



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ-ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ
Μ.Π.Σ. «ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

**Φαρμακοκινητική μελέτη της δοριπενέμης στο
εγκεφαλονωτιαίο υγρό νευρολογικών ασθενών με
μη-φλεγμαίνουσες μήνιγγες**

Ελένη- Μαρία Δημαράκη
Φαρμακοποιός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
Αθήνα 2012



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ-ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ
Μ.Π.Σ. «ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

**Φαρμακοκινητική μελέτη της δοριπενέμης στο
εγκεφαλονωτιαίο υγρό νευρολογικών ασθενών με
μη-φλεγμαίνουσες μήνιγγες**

Ελένη- Μαρία Δημαράκη
Φαρμακοποιός

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
Αθήνα 2012

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Βαλσαμή Γεωργία, Επικ. Καθηγήτρια Τμήμα Φαρμακευτικής (επιβλέπουσα)

Μαρκαντώνη- Κυρούδη Σοφία, Αναπλ. Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Δοκουμετζίδης Αριστείδης, Λέκτορας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής-Φαρμακοκινητικής, του τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης «Κλινική Φαρμακευτική».

Πρός την Επίκουρη Καθηγήτρια Βαλσαμή Γεωργία, η οποία είχε την ευθύνη της αναθέσεως του θέματος καθώς και την επίβλεψη των προσπαθειών μου, θα ήθελα να εκφράσω τις πιο εγκάρδιες ευχαριστίες μου. Η συμβολή της σε όλη αυτή την προσπάθεια υπήρξε καθοριστικής σημασίας. Η καθοδήγησή της, η επιμονή και η υπομονή της αποτέλεσαν ουσιαστική βοήθεια για μένα όλο αυτό το διάστημα.

Ευχαριστώ θερμά τον ειδικευόμενο της Νευροχειρουργικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός», Κωνσταντίνο Μαργέτη, στην αρχική ιδέα του οποίου στηρίχτηκε η παρούσα μελέτη. Η άψογη συνεργασία και το διαρκές ενδιαφέρον του αποτέλεσαν πολύτιμη βοήθεια στην προσπάθειά μας. Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στους εθελοντές που συμμετείχαν στο κλινικό κομμάτι της μελέτης, στους γιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό της Νευροχειρουργικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» καθώς και στον Καθηγητή κ. Σακκά Δαμιανό για τη βοήθειά τους στην διεξαγωγή της κλινικής μελέτης.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ στον Λέκτορα Δοκουμετζίδα Αριστείδη για την πραγματικά πολύτιμη συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης, καθώς και στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαρκαντώνη- Κυρούδη Σοφία για τη βοήθεια και τη συμπαράστασή της σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών.

Θερμά και ειλικρινά ευχαριστώ στη Δρ Χαρκοφτάκη Γεωργία καθώς και στην Επικ. Καθηγήτρια του τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Αρχοντάκη Ελένη για την καθοδήγηση, τις παρατηρήσεις και τις υποδείξεις τους, χωρίς τις οποίες φοβάμαι πως δε θα είχε ολοκληρωθεί η παρούσα εργασία.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω για προσωπικούς λόγους την Κα Μαρία Βερτζώνη για την ηθική συμπαράσταση, τις πολύτιμες συμβουλές και πάνω απ'όλα τη φιλία της.

Ευχαριστώ τις συμφοιτήτριες και φίλες μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης: Πέπη, Δήμητρα, Όλγα και Μαριάννα για τα δύο υπέροχα χρόνια που περάσαμε μαζί.

Τέλος, πρέπει να τονίσω ότι η εκπόνηση της παρούσας εργασίας δε θα ήταν δυνατή χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και στήριξη της οικογένειας και των στενών μου φίλων, κυρίως των γονιών μου Κώστα και Αγγέλας, του αδερφού μου Γιώργου και του Κοσμά, στους οποίους πιστεύω πως όσες ευχαριστίες και να απευθύνω, δε θα είναι αρκετές.

Μάρτιος 2012

Στους γονείς μου
Κώστα και Αγγέλα και
στον αδερφό μου
Γιώργο- πάντα στην
καρδιά μου..

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρόλογος	2
Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	4
Α.1 Εισαγωγή	4
Α.1.1 Νευρικό σύστημα	4
Α.1.2 Βλάβες του ΚΝΣ- Σπαστικότητα	5
Α.2 Αιματοεγκεφαλικός φραγμός (ΑΕΦ)	10
Α.2.1 Δομή και λειτουργία	10
Α.2.2 Μηχανισμοί μεταφοράς διαμέσου ΑΕΦ	14
Α.2.3 Παθοφυσιολογία του ΑΕΦ σε νευρολογικές παθήσεις	15
Α.3 Δοριπεμένη	19
Α.3.1 Χημική δομή – Επίδραση στη φαρμακολογική δράση	19
Α.3.2 Μηχανισμός δράσης	20
Α.3.3 Δραστικότητα in nitro	21
Α.3.4 Ευαισθησία – Όρια ευαισθησίας	26
Α.3.5 Μηχανισμοί ανάπτυξης ανοχής	27
Α.3.6 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες	29
Α.3.7 Φαρμακοκινητική / Φαρμακοδυναμική συσχέτιση	31
Α.3.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κι άλλες μορφές αλληλεπίδρασης	33
Α.3.9 Ανεπιθύμητες παρενέργειες	34
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	37

B.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	40
B.1	Επιλογή Εθελοντών.....	40
B.1.1	Κριτήρια επιλογής εθελοντών	40
B.1.2	Κριτήρια αποκλεισμού εθελοντών	40
B.1.3	Προεγχειρητική εκτίμηση.....	41
B.2	Χορήγηση Δοριπενέμης- Χειρουργική επέμβαση εμφύτευσης αντλίας ενδορραχιαίας έγχυσης μπακλοφένης	42
B.3	Συλλογή δειγμάτων ΕΝΥ και αίματος	42
B.4	Αναλυτικός προσδιορισμός	43
B.4.1	Οργανολογία:	43
B.4.2	Αναλυτική μέθοδος:	43
B.4.3	Υλικά και συνθήκες:	44
B.4.4	Παρασκευή διαλυμάτων	46
B.4.5	Κατασκευή καμπύλης αναφοράς	49
B.4.6	Επεξεργασία δειγμάτων	50
B.5	Επεξεργασία Φαρμακοκινητικών δεδομένων	51
B.5.1	Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση.....	51
B.5.2	Φαρμακοκινητική προσομοίωση	52

Γ.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
Γ.1.1 Καμπύλες αναφοράς	53
Γ.1.2 Αποτελέσματα Επεξεργασίας Φαρμακοκινητικών δεδομένων	59
Γ.1.3 Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση	59
Γ.2 Συζήτηση	64
Δ. Συμπεράσματα	68
Περίληψη	69
Abstract	71
Ε. Βιβλιογραφία	72
Παράρτημα	87

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ είναι μια πολύπλοκη διαδικασία λόγω αρχικά της ευρείας ποικιλίας των παθογόνων μικροοργανισμών που δύνανται να προκαλέσουν τη λοίμωξη καθώς και του φαινομένου της ανάπτυξης αντοχής των μικροοργανισμών έναντι των ήδη διαθέσιμων αντιβιοτικών στους επιμέρους πληθυσμούς.

Η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού παράγοντα περιπλέκεται περαιτέρω λόγω της διαδικασίας διαπέρασης των φραγμών που χωρίζουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) από τον εξωκυττάριο χώρο και η οποία προηγείται της προσέγγισης του θεραπευτικού παράγοντα στο επιθυμητό σημείο δράσης- στόχο. Η διαδικασία αυτή είναι σύνθετη και καθορίζεται από έναν αριθμό παραγόντων στους οποίους περιλαμβάνονται φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά κάθε φαρμάκου όπως επίσης και χαρακτηριστικά της ίδιας της λοίμωξης (βαθμός τοπικής φλεγμονής, εντοπισμός λοίμωξης).

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα της ομάδας των καρβαπενεμών, λόγω του ευρέος φάσματος δράσης τους, αποτελούν επιλογή θεραπείας αλλά και προφύλαξης σε λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, κυρίως όταν απαιτείται κάλυψη έναντι νοσοκομειακών πολυανθεκτικών gram αρνητικών παθογόνων¹.

Η δοριπενέμη είναι το νεότερο εγκεκριμένο μέλος της ομάδας των καρβαπενεμών στη χώρα μας. Το αντιμικροβιακό της φάσμα καθώς και τα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά της χαρακτηριστικά προσομοιάζουν αυτά των άλλων καρβαπενεμών. Ωστόσο, μέχρι τώρα δεν είχε μελετηθεί η

φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) και συνεπώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ικανότητα του φαρμάκου να διαπερνά τον άθικτο Αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ). Ως εκ τούτου, η δοριπενέμη δεν έχει ένδειξη χορήγησής της σε λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (μηνιγγίτιδες).

Στόχος λοιπόν της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνηθεί η υπόθεση ότι η δοριπενέμη διαπερνά τον άθικτο Αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και στη συνέχεια να γίνει μια αρχική φαρμακοκινητική μελέτη του φαρμάκου στο ΕΝΥ.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A.1.1 ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα είναι το πλέον πολύπλοκο και πολύπλευρο επίτευγμα της πορείας της εξέλιξης. Έχει ως βασική αποστολή την ανίχνευση μεταβολών στο εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον, καθώς και τη μεσολάβηση για την πραγματοποίηση της κατάλληλης ανταπόκρισης από τους μύες, τα όργανα και τους αδένες. Με την πρόοδο της εξέλιξης υπάρχει, επιπλέον, μία αυξημένη ικανότητα για τις αποκαλούμενες «υψηλές λειτουργίες» του νευρικού συστήματος, όπως η γνώση, η μάθηση, η μνήμη και τελικά η διάνοηση, η αυτογνωσία και η προσωπικότητα.

Το νευρικό σύστημα διακρίνεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ). Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, τα οποία για την προστασία τους βρίσκονται εντός του κρανίου και του σπονδυλικού σωλήνα αντίστοιχα.

Η βασική δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι το νευρικό κύτταρο με τις αποφυάδες του ή νευρώνας. Το άλλο μεγάλο κυτταρικό τμήμα του νευρικού συστήματος, το οποίο υπερέχει αριθμητικά των νευρώνων, είναι τα νευρογλοιακά κύτταρα ή γλοία. Η νευρογλοία δεν έχει ένα απευθείας ρόλο στη διαδικασία της πληροφόρησης, αλλά εκτελεί έναν αριθμό από βασικούς ρόλους για την κανονική λειτουργία των κυττάρων. Τρεις κύριοι τύποι νευρογλοιακών κυττάρων αναγνωρίζονται: τα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα. Τα αστροκύτταρα θεωρείται ότι είναι αυτές οι δομικές μονάδες που σχηματίζουν έναν επιλεκτικό διαπερατό φραγμό μεταξύ του κυκλοφορικού συστήματος και των νευρώνων του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ), ο οποίος έχει μια προστατευτική λειτουργία.

Ο νωτιαίος μυελός, όπως και ο εγκέφαλος περιβάλλεται από τρία μηνιγγικά περιβλήματα: τη χοριοειδή, την αραχνοειδή και τη σκληρή μήνιγγα. Η αραχνοειδής μήνιγγα βρίσκεται μεταξύ της χοριοειδούς και της σκληρής μήνιγγας και είναι μια διαφανής μεμβράνη η οποία επενδύει το νωτιαίο μυελό ως ένας χαλαρός εφαρμόζων σάκος. Μεταξύ της χοριοειδούς και της αραχνοειδούς μεμβράνης βρίσκεται ο υπαραχνοειδής χώρος. Το κεντρικό νευρικό σύστημα περιέχει μία σειρά από κοιλότητες και χώρους που επικοινωνούν μεταξύ τους και συγκεκριμένα για τον εγκέφαλο, αυτό αντιπροσωπεύεται από ένα περίπλοκο σύστημα από κοιλίες. Το σύστημα των κοιλιών του εγκεφάλου μαζί με τον υπαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, περιέχει εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Το ENY παράγεται εν μέρει από ενεργητική εκκριτική λειτουργία και εν μέρει από παθητική διάχυση. Πρόκειται για ένα αδιαφανές υγρό, το οποίο περιέχει λίγες πρωτεΐνες και λίγα κύτταρα. Ο όγκος του είναι περίπου 150ml, συνδυασμός του κοιλιακού ENY και του υπαραχνοειδούς χώρου. Το ENY παράγεται συνεχώς, σε επαρκή ποσότητα ώστε να γεμίζουν οι χώροι αυτοί αρκετές φορές κάθε ημέρα.

A.1.2 ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΚΝΣ- ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το νευρικό σύστημα συχνά καταστρέφεται από συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες, κατά τη διάρκεια παθήσεων, καθώς και από τραυματικές βλάβες. Η προσβολή του ΚΝΣ από οποιοδήποτε αίτιο, σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της κινητικής οδού, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της σπαστικής πάρεσης, που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία οποιουδήποτε βαθμού και αύξηση του μυϊκού τόνου.

Βλάβες του πρώτου κινητικού νευρώνα στον εγκέφαλο ή των νευρικών ινών τους στο νωτιαίο μυελό προκαλούν σπαστική πάρεση. Σπανίως παρατηρείται αποκλειστικά κινητικό έλλειμμα ως αποτέλεσμα βλάβης του νευρικού συστήματος. Συνήθως το κινητικό έλλειμμα συνυπάρχει με

αισθητικά, αυτόνομα, γνωσιακά και νευροψυχολογικά ελλείμματα ποικίλου τύπου².

Στην οξεία φάση μιας βλάβης της πυραμιδικής οδού παρατηρείται χαλαρή πάρεση και νωθρά τενόντια αντανάκλαστικά. Μερικές ημέρες ή εβδομάδες μετά τη βλάβη η πάρεση γίνεται σπαστική με ζωνηρά τενόντια αντανάκλαστικά. Τα αυξημένα τενόντια αντανάκλαστικά οφείλονται στην αυξημένη ευαισθησία των μυϊκών ατράκτων στη διάταση του μυός λόγω απώλειας της κεντρικής αναστολής των γ κινητικών νευρώνων που νευρώνουν τις μυϊκές ατράκτους.

Η σπαστικότητα εν μέρει προκαλείται από την απώλεια της προσυναπτικής αναστολής στις απολήξεις των Ia αισθητικών νευρώνων. Φυσιολογικά η προσυναπτική αναστολή προκαλείται από τη δράση των δικτυονωτιαίων δεματίων σε GABAεργικούς προσυναπτικούς διάμεσους νευρώνες. GABA που απελευθερώνεται από αυτούς τους διάμεσους νευρώνες δρα σε υποδοχείς GABA A και GABA B στις απολήξεις των Ia αισθητικών νευρώνων. Οι προσυναπτικοί GABA B υποδοχείς ασκούν τη δράση τους μέσω του αποκλεισμού διαύλων ασβεστίου τύπου N ή P/Q (6- 14). Οι δύο τύποι διαύλων ασβεστίου που υπάρχουν στις προσυναπτικές απολήξεις ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Μείωση της δραστηριότητας των διαύλων κατά 50% προκαλεί τη μείωση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή κατά 90%³. Κατά συνέπεια, η διέγερση των προσυναπτικών GABA B υποδοχέων προκαλεί τη μείωση της εισόδου των ιόντων ασβεστίου στις απολήξεις των Ia αισθητικών νευρώνων, μειώνει την απελευθέρωση του γλουταμικού στη σύναψη του αισθητικού με τον κινητικό νευρώνα στο μονοσυναπτικό μυοτατικό αντανάκλαστικό.

Στη σπαστικότητα η κατιούσα δικτυονωτιαία νευρική οδός έχει διαταραχθεί, γεγονός που οδηγεί σε απώλεια της προσυναπτικής αναστολής και υπερδιεγερσιμότητα του αντανάκλαστικού τόξου.

Λόγω της απώλειας της αναστολής οι ενδοατρακτικές ίνες είναι προδιατεταμένες και αντιδρούν γρηγορότερα και πιο έντονα από το φυσιολογικό σε περαιτέρω διάταση του μυός.

Η παθοφυσιολογία της σπαστικότητας δεν είναι πλήρως γνωστή και θεωρείται ότι οι επικουρικές κινητικές οδοί συμμετέχουν στην εκδήλωσή της, καθώς μια περιορισμένη αμιγώς φλοιική βλάβη δεν προκαλεί σπαστικότητα.

Το πλήρες σύνδρομο της σπαστικής παράλυσης περιλαμβάνει:

- Μειωμένη μυϊκή ισχύ και κυρίως διαταραχή του ελέγχου των λεπτών κινήσεων
- Αύξηση μυϊκού τόνου
- Παθολογικά αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, πιθανώς με κλόνο
- Κατηργημένα επιπολής αντανακλαστικά (πχ κοιλιακά)
- Παθολογικά αντανακλαστικά (πχ Babinski)
- Στα αρχικά στάδια διατήρηση τροφικότητας των μυών

A.1.2.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας στον πρώτο κινητικό νευρώνα ή στο νευράξονά του μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση σπαστικότητας. Τα συνηθέστερα αίτια είναι:

α. Εγκεφαλική παράλυση: Η εγκεφαλική παράλυση είναι μία σταθερή νευρολογική βλάβη που προκαλεί διαταραχή στη στάση και στην κίνηση, συνέπεια προσβολής του ΚΝΣ κατά τα πρώτα δύο έτη της ζωής. Στην αρχική περιγραφή της αναγνωρίζονται τα εξής αίτια: σύφιλη, κατάχρηση αλκοόλ από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη, δύσκολος τοκετός, κάκωση κεφαλής μη σχετιζόμενη με τον τοκετό, επιπλοκές λοιμώδους νόσου, επιληπτικές κρίσεις,

εμβολή από βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα⁴. Στην καθημερινή κλινική πράξη παρατηρείται ως συχνότερο αίτιο η περιγεννητική ανοξία, συνέπεια επιπλοκών κατά τον τοκετό. Η συχνότητα της εγκεφαλικής παράλυσης αυξάνεται τα τελευταία χρόνια λόγω της αυξημένης επιβίωσης των πολύ χαμηλού βάρους νεογνών και υπολογίζεται σε 1 ανά 500 νεογνά^{5,6}.

β. Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ): Τα χειρουργηθέντα ή μη επί- ή υποσκληρίδια αιματώματα, οι ανοιχτές κακώσεις, οι θλάσεις εγκεφάλου καθώς και η διάχυτη αξονική βλάβη σε συνδυασμό πολλές φορές με σύγχρονη ανοξική προσβολή του ΚΝΣ από άλλες συνοδές συστηματικές κακώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε υπολειμματική σπαστική πάρεση.

γ. Κάκωση νωτιαίου μυελού: Η θλάση, η μερική ή ολική διατομή του νωτιαίου μυελού ως αποτέλεσμα κάκωσης, μπορεί να προκαλέσει σπαστική πάρεση.

δ. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ): Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, τα ενδοεγκεφαλικά αιματώματα και η υπαραχνοειδής αιμορραγία μπορούν να προκαλέσουν σπαστική πάρεση.

ε. Πολλαπλή σκλήρυνση: Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από απομυελινωτικές βλάβες διάσπαρτες στο χώρο και στο χρόνο και μπορεί να προκαλέσει σπαστική πάρεση.

στ. Άλλα αίτια: Η νόσος του κινητικού νευρώνα, λοιμώξεις όπως η μηνιγγίτιδα και τα αποστήματα μπορούν να προκαλέσουν σπαστική πάρεση.

A.1.2.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η εισαγωγή, τα τελευταία χρόνια, της ενδορραχιαίας έγχυσης μπακλοφένης με τη χρήση αντλίας εμφυτευμένης στο υποδόριο του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος αποτέλεσε μία επανάσταση στη θεραπεία της σπαστικότητας⁷⁻⁹. Η μπακλοφένη είναι ένας αγωνιστής των GABA B

υποδοχέων. Η νέα μέθοδος είναι πολύ αποτελεσματική, αναστρέψιμη, με σχετικά σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εφόσον δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη για το χειρουργείο, ο ασθενής υποβάλλεται σε δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης με σκοπό να ελεγχθεί η ανταπόκριση του οργανισμού στη φαρμακευτική ουσία. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση γίνεται επανάληψη της έγχυσης με διπλάσια δόση και εάν απαιτηθεί, σε ειδικές περιπτώσεις, γίνεται και δεύτερη επανάληψη. Εφόσον η σπαστικότητα του ασθενούς δείξει να ανταποκρίνεται στη δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση, ο ασθενής προγραμματίζεται για τη χειρουργική τοποθέτηση της αντλίας.

Η επέμβαση γίνεται υπό γενική ενδοτράχειο αναισθησία με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση. Γίνεται μέση οσφυϊκή τομή δέρματος μήκους 5 εκ. και λοξή στο δεξιό προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα μήκους 10 εκ. Γίνεται αποκάλυψη της οσφυοϊεράς περιτονίας και εισαγωγή καθετήρα στον υπαραχνοειδή χώρο, συνήθως στο διάστημα O3- O4. Το μήκος προώθησης του καθετήρα εξαρτάται από τη θέση και τη φύση της υποκείμενης πρωτοπαθούς βλάβης του ΚΝΣ. Τοποθετείται υποδορίως η αντλία στο προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα και καθλώνεται με μη απορροφήσιμα ράμματα στην περιτονία του έξω πλάγιου κοιλιακού μυός. Ο υπαραχνοειδής καθετήρας, μετά από υποδόρια πορεία στο δεξιό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, συνδέεται με την αντλία. Τέλος, γίνεται σύγκλειση των τραυμάτων κατά στρώματα.

Μετά την τοποθέτηση της αντλίας ο ασθενής παρακολουθείται τακτικά με σκοπό τη ρύθμιση της δοσολογίας του φαρμάκου, την περιοδική επαναπλήρωση με φάρμακο της αντλίας και τον γενικότερο έλεγχο της πορείας του.

A.2 ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ (ΑΕΦ)

Το νευρικό σύστημα είναι απομονωμένο από την κυκλοφορία του αίματος με ένα φραγμό που παρέχει ένα σταθερό και χημικά ιδανικό περιβάλλον για τη λειτουργία των νευρώνων. Ο ιδιαίτερος αυτός προστατευτικός μηχανισμός καταδείχτηκε για πρώτη φορά από τον Ehrlich το 1885, ο οποίος χορηγώντας ενδοφλεβίως χρωστικές ανιλίνης, ανακάλυψε ότι οι μαλακοί ιστοί του σώματος χρωματίζονταν ομοιόμορφα, με εξαίρεση τον εγκέφαλο. Παρόλο που οι χρωστικές δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό από τη λευκωματίνη του ορού, το σύμπλεγμα χρωστικής- λευκωματίνης διέρχεται από τα τριχοειδή στις περισσότερες περιοχές του σώματος, όχι όμως στον εγκέφαλο. Αυτή η ξεχωριστή ιδιότητα των αγγείων του ΚΝΣ, να καθιστούν αδύνατη τη διέλευση ορισμένων ουσιών προς τον εγκέφαλο, ονομάζεται *αιματοεγκεφαλικός φραγμός*.

