**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**



**dr n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska**

**A U T O R E F E R A T**

**Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii**

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej**

**Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik**

**Poznań 2016**

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**



**dr n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska**

**A U T O R E F E R A T**

**Tytuł i cykl prac:**

**„Bezpieczeństwo stosowania leków w anestezji i intensywnej terapii dziecięcej. Wpływ odrębności fizjologicznych na farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD) wybranych hipnotyków i analgetyków”**, na podstawie cyklu 7 prac.

**Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii**

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej**

**Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik**

**Poznań 2016**

**dr n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska**

**1. Życiorys i przebieg pracy zawodowej**

Urodziłam się w Bydgoszczy w 1963 roku, gdzie ukończyłam Liceum Ogólnokształcące nr 5 im. Leona Kruczkowskiego. W 1982 roku rozpoczęłam studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Poznaniu, uzyskując dyplom lekarza 9 listopada 1988 roku. Po ukończeniu stażu podyplomowego w Zespole Opieki Zdrowotnej Nr 1   
w Bydgoszczy, podjęłam pracę w Szpitalu Wojewódzkim w Poznaniu w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Zespołami Leczenia Urazów Wielonarządowych   
i Leczenia Bólu oraz Stacją Dializ, kolejno na stanowisku młodszego asystenta, a następnie asystenta. Dnia 1 listopada 1994 roku rozpoczęłam pracę na Wydziale Nauk   
o Zdrowiu, w Klinice Intensywnej Opieki Medycznej i Leczenia Bólu, początkowo na stanowisku asystenta, a w latach 2001-2005 asystenta z doktoratem.

Egzamin specjalizacyjny pierwszego stopnia z anestezjologii i intensywnej terapii zdałam w 1993 roku, natomiast drugiego stopnia - z wyróżnieniem, w 1997 roku. Uzyskałam również tytuł specjalisty z medycyny ratunkowej w 2003 roku.

W dniu 13 czerwca 2001 roku, decyzją Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Poznaniu nadano mi tytuł naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Dynamika zmian interleukiny-6, TNF-α i kwasu mlekowego w okresie intensywnej terapii chorych z obrażeniami wielonarządowymi”.

Od dnia 1 października 2005 roku pracuję w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej, Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, w której od 1 stycznia 2006 roku powierzono mi obowiązki Kierownika Kliniki. Z dniem 01.04.2006 zostałam mianowana na stanowisko adiunkta, a od 01.04.2015 starszego wykładowcy w tej klinice.

**2.** **Wykaz posiadanych dyplomów i stopni naukowych**

2.1 Dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Poznaniu, Wydział Lekarski 09.11.1988

2.2 Dyplom I stopnia z anestezjologii i intensywnej terapii 25.10.1993

2.3 Dyplom specjalisty II stopnia z anestezjologii i intensywnej terapii 20.03.1997

2.4 Dyplom specjalisty w zakresie medycyny ratunkowej 07.03.2003

2.5 Stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie pracy „Dynamika zmian   
 interleukiny-6, TNFα, kwasu mlekowego w okresie intensywnej terapii chorych   
 z obrażeniami wielonarządowymi”, promotor Prof. Dr hab. med. Laura Wołowicka,   
 Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 13.06.2001

2.6 Dyplom ukończenia kursu F.E.E.A Foundation for European Education   
 in Anaesthesiology 1998 – 2000

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu**

3.1 Zespól Opieki Zdrowotnej Nr 1 w Bydgoszczy 01.12.1988 – 31.08.1990

3.2 Wojewódzki Szpital Zespolony w Poznaniu 01.09.1990 – 31.10.1994

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Zespołami Leczenia Urazów Wielonarządowych i Leczenia Bólu oraz Stacją Dializ

3.3 Akademia Medyczna w Poznaniu, Wydział Nauk o Zdrowiu, Klinika Intensywnej Opieki Medycznej i Leczenia Bólu 01.11.1994 – 30.09.2005

3.4 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej od 01.10.2005 do chwili obecnej

**4. Osiągnięcie naukowe i jego omówienie**

**4.1. Tytuł i cykl prac:**

**„Bezpieczeństwo stosowania leków w anestezji i intensywnej terapii dziecięcej. Wpływ odrębności fizjologicznych na farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD) wybranych hipnotyków i analgetyków”**, na podstawie cyklu 7 prac:

1. **Bartkowska-Śniatkowska A**, Bienert A, Wiczling P, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Warzybok J, Borsuk A, Tibboel D, Kaliszan R, Grześkowiak E. [Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105145) J Clin Pharmacol. 2015 Jun 23. doi: 10.1002/jcph.577. [Epub ahead of print]. PMID: 26105145  
   **Impact Factor: 2,555, Punktacja KBN/MEiN/MNiSW: 25**   
   *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, rekrutacji pacjentów, nadzorowaniu jego przebiegu, min. nad pobieraniem próbek krwi i przekazywaniu surowicy do oznaczeń, interpretacji wyników, pisaniu   
   manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*
2. **Bartkowska-Śniatkowska A**, Wiczling P, Juzwa-Sobieraj M, Kałużna E, Świątek-Kościelna B, Bienert A, Borsuk A, Tężyk A, Rosada-Kurasińska J, Januszkiewicz-Lewandowska D. The pharmacokinetics of midazolam and 1-OH-midazolam during oral premedication in paediatric patients. Journal of Medical Science 2016;85(2):73-82. Doi: http://doi.org/10.20883/jms.2016.112.

**Punktacja KBN/MEiN/MNiSW: 10**   
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, nadzorowaniu jego przebiegu, min. rekrutacją pacjentów, pobieraniem próbek krwi i przekazywaniu surowicy do oznaczeń, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku jako autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 85%.*

1. Wiczling P\*, **Bartkowska-Śniatkowska A\* (pierwszy równorzędny współautor)**, Szerkus O, Siluk D, Rosada-Kurasińska J, Warzybok J, Borsuk A, Kaliszan R, Frześkowiak E, Bienert A. The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2016 Jun; 43(3):315-324. Doi: 10.1007/s10928-016-9474-0 [Epub ahead of print]. 2016 May 24 PMID: 27221375

**Impact Factor: 1,808, Punktacja KBN/MEiN/MNiSW: 20**   
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, rekrutacji pacjentów, nadzorowaniu jego przebiegu, min. nad pobieraniem próbek krwi i przekazywaniu surowicy do oznaczeń, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku jako pierwszy równorzędny współautor i autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*

1. **Bartkowska-Śniatkowska A**, Bienert A, Wiczling P, Owczarek M, Rosada-Kurasińska J, Grześkowiak M, Matysiak J, Kokot ZJ, Kaliszan R, Grześkowiak E. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149986) Pharmacol Rep. 2014 Oct;66(5):821-9. Doi:10.1016/j.pharep. 2014.04.012. Epub 2014 May 10.PMID: 25149986

**Impact Factor: 1,928, Punktacja KBN/MEiN/MNiSW: 25**   
 *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem w ośrodku własnym i ośrodku bydgoskim, rekrutacji pacjentów, współuczestniczeniu w przeprowadzaniu badań na sali operacyjnej, współudziale w pobieraniu próbek krwi, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 80%.*

1. Bienert A, **Bartkowska-Śniatkowska A**, Wiczling P, Rosada-Kurasińska J, Grześkowiak M, Zaba C, Teżyk A, Sokołowska A, Kaliszan R, Grześkowiak E. [Assessing circadian rhythms during prolonged midazolam infusion in the pediatric intensive care unit (PICU) children.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563029) Pharmacol Rep. 2013;65(1):107-21. PMID: 23563029  
   **Impact Factor: 2,165, Punktacja KBN/MEiN/MNiSW: 25**   
   *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania wspólnie z P. dr hab. farm. Agnieszką Bienert, kierowaniu projektem w ośrodku własnym, bezpośrednim nadzorze nad przebiegiem badania, rekrutacji pacjentów, współudziale w pobieraniu próbek krwi, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*
2. **Alicja**[**Bartkowska-Śniatkowska**](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Bartkowska-%A6niatkowska+Alicja+), Jowita [Rosada-Kurasińska](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Rosada-Kurasi%F1ska+Jowita+), Marzena [Zielińska](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Zieli%F1ska+Marzena+), Małgorzata [Grześkowiak](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Grze%B6kowiak+Ma%B3gorzata+), Agnieszka [Bienert](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Bienert+Agnieszka+), Ian [Jenkins](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Jenkins+Ian+), Iwona [Ignyś](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Igny%B6+Iwona+). Procedural sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy in infants and children: how, with what, and by whom. [Anaesthesiol. Intensive Ther.](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=26&V_00=Anaesthesiol+Intensive+Ther+) 2014;46(2):109-1[10. doi: 5603/AIT.2014.021](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi)15.   
   **Punktacja KBN/MNiE/aMNiSW: 9***Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu założeń teoretycznych manuskryptu, zebraniu piśmiennictwa, przeprowadzeniu analizy, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 90%.*
3. **Bartkowska-Śniatkowska A**, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Bienert A. [Do we really know the pharmacodynamics of anaesthetics used in newborns, infants and children? A review of the experimental and clinical data on neurodegeneration.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858970) Anaesthesiol Intensive Ther. 2014;46(2):101-8. doi: 10.5603/AIT.2014.0020. Review. PMID: 24858970   
   **Punktacja KBN/MNiE/aMNiSW: 9***Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu założeń teoretycznych manuskryptu, zebraniu piśmiennictwa, przeprowadzeniu analizy, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 95%.*

**Sumaryczny Impact Factor** cyklu pracy według Journal Citation Reports wynosi **8.456** natomiast Punktacja **MNiSW: 123.000**, liczba cytowań **4**.

