in mice. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(4):552-556.
299. Zeng X, Jiang J, Yang L, Ding W. Epidural Dexmedetomidine Reduces the Requirement of Propofol during Total Intravenous Anaesthesia and Improves Analgesia after Surgery in Patients undergoing Open Thoracic Surgery. *Sci Rep.* 2017;7(1):3992.
300. Ravipati P, Reddy PN, Kumar C i wsp. Dexmedetomidine decreases the requirement of ketamine and propofol during burns debridement and dressings. *Indian J Anaesth.* 2014;58(2):138–142.
301. Khan ZP, Munday IT, Jones RM i wsp. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth.* 1999;83(3):372-380.
302. Yao Y, Qian B, Lin Y i wsp. Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(5):492-498.
303. Bühner M, Mappes A, Lauber R i wsp. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1994;80(6):1216-1227.
304. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2017;118(2):167-181.
305. Stiehl SR, Squires JE, Bucuvalas JC, Hemmelgarn TS. Tacrolimus interaction with dexmedetomidine - a case report. *Pediatr Transplant.* 2016;20(1):155-157.
306. Rajakumaraswamy N, Ma D, Hossain M i wsp. Neuroprotective interaction produced by xenon and dexmedetomidine on in vitro and in vivo neuronal injury models. *Neurosci Lett.* 2006;409(2):128-133.
307. Berkenbosch JW, Tobias JD. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):203-205.
308. Aho M, Erkola O, Kallio A i wsp. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth.* 1993;5(3):194-203.
309. Wang D, Cao Y, Lyu Y i wsp. Corrective effect of norepinephrine on hypotension induced by dexmedetomidine in critically ill patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(12):987-991.

-
310. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):58-63.
311. Amoretti CF, Rodrigues GO, Carvalho PR, Trotta Ede A. Validation of sedation scores in mechanically ventilated children admitted to a tertiary pediatric intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(4):325-330.
312. Mayzner-Zawadzka E. Anestezjologia kliniczna z elementami intensywnej terapii i leczenia bólu, tom I, *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2009; str. 239.
313. Carlsson M, Andersson R, Bloch KM i wsp. Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):51.
314. Li C, Lin FQ, Fu SK i wsp. Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Int J Med Sci*. 2013;10(2):148–155.
315. Dobrowolska E, Woron J, Zorska J i wsp. Analgozsedacja i leczenie bólu u dorosłego pacjenta po urazie w warunkach oddziału intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2015;9:334-344.
316. Szerkus O, Struck-Lewicka W, Kordalewska M i wsp. HPLC-MS/MS method for dexmedetomidine quantification with Design of Experiments approach: application to pediatric pharmacokinetic study. *Bioanalysis*. 2017;9(4):395-406.
317. United States 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: 24.04.2019r.).
318. European Medicines Agency (EMA). Guideline on bioanalytical method validation 2011. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf (data wejścia: 24.04.2019 r.).
319. Johnson JA, Lima JJ. Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: current status and challenges. *Pharmacogenetics*. 2003;13(9):525-354.
320. Roden DM, Wilke RA, Kroemer HK, Stein CM. Pharmacogenomics: the genetics of variable drug responses. *Circulation*. 2011;123(15):1661–1670.
321. Paxton J. Topics on drug metabolism. 2012. ISBN 978-953-51-0099-7
322. Romero-Lorca A, Novillo A, Gaibar M i wsp. Impacts of the Glucuronidase Genotypes UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17 on Tamoxifen Metabolism in Breast Cancer Patients. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0132269.
323. He X, Sun F, Zhang N i wsp. Genetic polymorphisms and phenotypic analysis of CYP2A6 in the Sherpa population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(10):10474-10482.
324. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688–700.
325. Ter-Minassian M, Asomaning K, Zhao Y i wsp. Genetic variability in the metabolism of the tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) to 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL). *Int J Cancer*. 2012;130(6):1338–1346.
326. Nordmark A, Lundgren S, Ask B i wsp. The effect of the CYP1A2 *1F mutation on CYP1A2 inducibility in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(5):504–510.
-

-
327. Hanioka N, Tanaka-Kagawa T, Miyata Y i wsp. Functional characterization of three human cytochrome p450 2E1 variants with amino acid substitutions. *Xenobiotica*. 2003;33(6):575-586.
328. Jornil J, Nielsen TS, Rosendal I i wsp. A poor metabolizer of both CYP2C19 and CYP2D6 identified by mechanistic pharmacokinetic simulation in a fatal drug poisoning case involving venlafaxine. *Forensic Sci Int*. 2013;226(1-3):e26-31.
329. Sibbing D, Koch W, Gebhard D i wsp. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):512-518.
330. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723.
331. Kurnik D, Muszkat M, Li C i wsp. Variations in the alpha2A-adrenergic receptor gene and their functional effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(3):173-185.
332. Todd D. Little. The Oxford Handbook of Quantitative Methods, Vol. 2: Statistical Analysis. *Oxford University Press*, 2013, str. 221.
333. Mehta B, Daniel R, McNevin D. HRM and SNaPshot as alternative forensic SNP genotyping methods. *Forensic Sci Med Pathol*. 2017;13(3):293-301.
334. Protokół do wykonania izolacji DNA z użyciem E.Z.N.A.® Blood DNA Mini Kit <https://www.omegabiotek.com/product/e-z-n-a-blood-dna-mini-kit/> (data wejścia: 24.04.2019 r.)
335. Choi L, Caffo BS, Kohli U i wsp. A Bayesian hierarchical nonlinear mixture model in the presence of artifactual outliers in a population pharmacokinetic study. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2011;38(5):613-636.
336. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR i wsp. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care - a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(11):1119-1129.
337. Borsuk-De Moor A, Wiczling P. Podejście populacyjne do modelowania farmakokinetyki leków. W: Kropiwek K, Szala M (red.) *Mikrobiologia oraz metody analityczne w nauce* (s. 146-171). 2016. Lublin: *Wydawnictwo TYGIEL*.
338. Wyska E. (red.). *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne*. (pierwsze wydanie). 2013. *MedPharm Polska*. Wrocław, Polska.
339. De Cock RF, Piana C, Krekels EH i wsp. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67 Suppl 1:5-16.
340. Wang Y. Derivation of various NONMEM estimation methods. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2007;34(5):575-593.
341. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Ber J i wsp. Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgesedation in ICU patients. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2018;45(2):277-284.
342. Iiro T, Ihmsen H, Laitio R i wsp. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):460-468.
343. Lee S, Kim BH, Lim K i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):698-703.
344. Lin L, Guo X, Zhang MZ. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in Chinese post-surgical intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):359-367.
345. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth*. 2002;88(5):669-675.
-