A.2.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

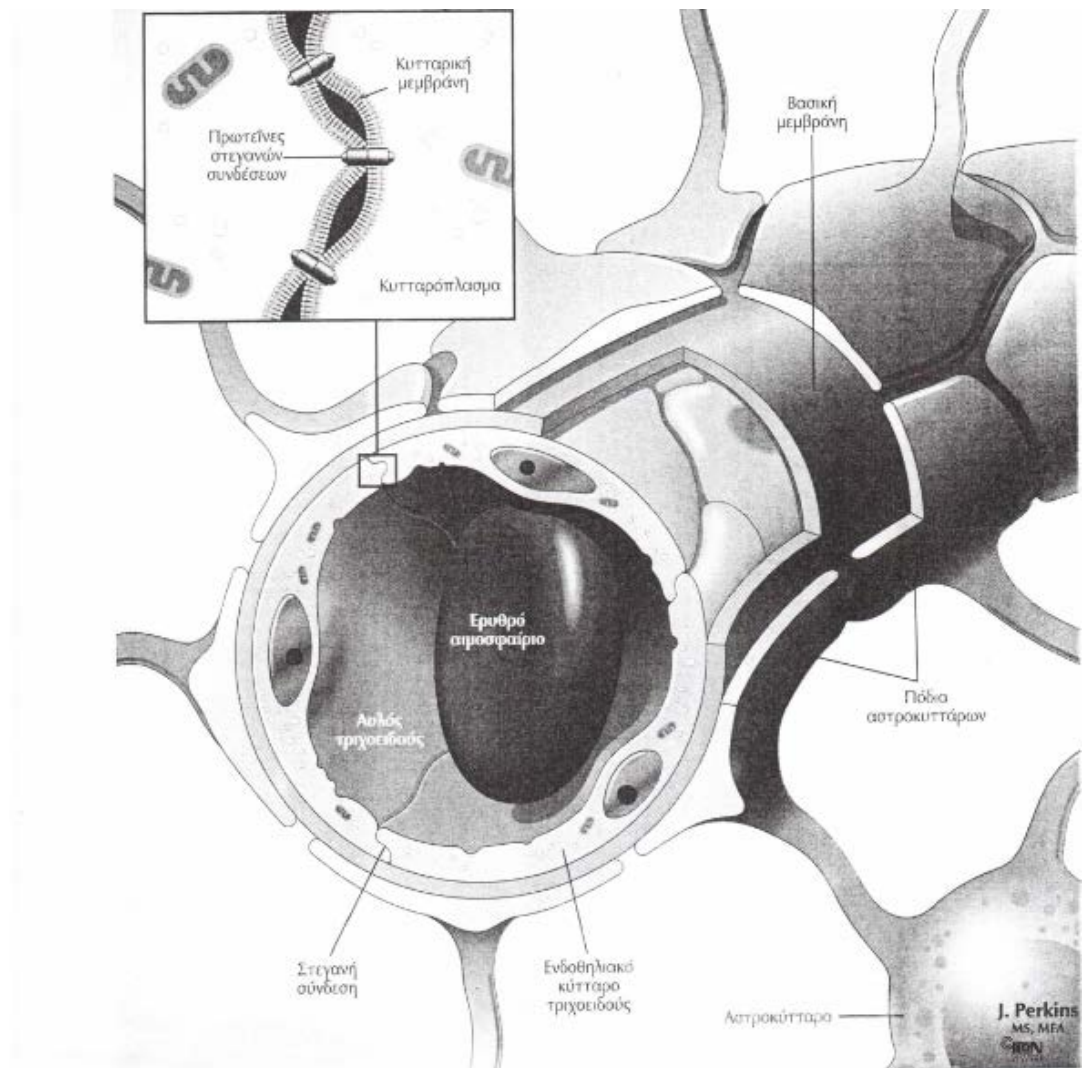
Ο ΑΕΦ πρέπει να θεωρείται ως ένας φυσικός φραγμός στη διάχυση ουσιών από το αίμα προς τον εγκέφαλο και ως ένα σύνολο εκλεκτικών ρυθμιστικών μηχανισμών μεταφοράς που καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο μετακινούνται ορισμένες διαλυμένες οργανικές ουσίες ανάμεσα στο αίμα και τον εγκέφαλο. Επομένως, ο ΑΕΦ συμβάλλει στη σταθεροποίηση και στην προστασία του μικροπεριβάλλοντος των νευρώνων διευκολύνοντας την είσοδο των απαραίτητων ουσιών, απομακρύνοντας τους άχρηστους μεταβολίτες και αποκλείοντας τις τοξικές ή αποδομητικές ουσίες.

Η δομή των τριχοειδών του εγκεφάλου διαφέρει σημαντικά από εκείνη των τριχοειδών άλλων οργάνων. Σε γενικές γραμμές τα τριχοειδή άλλων οργάνων έχουν μικρά, απλά διάκενα ή σχισμές ανάμεσα στα ενδοθηλιακά τους κύτταρα. Σε ορισμένα υπάρχουν θυρίδες που δημιουργούν μια οδό μέσω της οποίας παρακάμπτεται το κυτταρόπλασμα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, στα περισσότερα τριχοειδή που βρίσκονται εκτός του ΚΝΣ, οι

διαλυμένες ουσίες μπορούν να διαχέονται εύκολα μέσω των σχισμών και των θυρίδων. Στα τριχοειδή του εγκεφάλου, ο φυσικός φραγμός στη διάχυση διαλυμένων ουσιών εξασφαλίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, τα οποία συνάπτονται στενά μεταξύ τους με συνεχείς *στεγανές συνδέσεις*. Οι στεγανές συνδέσεις εμποδίζουν τη διέλευση υδατοδιαλυτών ιόντων και μορίων από το αίμα προς τον εγκέφαλο μέσω της παρακυτταρικής οδού. Σε άλλα σημεία της συστηματικής κυκλοφορίας, τα μόρια μπορούν να διασχίσουν το ενδοθηλιακό κύτταρο με τη διαδικασία της *διακυττάρωσης*. Στα τριχοειδή του εγκεφάλου, η διακυττάρωση είναι σπάνια κι αυτό γιατί τα κύτταρα αυτά έχουν λιγότερα ενδοκυτταρικά κυστίδια συγκριτικά με τα τριχοειδή της συστηματικής κυκλοφορίας.

Άλλα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά των τριχοειδών του εγκεφάλου είναι η *παχιά βασική μεμβράνη* που βρίσκεται κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η παρουσία αραιών *περικυττάρων* στη βασική μεμβράνη, και οι *τελικοί ποδίσκοι (ή αποφυάδες) των αστροκυττάρων* που καλύπτουν σχεδόν πλήρως τα τριχοειδή. Τα αστροκύτταρα πιθανώς παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία στεγανών συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ και η στενή επαφή των τελικών ποδίσκων των αστροκυττάρων με τα τριχοειδή θα μπορούσε ακόμα να διευκολύνει τη μεταφορά ουσιών μεταξύ αυτών των κυττάρων και του αίματος.

Συμπερασματικά, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός συνίσταται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών με περίπλοκο δίκτυο από στεγανές συνδέσεις και πόδια αστροκυττάρων που ακουμπούν στο ενδοθήλιο και τη βασική του μεμβράνη.



Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι το χοριοειδές πλέγμα και αρκετές καθορισμένες περιοχές του εγκεφάλου στερούνται ΑΕΦ, δηλαδή αιματώνονται από τριχοειδή που είναι διαπερατά. Οι μικρές αυτές εγκεφαλικές περιοχές ονομάζονται *περικοιλιακά όργανα* επειδή περιβάλλουν το σύστημα των κοιλιών. Σε ορισμένες από αυτές τις περιοχές, τα επενδυματικά κύτταρα που επικαλύπτουν τα διαπερατά τριχοειδή, συνδέονται μεταξύ τους με στεγανές συνδέσεις. Με αυτόν τον τρόπο, αυτά τα εξειδικευμένα επενδυματικά κύτταρα σχηματίζουν ένα φραγμό ανάμεσα στο εξωκυτταρικό υγρό της περιοχής- το οποίο μοιάζει με το πλάσμα του αίματος περισσότερο απ' ό,τι άλλα μέρη του εξωκυτταρικού υγρού του εγκεφάλου- και το ΕΝΥ, το οποίο πρέπει να απομονώνεται από το αίμα. Ο φραγμός αυτός είναι γνωστός ως *φραγμός αίματος – ΕΝΥ (blood- CSF barrier)*. Δεδομένου ότι η επιφάνεια του ΚΝΣ που «προστατεύεται» από τον ΑΕΦ είναι περίπου 5000 φορές μεγαλύτερη από

αυτή που αφορά στο φραγμό αίματος- ΕΝΥ, είναι προφανές ότι το περιοριστικό βήμα για την είσοδο διαφόρων μορίων από το πλάσμα στον εγκέφαλο, είναι κατά κύριο λόγο η ύπαρξη άθικτου ΑΕΦ.

Ο βασικός ρόλος που διαδραματίζει ο ΑΕΦ είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του ΚΝΣ η οποία εξασφαλίζει τη βέλτιστη λειτουργικότητα των νευρώνων. Αυτό επιτυγχάνεται με τον περιορισμό της μετακίνησης μεγάλων μορίων και άλλων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων και πολλών φαρμάκων, από το αίμα προς το διάμεσο χώρο του ΚΝΣ.

Συνοπτικά, οι λειτουργίες του ΑΕΦ περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- Ρύθμιση της εισόδου των μεταβολικών υποστρωμάτων. Ιδιαίτερα η γλυκόζη αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τους νευρώνες. Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφάλου είναι πιο σταθερή απ' ό,τι στο αίμα, επειδή ο ειδικός μεταφορέας της υφίσταται κορεσμό όταν αυξάνει η γλυκόζη του αίματος και γίνεται υπερδραστήριος όταν αυτή πέφτει.
- Έλεγχος της μεταφοράς των ιόντων. Η Na^+ - K^+ ΑΤΡάση στα κύτταρα του φραγμού αντλεί νάτριο μέσα στο ΕΝΥ και κάλιο από το ΕΝΥ στο αίμα.
- Αποτρέπει την είσοδο στο ΕΝΥ τοξινών και περιφερικών νευροδιαβιβαστών, οι οποίοι διαφεύγουν στην αιματική κυκλοφορία από τις απολήξεις των νευρώνων του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

A.2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΑΕΦ

Η ύπαρξη του ΑΕΦ επηρεάζει καθοριστικά τη μετακίνηση των σχετικά μεγάλων και υδρόφιλων μορίων από το αίμα στο ΚΝΣ σε τέτοιο βαθμό μάλιστα που η διάθεση ακόμη και απαραίτητων θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο, όπως είναι η γλυκόζη, να είναι ελεγχόμενη και περιορισμένη.

Η ικανότητα των τριχοειδών του εγκεφάλου να εμποδίζουν τη δίοδο μεγάλων μορίων σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το μοριακό βάρος (MB) του εκάστοτε μορίου και τη διάμετρο της ένυδρης μορφής του. Σε γενικές γραμμές, η διάχυση μιας διαλυμένης ουσίας περιορίζεται επίσης από τον ιονισμό της ουσίας σε φυσιολογικές τιμές pH, από τη χαμηλή λιποδιαλυτότητα και από τη δέσμευσή της από πρωτεΐνες του πλάσματος. Για παράδειγμα, αέρια με μεγάλη λιποδιαλυτότητα όπως το CO₂ και το O₂ και φάρμακα όπως η αιθανόλη, η καφεΐνη, η νικοτίνη, η ηρωίνη και η μεθαδόνη διέρχονται εύκολα τον ΑΕΦ. Ωστόσο, ιόντα όπως το K⁺ ή το Mg²⁺ και πρωτεϊνοδεσμευμένοι μεταβολίτες όπως η χολερυθρίνη, έχουν πολύ περιορισμένη πρόσβαση στον εγκέφαλο. Επίσης, ο ΑΕΦ είναι ιδιαίτερα διαπερατός από το ύδωρ λόγω της παρουσίας διαύλων ύδατος στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τέλος, τα τριχοειδή του εγκεφάλου εκφράζουν ένζυμα που μπορούν να επηρεάσουν τη μετακίνηση ουσιών από το αίμα προς τον εγκέφαλο και αντίστροφα όπως πεπτιδάσες, όξινες υδρολάσες και μονοαμινοξειδάση.

Συμπερασματικά, δύο κατηγορίες ουσιών μπορούν να διέλθουν εύκολα από το αίμα στον εγκέφαλο. Η πρώτη αφορά τα μικρά, ιδιαίτερα λιποδιαλυτά μόρια που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Η δεύτερη ομάδα συνίσταται από ενώσεις που δεν είναι ιδιαίτερα λιποδιαλυτές, αλλά εισέρχονται μέσω ειδικών μεταφορέων (συστήματα διαμεσολαβούμενης μεταφοράς). Ορισμένα παραδείγματα είναι η γλυκόζη, αρκετά αμινοξέα, οι πρόδρομες ουσίες των νουκλεϊνικών οξέων, οι θυρεοειδικές ορμόνες και αρκετά οργανικά οξέα. Οι μεταφορείς είναι διπλής κατεύθυνσης και παρουσιάζουν κινητική κορεσμού και στερεοεξειδίκευση. Με τους μηχανισμούς αυτούς εξασφαλίζεται η είσοδος

σημαντικών, υδατοδιαλυτών θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο, αλλά και η έξοδος των υδατοδιαλυτών μεταβολιτών.

Α.2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΕΦ ΣΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Όπως προαναφέρθηκε, υπό φυσιολογικές (μη παθολογικές) συνθήκες, η ύπαρξη του ΑΕΦ εξασφαλίζει το ιδανικό περιβάλλον για τη βέλτιστη λειτουργία του εγκεφάλου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών που εντοπίζονται στα υπόλοιπα όργανα του σώματος παρέχουν μια επιφάνεια ανθεκτική έναντι στο σχηματισμό θρόμβων μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και περαιτέρω ενεργοποίησης της σύνθετης διαδικασίας της πήξης. Το εξειδικευμένο ενδοθήλιο των τριχοειδών του εγκεφάλου σχηματίζει φραγμό ο οποίος εκτός των άλλων, απομονώνει τον εγκέφαλο και από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και επιτρέπει την είσοδο μόνο σε περιορισμένο αριθμό αυτών, όπως στα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα. Η μειωμένη έκφραση του συμπλέγματος των μείζονων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, ο ελαττωμένος αριθμός των αντιγονοπαρουσιαστικών λεμφοκυττάρων και η απουσία λεμφικής κυκλοφορίας από το ΚΝΣ, καθιστούν τον εγκέφαλο μία σχετικά αποκλεισμένη από το ανοσοποιητικό σύστημα περιοχή.

Ωστόσο, σε περιπτώσεις φλεγμονής παρατηρείται εκτεταμένη μετανάστευση λευκοκυττάρων μέσω των τριχοειδών αγγείων, η οποία συνοδεύεται συνήθως και από αυξημένη εισροή στον εγκέφαλο πρωτεϊνών του πλάσματος, μικρογλοιακών κυττάρων και μακροφάγων. Ως εκ τούτου, η λειτουργία του ΑΕΦ διαφοροποιείται σημαντικά. Συγκεκριμένα, η αυξημένη διαπερατότητα του ΑΕΦ που παρατηρείται στις φλεγμονώδεις παθήσεις του εγκεφάλου, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της διάνοιξης των στεγανών συνδέσεων των ενδοθηλιακών κυττάρων ή της αυξημένης πινοκυττωτικής δραστηριότητας και του σχηματισμού διαύλων μεταφοράς διαμέσου του ενδοθηλίου. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι όπως παρατηρείται σε

όλες τις περιπτώσεις φλεγμονής, έτσι και στον εγκέφαλο, η παρουσία των καλούμενων και μεσολαβητών της φλεγμονώδους αντίδρασης (κυτοκίνες, εικοσανοειδή, ελεύθερες ρίζες) επηρεάζει και τροποποιεί σημαντικά τη λειτουργία του ΑΕΦ.

A.2.3.1 ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Αρκετοί από τους γνωστούς παθογόνους μικροοργανισμούς έχουν την ικανότητα, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, να διαπερνούν τον ΑΕΦ και να εισέρχονται στο ΚΝΣ, όπου μετά τον πολλαπλασιασμό τους, προκαλούν προσβολή και φλεγμονή των μηνίγγων (αραχνοειδών και χοριοειδών) η οποία είναι γνωστή και ως βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που συχνότερα εμπλέκονται σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες είναι οι *Haemophilus influenza* (αιμόφιλος της γρίπης τύπου b), *Streptococcus pneumoniae* (στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, «πνευμονιόκοκκος») και *Neisseria meningitides* (ναϊσσέρια της μηνιγγίτιδας, «μηνιγγιτιδόκοκκος»). Η *Listeria monocytogenes* θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως πιθανό παθογόνο αίτιο σε περιπτώσεις εγκύων, ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών, αλκοολικών και ανοσοκατεσταλμένων ασθενών όλων των ηλικιών. Εντερικοί, gram αρνητικοί βάκιλλοι καθώς και στρεπτόκοκκοι της ομάδας B αποτελούν ολοένα και αυξανόμενης συχνότητας αίτια μηνιγγίτιδας σε άτομα που πάσχουν από χρόνια νοσήματα. Ο *Staphylococcus aureus* (χρυσίζων σταφυλόκοκκος) καθώς και οι σταφυλόκοκκοι που δεν παράγουν κοαγκουλάση είναι σημαντικά αίτια μηνιγγίτιδας μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις. Επίσης, ανάλογα με την ηλικία διαφοροποιείται σημαντικά και η συχνότητα του αιτιολογικού μικροβιακού παράγοντα.

Ο αποικισμός της ρινοφαρυγγικής περιοχής από παθογόνα βακτήρια και η επακόλουθη εισβολή αυτών στο ΚΝΣ αποτελούν τα γεγονότα που πυροδοτούν συνήθως τις βακτηριακές μηνιγγίτιδες. Άμεση συνέπεια της εισβολής αυτής στο ΚΝΣ είναι η πρόκληση γενικευμένης, έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης στον υπαραχνοειδή χώρο στα πλαίσια της οποίας παρατηρείται και απελευθέρωση διαφόρων κυτοκινών (κυρίως IL-β και TNF-

α). Ο σχηματισμός εγκεφαλικού οιδήματος, η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και οι μεταβολές της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι τα πλέον χαρακτηριστικά σημεία που παρατηρούνται σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα βακτηριακής προέλευσης. Το καθοριστικό βήμα για την πρόκληση της λοίμωξης είναι η είσοδος του παθογόνου στο ΚΝΣ καθώς από τη στιγμή που ο αιτιολογικός μικροβιακός παράγοντας «εισβάλλει» στο ΚΝΣ, οι μηχανισμοί άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος στον υπαραχνοειδή χώρο είναι ήδη ανεπαρκείς για να τον αντιμετωπίσουν⁶⁹.

A.2.3.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΕΝΥ

Όλα τα γνωστά αντιβιοτικά δεν υπόκεινται σε μεταβολισμό κατά την είσοδό τους στο ΕΝΥ και ως εκ τούτου, οι συγκεντρώσεις τους σε συνάρτηση με το χρόνο και τα άλλα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους όπως ο χρόνος ημίσειας ζωής τους, καθορίζονται από τη δυναμική ισορροπία μεταξύ των δύο διαδικασιών: της εισόδου του φαρμάκου στο ΕΝΥ και της απομάκρυνσής του από τον εγκέφαλο μέσω του ΑΕΦ.

Το σύνολο των παραγόντων που επηρεάζουν καθοριστικά την είσοδο των αντιβιοτικών φαρμάκων στο ΕΝΥ συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1). Βασικός μηχανισμός μεταφοράς των αντιβιοτικών εντός του ΕΝΥ είναι η παθητική διάχυση ενώ ο καθοριστικός παράγοντας για τη διαπέραση του ΑΕΦ είναι ο συντελεστής λιποφιλίας του εκάστοτε μορίου^{71,72}. Συγκεκριμένα, οι κινολόνες και η ριφαμπίνη ως λιπόφιλα μόρια, μεταφέρονται διαμέσου διακυτταρικών «μονοπατιών» μέσω παθητικής διάχυσης εντός του ΕΝΥ όπου πετυχαίνουν μέγιστες συγκεντρώσεις ταχύτατα ενώ η παρουσία φλεγμονωδών παραγόντων ελάχιστα επηρεάζει την είσοδό τους στον εγκεφαλικό ιστό^{70,72-73}. Αντίθετα, τα λιγότερο λιπόφιλα αντιβιοτικά όπως οι β-λακταμικοί παράγοντες και η βανκομυκίνη, εισέρχονται στο ΕΝΥ μέσω παρακυττάρων οδών και μάλιστα η μεταφορά τους εντός του εγκεφάλου εξαρτάται από τη διάνοιξη των στεγανών συνδέσεων ενώ παρατηρείται και μια σχετική καθυστέρηση στην επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων των

φαρμάκων αυτών στο ENY. Παρόλο που η διαπέραση των υδρόφιλων παραγόντων είναι πιο περιορισμένη σε υγιείς, μη φλεγμαίνουσες μήνιγγες, οι μέσες τιμές συγκέντρωσης αυτών στο ENY είναι υψηλότερες από τις τιμές MBC's (Minimum Bactericidal Concentration, Ελάχιστη Βακτηριοστατική Συγκέντρωση) για του περισσότερους μικροοργανισμούς.

Οι καμπύλες συσχέτισης συγκέντρωσης φαρμάκου στο ENY- χρόνου υστερούν σε σχέση με αυτές συγκέντρωσης στο πλάσμα- χρόνου⁷⁸⁻⁸⁰. Ως εκ τούτου, κάθε εκτίμηση της διαπέρασης ενός αντιβιοτικού παράγοντα που γίνεται με βάση μεμονωμένες μετρήσεις συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο ENY και στο πλάσμα μπορεί να είναι παραπλανητική.

Πίνακας 1: Παράγοντες που επηρεάζουν την είσοδο των αντιβιοτικών στο ENY

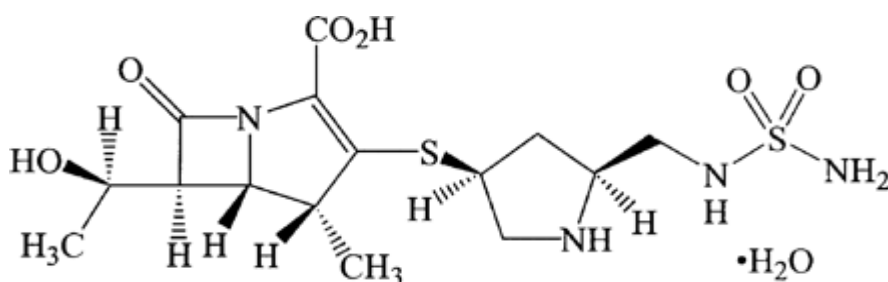
<u>Παράγοντας</u>	<u>Παράδειγμα</u>	<u>Επίδραση</u>
Βαθμός λιποφιλίας φαρμάκου	Φθοροκινολόνες, ΡΙφαμπίνη	Ταχεία είσοδος στο ENY, Σχετικά ικανοποιητικά επίπεδα στο ENY και $t_{1/2}$ σε ENY παρόμοιος με το πλάσμα
Υψηλός βαθμός ιονισμού	β- λακταμικά αντιβιοτικά	Χαμηλή λιποδιαλυτότητα και περιορισμένη διαπέραση του ΑΕΦ
Υψηλός βαθμός πρωτεϊνικής σύνδεσης	Κεφτριαξόνη	Καθυστερημένη είσοδος στο ENY, αυξημένος $t_{1/2}$ σε ENY και πλάσμα
Σύστημα ενεργούς μεταφοράς	Πενικιλίνη	Σχετικά ταχεία είσοδος στο ENY, μικρή διάρκεια θεραπευτικών επιπέδων στο ENY
Φλεγμονή	Μηνιγγίτιδα	Αυξημένη διαπερατότητα των υδρόφιλων παραγόντων (σχεδόν καμία επίδραση σε λιπόφιλα μόρια)
Υπεύθυνος μικροοργανισμός	Είδη <i>Listeria</i> και <i>Haemophilus</i> <i>E.coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Εκτεταμένη διαπερατότητα των αντιβιοτικών Περιορισμένη διαπερατότητα των αντιβιοτικών

A.3 ΔΟΡΙΠΕΝΕΜΗ

Η δοριπενέμη είναι το νεότερο εγκεκριμένο μέλος της ομάδας των καρβαπενεμών και όπως όλα τα αντιβιοτικά φάρμακα της κατηγορίας αυτής, εμφανίζει ευρύ φάσμα δράσης που περιλαμβάνει gram αρνητικούς και gram θετικούς παθογόνους μικροοργανισμούς καθώς και στελέχη αυτών που έχουν καταστεί ανθεκτικά σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών.