**4.2. Omówienie prac będących podstawą osiągnięcia naukowego.**

**4.2.1.WSTĘP – Podstawy teoretyczne**

**Bezpieczeństwo stosowania leków u dzieci**

Farmakoterapia u dzieci, zwłaszcza niemowląt i małych dzieci, powinna charakteryzować się skutecznością i jak największym bezpieczeństwem, pomimo że osiągnięcie tych dwóch parametrów jednocześnie wymaga spełnienia i przestrzegania odpowiednich, czasem rygorystycznych warunków. Jednym z nich jest dobór właściwego leku, drugim zastosowanie odpowiedniej dawki, a jeszcze innym wybór drogi podania, adekwatnej do wieku dziecka i choroby. Nie mniej ważna w praktyce pediatrycznej wydaje się być również postać zastosowanego leku, zdefiniowana jako nietoksyczna, pozbawiona alkoholu czy innych szkodliwych środków używanych jako zawiesiny czy substancje pomocnicze.   
 Niestety, zarówno w dziecięcej anestezji jak i intensywnej terapii, według raportów FDA (Food and Drug Agency) ponad 75% zarejestrowanych leków nadal nie posiada w swoich charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) opisów dotyczących niemowląt i dzieci (1,2). Większość z nich dedykowana jest dla pacjentów powyżej 2 r.ż., co sprawia, że niekiedy prawie 100% noworodków i niemowląt nie jest leczona zgodnie z opisem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL (”off-label therapy”). Przepisy regulujące badania rejestracyjne leków w populacji pediatrycznej są bardzo restrykcyjne i z tego powodu wiele z nich nie jest im poddawanych i nie posiada oficjalnych zaleceń dotyczących dawkowania w różnych grupach wiekowych, zwłaszcza w tych najmłodszych (3,4,5). Często jedynym źródłem informacji są artykuły naukowe, prezentujące przeprowadzone przez lekarzy i pielęgniarki badania kliniczne, zwłaszcza w odniesieniu do leków najnowszych, które nie przeszły stosownych badań przedklinicznych na populacji dziecięcej. Jest to jeden ze sposobów zwiększenia wiedzy i poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii u dzieci. Według Jenifer Bellis stosowanie praktyki „off-label” w anestezjologii czy intensywnej terapii może, i często wiąże się, z pojawieniem polekowych reakcji ubocznych, a wśród czynników ryzyka najistotniejszym jest wiek pacjenta, następnie rodzaj anestetyku, a dalej ilość tych leków stosowanych jednocześnie, zwłaszcza w trybie off-label (6). Wśród 1300 pacjentów, w średnim wieku 5 lat, wśród których niemowlęta i noworodki stanowiły aż 21%, analizie poddano ponad 10 tys. leków. Autorzy stwierdzili, że fentanyl podany niezgodnie ze wskazaniem był przyczyną aż 136 reakcji ubocznych, a z kolei morfina zastosowana poza zalecanymi kryteriami wieku lub masy ciała dziecka, wywołała do 190 polekowych reakcji ubocznych.   
 Stosowanie leków u dzieci, w porównaniu do dorosłych, różni się zasadniczo, choćby   
z najbardziej oczywistego powodu, jakim jest dawkowanie oparte o przeliczenie na masę ciała (m.c.) lub jego powierzchnię, często z jednoczesnym uwzględnieniem wieku dziecka. Wiek (a dokładniej związana z nim masa ciała) jest istotnym kryterium, który determinuje różnice farmakokinetyczne (PK) we wszystkich etapach tj.: absorbcji, dystrybucji, metabolizmie i eliminacji substancji leczniczej. Proste przeliczenie dawki dla dziecka poprzez zastosowanie zasady proporcjonalności dawki osoby dorosłej jest niemożliwe, co w praktyce oznacza, że dziecku o m.c. 7 kg nie wolno podać 1/10 dawki należnej osobie dorosłej   
o m.c. 70 kg.   
 Dzieci narażone są na występowanie polekowych reakcji ubocznych (ADR-Adverse Drug Reaction) podobnie do dorosłych, jednak ryzyko określa się na dużo większe ze względu na odmienności i różnice farmakokinetyczne (PK) oraz farmakodynamiczne (PD), manifestujące się przede wszystkim niekorzystnym i niebezpiecznym wpływem na wzrost i rozwój młodego organizmu, poszczególnych jego tkanek i narządów (7,8,9). Wystąpieniu objawów niepożądanych może sprzyjać jednoczasowa terapia wielolekowa, jak ma to miejsce podczas intensywnej terapii. Znana jest niezwykła, choć na szczęście rzadka u dzieci, reakcja uboczna po zastosowaniu leków stosowanych do znieczulenia ogólnego i miejscowego, objawiająca się sinicą z powodu obecności methemoglobiny, przyczyną której jest reakcja utleniania jonu żelazawego do żelazowego pod wpływem zastosowanych leków (10,11,12). Innym przykładem może być żółtaczka jąder podkorowych mózgu (kernicterus) jako efekt uboczny zastosowania ceftriaksonu (13,14). Jej ryzyko wzrasta wprawdzie istotnie, gdy lek stosowany jest u noworodków, zwłaszcza przedwcześnie urodzonych, nie mniej może być przyczyną groźnej encefalopatii bilirubinowej również u chorych w innym wieku. Z kolei po podaniu imipenemu może pojawić się u noworodków hematuria (15). Powyższe i wiele innych reakcji ubocznych należy zawsze mieć na uwadze podczas stosowania leków w populacji pediatrycznej, a szczególnie u dzieci poddawanych znieczuleniu lub leczonych w oddziałach intensywnej terapii, u których ryzyko działań niepożądanych wzrasta wielokrotnie ze względu na współtowarzyszące zmiany patofizjologiczne, mniej lub bardziej zagrażające ich zdrowiu lub życiu.

**Odmienności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne u dzieci – podstawy teoretyczne**

Baza danych zaczerpniętych z literatury medycznej stanowi główne źródło informacji opisujących różnice fizjologiczne między populacją dzieci i dorosłych oraz ich wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo podczas stosowania leków (16). Początek ważnych badań klinicznych przypadł na lata 90-te ubiegłego wieku, co zaowocowało wzrostem zainteresowania i kontynuacją prac badawczych do dnia dzisiejszego (2). Jednakże liczba doniesień literaturowych porównujących dane uzyskane bezpośrednio w badaniach pediatrycznych i dorosłych w odniesieniu do tych samych leków, wciąż nie jest imponująca. Farmakokinetyka (PK) opisuje losy leku w organizmie, obejmując cztery podstawowe etapy: wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację. Określenie zmian stężeń leków w czasie w próbkach biologicznych uzyskanych od pacjentów (surowica, mocz, płyny ustrojowe), określa się jako farmakokinetykę kliniczną. Ta dziedzina farmakologii klinicznej ma ogromne znaczenie dla lekarzy ze względu na wykorzystanie jej w celu udoskonalenia już stosowanego schematu dawkowania, dostosowania go do różnych grup chorych czy ustalenia nowych wskazań, jak również wprowadzenia nowego bezpiecznego leku do codziennej praktyki medycznej (17,18,19). Dla chorych bardziej istotnym kryterium terapii lekowej jest określenie skutków i czasu działania substancji leczniczej niż uzyskanie informacji dotyczących jej stężenia czy klirensu. Te i inne podobne zależności przedstawia z kolei farmakodynamika (PD). Ryzyko odmiennych reakcji dynamicznych ustroju, podobnie do odpowiedzi kinetycznych, determinują różne czynniki, wśród których jednym z najważniejszych w praktyce pediatrycznej jest odmienna wrażliwość receptorów w gwałtownie rozwijających się komórkach i tkankach niemowląt i dzieci w odpowiedzi na zastosowany lek (20,21). Idealnym rozwiązaniem, pozwalającym na ustalenie prawidłowego dawkowania substancji leczniczej i tym samym uniknięcia działań niepożądanych, jest wspólna analiza danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (PK/PD) określana jako modelowanie PKPD (17,22). Takie postępowanie jest szczególnie ważne, gdy konieczne jest ustalenie indywidualnego dawkowania dla chorych, zaklasyfikowanych do konkretnej grupy ze względu na rozpoznanie, np. wstrząs septyczny, ostrą niewydolność nerek i konieczność leczeniu nerkozastępczego czy ze względu na wiek i masę ciała oraz stopień dojrzałości organizmu (23,24).   
Wchłanianie. Wszystkie czynniki istotne dla wchłaniania leków (wydzielanie soku żołądkowego, opróżnianie żołądka, tworzenie soli żółciowych, długość i powierzchnia wchłaniania czy ruchomość jelit) wykazują wartości zdecydowanie niższe u najmłodszych pacjentów, co zmniejsza istotnie ich biodostępność. Podanie leków inną drogą niż pokarmowa może być również zaburzone ze względu na postać chemiczną substancji lub różnice we wchłanianiu z miejsca podania, a także chorobowe zmiany patofizjologiczne   
np. redystrybucja krwi w nagłych i ciężkich zaburzeniach krążenia. Przezskórne wchłanianie leków u noworodków i niemowląt jest znacząco wyższe ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do jego masy oraz cienką warstwę rogową naskórka. Z kolei wchłanianie drogą płucną wykazuje mniejsze różnice fizjologiczne gdy porównujemy dzieci i dorosłych, a jedynym istotnie ważnym kryterium jest raczej rodzaj i skuteczność zastosowanej techniki podaży leku tą drogą niż inne czynniki (25).   
Dystrybucja. Objętość dystrybucji (Vd) wykazuje duże zróżnicowanie przez cały okres dzieciństwa, kiedy to dynamicznym zmianom ulegają objętości poszczególnych kompartmentów, głównie przestrzeni pozakomórkowej i całkowitej wody w organizmie. Wyższe dawki (w przeliczeniu na kg m.c.) leków rozpuszczalnych w wodzie należy stosować u noworodków i niemowląt, u których aż 70% masy ciała stanowi właśnie ten składnik. Z kolei u dzieci starszych, chcąc uniknąć działania toksycznego, należy obniżyć dawki ze względu na mniejszy procentowy udział wody (61,2-64,0%). Dodatkowo, na ostateczny efekt kliniczny wpływa także stopień ukrwienia narządów i tkanek efektorowych, wrażliwość receptorów, jak również stopień wiązania z białkami, głównie albuminami, ale też   
alfa1-glikoproteinami czy lipoproteinami. W okresie niemowlęcym stężenia ich są znacznie niższe, a wartości zbliżone do dorosłych możliwe do osiągnięcia w 11-12 m.ż., co znacznie zwiększa frakcję wolnego leku (25). Należy również pamiętać o współzawodnictwie innych substancji np. bilirubiny o kompetycyjne wiązanie z albuminami lub odwrotnie wypieranie jej z tych wiązań poprzez zmianę struktury cząsteczki (np. ceftriakson) (14).   
Metabolizm i eliminacja. Stopień metabolizmu wątrobowego leków u dzieci nie zależy od ich wieku, ale od rodzaju i dojrzałości enzymów uczestniczących w procesach metabolicznych.   
U noworodków i niemowląt do 2 m.ż. układy te nie są w pełni wykształcone i dlatego reakcje I rzędu (utlenianie, redukcja i hydroliza) i II rzędu (sprzęganie z kw. glukuronowym, siarkowym, hydroksylacja, metylacja i acetylacja) przebiegają wolniej (25). Aktywność enzymów cytochromu P-450 (CYP450) i jego izoenzymów: CYP3A4 (midazolam), CYP1A2 (kofeina, klozapina), CYP2B6 (propofol) oraz CYP2C9 (NLPZ) jest wyższa u dzieci (≥ 2 m.ż) niż u dorosłych, wymuszając zwiększenie dawek leków metabolizowanych tą drogą   
(w przeliczeniu na kg masy ciała) (26). Z kolei aktywność enzymów CYP2C19   
(PPI, diazepam, fenobarbital), CYP2D6 (beta-blokery, kodeina, tramadol), CYP2A6 (deksmedetomidyna - ale też CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C19), N-Acetylo-transferazy, UDP-glukurylotransferazy jest podobna i pozwala na stosowanie schematu dawkowania jak u dorosłych. Grupa enzymów CYP2E1 (halotan, sewofluran, paracetamol), wykazuje niższą aktywność u niemowląt poniżej 90 dnia życia i jeszcze niższą u noworodków, co zmniejsza klirens jej substratów (27,28,29). Aktywność wątrobowych szlaków enzymatycznych zależy także od płci (osobniki męskie szybciej metabolizują leki) i właściwości genetycznych, a dokładniej od polimorfizmu genetycznego, warunkującego różną ekspresję genów i tym samym różny efekt kliniczny. Hamowanie lub pobudzanie metabolizmu, w którym pośredniczą cytochromy P450 może ulegać zmianom w wyniku interakcji pomiędzy różnymi lekami, powodując nasilenie lub osłabienie zamierzonego efektu. Czynnikiem istotnym dla krytycznie chorego dziecka jest natomiast stopień zaawansowania zaburzeń ogólnoustrojowych, zawsze większy przy współistnieniu wad wrodzonych czy innych chorób współistniejących (30). Całkowicie odmienną grupę stanowią także wcześniaki i noworodki, u których dominują alternatywne szlaki metaboliczne, obejmujące metylację czy sprzęganie z siarczanami (paracetamol).   
 Leki lub ich metabolity wydalane są głównie z żółcią lub moczem. Ta ostatnia droga eliminacji zależy od nerkowego przepływu krwi, przesączania kłębkowego, wydzielania kanalikowego i wiązania z białkami. Wszystkie te czynniki charakteryzują się różnego stopnia niedoskonałościami w pierwszych dwóch latach życia. W momencie narodzin przepływ nerkowy jest niski i wynosi 12 ml/min., osiągając wartości zbliżone do dorosłych pod koniec pierwszego roku życia (140 ml/min.). Podobnie przesączanie kłębuszkowe wzrasta od pierwszego dnia życia z wartości 2-4 ml/min. do 8-20 ml/min. po 2-3 dniach, osiągając ostatecznie wartości końcowe 120 ml/min. w 3-5 miesiącu życia (25). Omówione powyżej czynniki odgrywają istotny wpływ na ustalenie właściwego dawkowania leków u dzieci, które powinno być funkcją wieku i masy ciała lub obydwu tych parametrów jednocześnie. Takie założenie nie okazało się niestety idealne, gdyż nawet w populacji pacjentów w podobnym wieku czy o takiej samej masie ciała, zapotrzebowanie na leki może różnić się zasadniczo ze względu na inny stopień dojrzałości organizmu, determinujący różnice w absorbcji, dystrybucji czy metabolizmie i eliminacji leków. W praktyce dawkowanie powinno opierać się raczej na stężeniach leku w surowicy, chociaż nie jest ono jednoznaczne z określeniem stężenia substancji aktywnej w miejscu efektorowym (31). Z kolei określenie ryzyka działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych środków powinno uwzględniać przede wszystkim różnice PKPD pomiędzy populacją dziecięcą i dorosłą.