-
346. Anttila M, Penttilä J, Helminen A i wsp. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):691–693.
347. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM i wsp. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia.* 2013;54(1):11-27.
348. Medscape Pharmacists. Managing Drug-Drug Interaction Risks. <https://www.medscape.org/viewarticle/584191> data dostępu (3.06.2019 r.)
349. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V i wsp. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(3):165–184.
350. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):284–295.
351. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-141.
352. Seip RL, Duconge J, Ruaño G. Implementing genotype-guided antithrombotic therapy. *Future Cardiol.* 2010;6(3):409–424.
353. Dong AN, Tan BH, Pan Y, Ong CE. Cytochrome P450 genotype-guided drug therapies: An update on current states. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(10):991-1001.
354. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> (dostęp 8.06.2019 r.)
355. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(5):361-390.
356. Irola T, Laitio R, Kentala E i wsp. Highly variable pharmacokinetics of dexmedetomidine during intensive care: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:73.
357. Kurnik D, Muszkat M, Li C i wsp. Genetic variations in the $\alpha(2A)$ -adrenoreceptor are associated with blood pressure response to the agonist dexmedetomidine. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(2):179–187.
358. Vincent JL, Biston P, Devriendt J i wsp. Dopamine versus norepinephrine: is one better? *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(5):333-337.
359. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1456-1463.
360. Theilmeier G, Booke M. Norepinephrine in septic patients--friend or foe? *J Clin Anesth.* 2003;15(2):154-158.
361. Kraut A, Barbiro-Michaely E, Mayevsky A. Differential effects of norepinephrine on brain and other less vital organs detected by a multisite multiparametric monitoring system. *Med Sci Monit.* 2004;10(7):BR215-220.
362. Bearn AG, Billing B, Sherlock S. The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J Physiol.* 1951;115(4):430–441.
363. Wang P, Tait SM, Chaudry IH. Sustained elevation of norepinephrine depresses hepatocellular function. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1535(1):36-44.
364. Albuszies G, Radermacher P, Vogt J i wsp. Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation, and metabolism in hyperdynamic murine septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2332-2338.
-

365. Ball J. How useful is the bispectral index in the management of ICU patients? *Minerva Anesthesiol.* 2002;68:248-251.
366. Laurenza C, Mattei A, Antonelli S i wsp. Evaluation of Sedation for the Unconscious Patient: Are We Still Far Away? *J Anesth Crit Care Open Access.* 2014;1(2):00007.
367. Kalkman CJ, Peelen LM, Moons KG. Pick up the pieces: depth of anesthesia and long-term mortality. *Anesthesiology.* 2011;114(3):485-487.
368. Cattermole GN, Leung PYM, Ho GYL i wsp. The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep.* 2017;5(6):e13195.
369. Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB i wsp. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med.* 2013;41(1):143-150.
370. Colin PJ, Hannivoort LN, Eleveld DJ i wsp. Dexmedetomidine pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in healthy volunteers: 1. Influence of arousal on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth.* 2017;119(2):200-210.
371. Akhtar S. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(1):11-18.
372. Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S. Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology.* 2002;96(6):1498-1503.

XIV. Wykaz załączników

- Załącznik 1. Uchwała nr 261/15 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat prowadzenia badań w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej UM w Poznaniu
- Załącznik 2. Uchwała nr 1012/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej UM w Poznaniu
- Załącznik 3. Uchwała nr 1221/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej UM w Poznaniu
- Załącznik 4. Uchwała nr 321/18 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej UM w Poznaniu
- Załącznik 5. Uchwała nr 213/13 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat prowadzenia badań w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UM w Poznaniu
- Załącznik 6. Uchwała nr 572/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UM w Poznaniu
- Załącznik 7. Uchwała nr 324/18 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UM w Poznaniu
- Załącznik 8. Uchwała nr 763/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat prowadzenia badań na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
- Załącznik 9. Uchwała nr 323/18 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opini na temat zmian w prowadzonym badaniu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
- Załącznik 10. Protokół badania stosowany do 01.12.2016 roku na Oddziale IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.
- Załącznik 11. Protokół badania stosowany od 01.12.2016 roku na Oddziale IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.
- Załącznik 12. Protokół badania dla Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- Załącznik 13. Protokół badania dla Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii
- Załącznik 14. Protokół badania dla Oddziału Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliadora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- Załącznik 15. Wartości wskaźników biochemicznych odnotowane przed rozpoczęciem podawania deksmedetomidyny dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania.