A.3.1 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η μονοϋδρική δοριπενέμη είναι ένας σύνθετος αντιβακτηριακός παράγοντας ευρέος φάσματος της κατηγορίας των καρβαπενεμών με χημική ονομασία (κατά IUPAC): φάσματος της κατηγορίας των καρβαπενεμών με χημική ονομασία (4R, 5S, 6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[[[(άμινοσουλφόνυλ) άμινο] μέθυλ]-3-πυρρολιδινυλ)θειό]-6-[(1R)-1-υδρόξυαιθυλ]-4-μέθυλ-7-όξο-1-αζαδίκυκλο[3.2.0]επτα-2-έν-2-καρβοξυλικό οξύ. Το μοριακό της βάρος είναι 438,52 ενώ η χημική της δομή φαίνεται παρακάτω¹⁰:



Ως καρβαπενέμη, η δοριπενέμη διαφέρει σε σχέση με τα πενικιλινούχα αντιβιοτικά στο ότι στη θέση 1 ένα άτομο C έχει αντικατασταθεί με ένα άτομο S καθώς και στην παρουσία ενός ακόρεστου δεσμού μεταξύ των C₂ και C₃

στον πενταμελή δακτύλιο. Η trans-α-1-υδροξυαίθυλ- ομάδα στη θέση 6 προσδίδει στο μόριο ανθεκτικότητα έναντι των β- λακταμασών και η 1-β-μεθυλ- ομάδα έναντι της δράσης της δεϋδροπεπτιδάσης-1. Η σουλφαμοϋλάμινοαίθυλ-πυρρολιδινιληίο ομάδα στη θέση 2 είναι υπεύθυνη για τη δραστικότητα της δοριπενέμης έναντι των gram αρνητικών βακίλων.

A.3.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η βακτηριοκτόνος δράση της δοριπενέμης οφείλεται στην αναστολή της βιοσύνθεσης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η δοριπενέμη συνδέεται και απενεργοποιεί πολλαπλές βασικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν πενικιλλινούχα παράγωγα (*πενικιλλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες- penicillin binding proteins- PBP's*) έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος με επακόλουθο το θάνατο του βακτηριακού κυττάρου ^{11- 15}.

Οι πρωτεΐνες αυτές είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος (*cross- linking* της πεπτιδογλυκάνης). Οι κύριες πρωτεΐνες που αναστέλλονται από τις καρβαπενέμες είναι τα υψηλού μοριακού βάρους ένζυμα 1a, 1b, 2 και 3. Η αναστολή της δράσης των PBP's 1a και 1b προκαλεί το σχηματισμό των σφαιροπλαστών και την ταχεία θανάτωση του βακτηρίου. Η αναστολή των PBP's 2 οδηγεί στην αλλαγή της στερεοχημικής δομής των βακτηρίων, τα οποία αντί του σχήματος βακίλου που φυσιολογικά έχουν, μετατρέπονται σε σφαιρικά, ενώ η αναστολή των PBP's 3 έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό νηματοειδών μικροοργανισμών.

Η ισχύς της σύνδεσης της δοριπενέμης με τις PBP's ποικίλλει ανάλογα με το μικροοργανισμό. Στην περίπτωση της *Escherichia coli*, η δοριπενέμη συνδέεται εκλεκτικά με τις PBP's 2 και λιγότερο με τις PBP's 1a, 1b και 3. Για την *Pseudomonas aeruginosa*, η δοριπενέμη συνδέεται εκλεκτικά με τις PBP's 2 και 3 και ακολούθως με τις 1a και 1b. Όσον αφορά στο *Streptococcus pneumoniae*, η δοριπενέμη εμφανίζει υψηλή συγγένεια με τα ένζυμα 1a, 2b και 2x.

A.3.3 ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ IN VITRO

Η *in vitro* δραστηριότητα της δοριπενέμης έναντι gram θετικών, gram αρνητικών καθώς και αναερόβιων μικροοργανισμών έχει μελετηθεί με τη χρήση τόσο broth- όσο και agar- dilution μεθόδων όπως ακριβώς ορίζει το Ίδρυμα Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).

- Gram θετικοί οργανισμοί

Στη μεγαλύτερη δημοσιευμένη μελέτη¹⁶ που αφορά στην *in vitro* δραστηριότητα της δοριπενέμης έναντι των gram θετικών μικροοργανισμών περιγράφεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, όπως προέκυψε από αναλύσεις καλλιιεργειών ασθενών με επιβεβαιωμένες αιματολογικές λοιμώξεις (κοινότητας ή ενδονοσοκομειακής προέλευσης), λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, του δέρματος και των μαλακών μορίων. Η μικροβιοκτόνος δράση της δοριπενέμης στη συγκεκριμένη μελέτη συγκρίθηκε με την αντίστοιχη άλλων, ήδη διαθέσιμων καρβαπενεμών καθώς και έναντι άλλων αντιβιοτικών παραγόντων που ανήκουν σε άλλες κατηγορίες. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη της ευαισθησίας των gram θετικών μικροοργανισμών έναντι των καρβαπενεμών, συμπεριλαμβανομένης και της δοριπενέμης, φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: *In vitro* δραστικότητα της δοριπενέμης και άλλων καρβαπενεμών έναντι gram-θετικών μικροοργανισμών.

Μικροοργανισμός	Δοριπενέμη		Μεροπενέμη		Ιμιπενέμη		Ερταπενέμη	
	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL
MSSA	0.06	0.06	0.12	0.12	≤0.5	≤0.5	0.12	0.25
MRSA	16	16	16	32	32	32	8	>32
<i>Streptococcus pneumonia</i>								
Ευαίσθητο στην πενικιλίνη	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	0.015	0.015
Μέτριας ευαισθησίας στην πενικιλίνη	-	0.12	0.25	0.12	0.12	0.06	0.12	0.25
Ανθεκτικό στην πενικιλίνη	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	8	8	16	>8	>8	8	16
<i>Enterococcus faecium</i>	>16	>16	>16	>16	>8	>8	>8	>8

MSSA= *Staphylococcus aureus* ευαίσθητος στη μεθικιλίνη, MRSA= *S.aureus* ανθεκτικός στη μεθικιλίνη

- Gram αρνητικοί οργανισμοί

Στην ίδια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005¹⁶ εξετάστηκε ταυτόχρονα και η ευαισθησία διαφόρων gram αρνητικών μικροοργανισμών έναντι της δοριπενέμης και άλλων αντιβιοτικών. Με βάση τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών (MIC), η δοριπενέμη και η μεροπενέμη εμφανίζουν παρόμοια *in vitro* δραστικότητα έναντι των *Enterobacter*, των *Citrobacter* και του *Proteus mirabilis*. Συγκριτικά με τις υπόλοιπες καρβαπενέμες που μελετήθηκαν, η δοριπενέμη παρουσιάζει τη χαμηλότερη MIC έναντι της *Pseudomonas aeruginosa*, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι έχει 2 φορές ισχυρότερη μικροβιοκτόνο δράση σε σχέση με τη μεροπενέμη. Ωστόσο, η *in vitro* δραστικότητα έναντι των ειδών *Acinetobacter* είναι μικρότερη συγκριτικά με την ιμιπενέμη. Επιπλέον, η δράση

της δοριπενέμης έναντι του *S.maltophilia* κρίνεται μάλλον ασήμαντη. Όσον αφορά στη δραστικότητα έναντι των υπολοίπων gram αρνητικών μικροοργανισμών, είναι μάλλον παρόμοια με αυτή των υπολοίπων μελών της ομάδας των καρβαπενεμών.

Στον Πίνακα 3 που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης ¹⁶.

Πίνακας 3: *In vitro* δραστικότητα της δοριπενέμης και άλλων καρβαπενεμών έναντι gram-αρνητικών μικροοργανισμών

Μικροοργανισμός	Δοριπενέμη		Μεροπενέμη		Ιμιπενέμη		Ερταπενέμη	
	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL
Enterobacteriaceae								
<i>Escherichia coli</i>	0.03	0.03	0.016	0.03	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>E coli</i> ESBL	0.06	0.06	0.03	0.06	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.25
<i>Klebsiella pneumonia</i>	0.03	0.06	0.03	0.03	0.25	1	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>K pneumonia</i> ESBL	0.06	0.12	0.03	0.12	0.5	1	≤ 0.06	0.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.03	0.06	0.03	0.06	0.5	2	≤ 0.015	0.06
<i>Citrobacterfreundii</i>	0.03	0.03	≤ 0.015	0.03	1	1	≤ 0.015	≤ 0.015
<i>Proteus mirabilis</i>	0.12	0.25	0.06	0.06	1	2	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Serratiamarcescenes</i>	0.12	0.25	0.06	0.06	1	2	0.03	0.12
<i>Salmonella spp</i>	0.06	0.06	0.03	0.03	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Shigella spp</i>	0.03	0.06	0.03	0.03	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
Nonfermentative gram-negative bacilli								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5	8	0.5	16	1	>8	>8	>8
<i>Acinetobacter spp</i>	0.25	1	0.25	1	0.25	0.25	4	>8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>16	>16	>16	>16	>8	>8	>8	>8
Miscellaneous respiratory tract organisms								
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.12	0.5	0.06	0.25	1	4	0.06	0.12
<i>Oraxella catarrhalis</i>	0.016	0.03	≤ 0.008	≤ 0.008	0.06	0.12	0.008	0.008

ESBL=ευρέως φάσματος β- λακταμάση

- Αναερόβιοι οργανισμοί

Τα ευρήματα των μελετών^{13,16- 29} που έχουν πραγματοποιηθεί καταδεικνύουν την εφάμιλλη κάλυψη που παρέχει η δοριπενέμη έναντι των αναερόβιων οργανισμών σε σχέση με τις άλλες διαθέσιμες καρβαπενέμες. Συγκεκριμένα, η ελάχιστη συγκέντρωση MIC₉₀ της δοριπενέμης προσδιορίστηκε στα ≤ 2 μg / ml ενώ των υπολοίπων στα ≤ 4 μg / ml . Η δραστικότητά της έναντι των κοινών αναερόβιων παθογόνων που σχετίζονται με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (πχ *Bacteroides fragilis*) είναι συγκρίσιμη με αυτή των υπολοίπων καρβαπενεμών (MIC₉₀: 1 μg / ml και MIC₉₀ ≤ 0,5 μg / ml αντίστοιχα).

Τα ευρήματα των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 που ακολουθεί.

Πίνακας 4: *In vitro* δραστικότητα της δοριπενέμης και άλλων καρβαπενεμών έναντι αναερόβιων μικροοργανισμών

Μικροοργανισμός	<i>Δοριπενέμη</i>		<i>Μεροπενέμη</i>		<i>Ιμιπενέμη</i>		<i>Ερταπενέμη</i>	
	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL	MIC ₅₀ , μg/mL	MIC ₉₀ , μg/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.5	1	0.12	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
<i>B fragilis group</i>	0.5	1	0.12	0.5	0.25	0.5	0.25	1
<i>Bacteroides ovatus</i>	0.5	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	2
<i>Bacteroides thetaotaomicron</i>	0.5	1	0.25	0.5	0.5	1	0.5	2
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0.25	1	0.25	1	0.5	1	0.25	1
<i>Fusobacterium spp</i>	0.03	1	0.03	0.12	0.12	1	0.03	1
<i>Prevotella spp</i>	0.12	0.25	0.12	0.25	0.03	0.5	0.25	4
<i>Clostridium difficile</i>	1	2	2	4	2	4	4	4

A.3.4 ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ- ΌΡΙΑ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Η επικρατούσα επίκτητη αντίσταση στο αντιβιοτικό μπορεί να ποικίλλει από γεωγραφικής άποψης και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την αντίσταση είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχουν αναφερθεί τοπικές ομάδες λοιμώξεων που οφείλονται σε μικροοργανισμούς ανθεκτικούς σε καρβαπενέμες. Οι πληροφορίες που παρατίθενται παρακάτω παρέχουν μόνο έναν κατά προσέγγιση οδηγό σχετικά με την πιθανότητα να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στη δοριπενέμη ή όχι¹¹.

Συνήθη ευαίσθητα είδη:

- Gram θετικά Αερόβια:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)

Είδη *Staphylococcus* (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)

Streptococcus pneumoniae

Είδη *Streptococcus*

- Gram αρνητικά Αερόβια

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Haemophilus influenzae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Είδη *Salmonella*

Serratia marcescens

Είδη *Shigella*

Τα όρια των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MIC), όπως καθιερώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)» είναι όπως φαίνονται παρακάτω (Πίνακας 5):

Πίνακας 5: Ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις δοριπενέμης για διάφορα είδη βακτηρίων

Μη σχετιζόμενα με τα είδη	S≤1 mg/L και R>4mg/L
Σταφυλόκοκκοι	Προκύπτουν από το όριο της μεθικιλίνης
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤1 mg/L και R>4mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S≤1 mg/L και R>4mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S≤1 mg/L και R>4mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> , εκτός του <i>S. pneumonia</i>	S≤1 mg/L και R>1mg/L
<i>S. pneumoniae</i>	S≤1 mg/L και R>1mg/L
Εντερόκοκκοι	μη κατάλληλος στόχος
<i>Haemophilus spp.</i>	S≤1 mg/L και R>1mg/L
<i>N. gonorrhoeae</i>	MA (ανεπαρκείς αποδείξεις)
Αναερόβια	S≤1 mg/L και R>1mg/L

A.3.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η παραγωγή των διαφόρων β-λακταμασών από τους μικροοργανισμούς έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια στην κύρια αιτία ανάπτυξης αντοχής στα β-λακταμικά αντιβιοτικά³⁰⁻³². Ο όρος *β- λακταμάσες* αναφέρεται σε ένζυμα τα οποία παράγονται από βακτήρια και έχουν τη δυνατότητα να διασπούν τα λακταμικά αντιβιοτικά μέσω υδρόλυσης του β-λακταμικού δακτυλίου καθιστώντας έτσι αδύνατη τη σύνδεση των αντιβιοτικών με τις ειδικές πρωτεΐνες- στόχους (PBP's). Η παραγωγή β-λακταμασών από τα βακτηριακά κύτταρα βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο γονιδίων που βρίσκονται είτε στο χρωμοσωμικό είτε στο πλασμιδιακό DNA. Ορισμένα gram αρνητικά βακτήρια

έχουν τη δυνατότητα να παράγουν αυξημένες ποσότητες β-λακταμασών, όταν διεγερθούν από β-λακταμικά αντιβιοτικά (φαινόμενο *επαγωγής*), γεγονός που τα «προστατεύει» από τη δράση του παράγοντα που προκάλεσε την επαγωγή καθώς και άλλων συγγενών αντιβιοτικών. Οι μηχανισμοί βακτηριακής αντίστασης που επιδρούν στη δοριπενέμη περιλαμβάνουν απενεργοποίηση της δραστικής ουσίας από ένζυμα που υδρολύουν καρβαπενέμες, μεταλλαγμένες ή επίκτητες πενικιλλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBP's), μειωμένη διαπερατότητα εξωτερικής μεμβράνης και ενεργή εκροή.

Η δοριπενέμη, όπως άλλωστε και όλες οι καρβαπενέμες, παραμένει σταθερή έναντι της δράσης των β- λακταμασών, συμπεριλαμβανομένων και των *ευρέος φάσματος β-λακταμασών* (*extended- spectrum beta-lactamases, ESBL's*)³³⁻³⁴. Οι ESBL's αποτελούν μια ιδιαίτερη υποδιαίρεση των β-λακταμασών και συνίστανται κατά κύριο λόγο από μεταλλαγμένες, διαμεσολαβούμενες από πλασμίδια, β-λακταμάσες οι οποίες προκαλούν υδρόλυση όλων των πενικιλλινών, των κεφαλοσπορινών και των μονομπακτάμων, καθιστώντας έτσι ουσιαστικά αδύνατη τη θεραπεία των λοιμώξεων με αυτές τις κατηγορίες β- λακταμικών αντιβιοτικών^{32,35}. Σε μελέτη³⁶ που εξετάστηκε η ευαισθησία στελεχών των *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* και *P. Aeruginosa* τα οποία είχαν τη δυνατότητα παραγωγής ESBL'S ως προς τη δοριπενέμη, παρατηρήθηκε ότι τα ανωτέρω στελέχη ήταν 100% ευαίσθητα στο αντιβιοτικό στο όριο των ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$, ενώ για καθέναν από τους μικροοργανισμούς που εξετάστηκαν, η MIC₉₀ προσδιορίστηκε ελαττωμένη τουλάχιστον κατά το ήμισυ για τη δοριπενέμη σε σχέση με τις άλλες καρβαπενέμες.

Η παραγωγή των *AmpC* β- λακταμασών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ανάπτυξη αντοχής έναντι των β- λακταμικών αντιβιοτικών. Ο όρος *AmpC* αναφέρεται σε μια υποκατηγορία β-λακταμασών οι οποίες απομονώθηκαν από gram αρνητικά βακτήρια που παρουσίαζαν αντοχή έναντι των ευρέος φάσματος κεφαλοσπορινών. Δύνανται να παραχθούν όταν το γενετικό υλικό μικροοργανισμών που επάγουν την παραγωγή τους μεταφερθεί μέσω πλασμιδίων σε μεμονωμένους μικροοργανισμούς, όπως *E.coli*, *K.pneumoniae*

και *Enterobacter aerogenes*³⁵. Μελέτη στην οποία εξετάστηκαν καλλιέργειες gram αρνητικών βακίλων, κάποιοι από τους οποίους είχαν τη δυνατότητα παραγωγής *AmpC* β- λακταμασών, κατέδειξε ότι η αντιβιοτική δράση της δοριπενέμης είναι ευνοϊκή, με τη MIC να προσδιορίζεται σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές των άλλων πενεμών³⁶.

Συμπερασματικά, η δοριπενέμη είναι σταθερή στην υδρόλυση από τις περισσότερες β-λακταμάσες συμπεριλαμβανομένων των πενικιλινασών και κεφαλοσπορινασών που παράγονται από gram θετικά και gram αρνητικά βακτήρια, με εξαίρεση τις σχετικά σπάνιες β-λακταμάσες που υδρολύουν καρβαπενέμες. Είδη ανθεκτικά σε άλλες καρβαπενέμες γενικά εκφράζουν αντίσταση και στη δοριπενέμη. Σταφυλόκοκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (MRSA's) θα πρέπει πάντα να θεωρούνται ως ανθεκτικοί στη δοριπενέμη. Όπως και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των καρβαπενεμών, η δοριπενέμη έχει αποδειχθεί φάρμακο εκλογής για ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη.

A.3.6 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι μέσες τιμές C_{max} και $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ της δοριπενέμης σε υγιή άτομα σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά από χορήγηση δόσης 500 mg, η οποία είναι και η συνιστώμενη δόση, σε διάρκεια 1 ώρας είναι περίπου 23μg/ml και 36 μg.h/ml, αντιστοίχως¹¹. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές με χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών δόσεων, οι τιμές των προαναφερθέντων φαρμακοκινητικών παραμέτρων παρουσίασαν μία τάση να αυξάνονται ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση³⁷⁻³⁹.

Δεν παρατηρείται συσσώρευση της δοριπενέμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε με 500mg ή 1g χορηγούμενες κάθε 8 ώρες για 7 έως 10 ημέρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία¹¹.

- Μεταβολισμός

Η δοριπενέμη δεν αποτελεί ικανοποιητικό υπόστρωμα για το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP 450), συνεπώς πρακτικά δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό¹¹. Ο μεταβολισμός της δοριπενέμης σε μικροβιολογικά ανενεργό μεταβολίτη μέσω διάνοιξης του β- λακταμικού δακτυλίου και μετατροπή σε καρβοξυλικό οξύ (δοριπενέμη- M-1) λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω του νεφρικού ενζύμου δεϋδροπεπτιδάση- 1¹¹. Συγκριτικά με άλλες πενέμες (ιμιπενέμη), η δοριπενέμη δεν επηρεάζεται από τη δράση του συγκεκριμένου ενζύμου σε τέτοιο βαθμό που να απαιτείται η συγχορήγησή της με αναστολείς αυτού^{11, 12}.

Η δοριπενέμη απομακρύνεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω της νεφρικής οδού και κατά κύριο λόγο ως αμετάβλητο φάρμακο. Ένα ποσοστό της τάξης του 18,5% της χορηγούμενης δόσης του φαρμάκου απομακρύνεται διαμέσου της ίδιας οδού υπό τη μορφή του κύριου μεταβολίτη, δοριπενέμη- M-1. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, σε ούρα εθελοντών ανιχνεύτηκαν τρεις ακόμη μεταβολίτες της δοριπενέμης, σε τόσο χαμηλές όμως συγκεντρώσεις που αθροιστικά δεν ξεπερνούν το 3% της χορηγούμενης δόσης⁴⁰.

- Απομάκρυνση

Η δοριπενέμη απομακρύνεται αμετάβλητη κυρίως από τους νεφρούς. Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης του φαρμάκου σε υγιείς νέους ενήλικες είναι περίπου 1 ώρα^{37,38,40-42}, η τιμή όμως αυτή αυξάνεται καθώς εκπίπτει η νεφρική λειτουργία και φτάνει μέχρι και τις 5 ώρες σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας. Η κάθαρση του φαρμάκου από το πλάσμα είναι περίπου 15,9 L/h⁴³ ενώ η μέση νεφρική κάθαρση αυτού είναι 10,3 L/h^{11,45,46,40,41}. Η σπουδαιότητα αυτής της τιμής, σε συνδυασμό με τη σημαντική μείωση της απομάκρυνσης της δοριπενέμης που παρατηρείται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με προβενεσίδη, υποδεικνύει ότι η δοριπενέμη υπόκειται σε σπειραματική διήθηση, σωληναριακή έκκριση και επαναρρόφηση. Τόσο η μέση νεφρική κάθαρση όσο και η κάθαρση του φαρμάκου από το

πλάσμα μειώνονται καθώς ελαττώνεται η τιμή της κάθαρσης της κρεατινίνης (Cl_{Cr})^{44,45}.

Σε νέους υγιείς ενήλικες, όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 500mg δοριπενέμης, το 71% και το 15% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη δραστική ουσία και ως μεταβολίτης ανοικτού δακτυλίου αντίστοιχα. Μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 500mg σε υγιείς νέους ενήλικες ραδιοεπισημασμένης δοριπενέμης, ποσοστό μικρότερο του 1% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα⁴⁰. Η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης είναι γραμμική ανάλογα της δόσης κυμαινόμενη από 500mg έως 1g, όταν χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση είτε σε μία είτε σε τέσσερις ώρες.

