

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.: „**Populacyjna analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny w różnych grupach pacjentów**”

Deksmedetomidyna jest wysoce selektywnym α_2 -agonistą o właściwościach uspokajających, przeciwłękowych 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.

Celem 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 re-akcję 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 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.

Stworzono dwa populacyjne modele, tj. dla grupy obejmującej pacjentów 4 oddziałów - opisujący farmakokinetykę $\alpha 2$ -agonisty oraz model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny dla pacjentów kardiologicznych. Do opisu efektu sedacyjnego deksmedetomidyny, mierzonego za pomocą indeksu bispektralnego zastosowano model Emax, 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.


02.06.2010 r.