



Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki

Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki

Agnieszka Katarzyna Borsuk-De Moor

**Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii
dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii**

Promotor pracy: Prof. dr hab. Paweł Wiczling

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. Michał Jan Markuszewski

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Michał Jan Markuszewski

Gdańsk 2020

STRESZCZENIE

Skuteczna farmakoterapia wymaga zastosowania odpowiedniej dawki leku, która pozwala uzyskać maksymalną efektywność terapii przy minimalizacji działań niepożądanych. Trudności w doborze dawki wynikają z różnic międzyosobniczych w farmakokinetyce i farmakodynamicie leków. Modelowanie populacyjne opisuje procesy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne w określonej populacji pacjentów, uwzględniając zależności występujące u każdego pacjenta oraz różnice w tych zależnościach pomiędzy pacjentami. Część zmienności międzyosobniczej może być wyjaśniona przy pomocy cech charakteryzujących pacjenta, zwanych kowariantami. Poznanie zależności między kowariantami a parametrami modelu pozwala na dobór dawki na podstawie wartości kowarianty u danego pacjenta.

Farmakoterapia w anestezjologii i intensywnej terapii opiera się na wielokrotnym podejmowaniu decyzji, które mają na celu ochronę, regulację i utrzymanie krytycznych funkcji życiowych pacjenta. Do skutecznej anestezji niezbędna jest precyzja dawkowania, gdyż pojawienie się efektu, czas jego trwania i moment ustąpienia są kluczowe dla bezpieczeństwa prowadzonego zabiegu operacyjnego. Opieka nad pacjentami krytycznie chorymi wymaga rozległej wiedzy o możliwych zmianach w farmakokinetyce i farmakodynamicie leków, która związana jest z zaburzeniami fizjologii organizmu, mnogością procedur medycznych i polipragmatyzacją.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie modeli populacyjnych dla leków stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii w specjalnych populacjach pacjentów, dla których dane z badań klinicznych są ograniczone. W ramach badań opisana została farmakokinetyka populacyjna sufentanylu będącego opioidowym lekiem przeciwbólowym oraz dwóch leków przeciwdrobnoustrojowych – tygecykliny i kaspofunginy.

Farmakokinetyka sufentanylu została opisana w populacji niemowląt i dzieci po podaniu zewnątrzoponowym i dożylnym. W badaniu tym po raz pierwszy w literaturze wyznaczono stałą szybkości absorpcji sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej. Uzyskane wyniki sugerują powolne wchłanianie systemowe sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo, a także możliwość wystąpienia kinetyki *flip-flop* (proces wchłaniania wolniejszy od procesu eliminacji). Obecność kinetyki *flip-flop* powoduje wolniejszy spadek stężeń w osoczu po zakończeniu podawania leku zewnątrzoponowo w porównaniu do podania dożylnego, co jest istotne przy podejmowaniu decyzji o bezpiecznym odłączeniu wentylacji mechanicznej. Wykazano też zależność klirensu metabolicznego od masy ciała oraz wieku, co stanowi wskazówkę przy doborze dawki sufentanylu w populacji pediatrycznej. Dodatkowo zidentyfikowana została grupa pacjentów o wartościach klirensu metabolicznego znacznie odbiegających od reszty populacji, co stanowi podstawę do dalszych badań.

Model populacyjny dla farmakokinetyki tygecykliny podawanej w zwiększonej dawce został opracowany dla populacji pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym. Oprócz zmienności

parametrów pomiędzy pacjentami, udało się wyznaczyć także zmienność parametrów w obrębie jednego pacjenta podczas kolejnych podań leku (zmienność między okazjami). Klirens tygocykliny został oszacowany z dużą precyzją, a jego wartość była zgodna z wartościami opublikowanymi w literaturze oraz podanymi przez producenta leku. Oznacza to, że u pacjentów krytycznie chorych, mimo zmian patofizjologicznych, wartość klirensu nie ulega znaczącej zmianie. Nie wykryto zależności indywidualnych parametrów farmakokinetycznych od cech pacjentów, a oszacowana zmienność międzyosobnicza i między okazjami dla klirensu była niewielka. Sugeruje to, że u pacjentów krytycznie chorych do uzyskania jednorodnej ekspozycji na lek zasadne jest stosowanie uniwersalnej dawki tygocykliny, a dobór dawki powinien opierać się na analizie wrażliwości patogenu powodującego zakażenie.