Załącznik 1. Uchwała nr 261/15 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat prowadzenia badań w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu



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 261/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 7 grudnia 1999 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. 2001, Nr 271, poz. 3934 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 2009 r. w sprawie szczególnych zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu dyktanda formuł bioetycznych (Dz. U. Nr 41, poz. 499) Ustawy z dnia 4 kwietnia 2009 r. Prawo Zamówień Publicznych (Dz. U. 2009 Nr 45, poz. 773 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 20 kwietnia 2009 r. w sprawie obrotowego obciążenia odpowiedzialności cywilnej lekarzy i sponsores (Dz. U. 2009 Nr 79, poz. 1434 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2009 r. w sprawie obrotowego obciążenia odpowiedzialności cywilnej lekarzy i sponsores (Dz. U. Nr 91, poz. 847); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2009 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych i udziału pacjentów (Dz. U. 2009 Nr 186, poz. 1740); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2009 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych w zakresie przygotowania produktów leczniczych (Dz. U. Nr 194, poz. 1797); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2014 r. w sprawie sposobu realizacji procedur klinicznych w zakresie badania klinicznego, wyrobów i opłat za badania kliniczne oraz odpowiedzialności klinicznej i wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2014 Nr 222, poz. 1453), z późn. zm.; Ustawy z dnia 10 maja 2010 r. o warunkach zdrowotnych (Dz. U. 2010 Nr 107, poz. 678, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 4 października 2010 r. w sprawie obrotowego obciążenia odpowiedzialności cywilnej sponsores i badacza klinicznego w zakresie i prowadzenia badania klinicznego w zakresie (Dz. U. 2010, Nr 194, poz. 1740); Ustawy z dnia 11 marca 2011 r. o Europejskiej Agencji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biologicznych (Dz. U. 2011 Nr 41, poz. 612); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Bioetycznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 maja 2012 r. w sprawie sposobu dofinansowania procedur klinicznych i badania klinicznego produktów leczniczych oraz w sprawie wyrobów i opłat za badania kliniczne o znaczeniu badanie klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 4, poz. 492); w sprawie o Rzecznicy Bioetyki; Zasad Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych i Zdrowia Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 09 kwietnia 2015 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

Dr Alicja Bartkowska- Śniatkowska oraz dr hab. Agnieszka Bienert

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 Anna Bogacz
dr Joanna Bartkowiak- Wieczorek
mgr Justyna Warzybok
dr hab. Paweł Wiczling**


Temat badań:

„Proces dojrzewania organizmu, farmakogenetyka oraz metabolomika jako czynniki determinujące profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny $\alpha 2$ - agonistów w populacji pacjentów oddziału intensywnej terapii dziecięcej”.

Komisja wysłała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku
Przewodniczący Komisji


prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik 2. Uchwała nr 1012/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

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

Uchwała nr 1012/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 8 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy stomatologów (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem ludzi (Dz. U. 2004 Nr 164, poz. 1100); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zobowiązania nieoprodzajowego ciężkiego nieoprodzajowego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1197); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 listopada 2010 r. w sprawie wzajemie wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1433, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. 2011 nr 12 poz. 493); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 499); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzajemie wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wliczenia opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9 poz. 491); w oparciu o Deklarację Hobbską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 października 2016 r.

rozprzutyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu:
dr Alicja Bartkowska- Śniatkowska oraz dr hab. Agnieszka Bienert

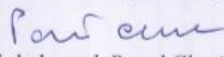
Miejsce prowadzenia badań:
**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: dr Alicja Bartkowska- Śniatkowska
Członkowie zespołu badawczego: dr Jowita Rosada- Kurasińska
dr Anna Bogacz
dr Joanna Bartkowiak- Wieczorek
mgr Justyna Warzybok
dr hab. Paweł Wiczling
mgr farm. Justyna Mocarska

Temat badań:
„Proces dojrzewania organizmu, farmakogenetyka oraz metabolomika jako czynniki determinujące profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny α 2-agonistów w populacji pacjentów oddziału intensywnej terapii dziecięcej”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na poszerzeniu składu zespołu badawczego (jak wyżej), zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 05.10.2016r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 261/15 z dnia 09.04.2015r.

Metodyka pozostaje bez zmian.

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik 3. Uchwała nr 1221/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

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

Uchwała nr 1221/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.489); Ustawy z dnia 6 września 2007r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2006r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 843); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1100); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wgranie wniosków przedłożonych w związku z badaniem klinicznym, uwzględnienie opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania badawczego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wgranie dokumentów przedłożonych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie uwzględnienie i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8 poz. 491); w sprawie o Deklarację Heliofski - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 01 grudnia 2016 r.
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu:
dr Alicja Bartkowska- Śniatkowska oraz dr hab. Agnieszka Bienert

Miejsce prowadzenia badań:
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główny badacz: dr Alicja Bartkowska- Śniatkowska
Członkowie zespołu badawczego: dr Jowita Rosada- Kuraszińska
dr Anna Bogacz
dr Joanna Bartkowiak- Wieczorek
mgr Justyna Warzybok
dr hab. Paweł Wiczling
mgr farm. Justyna Mocarska

Temat badań:
„Proces dojrzewania organizmu, farmakogenetyka oraz metabolomika jako czynniki determinujące profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny α 2-agonistów w populacji pacjentów oddziału intensywnej terapii dziecięcej”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na poszerzeniu zakresu badań genetycznych, zgodnie z Aneks nr 2 z dnia 01.12.2016r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 261/15 z dnia 09.04.2015r. (Aneks 1 – Uchwała 1012/16 z dnia 05.10.2016r.).

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik 4. Uchwała nr 321/18 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej UM w Poznaniu



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTYECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 321/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szeregówowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 489); Ustawy z dnia 6 września 2007r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 843); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1188); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niepodzielonego ciągłego niepodzielonego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1187); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. i w sprawie wzładu wniosków zgłoszonych z badaniami klinicznymi wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobu (Dz. U. 2010, Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Europejskiej Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 491); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzładu dokumentów przedłożonych w związku z badaniami klinicznymi produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu niszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 491); w sprawie o Deklarację Hebitak – Zasady Etycznego Postępowania w Ekspertyzacji Medycznej w Udziałem Ładzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 08 marca 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

**Kierownicy projektu: dr Alicja Bartkowska-Śniatkowska
dr hab. Agnieszka Bienert**

Miejsce prowadzenia badań:

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: dr Alicja Bartkowska- Śniatkowska

Członkowie zespołu

**badawczego: dr Jowita Rosada-Kurasińska, dr Joanna Bartkowiak- Wieczorek,
mgr Justyna Warzybok, dr hab. Paweł Wiczling, mgr farm. Justyna Ber**

Temat badań:

„Proces dojrzewania organizmu, farmakogenetyka oraz metabolomika jako czynniki determinujące profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny α 2-agonistów w populacji pacjentów oddziału intensywnej terapii dziecięcej”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na aktualizacji zespołu badawczego (jak wyżej), poszerzeniu zakresu badania polimorfizmu oraz poziomu ekspresji genów – zgodnie z Aneks nr 3 z dnia 08.03.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 261/15 z dnia 09.04.2015r. Do dokumentacji badania dołączono zaktualizowany formularz informacji i zgody na udział w badaniach genetycznych.