**Omówienie wybranych parametrów PKPD poddanych analizie w publikacjach wchodzących w skład pracy habilitacyjnej**

Podstawowe parametry farmakokinetyczne obejmują objętość dystrybucji (Vd), klirens (C) i czas półtrwania (t1/2), zależny od kontekstu okres półtrwania (CSHT) i zależny od kontekstu okres zanikania działania (CSDT) (19).

\* Objętość dystrybucji (Vd) określa stosunek ilości substancji leczniczej dostępnej w organizmie do jej stężenia osoczowego, pozwalając opisać stopień umiejscowienia leku w organizmie oraz ustalić dawkę początkową i dalej indywidualizację dawkowania. Ogólnie wiadomo, że dzieci wykazują tendencję do posiadania wyższej objętości dystrybucji, ale w żadnej grupie wiekowej nie stwierdza się istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z dorosłymi (p>0,05). Pomimo to, większa Vd może wpływać na wydłużenie czasu eliminacji leku, chociaż nie zawsze te dwie wartości zależą od siebie proporcjonalnie, a to stanowi dowód, że inny czynnik, taki jak na przykład niedojrzałość układów enzymatycznych CYP, może odgrywać większą rolę w wydłużeniu czasu półtrwania (t1/2)niż większa objętość dystrybucji. Jednostką dla Vd bezwzględnej jest l (litr), dla względnej l/kg. Gdy objętość dystrybucji dla danego leku przekracza objętość krwi oznacza to jego przenikanie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ECF-Extracellular Fluid), jeżeli jest jeszcze większa to substancja dyfunduje do wnętrza komórek (ICF-Intracellular Fluid).

\* Klirens (C) określa oczyszczanie krwi z substancji leczniczej w jednostce czasu i prezentuje zależność odwrotnie proporcjonalną do t1/2. Dane literaturowe oparte o analizę 27 leków wykazały, że w porównaniu do dorosłych pacjentów, klirens u noworodków jest 1,5-2 razy mniejszy, u niemowląt w 1-2 m.ż - 1,3 razy mniejszy, po czym wzrasta, osiągając maksymalny wzrost o 1,7 u dzieci między 6 m.ż. a 2 r.ż. U nastolatków po 12 r.ż. wartości klirensu są podobne do tych obserwowanych u dorosłych.

\* Czas półtrwania (t1/2) to okres, w którym stężenie substancji leczniczej we krwi zmniejsza się o połowę w porównaniu z wartością wyjściową. Jak pokazują wyniki obserwacji klinicznych parametr ten u wcześniaków jest 4-krotnie dłuższy niż u dorosłych, z tendencją spadkową w pierwszych dwóch miesiącach życia i maksymalnie krótkim czasie między 6 miesiącem a 2 rokiem życia. Podobnie do klirensu, wartości czasu półtrwania zbliżone do dorosłych obserwuje się po 12 r.ż. Jednakże określenie czasu półtrwania wymaga uwzględnienia aktywności enzymów CYP1A2 czy CYP3A dla leków metabolizowanych tą drogą (choć i ono może różnić się zacznie ze względu na różną strukturę chemiczną leku i indywidulany metabolizm); oceny przepływu nerkowego dla substancji wydalanych z moczem, czy wreszcie określenia współczynnika ekstrakcji wątrobowej, który u dzieci po 2 m.ż. nie różni się od wartości osiąganych u dorosłych, zarówno dla leków o wysokim - „high clearance chemicals” jak i niskim stopniu ekstrakcji „low clearance chemicals”.

\* Zależny od kontekstu okres półtrwania (CSHT - Context-Sensitive Half Time) jest ważnym parametrem kinetycznym, zwłaszcza podczas stosowania wlewów leków czy to w intensywnej terapii, czy podczas wielogodzinnych operacji, określającym czas, po którym stężenie leku w surowicy krwi po długotrwałym wlewie obniży się o połowę. Zależy on od czasu trwania wlewu.

\* Zależny od kontekstu okres zanikania działania (CSDT - Context-Sensitive Decrement Time) to z kolei czas, w którym następuje „oczyszczenie” miejsca efektorowego z leku np. w 75% (CS75DT). W praktyce to on wyznacza rzeczywiste działanie leku w organizmie, a ściślej w miejscu docelowym (efektorowym), stanowiąc ważne kryterium w ocenie efektu działania leku.

**4.2.2 OMÓWIENIE PRAC**

**Najważniejsze aspekty merytoryczne badań przeprowadzonych w ramach rozprawy habilitacyjnej z uwzględnieniem oryginalnego wkładu:**

Badania wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej wnoszą nową wiedzę z zakresu zagadnień związanych ze stosowaniem leków hipnotycznych i analgetycznych   
u niemowląt i dzieci poddawanych znieczuleniu ogólnemu lub leczonych w oddziale intensywnej terapii, ze szczególnym uwzględnieniem anestezji i sedacji. Istotnym aspektem tych prac jest analiza allometryczna wybranych parametrów farmakokinetycznych (PK)   
i farmakodynamicznych (PD) w różnych grupach wiekowych pacjentów, umożliwiająca zweryfikowanie i zindywidualizowanie już wcześniej ustalonego dawkowania tych leków u dzieci. Celem zaplanowanej farmakoterapii powinno być zawsze osiągnięcie zamierzonego efektu terapeutycznego przy jednoczesnym dążeniu do zminimalizowania działań niepożądanych. Ustalenie efektywnego i jednocześnie bezpiecznego dawkowania z uwzględnieniem różnych czynników takich jak wiek, masa ciała, stopień dojrzałości organizmu, choroby współistniejące czy aktualne zaburzenia, nie jest łatwe w anestezji i intensywnej terapii dziecięcej ze względu na dużą różnorodność populacyjną a także wysoką zmienność osobniczą pacjentów. Celem przedstawionych prac jest analiza czynników wpływających na zależności pomiędzy specyficznymi właściwościami fizjologicznymi pacjentów a wybranymi parametrami farmakologicznymi.

Współczesną anestezjologię i intensywną terapię, niezależnie czy pacjentem jest noworodek, niemowlę, dziecko czy dorosły, trudno wyobrazić sobie bez szeroko rozumianej farmakoterapii, opartej na stosowaniu leków hipnotycznych, analgetycznych, zwiotczających mięśnie, antybiotyków i wielu innych. Podstawą do założeń przeprowadzonych badań wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, jest zrozumienie mechanizmów regulujących snem fizjologicznym, anestetycznym i sedacją w świetle najnowszych doniesień naukowych, które autorka przedstawiła w artykule opublikowanym w czasopiśmie „Anestezjologia i Intensywna Terapia”(*Bartkowska-Śniatkowska A et al. Do we really know the pharmacodynamics of anaesthetics used in newborns, infants and children? A review of the experimental and clinical data on neurodegeneration, Anaesthesiol Intensive Ther. 2014*) (32). Istotnym bowiem zagadnieniem nurtującym współcześnie anestezjologów znieczulających dzieci, zwłaszcza najmłodsze, od chwili urodzenia do 3-4 roku życia, jest ocena wpływu leków stosowanych podczas znieczulenia czy sedacji na rozwijający się mózg dziecka, w kontekście szeroko rozumianego bezpieczeństwa. Wcześniejsze badania eksperymentalne zapoczątkowały w ostatniej dekadzie zainteresowanie **problemem ryzyka działania neurotoksycznego, związanego z aktywacją receptorów GABA i NMDA, dla których ligandami pozostaje niestety większość powszechnie stosowanych leków hipnotycznych i anestetycznych (midazolam, propofol, ketamine, wziewne leki jak sewofluran czy desfluran itp.) (33,34). Choć problem ten nadal pozostaje kontrowersyjny, to jednak poszukuje się intensywnie substancji o innym mechanizmie działania, zapewniających sen, niepamięć czy zniesienie lęku przy równoczesnym zminimalizowaniu niekorzystnych efektów ubocznych, zwłaszcza dotyczących odległych zaburzeń poznawczych (kognitywnych), trudności edukacyjnych i nieprawidłowości w rozwoju emocjonalno-intelektualnym kilku- czy kilunastoletnich dzieci i młodzieży. Leki z grupy agonistów receptorów alfa-2, takie jak klonidyna (Klo) i deksmedetomidyna (Dex) nie dość, że posiadają takie cechy, to jeszcze dodatkowo wykazują najprawdopodobniej działanie neuroprotekcyjne, co ma niezwykłe znaczenie u tych przedstawicieli populacji pediatrycznej, którzy poddawani są długotrwałej sedacji w OITD lub wielokrotnym znieczuleniom i operacjom (35,36,37). Zagadnienia te zainicjowały zainteresowanie i dały początek pilotażowemu badaniu przeprowadzonemu przez zespół pod kierownictwem autorki rozprawy, w latach 2014-2015, w celu “***Oceny odmienności farmakokinetyki i farmakodynamiki deksmedetomidyny stosowanej podczas sedacji pacjentów populacji pediatrycznej w oddziale intensywnej terapii*”. Ta nowatorska w swoim założeniu analiza możliwa była dzięki wspólnemu przedsięwzięciu i międzyośrodkowej współpracy, która wymagała na początku opracowania odpowiedniej metody diagnostycznej (LC-MS/MS) dla tego leku tj. deksmedetomidyny, dotychczas niedostępnej w Polsce (Siluk D et al. *LC-MS/MS method debelopment for pharmacokinetic study of dexmedetomidine in pediatric patients*, PBA, 2015; Szerkus O i wsp. *Optymalizacja metody oznaczania deksmedetomidyny w osoczu ludzkim za pomocą techniki LC-ESI-MS/MS*) (38). W drugim etapie zaplanowano pierwsze w Polsce badanie właściwości PKPD deksmedetomidyny u pacjentów populacji pediatrycznej, poddanych intensywnej terapii, którego wyniki przedstawiono w artykule opublikowanym w 2016 r. w *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Wiczling P\*, Bartkowska-Śniatkowska A\* (pierwszy równorzędny współautor),* „*The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long­term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors”*(39).Celem badań była ocena farmakokinetyki deksmedetomidyny, stosowanej podczas przedłużonej sedacji u pacjentów w oddziale intensywnej terapii i porównanie uzyskanych wyników z dostępnymi danymi literaturowymi. Do badań włączono   
38 pacjentów, u których zmierzono stężenia deksmedetomidyny w dwóch interwałach czasowych (okazjach): pierwszym, od 0 do 24 h po rozpoczęciu wlewu oraz drugim, od 0 do 8 h po zakończeniu ciągłej infuzji leku. Łącznie pobrano 470 próbek krwi. Średni czas trwania wlewu deksmedetomidyny wynosił 97,3 godziny (45,0 - 292,2), z zaplanowaną dawką początkową 0,8 ug/kg/godz. Następnie, zgodnie z algorytmem, szybkość wlewu dostosowywano do głębokości sedacji, zwiększając lub zmniejszając przepływ leku o 0,2 ug/kg/godz (max 1,4) celem uzyskania 7-14 punktów wg skali Cooke’a u chorych wymagających wentylacji mechanicznej. Po podjęciu decyzji o wybudzeniu pacjenta, również stopniowo, zmniejszano szybkość wlewu leku, tak aby poziom sedacji wzrósł ponad   
17 punktów. Analiza uzyskanych danych została oparta o wnioskowanie Bayesowskie z wykorzystaniem informacji a’priori zaczerpniętej z literaturowo dostępnych badań nad tym lekiem (4 badania, 95 dzieci, parametry PK deksmedetomidyny) (40,41), ze względu na małą liczebność badanej grupy, z dodatkowo dużą rozpiętością zarówno wieku (1,4 – 188,6 miesiąc życia) jak i masy ciała badanych pacjentów (4,7 – 60,0 kg), a także ze względu na obserwacyjny charakter badania i wynikające z niego ograniczenia. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu programu WINBUGS z algorytmem opartym o markowowskie metody Monte Carlo. Do opisania zmierzonych stężeń użyto model dwukompartmentowy ze skalowaniem allometrycznym i dojrzewaniem klirensu. Dodatkowo w celu poprawnego opisu danych konieczne było użycie parametrów farmakokinetycznych zależnych od czasu (różniących się między okazjami).   
 Stwierdzono,  ze stuprocentowym prawdopodobieństwem (100%), że objętość dystrybucji była 1,5-krotnie większa podczas drugiej okazji tj. w pierwszych 8 godzinach po zakończeniu wlewu Dex. Podobnie klirens leku wzrastał 1,3-krotnie zgodnie z prawdopodobieństwem ocenionym na 62%.  Podobne wyniki uzyskał Lirola w populacji pacjentów dorosłych, tłumacząc ten wzrost poprawą ogólnego stanu fizjologicznego chorych, stabilizacją układu krążenia i tym samym zwiększeniem przepływu wątrobowego (42).

