

# FARMAKOKINETIKA A FARMAKODYNAMIKA LEVOBUPIVACAINU BĚHEM KONTINUÁLNÍ KAUDÁLNÍ EPIDURÁLNÍ ANALGÉZIE U NOVOROZENÝCH V KRITICKÉM STAVU (LEVON)

MUDr. Jan Šípek<sup>1</sup>, MUDr. Pavla Pokorná PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Ivan Berka<sup>3</sup>, Mgr. Tomáš Hložek<sup>4</sup>, doc. RNDr. Čabala CSc.<sup>4</sup>, doc. MUDr. Vladimír Mixa PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of anesthesiology and intensive care medicine, University Hospital Motol, 2<sup>nd</sup> faculty of medicine, Charles University of Prague

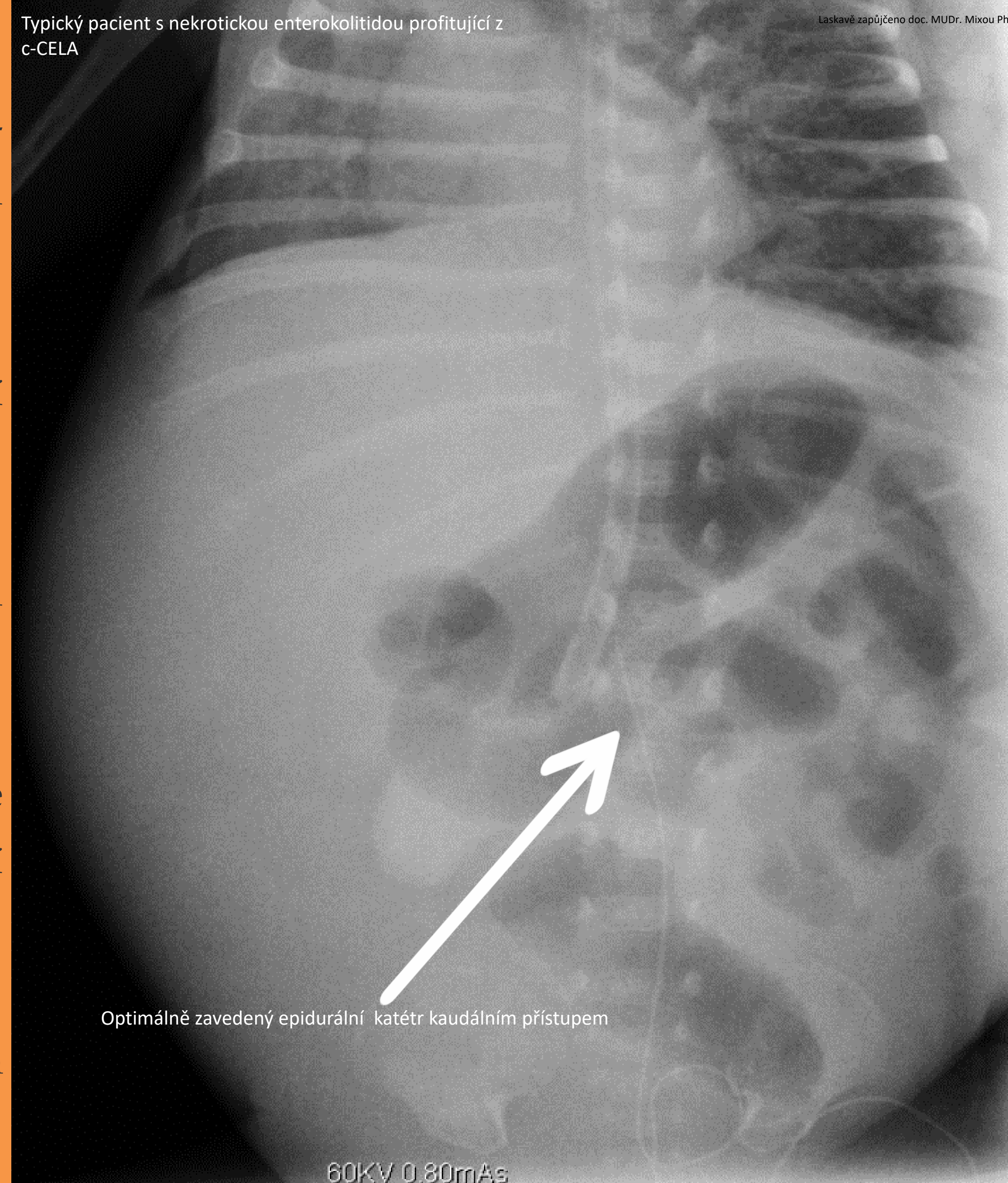
<sup>2</sup>PICU/NICU, Department of Pediatrics, General University Hospital, 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Charles University in Prague