(Aneks 1 z dnia 05.10.2016r.; Aneks nr 2 z dnia 01.12.2016r.)

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik 5. Uchwała nr 213/13 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat prowadzenia badań w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UM w Poznaniu



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 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczególnych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 489); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczenia opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem 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

Załącznik 6. Uchwała nr 572/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UM w Poznaniu



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 572/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 7 grudnia 1996 r. w sprawie lekarzy i lekarzy stomatologii (Dz. U. 2001, Nr 275, poz. 3834 i późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 17 maja 1998 r. w sprawie szczegółowych zasad postępowania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480), Ustawy z dnia 6 września 2002 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2002 Nr 45, poz. 272 i późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 19 kwietnia 2004 r. w sprawie ubiegającego się o wpisanie do rejestru odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsoru (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 i późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. o sposobie rozprawy w sprawie ubiegającego się o wpisanie do rejestru odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsoru (Dz. U. Nr 102, poz. 845), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2006 Nr 104, poz. 1190), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2006 r. w sprawie zgłoszenia nieopłaconego wstępnie nieopłaconego badania klinicznego (Dz. U. Nr 194, poz. 2195), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 listopada 2010 r. w sprawie sposobu wycofania produktów w związku z badaniami klinicznymi, wycofania opłat za badania kliniczne oraz przeprowadzenia badania klinicznego (Dz. U. 2010 Nr 212, poz. 145), i późn. zm.), Ustawy z dnia 28 maja 2008 r. o zawodach medycznych (Dz. U. 2008, nr 187, poz. 678, z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie ubiegającego się o wpisanie do rejestru odpowiedzialności cywilnej sponsoru i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego (Dz. U. 2010, Nr 194, poz. 2195), Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Usługach Rejestrowej Praktyki Lekarskiej, Wzrostku Medycznym i Praktykach 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, poz. 495), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie sposobu dokonywania praktyk lekarskich w związku z badaniami klinicznymi produktów leczniczych oraz w sprawie wycofania i sposobu wycofania opłat za dofinansowanie w rozprawie badanie klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 6, poz. 495) w sprawie z Zakładem Weterynaryjnym – Zespołu Wyższego Przeprowadzania i Ekspertyzowania Medycznych z Miastem Łodzi oraz przepisy ICN GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 maja 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

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

Miejsce prowadzenia badań:

**Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu
oraz Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego 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
dr Joanna Bartkowiak-Wieczorek
mgr farm. Justyna Mocarska**

Temat badań: "Personalizacja farmakoterapii w oparciu o nowoczesne techniki analityczne i obliczeniowe".

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na wydłużeniu okresu prowadzenia badań do końca 2018 roku, na poszerzeniu składu zespołu badawczego (jak wyżej) oraz na poszerzeniu zakresu wykonywanych badań, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 05.05.2016r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 213/13 z dnia 07.03.2013r.

Zastępca Przewodniczącego Komisji

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

Załącznik 7. Uchwała nr 324/18 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat zmian w prowadzonym badaniu w Klinice Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UM w Poznaniu



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 324/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 3 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentyści (Dz. U. z 2017, poz. 125 i późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad paradyplomacji i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016, poz. 2242 i późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 10 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 181, poz. 1434 i późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 181, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2006r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 184, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2006r. w sprawie zgłaszania niezaplanowanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 184, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. i w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobów medycznych lub objawowego wyrobu medycznego do implantacji oraz wyznaczeni opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 240); Ustawy z dnia 20 maja 2018 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2017r. poz. 211, i późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2018 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2018, Nr 194, poz. 1390); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przykładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wyznaczeni i sposobu wliczenia opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 491); w sprawie o Deklarację Heliofilną - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym i Udzielaniu Ladać oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 08 marca 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu:

prof. dr hab. Krzysztof Kusza oraz prof. dr hab. Edmund Grześkowiak

Miejsce prowadzenia badań:

**Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu
oraz Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego 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
dr Joanna Bartkowiak-Wieczorek
mgr farm. Justyna Ber
dr hab. Paweł Sobczyński**

Temat badań: "Personalizacja farmakoterapii w oparciu o nowoczesne techniki analityczne i obliczeniowe".

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających aktualizacji składu zespołu badawczego (jak wyżej) oraz poszerzeniu zakresu badania polimorfizmu i poziomu ekspresji genów – zgodnie z Aneks nr 2 z dnia 08.03.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 213/13 z dnia 07.03.2013r. (Aneks nr 1 z dnia 05.05.2016r.)