Trzeba jednak wspomnieć o dość dużych zmiennościach osobniczych (Inter-individual variability - IIV) w badanej populacji, w zakresie klirensu systemowego (Cl) i dystrybucyjnego (Q), objętości dystrybucji kompartmenu centralnego (V1) i obwodowego (V2), które w prezentowanej pracy wyniosły odpowiednio 56% dla Cl, 83% dla Q, 152% dla V1 i 68% dla V2, z jednoczesną silną korelacją (0,7) pomiędzy Q i V1. Takie indywidualne zmienności PKPD są często obserwowane w odniesieniu do populacji dziecięcej, potwierdzając trudności w ustaleniu idealnego dawkowania leków (43). Warto wspomnieć, że pomimo wcześniejszych założeń a’priori, ani wiek ani masa ciała nie wykazały w tym badaniu istotnych korelacji z wartościami parametrów farmakokinetycznych. Pozwala to przypuszczać, że przeniesienie modelu dawkowania z populacji pacjentów dorosłych na dzieci wydaje się możliwe i uzasadnione.

Wyniki tej pracy pokazują także przydatność modelowania Bayesowskiego wykorzystującego informację a’priori w zakresie analizy danych farmakokinetycznych, szczególnie w kontekście porównania zebranych danych z istniejącym stanem wiedzy na temat dawkowania wybranego leku. Wnioskowanie Bayesowskie, użyte w tej pracy, wykorzystuje przede wszystkim informacje a’priori (tzn. pochodzące z innych doświadczeń lub naszej wiedzy o problemie) oraz pozwala wyliczyć rozkład a’posteriori parametrów modelu, wyliczając wszystkie kombinacje parametrów modelu, które są zgodne z rozkładem a’priori i zebranymi danymi. Ma to o tyle istotne znaczenie, że dotychczas i przez większość autorów dane farmakokinetyczne są analizowane klasycznie w izolacji od innych danych oraz wyznaczane są najbardziej prawdopodobne wartości parametrów modelu a nie cały ich rozkład.

W pracy tej pokazano również, że klirens deksmedetomidyny zmienia się w czasie trwania jej ciągłego wlewu, co może mieć bezpośrednie przełożenie na korektę dawkowania tego leku u krytycznie chorych pacjentów, przebywających długo w oddziałach intensywnej terapii i wymagających przedłużonych wlewów leków sedacyjnych.

Badanie to stanowi kontynuację badań zaprezentowanych w dalszej części rozprawy habilitacyjnej, a dodatkowo stanowi wstęp do rozpoczętego w styczniu 2016 roku prospektywnego badania randomizowanego, porównującego klonidynę i deksmedetomidynę stosowanych we wlewach ciągłych u niemowląt i dzieci, wymagających sedacji w oddziale intensywnej terapii, oczywiście z uwzględnieniem wyników i spostrzeżeń uzyskanych podczas pierwszego badania. Ten projekt realizowany jest także we współpracy międzynarodowej z zespołem kierowanym przez Prof. Dicka Tibboela z Erasmus MC Sophia Children Hospital z Rotterdamu, jak również wspomnianymi powyżej katedrami farmakologicznymi z Poznania i Gdańska, reprezentowanymi przez dr hab. farm Agnieszkę Bienert i dr hab. farm Pawła Wiczlinga.

W kolejnej pracy cyklu habilitacyjnego poruszono zagadnienie znieczulenie ogólnego, które składa się z triady obejmującej głęboki sen i utratę świadomości, zniesienie bólu i zwiotczenie mięśni. Spośród tych wszystkich elementów, najtrudniejszym i najmniej wyjaśnionym w aspekcie farmakodynamicznym, jest mechanizm odwracalnego zniesienia świadomości. Badania nad mechanizmami snu wywołanego lekami nasennymi i anestetycznymi zajęły kilkadziesiąt lat i mimo wprowadzenia wielu metod diagnostycznych, nadal nie są w pełni zrozumiałe. Najważniejszym założeniem znieczulenia ogólnego czy sedacji, w aspekcie bezpieczeństwa pacjenta, pozostaje całkowita jego odwracalność, co oznacza, że stosowane leki nie wywierają trwałego wpływu na mózg człowieka. Niestety, jak wspomniano wcześniej, założenie to uległo zmianie w ostatnich latach, kiedy w badaniach na zwierzętach udowodniono bezpośredni wpływ uszkadzający tych leków na niedojrzały ośrodkowy układ nerwowy u najmłodszych osobników. Proces dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) trwa u człowieka przez całe lata, choć największa jego aktywność przypada na okres płodowy i pierwsze dwa-cztery lata życia dziecka, co determinują niezwykle aktywne procesy neurogenezy, synaptogenezy i mielinizacji. Uszkodzenie lub zaburzenie funkcji mózgu w tym okresie życia np. pod wpływem leków hipnotycznych czy anestetycznych, może prowadzić do zaburzeń emocjonalnych, poznawczych (kognitywnych) i obniżenia zdolności uczenia się. Proces neurotoksyczności może być, i prawdopodobnie jest, spowodowany działaniem hipnotyków i anestetyków poprzez dwa główne receptory: kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i N-metylo-D-asparaginowy (NMDA), które to receptory są miejscem działania większości tych leków. Zatem można założyć, że oczekiwanemu efektowi farmakodynamicznemu (PD) w postaci zniesienia świadomości podczas znieczulenia ogólnego mogą towarzyszyć niekorzystne działania neurodegeneracyjne prowadzące do apoptozy, defragmentacji DNA i w konsekwencji nawet śmierci niektórych komórek OUN. Wyniki badań eksperymentalnych z ostatnich dziesięciu lat wykazują związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy środkami stosowanymi podczas znieczulenia ogólnego a prawdopodobnym działaniem uszkadzającym OUN i zaburzeniami jego funkcji w rozwoju badanych zwierząt. Przeniesienie tych wyników bezpośrednio na ludzi wymaga jednak dużej ostrożności ze względu na oczywiste różnice anatomiczno-fizjologiczne, jak również budzące wiele kontrowersji, zastosowane w nich metody badawcze (bardzo duże stężenia środków, długi czas ekspozycji, łączenie wielu anestetyków). Nie mniej, przeprowadzono już wiele klinicznych badań retrospektywnych (44,45,46,47,48), jak również zaplanowano kolejne badania prospektywne – PANDA (PaediatricAnaesthesiaNeuroDevelopment Assessment), MASK (Mayo Safety in Kids) i GAS (General Anaesthesia/Spinal Study), których wyniki zostaną wkrótce opublikowane. Póki co, należy rozszerzać tę wiedzę wśród lekarzy, pielęgniarek, pacjentów i ich rodziców i wdrażać odpowiednie zasady i strategie sugerujące odroczenie znieczulenia i operacji u najmniejszych pacjentów, a u tych, u których jest ono konieczne, przeprowadzenie ich szybko i sprawnie, z jednoczesnym unikaniem stosowania różnych leków anestetycznych o tym samym potencjale neurotoksycznym, a także zwiększeniem udziału znieczulenia regionalnego w tej grupy wiekowej pacjentów.   
 Znieczulenie ogólne wziewne sewofluranem (VIMA - Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia) uważane jest za metodę z wyboru w anestezji pediatrycznej, którego kluczową zaletę w kontekście bezpieczeństwa pacjenta, stanowi możliwość monitorowania stężenia leku wziewnego (Etsevo - end-expired sevoflurane concentration, MAC – Minimal Alveolar Concentration). Doniesienia naukowe ostatnich lat wskazują jednak, że znieczulenie całkowicie dożylne (TIVA – Total Intravenous Anaesthesia) z zastosowaniem propofolu, może stanowić równie korzystną metodę postępowania anestezjologicznego nie tylko dla dorosłych, ale też dla dzieci. Wykazano między innymi, że podobnie jak u osób dorosłych, TIVA wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka pooperacyjnych nudności i wymiotów oraz epizodów pobudzenia, opisywanych jakże często u dzieci poddanych metodzie wziewnej. Rozpowszechnienie ciągłego znieczulenia propofolem w pediatrii wymaga jednak badań nad optymalizacją dawkowania tego leku w tej populacji pacjentów, gdyż przeniesienie schematów dawkowania od dorosłych, w doróżnieniu od deksmedetomidyny, jest niemożliwe. Przedmiotem pracy opublikowanej w 2014 roku *(Bartkowska-Śniatkowska et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries*. *Pharmacol Rep. 2014)* była analiza zależności farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) u dzieci poddanych znieczuleniu metodą TIVA z zastosowaniem propofolu (49). Wartość i wyjątkowość tej pracy podkreśla fakt, iż w odróżnieniu od wyników przedstawionych wcześniej przez Rigouzzo oraz Chidambaran wzorowanych na schemacie Kataria, efekt farmakodynamiczny w postaci głębokości znieczulenia monitorowanej poprzez BIS (Bispectral Index), porównano z rzeczywistymi stężenia propofolu, zmierzonymi w surowicy pacjentów a nie ich przewidywanymi wartościami (50,51,52). Do badania włączono 18 dzieci w różnym wieku od 1,7 do 16 r.ż., ASA I-III, zakwalifikowanych do znieczulenia ogólnego, podzielonych na trzy grupy wiekowe (1-5, 6-12 i >12 r.ż.), u których po uzyskaniu zgody od rodziców i spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia i wyłączenia pobrano 9 próbek krwi celem oznaczeń parametrów PK dla propofolu. Dla porównania, w badaniu Rigouzzo uczestniczyło  
16 starszych dzieci w średnim wieku 9 lat, najmłodszy miał ukończone 6, a u Chidambaran 20 pacjentów między 13 a 18 r.ż., z rozpoznaną współistniejącą chorobliwą otyłością (50,51). Wiek badanych ma o tyle istotne znaczenie, że kinetyka propofolu ulega dynamicznym fluktuacjom wraz z jego zmianami, a jeśli nawet uwzględni się ten czynniki, to i tak dzieci z tej samej grupy wiekowej mogą wykazywać duże różnice indywidualne, zwłaszcza gdy porównujemy niemowlęta i małe dzieci z grupą nastolatków. Model Kataria (1994) dedykowany dla metody TIVA, nazwany tak od jego twórcy, uznany został za wzorcowy, choć opracowano go w oparciu o analizę danych uzyskanych od 53 zdrowych dzieci w wieku 3-11 lat. Poza tym przedstawiał jedynie parametry PK propofolu oszacowane za pomocą trzech różnych metod (standard two-stage, naive pooled-data i nonlinear mixed-effects modelling - NONMEM), co zresztą nie raz zostało poddane krytyce. Nie mniej autorka tej rozprawy i wsp., uzyskane w badaniu własnym wartości porównali z danymi „standardowego” modelu Kataria, uzyskując całkowitą zgodność jedynie wartości klirensu całkowitego (Cl) – 2,10 L/min., choć i one u pacjentów z ASA III były jeszcze wyższe – 2,64 L/min. W obydwu badaniach zwraca uwagę wysoka zmienność wewnątrzosobnicza w odniesieniu do wszystkich badanych parametrów farmakokinetycznych (Cp, CT, VC, Cl, Q1 i Q2), poza objętością dystrybucji kompartmentu obwodowego (VT1,T2). W prezentowanym badaniu, co dodatkowo podkreśla nowatorski charakter pracy, wartości PK poddano wspólnej analizie z wartościami PD (modelowanie PKPD), wykazując w sposób oczywisty wpływ stężeń propofolu na wartości BIS i potwierdzając tym samym zasadność i przydatność metody BIS w celu monitorowania głębokości znieczulenia. Trzeba jednak dodać, że właściwości PD (Emax-BIS), podobnie do PK, cechowała także duża zmienność wewnątrzosobnicza. Siła tych danych jest wysoka, gdyż w fazach szybko zmieniających się, pomiary BIS (łącznie 1031) odnotowywano co 0,5 minuty, a dopiero po osiągnięciu względnej stabilności *plateau*, co 5 minut. Nie mniej ze względów etycznych krew pobierano z naczynia żylnego a nie tętniczego oraz ograniczono ilości pobranych próbek, co nie pozwoliło na określenie zależności pomiędzy wiekiem pacjentów a EC50 i kE0, podobnie do masy ciała, płci, ciśnienia tętniczego czy częstości serca. Otrzymane wartości EC50 były wyższe od tych obserwowanych u dorosłych i wyniosły 2,77 mg/l *vs* 1,98 mg/l, co świadczy o mniejszej wrażliwości młodszych pacjentów na hipnotyczne działanie propofolu i w konsekwencji konieczności stosowania wyższych dawek w celu uzyskania podobnego efektu klinicznego (53). Na koniec warto jeszcze podkreślić dodatkowy aspekt ujawniony podczas badania, mianowicie wpływ midazolamu zastosowanego u dzieci jako premedykacja farmakologiczna. Zaobserwowano bowiem, obniżenie BIS do wartości ±89,2 już w fazie przedindukcyjnej znieczulenia, mierzonych po przewiezieniu dziecka na salę operacyjną. Dało to podstawy do zmiany schematu dawkowania tego leku i aktualnie w klinice stosujemy niższe dawki midazolamu (0,2-0,3/kg), które okazały się wystarczająco skuteczne   
a jednocześnie bardziej bezpieczne.   
 Innowacyjność przeprowadzonego badania polega na zaproponowaniu przez autorkę   
i wsp. pediatrycznego modelu PKPD dla propofolu, opartego na danych uzyskanych w rzeczywistych warunkach klinicznych. Do tej pory większość proponowanych w literaturze systemów stworzono w oparciu o badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, w grupach o stosunkowo małej liczebności (20-30), bez uwzględnienia czynników związanych zarówno ze stanem pacjenta, jak i rodzajem zabiegów, zmieniających przecież farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu.

