



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Kierownik: dr hab.n.med. Waldemar Goździk, prof. nadzw.

Dr hab. n. med. Marzena Zielińska

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej

Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Tel. 71 7332310

Tel. kom. 604 172 863

Wrocław, 20.08.2019

Ocena rozprawy doktorskiej mgr farmacji Justyny Ber
pod tytułem:

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

Promotor dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert

Pobyt pacjenta na oddziale intensywnej terapii niezmiennie związany jest z wykonywaniem wielu nieprzyjemnych dlań procedur medycznych. Prowadzenie wentylacji mechanicznej, obecność rurki intubacyjnej lub tracheotomijnej w krtani lub tchawicy, procedury odsysania wydzieliny z dróg oddechowych, zakładanie cewników donaczyniowych to tylko niektóre z wielu jakim osoba leczona w warunkach intensywnej terapii każdego dnia jest poddawana. Są one nie tylko źródłem dyskomfortu, ale niestety też różnie, czasami nawet bardzo, nasilonego bólu. Nic

więc dziwnego, że równoległe do prowadzonej złożonej farmakoterapii, której celem jest min. podtrzymanie podstawowych funkcji życiowych pacjenta w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, konieczne jest stosowanie leków, których zadaniem będzie zniesienie lub przynajmniej ograniczenie odczuwania tych nieprzyjemnych doznań. Mowa jest tutaj o tzw. analgosedacji, czyli terapii bólu połączonej z uspokojeniem pacjenta. Specjaliści z zakresu intensywnej terapii w wielu publikacjach podkreślają ogromną rolę jaką adekwatna analgosedacja odgrywa w terapii zarówno dorosłych jak i dzieci. Osiągnięcie jej właściwego poziomu, który z jednej strony zniesie cierpienie pacjenta, z drugiej zaś nie będzie negatywnie wpływał na proces np. odzwyczajania od respiratora jest niezwykle ważne i wielokrotnie bardzo trudne do osiągnięcia. Powszechnie w tym celu stosowane są wlewy dożylnie benzodwuzepin, a w szczególności midazolamu. Łączone są one z równoległą podażą leków opioidowych takich jak morfina, fentanyl, czy sufentanyl. Ta kombinacja zapewnia na ogół wystarczający poziom analgezji, lecz często poprzez sumowanie się działań sedacyjnych powoduje, iż pacjenci zbyt głęboko śpią co wpływa na obniżenie parametrów hemodynamicznych ich krążenia. Słowem poziom sedacji staje się zbyt głęboki i często jest to powodem włączenia lub eskalowania już stosowanych amin katecholowych. Zbyt głęboko śpiący pacjent poddaje się bez oporów wentylacji mechanicznej jednocześnie nie podejmując własnej aktywności oddechowej. Staje się to przyczyną przedłużającej się wentylacji mechanicznej i tym samym w linii prostej prowadzi do rozwoju powikłań z nią związanych w tym Ventilatory Induced Lung Injury - VILI czyli Respiratorowego Uszkodzenia Płuc. W wytycznych stosowania analgosedacji na oddziałach intensywnej terapii min. tych poświęconych leczeniu ARDS -Acute Respiratory Distress Syndrome podkreśla się konieczność spływania sedacji u pacjentów po to, by uniknąć ubocznych efektów z nią związanych. Piszą o tym min. na łamach Current Opinion of Critical Care Shah FA, Girard TD i Yende S z Department of Critical Care w Pittsburgh w Pensylwanii. Lekiem, który to zadanie może ułatwić jest deksmedetomidyna -selektywny α_2 -agonista.

Środek ten wykazuje zarówno działanie uspokajające, jak i przeciwbólowe, a także przeciwłękowe. Sen, który jest następstwem jego działania, w sposób najbardziej zbliżony jest do snu fizjologicznego. W przeciwieństwie do benzodwuzepin posiada wspomniane właściwości analgetyczne. Z pacjentami znajdującymi się pod jego wpływem łatwo nawiązuje się logiczny kontakt. Pierwsza rejestracja tego leku miała miejsce w Stanach Zjednoczonych w 1999r i pozwalała ona na zastosowanie deksmedetomidyny w krótkotrwałej sedacji u zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie dorosłych pacjentów. Od tego czasu rejestracyjne wskazania leku uległy poszerzeniu o pacjentów niezaintubowanych wymagających sedacji do różnych procedur min. diagnostycznych a także wydłużeniu uległ (do 14 dni) dopuszczalny czas stosowania go w

oddziałach intensywnej terapii. Niestety mimo bardzo licznych doniesień klinicznych nadal nie uzyskał on rejestracji w grupie pacjentów pediatrycznych.