- Νεφρική ανεπάρκεια

Μετά από εφάπαξ δόση 500mg, η AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 1,6 φορές, 2,8- φορές και 5,1- φορές σε άτομα με ήπια (Cl_{Cr} 51-79 ml/min), μέτρια (Cl_{Cr} 31-50 ml/min), και σοβαρή ($Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min) νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σύγκριση με αντίστοιχων ηλικιών υγιών ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min). Η AUC του μικροβιολογικά ανενεργού μεταβολίτη (δοριπενέμη M-1) αναμένεται να είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με τα υγιή άτομα^{11,44}. Συνέπεια όλων αυτών είναι να απαιτείται τελικά προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι AUC's της δοριπενέμης και του κύριου μεταβολίτη αυτής αυξάνονται ουσιαστικά σε ασθενείς που χρήζουν αιμοδιύλισης σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία μελέτη όπου έξι άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, έλαβαν μία εφάπαξ δόση 500mg δοριπενέμης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Η ποσότητα της δοριπενέμης που απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια της τετράωρης αιμοδιύλισης ήταν 231mg (46 % της δόσης)¹¹.

A.3.7 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ/ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Η συνδυασμένη γνώση των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών κάθε φαρμάκου συμβάλλει αποφασιστικά στο σχεδιασμό του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος το οποίο μεγιστοποιεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα⁴⁷. Παρόμοια με άλλους β- λακταμικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες, οι οποίοι δε συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ο χρόνος κατά τον οποίο η συγκέντρωση της δοριπενέμης στο πλάσμα υπερέβαινε την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (%T>MIC) για το λοιμογόνο οργανισμό, έχει δείχθει ότι συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα σε προ- κλινικές (*in vitro*) μελέτες φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής (PK/PD)^{11,48-51}. Προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα από δοκιμές ευαισθησίας παθογόνων μικροοργανισμών από ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές φάσης III και φαρμακοκινητικά δεδομένα πληθυσμών υποδεικνύει ότι ο στόχος %T>MIC της τάξης του 35 % επιτεύχθηκε σε περισσότερο από το 90 % των ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού και επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, για όλους τους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας⁵².

Η παράταση του χρόνου έγχυσης της δοριπενέμης σε 4 ώρες μεγιστοποιεί τον %T>MIC για μία συγκεκριμένη δόση και αποτελεί τη βάση της επιλογής για τη χορήγηση έγχυσης διάρκειας 4 ωρών σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα. Σε σοβαρά άρρωστους ασθενείς ή σε αυτούς με μειωμένη ανοσολογική απόκριση, μία έγχυση διάρκειας 4 ωρών μπορεί να είναι πιο κατάλληλη όταν το MIC της δοριπενέμης για το-α γνωστό-ά ή ύποπτο-α παθογόνο-α, έχει αποδειχθεί ότι είναι ή αναμένεται να είναι >0,5 μg/L, με σκοπό να φτάσει το στόχο παρουσίας 50 % T>MIC σε τουλάχιστον 95 % των ασθενών. Οι προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo υποστηρίζουν τη χρήση 500mg δοριπενέμης με διάρκεια έγχυσης 4 ωρών

κάθε 8 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία για τα ευαίσθητα παθογόνα με MIC $\leq 4\text{mg/L}$ για τη δοριπενέμη¹¹.

Α.3.8 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

Μία σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση η οποία έχει καταγραφεί και αφορά και τη δοριπενέμη είναι αυτή μεταξύ των αντιμικροβιακών παραγόντων της κατηγορίας των καρβαπενεμών και του βαλπροϊκού οξέος⁵³. Συγκεκριμένα, η συγχορήγηση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στον ορό, κάτω από το θεραπευτικό εύρος. Τα μειωμένα επίπεδα του φαρμάκου σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια, συστηματικά θεραπεία, μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, με τη διακοπή της χορήγησης του αντιβιοτικού, τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα επανέρχονται στα θεραπευτικά όρια. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού οξέος στον ορό μειώνονταν σημαντικά (η AUC ήταν μειωμένη κατά 63%) μετά από συγχορήγηση δοριπενέμης και βαλπροϊκού οξέος¹¹ και η αλληλεπίδραση εκδηλώθηκε γρήγορα. Δεδομένου ότι στους ασθενείς χορηγήθηκαν μόνο τέσσερις δόσεις δοριπενέμης, δε μπορεί να αποκλειστεί μια περαιτέρω μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος με ταυτόχρονη χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός που προκαλεί αυτή την αλληλεπίδραση είναι η επαγόμενη από τις καρβαπενέμες αύξηση του ηπατικού μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος μέσω γλυκουρονιδίωσης και η ταυτόχρονη ταχεία νεφρική απομάκρυνση του μεταβολίτη αυτού (γλυκουρονίδιο)⁵³. Μειώσεις των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος έχουν επίσης αναφερθεί όταν συγχορηγείται με άλλους παράγοντες καρβαπενεμών επιτυγχάνοντας μία μείωση της τάξης του 60-100 % των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος εντός περίπου δύο ημερών⁵³. Συνεπώς, εναλλακτικές αντιβακτηριακές ή συμπληρωματικές αντισπασμωδικές-αντιεπιληπτικές θεραπείες πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Όπως προαναφέρθηκε, η δοριπενέμη μεταβολίζεται σε πολύ μικρό βαθμό έως καθόλου από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Βάσει *in vitro* μελετών δεν αναμένεται η δοριπενέμη να μπορεί να αναστείλει ή να επάγει τη δράση του CYP450. Επομένως, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP450¹¹. Επίσης, λόγω του χαμηλού βαθμού πρωτεϊνικής σύνδεσης που εμφανίζει (5,4 %- 15,2 %), η δοριπενέμη είναι εξαιρετικά δύσκολο να αλληλεπιδράσει με φάρμακα που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες^{11,46,54}.

Επειδή η δοριπενέμη απομακρύνεται μέσω της νεφρικής οδού, η συγχορήγηση αυτής με προβενεσίδη οδηγεί σε ελάττωση της νεφρικής κάθαρσης του αντιβιοτικού μέσω ανταγωνισμού ως προς τη νεφρική σωληναριακή έκκριση^{11,41}. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η μέση AUC της δοριπενέμης αυξήθηκε κατά 75% μετά από συγχορήγηση με προβενεσίδη, ενώ παρατηρήθηκαν επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ημιζωής και ελάττωση της νεφρικής και ολικής κάθαρσης⁴¹. Επομένως, η συγχορήγηση της προβενεσίδης με δοριπενέμη δε συνιστάται. Δε μπορεί να αποκλειστεί η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απομακρύνονται μέσω της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης.

A.3.9 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Σε 3142 ενήλικες ασθενείς (1817 εκ των οποίων έλαβαν δοριπενέμη) που αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III, οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της χορήγησης του φαρμάκου σε δόση 500mg κάθε 8 ώρες, εμφανίστηκαν σε μία συχνότητα 32% ενώ η χορήγηση του φαρμάκου διακόπηκε στο 0,1% των ασθενών συνολικά λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών¹¹. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη χρήση της δοριπενέμης ήταν αυτές που επηρέασαν το Γαστρεντερικό Σύστημα (25-32%)^{55,56}. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν ναυτία (1,1-12%), διάρροια (1,9-11%) και έμετοι (1,5-6,6%)^{11,57}. Επίσης, λιγότερο

συχνά μπορεί να προκληθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα λόγω του *Clostridium difficile*.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονταν με τη χρήση της δοριπενέμης γενικότερα δεν είναι συχνές και περιλάμβαναν κυρίως αναφυλαξία και εξάνθημα (1-5%).^{11,57} Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που έχουν αναγνωριστεί και καταγραφεί περιλαμβάνονται ακόμη: φλυκταινώδης δερματίτιδα, ερύθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και βλάβες ωχράς κηλίδας, κνησμός, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens- Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση^{58,59}. Σε περιπτώσεις ασθενών με προηγούμενο ιστορικό που περιλαμβάνει αντιδράσεις υπερευαισθησίας (από κνησμό έως αναφυλακτική αντίδραση) σε οποιαδήποτε άλλη δραστική ουσία αυτής της ομάδας ή σε β- λακταμικά αντιβιοτικά γενικότερα, η χρήση της δοριπενέμης πρέπει κατά κανόνα να αποκλείεται. Ωστόσο, αν η χορήγησή της κρίνεται απαραίτητη για τη θεραπεία της λοίμωξης, ο ασθενής θα πρέπει προηγουμένως να απευαισθητοποιείται (desensitized)^{58,59}. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η διαδικασία απευαισθητοποίησης καθίσταται ανώφελη για ασθενείς που έχουν εμφανίσει στο παρελθόν σύνδρομο Steven- Johnson⁶⁰.

Όσον αφορά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, η χορήγηση της δοριπενέμης έχει σχετιστεί με εμφάνιση κεφαλαλγίας (2,1-6,0%), με διαταραχές ύπνου και συγκεκριμένα με αϋπνία (3,7%), με συμπτώματα ανησυχίας (2,9%) και σπανιότερα με πρόκληση σπασμών^{11,31,55}. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι στις κλινικές μελέτες φάσης III στις οποίες καταγράφηκε η πρόκληση σπασμών ως ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης δοριπενέμης, όλοι οι ασθενείς στο ιστορικό τους διέθεταν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες όπως υπαραχνοειδή αιμορραγία ή ιστορικό επιληψίας^{61,62} ενώ και σε σχέση με τις υπόλοιπες καρβαπενέμες, η δοριπενέμη φαίνεται να έχει το μικρότερο επιληπτογόνο δυναμικό⁶³.

Εκτός από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και μετά την επίσημη κυκλοφορία ως ιδιοσκεύασμα της δοριπενέμης, παρατηρήθηκαν συχνά και λιγότερο συχνά διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος και των βιοχημικών δεικτών. Πιο συγκεκριμένα

έχουν αναφερθεί μεταξύ άλλων: πρόκληση αναιμίας (2,0-10,0%), αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων (1,0-4,6%), θρομβοπενία (1,8%) και αύξηση του αριθμού των ηωσινόφιλων (1,3%). Επίσης, μεταξύ των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνονται και οι εξής: φλεβίτιδα (1,3-8,0%), πυρεξία (1,7-5,8%), κνησμός (<1,0-3,0%), μυκητιασική λοίμωξη του αιδοίου (1-2%), καντιντίαση του στόματος (1-1,7%), νεφρική δυσλειτουργία (<1%) και διάμεση πνευμονίτιδα^{11,55-57,61-62}.

Σχετικά με έκθεση στη δοριπενέμη κατά την εγκυμοσύνη διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα σχετικά με την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη είναι μάλλον ανεπαρκείς και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος¹¹. Ωστόσο, τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας. Λόγω όμως του σχεδιασμού των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και των διαφορών στη φαρμακοκινητική σε ζώα και σε ανθρώπους, δε διασφαλίσθηκε η συνεχής έκθεση των ζώων στις μελέτες αυτές. Συμπερασματικά, η δοριπενέμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς και άκρως απαραίτητο.

Δεν είναι γνωστό εάν η δοριπενέμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους κατέδειξε ότι η δοριπενέμη και οι μεταβολίτες της περνούν στο γάλα¹¹. Έτσι, είναι αναγκαίο να αποφασίζεται κατά περίπτωση εάν θα πρέπει συνεχίζεται ή να διακόπτεται ο θηλασμός ή η θεραπεία με το αντιβιοτικό, λαμβάνοντας πάντα υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας για την ασθενή.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος από οποιοδήποτε αίτιο, σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της κινητικής οδού, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της σπαστικής πάρεσης που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία οποιουδήποτε βαθμού και αύξηση του μυϊκού τόνου.

Εάν οι προσβεβλημένοι μύες δεν έχουν ωφέλιμη κινητικότητα, η αύξηση του μυϊκού τόνου δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στη φροντίδα του ασθενούς και προδιαθέτει για σειρά από παθολογικές καταστάσεις.

Η αντιμετώπιση της σπαστικότητας έχει απασχολήσει σημαντικά την ιατρική κοινότητα και κυρίως τις ειδικότητες της Νευρολογίας, της Νευροχειρουργικής και της Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης. Η ανάπτυξη μεθόδων ενδορραχιαίας χορήγησης μπακλοφένης με τη χρήση εμφυτεύσιμων αντλιών αποτέλεσε επανάσταση στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας καθώς αποτελεί μέθοδο:

- με βέβαιη βελτίωση, η οποία μπορεί να φτάσει ακόμη και σε πλήρη λύση της σπαστικότητας μετά τη χειρουργική επέμβαση- υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει ανταποκριθεί θετικά στη δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης που γίνεται προεγχειρητικά.
- με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές
- μη ακρωτηριαστική όπως οι προηγουμένως εφαρμοζόμενες νευροχειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας. Αντίθετα, αν ο ασθενής επιθυμεί την αφαίρεση της αντλίας για οποιονδήποτε λόγο, η επέμβαση αφαίρεσής της είναι απλή.

Η επέμβαση αντιμετώπισης της σπαστικότητας με την εμφύτευση αντλίας ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης γίνεται πολύ συχνά στη Νευροχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με μεγάλη επιτυχία.

Η αρχή της χημειοπροφύλαξης στη χειρουργική ως γνωστό, συνίσταται στην προεγχειρητική και ενίοτε στη δι- και μετεγχειρητική χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής με σκοπό τη μείωση των λοιμωξιολογικών μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού γίνεται με κριτήριο το είδος των μικροοργανισμών που πιθανόν να προκαλέσουν λοίμωξη, κάτι που με τη σειρά του εξαρτάται από το είδος της επέμβασης και τη νοσοκομειακή χλωρίδα. Η τελική απόφαση επιλογής της αντιβιοτικής αγωγής λαμβάνεται από το θεράποντα χειρουργό με βάση τη γνωμοδότηση του λοιμωξιολόγου.

Η χημειοπροφύλαξη των νευροχειρουργικών ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί μια μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να έχει ραγδαία καταστροφικά αποτελέσματα, καθώς συνήθως εκδηλώνεται με τη μορφή μηνιγγίτιδος η οποία αποτελεί μια λοίμωξη με υψηλότερη θνησιμότητα. Όμως, η χημειοπροφύλαξη καθίσταται άκρως απαραίτητη και για ασθενείς στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύσιμα υλικά. Μία μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να επιμολύνει το ξένο σώμα και να οδηγήσει σε ανθεκτική λοίμωξη η οποία υφίσταται συνήθως μόνο μετά από την αφαίρεση του ξένου σώματος.

Αντιμικροβιακά φάρμακα της ομάδας των καρβαπενεμών αποτελούν φάρμακα εκλογής τόσο για τη θεραπεία όσο και για την προφύλαξη σε λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, κυρίως όταν απαιτείται κάλυψη του ασθενούς έναντι νοσοκομειακών πολυανθεκτικών gram αρνητικών παθογόνων. Η Δοριπενέμη είναι το νεότερο εγκεκριμένο μέλος της ομάδας των καρβαπενεμών στη χώρα μας. Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά αυτής προσομοιάζουν περισσότερο αυτά της μεροπενέμης. Σε σχέση με τις παλαιότερες καρβαπενέμες, παρουσιάζει καλύτερη in vitro δραστικότητα έναντι των συνηθέστερων νοσοκομειακών παθογόνων και επίσης φαίνεται να έχει το μικρότερο επιληπτογόνο δυναμικό.

Οι στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν:

- 1) ο έλεγχος της υπόθεσης ότι η δοριπενέμη διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δημιουργεί θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει ποτέ άλλοτε μελετηθεί η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο ΕΝΥ. Εύκολα συμπεραίνει κανείς ότι μια ερευνητική μελέτη σε κλινικό επίπεδο, με βάση το ανωτέρω πρωτόκολλο είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς για πρώτη φορά μελετάται η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο ΕΝΥ με πολύ κρίσιμες και χρήσιμες κλινικές και θεραπευτικές προεκτάσεις καθώς είναι πιθανό να οδηγήσει σε τροποποίηση της θεραπείας της πλέον ανθεκτικής μορφής μηνιγγίτιδος, της νοσοκομειακής μηνιγγίτιδος.
- 2) Ο χαρακτηρισμός της φαρμακοκινητικής της δοριπενέμης στο ΕΝΥ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ).

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Β.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

Β.1.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

Προκειμένου να πάρουν μέρος στη μελέτη, οι εθελοντές έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

- Κλινικά διαγνωσμένη σπαστικότητα επί εδάφους διαγνωσμένης νόσου
- Ηλικία 16-65 έτη
- Έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή του πλησιέστερου συγγενή σε περιπτώσεις διαταραχής του επιπέδου συνείδησης, ότι δέχεται να υποβληθεί στη χειρουργική επέμβαση, τη δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης καθώς και στις εξετάσεις που κρίνουν σκόπιμες οι θεράποντες ιατροί.

Β.1.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

Τα γενικά κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι ταυτόσημα με τις αντενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της σπαστικότητας με την τεχνική της εμφύτευσης αντλίας ενδορραχιαίας χορήγησης μπακλοφένης.

- Υπερβολικά χαμηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) ή μικρή διάμετρος σώματος στο επίπεδο του ομφαλού που καθιστά προβληματική την εμφύτευση της αντλίας

- Ενεργή συστηματική νόσος που επηρεάζει τη γενική κατάσταση του ασθενούς ή/και αυξάνει την επικινδυνότητα του χειρουργείου
- Ενεργή ή χρόνια λοίμωξη
- Ανοσοκαταστολή
- Μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις
- Υδροκέφαλος
- Κώλυμα στην κυκλοφορία του ΕΝΥ στον υπαραχνοειδή χώρο του νωτιαίου μυελού (μυελογραφικό block)
- Ταχέως εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική νόσος
- Υπερευαισθησία στη μπακλοφένη

Επιπροσθέτως αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν προϊούσα νόσο για το ενδεχόμενο να έχει διαταραχθεί σε αυτούς ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός.

B.1.3 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Στη μελέτη συμμετείχαν τελικά 38 νευροχειρουργικοί ασθενείς με σπαστικότητα επί εδάφους εγκεφαλικής παράλυσης, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, κάκωσης νωτιαίου μυελού, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πολλαπλής σκληρύνσεως καθώς και άλλων παθήσεων, οι οποίοι έπασχαν από σπαστικότητα μη ανταποκρινόμενη σε μη χειρουργικές μεθόδους θεραπείας. Οι ασθενείς, σε κάθε περίπτωση υποβάλλονταν σε δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης και εκείνοι οι οποίοι κρίνονταν ότι ανταποκρίνονται σε αυτή τη μορφή θεραπείας, προγραμματιζόνταν για να χειρουργηθούν.

Οι ασθενείς, μόλις εισάγονταν στο νοσοκομείο για να χειρουργηθούν, υποβάλλονταν στον τυπικό προεγχειρητικό έλεγχο στον οποίο υποβάλλονται

όλοι οι προς χειρουργείο ασθενείς και ο οποίος περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο παραμέτρων πήξεως, ομάδα αίματος και διασταύρωση.

Επίσης, για τις ανάγκες της μελέτης, συλλέχτηκαν στοιχεία ανθρωπομετρικά, βιοχημικοί δείκτες και στοιχεία που αφορούσαν τη συστηματική φαρμακοθεραπεία που ακολουθούσαν κάποιοι ασθενείς, δεδομένα τα οποία ήταν απαραίτητα για την ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

B.2	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΜΠΑΚΛΟΦΕΝΗΣ	ΔΟΡΙΠΕΝΕΜΗΣ- ΑΝΤΛΙΑΣ	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΝΔΟΡΡΑΧΙΑΙΑΣ	ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΕΓΧΥΣΗΣ
-----	---------------------------------------	-------------------------	------------------------------	---------------------

Οι ασθενείς προεγχειρητικά ή πριν τη διενέργεια της δοκιμαστικής ενδορραχιαίας έγχυσης μπακλοφένης λάμβαναν προφυλακτική θεραπεία που περιλάμβανε ενδοφλέβια αργή χορήγηση (διάρκεια έγχυσης περίπου 30 min) 500 mg δοριπενέμης.

Η χειρουργική επέμβαση γίνεται υπό γενική ενδοτράχειο αναισθησία με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση.

B.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ENY ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΣ

Από κάθε εθελοντή που συμμετείχε στη μελέτη γίνονταν οι ακόλουθες λήψεις δειγμάτων: 1) προεγχειρητικά, αιμοληψία προ της χορήγησης του αντιβιοτικού, 2) διεγχειρητικά ή κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής ενδορραχιαίας έγχυσης μπακλοφένης, συλλογή δείγματος ENY, σε χρόνο που καθοριζόταν από τη χρονική στιγμή κατά την οποία εισαγόταν ο υπαραχνοειδής καθετήρας και 3) δεύτερη αιμοληψία, που πραγματοποιούνταν σε κατά το δυνατό συντομότερη χρονική στιγμή μετά τη λήψη του δείγματος ENY. Στα δείγματα ENY, αμέσως μετά τη λήψη τους, ακολουθούσε προσθήκη

ακριβώς ίσης ποσότητας διαλύματος MOPS 1M (με πιπέτα ακριβείας), ανακίνηση και φύλαξη σε θερμοκρασία -70 °C μέχρι την ανάλυσή τους. Όσον αφορά στα δείγματα αίματος, αφού συλλέγονταν σε σωληνάριο με ηπαρίνη ως αντιπηκτικό, φυγοκεντρούνταν αμέσως και παραλαμβάνονταν το πλάσμα. Σε αυτό, προστίθεντο ακριβώς ίσος όγκος διαλύματος MOPS 1M (αραίωση 1:1) και κάθε δείγμα φυλασσόταν σε θερμοκρασία -70 °C μέχρι την ανάλυσή του.

B.4 ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ

B.4.1 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ:

- Αναλυτικός ζυγός Kern 770, Kern & Sohn GmbH (Albstadt, Germany)
- Πεχάμετρο Schott, model CG842 (Mainz, Germany)
- Σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης αποτελούμενο από αντλία Spectra Physics 8800 και ανιχνευτή UV (THERMO SEPARATION PRODUCTS) ρυθμισμένο στα 300 nm.
- Φυγόκεντρος Universal II, D-7200 Hettich Zentrifugen (Tuttlingen, Germany).
- Συσκευή ανάδευσης με περιδίνηση, Heidolph reax top (Germany).

B.4.2 ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ:

Η ποσοτική ανάλυση των δειγμάτων ENY και πλάσματος έγινε με υγροχρωματογραφία αντιστρόφου φάσεως. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε αναπτύχθηκε από τους Ikeda K, Ikawa K, Morikawa N et al ⁹⁹ και αφορούσε στον προσδιορισμό του φαρμάκου στο αίμα των εθελοντών, ενώ η ίδια μέθοδος με κατάλληλες όμως τροποποιήσεις ακολουθήθηκε και για τον προσδιορισμό των επιπέδων της δοριπενέμης στα δείγματα του ENY.

Στην υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με τη χρησιμοποίηση αντλιών υψηλής πίεσης, η κινητή φάση ,που είναι υγρή, διαβιβάζεται μέσα από τη στατική φάση που είναι στερεό πορώδες υλικό και αποτελείται από σωματίδια υψηλής διαχωριστικής αποδόσεως (πολύ μικρών διαστάσεων και συνεπώς υψηλών αντιστάσεων). Η έκλυση των διαφόρων ενώσεων (της δοριπενέμης στην προκειμένη περίπτωση) είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτών με τη στατική και την κινητή φάση^{97,98}.

Η ανίχνευση του μορίου που αποτελεί το αντικείμενο της συγκεκριμένης ανάλυσης είναι δυνατή χάρη στην ιδιότητα του μορίου της ένωσης να απορροφά στο υπεριώδες, και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ανιχνευτής υπεριώδους.

