# Projekt eksperymentu medycznego

**Farmakokinetyka sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym**

**1. Założenia badań**

Celem proponowanego badania jest opisanie zmian stężeń sufentanylu we krwi po podaniu zewnątrzoponowym u osób dorosłych przy pomocy farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Dodatkowo poszukiwane będą zależności pomiędzy cechami demograficznymi i stanem klinicznym pacjentów a wyznaczonymi dla nich indywidualnymi parametrami opisującymi farmakokinetykę sufentanylu. Na podstawie uzyskanych wyników, zweryfikowana zostanie szybkość wchłaniania sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej i występowanie w tym procesie kinetyki flip-flop sugerowanej w badaniu w populacji pediatrycznej [1].

Sufentanyl jest przeciwbólowym opioidem, stosowanym zarówno w trakcie znieczulenia, jak również do analgezji po zabiegu chirurgicznym. Jest jednym z leków o najsilniejszym działaniu przeciwbólowym - w porównaniu do fentanylu po podaniu dożylnym wykazuje 5-10 razy silniejsze działanie, bardzo szybki początek i krótki czas działania [2]. Zaletą sufentanylu jest lepsza stabilność hemodynamiczna pacjenta w porównaniu z innymi opiodami [3]. Ze względu na swoją charakterystykę, sufentanyl jest stosowany do znieczuleń pacjentów pediatrycznych mimo niewielkiej liczby opublikowanych badań klinicznych opisujących farmakokinetykę i farmakodynamikę sufentanylu w tej populacji [4]. W większości badań opisujących farmakokinetykę sufentanylu, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, podawany był on dożylnie. Istnieje kilka doniesień opisujących zastosowanie sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo u dzieci i jedno badanie uwzględniające oszacowanie parametrów farmakokinetycznych osobno dla każdego pacjenta [5]. Nasza grupa badawcza jako pierwsza podjęła próbę stworzenia modelu populacyjnego, opisującego farmakokinetykę sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym w populacji pediatrycznej [1].

Populacyjne podejście do modelowania farmakokinetyki leków ma szczególne znaczenie w praktyce klinicznej i umożliwia prowadzenie badań w tym zakresie również u najmłodszych pacjentów, czy też chorych w stanach krytycznych, zachowując zmniejszoną liczbę pobranych próbek materiału biologicznego, a więc nie naraża chorego na nadmierną utratę krwi. Zastosowanie metod populacyjnych rozszerza opis zależności stężenia leku we krwi pacjenta, a w związku z tym działania tego leku, od czasu i podanej dawki, u pojedynczego pacjenta na całą badaną populację. Pozwala na wykorzystanie danych zróżnicowanych, obejmujących pacjentów zarówno z pełnym profilem oznaczonych stężeń, jak i pacjentów z pojedynczymi oznaczeniami. Informacje brakujące model populacyjny uzupełnia na podstawie danych z całej badanej populacji. Opisuje wartości parametrów farmakokinetycznych w populacji przy pomocy rozkładów prawdopodobieństwa oraz uwzględnia zależności pomiędzy wartościami parametrów a zmiennymi charakteryzującymi danego pacjenta, takimi jak masa ciała, wiek, płeć, genotyp, etc. Podejście populacyjne do modelowania daje duże możliwości przewidywania stężeń i działania leku u zróżnicowanych grup pacjentów, którzy poddawani są rutynowej hospitalizacji.