Tematykę odmienności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych kontynuowano w innym badaniu, w którym analizie poddano midazolam zastosowany podczas premedykacji u dzieci zakwalifikowanych do znieczulenia i leczenia operacyjnego (*Bartkowska-Śniatkowska A et al. „The pharmacokinetics of midazolam and 1-OH-midazolam during oral premedictaion in paediatric patients”)* (53). Midazolam, lek z grupy benzodiazepin, agonista receptorów GABA, do tej pory uznawany był za „złoty środek” w praktyce anestezjologicznej jako lek premedykacyjny o właściwościach przeciwlękowych, uspokajających, nasennych i wywołujących niepamięć. Choć w ostanim czasie wzbudza on co raz więcej kontrowersji w związku z podejrzeniem działania neurodegeneracyjnego jak wspomniano wcześniej, to jednak nadal bywa stosowany powszechnie przed indukcją znieczulenia. Celem badania było określenie jego skuteczności podczas premedykacji, jak również zbadanie profilu PKPD. Do badania włączono 37 dzieci, w wieku 1-17 r.ż., ocenionych wg klasyfikacji ASA na I lub II, zakwalifikowanych do operacji spodziectwa, całkowitej lub częściowej tyreoidektomii czy resekcji guzów. U wszystkich chorych, 30-45 minut przed planowaną indukcją znieczulenia, zastosowano midazolam doustnie, w dawce 0,3 mg/kg. Dawka ta została odpowiednio zmniejszona na podstawie wcześniej wspomnianych obserwacji klinicznych i doniesień naukowych (54). Efekt anksjolityczny i sedacyjny leku oceniano wg skali RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) po przewiezieniu dziecka na blok operacyjny, przed rozpoczęciem indukcji znieczulenia. W momencie oceny ponad połowa dzieci (55,6%) prezentowała satysfakcjonujący poziom sedacji wg RASS, czyli 0 pkt, a dodatkowo kolejne 36% z nich (po 18,5% w każdej podgrupie) wykazywało zadowalający stopień uspokojenia oceniony odpowiednio na -1 lub +1.   
 Podczas podtrzymania znieczulenia pobrano łącznie 344 próbki krwi celem oceny stężenia midazolamu i jego metabolitu w osoczu. Uzyskane stężenia 1-OH-midazolamu ściśle korelowały ze stężeniami leku głównego podobnie do wyników uzyskanych podczas długotrwałych wlewów midazolamu stosowanego u dorosłych podczas sedacji w OIT (55). U dwóch pacjentów (chłopiec o m.c. 69 kg i dziewczynka o m.c. 56 kg), wykluczonych z dalszych obliczeń, były one zdecydowanie różne, pomimo takiej samej dawki podanego leku, a także takiego samego efektu farmakodynamicznego w postaci zadowalającego poziomu sedacji ocenionego według skali RASS na 0 pkt. Te różnice można tłumaczyć zaburzeniami na poziomie absorpcji leku, z powodu chociażby opóźnionego opróżniania żołądka, jak również wpływem innych, mniej znanych czynników, patofizjologicznych czy genetycznych. Te ostatnie zostały poddane dalszej diagnostyce molekularnej przez zespół badaczy, gdyż w założeniu badania uwzględniono czynniki genetyczne i zaplanowano pobranie krwi od wszystkich pacjentów w celu określenie występowania polimorfizmu genu CYP3A4\*1G oraz oceny wpływu badanego polimorfizmu na aktywność CYP3A, a tym samym być może na badane stężenia midazolamu u dzieci. Wyniki aktualnie są opracowane i będą tematem kolejnej publikacji (2016-2017).

Objętości dystrybucji midazolamu, dla kompartmentu centralnego i obwodowego wyniosły odpowiednio 176 i 68l, choć wykazały zróżnicowanie międzyosobnicze aż w 93%. Nieco niższe, bo 60%-procentowe inter-indywidualne różnice zanotowano dla klirensu systemowego i międzykompartmentowego (93,6 i 27,0 l/godz). Te i inne wartości PK nie wykazały jednak istotnej zależności z płcią i wiekiem, a jedynie z masą ciała badanych pacjentów. Nie mniej, duże zróżnicowanie parametrów farmakokinetycznych midazolamu, a zwłaszcza jego klirensu, tłumaczy się wieloma czynnikami takimi jak wiek, masa ciała, odmienność etniczna i genetyczna czy współistniejące choroby. Dla lekarza-intensywisty istotnym jest uwzględnienie stanu krytycznego pacjenta tj. uogólnionej reakcji zapalnej, wstrząsu, niedotlenienia czy stresu pourazowego, gdyż czynniki te znacznie zaburzają (głównie podwyższają) klirens MID, prowadząc do niedoszacowania dawki leku i tym samym ryzyko niedostatecznej lub nadmiernej sedacji (56,57).

W badaniu potwierdzono tendencje do istotnego zróżnicowania wartości parametrów farmakokinetycznych midazolamu, zastosowanego jako doustna premedykacja u dzieci w wieku 1-17 r.ż.. Jednakże ani wiek, ani płeć nie odgrywały roli w tej zmienności, w odróżnieniu od istotnego czynnika jaki okazała się masa ciała pacjentów, choć i w tym badaniu po uwzględnieniu tego ostatniego parametru wartości klirensu midazolamu (Clmid) wykazały tendencje do jego normalizacji. Zatem podczas ustalania dawkowania midazolamu należy uwzględnić główny czynnik jakim jest masa ciała pacjentów celem uniknięcia zbyt płytkiej lub zbyt głębokiej sedacji. Inne postępowanie należałoby uwzględnić w grupie noworodków i niemowląt, choć nie są one poddawane rytunowej premedykacji z zastosowaniem midazolamu. W tej grupie pacjentów konieczne byłoby uwzględnienie jednocześnie wieku jak i masy ciała, choćby ze względu na wielkość wątroby stanowiącej ok. 4% masy ciała, w odróżnieniu od 2,5 % u dorosłych (58,59), czy gęstości układów enzymatycznych CYP3A4 w przeliczeniu na 1 gram tego narządu, przekraczającej znacznie wartości osiągane u osobników dorosłych (60). Autorka i wsp. potwierdzili, że parametry PK dla midazolamu stosowanego podczas premedykacji wykazują duże zróżnicowanie, a istotnym czynnikiem determinującym wydaje się być nie tylko masa ciała pacjentów, ale również zróżnicowanie genetyczne, co zostało poddane dalszej analizie i będzie tematem następnej części tego badania.

W kolejnej publikacji przedstawiono właściwości farmakologiczne także midazolamu i jego aktywnego metabolitu 1-OH midazolamu u chorych poddawanych tym razem długotrwałej sedacji w dziecięcym oddziale intensywnej terapii (OITD) (*Bienert A, Bartkowska-Śniatkowska A. et al. Assessing circadian rhythms during prolonged midazolam infusion in the pediatric intensive care unit (PICU) children*. *Pharmacol Rep. 2013*) (61). Celem badania było również zaproponowanie populacyjnego modelu farmakokinetycznego dla midazolamu i jego metabolitu (1-OH-midazolamu), opisującego zmiany stężenia badanych substancji w jednostce czasu. Następnie model ten wykorzystano do określenia międzyosobniczej zmienności pomiędzy różnymi parametrami (wiek, płeć, wzrost, masa ciała, BMI; poziomy: hemoglobiny, białka całkowitego, albumin i innych frakcji białkowych, transaminazy alaninowej i asparaginowej, kreatyniny, mocznika; wartości fizjologiczne: temperatura ciała, ciśnienie tętnicze) a właściwościami farmakokinetycznymi (PK) midazolamu i jego metabolitu. Dodatkowo, po raz pierwszy dokonano analizy profilu chronofarmakokinetycznego midazolamu i 1-OH-midazolamu u krytycznie chorych pacjentów w OITD, co szczególnie wyróżnia tę pozycję w literaturze światowej. Badania przeprowadzono u 27 dzieci, w wieku od 0,17 do 18 lat, przyjętych do OITD i ocenionych przy przyjęciu według skali PRISM (Pediatric Risk of Mortality) na 7,11, P-MODS (Pediatric MultoOrgan Dysfunction Syndrome) na 3,55, wymagających leczenia z zastosowaniem mechanicznej wentylacji i jednocześnie analgosedacji (midazolam/sufentanyl), co stanowiło główne kryterium włączenia do badania. Podczas trwania wlewów midazolamu (136,3±87,2 godz.) pobrano 249 próbek krwi w celu oznaczenia stężeń substancji macierzystej i 250 dla jego metabolitu, w różnych punktach czasowych, służących później do określenia zmian w zależności od pory dnia i nocy. Wszystkie założenia realizowano w naturalnych, niezmienionych dla celów badania warunkach oddziału. Na podstawie wyników stwierdzono, że parametry fizjologiczne, tj. ciśnienie tętnicze krwi, tętno czy temperatura ciała u krytycznie chorych dzieci wykazują zdecydowanie zaburzony i niezsynchronizowany profil dobowy, choć jedną z przyczyn może stanowić zastosowana sedacja *per se*. Prawdopodobnie czynniki te (stan krytyczny i intensywne leczenie) mogły także zaburzyć profile farmakokinetyczne leku i jego metabolitu (Cl, ClC, ClM, V, VC), które również nie wykazały fluktuacji okołodobowych. Stężenia metabolitu (CM) były kilkukrotnie niższe od stężeń substancji wyjściowej (C), co tłumaczy szybszą eliminację tego drugiego, a tym samym mniejsze ryzyko kumulacji i działań niepożądanych. Wartością unikalną tych badań jest zastosowanie skalowania allometrycznego w celu zdefiniowania klirensów i objętości dystrybucji u badanych, wykazujących duże różnice w masie ciała (5,8-90 kg), co tylko potwierdziło dużą ich zmienność od kilkunastu do kilkudziesięciu procent (VC-51%, ClC-13%, ClM-31%). Wykazano charakterystyczny wzrost klirensu midazolamu (ClC) w zakresie 0,2-1,2 l/kg/godz. u chorych ważących od 10 do 20kg. Wzrost ClC można wytłumaczyć przyspieszeniem procesów dojrzewania układów enzymatycznych CYP3A między 2 a 6 m.ż., głównej drogi metabolizm badanych leków. Żaden inny parametr, poza wiekiem i trudnym do wytłumaczenia poziomem γ-globulin, nie wykazywał istotnego wpływu na badane wartości PK. Należy jeszcze podkreślić, że rangę każdego badania klinicznego podkreśla jego przydatność w codziennej praktyce. Taką wartość, niezwykle użyteczną podczas planowania leczenia krytycznie chorych dzieci poddanych wentylacji mechanicznej, udowodniono również w prezentowanym badaniu. Klirens midazolamu osiąga wartości 3-krotnie niższe u dzieci w OIT, u których zastosowano wentylację mechaniczną (4,93 ml/min/kg), w porównaniu do pacjentów oddychających spontanicznie (16,7 ml/min/kg) lub leczonych poza OITD (7,8-15,4 ml/min/kg (61,62,63,64). Różnice te można tłumaczyć obniżonym rzutem serca i tym samym zmniejszonym przepływem wątrobowym podczas wentylacji mechanicznej, czyniąc ten czynnik niezwykle ważnym dla metabolizmu midazolamu, sklasyfikowanego jako lek o średniej-wysokiej ekstrakcji wątrobowej, a potwierdzonym ponownym wzrostem rzutu serca o 23% u chorych ekstubowanych (65).