<sup>3</sup>NICU, Institute for the Care of mother and Child, 3<sup>rd</sup> faculty of medicine, Charles University in Prague

<sup>4</sup>Department of forensic medicine and toxicology, General University Hospital, 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Charles University in Prague

## Shrnutí:

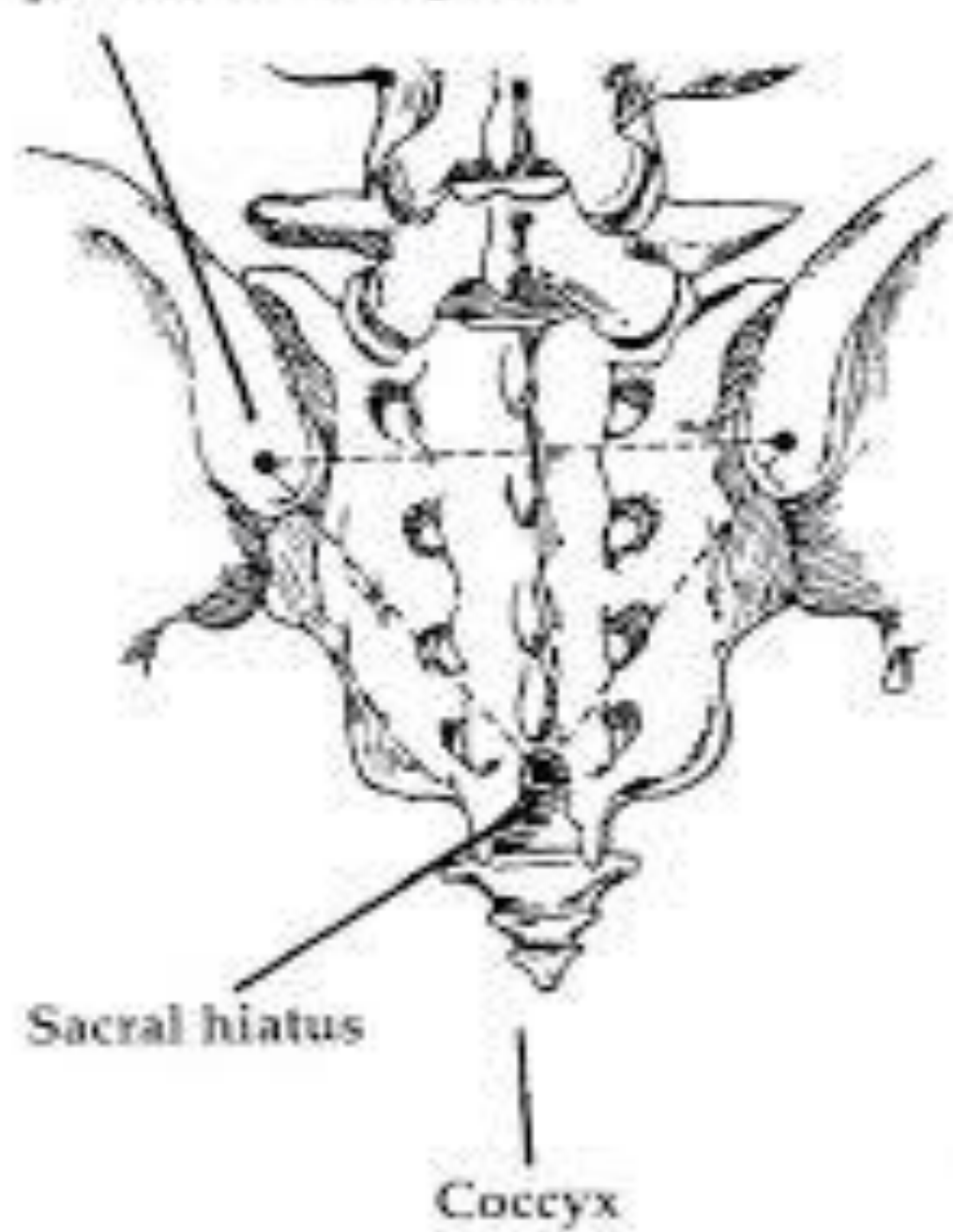
- Kontinuální kaudální epidurální dlouhodobá analgezie (c-CELA) snižuje dávky ostatních analgetik a tím i jejich nežádoucí účinky (NÚ)
- Farmakokinetický model levobupivacainu potvrdí či vyvrátí bezpečnost této metody u novorozenců
- V případě vyloučení toxicity snaha o zavedení do běžné praxe a povolení v Souhrnu údajů o léčivém přípravku SPC
- Validována speciální laboratorní metoda, umožňuje odebrat redukované množství krve (někteří novorozenci mají i 50ml celkového množství krve)
- Délka klinické fáze a analýzy dat je odhadována na jeden rok. První výsledky jsou očekávány v roce 2021