We wspomnianym, retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez nasz zespół [1] zauważono, że wchłanianie sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej ma charakter kinetyki flip-flop. Oznacza to, że szybkość absorpcji sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej do krążenia ogólnego może być wolniejsza niż proces eliminacji leku z organizmu pacjenta. Skutkuje to powolnym wzrostem stężeń w osoczu po podaniu leku oraz wolniejszym spadkiem stężeń po zakończeniu podawania leku w porównaniu do podania dożylnego, a także brakiem występowania nagłych wysokich stężeń w osoczu, które związane są z ryzykiem działań niepożądanych. Opublikowana analiza miała charakter retrospektywny i uwzględniała dane uzyskane z dwóch badań obserwacyjnych o nieoptymalnym schemacie pobierania próbek do oznaczania stężeń, stąd populacyjne parametry farmakokinetyczne oszacowane na jej postawie mogą być nieprecyzyjne i obarczone błędem. Szczególnie istotnym aspektem dla wyznaczenia stałej szybkości absorpcji jest bowiem schemat pobierania próbek, który w przypadku tego badania obejmował tylko jeden pomiar stężenia w fazie absorpcji. Dlatego też w celu potwierdzenia wartości stałej szybkości absorpcji sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej potrzebne jest przeprowadzenie badania z układem eksperymentalnym uwzględniającym większą ilość oznaczeń stężeń w fazie absorpcji. Ze względu na brak doniesień naukowych dotyczących populacyjnych badań farmakokinetyki sufentanylu podanego zewnątrzoponowo w populacji pacjentów dorosłych, proponuje się przeprowadzenie badania w tej populacji.

Część danych literaturowych sugeruje szybkie wchłanianie systemowe sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym [6, 7], niektórzy autorzy zauważają jednak niskie wchłanianie systemowe [8] oraz niższe stężenia w porównaniu z podaniem dożylnym w pierwszych godzinach po podaniu dawki [9]. Rozbieżności w dostępnych badaniach stanowią argument za przeprowadzeniem badania, które pozwoli wyznaczyć z dobrą precyzją profil wchłaniania sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej. Dodatkowo na podstawie danych charakteryzujących pacjentów pod względem demograficznym i klinicznym przeprowadzona zostanie analiza kowariancji, która poszukuje zależności pomiędzy zmiennymi opisującymi pacjenta a parametrami farmakokinetycznymi, które warunkują indywidualne profile stężenia w czasie. Opracowanie modelu populacyjnego dla sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo pozwoli na lepsze przewidywanie stężeń w osoczu pacjentów, a co za tym idzie - efektów działania leku - zarówno analgezji, jak i działań niepożądanych, których możemy spodziewać się po określonym czasie po podaniu dawki. Wiedza ta umożliwi optymalizację dawkowania sufentanylu w podaniu zewnątrzoponowym i pomoże w zapobieganiu efektom ubocznym związanym ze stosowaniem sufentanylu, które powiązane są właśnie ze stężeniem w osoczu.

**2.** **Opis grupy badanej (wiek, płeć, stan zdrowia, liczebność grupy)**

Do badania zostaną włączeni pacjenci obojga płci w wieku 18-70 lat, poddawani znieczuleniu zewnątrzoponowemu do zabiegów w obrębie jamy brzusznej. Zakwalifikowani do badania zostaną pacjenci należący do klasy ryzyka okołooperacyjnego ASA 1-3. Liczebność grupy szacuje się na około 40 dorosłych pacjentów.

**3. Metody**

Badanie kliniczne zostanie przeprowadzone w Oddziale Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierownictwem głównego badacza, lek. med. Macieja Jabłońskiego.

Pacjentom poddawanym znieczuleniu do zabiegu operacyjnego zostanie założony cewnik zewnątrzoponowy, przez który następnie podana będzie dawka inicjująca sufentanylu i substancji miejscowo znieczulającej z grupy amidów (np. ropiwakaina, bupiwakaina) do przestrzeni zewnątrzoponowej. Dawka dobrana będzie w zależności od rodzaju zabiegu, wieku pacjenta, danych antropometrycznych (waga, wzrost, BMI), ogólnego stanu zdrowia, chorób współistniejących. Następnie kontynuowany będzie wlew ciągły leków do przestrzeni zewnątrzoponowej, sterowany na podstawie odpowiedzi klinicznej, dostosowując szybkość wlewu do jakości analgezji i wystąpienia ewentualnych niekorzystnych następstw hemodynamicznych. Podaż kontynuowana będzie w bezpośrednim okresie pooperacyjnym i przez kolejne trzy doby celem leczenia ostrego bólu pooperacyjnego.