Deksmedetomidyna jest lekiem, któremu poświęcona jest przedstawiona mi do recenzji dyzertacja. Oceniana rozprawa doktorska jest opracowaniem składającym się z 234 stron maszynopisu. Praca ma układ klasyczny, zawiera 7 głównych rozdziałów oraz 7 dodatkowych, w tym piśmiennictwo. W jej skład wchodzi 35 tabel, 46 rycin i 7 wykresów. Praca zawiera 372 pozycje piśmiennictwa, w znakomitej większości opublikowanych po 2000 roku.

W części teoretycznej Autorka bardzo szeroko i szczegółowo opisuje mechanizmy działania, działanie farmakologiczne i farmakokinetykę deksmedetomidyny. Opisuje też zmienność międzypersonalną w zakresie tolerancji, skuteczności i farmakokinetyki tego leku.

Obszerny fragment poświęcony jest opisowi różnych zastosowań klinicznych deksmedetomidyny jako leku sedacyjnego w obszarze intensywnej terapii i opieki okołoperacyjnej. Wyczerpująco zostały także opisane inne pozarejestacyjne jej zastosowania, w tym będące w ostatnich czasach przedmiotem wielu badań, jej neuroprotektoryjne działania na ośrodkowy układ nerwowy.

Autorka zwraca także uwagę na zastosowanie deksmedetomidyny w terapii zespołu z odstawienia tzw. delirium który jest efektem przedłużającego się stosowania zarówno benzodiazepin jak i opioidów i leczenia zespołu majaczeniowego.

Głównymi celami pracy doktorskiej było zbudowanie populacyjnego modelu farmakokinetyki deksmedetomidyny dla zróżnicowanej pod względem wieku i prezentowanych schorzeń grupy pacjentów, a dodatkowo zaproponowanie modelu farmakodynamiki z uwzględnieniem dwóch obiektywnych parametrów mierzalnych jakim są indeks bispektralny -BIS stosowany w praktyce anestezyjologicznej do pomiaru głębokości znieczulenia ogólnego oraz rzut serca.

Kolejnym niezwykle interesującym celem była ocena występowania wybranych wariantów polimorficznych genów związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką tego leku w populacji polskiej oraz ocena zależności pomiędzy zidentyfikowanymi genotypami, a uzyskanymi parametrami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi.

Następnym celem była ocena wpływu leków oddziałujących na układ krążenia na parametry PK/PD deksmedetomidyny.

Wreszcie zaś identyfikacja potencjalnych źródeł zmienności międzypersonalnej mających wpływ na farmakokinetykę tego leku takich jak wiek, płeć, masa ciała, a także wybrane wyniki badań laboratoryjnych (min ASPAT, ALAT, poziom albumin).

Wszystkie powyższe cele zostały bardzo jasno sformułowane.

Celem ich realizacji Doktorantka włączyła do badań pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, u których w leczeniu zastosowano wlew deksmedetomidyny.

Badania objęły zróżnicowaną pod względem wieku, schorzeń, zastosowanego leczenia grupę 75 pacjentów czterech Oddziałów Intensywnej Terapii Poznańskich Szpitali. W tym Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej Szpitala Klinicznego im Karola Jonschera, Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Przemienienia Pańskiego i Oddziale Klinicznego Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego -wszystkie trzy należące do Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i czwarty Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Onkologicznego.

Dla każdej badanej populacji przygotowano wzór protokołu badania indywidualnie dostosowany do każdego oddziału. We wszystkich ośrodkach badawczych deksmedetomidynę podawano w monoterapii lub jako część terapii złożonej. Wlew rozpoczynano od dawki 0,7µg/kg/h u pacjentów dorosłych i 0,8µg/kg/h u pacjentów pediatrycznych, a następnie kontynuowano jej wlew w zależności od potrzeb-osiągniętego poziomu sedacji w zakresie dawek 0,2-1,4µg/kg/h. Od każdego pacjenta pobierano próbki krwi zgodnie ze schematem, które służyły do oznaczenia stężenia deksmedetomidyny. Próbkę pobierano tuż przed włączeniem wlewu dexmedetomidyny, a następnie zgodnie ze schematami ustalonymi dla poszczególnych oddziałów. Schematy próbkowania nie różniły się jedynie w oddziałach intensywnej terapii dorosłych w części po zakończeniu podaży leku. Wyjątkiem był tutaj oddział pediatryczny, gdzie ze względu na ograniczenia związane z objętością całkowitą krwi u dzieci, ograniczono próbkowanie do niezbędnego minimum. Od każdego pacjenta zakwalifikowanego do badań pobierano jednorazowo dodatkową próbkę krwi celem identyfikacji polimorfizmów genetycznych. W ramach badań oceniono 16 wariantów polimorficznych genów związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką deksmedetomidyny.