B.4.3 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ:

- Στήλη HPLC :
 - ο Στήλη XbridgeC18 5μm (4,6mm*150mm).
- Αντιδραστήρια και χημικές ουσίες:
- Ακετονιτρίλιο, βαθμού καθαρότητας HPLC, E.Merck (Darmstadt, Germany)
- Νερό, βαθμού καθαρότητας HPLC, προερχόμενο από συσκευή Labconco® Water pro PS system (Kansas City, Missouri, USA)

- Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, Panreac Quimica (Barcelona, Spain)
- Υδροξείδιο του Na σε μορφή pellets, NaOH GR pearls, αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, Lach-Ner s.r.o. (Neratovice, Czech Republic)
- MOPS αναλυτικού βαθμού καθαρότητας, Sigma-Aldrich GmbH (St Louis, USA)
- Πρότυπο διάλυμα δοριπενέμης συγκέντρωσης 1mg/ml, από το οποίο παρασκευάζονται τα πρότυπα διαλύματα μικρότερων συγκεντρώσεων με κατάλληλες αραιώσεις
- Πρότυπο διάλυμα μεροπενέμης συγκέντρωσης 1mg/ml, από το οποίο παρασκευάζονται τα πρότυπα διαλύματα μικρότερων συγκεντρώσεων μετά από κατάλληλες αραιώσεις

Διαλύματα:

- Διάλυμα ακετονιτριλίου/ νερού HPLC σε αναλογία 93,5: 6,5 για την έκπλυση της αντλίας
- Διάλυμα ακετονιτριλίου/ νερού HPLC σε αναλογία 80:20 για την έκπλυση της αντλίας
- Διάλυμα ακετονιτριλίου/ νερού HPLC σε αναλογία 50:50 για την έκπλυση της αντλίας
- Διάλυμα ακετονιτριλίου/ νερού HPLC σε αναλογία 40:60 για την έκπλυση της αντλίας
- Διάλυμα MOPS συγκέντρωσης 0,05M του οποίου το pH ρυθμίζεται στην τιμή 7.0 με προσθήκη διαλύματος NaOH 1M

- Διάλυμα MOPS συγκέντρωσης 1M του οποίου το pH ρυθμίζεται στην τιμή 7.0 με προσθήκη διαλύματος NaOH 10M

Χρωματογραφικές συνθήκες:

Οι συνθήκες στο εργαστήριο (θερμοκρασία, ανανέωση αέρα) ήταν οι ενδεδειγμένες και παρέμεναν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της ανάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, τις ημέρες κατά τις οποίες αναλύονταν δείγματα ENY, η θερμοκρασία διατηρούνταν σε συνθήκες δωματίου (18- 20 °C) ενώ όταν επρόκειτο να αναλυθούν δείγματα αίματος, η στήλη τοποθετούνταν σε κατάλληλη συσκευή θέρμανσης (φούρνος) η οποία διατηρούσε τη στήλη σε θερμοκρασία 40 °C, θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιούνταν η ανάλυση.

Κινητή φάση:

Παρασκευάζεται υδατικό διάλυμα δισόξινου φωσφορικού νατρίου ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) συγκέντρωσης 0,05M, στη συνέχεια ρυθμίζεται το pH του στην τιμή 3.2 με προσθήκη διαλύματος ορθοφωσφορικού οξέος 0,1M. Κατόπιν αναμιγνύεται με ακετονιτρίλιο σε αναλογία 93,5/ 6,5. Κατόπιν, η κινητή φάση διηθείται υπό κενό με μικροπορώδες φίλτρο (Millipore) για την απομάκρυνση τυχόν σωματιδίων σκόνης, αιωρούμενων σωματιδίων και αέρα.

Ταχύτητα ροής και βρόγχος:

Η ταχύτητα ροής της κινητής φάσης κατά τη διάρκεια του χρωματογραφικού προσδιορισμού ήταν 1 ml/min, ενώ ο βρόγχος που χρησιμοποιείτο ήταν χωρητικότητας όγκου 50 μL .

Ανίχνευτής:

Η ανίχνευση των αντιβιοτικών (δοριπενέμη και μεροπενέμη) έγινε με ανίχνευτή υπεριώδους. Το μήκος κύματος ήταν ρυθμισμένο στα 300nm.

B.4.4 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ

Διάλυμα παρακαταθήκης δοριπενέμης:

Για την παρασκευή του παραπάνω διαλύματος ακολουθήθηκαν τα παρακάτω βήματα: ζύγιση 0,01 g πρότυπης ουσίας (δοριπενέμη), παραλαβή της με μικρό όγκο διαλύματος MOPS 0,05M σε ογκομετρική φιάλη χωρητικότητας όγκου 10 ml και συμπλήρωση, μέχρι τη χαραγή, με διάλυμα MOPS 0,05 M (διάλυμα παρακαταθήκης δοριπενέμη, stock A). Ακολούθησε έντονη ανακίνηση. Το διάλυμα παρακαταθήκης της δοριπενέμης (stock A) παρασκευαζόταν κάθε εργαστηριακή μέρα και δεν αποθηκευόταν. Τις ημέρες κατά τις οποίες αναλύονταν δείγματα ENY, το διάλυμα παρακαταθήκης της δοριπενέμης (stock B) από το οποίο προέκυπταν τα διαλύματα εργασίας, παρασκευαζόταν με περαιτέρω αρραίωση του διαλύματος δοριπενέμης stock A. Πιο συγκεκριμένα, όγκος ίσος με 1ml από το διάλυμα stock A μεταφερόταν σε ογκομετρική φιάλη χωρητικότητας όγκου 10ml και το τελικό διάλυμα συμπληρωνόταν μέχρι τη χαραγή, με διάλυμα MOPS 0,05M (αραίωση 1:10 του διαλύματος stock A), οπότε και προέκυπτε το διάλυμα δοριπενέμης stock B. Η διαδικασία της αραιώσης ακολουθείτο όταν επρόκειτο να αναλυθούν δείγματα ENY και μόνο τότε, ενώ σε κάθε περίπτωση όλα τα διαλύματα παρακαταθήκης (stock) της δοριπενέμης παρασκευάζονταν κάθε εργαστηριακή ημέρα και δεν αποθηκεύονταν.

Διάλυμα παρακαταθήκης μεροπενέμης:

Για την παρασκευή του παραπάνω διαλύματος ακολουθήθηκαν τα παρακάτω βήματα: ζύγιση 0,0100 g εσωτερικού προτύπου (μεροπενέμης), παραλαβή του με μικρό όγκο διαλύματος MOPS 0,05M σε ογκομετρική φιάλη χωρητικότητας όγκου 10 ml και συμπλήρωση, μέχρι τη χαραγή, με διάλυμα MOPS 0,05M (διάλυμα παρακαταθήκης μεροπενέμη, stock A). Ακολούθησε έντονη ανακίνηση. Το διάλυμα παρακαταθήκης της μεροπενέμης, stock A παρασκευαζόταν κάθε εργαστηριακή μέρα και δεν αποθηκευόταν. Τις ημέρες κατά τις οποίες αναλύονταν δείγματα ENY, το διάλυμα παρακαταθήκης της

μεροπενέμης (stock B) από το οποίο προέκυπτε το διάλυμα εργασίας, παρασκευαζόταν με περαιτέρω αρραίωση του αρχικού διαλύματος παρακαταθήκης (stock A) της μεροπενέμης.

Πιο συγκεκριμένα, όγκος ίσος με 1ml από το διάλυμα stock A της μεροπενέμης, μεταφερόταν σε ογκομετρική φιάλη χωρητικότητας όγκου 10ml και το τελικό διάλυμα συμπληρωνόταν μέχρι τη χαραγή με διάλυμα MOPS 0,05M, οπότε προέκυπτε το διάλυμα μεροπενέμης stock B. Η διαδικασία της αραιώσης ακολουθείτο όταν επρόκειτο να αναλυθούν δείγματα ENY και μόνο τότε, ενώ σε κάθε περίπτωση όλα τα διαλύματα παρακαταθήκης της μεροπενέμης (stock) παρασκευάζονταν κάθε μέρα και δεν αποθηκεύονταν.

Παρασκευή διαλυμάτων εργασίας (working solutions):

Επειδή οι καμπύλες αναφοράς που κατασκευάζονταν διέφεραν όταν αναλύονταν δείγματα ENY και δείγματα αίματος, υπήρχαν διαφορές και κατά την παρασκευή των διαλυμάτων εργασίας.

Διαλύματα εργασίας καμπύλης αναφοράς σε ENY:

Παρασκευάζονταν καθημερινά πέντε (5) διαλύματα εργασίας δοριπενέμης με μεταφορά με πιπέττα ακριβείας από το διάλυμα παρακαταθήκης B, σε καθεμία από πέντε ογκομετρικές φιάλες χωρητικότητας όγκου 5 ml, των παρακάτω όγκων: 30 μl, 50 μl, 75 μl, 100 μl και 125 μl. Ακολουθούσε συμπλήρωση μέχρι τη χαραγή, του όγκου με διάλυμα MOPS 0,05M. Για την παρασκευή διαλύματος εργασίας του εσωτερικού προτύπου, προστίθετο από το αντίστοιχο διάλυμα παρακαταθήκης (stock B) 238 μl σε ογκομετρική φιάλη των 5 ml και συμπλήρωση, μέχρι τη χαραγή, με διάλυμα MOPS 0,05M. Τα διαλύματα αυτά δεν αποθηκεύονταν, αλλά παρασκευάζονταν κάθε μέρα.

Διαλύματα εργασίας καμπύλης αναφοράς σε πλάσμα αίματος:

Παρασκευάζονταν καθημερινά πέντε (5) διαλύματα εργασίας δοριπενέμης με μεταφορά με πιπέττα ακριβείας, από το διάλυμα παρακαταθήκης A, σε καθεμία από πέντε ογκομετρικές φιάλες χωρητικότητας

όγκου 5 ml, των παρακάτω όγκων: 25 ml, 50 ml, 150 ml, 250 ml και 500 ml. Ακολουθούσε συμπλήρωση, μέχρι τη χαραγή, του όγκου με διάλυμα MOPS 0,05M. Για την παρασκευή διαλύματος εργασίας του εσωτερικού προτύπου, προστίθετο από το αντίστοιχο διάλυμα παρακαταθήκης (stock A), όγκος ίσος με 714 ml σε ογκομετρική φιάλη των 5 ml και συμπλήρωση μέχρι τη χαραγή, με διάλυμα MOPS 0,05M. Τα διαλύματα αυτά δεν αποθηκεύονταν αλλά παρασκευάζονταν κάθε μέρα.

B.4.5 ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Κάθε εργαστηριακή ημέρα συνοδευόταν από την πραγματοποίηση καμπύλης αναφοράς, η οποία όμως ήταν διαφορετική όταν αναλύονταν δείγματα ENY και δείγματα αίματος. Η κατασκευή της καμπύλης αναφοράς περιελάμβανε την προσθήκη 20 ml καθενός από τα διαλύματα εργασίας σε 180 ml ENY, οπότε προέκυπταν εμβολιασμένα δείγματα ENY ανάλογων συγκεντρώσεων, τα οποία ανακινούνταν (vortex) για 1 min. Σε καθένα από τα παραπάνω εμβολιασμένα δείγματα ακολουθούσε προσθήκη 200 ml διαλύματος MOPS 1M η οποία ακολουθούνταν από προσθήκη 20 ml από το διάλυμα εργασίας του εσωτερικού προτύπου (μεροπενέμης). Στη συνέχεια ακολουθούσε ανατάραξη για 2 min (vortex), μεταφορά καθενός δείγματος σε aNanosep 10K και φυγοκέντρηση αυτών για 15 min σε 13000 rpm και θερμοκρασία 20 °C. Μετά το τέλος της φυγοκέντρησης, το φίλτρο κάθε aNanosep απορρίπτονταν και το διήθημα ενιόταν στο χρωματογραφικό σύστημα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η καμπύλη αναφοράς που κατασκευαζόταν όταν αναλύονταν δείγματα ENY ήταν διαφορετική με αυτή που κατασκευαζόταν όταν επρόκειτο να αναλυθούν δείγματα αίματος. Η διαφορά αφορούσε στις τελικές συγκεντρώσεις των εμβολιασμένων δειγμάτων (ENY ή πλάσματος) η οποία όμως καθορίζεται από τα διαλύματα εργασίας, η παρασκευή των οποίων περιγράφηκε αναλυτικά στην αντίστοιχη παράγραφο. Συνεπώς, η κατασκευή της καμπύλης αναφοράς προκειμένου να προσδιοριστούν δείγματα πλάσματος πραγματοποιείτο ακριβώς με τον ίδιο

τρόπο, με τη διαφορά ότι, αντί για 180 μl ENY, χρησιμοποιήθηκαν 180μl πλάσματος. Έτσι προέκυπταν εμβολιασμένα δείγματα πλάσματος.

B.4.6 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Για τα δείγματα ENY και πλάσματος των εθελοντών, ακολουθήθηκε διαδικασία παρόμοια με αυτή της κατασκευής της καμπύλης αναφοράς. Πιο συγκεκριμένα, σε 400 μl δείγματος (ENY ή πλάσματος) προστίθεντο 20 μl από το διάλυμα εργασίας του εσωτερικού προτύπου και ακολουθούσε ανατάραξη για 2 min (vortex). Έπειτα, καθένα δείγμα μεταφερόταν σε aNanosep το οποίο και φυγοκεντρούνταν για 15 min σε 13000 rpm και θερμοκρασία 20 °C. Μετά το πέρας της φυγοκέντρωσης, το φίλτρο κάθε aNanosep απορρίπτονταν και το διήθημα ενιόταν στο χρωματογραφικό σύστημα. Η διαφοροποίηση που παρατηρείται στη διαδικασία επεξεργασίας των δειγμάτων σε σχέση με την κατασκευή της καμπύλης αναφοράς οφείλεται, αφενός στο ότι στα δείγματα δεν προστίθεντο αρχικά πρότυπα διαλύματος δοριπενέμης, και αφετέρου στο ότι όπως προαναφέρθηκε, τα δείγματα κατά τη συλλογή και αποθήκευσή τους, ήταν ήδη αραιωμένα με διάλυμα MOPS 1M σε αναλογία όγκων 1:1.

B.5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

Πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση σε δύο στάδια: Στο πρώτο στάδιο χρησιμοποιήθηκαν οι μετρήσεις της συγκέντρωσης της δοριπενέμης στο πλάσμα των 38 ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη και ένα πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό δι-διαμερισματικό μοντέλο από τη βιβλιογραφία ως προϋπάρχουσα πληροφορία (δηλαδή χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου της βιβλιογραφίας), για τον προσδιορισμό των Εμπειρικών Μπαεσιανών Εκτιμήσεων (Empirical Bayesian Estimates, EBE) των φαρμακοκινητικών (ΦΚ) παραμέτρων για τον κάθε ασθενή¹⁰⁰. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε περιγράφεται από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$CL = \theta_1 \cdot (CRCL / 98)^{\theta_5} \quad \text{Εξίσωση 1}$$

$$V_1 = \theta_2 \cdot (WT / 73)^{\theta_6} \quad \text{Εξίσωση 2}$$

$$Q_2 = \theta_3 \cdot (WT / 73)^{\theta_7} \quad \text{Εξίσωση 3}$$

$$V_2 = \theta_4 \cdot (CRCL / 98)^{\theta_8} (WT / 73)^{\theta_9} (AGE / 40)^{\theta_{10}} \quad \text{Εξίσωση 4}$$

όπου, CL είναι η κάθαρση (L/h), V_1 ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (L), Q_2 είναι η δια-διαμερισματική (inter-compartmental) κάθαρση (L/h), και V_2 είναι ο όγκος κατανομής του περιφερικού διαμερίσματος (L). Επιπλέον, θεωρήθηκε η διατομική μεταβλητότητα (inter-individual variability, IIV) για τις παραμέτρους CL , V_1 , Q_2 και V_2 και η μεταβλητότητα μεταξύ των διαφορετικών περιπτώσεων (inter-occasion variability, IOV) για τις παραμέτρους CL , V_1 και V_2 όπως παρουσιάζονται στο Πίνακα Γ1. Οι EBE των ΦΚ παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν για την προσομοίωση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα για τους ασθενείς της μελέτης, οι οποίες στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν σαν

συνάρτηση εισόδου (forcing function) για τον προσδιορισμό των ΦΚ παραμέτρων σε ένα τρίτο περιφερικό διαμέρισμα που αντιπροσωπεύει το ENY⁹⁴. Οι δομικές παράμετροι του μοντέλου είναι η σταθερά του ρυθμού κατανομής στο ENY, k_{CSF} , και ο συντελεστής κατανομής, PC , που αντιστοιχεί στο λόγο της συγκέντρωσης της δοριπενέμης στο ENY προς της συγκέντρωση της δοριπενέμης στο πλάσμα, στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η διαφορική εξίσωση που περιγράφει την κατανομή του φαρμάκου στο τρίτο περιφερικό διαμέρισμα είναι η ακόλουθη:

$$\frac{dC_{CSF}(t)}{dt} = k_{CSF} (C_b(t) \cdot PC - C_{CSF}(t))$$

Εξίσωση 5

όπου, C_b είναι οι προσομοιωμένες συγκεντρώσεις της δοριπενέμης στο πλάσμα και C_{CSF} είναι οι συγκεντρώσεις της δοριπενέμης στο ENY.

Για την αξιολόγηση του μοντέλου, οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν από την προσαρμογή του πληθυσμιακού ΦΚ μοντέλου στο τελικό μοντέλο, χρησιμοποιήθηκαν για την προσομοίωση της μεταβολής της συγκέντρωσης δοριπενέμης στο πλάσμα και το ENY. Κατασκευάστηκε ένα μη-παραμετρικό 90% διάστημα εκτίμησης γύρω από τη διάμεση τιμή της συγκέντρωσης στο πλάσμα και το ENY, ώστε να ποσοτικοποιηθεί η μεταβλητότητα των εκτιμήσεων του μοντέλου και να συγκριθεί οπτικά με τις παρατηρούμενες συγκεντρώσεις.

B.5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο που αναπτύχθηκε για την κατανομή της δοριπενέμης στο ENY, έγιναν μια σειρά προσομοιώσεις. Πιο συγκεκριμένα, προσομοιώθηκε η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δοριπενέμης επί 4 ημέρες, για ημερήσια δόση 500×3 mg και $1000 \times$ mg. Οι προσομοιωμένες συγκεντρώσεις δοριπενέμης στο ENY συγκρίθηκαν με δύο βιβλιογραφικές τιμές¹⁰ MIC_{90} , $MIC_{90}=0.25$ mg/L (e.g. *Streptococcus pneumoniae*), και $MIC_{90}=0.5$ mg/L (e.g. *Pseudomonas aeruginosa*).

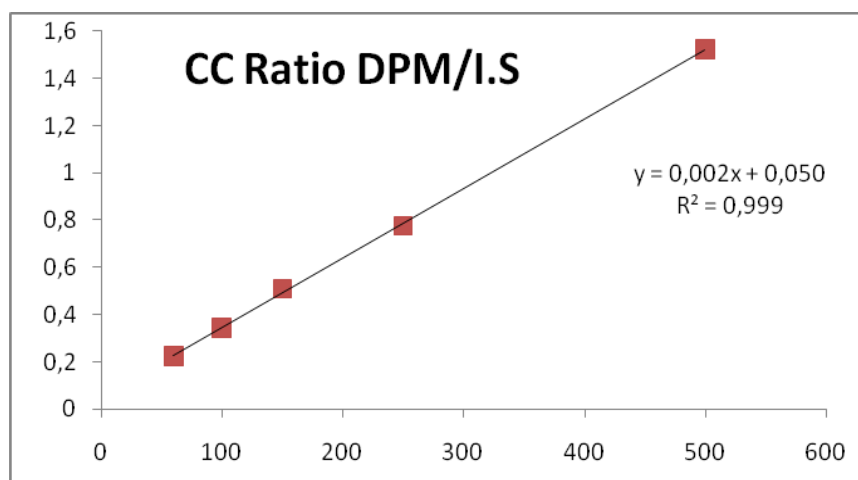
Γ.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ1.1 ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Γ.1.1.1 ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

- Ανάλυση δειγμάτων ENY

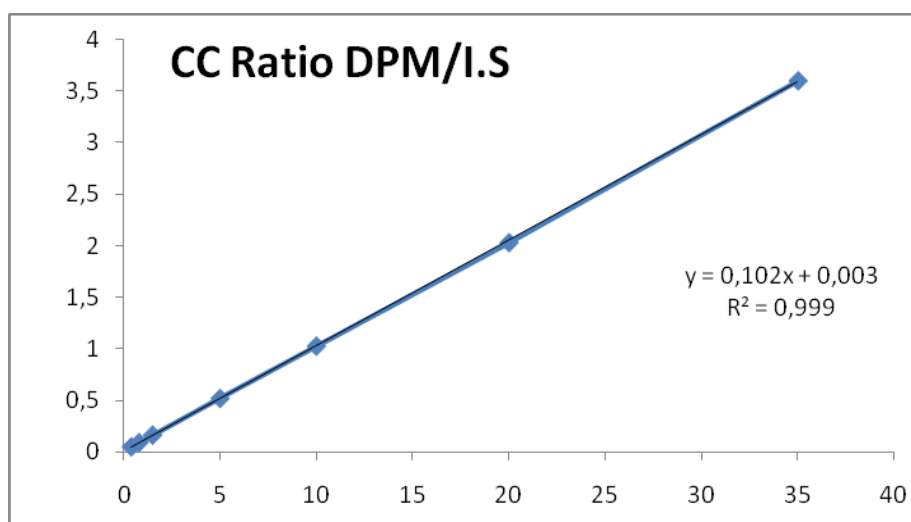
Η καμπύλη αναφοράς περιελάμβανε τα εξής σημεία: 60, 100, 150, 200 και 250 ng/ml (πέντε σημεία) και η ποσοτικοποίηση έγινε με χρήση του λόγου της επιφάνειας της κορυφής της δοριπενέμης προς την επιφάνεια της κορυφής του εσωτερικού προτύπου (μεροπενέμη) σε σχέση με τη συγκέντρωσή της. Στο εύρος συγκεντρώσεων 60-250 ng/ml, η γραμμικότητα ήταν ικανοποιητική ($R^2=0,999$) και επέτρεπε την ανάλυση βιολογικών δειγμάτων ENY. (σχήμα 1)



Σχήμα 1: Ενδεικτική καμπύλη αναφοράς δοριπενέμης σε ENY

- Ανάλυση δειγμάτων αίματος

Η καμπύλη αναφοράς περιελάμβανε τα εξής σημεία: 0,5 , 1, 3, 5 και 10 $\mu\text{g/ml}$ (πέντε σημεία) και η ποσοτικοποίηση έγινε με χρήση του λόγου της επιφάνειας της κορυφής της δοριπενέμης προς την επιφάνεια της κορυφής του εσωτερικού προτύπου (μεροπενέμη) σε σχέση με τη συγκέντρωσή της. Στο εύρος συγκεντρώσεων 0,5- 10 $\mu\text{g/ml}$, η γραμμικότητα ήταν ικανοποιητική ($R^2 = 0,999$) και επέτρεπε την ανάλυση βιολογικών δειγμάτων πλάσματος. (σχήμα 2).



Σχήμα 2: Ενδεικτική καμπύλη αναφοράς δοριπενέμης σε πλάσμα αίματος

Στους πίνακες 6 και 7 δίνονται τα χαρακτηριστικά καμπυλών αναφοράς δοριπενέμης διαφορετικών εργαστηριακών ημερών σε ENY ($n=6$) και πλάσμα ($n=4$), αντίστοιχα. Από τη σύγκριση των κλίσεων των καμπύλων αναφοράς προέκυψε ότι αυτές δε διέφεραν σημαντικά και οι διαφορές μεταξύ τους οφείλονταν σε τυχαία και όχι συστηματικά σφάλματα.