Farmakokinetyka kaspofunginy została opisana w populacji pacjentów krytycznie chorych z podejrzeniem inwazyjnej infekcji grzybiczej, których większość wymagała terapii pozaustrojowej. Żadna ze zmiennych towarzyszących nie została zidentyfikowana jako predyktor indywidualnych wartości parametrów farmakokinetycznych. Klirens i objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wykazały systematyczną zmianę w czasie, która nie została wyjaśniona przez inne zmienne towarzyszące. Zjawisko to opisane zostało przez trzy osobne wartości klirensu i objętości dystrybucji kompartmentu centralnego dla każdego podania dawki kaspofunginy, przy czym wartości obu parametrów wzrastały dla każdej kolejnej okazji. Otrzymane wyniki sugerują konieczność przeprowadzenia dalszych badań w kierunku niestacjonarności farmakokinetyki kaspofunginy, gdyż oszacowany wzrost wartości klirensu dla trzech kolejnych dawek skutkuje istotnym klinicznie zmniejszeniem ekspozycji na lek.

Modele populacyjne opracowane w ramach niniejszej pracy doktorskiej rozszerzają wiedzę o farmakokinetyce sufentanylu, tygocykliny i kaspofunginy. Symulacje oparte na stworzonych modelach mogą stanowić pomoc w procesie podejmowania decyzji o doborze dawkowania, co stanowi alternatywę dla obciążonego większym ryzykiem empirycznego doboru dawki.

ABSTRACT

Effective pharmacotherapy requires an appropriate dose of the drug which allows maximum efficacy of therapy while minimizing side effects. Difficulties in dose selection result from interindividual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Population modeling describes the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes in a specific patient population, taking into account the relationships in each patient and the differences in these relationships between patients. A part of the interindividual variation can be explained by patient characteristics (covariates). Understanding the relationship between covariates and model parameters allows dose selection based on the value of the covariate in a given patient.

Pharmacotherapy in anesthesiology and intensive care relies on repeated decision-making to protect, regulate and maintain the vital functions of the patient. Precise dosing is essential for effective anesthesia, as the onset time, duration and cessation of the effect are crucial for the safety of the surgery. Caring for critically ill patients requires extensive knowledge of possible changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, which can be caused by disturbances in the physiology of the body, multitude of medical procedures and polypharmacy.

The aim of the thesis was to develop population models for drugs used in anesthesiology and intensive care in special patient populations for which data from clinical trials are limited. The thesis describes population pharmacokinetics of sufentanil, an opioid analgesic, and two antimicrobial drugs, tigecycline and caspofungin.

The pharmacokinetics of sufentanil was described in a population of infants and children following epidural and intravenous administration. In this study, the absorption rate constant for sufentanil administered epidurally was determined for the first time in the literature. The obtained results suggest a slow systemic absorption of sufentanil from epidural space, as well as the possibility of flip-flop kinetics (absorption process slower than elimination). The presence of flip-flop kinetics results in a slower decline in plasma concentrations after the end of epidural administration compared to intravenous administration, which is essential for deciding on the safe discontinuation of mechanical ventilation. Metabolic clearance was shown to be dependent on body weight and age, which is important for sufentanil dose selection in pediatric population. Additionally, a group of patients with metabolic clearance values significantly different from the rest of the population was identified, which can be the basis for further studies.

The population model for the pharmacokinetics of high-dose of tigecycline was developed for patients with sepsis or septic shock. Apart from the interindividual variability of parameters, it was also possible to determine the variability of parameters within one patient during consecutive drug administrations (interoccasion variability). Tigecycline clearance was

estimated with good precision and its value was in line with the literature and the drug manufacturer. This implies that in critically ill patients, despite pathophysiological changes, the clearance value does not change significantly. There was no correlation between individual pharmacokinetic parameters and patient characteristics, and the estimated interindividual and interoccasion variability for clearance was low. This suggests that in critically ill patients a universal dose of tigecycline is sufficient to achieve homogeneous drug exposure, and that dose selection should be based on susceptibility of the pathogen causing the infection.

The pharmacokinetics of caspofungin was described in a population of critically ill patients with suspected invasive fungal infection, with the majority of patients requiring extracorporeal therapy. None of the patient characteristics was identified as predictor of individual pharmacokinetic parameter values. The clearance and volume of distribution of the central compartment showed systematic change over time, which was not explained by other covariates. This phenomenon was described by three separate values for the clearance and volume of distribution of the central compartment for each occasion of dose administration, with both parameters increasing on each subsequent occasion. The obtained results suggest the necessity to conduct further studies investigating the non-stationarity of caspofungin pharmacokinetics, as the estimated increase in the clearance value for three consecutive doses results in a clinically significant decrease in drug exposure.

Population models developed in this thesis extend the understanding of the pharmacokinetics of sufentanil, tigecycline and caspofungin. Simulations based on the developed models can aid decision-making process of dosage selection, which is an alternative to more risky empirical drug dosing.