Poziom sedacji oceniano odmiennie w każdym z badanych ośrodków. To w przypadku ośrodka pediatrycznego nie dziwi, bo skale ocen sedacji i analgezji są w tej grupie pacjentów odmiennie od tych stosowanych w populacji pacjentów dorosłych. Natomiast brak jednolitych kryteriów rozumianych jako wspólnie dla celów badawczych wybrana metoda oceny głębokości-poziomu osiągniętej sedacji u pacjentów dorosłych stanowi pewne ograniczenie w interpretacji wyników. Chociaż jest dla mnie rzeczą zrozumiałą, iż Doktorantka nie chciała ingerować w codzienną rutynę obserwacyjno-terapeutyczną poszczególnych ośrodków. Niezwykle cenna w tym aspekcie jest próba obiektywizacji oceny poziomu analgo-sedacji jaką zastosowano w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego, a mianowicie indeks bispektralny-BIS, który posłużył nie tylko jako narzędzie oceny analgo-sedacji, ale także był narzędziem, na podstawie którego modyfikowano terapię. Tam też deksmedetomidyna stosowana była w monoterapii, co wspólnie dało podstawy do oceny farmakodynamiki tego leku. W ośrodku

tym również możliwa była ocena wpływu deksmedetomidyny na parametry hemodynamiczne krążenia wyrażone poprzez wartości wskaźnika sercowego -Cardiac Index-CI oraz zmienność objętości wyrzutowej serca – Stroke Volume Variation-SVV. Wyniki tych obserwacji zostały ujęte w tabeli 22. Pewnego wyjaśnienia wymaga jednak to, że tabela podaje wartości obu wymienionych powyżej wskaźników, a Rycina 8 będąca jak sądzę graficzną prezentacją ujętych w tabeli parametrów, pokazuje indywidualne profile zmian zarówno indeksu spektralnego BIS jak i rzutu serca - Cardiac Output -CO, którego wartości nie zostały ujęte w tabeli 22.

Autorka szczegółowo omawia metody zbierania, przechowywania, a następnie wykonywania oznaczeń stężeń deksmedetomidyny w poszczególnych próbkach odwirowanego osocza, jak i całą metodologię identyfikacji polimorfizmów genetycznych. Opisuje też metody obliczeń farmakokinetycznych i farmakodynamicznych deksmedetomidyny.

W dalszej części jasno przedstawia wyniki przeprowadzonych badań z rozbiciem na poszczególne ośrodki.

Niezwykle interesujące okazały się wyniki oceny wpływu zmiennych towarzyszących na parametry PK i PD deksmedetomidyny. Spośród przebadanych wskaźników biochemicznych takich jak ASPAT, ALAT, albuminy, białko całkowite, bilirubina całkowita żaden nie miał istotnego wpływu na PK badanego leku. Podobnie rzecz miała się z parametrami hemodynamicznymi. Zarówno wartości skurczowego, rozkurczowego, jak i średniego ciśnienia krwi oraz częstości akcji serca nie wpływały na zmianę indywidualnych wartości eta klirensu czy objętości dystrybucji tego leku.

Wpływ na parametry farmakokinetyczne miała klinika/oddział i tym samym rodzaj pacjentów tam przebywających. Najwyższy klirens eliminacji odnotowano w populacji pacjentów pediatrycznych, kolejny co do wielkości u tych którzy zostali przyjęci na OIT z tzw. wskazań życiowych, następnie u pacjentów kardiologicznych, a najniższy u onkologicznych.

Zaobserwowano też statystycznie istotne różnice w farmakokinetyce deksmedetomidyny w zależności od genotypu polimorfizmu CYP1A2*1F. Pacjenci z genotypem A|A mieli ok.1,5 raza niższy klirens od osób posiadających genotyp A|C i C|C.

Co ciekawe takim czynnikiem obniżającym klirens deksmedetomidyny w badanej populacji był także wlew amin katecholowych.

Wiek, masa ciała i zastosowane katecholaminy nie miały natomiast wpływu na parametry farmakodynamiczne takie jak bazowy rzut serca, bazowy indeks bisepktralny, stężenie leku, dla którego obserwuje się połowę efektu maksymalnego, czy nachylenie prostej opisującej zależność CO od stężenia deksmedetomidyny.