Ο συντελεστής συσχέτισης στις συγκεκριμένες εξισώσεις παλινδρόμησης ήταν ικανοποιητικός ($r^2 > 0,999$).

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά καμπυλών αναφοράς δοριπενέμης σε ENY.

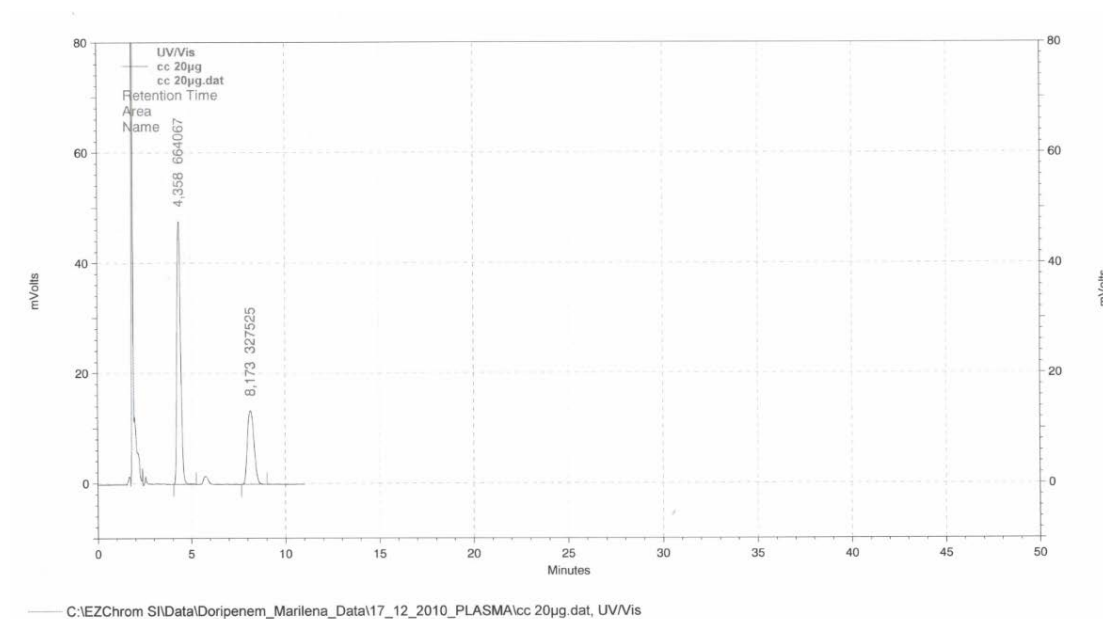
Εξισώσεις παλινδρόμησης	Εύρος καμπύλης αναφοράς (ng/mL)	Κλίση $\pm$ τυπικό σφάλμα	Τομή $\pm$ τυπικό σφάλμα	Συντελεστής γραμμικής συσχέτισης (R^2)	Αριθμός σημείων
1.	60- 250	0,0006 $\pm$ 1,11	-0,0104 $\pm$ 0,00	0,9993	4
2.	60- 500	0,0028 $\pm$ 1,92	0,0073 $\pm$ 0,0049	0,9998	6
3.	60- 250	0,0024 $\pm$ 5,06	0,0404 $\pm$ 0,0084	0,9997	5
4.	60- 250	0,0031 $\pm$ 0,0002	0,0722 $\pm$ 0,0287	0,9994	4
5.	60- 250	0,0027 $\pm$ 2,32	0,1159 $\pm$ 0,0061	0,9998	5
6.	60- 500	0,0029 $\pm$ 3,56	0,0501 $\pm$ 0,0094	0,9996	5

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά καμπυλών αναφοράς δοριπενέμης σε πλάσμα.

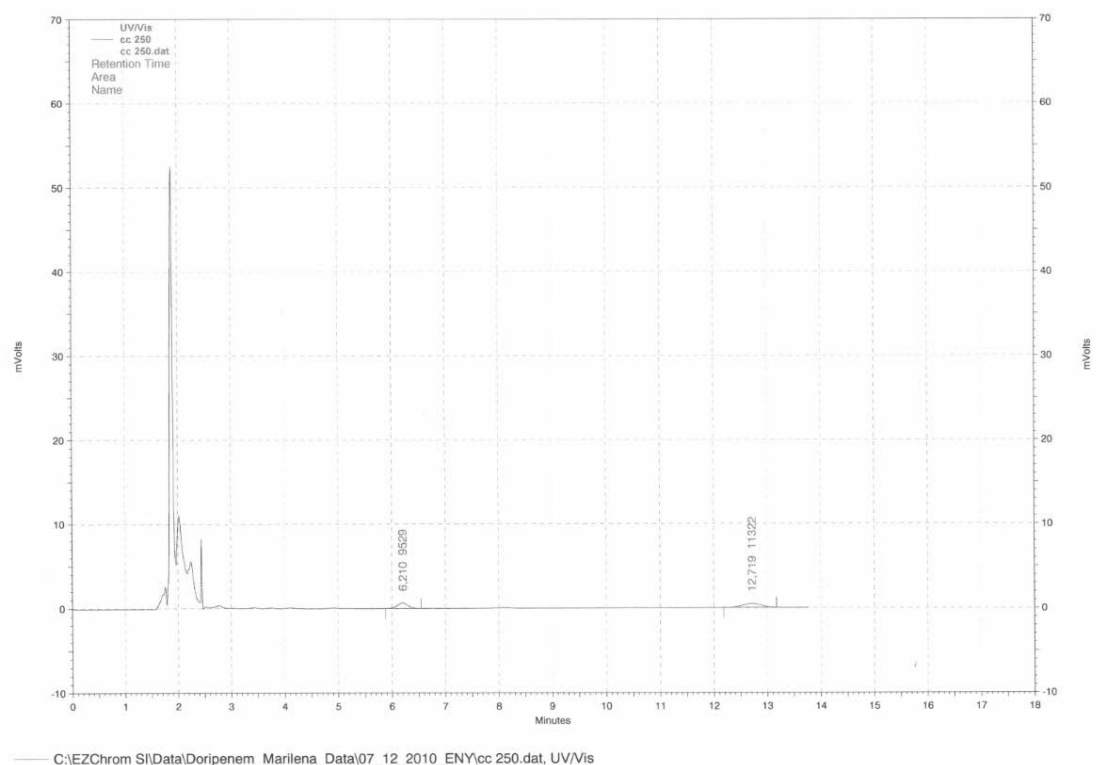
Εξισώσεις παλινδρόμησης	Εύρος καμπύλης αναφοράς ($\mu\text{g/mL}$)	Κλίση $\pm$ τυπικό σφάλμα	Τομή $\pm$ τυπικό σφάλμα	Συντελεστής γραμμικής συσχέτισης (R^2)	Αριθμός σημείων
1.	1- 30	-84,5054 $\pm$ 185,3717	351065,6 $\pm$ 2667,035	1	5
2.	0,5- 10	0,0949 $\pm$ 0,0006	-0,013 $\pm$ 0,0029	0,9999	4
3.	0,4- 20	0,0999 $\pm$ 0,0006	-0,94E $\pm$ 0,0054	0,9999	
4.	0,4- 35	0,1023 $\pm$ 0,0004	0,0034 $\pm$ 0,0058	0,9999	7

Γ.1.1.2. ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

Τόσο η ειδικότητα όσο και η εκλεκτικότητα ήταν ικανοποιητικές, όπως προκύπτει από τα παρακάτω χρωματογραφήματα. Παρατηρείται ότι η έκλουση τόσο της δοριπενέμης όσο και της μεροπενέμης σε εμβολιασμένο δείγμα ENY και πλάσματος γίνεται στο χρωματογράφημα μαζί με άλλες ενώσεις (πρωτεΐνες) χωρίς όμως αυτές να παρεμποδίζουν την ανάλυση.



Χρωματογράφημα 1: Αναλυτικός προσδιορισμός με χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ανθρώπινου πλάσματος εμβολιασμένου με δεδομένη συγκέντρωση δοριπενέμης και μεροπενέμης (εσωτερικού προτύπου).



Χρωματογράφημα 2: Αναλυτικός προσδιορισμός με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ανθρώπινου ENY εμβολιασμένου με δεδομένη συγκέντρωση δοριπενέμης και μεροπενέμης (εσωτερικού προτύπου).

Στο σημείο αυτό θα ήταν χρήσιμο να υπολογίσουμε τη διαχωριστική ικανότητα (resolution, R_s) στο παραπάνω χρωματογράφημα με την εφαρμογή της παρακάτω σχέσης:

$$\text{Resolution} = 2 \frac{t_{R_2} - t_{R_1}}{W_1 + W_2}$$

Όπου resolution είναι το μέγεθος που εκφράζει τη διαχωριστική ικανότητα, t_{R_1} και t_{R_2} είναι ο χρόνος έκλουσης για τις κορυφές της δοριπενέμης και του εσωτερικού προτύπου (μεροπενέμης) αντίστοιχα, ενώ W_1 και W_2 είναι το εύρος των κορυφών της δοριπενέμης και του εσωτερικού προτύπου αντίστοιχα.

Η διαχωριστική ικανότητα υπολογίζεται στα 0,624. Όπως άλλωστε είναι φανερό και από το χρωματογράφημα, οι κορυφές εσωτερικού προτύπου και δοριπενέμης είναι πλήρως διαχωρισμένες.

Γ.1.1.3. ΌΡΙΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΌΡΙΟ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ

Για τον υπολογισμό του ορίου ανίχνευσης (LOD- Limit of detection) χρησιμοποιήθηκε η σχέση⁹⁶:

$$\text{LOD} = \frac{3.3 \times s_{y/x}}{b}$$

και για τον υπολογισμό του ορίου ποσοτικοποίησης (LOQ- Limit of quantification) χρησιμοποιήθηκε η σχέση⁹⁶:

$$\text{LOQ} = \frac{10 \times s_{y/x}}{b}$$

Όπου b είναι η κλίση και $s_{y/x}$ η τυπική απόκλιση της κλίσης της καμπύλης αναφοράς όπως προκύπτει μετά από Ανάλυση Διασποράς (ANOVA).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το όριο ανίχνευσης προσδιορίστηκε στα 213 pg/mL και το όριο ποσοτικοποίησης στα 645 pg/mL.

Γ.1.1.4. ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ (INTRA- AND INTER-ASSAY VARIABILITY)

Σε τρεις συνεχόμενες εργαστηριακές ημέρες πραγματοποιήθηκαν προσδιορισμοί δειγμάτων ENY εμβολιασμένων με δοριπενέμη και εσωτερικό πρότυπο συγκεντρώσεων 60, 80 και 100 ng/mL για τη δοριπενέμη και 100 µg/mL για τη μεροπενέμη αντίστοιχα. Κάθε πρότυπο δείγμα παρασκευάστηκε εις τριπλούν ενώ και την ίδια ημέρα πραγματοποιούνταν και καμπύλη αναφοράς.

Ακολούθησε επεξεργασία των πειραματικών δεδομένων και υπολογίστηκε η επαναληψιμότητα και η αναπαραγωγιμότητα του αναλυτικού προσδιορισμού με τον εξής τρόπο:

Η επαναληψιμότητα ($CV_{repeatability}$) προσδιορίστηκε με βάση τη σχέση⁹⁶:

$CV_{repeatability} = SD \times 100 / mean$, όπου *mean* είναι ο μέσος όρος και *SD* η τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων μετά την ποσοτικοποίηση στο σύνολο των ημερών εργασίας.

Η ακρίβεια (*accuracy*) της μεθόδου προσδιορίστηκε ως η μέση απόκλιση της προσδιοριζόμενης τιμής από την πραγματική για τις τρεις εργαστηριακές ημέρες και για καθεμιά από τις πέντε συγκεντρώσεις.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω υπολογισμών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 8: Αποτελέσματα μελέτης επαναληψιμότητας και ακρίβειας της μεθόδου προσδιορισμού δοριπενέμης σε ENY

Συγκεντρώσεις δοριπενέμης (ng / mL)	Επαναληψιμότητα (intra-assayvariability)	Ακρίβεια (accuracy)
60	<11%	8,0%
80	<12%	3,8%
100	<8%	1,8%

Στο Σχήμα 3 απεικονίζονται οι συγκεντρώσεις της δοριπενέμης στο πλάσμα και στο ENY σε συνάρτηση με το χρόνο για τους 38 εθελοντές οι οποίοι τελικά εισήχθησαν στην παρούσα μελέτη. Συνολικά αναλύθηκαν 41 δείγματα πλάσματος και 49 δείγματα ENY. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ισχυρότατη ένδειξη ότι η δοριπενέμη διαπερνά σε σημαντικό βαθμό τον άθικτο ΑΕΦ και ότι πιθανώς δημιουργεί θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ENY.

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν Καυκάσιοι με μέση ηλικία 37 έτη, μέσο βάρος σώματος 76 kg και μέση κάθαρση κρεατινίνης 128 mL/min.

Γ.1.3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

Κατά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση. Εκτιμήθηκαν οι μέσες τιμές ($\pm$ SE) των παραμέτρων k_{CSF} και PC και η υπολειπόμενη μεταβλητότητα για το ENY η οποία θεωρήθηκε ότι είναι η μόνη πηγή μεταβλητότητας. Οι εκτιμώμενες μέσες τιμές για τις προαναφερθείσες παραμέτρους φαίνονται στον Πίνακα 9. Οι τιμές αυτές αντιστοιχούν σε μία μέση τιμή συγκέντρωσης του φαρμάκου στο ENY σε σταθεροποιημένη κατάσταση ίση με $C_{SS_{CSF}} = 0.20$ mg/L μετά από χορήγηση ημερήσιας δόσης 1500mg και η οποία υπολογίζεται ως εξής:

$$C_{SS_{CSF}} = C_{SS_{plasma}} \times PC = \frac{(Daily\ Dose)/24}{CL} \times PC \quad \text{Εξίσωση 6}$$

και έναν χρόνο ημίσειας επίτευξης σταθεροποιημένης κατάσταση ίσο με 6,6 ώρες ο οποίος υπολογίζεται ως εξής:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{CSF}} \quad \text{Εξίσωση 7}$$

Πίνακας 9: Εκτιμώμενες παράμετροι για την κατανομή της δοριπενέμης στο ENY.

Παράμετρος	Εκτιμώμενη τιμή	SE %CV
$k_{CSF} (h^{-1})$	0.105	30.4
PC	0.053	22.8
Σφάλμα σ_2 (CV%)	44.8	19.7

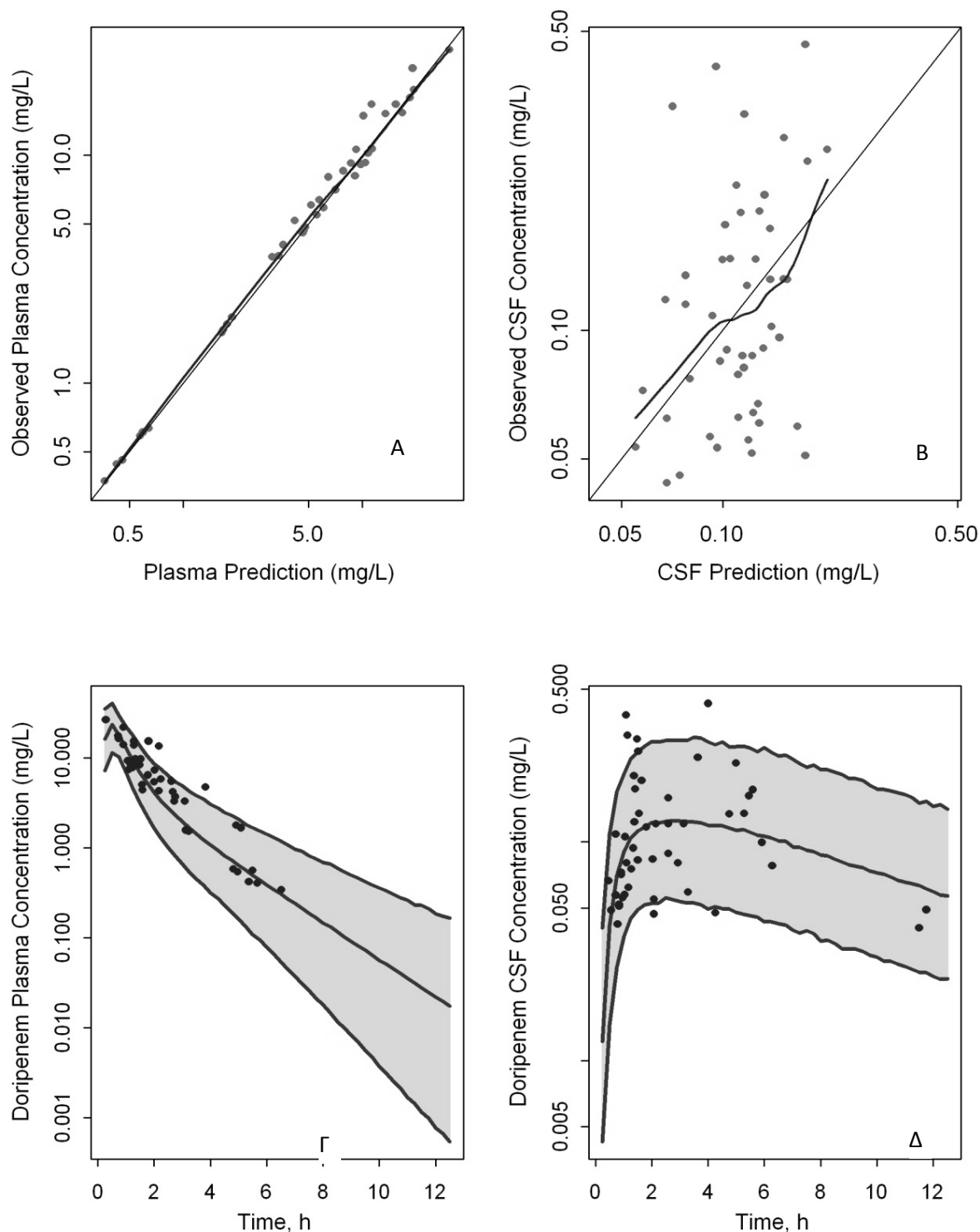
όπου k_{CSF} η σταθερά του ρυθμού κατανομής του φαρμάκου στο ENY και PC ο συντελεστής κατανομής.

Αξιολόγηση του μοντέλου:

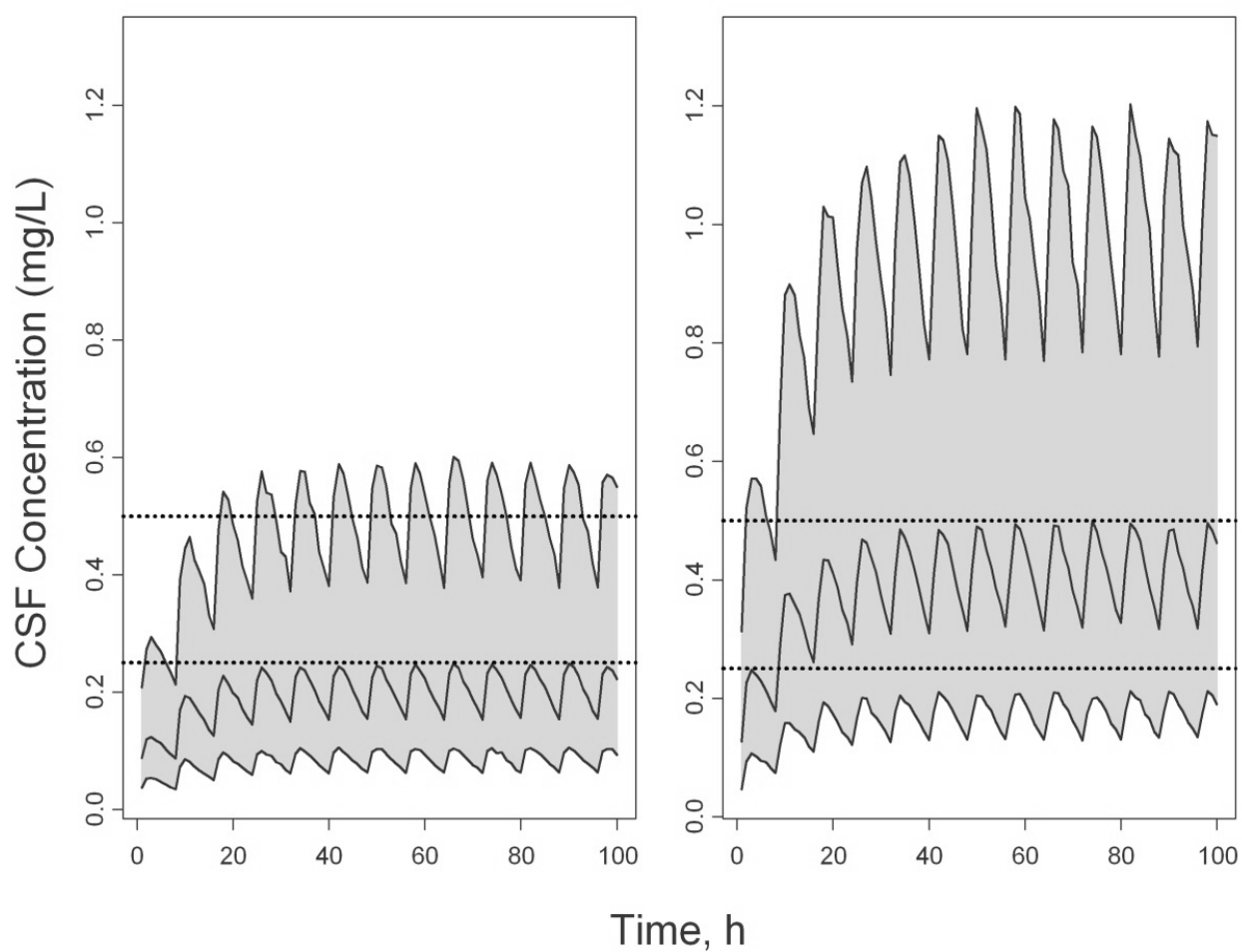
Στο Σχήμα 3α και 3β, όπως αυτό εμφανίζεται και στη βιβλιογραφική αναφορά¹⁰¹ δίνεται η απεικόνιση των παρατηρούμενων ως προς τις προβλεπόμενες τιμές συγκέντρωσης δοριπενέμης στο πλάσμα και το ENY. Η τυχαία κατανομή των σημείων γύρω από τη διαγώνιο γραμμή δείχνει την απουσία συστηματικού σφάλματος.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του μοντέλου που πραγματοποιήθηκε για τα αποτελέσματα των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα και το ENY φαίνονται στα σχήματα 3γ και 3δ αντίστοιχα όπως εμφανίζονται στη βιβλιογραφική αναφορά. Στο σχήμα αυτό, οι παρατηρούμενες τιμές συγκέντρωσης του φαρμάκου στα δύο αυτά βιολογικά υγρά παρουσιάζονται σε συνδυασμό με τις αναμενόμενες τιμές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα και το ENY, όπως αυτές προκύπτουν με βάση το μοντέλο. Η εικόνα αυτή και τα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν από αυτή αποτελούν απόδειξη ότι το φαρμακοκινητικό μοντέλο που αναπτύχθηκε για το ENY σε συνδυασμό με αυτό που επιλέχθηκε από τη βιβλιογραφία για το πλάσμα είναι το κατάλληλο για να περιγράψει τις μεταβολές των συγκεντρώσεων της δοριπενέμης τόσο στο πλάσμα όσο και στο ENY σε σχέση με το χρόνο.