## Summary:

- Continuous caudal epidural long-term analgesia (c-CELA) enables to reduce doses of other sedatives and analgesics and reduces its adverse effects
- Pharmacokinetic model of levobupivacaine proves or disproves safety
- In case of denied toxicity it will be implemented in to the common practice
- Special laboratory method enables to draw highly reduced amount of blood (total blood volume in some pretermatures might 50ml)
- Time of clinical phase and data analysis is estimated on one year. First results are expected in 2021.

## Posterior superior iliac spine



Znárodnění kaudálního přístupu a zavedení c-CELA



## Úvod

Analgezie u novorozenců je dodnes velmi komplikovaná kvůli špatné hodnotitelnosti bolesti a často rozdílné farmakokinetice (FK) i farmakodynamice (FD) dané nezralostí. U analgeticky náročných stavů je první volbou morfin pro známou účinnost a bezpečnost. Podávání je spojeno s řadou nežádoucích účinků (NÚ). Nezralost jaterních enzymů způsobuje rychlejší nárůst rezistence a zvyšující se nároky na analgetika.

Kontinuální kaudální epidurální analgezie (c-CELA) je taktéž velmi účinná a zároveň umožňuje významné snížení dávek morfinu a tím omezení jeho NÚ. To může zkrátit dobu hospitalizace či zlepšit finální outcome pacienta.

Lokálním anestetikem (LA) volby je levobupivacaine (L-BUP) pro nižší toxicitu a vysokou efektivitu. Přesto část přechází z epidurálního prostoru do plazmy. Volný (nevázaný) L-BUP pak může při kumulaci způsobovat toxické NÚ. Na toto téma je velmi málo studií, u nedonošených pak téměř žádné. V těchto věkových kategoriích není epidurální podávání L-BUP povoleno v Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC).