Do dokumentacji badania dołączono zaktualizowany formularz informacji i zgody na udział w badaniach genetycznych.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik 8. Uchwała nr 763/16 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat prowadzenia badań na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTYECIE 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 763/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 3 grudnia 1995 r. w sprawie lekarstwa i lekarstwa dentysty (Dz. U. 2001, Nr 275, poz. 1834 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 17 maja 1996 r. w sprawie szczegółowych zasad paradygmatu i funkcjonowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 490), Ustawy z dnia 8 września 2004 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2004 Nr 45, poz. 272 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 19 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego odroczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsorów (Dz. U. 2004 Nr 30, poz. 1814 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego odroczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsorów (Dz. U. Nr 18, poz. 843), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2006 Nr 394, poz. 1708), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2006 r. w sprawie ogłoszenia obowiązkowego trybu obowiązkowego zgłoszenia produktów leczniczych (Dz. U. Nr 194, poz. 1375), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie sposobu udzielania porad klinicznych w związku z badaniem klinicznym, wyrobów opatrzonych znakami towarowymi i wyrobów medycznych z wyjątkami badania klinicznego (Dz. U. 2010, Nr 222, poz. 1454, z późn. zm.), Ustawy z dnia 20 maja 2014 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2014, Nr 187, poz. 678, z późn. zm.), Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 4 października 2014 r. w sprawie obowiązkowego odroczenia odpowiedzialności cywilnej sponsorów i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2014, Nr 194, poz. 1290), Ustawy z dnia 18 marca 2017 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2017, Nr 42, poz. 475), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 493), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 7 maja 2012 r. w sprawie sposobu udzielania porad klinicznych w związku z badaniem klinicznym produktów leczniczych oraz w sprawie sposobów i sposobu udzielania opinii ze zbioru opinii o wyrobach medycznych badanych klinicznie (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 493), w sprawie o Deklaracji Medycznej - Zasady Etycznego Postępowania w Ekspertyzowaniu Medycznym i Głównym Latał oraz przepisy ECM OGP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 16 czerwca 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu:

**prof. dr hab. Edmund Grześkowiak
dr Krzysztof Bieda**

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu we współpracy z Oddziałem Anestezjologii i
Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu**

Główny badacz: dr hab. Agnieszka Bienert

**Członkowie zespołu
badawczego:**

**dr Joanna Bartkowiak-Wieczorek
mgr farm. Justyna Mocarska
mgr farm. Karina Schonknecht**

Temat badań:

**„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

Załącznik 9. Uchwała nr 323/18 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dotycząca opinii na temat zmian w prowadzonym badaniu na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 323/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 449); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 191, poz. 1834 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem osób starszych (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1188); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1187); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. i w sprawie wznowienia wniosków związanych z badaniami klinicznymi wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 268); Ustawy z dnia 20 maja 2018 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 4 października 2016 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobu (Dz. U. 2016, Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biologicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wznowienia składowania przedkładanych w związku z badaniami klinicznymi produktów leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wliczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 491); w oparciu o Deklarację Hebiotyką - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymencie Medycznym i Udzieleniu Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 08 marca 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu:

prof. dr hab. Edmund Grześkowiak oraz dr Krzysztof Bieda

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu we współpracy z Oddziałem Anestezjologii i
Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu**

Główny badacz: dr hab. Agnieszka Bienert

**Członkowie zespołu
badawczego: dr Joanna Bartkowiak-Wieczorek
mgr farm. Justyna Ber
mgr farm. Mirosław Małec**

Temat badań:

**„Personalizacja farmakoterapii pacjentów onkologicznych w oparciu o
nowoczesne techniki analityczne i obliczeniowe”.**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do
protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z
„Personalizacja farmakoterapii w oparciu o nowoczesne techniki analityczne i
obliczeniowe” na powyższy, aktualizacji składu zespołu badawczego (jak wyżej) oraz
dodaniu analizy ekspresji genów – zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 08.03.2018r. do
Uchwały Komisji Bioetycznej nr 763/16 z dnia 16.06.2016r.**

**Do dokumentacji badania dołączono zaktualizowany formularz informacji i zgody
na udział w badaniach genetycznych.**

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

XIII. Wykaz załączników

Załącznik 10. Protokół badania stosowany do 01.12.2016 roku na Oddziale IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badania „DEX”

ZESTAW NR

Imię..... Nazwisko.....
 Masa ciała.....(kg) Wzrost.....(cm)

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

Preparat: DEXDOR stężenie objętość

UWAGA!!!
 Próbkę krwi (1,0 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, podzminę ewentualnych zmian w dawkowaniu Dexdoru (tempo wlewu i bolusy) – Tabela 1.

Tabela 1. Każdorazowa zmiana dawkowania Dexdoru.

Data
Godzina
Zmiana tempa wlewu
Bolusy

Osoby do kontaktu:
 Ewa Lipczyńska 608 477 165
 mgr Justyna Warzybok (605 394 217)
 dr hab. Agnieszka Eberert (669 177 977)
 dr n. med. Alicja Bartkowska-Sniatkowska (605 558 292)

Tabela 2. Początek wlewu Dexdoru Godzina :

Data/...../.....

Godziny pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbki	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	Skala sedacji Comfort-B (zapis 1+2+3...)	Ciśnienie 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

XIII. Wykaz załączników

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

Tabela 3 kolejny dzień trwania wlewu Dexdoru

Dzień wlewu	Data i godz.	Numer próbówki	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	Skala sedacji Comfort-B (zapis 1+2+3...)	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	OCZ	Temperatura		Diureza godzinowa
								centr	obw	
2/...../..... :									
3/...../..... :									
4/...../..... :									
5/...../..... :									
6/...../..... :									
7/...../..... :									
8/...../..... :									
9/...../..... :									

Tabela 4. Koniec wlewu Dexdoru

Data/...../.....

Godzina :

Godziny pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbówki	Skala sedacji Comfort B (zapis 1+2+3...)	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	OCZ	Temperatura		Diureza godzinowa
							centr	obw	
Koniec wlewu (tuż przed zakończeniem)/...../..... :								
5 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :								
10 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :								
15 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :								
30 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

..... /

XIII. Wykaz załączników

Załącznik 11. Protokół badania stosowany od 01.12.2016 roku na Oddziale IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

ZESTAW NR

.....

Badania „DEX”

Imię..... Nazwisko.....

Masa ciała.....(kg) Wzrost.....(cm)

PRISM przy przyjęciu..... Data urodzenia.....

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

Rozpoznanie.....

Katecholaminy Tak/Nie

Midazolam w premedykacji Tak/Nie

Midazolam (treatment failure) Tak/Nie

Preparat: DEXDOR stężenie objętość

UWAGA!!!
 Próbkę krwi (1,5 ml) należy pobrać do heparynizowanych probówek, natychmiast po pobraniu znieść do laboratorium celem odwirowania, tak uzyskane osocze przelać pipetką do odpowiednio oznaczonych probówek, następnie umieścić w zamrażarce w temp. -80°C.