Προσομοιώσεις του φαρμακοκινητικού μοντέλου: Οι προσομοιώσεις συσσώρευσης της δοριπενέμης στο ENY πραγματοποιήθηκαν για δύο διαφορετικά χορηγούμενα δοσολογικά σχήματα του φαρμάκου: α) $3 \times 500 \text{ mg}$ και β) $3 \times 1000 \text{ mg}$ ημερησίως για χρονικό διάστημα 4 ημερών χρησιμοποιώντας τις προσδιοριζόμενες από το ΦΚ μοντέλο μέσες τιμές των παραμέτρων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 4, όπως αυτό εμφανίζεται στη βιβλιογραφική αναφορά¹⁰¹ όπου δίνεται η απεικόνιση της συσσώρευσης της δοριπενέμης στο ENY μετά από 4ήμερη χορήγηση για τα δύο δοσολογικά σχήματα. Οι οριζόντιες γραμμές σε όλα τα σημεία αντιστοιχούν σε τιμές $\text{MIC}_{90}=0.25 \text{ mg/L}$ και $\text{MIC}_{90}=0.50 \text{ mg/L}$, αντίστοιχα.



Σχήμα 3: (Α, Β) Παρατηρούμενες vs Εκτιμώμενες τιμές συγκέντρωσης της δοριπενέμης στο πλάσμα (Α) και το ΕΝΥ (Β). (Γ, Δ) Συγκέντρωση δοριπενέμης στο πλάσμα (Γ) και το ΕΝΥ (Δ) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 500mg σε 38 νευρολογικούς ασθενείς, μαζί με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης για τις προβλεπόμενες από το ΦΚ μοντέλο συγκεντρώσεις (όπως εμφανίζεται στη βιβλιογραφική αναφορά¹⁰¹)



Σχήμα 4: Απεικόνιση της συσσώρευσης της δοριπενέμης στο ΕΝΥ μετά από 4ήμερη χορήγηση για τα δύο δοσολογικά σχήματα. (Α) 3×500 mg ημερησίως, (Β) 3×1000 mg ημερησίως. (όπως εμφανίζεται στη βιβλιογραφική αναφορά¹⁰¹).

Γ.2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η διαπέραση της δοριπενέμης διαμέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και περιγράφηκε η φαρμακοκινητική της στο ΕΝΥ ασθενών με μη-ενεργή νευρολογική πάθηση. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη προσήλθαν στη νευροχειρουργική κλινική του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» για την εμφύτευση αντλίας ενδορραχιαίας έγχυσης μπακλοφαίνης ή για «έλεγχο ανοχής μπακλοφαίνης». Ο κίνδυνος μετεγχειρητικής μηνιγγίτιδας επιβάλλει την ισχυρή χημειοπροφύλαξη, μια απόφαση που λαμβάνει ο χειρουργός με τη συμβουλή της επιτροπής λοιμώξεων του νοσοκομείου. Η επιλογή της χορήγησης της δοριπενέμης στη συγκεκριμένη μελέτη, έγινε σε αυτή τη βάση και χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τη βανκομυκίνη, που αποτελεί τη χημειοπροφύλαξη επιλογής. Ο κίνδυνος μηνιγγίτιδας και η εύθραυστη υγεία πολλών από τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη, καθώς και η συχνότητα των νοσοκομειακών λοιμώξεων από στελέχη που ανταποκρίνονται στη δοριπενέμη τεκμηριώνουν την επιλογή του συγκεκριμένου σχήματος χημειοπροφύλαξης.

Κατά την προσπάθεια εκτίμησης της φαρμακοκινητικής φαρμάκων στο ΕΝΥ σε ασθενείς με μη φλεγμαίνουσες μήνιγγες σημαντικό πρόβλημα και ανασταλτικό παράγοντα αποτελεί ο περιορισμένος αριθμός δειγμάτων που μπορούν να ληφθούν από κάθε ασθενή και αυτό γιατί η αξιόπιστη πρόβλεψη του φαρμακοκινητικού προφίλ απαιτεί πολλαπλές δειγματοληψίες. Κάτι τέτοιο βέβαια καθίσταται εφικτό σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη του ΚΝΣ, αφού διαρροή ή παροχεύεση του ΕΝΥ- που συνηθίζεται σε τέτοιες περιπτώσεις- παρέχει επαρκή αριθμό δειγμάτων από κάθε ασθενή. Ωστόσο, η πολλαπλή δειγματοληψία από έναν ασθενή με υγιείς, μη φλεγμαίνουσες μήνιγγες δεν είναι αποδεκτή τόσο για ιατρικούς όσο και για ηθικούς λόγους. Παρόλα αυτά, η δυσκολία αυτή δύναται να υπερκεραστεί με λήψη δειγμάτων ΕΝΥ από διάφορους ασθενείς σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, πρακτική που ακολουθήθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Τα αποτελέσματα της παρούσας φαρμακοκινητικής μελέτης δείχνουν ότι η δοριπενέμη διαπερνά μη φλεγμαίνουσες μήνιγγες σε σημαντικό βαθμό. Τα επίπεδα της δοριπενέμης στο ENY μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης $500mg$ κυμαίνονταν από $0,05 - 0,50mg / L$, ανάλογα με το χρόνο δειγματοληψίας μετά το πέρας της έγχυσης, ενώ τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα κυμαίνονταν από $0,2 - 22mg / L$ για τους αντίστοιχους χρόνους δειγματοληψίας. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τα πρωταρχικά αποτελέσματα⁸¹ τα οποία βασίζονταν σε μετρήσεις 5 ασθενών με άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έδειχναν ότι η δοριπενέμη έχει τη δυνατότητα να εισέλθει στο ENY και μάλιστα σε σημαντικό βαθμό.

Έγιναν προσομοιώσεις θεωρώντας τη χορήγηση δοσολογικών σχημάτων $3 \times 500mg$ και $3 \times 1000mg$ ημερησίως. Οι εκτιμώμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο ENY στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι απόλυτα συγκρίσιμες με τις τιμές MIC_{90} στόχους σε υγιείς μήνιγγες, δηλαδή $0,20mg / L$ για το σχήμα $3 \times 500mg$ ημερησίως και $0,40mg / L$ για το σχήμα $3 \times 1000mg$ αντίστοιχα. Ο φαρμακοδυναμικός δείκτης πρόβλεψης της *in vivo* αποτελεσματικότητας των καρβαπενεμών, συμπεριλαμβανομένης και της δοριπενέμης, είναι η τιμή $T_{>MIC}$, δηλαδή το χρονικό διάστημα στη διάρκεια ενός 24ώρου κατά το οποίο η συγκέντρωση του φαρμάκου στη σταθεροποιημένη κατάσταση υπερβαίνει τη συγκέντρωση MIC^{39} . Ένα εύρος τιμών $T_{>MIC}$ από 30 – 50% θεωρείται γενικά απαραίτητο για την επίτευξη βακτηριοστατικού έως και βακτηριοκτόνου αποτελέσματος. Σύμφωνα με τις προσομοιώσεις που έγιναν, μία ημερήσια δόση δοριπενέμης ελαφρώς υψηλότερη από $3 \times 500mg$ μπορεί να είναι επαρκής για την επίτευξη ικανοποιητικών επιπέδων για το 50% των ασθενών για $MIC_{90} = 0,25mg / L$. Για δοσολογικό σχήμα $3 \times 1000mg$, οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να επιτύχουν αποτελεσματικά επίπεδα δοριπενέμης στο ENY για $MIC_{90} = 0,25mg / L$, ενώ ακόμη και για τιμή $MIC_{90} = 0,50mg / L$, με τη χορήγηση του ίδιου δοσολογικού σχήματος, σε ικανοποιητικό αριθμό ασθενών θα επιτευχθούν αποτελεσματικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Λαμβάνοντας

υπόψη ότι τα επίπεδα του φαρμάκου που προκύπτουν από τις προσομοιώσεις του μοντέλου αντιστοιχούν σε ασθενείς με υγιείς μήνιγγες, αναμένεται ενισχυμένη διείσδυση της δοριπενέμης στο ENY σε συνθήκες φλεγμονής. Θα πρέπει στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι όλες οι εκτιμήσεις γίνονται με βάση την παραδοχή της γραμμικής κινητικής κατανομής και απομάκρυνσης της δοριπενέμης, υπόθεση η οποία χρήζει αξιολόγησης με τη διενέργεια περαιτέρω μελετών.

Συγκρίνοντας τις τιμές των συγκεντρώσεων MIC₉₀ για διάφορα βακτήρια με τις συγκεντρώσεις της δοριπενέμης στο ENY και λαμβάνοντας υπόψη ότι η διαπέραση του ΑΕΦ από το φάρμακο αυξάνεται σημαντικά παρουσία εκτεταμένης φλεγμονής των μηνίγγων, συμπεραίνει κανείς πως η δοριπενέμη θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ. Το ENY φυσιολογικά είναι προστατευμένο απέναντι στη χωρίς κανένα περιορισμό έκθεση σε φαρμακευτικά μόρια μέσω του φραγμού αίματος- ENY-εγκεφάλου ο οποίος υπό φυσιολογικές συνθήκες επιτρέπει την είσοδο στο ΚΝΣ μικρών μορίων αποτρέποντας τη διαπέραση μορίων με μεγάλο μοριακό βάρος και πολύπλοκη χημική δομή. Ωστόσο, η διαπέραση του προαναφερθέντος φραγμού και επομένως η διείσδυση των πιο σύνθετων μορίων εντός του ΚΝΣ ενισχύεται σημαντικά παρουσία φλεγμαίνουσων μηνίγγων λόγω κυρίως της παρατηρούμενης οξέωσης στο διαμέρισμα του ENY και της επακόλουθης αυξημένης διαφοράς των τιμών pH μεταξύ πλάσματος και ENY, η οποία τελικά επιτρέπει την είσοδο μορίων που σε φυσιολογικές τιμές pH είναι ιονισμένα^{82,83}. Επιπλέον, ο χαμηλός βαθμός σύνδεσης της δοριπενέμης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος διευκολύνει περαιτέρω την είσοδο του φαρμάκου στο ENY^{82,84-85}.

Η διενέργεια και άλλων φαρμακοκινητικών μελετών στο μέλλον σε ασθενείς με φλεγμαίνουσες μήνιγγες θα μπορέσει να δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο ENY, πληροφορίες που θα μπορούσαν να ενισχύσουν τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης και να υποστηρίξουν την υπόθεση ότι το ευρύ φάσμα δραστηριότητας της δοριπενέμης *in vitro* συσχετίζεται με αυξημένο

θεραπευτικό αποτέλεσμα στην κλινική αντιμετώπιση της νοσοκομειακής μηνιγγίτιδας. Προηγούμενες κλινικές μελέτες που αφορούσαν άλλες καρβαπενέμες, όπως η μεροπενέμη και η ιμιπενέμη, έχουν δείξει ότι αυτές οι καρβαπενέμες μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς στην εμπειρική θεραπεία των σοβαρών νοσοκομειακών βακτηριακών λοιμώξεων που προέρχονται από ευαίσθητα παθογόνα⁸⁶⁻⁹⁰. Οι συγκεντρώσεις της ιμιπενέμης στους ιστούς και τα βιολογικά υγρά είναι συγκρίσιμες με αυτές των β-λακταμικών αντιβιοτικών με τη διαφορά όμως της σχετικά μικρότερης κατανομής της στο ΚΝΣ σε σχέση με τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς⁸⁶. Επιπλέον, η μεροπενέμη κατανέμεται σε ικανοποιητικό βαθμό στους περισσότερους ιστούς και τα βιολογικά υγρά και μάλιστα επιτυγχάνοντας συγκεντρώσεις αντίστοιχες με αυτές που απαιτούνται για την αναστολή των ευαίσθητων βακτηριακών στελεχών ή ακόμη και υπερβαίνοντας αυτές κάποιες φορές⁸⁵⁻⁹⁰. Παρά το γεγονός ότι η συγχορήγηση μεροπενέμης και βανκομυκίνης αποτελεί θεραπευτικό σχήμα για τις λοιμώξεις του ΚΝΣ⁹¹ εγκεκριμένο από τον Αμερικανικό Οργανισμό (FDA), το 2008 δημοσιεύτηκε από τον FDA επίσημη προειδοποίηση για πρόκληση επιληπτικών κρίσεων ως ανεπιθύμητη ενέργεια της μεροπενέμης⁹². Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σε συνδυασμό με το μικρότερο επιληπτογόνο δυναμικό της δοριπενέμης συγκριτικά με τη μεροπενέμη και τις άλλες καρβαπενέμες^{63,74}, καθιστούν τη δοριπενέμη έναν φιλόδοξο αντιμικροβιακό παράγοντα για τη θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται από την πρόσφατη δημοσίευση μιας περίπτωσης επιτυχημένης θεραπείας αγγειίτιδας από στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* ανθεκτικά στην ιμιπενέμη και τη μεροπενέμη, με τη συνδυασμένη χορήγηση δοριπενέμης και τομπραμυκίνης, καθώς και από τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης όπου η εμπειρική χορήγηση δοριπενέμης ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας αποδείχτηκε εξίσου ή ακόμη και περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες. Ωστόσο, για την επιβεβαίωση και την ενίσχυση των συμπερασμάτων της παρούσας μελέτης είναι απαραίτητη η διενέργεια και άλλων μελετών ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη του ΚΝΣ.

Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Με την παρούσα μη παρεμβατική μελέτη η οποία επέτρεπε τη λήψη περιορισμένου αριθμού δειγμάτων ανά ασθενή (στις περισσότερες περιπτώσεις μόνο ένα) έγινε μια αρχική προσπάθεια εκτίμησης της φαρμακοκινητικής της δοριπενέμης στο ΕΝΥ σε περιπτώσεις άθικτου ΑΕΦ.
- Η φαρμακοκινητική ανάλυση των συγκεντρώσεων της δοριπενέμης στο ΕΝΥ δείχνει ότι η δοριπενέμη εισέρχεται σε σημαντικό βαθμό στο ΕΝΥ ακόμη και σε περιπτώσεις μη φλεγμαίνουσων μηνίγγων.
- Οι εκτιμώμενες παράμετροι που αντιστοιχούν σε μια μέση συγκέντρωση του φαρμάκου στο ΕΝΥ στη σταθεροποιημένη κατάσταση ίση με 0,20 mg/mL για το δοσολογικό σχήμα 3×500 mg την ημέρα και 0,40 mg/mL για το δοσολογικό σχήμα 3×1000 mg την ημέρα και σε ένα μέσο χρόνο ημιζωής επίτευξης ισορροπίας ίσο με 6,6h, παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την κινητική κατανομής της δοριπενέμης στο ΕΝΥ.
- Η εκτιμώμενες συγκεντρώσεις της δοριπενέμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση αντιστοιχούν σε θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου για τους περισσότερους ασθενείς.
- Ως εκ τούτου, η δοριπενέμη μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλος αντιβιοτικός παράγοντας για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων του ΚΝΣ, λαμβάνοντας πάντα υπόψη ότι σε περιπτώσεις βακτηριακής και μη φλεγμονής η οποία και συνεπάγεται αυξημένη διαπερατότητα τόσο του ΑΕΦ όσο και του φραγμού αίματος- ΕΝΥ- εγκεφάλου, αναμένονται υψηλότερες τιμές συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο ΕΝΥ στη σταθεροποιημένη κατάσταση, υπόθεση που δε μένει παρά να επιβεβαιωθεί μέσω μελλοντικών μελετών.

Περίληψη

Σκοπός : Η διερεύνηση της υπόθεσης ότι η δοριπενέμη διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) και η μελέτη της φαρμακοκινητικής της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) με τη βοήθεια NONMEM 7.2 πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου.

Ασθενείς και μέθοδος: 38 νευρολογικοί ασθενείς χωρίς ενεργή λοίμωξη του ΚΝΣ και με άθικτο ΑΕΦ έλαβαν εφάπαξ δόση δοριπενέμης 500mg ως χημειοπροφύλαξη πριν τη χειρουργική εμφύτευση ενδορραχιαίας αντλίας έγχυσης μπακλοφένης. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις των εθελοντών ελήφθη ένα τουλάχιστον δείγμα αίματος και ENY τα οποία αναλύθηκαν με μέθοδο HPLC. Η φαρμακοκινητική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 2 στάδια: 1) Προσδιορισμός Εμπειρικών Μπαεσιανών Παραμέτρων με τη βοήθεια προϋπάρχοντος στη βιβλιογραφία δι-διαμερισματικού μοντέλου σε συνδυασμό με τις παρατηρούμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα, και 2) Εκτίμηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της δοριπενέμης στο ENY χρησιμοποιώντας τις μπαεσιανές παραμέτρους σε συνδυασμό με τις μετρούμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο ENY. Οι βασικές παράμετροι βάσει των οποίων αναπτύχθηκε το φαρμακοκινητικό μοντέλο ήταν η σταθερά του ρυθμού κατανομής της δοριπενέμης στο ENY k_{CSF} , ο συντελεστής κατανομής του φαρμάκου PC (συγκέντρωση στο ENY/συγκέντρωση στο πλάσμα) καθώς και η τυπική απόκλιση αυτών.

Αποτελέσματα: Οι μέσες τιμές των εκτιμώμενων φαρμακοκινητικών παραμέτρων που αντιστοιχούσαν σε μέση συγκέντρωση δοριπενέμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss\ CSF}=0.46\text{mg/L}$ (ημερήσια δόση $3\times 500\text{mg}$) και με χρόνο ημίσειας απομάκρυνσης $t_{1/2}=13\text{h}$, ήταν $k_{CSF}=0.053\text{h}^{-1}$ και $PC=0.099$ αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η παρούσα NONMEM φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων συγκέντρωσης της δοριπενέμης στο ΕΝΥ έδειξε ότι το φάρμακο διαπερνά σε σημαντικό βαθμό τον άθικτο ΑΕΦ, συμπέρασμα που υποδεικνύει με έμμεσο τρόπο την πιθανή χρησιμότητα του φαρμάκου στη θεραπεία των λοιμώξεων του ΚΝΣ με δεδομένο ότι παρουσία φλεγμονής ενισχύεται η διαπέραση του ΑΕΦ.

Abstract

Objectives: To investigate intact blood-brain-barrier (BBB) penetration by doripenem (DRP) and characterize DRP pharmacokinetics (PK) in cerebrospinal fluid (CSF), using a NONMEM 7.2 population PK-model.

Patients and Methods: 36 neurological patients with no active neurological disease or CNS infection received a single 500mg DRP dose before pump implantation surgery, or lumbar puncture, for intrathecal baclofen administration. In most cases one CSF and blood samples were collected per patient and analysed for DRP with HPLC. A two-stage PK analysis was performed to estimate: 1) Empirical Bayesian Estimates (EBE) of individual DRP plasma PK parameters, using plasma DRP concentrations and literature population priors, for a two-compartment model, 2) DRP CSF PK parameters using EBE of plasma PK parameters as covariates. The mean values of the structural model parameters, k_{CSF} (distribution rate constant) and PC (CSF/plasma partition coefficient), and the residual variability were estimated. The model was validated internally using visual predictive check (VPC) and bootstrap.

Results: VPC of the plasma PK model and plasma data showed that the model describes data reasonably. The mean estimates of the parameters were $k_{CSF}=0.053h^{-1}$, $PC=0.099$, corresponding to mean steady state DRP CSF concentration, $C_{SSCSF}=0.46mg/L$ ($3\times 500mg$ daily dose) and mean equilibrium half-life $t_{1/2}=13hrs$. Simulating various dosing scenarios and comparing C_{SSCSF} to different MIC values, showed that the pharmacodynamic index $T_{>MIC}=100\%$, with any daily dose $\geq 3\times 500mg$.

Conclusion: The present NONMEM analysis of DRP CSF data shows that DRP crosses intact BBB significantly and suggests drug's usefulness to treat certain CNS infections, since drug penetration through BBB is enhanced by meningeal inflammation.

Βιβλιογραφία

1. Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. J Chemother 2008; 20(5):615-21.
2. Duus. Εντοπιστική διάγνωση στη Νευρολογία. Μετάφραση: Σοφία Βασιλοπούλου. Αθήνα 2009
3. Bernhard Bettler, Klemens Kaupmann, Johannes Mosbacher and Martin Gassmann. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB receptors. Physiol Rev 84:835-867, 2004
4. Oslerof W.. The cerebral palsies of children. Philadelphia, JB Lippincot, pp36-43.
5. Aicardi J (1992). Disease of the nervous system in childhood. Clinics in Developmental Medicine.115/118
6. Clark SL, Hankins GD: Temporal and demographic trends in cerebral palsy-fact and fiction. Am J Obstet Gynecol 188:628-633, 2003
7. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. Lancet. 1984 May 12;1(8385):1078
8. Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. Lancet. 1985 Jul 20;2(8447):125-7
9. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. N Engl J Med. 1989 Jun 8; 320(23):1517-21.
10. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, Fritsche TR, Sader HS. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem:

- comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004 Jun 54 (1): 144-154.
11. Raritan NJ. Doribax (Doripenem) [package insert]. Ortho- McNeil Pharmaceuticals, Inc; October 2007.
 12. Mori M, Hikida M, Nishihara T, et al. Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-1. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37:1034-1036.
 13. Credito KL, Ednie LM, Appelbaum PC. Comparative antianaerobic activities of doripenem determined by MIC and time- kill analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:365- 373.
 14. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Weidner W, Naber KG. Urinary bactericidal activity of doripenem versus levofloxacin in patients with complicated urinary tract infections or pyelonephritis. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7:268. Abstract 789.
 15. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11:529- 544.
 16. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of Doripenem (S-4661): A global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11:974-984.
 17. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, E1010, and

- tentative disc diffusion test interpretative criteria. J Antimicrob Chemother. 2001; 48:23-28.
18. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK- 0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:1915- 1918.
 19. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK- 0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:1860- 1867.
 20. Wexler HM, Engel AE, Glass D, Li C. In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:4413- 4417.
 21. Goldstein EJ, Citron DM, Vreni Merriam C, et al. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK- 0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44:2389- 2394.
 22. Aldridge KE. Ertapenem (MK- 0826), a new carbapenem: Comparative in vitro activity against clinically significant anaerobes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 44:181- 186.
 23. Papaparaskevas J, Pantazatou A, Katsandri A, et al, for the Hellenic Study Group for the Gram- Negative Anaerobic Bacteria. Multicentre survey of the in-vitro activity of seven antimicrobial agents, including ertapenem, against

- recently isolated Gram-negative anaerobic bacteria in Greece. Clin Microbial Infect. 2005; 11:820- 824.
24. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. General microbiology and in vitro susceptibility of anaerobes isolated from complicated skin and skin- structure infections in patients enrolled in a comparative trial of ertapenem versus piperacillin- tazobactam. Clin Infect Dis. 2002; 35 (Suppl 1):S119- S125.
25. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. J Antimicrob Chemother. 2001; 48:641- 651.
26. Roberts SA, Shore KP, Paviour SD, et al. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in New Zealand: 1999- 2003. J Antimicrob Chemother. 2006; 57:992- 998.
27. Behra- Miellet J, Dubreuil L, Calvet L. Evaluation of the in vitro activity of ertapenem and nine other comparator agents against 337 anaerobic bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2006; 28:25- 35.
28. Koga T, Abe T, Inoue H, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of CS- 023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:3239- 3250.
29. Hoellman DB, Kelly LM, Credito K, et al. In vitro antianaerobic activity of ertapenem (MK- 0826) compared to

- seven other compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:220- 224.
30. Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58:916- 929.
31. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: The new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:237- 256.
32. Zhanel GG, Johanson C, Embil JM, et al. Ertapenem: Review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3:23- 39.
33. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, et al. In vitro susceptibility of recent antibiotic- resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53:1090- 1094.
34. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52:538- 542.
35. Thomson KS. Controversies about extended- spectrum and AmpC beta- lactamases. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:333- 336.
36. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram- negative bacilli with various beta- lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 52:71- 74.

