

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

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

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

Do obliczeń farmakokinetycznych deksmedetomidyny zastosowano populacyjne nieliniowe modelowanie efektów mieszanych. Dodatkowo, modelowanie PK dla grupy pacjentów pediatrycznych zostało wykonane przy użyciu podejścia Bayesowskiego (ang. *Bayesian approach*) z wprowadzeniem danych 'a priori'. Analiza parametrów PK w populacji zwierząt oraz pacjentów dorosłych przeprowadzone zostało przy użyciu programu NONMEM 7.3.0, a w populacji pacjentów pediatrycznych za pomocą programu WinBUGS 1.4.3.

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

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

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

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

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

.....  
Justyna Wąsyba