## Cíle

- stanovení FK a FD modelu volného a vázaného levobupivacainu v plazmě
- potvrzení, nebo vyloučení kumulace volného levobupivacainu jako markeru toxicity



## Popis vlastní studie

**Klinické hodnocení:** dvě kohorty (každá 20-30 pacientů)

- Kohorta donošených (37.-45. týden PMA- postmenstruační věk)
- Kohorta nedonošených (méně než 37 PMA) novorozenců

Zařazující kritéria:	Vylučující kritéria:	Vyřazující kritéria:
kritické stavy náročné na analgezi (nekrotizující enterokolitida, atřezie střev...)	věk větší než 45. týden PMA, či menší než 37. týden PMA, dále váha pod 500g	Neurologické NÚ (poruchy vědomí, parézy, křeče)
souhlas zákonného zástupce	alergie na lokální anestetika	Kardiologické NÚ (arytmie)
věk menší než 45. týden PMA	malformace páteře	Komplikace s používáním c-CELA (malfunkce, povytažení)
	selhání zavedení katétru c-CELA	Infekce v místě katétru
	významné snížení funkcí jater či ledvin	Alergická reakce
	Koagulopatie, významná anémie	Přání zákonného zástupce
	infekce	
	nesouhlas zákonného zástupce	

## Provedení:

- zavedení c-CELA (katetr Premicath) se standardním dávkováním L-BUP 0,25% 0,2 mg/kg/hod
- následně se odebere 7 vzorků žilní krve v daných intervalech během 144 hod.
- Bezpečné množství krve je individualizováno (viz tabulka vpravo)
- Pacienti kontinuálně monitorováni pomocí EKG, měření tlaku, výskytu neurologických obtíží během c-CELA
- Efektivita analgezie sledována pomocí Comfort-Neo scale a změny dávek analgetik

## Laboratorní metoda:

- stanovení koncentrace volného a vázaného L-BUP v krvi pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrofotometrií.
- Tato metoda speciálně validována, tak aby se mohlo odebrat co nejmenší množství krve (0,2 ml-0,5 ml)

**Statistika:** FK model pomocí softwarového algoritmu NONMEN

Tělesná hmotnost (Kg)	Odhadovaný celkový objem krve (TBV) v těle (ml)	Maximální povolený objem (ml) při jednom odběru (=2.5% TBV)	Maximální povolené množství (ml) krve odebrané během 30 dnů (=5% of TBV)	Plánovaný objem (ml) krve odebraný během klinické fáze subjektu (144 hodin)	Minimální povolené množství hemoglobinu (g/l) v době odběru
0,5	52	1,3	2,6	1,4-2,1	90
0,7	74	1,85	3,7	1,4-2,1	90
1,0	105	2,63	5,25	1,4-2,1	90
1,5	150	3,75	7,5	1,4-2,1	90
2,0	170	4,25	8,5	1,4-3,5	90
2,5	213	5,33	10,65	1,4-3,5	90
3,0	255	6,37	12,75	1,4-3,5	90
3,5	308	7,7	15,4	1,4-3,5	90

## Výsledky

- Metoda stanovení volného L-BUP byla validována ke konci ledna 2020. Po schválení SÚKLEM budou zařazováni pacienti.
- Výsledky jsou očekávány v roce 2021

## Diskuze

- Pokud se nebude volný L-BUP kumulovat, pak tuto techniku zavést do běžné praxe. Momentálně v těchto věkových kategoriích není povolena v SPC.
- V případě výskytu NÚ ve spojitosti s užíváním C-CELA či kumulace L-BUP bude vše přerušeno subjekt vyřazen ze studie. V následně interim analýze může pak být celá studie předčasně ukončena

## Podpora:

- Bude zažádáno o podporu GAUK
- Požádáno o jednorázový příspěvek od výrobce levobupivacainu (AbbVie)

## Odkazy:

- Howie SR. Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. *Bull World Health Organ.* 2011;89(1):46-53. doi:10.2471/BLT.10.080010
- Bhat R, Abu-Harb M, Chari G et al. Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J Pediatr.* 1992;120(5):795-799
- Beal S, Sheiner LB, Boeckman A et al. NONMEM User's guide. Elliot City, MD, USA