Innym aspektem określającym przydatność kliniczną zaprezentowanej pracy i jednoczęśnie kluczowym podczas ustalania szybkości wlewu midazolamu, stosowanego w sedacji u dzieci poddanych wentylacji mechanicznej w OITD, wydaje się być kryterium masy ciała a nie zmienności rytmów dobowych podczas ustalania szybkości wlewów midazolamu, co potwierdza zasadność przeliczania dawek leku na kg masy ciała, niezależnie od pory dnia i nocy. Przeprowadzona po raz pierwszy analiza porównawcza właściwości PKPD leku i jego metabolitu oraz parametrów fizjologicznych w odniesieniu do rytmów dobowych w populacji krytycznie chorych dzieci, nadaje pracy zdecydowanie innowacyjny charakter i unikatową pozycję w piśmiennictwie medycznym. Dotychczasowe dane literaturowe prezentują bądź to badania eksperymentalne, bądź przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, bez analizy zmienności okołodobowych. Ograniczeniem pracy wydawać się może duża heterogeniczność badanej grupy i stosowanie wielu leków, także tych metabolizowanych w podobnym szlaku enzymatycznym co midazolam, ale przecież takie warunki określają codzienną pracę tysięcy lekarszy i pielęgniarek oddziałów intensywnej terapii dziecięcej na świecie i tylko rzeczywiste obserwacje i dane kliniczne mogą decydować o ich wartości i przydatności.

Tematyka rozprawy habilitacyjnej obejmuje również analizę farmakokinetycznych właściwości kolejnego leku – sufentanylu, stosowanego razem z omówionym powyżej midazolamem, podczas analgosedacji chorych w dziecięcym oddziale intensywnej terapii. Kombinacja leku hipnotycznego z opioidowym lekiem przeciwbólowym stanowi bowiem standardową strategię farmakologiczną w OIT, której celem jest zmniejszenie dyskomfortu i bólu, ułatwienie wykonywania bolesnych procedur terapeutycznych i diagnostycznych, zmniejszenie uogólnionej odpowiedzi w stanie krytycznym czy redukcja stresu i pobudzenia. Proponowane powszechnie metody sedacji często nie posiadają silnych dowodów klinicznych, gdyż nie uwzględniają specyficznych właściwości parametrów PKPD, co może znacząco zwiększać ryzyko potencjalnych zagrożeń związanych z jakością i bezpieczeństwem sedacji (zbyt płytka lub zbyt głęboka), zwłaszcza w tak zróżnicowanej grupie pacjentów, jaką stanowią niemowlęta i dzieci, wymagające intensywnego leczenia z powodu wielu różnych przyczyn. W prezentowanym badaniu klinicznym, zatytułowanym *Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients*, *Bartkowska-Śniatkowska A et al.* [*J. Clin. Pharmacol.*](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=26&V_00=J+Clin+Pharmacol+) *2016,* przeprowadzono analizę właściwości farmakokinetycznych sufentanylu z uwzględnieniem zasad allometrii przydatnych dla ustalenia dawkowania tego leku u dzieci leczonych w OITD (66). Uzyskano wyniki, które po raz pierwszy (dotychczasowe dane literaturowe pochodzą wyłącznie z zakresu anestezji dziecięcej i dorosłych) opisują zmienności parametrów PK sufentanylu, zastosowanego w długim wlewie, trwającym od 25 do 600 godzin (śr. 90), u 41 dzieci w wieku 0,17-17 lat (śr. 4,05), ocenionych przy przyjęciu według PRISM między 5 a 29   
(śr. 11p.). Badana grupa, podobnie do poprzednich prac cyklu, nie była jednorodna pod względem masy ciała (3,2-80kg) i wzrostu (52-185cm), co stanowiło podstawę do zastosowania modelowania allometrycznego i podkreśliło dodatkowo nowatorski charakter i unikatową wartość pracy w odniesieniu do tej specyficznej grupy chorych (67,68). W badaniu wykorzystano metodę NONMEM (non-linear mixed-effect modeling) oraz dwukompartmentowy model dla sufentanylu. Uzyskane wyniki potwierdziły, że czynnikiem determinującym zmienność parametrów PK badanego opioidu, właczając Cl, Q, VT, była głównie masa ciała chorych. Powszechnie wiadomo, że klirens decyduje o stężeniu leku i to od niego zależy wielkość zastosowanej dawki lub szybkości wlewu, a ponieważ według zasad allometrii, klirens zależy od masy ciała zgodnie z zależnością - (BW/70)∧0,75, taką hipotezę przyjęto również w założeniach tego badania. Po uwzględnieniu powyższej zależności zaobserwowano, że klirens sufentanylu w badanej grupie korelował właśnie z masą ciała pacjentów a nie z ich wiekiem. To z kolei pozwoliło na sformułowanie praktycznej zasady w OITD, że szybkość wlewu sufentanylu powinno dobierać się w przeliczeniu na masę ciała pacjenta, niezależnie od jego wieku. Odstępstwa od tej reguły dotyczą noworodków i niemowląt (<1 r.ż.), a także osób w podeszłym wieku, u których należy zawsze uwzględniać dodatkowo wiek pacjenta podczas obliczania dawki leku. W prezentowanym badaniu włączono wprawdzie tylko 9 dzieci poniżej dwunastego miesiąca życia, czym można tłumaczyć brak korelacji pomiędzy wiekiem a klirensem, jak również wszystkimi pozostałymi analizowanymi zmiennymi (p>0,05).

Dla lekarza-intensywisty niezwykle ważnym kryterium jest określenie losów opioidowych leków przeciwbólowych w organizmie po zakończeniu długotrwałych wlewów, zwłaszcza w kontekście kumulacji substancji czynnych i ryzyka ich działań niepożądanych, utrudniających lub uniemożliwiających bezpieczne przeprowadzenie procedury zaprzestania wentylacji mechanicznej i ekstubacji pacjentów. W tym celu analizie poddano dwa czasy   
tj. CSHT i CSDT, zwalidowane względem masy ciała (BW/70)∧0,75, u chorych, których dla uproszczenia obliczeń podzielono dodatkowo na trzy podgrupy: I – m.c.10 kg, II – 30 kg i III – 70 kg. Uzyskane rezultaty potwierdziły tendencje do wydłużonych czasów u dzieci z większą masą ciała, choć nadal wartości były niższe od tych obserwowanych u dorosłych (69). CSHT wynosił odpowiednio w grupach I, II, III: 9, 11 i 15 minut. Podobnie CS75DT, którym wyznaczono spadek stężenia leku o 75% w stosunku do plateau osiągniętego podczas trwania wlewu, osiągał wartości odpowiednio 8,7 - 11,4 - 14 godz. (śr. 10 godz.), nadal jednak korelując wokół poziomów niższych niż u dorosłych (70). Zaskakujące dla autorki i wsp. było retrospektywne określenie czasu ekstubacji badanych dzieci po zakończeniu wlewu sufentanylu. Wyniósł on przeciętnie 11 godzin od ukończenia wlewu sufentanylu i w przybliżeniu odpowiadał wartości obliczonej dla CSDT. W tym czasie stężenie sufentanylu znacząco spadło i osiągnęło średnią wartość 0,25 ng/ml (0,00006-2,81), którą uznaje się za bezpieczną i umożliwiającą przeprowadzenie ekstubacji bez ryzyka wtórnych zaburzeń oddechowych. Depresję oddechową bowiem, opisywano po dożylnym podaniu sufentanylu, gdy jego stężenia w osoczu osiągały i przekraczały poziom 0,3 ng/ml (71). To ostatnie spostrzeżenie jest tym bardziej ważne dla sufentanylu jako leku wysoce lipofilnego i o dużym powinowactwie do tkanki tłuszczowej, ze względu na krótki czas półtrwania fazy alfa (osoczowej) – 2,6 min. (1,24-5,80), ale już zdecydowanie dłuższy i zróżnicowany czas fazy beta (tkankowej) – 8,4 godz. (1,7 do 205), co decyduje w pewnym stopniu o jego nieprzewidywalnej kinetyce i powyższych implikacjach klinicznych. Dodatkowo u połowy badanych, w bardzo krótkim czasie od zakończenia wlewu (śr. 5 min., max do 8 godzin.), stwierdzono wzrost stężenia leku w surowicy o około 19%, co sugeruje pojawienie się tzw. wtórnego piku. Zjawisko to potwierdziła również Wołoszczuk-Gębicka B i wsp. u niemowląt i dzieci, u których kilka godzin po zakończeniu podaży sufentanylu w znieczuleniu ciągłym zewnątrzoponowym, obserwowano wzrost jego stężenia w surowicy, z ryzykiem wtórnej depresji oddechowej. Uwzględnienie i przestrzeganie tej zależności ma ogromne znaczenie w kontekście bezpiecznego wypisania pacjenta czy to z bloku operacyjnego, czy oddziału intensywnej terapii po skutecznej ekstubacji i możliwości zaprzestania monitorowania podstawowych parametrów życiowych w innym oddziale (72).

Uzyskane w zaprezentowanym badaniu wyniki wydają się szczególnie istotne i niezwykle przydatne ze względu na brak uznanych schematów analgosedacji w dziecięcym oddziale intensywnej terapii. Implementacja zasad farmakoterapii, w tym wypadku z zastosowaniem sufentanylu, bezpośrednio z intensywnej terapii dorosłych, wydaje się niemożliwa ze względu na zaprezentowane w pracy różnice. Autorka i wsp, po raz pierwszy w literaturze medycznej zaprezentowali i potwierdzili konieczność jednoczesnego modelowania farmakokinetycznego i farmakodynamicznego (PKPD) leków u krytycznie chorych dzieci, co w przyszłości może dać podstawy do opracowania wiarygodnych i bezpiecznych schematów dawkowania sufentanylu i pozostałych opioidów podawanych w długotrwałych wlewach dożylnych podczas intensywnej terapii.