Osoby do kontaktu:
 mgr Justyna Moczarska (661 728 824)
 dr n. med. Jowita Rosada-Kurasinska (605 061 705)
 dr hab. Agnieszka Blener (669 177 977)
 dr n. med. Alicja Bartkowska-Sniatkowska (605 556 292)

Tabela 1. Każdorazowa zmiana dawki wlewu Dexdoru.

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

Tabela 2. Początek wlewu Dexdoru

wlew rozpoczęto: Data/...../..... Godzina :

Dzień pobrania krwi	Godziny pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbki	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	Skala sedacji Comfort	Tętno	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	Ocz	Temperatura		Diureza godzinowa	Podpis osoby pobierającej próbki
										centr	obw		
1. dzień	Przed rozpoczęciem wlewu*/...../.....											
1. dzień	4 godz. po rozpoczęciu wlewu/...../.....											

*pierwszą próbę należy pobrać PRZED rozpoczęciem wlewu oraz spisać wszystkie parametry, zanim lek zostanie podany.

Tabela 3a. Kolejne dni trwania wlewu Dexdoru

Dzień pobrania krwi	Godziny pobrania krwi	Data i godz.**	Numer próbki	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	Skala sedacji Comfort	Tętno	ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	Ocz	Temperatura		Diureza godzinowa	Podpis osoby pobierającej próbki
										centr	obw		
2. dzień	godz. 8.00/...../.....											
3. dzień	godz. 8.00/...../.....											

XIII. Wykaz załączników

Tabela 3b. Kolejne dni trwania wlewu Dexdoru

Dzień pobrania krwi	Godziny pobrania krwi	Data i godz.**	Numer próbek i	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	Skala sedacji Comfort	Tętno	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	OCZ	Temperatura		Diureza godzinowa	Podpis osoby pobierającej próbki
										Centr	Obw.		
4. dzień	godz. 8.00/...../.....											
5. dzień	godz. 8.00/...../.....											
6. dzień	godz. 8.00/...../.....											
8. dzień	godz. 8.00/...../.....											
10. dzień	godz. 8.00/...../.....											
12. dzień	godz. 8.00/...../.....											

** proszę wpisywać rzeczywiste godziny pobrania prób- bez względu na to, czy różnią się minutą czy godziną od podanych.

4

Tabela 4. Koniec wlewu Dexdoru

wlew zakończono: Data/...../..... Godzina :

Godziny pobrania krwi	Data i godz. obliczone ¹	Data i godz. rzeczywistego pobrania ²	Numer próbki	Skala sedacji Comfort	Tętno	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	OCZ	Temperatura		Diureza godzinowa
									centr	obw.	
Koniec wlewu* (tuż przed zakończeniem)/...../...../...../.....									
5 minut po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
10 minut po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
15 minut po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
30 minut po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
60 minut po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
2 godz. po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
4 godz. po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									
6 godz. po zakończeniu wlewu/...../...../...../.....									

*próbę należy pobrać PRZED zakończeniem wlewu (może być 5, 2 czy 1 minuta przed), ale istotne jest, aby to zrobić jak jeszcze podawany jest lek.

¹ należy obliczyć o jakich porach po zakończeniu wlewu należy pobrać próby.

² tutaj należy wpisać rzeczywiste czasy pobrania prób (z dokładnością do minuty).

Podpis osoby pobierającej próbki krwi

..... /

5

UWAGA!!!
 Próbkę do badań genetycznych i ekspresji genów pobierane będą w obecności: Justyny Mocarskiej/Joanny Bartkowiak-Wieczorek

Tabela 5. Badania genetyczne (jednorazowo 0,5 ml krwi do probówki z EDTA).

Data i godz.	Oznaczenie probówki
...../...../.....:.....	DEX PIT BG P....

Tabela 6. –Badania ekspresji genów (każdorazowo po 5,0 ml krwi do probówki z EDTA).

Dzień trwania wlewu	Data i godz.	Oznaczenie probówki
1./...../.....:.....	DEX PIT EG 1 P....
7./...../.....:.....	DEX PIT EG 2 P....

Załącznik 12. Protokół badania dla Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ZESTAW NR	KOD PACJENTA	Badania „DEX”	
Imię.....	Nazwisko.....	Masa ciała.....(kg)	Wzrost.....(cm)
SOFA przy przyjęciu.....		BIS.....	
Data włączenia do badania (dzień rozpoczęcia wlewu Dexdoru, zgoda pacjenta):/...../.....			
Rozpoznanie.....			
Katecholaminy Midazolam/Propofol (treatment failure) Tak/Nie		Tak/Nie	
Pozostałe leki mające wpływ na wynik badania (preparat, dawka, godzina i data podania)			
Preparat: DEXDOR stężenie objętość			
UWAGI!!! Próbkę krwi (2,0 ml) należy pobrać do heparynizowanych probówek, natychmiast po pobraniu zanieść do laboratorium celem odwirowania, tak uzyskane osocze przełożyć pipetką do odpowiednio oznaczonych eppendorfów, następnie umieścić w zamrażarce w temp. -20°C (próby będą przenoszone do temp. -80°C.) Próbkę krwi (0,5 ml) na badanie polimorfizmów należy pobrać do probówek z EDTA, wymieszać (NIE WIROWAC!), odpowiednio oznaczyć i umieścić w zamrażarce w temp. -20°C.			
Osoby do kontaktu: dr hab. Paweł Sobczyński (604 564 493) dr n. med. Roma Sobczyńska (602 657 696) dr n. med. Małgorzata Nowicka (725 445 767) lek. med. Łukasz Żurański (503 175 279) mgr farm. Justyna Mocarcka (661 728 824) dr hab. Agnieszka Bienert (669 177 977)			

Tabela 1 – zmiany tempa dawkowania Dexdoru

Data	Godzina	Zmiana tempa dawkowania		SVV	CI	Ciśnienie tętnicze	tętno	BIS	Rzut serca
		Z*	Na*						

*podać jednostkę

Tabela 2 - Parametry SVV i/lub rzut serca

Data	Godzina	SW/CI/CO

XIII. Wykaz załączników

Tabela 3. Wlew Dexdoru

Rozpoczęcie wlewu: Data/...../.....