Podczas zabiegu, w przebiegu leczenia bólu pooperacyjnego i po zakończeniu podawania leków od pacjentów będą pobierane próbki krwi w celu oznaczenia stężeń. Schemat pobierania próbek krwi od pacjentów będzie wyglądał następująco: 5 min od rozpoczęcia podawania leku, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h od rozpoczęcia podania, następnie co 24 h, tuż przed zakończeniem wlewu i po zakończeniu wlewu 3 min, 5 min, 20 min, 40 min, 1 h, 2 h, 6 h, 12 h, 36 h, 72 h. Gęste pobieranie próbek w początkowej fazie podawania leku, jak i po zakończeniu wlewu jest kluczowe w kontekście precyzyjnego wyznaczenia szybkości absorpcji i zweryfikowania występowania kinetyki flip-flop.

Próbki krwi w ilości 2 ml zostaną odwirowane bezpośrednio po pobraniu i tak uzyskane osocze będzie przechowywane w odpowiednich warunkach do czasu oznaczeń stężeń leku. Stężenia leku będą oznaczane przy użyciu zwalidowanej metody analitycznej w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Na podstawie uzyskanych w wyniku oznaczeń wartości stężeń zaproponowany zostanie model populacyjny farmakokinetyczny opisujący zmiany stężenia leku we krwi. Zostanie także oceniony wpływ cech demograficznych pacjenta (wiek, płeć, masa ciała) oraz stanu klinicznego (wyniki rutynowych badań laboratoryjnych) na profil stężenia leku we krwi. Model populacyjny zostanie opracowany przy użyciu nieliniowego modelowania efektów mieszanych.

**4. Przewidywany okres prowadzenia badań**

Badania będą prowadzone do końca roku 2020.

**Literatura**

1. Borsuk A, Wołoszczuk-Gębicka B, Bartkowska-Śniatkowska A, et al (2017) Flip-Flop Phenomenon in Epidural Sufentanil Pharmacokinetics: A Population Study in Children and Infants. J Clin Pharmacol 57:1194–1206. doi: 10.1002/jcph.912

2. Maciejewski D Sufentanil in anaesthesiology and intensive therapy. Anaesthesiol Intensive Ther 44:35–41.

3. Monk JP, Beresford R, Ward A (1988) Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 36:286–313.

4. Lundeberg S, Roelofse JA (2011) Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. Pediatr Anesth 21:274–279. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03411.x

5. Woloszczuk-Gebicka B, Grabowski T, Borucka B, Karas-Trzeciak M (2014) Pharmacokinetics of sufentanil administered with 0.2% ropivacaine as a continuous epidural infusion for postoperative pain relief in infants. Pediatr Anesth 24:962–967. doi: 10.1111/pan.12440

6. Ionescu TI, Taverne RH, Houweling PL, et al (1991) Pharmacokinetic study of extradural and intrathecal sufentanil anaesthesia for major surgery. Br J Anaesth 66:458–64.

7. Taverne RHT, Ionescu TI, Nuyten STM (1992) Comparative Absorption and Distribution Pharmacokinetics of Intravenous and Epidural Sufentanil for Major Abdominal Surgery. Clin Pharmacokinet 23:231–237. doi: 10.2165/00003088-199223030-00005

8. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, et al (2001) More epidural than intravenous sufentanil is required to provide comparable postoperative pain relief. Anesth Analg 93:472–6, 4th contents page.

9. Geller E, Chrubasik J, Graf R, et al (1993) A randomized double-blind comparison of epidural sufentanil versus intravenous sufentanil or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. Anesth Analg 76:1243–50.