Kontynuacją tematyki dotyczącej bezpieczeństwa niemowląt i dzieci jest kolejna pozycja w prezentowanym cyklu, zatytułowana *“Procedural sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy in infants and children: how, with what, and by whom?” (*[*Anaesthesiol. Intensive Ther.*](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=26&V_00=Anaesthesiol+Intensive+Ther+) *2014)* (73).W odróżnieniu od wcześniejszych publikacji stanowi ona próbę ustalenia zasad postępowania podczas sedacji proceduralnej (PSA – Procedural Sedation & Analgesia) u niemowląt i dzieci poddawanych zabiegom endoskopowym przewodu pokarmowego. Praca ta ma istotne znaczenie, zwłaszcza od momentu ogłoszenia w 2010 r Deklaracji Helsińskiej o Bezpieczeństwie Pacjenta w Anestezjologii (DeHeBePa), ratyfikowanej również przez Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii, która zobowiązuje wszystkich anestezjologów do promowania i zapewnienia bezpieczeństwa pacjentom podczas działań anestetycznych (74). W sposób szczegółowy opracowano trzy zasadniczne zagadnienia (How, with what, and by whom?). Przedstawiono zasady przygotowania dzieci do postępowania anestezjologicznego, ze szczególnym omówieniem premedykacji farmakologicznej, uwzględniającej leki stosowane dotychczas w gastroenterologii dziecięcej sporadycznie (klonidyna i deksmedetomidyna), alternatywnie drogą donosową a nie doustną, co jest niezwykle korzystnym wyborem podczas zabiegów endoskopowych górnego odcinka przewodu pokarmowego (75). Kolejnym tematem jest wybór leku do PSA. Ten z kolei aspekt ma istotne znaczenie od kiedy w Europie rozpoczęła się dyskusja nad propozycją stosowania propofolu przez tzw. nie-anestezjologów, do zabiegów endoskopowych w populacji pacjentów dorosłych (76). W oparciu o wcześniejsze doświadczenia i rezultaty własnych badań klinicznych (39,49,53,61,66), autorka podkreśliła dużą zmienność populacyjną i osobniczą u niemowląt i dzieci podczas podaży propofolu i innych leków (midazolam, sufentanyl i deksmedetomidyna), utrudniającą ustalenie indywidulanej optymalnej dawki dla danego leku, zwłaszcza przez tzw. nie-anestezjologów, a tym samym większe ryzyko poważnych działań niepożądanych. Zaproponowano bezwzględne rozdzielenie kompetencji między anestezjologa, wykonującego procedurę sedacji czy znieczulenia i pediatrę, przeprowadzającego endoskopię, jako jedyny sposób na prawidłowe i bezpieczne przeprowadzenie tej procedury w szpitalach dziecięcych. Pozwoli to uwzględnić z jednej strony bezpieczeństwo pacjenta i oczekiwania jego rodziców, jak również potrzeby i uwarunkowania endoskopisty, wykonującego badanie. Przedstawione zasady stanowią bazę do opracowania wspólnego stanowiska Sekcji Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Sekcji Endoskopowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci.   
 Prezentowane publikacje objęły zarówno badania kliniczne jak i prace poglądowe, tworząc cykl tematyczny, dotyczący bezpieczeństwa leków stosowanych podczas anestezji lub intensywnej terapii w pediatrycznej populacji pacjentów. Przedstawione pozycje objęły wprawdzie tylko kilka leków, ale ze względu na rodzaj badań – farmakokinetyka i farmakodynamika – w istotny sposób pogłębiły wiedzę i zwiększyły liczbę doniesień naukowych w tej dziedzinie, choć pomimo starannego ich zaplanowania i wykonania nie udało się uniknąć pewnych ograniczeń i niedoskonałości. Wszystkie badania uzyskały pozytywne opinie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a autorka cyklu pełniła funkcję kierownika projektu we wszystkich przedsięwzięciach. Do jednego z badań “[Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149986)” (Pharmacol Rep. 2014), pozyskano drugi ośrodek badawczy tj. Klinikę Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medicum w Bydgoszczy, podczas gdy pozostałe prowadzone były wyłącznie w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Powyższe uwarunkowanie stanowić mogło z jednej strony ograniczenie liczby włączonych pacjentów, ale w ten sposób zapewniło jednolitą i prawidłową realizację badań. Poza tym, porównując wyniki innych badań, które przytoczono w piśmiennictwie prezentowanych publikacji, grupy pacjentów poddawanych analizom PKPD, często są niewielkie, zwłaszcza w odniesieniu do niemowląt. W prezentowanym cyklu grupa dzieci poniżej 1 r.ż., również była niewielka, ale nie wynikała ona z zaplanowanej rekrutacji pacjentów, lecz była rzeczywistym odzwierciedleniem profilu pacjentów przyjętych w tym czasie do OITD, których po spełnieniu odpowiednich kryteriów można było włączyć do badania. Jednym z dodatkowych istotnych warunków w badaniach pediatrycznych jest uzyskanie zgody od rodziców, dla których już sam pobyt dziecka w oddziale jest dużym stresem, a podjęcie dodatkowych decyzji dotyczących badań klinicznych bywa niezwykle trudne. Zespół badawczy w pełni akceptował uzyskane postanowienia, które niezależnie od wyniku, podjęte zostały dobrowolnie i bez nacisku. Trzeba także nadmienić, że jednym z założeń prac było przeprowadzenie ich w rzeczywistych warunkach oddziału intensywnej terapii, co pozwoliło min. na przeprowadzenie analiz chronofarmakokinetyki i chronofarmakodynamiki i tym samym publikację pionierskich wyników. Zwiększenie liczby dzieci do 1 r.ż. stanowi wyzwanie dla autorki tej rozprawy i będzie realizowane w planowanych na kolejne lata badaniach klinicznych, zwłaszcza że największe różnice PKPD dotyczą właśnie tej grupy wiekowej. W pracach podjęto próbę opisania zmienności populacyjnych i osobniczych, które mogą stanowić przyczynę niezamierzonych działań niepożądanych w odniesieniu do działan pożądanych po zastosowaniu badanej dawki leków, gdyż ten właśnie stosunek decyduje o bezpieczeństwie, lub nie, danego dawkowania.   
 Głównym jednak atutem zaprezentowanych prac jest rozległa analiza farmakokinetyczna i farmakodynamiczna, w której przytoczono wszystkie modele farmakokinetyczne jak poniżej: trójkompartmentowy dla propofolu, dwukompartmentowy dla deksmedetomidyny, sufentanylu i midazolamu oraz jednokompartmentowy dla metabolitu tego ostatniego, czyli 1-OH-midazolamu. Uzyskane wyniki pozwoliły na opisanie większości istotnych parametrów PKPD, dla których wykazano niezwykle ważną z praktycznego punktu widzenia, dużą zmienność osobniczą i międzyosobniczą. Oznacza to w uproszczeniu, konieczność indywidualizacji dawkowania leków stosowanych zarówno podczas znieczulenia jak i intensywnej terapii, a pojęcie standardowej dawki nie musi wcale oznaczać dawki optymalnej. Ta zasada powinna być brana pod uwagę zwłaszcza u chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii, u których dołączają się inne czynniki takie jak wstrząs, zaburzenia krążenia czy niewydolność wielonarządowa, zmieniające zarówno dystrybucję, metabolizm jak i eliminację leków. Należy także pamiętać o dużej zmienności farmakodynamicznej, czasami nawet większej niż kinetyczna, co wynika z różnic w rodzajach receptorów, ich gęstościach i rozmieszczeniu. Z punktu widzenia przydatności klinicznej przeprowadzonych badań zwraca uwagę jeszcze jeden istotny aspekt dotyczący przydatności zasad allometrii podczas ustalania dawek leków lub szybkości ich wlewów w grupach pacjentów różniących się znacznie, zarówno wiekiem jak i masą ciała. Dla sufentanylu potwierdzono w niniejszym cyklu badań, iż jego klirens zależy od masy ciała wg zależności (BW/70)∧0,75, po uwzględnieniu której, szybkość wlewu leku powinno dobierać się w przeliczeniu na masę ciała pacjenta wg przedstawionego wzoru, niezależnie od jego wieku. Podsumowując uzyskane wyniki badań i mając świadomość ich ograniczeń można uznać, że zasady terapii lekowej w anestezjologii i intensywnej terapii dziecięcej powinny być formułowane w oparciu o uznane zasady i reguły farmakologiczne, co ma decydujący wpływ na ich efektywność i bezpieczeństwo.