Godzina :

Dzień pobrania	Godzina pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbówki	Dawka Dexdoru (tempo infuzji)	BIS	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	Tętno	CI/OCŻ /SVV	Rzut serca	Temperatura		Diureza godzinowa	Podpis osoby pobierającej próbki
											centr	obw		
Przed wlewem – nie pobieramy próby, ocena wartości														
1.	2h po rozpoczęciu u wlewu/...../..... :												
1.	8h po rozpoczęciu u wlewu/...../..... :												
2.	Godz. 8.00/...../..... :												
2.	Godz. 20.00/...../..... :												
3.	Godz. 8.00/...../..... :												
3.	Godz. 20.00/...../..... :												
4.	Godz. 8.00/...../..... :												
4.	Godz. 20.00/...../..... :												

3

Tabela 4. Koniec wlewu Dexdoru

Wlew wyłączono:

Data/...../..... Godzina :

Godziny pobrania krwi	Data i godz.	Numer próbówki	BIS	Ciśnienie tętnicze	Średnie ciśnienie tętnicze	Tętno	CI/SVV	Rzut serca	OCŻ	Temperatura		Diureza godzinowa	Podpis osoby pobierającej próbki
										centr	obw		
Koniec wlewu (tuż przed zakończeniem)/...../..... :												
5 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :												
10 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :												
15 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :												
30 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :												
60 minut po zakończeniu wlewu/...../..... :												
2 godz. po zakończeniu wlewu/...../..... :												
4 godz. po zakończeniu wlewu/...../..... :												
6 godz. po zakończeniu wlewu/...../..... :												
12 godz. po zakończeniu wlewu/...../..... :												

4

Tabela 5. Badania genetyczne (jednorazowo 0,5 ml krwi do próbówki z EDTA).
 (Krew należy pobierać do próbówki z EDTA, wymieszać, oznaczyć danymi pacjenta i zamrozić w temp. -20°C. NIE WIROWAĆ! Mrozić pełną krew.)

Data i godz.	Oznaczenie próbówki	Podpis osoby pobierającej krew
...../...../.....	DEX..... BIG	
.....:.....	P.....	

Tabela 6. – Badania ekspresji genów (każdorazowo po 5,0 ml krwi do próbówki z EDTA).

Krew po pobraniu musi zostać zabezpieczona przy użyciu odpowiednich odczynników, dlatego należy ją pobierać BEZPOŚREDNIO przed badaniem.

Doba trwania wlewu	Data i godz.	Oznaczenie próbówki	Podpis osoby pobierającej krew
1./...../.....:.....	DEX..... EG 1 P.....	
Ostatnia -/...../.....:.....	DEX..... EG 2 P.....	

Załącznik 13. Protokół badania dla Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Protokół badania

Imię..... Nazwisko.....

Masa ciała.....(kg) Wzrost.....(cm)

PESEL..... SOFA przy przyjęciu.....

Data włączenia do badania (dzień rozpoczęcia wlewu, zgoda pacjenta):...../...../.....

Rozpoznanie.....

1. Lek, od którego zaczyna się wlew dożylny(deksmedetomidyna/propofol/midazolam):

Nazwa:..... Dawka/tempo:.....

Data włączenia leku..... godzina.....

2. Kolejne leki włączone do analgosedacji:

Nazwa substancji czynnej	Data włączenia:	Godzina włączenia:	Dawka/tempo, od którego się zaczyna
Deksmedetomidyna			
Midazolam			
Propofol			
Oksykodon			

3. Chemioterapia Tak/Nie

podane cytotatyki.....

data ostatniego cyklu.....

uwagi.....

Osoby do kontaktu:
 Dr n. med. Krzysztof Bieda (605 699 400)
 mgr farm. Justyna Ber (661 728 824)
 dr hab. Agnieszka Bieńert (669 177 977)

Tabela 1. – Pobranie krwi do badań

Dzień trwania wlewu	Data	Godzina	Numer próbówki	Ilość pobranej krwi	Oznaczenie próbek (leki)

Tabela 2. Badania genetyczne (jednorazowo 6,0 ml krwi do próbek i z EDTA).

Data i godz.	Oznaczenie próbówki	Podpis osoby pobierającej krew	Podpis osoby odbierającej krew
...../...../.....	WCO BG Grupa 3 (nazwisko i imię)		

Tabela 3. Wartości BIS w trakcie i po wlewie

Godz.	BIS	Godz.	BIS	Godz.	BIS	Godz.	BIS	Godz.	BIS	Godz.	BIS

UWAGA!!!
Próbki do badań genetycznych pobierane będą w obecności: Justyny Mocarskiej/Joanny Bartkowiak-Wieczorek

Tabela 5. Badania genetyczne (jednorazowo 0,5 ml krwi do probówki z EDTA).

Data i godz.	Oznaczenie probówki
____/____/____ : : : : : : : : :	DEX..... BG P.....

XIII. Wykaz załączników

Załącznik 15. Wartości wskaźników biochemicznych odnotowane przed rozpoczęciem podawania deksmedetomidyny dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania.