Zmienne towarzyszące, które w istotny sposób wpływały na parametry farmakokinetyczne i lub farmakodynamiczne leku zostały wbudowane w model PK i PKPD deksmedetomidyny.

Doktorantka w końcowym etapie budowania modelu zarówno PK jak i PKPD deksmedotomidyny dokonała oceny ich dopasowania. Wyniki tej oceny zostały przedstawione graficznie jako wykresy dobroci dopasowania ostatecznego modelu farmakokinetycznego badanego leku oraz jego modelu farmakodynamicznego. Obie oceny świadczą o dobrym dopasowaniu obu modeli.

W dalszej części dyzertacji Doktorantka omawia uzyskane wyniki badań konfrontując je z tymi już opublikowanymi przez innych badaczy. Wykazuje się rzetelnym krytycyzmem i trafnie interpretuje uzyskane wyniki. Zdaje sobie również sprawę, że stworzony przez nią model farmakodynamiczny deksmedotomidyny powstał w oparciu o analizę wyników uzyskanych tylko z jednego ośrodka. W związku z tym badanie to powinno być poszerzone z włączeniem większej liczby pacjentów.

Na zakończenie formułuje 7 trafnych i logicznych wniosków.

Po zapoznaniu się z pracą nasunęły mi się pewne uwagi i komentarze, które chciałabym skierować do Doktorantki:

1. W części teoretycznej przedstawia Pani problem sedacji, używając określeń pozwalających na stopniowanie jej głębokości. Między innymi pada, w tekście wielokrotnie powtarzane, wyrażenie „lekka sedacja”. Zgodnie z międzynarodową nomenklaturą zarówno amerykańską jak i europejską obecnie wyróżnia się trzy poziomy sedacji: minimal sedation-sedacja minimalna, moderate sedation- sedacja umiarkowana oraz deep sedation-sedacja głęboka. Sugerowałabym zamianę określenia lekka na powszechnie akceptowaną minimalna.
 2. W opisie działań niepożądanych deksmedotomidyny wymienia Pani - słusznie zwolnienie akcji serca oraz obniżenie ciśnienia krwi nazywając je „rzadkoskurczem” i „niedociśnieniem”. W praktyce klinicznej zjawiska te opisuje się jako bradykardię (wielokrotnie w tekście pojawia się i to określenie) i hipotensję. Proponuję rozważenie zamiany tych określeń.
 3. Wielokrotnie posługuje się Pani w tekście, opisując jednoczesne stosowanie kilku leków celem wywołania-pogłębienia tego samego efektu np. sedacji wykorzystując ich synergizm działania, słowem „politerapia”. Wydaje się, że stosowane w piśmiennictwie medycznym określenia terapia złożona lub multimodalna, jakie w tłumaczeniu zjawiska tzw. balanced analgesia lub balanced sedation powszechnie się stosuje, lepiej oddają ideę takiego postępowania.
 4. W części teoretycznej poświęconej opisowi zastosowań deksmedetomidyny w praktyce klinicznej znalazły się dwa podrozdziały, z których jeden zatytułowany jest „Podanie okołooperacyjne” a kolejny „Premedykacja”. Proponuję scalenie obu pod wspólnym
-

tytułem „Deksmedetomidyna w okresie okołoperacyjnym” gdyż premedykacja jest częścią postępowania okołoperacyjnego.

5. W kolejnym podrozdziale „Leczenie przeciwbólowe na oddziale intensywnej terapii” znalazł się opis zastosowania deksmedetomidyny w terapii bólu w zabiegach artroskopowych. Pacjenci po zabiegach artroskopowych nie są typowymi pacjentami oddziałów intensywnej terapii i hospitalizacji w takim oddziale nie wymagają. Tego typu zabiegi przeprowadza się głównie w ramach tzw. chirurgii ambulatoryjnej. Proponuję zmianę tytułu na „Deksmedetomidyna w terapii bólu”.
6. Proponuje korektę ostatniego zdania zamykającego część teoretyczną Pani pracy:
Podanie norepinefryny powoduje efekt odwrotny. Przy równoczesnym stosowaniu obu tych leków istnieje mniejsze ryzyko hipotensji i bradykardii.

Pragnę zaznaczyć, że wszystkie powyższe uwagi nie wpływają na jakość recenzowanej przeze mnie pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Rozprawa odpowiada wymogom niezbędnym do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr farmacji Justyny Ber do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie pragnę podkreślić, iż praca ta ze względu zarówno na ważkość poruszanego w niej problemu jak i niezwykle rzetelny warsztat badawczy zasługuje na wyróżnienie. Dodatkowo więc składam wniosek o jej nagrodzenie.

Dr hab. n. med. Marzena Zielińska