**4.2.3. Piśmiennictwo**

1. [Cope JU](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cope%20JU%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26598453), [Rosenthal GL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosenthal%20GL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26598453), [Weinel P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weinel%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26598453), [Odegaard A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Odegaard%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26598453), [Murphy DM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Murphy%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26598453)3. FDA Safety Reviews on Drugs, Biologics, and Vaccines: 2007-2013. Pediatrics. 2015 Dec;136(6):1125-31. doi: 10.1542/peds.2015-0469.
2. Marcel J. Casavant, Jill R. K. Griffith. Pediatric Pharmacotherapy Part 1: The History of Pediatric Drug Therapy: Learning from Errors, Not Trials. AccessMedicine 2008.
3. [Conroy S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Conroy%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Choonara I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choonara%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Impicciatore P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Impicciatore%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Mohn A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mohn%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Arnell H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arnell%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Rane A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rane%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Knoeppel C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Knoeppel%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Seyberth H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seyberth%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Pandolfini C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pandolfini%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Raffaelli MP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Raffaelli%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Rocchi F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rocchi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Bonati M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bonati%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [Jong G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jong%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257), [de Hoog M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Hoog%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257),[van den Anker J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20den%20Anker%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10625257).Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. [BMJ.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625257) 2000 Jan 8;320(7227):79-82.
4. [John D. Lantos](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lantos%20JD%5Bauth%5D), MD, [David Wendler](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wendler%20D%5Bauth%5D), PhD, [Edward Septimus](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Septimus%20E%5Bauth%5D), MD, [Sarita Wahba](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wahba%20S%5Bauth%5D), MS, MSPH, [Rosemary Madigan](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Madigan%20R%5Bauth%5D), RN, MPH, [Geraldine Bliss](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bliss%20G%5Bauth%5D). Considerations in the evaluation and determination of minimal risk in pragmatic clinical trials. [Clin Trials. 2015 Oct; 12(5): 485–493.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=26374686) doi:  [10.1177/1740774515597687](http://dx.doi.org/10.1177%2F1740774515597687).
5. Jędrzejowski A. Międzynarodowe regulacje w badaniach klinicznych w pediatrii. Standardy Medyczne 2011;8:121-128.
6. Jennifer R Bellis, Jamie J Kirkham, Signe Thiesen, Elizabeth J Conroy, Louise E Bracken, Helena L Mannix, Kim A Bird, Jennifer C Duncan, Matthew Peak, Mark A Turner, Rosalind L Smyth, Anthony J Nunn, Munir Pirmohamed. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case? control study of inpatients in a pediatric hospital. BMC Medicine2013;11:238.DOI: 10.1186/1741-7015-11-238.
7. Morray JP, Geiduschek JM, Ramamoorthy C et al.:Anaesthesia-related cardiac arrest in children: initial findings of the Paediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. Anaesthesiology 2000; 93: 6–14. 6.
8. Bharti N, Batr YK, Kaur H:Paediatric perioperative cardiac arrest and its mortality: database of a 60-month period from a tertiary care paediatric centre. Eur J Anaesthesiol 2009; 26: 490–495. 7.
9. Paterson N, Waterhouse P: Risk in paediatric anaesthesia. Paediatr Anaesth 2011; 21: 848–857.
10. http://www.merckmanuals.com/professional.pediatrics.principled-of-drug-treatment-in-children.overview-of-drug-treatment-in-children.
11. [Higuchi R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Higuchi%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23530020), [Fukami T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fukami%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23530020), [Nakajima M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nakajima%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23530020), [Yokoi T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yokoi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23530020). Prilocaine - and lidocaine -induced methemoglobinemia is caused by human carboxylesterase -, CYP2E1 -, and CYP3A4 - mediated metabolic activation. [Drug Metab Dispos.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prilocaine-+and+lidocaine-induced+methemoglobinemia+is+caused+by+human+carboxylesterase-%2C+CYP2E1-%2C+and+CYP3A4-mediated+metabolic+activation.) 2013 Jun;41(6):1220-30. doi: 10.1124/dmd.113.051714. Epub 2013 Mar 25.
12. Hamon I, Gauthier-Moulinier H,Grelet-Dessioux E, Storme L, Fresson J, Hascoet JM. Methaemoglobinaemia risk factors with inhaled nitric oxide therapy in newborn infants. Acta Paediatr 2010 Oct;99(10):1467-73. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01854.x.
13. [Wadsworth SJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wadsworth%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3190184), [Suh B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suh%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3190184). In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and   
    2-hydroxybenzoylglycine in newborns. [Antimicrob Agents Chemother.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=kernicterus+and+ceftriaxon) 1988 Oct;32(10):1571-5.
14. Bartkowska-Śniatkowska A, Jończyk-Potoczna K, Zielińska M, Rosada-Kurasińska J. Adverse reaction to ceftriaxone on a 28-day-old infant undergoing rugent craniotomy due to epidural hematoma: review of neonatal biliary pseudotihtiasis. Ther Clin Risk Manag. 2015 Jul 2;11:1035-41. doi: 10.2147/TCRM.S79419.
15. Inoue M, Kawa K, Yabuuchi H, Naya Y, Nishida M, Sako M, Konishi S. Clinical study of imipenem/cilastatin sodium in children with severe infections. Jpn J Antibiot. 1990 Jan;43(1):31-9.
16. [Ginsberg G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ginsberg%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Hattis D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hattis%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Sonawane B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sonawane%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Russ A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Russ%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Banati P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Banati%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Kozlak M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kozlak%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Smolenski S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smolenski%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285), [Goble R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goble%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11896285). Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. Toxicol Sci. 2002 Apr;66(2):185-200.
17. Dheeraj Gopu, Gomathi P\*. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) modeling: an investigational tool for drug development. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ISSN- 0975-1491 Vol 4, Suppl 3, 2012.
18. [Chidambaran V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chidambaran%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390)1, [Venkatasubramanian R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venkatasubramanian%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Sadhasivam S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sadhasivam%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Esslinger H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esslinger%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Cox S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cox%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Diepstraten J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diepstraten%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Fukuda T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fukuda%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Inge T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inge%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Knibbe CA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Knibbe%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390), [Vinks AA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vinks%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25975390). Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and dosing simulation of propofol maintenance anesthesia in severely obese adolescents. Paediatr Anaesth. 2015 Sep;25(9):911-23. doi: 10.1111/pan.12684.
19. Jaehde U. Farmakokinetyka i farmakodynamika kliniczna. W Farmacja kliniczna pod red. Ulrich Jaehde, Roland Radziwill, Charlotte Kloft. 2014 MedPharm Polska: 69-88
20. Anderson BJ, Holford NH. (2008) Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 48, 303-32.
21. Pecar A, Wagner R. Farmacja pediatryczna. W Farmacja kliniczna pod red. Ulrich Jaehde, Roland Radziwill, Charlotte Kloft. 2014 MedPharm Polska: 368-380.
22. Harnisch L, Shepard T, Pons G, Della Pasqua O. Modeling and simulation as a tool to bridge efficacy and safety data in special populations. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 20132, e28 doi: 10.1038/psp.2013.6.
23. De Cock R, Piana C, Krekels E I et al. The role of population PK-PD modeling in paediatric clinical research. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 5-16.
24. Barett JS, Della Casa Alberighi O, Laer S, Meibohm B. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling in Children. Clinical Pharmocology& Therapeutics 2012; 92: 40-49.
25. http://www.merckmanuals.com/professional.pediatrics.principles-of-dryg-treatment-in-children/pharmacokinetics-in-children
26. [Kansaku F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kansaku%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Kumai T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kumai%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Sasaki K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sasaki%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Yokozuka M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yokozuka%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Shimizu M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shimizu%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Tateda T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tateda%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Murayama N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Murayama%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Kobayashi S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kobayashi%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535), [Yamazaki H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamazaki%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21869535). Individual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetic agent propofol with regard to CYP2B6 and UGT1A9 genotype and patient age. Drug Metab Pharmacokinet. 2011;26(5):532-7.
27. Anderson GD. Developmental Pharmacokinetics. Seminars in Pediatric Neurology 2010; 17; 208-213.
28. Anderson GD, Lynn MD. Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. Pharmacotherapy 2009; 29: 680-690.
29. Funk RS, Brown JY, Abdel-Rahman SM. Pediatric Pharmacokinetics. Human Developmental and Drug Disposition. Pediatr Clin N Am 2012; 59: 1001-1016.
30. [Altamimi MI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altamimi%20MI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25281734), [Sammons H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sammons%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25281734), [Choonara I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choonara%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25281734). Inter-individual variation in midazolam clearance in children. Arch Dis Child 2015;100(1):95-100. doi: 10.1136/archdischild-2013-305720.
31. Szymura-Oleksiak J, Cios A, Gonciarz A. Terapia monitorowane stężeniem leku we krwi u dzieci. Pediatr Dypl 2013; 17:64-70.
32. Bartkowska-Śniatkowska A, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Bienert A.[Do we really know the pharmacodynamics of anaesthetics used in newborns, infants and children? A review of the experimental and clinical data on neurodegeneration.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858970) Anaesthesiol Intensive Ther. 2014 Apr-Jun;46(2):101-8. doi: 10.5603/AIT.2014.0020.
33. Lei X, Guo Q, Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. [Int J Mol Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837663)2012;13(6):6772-99. doi: 10.3390/ijms 13066772. Epub 2012 Jun 4.
34. Wise-Fabrowski L, Quinonez ZA, Hammer GB. Anesthesia and the developing brain: relevance to the pediatric cardiac surgery. Brain Sci. 2014;4:295-310. Dor: 10.3390/brainsci4020295
35. Lu Y, Wu X, Dong Y et al. Anesthetic Sevoflurane Causes Neurotoxicity Differently in Neonatal Naïve and Alzheimer's Disease Transgenic Mice. Anesthesiology 2010;112:1404-1416. Doi 10.1097/ALN.0b013e3181d94de1
36. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. South Med. 2004;97:451-455  
    Sprung J, Flick RP, Wilder RT et al.: Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology  2009; 111: 302–210.
37. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. Acta Anaesthesiol Scand. 2010 Jul;54(6):710-6. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02177.x.
38. Siluk D, Szerkus O, Struck-Lewicka W, Bartosin ́ska E, Korda- lewska M, Bujak R, Borsuk A, Bienert A, Bartkowska-S ́ni- atkowska, Warzybok J, Andrzejczuk L, Wiczling P, Markuszewski MJ, Nasal A, Kaliszan R. LC-MS/MS method development for pharmacokinetic study of dexmedetomidine in pediatric patients. In: LC-MS/MS method development for pharmacokinetic study of dexmedetomidine in pediatric patients. 2015 26th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2015), Tbilisi, Georgia
39. Wiczling P\*, Bartkowska-Śniatkowska A\* (pierwszy równorzędny współautor), Szerkus O, Siluk D, Rosada-Kurasińska J, Warzybok J, Borsuk A, Kaliszan R, Frześkowiak E, Bienert A. The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2016 Jun; 43(3):315-324. Doi: 10.1007/s10928-016-9474-0 [Epub ahead of print]. 2016 May 24 PMID: 27221375
40. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, Diaz SM, Vilo S. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care—a pooled analysis. Paediatr Anaesth 2009;19:1119–1129
41. Lunn DJ, Best N, Thomas A, Wakefield J, Spiegelhalter D (2002) Bayesian analysis of population PK/PD models: general concepts and software. J Pharmacokinet Pharmacodyn 29:271–307
42. Iirola T, Ihmsen H, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen JP, Scheinin M, Schwilden H, Schu ̈ttler J, Olkkola KT. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. Br J Anaesth 2012;108:460–468
43. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014;19(4):262-276. Doi: 10.5863/1551-6776-19.4.262
44. Sprung J, Flick RP, Wilder RT et al.: Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology  2009; 111: 302–310
45. Wilder RT, Flick RP, Sprung J: Early exposure to anesthesia and learning  disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology 2009;  110: 796–804.
46. Kalkman CJ, Peelen LM, Moons KG et al.: Behavior and development in  children and age at the time of first anesthetic exposure. Anesthesiology 2009; 110:805-812
47. DiMaggio C, Sun L, Li G: Early childhood exposure to anesthesia and risk  of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort.  Anesth Analg 2011; 113: 1143–1151.
48. Hansen, Pedersen JK, Henneberg SW et al.: Academic performance in  adolescence after inguinal hernia repair in infancy: A Nationwide Cohort Study. Anesthesiology 2011; 114: 1076–1085.
49. Bartkowska-Śniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Owczarek M, Rosada-Kurasińska J, Grześkowiak M, Matysiak J, Kokot ZJ, Kaliszan R, Grześkowiak E. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149986) Pharmacol Rep. 2014 Oct;66(5):821-9. doi: 10.1016/j.pharep.2014.04.012.
50. Rigouzzo A. , Servin F, Constant I. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of propofol in children. Anesthesiology 2010;113:343-352. Doi: 10.1097/ALN/p-b-13e3181e4f4ca.
51. Chidambaran V, Sadhasivam S, Diepstraten J, Esslinger H, Cox S, Schnell BM, et al. Evaluation of propofol anesthesia in morbidly obese children and adolescents. BMC Anesthesiol 2013;13:8.
52. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. Anesthesiology 1994;80:104–22.
53. Bartkowska-Śniatkowska A, Wiczling P, Juzwa-Sobieraj M, Kałużna E, Świątek-Kościelna B, Bienert A, Borsuk A, Tężyk A, Rosada-Kurasińska J, Januszkiewicz-Lewandowska D. The pharmacokinetics of midazolam and 1-OH-midazolam during oral premedication in paediatric patients. Journal of Medical Science 2016;85(2):73-82. Doi: [http://doi.org/10.20883/jms.2016.112.](http://doi.org/10.20883/jms.2016.112)
54. [Manowska](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Manowska+Ma%B3gorzata+) M, [Bartkowska-Śniatkowska](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Bartkowska-%A6niatkowska+Alicja+) A, [Zielińska](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Zieli%F1ska+Marzena+) M, [Kobylarz](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Kobylarz+Krzysztof+) K, [Piotrowski](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Piotrowski+Andrzej+) A, [Walas](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Walas+Wojciech+) W, [Wołoszczuk-Głębicka](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Wo%B3oszczuk-G%B3%EAbicka+Bogumi%B3a+) B. The consensus statement of the Paediatric Section of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy on general anaesthesia in children under 3 years of age. [Anaesthesiol. Intensive Ther.](http://150.254.179.40/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fusers%2Fsplendor%2Fpub%2Fpar%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=26&V_00=Anaesthesiol+Intensive+Ther+)  
    Szczegóły: 2013 : Vol. 45, nr 3, s. 119-133,
55. Bienert A, Kusza K, Wawrzyniak K, Grześkowiak E, Kokot ZJ, Matysiak J, Grabowski T, Wolc A, Wiczling P, Regulski M. Assessing circadian rhytms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2010;37 (3): 289-304.
56. Altamimi M, Sammons H, Choonara I. Inter-individual variation in MDZ clearance in children. Arch Dis Child. 2015;100:95–100.
57. Ince I, de Wildt SN, Peeters MY, Murry DJ, Tibboel D, Danhof M, et al. Critical illness is a major determinant of MDZ clearance in children aged 1 month to 17 years. Ther Drug Monit. 2012;34:381–389.
58. Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE. Liver volume as a determinant of drug clearan- ce in children and adolescents. Drug Metab Dispos. 1995;23:1110–1116.
59. Noda T, Todini T, Watanabe Y, Yamamoto S. Liver volume in children measured by computer thomography. Pediat Radiol. 1997;27:250–252.
60. Anderson BJ, Larsson PA. Maturation model for MDZ cle- arance. Paediatr Anaesth. 2011;21: 302–308.
61. Bienert A, Bartkowska-Sniatkowska A, Wiczling P, Rosada-Kurasińska J, Grześkowiak M, Zaba C, Teżyk A, Sokołowska A, Kaliszan R, Grześkowiak E. Assessing circadian rhytms duirng prolonged midazolam infusion in the pediatric intensive care unit (PICU) children. Pharmacol Rep. 2013;65(1):107-21.
62. Hughes J, Gill AM, Mulhearn H, Powell E, Choonara I: Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children. Ann Pharmacother, 1996, 30, 27–30.
63. Peeters MYM, Prins SA, Knibbe CAJ, De Jongh J, Mathotn RAA, Warris C, van Schaik RHN et al.: Phar- macokinetics and pharmacodynamics of midazolam and metabolites in nonventilated infants after craniofacial surgery. Anesthesiology, 2006, 105, 1135–1146.
64. De Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN: Population pharmacokinetics and me- tabolism of midazolam in pediatric intensive care pa- tients. Crit Care Med, 2003, 31, 1952–1958.
65. Frazier SK, Stone KS, Moser D, Schlanger R, Carle C, Pender L, Widener J, Brom H: Hemodynamic changes during discontinuation of mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. Am J Crit Care, 2006, 15, 580–593.
66. Bartkowska-Śniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Warzybok J, Borsuk A, Tibboel D, Kaliszan R, Grześkowiak E. [Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105145) J Clin Pharmacol. 2016 Jan;56(1):109-15. doi: 10.1002/jcph.577.
67. Holford N. A size standard for pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1996; 30: 329–332.
68. Holford N, Heo Y, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. J Pharm Sci. 2013; 102: 2941–2952.
69. Hughes M, Glass P, Jacobs J. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992;76:334–341.