Tab. 1. Wartości wskaźników biochemicznych odnotowane dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania na Oddziale IX Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	albuminy [g/dl]	białko całkowite [g/dl]	AlAT [U/l]	AspAT [U/l]	bilirubina całkowita [mg/dl]
0	3,294	6,84	7	12	0,57
1	3,700	6,65	14	20	1,12
2	3,180	-	18	46	1,99
3	3,400	5,60	19	105	0,84
4	-	4,35	17	49	1,00
5	3,278	6,30	6	16	-
6	-	4,50	601	2095	1,82
7	-	5,45	69	79	0,26
8	3,484	5,12	6	30	0,32
	-	3,64	42	49	1,36
9	3,716	5,20	22	48	-
10	3,966	6,80	27	104	0,28
11	3,399	5,41	2	18	0,24
16	2,749	5,00	3	19	0,36
18	-	4,26	15	26	0,19
20	-	4,12	17	39	0,34
23	3,775	5,24	13	27	0,55
24	-	3,79	15	40	0,55
25	3,720	5,21	100	215	-
26	3,214	4,55	15	33	0,22
27	3,059	4,56	76	115	-
28	-	5,70	42	57	2,90
30	-	5,80	22	21	0,43
32	3,069	5,90	17	27	1,50

Wartości referencyjne wymienionych wskaźników (przyjęte w Szpitalu Klinicznym im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu)

bilirubina całkowita: 0,3-1,2 mg/dl

albuminy: 3,5-5,2 g/dl

białko całkowite: dla wieku: do 4 tygodni 4,6-6,8 g/dl, 2-12 miesięcy 4,8-7,6 g/dl, 1-18 lat 5,7-8,0 g/dl

AspAT: dla wieku: 1-5 dni <97 U/l, 6 dni-6 miesięcy <77 U/l, 7-12 miesięcy <82 U/l, 1-3 lat <48 U/l, 4-6 lat <36 U/l, 7-12 lat <47 U/l, 13-17 lat (dziewczęta) <25 U/l, 13-17 lat (chłopcy) <29 U/l

AlAT: dla wieku: 1-5 dni <52 U/l, 6 dni-6 miesięcy <60 U/l, 7-12 miesięcy <57 U/l, 1-3 lat <39 U/l, 4-6 lat <29 U/l, 7-12 lat <39 U/l, 13-17 lat (dziewczęta) <23 U/l, 13-17 lat (chłopcy) <26 U/l

XIII. Wykaz załączników

Tab. 2. Wartości wskaźników biochemicznych odnotowane dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

symbol pacjenta	albuminy [g/dl]	białko całkowite [g/dl]	AIAT [U/l]	AspAT [U/l]	bilirubina całkowita [mg/dl]
1001	1,23	4,81	60	93	2,40
1002	1,79	4,68	15	12	0,47
1003	3,56	-	24	21	0,26
1004	4,22	-	28	52	0,43
1005	3,88	-	50	35	0,64
1006	4,07	-	67	51	0,51
1007	3,59	-	38	33	0,55
1008	2,38	5,47	40	34	0,92
1009	2,79	4,58	117	151	0,22
10010	2,96	-	49	40	0,19
10011	4,43	-	50	24	0,59
10012	2,46	5,7	24	18	0,26
10013	3,96	-	22	22	0,73
10014	4,12	-	27	20	0,92
10015	3,18	-	29	28	0,78
10016	4,05	-	19	16	0,61
10017	4,22	7,34	40	28	0,58
10018	4,19	-	39	46	1,22
10020	3,77	7,37	18	18	0,72
10021	1,63	4,34	18	31	0,50
100116	4,24	-	27	19	0,50

Wartości referencyjne wymienionych wskaźników (przyjęte w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu)

bilirubina całkowita: <1,02 mg/dl

albuminy: 3,4-5,0 g/dl

białko całkowite: 6-8 g/dl

AspAT: <35 U/l

AIAT: <45 U/l

Tab. 3. Wartości wskaźników biochemicznych odnotowane dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

symbol pacjenta	albuminy [g/dl]	białko całkowite [g/dl]	AIAT [U/l]	AspAT [U/l]	bilirubina całkowita [mg/dl]
2004	4,44	6,78	9	12	0,54
2005	4,04	7,01	17	18	0,32
2006	3,58	5,25	-	-	0,73
2007	4,22	6,99	16	15	0,41
2008	3,88	5,95	21	14	0,52
2009	5,18	7,62	16	18	0,44

XIII. Wykaz załączników

20010	-	7,00	58	50	1,09
20011	4,35	6,94	7	14	0,38
20012	4,12	7,59	9	14	0,18
20013	-	7,71	11	15	0,3
200101	4,13	7,87	7	14	0,37
200102	3,85	6,46	12	15	0,46
200103	4,46	7,47	26	30	0,5
200104	4,14	7,41	11	12	0,25
200105	3,67	7,33	16	14	0,4
200106	-	7,29	25	25	0,54
200107	4,34	7,45	14	21	0,53
200108	4,76	7,18	11	15	0,38
200109	3,62	7,09	16	29	0,56

Wartości referencyjne wymienionych wskaźników (przyjęte w Wielkopolskim Centrum Onkologii)

bilirubina całkowita: 0,2-1,0 mg/dl

albuminy: 3,5-5,2 g/dl

białko całkowite: 6,6-8,7 g/dl

AspAT: 0-35 U/l

AlAT: 0-41 U/l

Tab. 4. Wartości wskaźników biochemicznych odnotowane dla każdego pacjenta zakwalifikowanego do badania na Oddziale Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

symbol pacjenta	albuminy [g/dl]	białko całkowite [g/dl]	AlAT [U/l]	AspAT [U/l]	bilirubina całkowita [mg/dl]
3007	3,28	6,36	154	77	0,61
3008	3,46	5,45	15	16	0,4
3009	2,82	4,29	120	65	7,62
30010	3,7	5,79	34	22	0,78
30011	2,61	5,2	68	113	4,09
30013	2,04	4,86	31	69	0,56
30014	6,45	3,11	109	95	1,16
30015	2,09	5,3	53	170	0,42
30016	2,99	5,73	10	23	0,36
30017	2,07	4,34	11	9	0,69
	5	2,38	42	42	0,54
10018	4,31	2,74	87	124	9,23
30019	1,59	5,08	18	45	0,21
	2,67	5,87	19	22	0,26

Wartości referencyjne wymienionych wskaźników (przyjęte w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu)

bilirubina całkowita: <1,2 mg/dl

albuminy: 3,5-5,2 g/dl

białko całkowite: 6,4-8,3 g/dl

AspAT: 10-37 U/l

AlAT: 10-41 U/l