37. Nakashima M, Kato T, Kimura Y, et al. S- 4661, a new carbapenem: IV. Pharmacokinetics in healthy volunteers at: 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30- November 2, 1994; Washington, DC. Abstract F39.
38. Thye DA, Kilfoil T, Leighton A, Wilker M. Doripenem: A phase 1 study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics in a Western healthy volunteer population. Presented at: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14- 17, 2003; Chicago. Abstract A- 21.
39. Cirillo I, Vaccaro N, Turner K, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doripenem after 0.5-, 1-, and 4-hour infusions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49:798.
40. Cirillo I, Mannens G, Janssen C, et al. Disposition, metabolism, and excretion of [14C]doripenem after a single 500- milligram intravenous infusion in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:3478- 3483.
41. Shiba K, Nakashima M. Effect of probenecid on pharmacokinetics of doripenem in healthy male volunteers [in Japanese]. *Jpn J Chemother*. 2005; 53(Suppl 1):136- 142.
42. Nakashima M, Umemura K, Murakami M, et al. Pharmacokinetics of S- 4661, new parenteral carbapenem antibiotic, 1000mg multiple- dose administration in healthy male volunteers. Presented at: 38th Interscience Conference

on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 24-27, 1998; San Diego, Calif.

43. Floren LC, Wikler MA, Kilfoil T, Ge Y. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects. Presented at: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30- November 2, 2004; Washington, DC. Abstract A- 16.
44. Floren LC, Wikler MA, Kilfoil T, Ge Y. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects. Presented at: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30- November 2, 2004; Washington, DC. Abstract A- 17.
45. Van Wart S, Bhavnani SM, Phillips L, et al. Population pharmacokinetics (PPK) of doripenem (DOR). Presented at: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30- November 2, 2004; Washington, DC. Poster A- 18.
46. Ikwa K, Morikawa N, Urakawa N, et al. Peritoneal penetration of doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:1395- 1397.

47. Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Clin Infect Dis. 2007; 45(Suppl 1):S89-S95.
48. Goa KL, Noble S. Panipenem/ betamipron. Drugs. 2002; 63:913- 925.
49. Perry SM, Ibbotson T. Biapenem. Drugs. 2002; 62:2221- 2234.
50. Norrby SR. Carbapenems. Med Clin North Am. 1995; 79:745- 759.
51. Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: New broad spectrum beta- lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1989; 24(Suppl A): A1- A7.
52. Ambrose PG, Phillips L, Bhavnani SM, et al. Use of pharmacokinetics- pharmacodynamics (PK- PD) as decision support for phase 3 dose justification for doripenem. Presented at: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30- November 2, 2004; Washington, DC. Abstract A- 140.
53. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. Drug Metab Rev. 2007; 39:647- 657.
54. Nakashima M, Oguma T. Phase I study of doripenem, a new carbapenem antibiotic for injection in healthy volunteers [in Japanese]. Jpn J Chemother. 2005; 53(Suppl 1):104- 123.
55. Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of the complicated intra-

- abdominal infections. Presented at: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27- 30, 2006; San Francisco, Calif. Poster L-1564b.
56. Naber K, Redman R, Kotey P, et al. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step- down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(Suppl 1): S212. Abstract P833.
57. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, et al. Efficacy and tolerability if IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra- abdominal infection: A phase III, prospective, multicentre, randomized, double- blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008; 30:868- 883.
58. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:26- 31.
59. Prescott WA Jr, Kusmierski KA. Clinical importance of carbapenem hyper- sensitivity in patients with self- reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy.* 2007; 27:137- 142.
60. Owens RC Jr. An overview of harms associated with beta- lactam antimicrobials: Where do the carbapenems fit in? *Crit Care.* 2008; 12(Suppl 4):S3.
61. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator- associated pneumonia: A

- multicenter, randomized study. Crit Care Med. 2008; 36:1089- 1096.
62. Réa- Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/ tazobactam in nosocomial pneumonia: A randomized, open- label,
63. Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T and Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta- lactam antibiotics. Toxicology. 2006; 222(1- 2):114- 124.
64. Bradbury M. The blood-brain barrier: transport across the cerebral endothelium. Circ Res. 1985; 57:213- 222.
65. Graeber M, Streit W and Kreutzberg G. Identity of ED- 2 positive perivascular cells in rat brain. J Neurosci Res. 1989; 22:103- 106.
66. Broadwell R, Balin B, Salzman M. Transcytotic pathway for blood-borne protein through the blood-brain barrier. Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85:632- 636.
67. Hafler D and Weiner H. T-cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases. Immunol Rev. 1987; 100:307- 332.
68. Wekerle H, Linington C, Lassmann H and Meyermann R. Cellular immune reactivity within the CNS. Trends Neurol Sci. 1986; 9:271- 277.
69. Tunkel A and Scheld W. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Annu Rev Med. 1993; 44:103- 120.

70. Abbot NJ, Romero A. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today*. 1996; 2:106- 120.
71. Scheld WM. Drug delivery to the central nervous system: general principles and relevance to therapy for infections of the central nervous system. *Rev Infect Dis*. 1989; 11(suppl 7):S1669- 90.
72. Ooie T, Suzuki H, Terasaki T, Sugiyama Y. Comparative distribution of quinolone antibiotics in cerebrospinal fluid and brain in rats and dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 278:590- 6.
73. Arguedas- Mohs A, Vargas SL, Bradley JS et al. Trovafloxacin CSF penetration and pharmacokinetics in children (abstract no A-105). In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington DC: American Society for Microbiology, 1997.
74. Matthews J, Lancaster J. New Drug Doripenem Monohydrate. A broad spectrum carbapenem antibiotic. *Clin Therapeut*. 2009; 31:42- 63.
75. Kim A, Banevicious M-A, Nicolau D. In vivo Pharmacodynamic Profiling of Doripenem against *pseudomonas aeruginosa* by simulating human exposures. *Antimicrob Agents Chemoth*. 2008; 52:2497- 2502.
76. Jonesa R, Helio T, Sadera S, et al. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against gram- negative bacilli with various b-lactamase

- resistance mechanisms. *Diagnost Microbiol Infect Dis*. 2005; 52:71- 74.
77. Castanheira M, Jones R, Livermore D. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *pseudomonas aeruginosa*, other non-fermentative bacilli, and *aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:426-433.
78. Nau R, Prange HW, Muth P, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1518- 24.
79. Schaad UB, McCracken GH, Looock CA, Thomas ML. Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and rocephin in experimental bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1981;143:156- 63.
80. Steele RW, Bradsher RW. Comparison of ceftriaxone with standard therapy for bacterial meningitis. *J Pediatr* 1983;103:138- 41.
81. Margetis K, Dimaraki H et al. Penetration of intact blood-brain barrier by doripenem. *Antimicrob Agents Chemoth* 2011;55: 3637- 3638.
82. Raza M, Shad A, Peddler S et al. Penetration and activity of antibiotics in brain abscess. *JCPSP* 2005; 15:165-167.
83. Norrby R. A review of the penetration of antibiotics into CSF and its clinical significance. *Scand J Infect Dis* 1978; 14:296- 309.

84. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. Clin Pharmacol Ther 2007; 82:17- 20.
85. Lorenzo A, Spector R. The distribution of drugs in the central nervous system. Adv Exp Med Biol 1976; 69:447- 461.
86. Darville T. Imipenem and Meropenem. Seminars in Pediatric Infectious Disease, 1999;110:38- 44
87. Colardyn F and Faulkner K (on behalf of the Meropenem Serious Infection Study Group). Intravenous meropenem versus imipenem/ cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. J Antimicrob Chemother 1996;38:523- 537.
88. Schmutzhard E, Williams K, Vukmirovits G, et al. A randomized comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. J Antimicrob Chemother 1995;36(S-A):85- 98.
89. Klugman K, Dagan R and the Meropenem Meningitis Study Group: randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1140- 114.
90. MERREM I.V. (meropenem for injection) [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals, 2007.
91. Mohr III J. Update on the Efficacy and Tolerability of Meropenem in the Treatment of Serious Bacterial Infections. CID 2008;47 (Suppl 1):41- 51.
92. FDA 2008. Merrem I.V. (meropenem for injection) for Intravenous Use Only. Safety Labeling Changes Approved by

FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)- March 2008

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safetyinformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm116270.htm> (04

January 2012, date last accessed).

93. Gelfand M, Cleveland K, Mazumder S. Successful treatment with doripenem and tobramycin of ventriculitis due to imipenem- and meropenem- resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2009;64:1297- 1299.
94. Anderson B, Holford N, Woollard G et al. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. Br J Clin Pharmacol 1998;46:237- 243.
95. Yano Y, Beal S, Sheiner L. Evaluating pharmacokinetic/ pharmacodynamics models using the posterior predictive check. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001;28:171- 192.
96. Miller JC, Miller JN. Statistics for analytical chemistry. Ellis Horwood Limited, 1984.
97. Χατζηιωάννου Θ, Κουμπάρη Μ. Ενόργανη ανάλυση. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα 2000.
98. Meyer V. Practical High performance Liquid Chromatography. John Wiley and sons, 1988.
99. Ikeda K, Ikawa K, Morikawa N, et al. Quantification of doripenem in human plasma and peritoneal fluid by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008; 867:20-5.

100. Nandy P, Samtani M, Lin R. Population pharmacokinetics of doripenem based on data from phase 1 studies with healthy volunteers and phase 2 and 3 studies with critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:2354-2359.
101. R. Nalda-Molina, A. Dokoumetzidis, G. Charkoftaki, E. Dimaraki, K. Margetis, H. Archontaki, S. Markantonis, N. Boutos, D. Sakas, E. Vryonis, A. Skoutelis, G. Valsami. Pharmacokinetics of Doripenem in Cerebrospinal Fluid of patients with non-inflamed meninges. *J. Antimicrob. Chemother.* Under revision, 2012.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΔΟΡΙΠΕΝΕΜΗΣ ΣΕ ΟΡΟ ΚΑΙ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ
ΑΝΤΛΙΑΣ ΕΝΔΟΡΡΑΧΙΑΙΑΣ ΕΓΧΥΣΗΣ ΜΠΑΚΛΟΦΕΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 23/01/2010

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ε' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΝΑΔΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΝΝΟΙΩΝ

2.1 Η ανάγκη χημειοπροφύλαξης των νευροχειρουργικών ασθενών και των ασθενών στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύσιμα υλικά.

2.2 Δοριπενέμη

2.3 Σπαστικότητα

2.4 Αιτιολογία σπαστικότητας

2.5 Η ενδορραχιαία χορήγηση μπακλοφένης στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας

2.6 Κλινική φαρμακολογία της μπακλοφένης

3. ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4. ΜΕΘΟΔΟΣ

4.1 Επιλογή υποψηφίων. Κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού.

4.2 Προεγχειρητική εκτίμηση

4.3 Χορήγηση δοριπενέμης. Χειρουργική επέμβαση εμφύτευσης αντλίας ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης.

4.4 Διεγχειρητική και μετεγχειρητική λήψη δειγμάτων ορού και ΕΝΥ.

4.5 Αποθήκευση- Επεξεργασία δειγμάτων

5. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

7.1 Πρότυπο εντύπου συγκατάθεσης ασθενούς και συγγενών πρώτου βαθμού

7.2 Πρότυπο εντύπου καταγραφής στοιχείων ασθενών

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Τίτλος	Μελέτη συγκεντρώσεων δοριπενέμης σε ορό και ENY ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση αντλίας ενορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης
Στόχοι της μελέτης	Να μελετηθεί η συγκέντρωση της δοριπενέμης στον ορό και το ENY και να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο ENY, σε ασθενείς με άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
Σχεδιασμός της μελέτης	Η μελέτη είναι προοπτική μη τυχαιοποιημένη. Θα συμμετέχουν ασθενείς με σπαστικότητα επί εδάφους εγκεφαλικής παραλύσης, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, κάκωσης νωτιαίου μυελού, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού επεισοδίου νωτιαίου μυελού, μυελίτιδος, πολλαπλής σκλήρυνσης και οικογενούς σπαστικής παραπάρεσης. Οι ασθενείς θα καλύπτουν τις ενδείξεις τοποθέτησης αντλίας ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης. Διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά θα λαμβάνεται ορός και ENY.
Μετρούμενες παράμετροι	Συγκέντρωση δοριπενέμης στον ορό και στο αίμα με την τεχνική HPLC, σε συνεργασία με την Φαρμακευτική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών.
Αριθμός ασθενών	Θα συμμετέχουν 20 ασθενείς με σπαστικότητα ποικίλης αιτιολογίας.
Κριτήρια εισόδου στη μελέτη	• Κλινικά διαγνωσμένη σπαστικότητα επί εδάφους διαγνωσμένης νόσου • Ηλικία 16-65 έτη. • Έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή του πλησιέστερου συγγενή σε περιπτώσεις διαταραχής του επιπέδου συνειδήσεως, ότι δέχεται να υποβληθεί στην χειρουργική επέμβαση καθώς και στις εξετάσεις που κρίνουν σκόπιμες οι θεράποντες ιατροί.

Γενικά κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη.	Τα γενικά κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη είναι ταυτόσημα με τις αντενδείξεις για την χειρουργική αντιμετώπιση της σπαστικότητας με την τεχνική της εμφύτευσης αντλίας ενδορραχιαίας χορήγησης μπακλοφένης • Υπερβολικά χαμηλό Body Mass Index (BMI) ή μικρή διάμετρος σώματος στο επίπεδο του ομφαλού που να καθιστά προβληματική την εμφύτευση της αντλίας. • Ενεργή νόσος που να επηρεάζει τη γενική κατάσταση του ασθενούς ή/και να αυξάνει την επικινδυνότητα του χειρουργείου. • Λοίμωξη. • Ανοσοκαταστολή. • Μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις. • Υδροκέφαλος. • Ταχέως εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική νόσος. • Υπερευαίσθησία στη μπακλοφένη.
Ειδικά κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.	Επιπροσθέτως θα αποκλείονται ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν προϊούσα νόσο για τον ενδεχόμενο να έχει διαταραχθεί στους ασθενείς αυτούς ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός.
Πληθυσμός μελέτης	Άνδρες και γυναίκες πάσχοντες από κλινικά διαγνωσμένη σπαστικότητα ηλικίας 16-65 ετών
Διάρκεια μελέτης	Ίση με το χρόνο που απαιτείται για να μελετηθεί ο προβλεπόμενος αριθμός ασθενών.
Τόπος διεξαγωγής της μελέτης	Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός»
Αποτελέσματα	Θα μετρηθούν οι συγκεντρώσεις της δοριπενέμης και θα γίνει στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στον ορό και στο ΕΝΥ.
Παράμετροι ασφαλείας	Εμφάνιση επιπλοκών

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προσβολή του ΚΝΣ από οποιοδήποτε αίτιο, σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της κινητικής οδού, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της σπαστικής πάρεσης που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία οποιουδήποτε βαθμού και αύξηση του μυϊκού τόνου.

Εάν οι προσβεβλημένοι μυες έχουν φυσιολογική μυϊκή ισχύ ή είναι παρετικοί, η αύξηση του μυϊκού τόνου δημιουργεί σημαντικά προβλήματα κινητικότητας στον ασθενή.

Εάν οι προσβεβλημένοι μύες δεν έχουν ωφέλιμη κινητικότητα, η αύξηση του μυϊκού τόνου δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στη φροντίδα του ασθενή και προδιαθέτει για σειρά από παθολογικές καταστάσεις.

Η αντιμετώπιση της σπαστικότητας έχει απασχολήσει σημαντικά την ιατρική κοινότητα και κυρίως τις ειδικότητες της Νευρολογίας, της Νευροχειρουργικής και της Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης.

Η ανάπτυξη μεθόδων ενδορραχιαίας χορήγησης μπακλοφένης με τη χρήση εμφυτεύσιμων αντλιών ήταν μια επανάσταση στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας καθώς αποτελεί μια μέθοδο:

- με βέβαιη τη βελτίωση, ακόμη και πλήρη λύση της σπαστικότητας μετά το χειρουργείο (εφόσον ο ασθενής έχει ανταποκριθεί στη δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης που γίνεται προεγχειρητικά)
- με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές
- δεν αποτελεί ακρωτηριαστική μέθοδο όπως οι προηγούμενες νευροχειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας. Αντίθετα εάν ο ασθενής επιθυμεί την αφαίρεση της αντλίας για οποιονδήποτε λόγο, η επέμβαση αφαίρεσης της είναι απλή.

Η επέμβαση αντιμετώπισης της σπαστικότητας με την εμφύτευση αντλίας ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης γίνεται πολύ συχνά στην Νευροχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με μεγάλη επιτυχία. Έχει λοιπόν συγκεντρωθεί εμπειρία επί του θέματος που αντίστοιχη υπάρχει σε πολύ λίγα κέντρα της Ευρώπης και των ΗΠΑ.

2.1 Η ανάγκη χημειοπροφύλαξης των νευροχειρουργικών ασθενών και των ασθενών στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύσιμα υλικά

Η αρχή της χημειοπροφύλαξης στην χειρουργική ως γνωστό συνίσταται στην προεγχειρητική και ενίοτε στη δι- και μετεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, με σκοπό την μείωση των λοιμωξιολογικών μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η επιλογή του αντιβιοτικού γίνεται με κριτήριο τους μικροοργανισμούς που πιθανόν να προκαλέσουν λοίμωξη Αυτό εξαρτάται από το είδος της επέμβασης και την νοσοκομειακή χλωρίδα. Η τελική απόφαση

επιλογής αντιβιοτικής αγωγής λαμβάνεται από τον θεράποντα χειρουργό με βάση τη γνωμοδότηση του λοιμωξιολόγου.

Η χημειοπροφύλαξη είναι ιδιαίτερα σημαντική για την νευροχειρουργική, γιατί μια μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να έχει ραγδαία καταστροφικά αποτελέσματα, καθώς συνήθως εκδηλώνεται με τη μορφή της μηνιγγίτιδος. Η μηνιγγίτιδα ως γνωστό αποτελεί μια λοίμωξη με υψηλότερη θνησιμότητα.

Η χημειοπροφύλαξη είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντική στις επεμβάσεις εμφύτευσης ξένων σωμάτων. Μια μετεγχειρητική λοίμωξη μπορεί να επιμολύνει το ξένο σώμα και να οδηγήσει σε μια ανθεκτική λοίμωξη η οποία υφίσταται συνήθως μόνο μετά την αφαίρεση του ξένου σώματος.

Η εμφύτευση αντλίας ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης αποτελεί μια νευροχειρουργική επέμβαση εμφύτευσης ξένου σώματος. Καθίσταται σαφές ότι η χημειοπροφύλαξη στην επέμβαση αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική.

2.2 Δοριπενέμη

Αντιμικροβιακά φάρμακα της ομάδας των καρβαπενεμασών αποτελούν επιλογή θεραπείας αλλά και προφύλαξης σε λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος, κυρίως όταν απαιτείται κάλυψη έναντι νοσοκομειακών πολυανθεκτικών gram αρνητικών παθογόνων (1).

Η δοριπενέμη είναι το νεότερο εγκεκριμένο μέλος της ομάδας των καρβαπενεμασών στη χώρα μας. Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά της χαρακτηριστικά προσομοιάζουν περισσότερο αυτά της μεροπενέμης. Σε σχέση με τις παλαιότερες καρβαπενέμες παρουσιάζει καλύτερη in vitro δράση έναντι των συνηθέστερων νοσοκομειακών παθογόνων και επίσης φαίνεται να έχει το μικρότερο επιληπτογόνο δυναμικό. (2, 3, 4)

2.3 Σπαστικότητα.

Βλάβες του πρώτου κινητικού νευρώνα στον εγκέφαλο ή των νευρικών ινών τους στο νωτιαίο μυελό προκαλούν σπαστική πάρεση. Σπανίως παρατηρείται αποκλειστικά κινητικό έλλειμμα ως αποτέλεσμα βλάβης του νευρικού συστήματος. Συνήθως το κινητικό έλλειμμα συνυπάρχει με αισθητικά, αυτόνομα, γνωσιακά και νευροψυχολογικά ελλείμματα ποικίλου τύπου (5).

Στην οξεία φάση μιας βλάβης της πυραμιδικής οδού παρατηρείται χαλαρή πάρεση και νωθρά τενόντια αντανακλαστικά. Μερικές ημέρες ή εβδομάδες μετά τη βλάβη η πάρεση γίνεται σπαστική με ζωντά τενόντια αντανακλαστικά. Τα αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά οφείλονται στην αυξημένη ευαισθησία των μυικών ατράκτων στη διάταση του μυός λόγω απώλειας της κεντρικής αναστολής των γ κινητικών νευρώνων που νευρώνουν τις μυικές ατράκτους.

Η σπαστικότητα εν μέρει προκαλείται από την απώλεια της προσυναπτικής αναστολής στις απολήξεις των Ia αισθητικών νευρώνων. Φυσιολογικά η προσυναπτική αναστολή προκαλείται από τη δράση των δικτυονωτιαίων δεματίων σε GABAεργικούς προσυναπτικούς διάμεσους νευρώνες. GABA που απελευθερώνεται από αυτούς τους διάμεσους νευρώνες δρά σε υποδοχείς GABA A και GABA B στις απολήξεις των Ia αισθητικών νευρώνων. Οι προσυναπτικοί GABA B υποδοχείς ασκούν τη δράση τους μέσω του

αποκλεισμού διαύλων ασβεστίου τύπου N ή P/Q (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Οι δύο τύποι διαύλων ασβεστίου που υπάρχουν στις προσυναπτικές απολήξεις ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Μείωση της δραστηριότητας των διαύλων κατά 50% προκαλεί τη μείωση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή κατά 90% (15). Κατά συνέπεια η διέγερση των προσυναπτικών GABA B υποδοχέων προκαλεί τη μείωση της εισόδου των ιόντων ασβεστίου στις απολήξεις των Ia αισθητικών νευρώνων, μειώνει την απελευθέρωση του γλουταμικού στη σύναψη του αισθητικού με τον κινητικό νευρώνα στο μονοσυναπτικό μυοτατικό αντανακλαστικό.

Στην σπαστικότητα η κατιούσα δικτυονωτιαία νευρική οδός έχει διαταραχθεί, γεγονός που οδηγεί σε απώλεια της προσυναπτικής αναστολής και υπερδιεγερσιμότητα του αντανακλαστικού τόξου.

Λόγω της απώλειας της αναστολής οι ενδοατρακτικές ίνες είναι προδιατεταμένες και αντιδρούν γρηγορότερα και πιο έντονα από το φυσιολογικό σε περαιτέρω διάταση του μυός.

Η παθοφυσιολογία της σπαστικότητας πάντως δεν είναι καλά κατανοητή και θεωρείται ότι οι επικουρικές κινητικές οδοί συμμετέχουν στην εκδήλωση της, καθώς μια περιορισμένη αμιγώς φλοιική βλάβη δεν προκαλεί σπαστικότητα.

Το πλήρες σύνδρομο της σπαστικής παράλυσης περιλαμβάνει:

- Μειωμένη μυική ισχύ και κυρίως διαταραχή του ελέγχου των λεπτών κινήσεων
- Αύξηση μυικού τόνου
- Παθολογικά αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, πιθανώς με κλόνου
- Κατηργημένα επιπολής αντανακλαστικά (πχ κοιλιακά)
- Παθολογικά αντανακλαστικά (πχ Babinski)
- Στα αρχικά στάδια διατήρηση τροφικότητας των μυών

2.4 Αιτιολογία σπαστικότητας

Βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας στον πρώτο κινητικό νευρώνα ή στον νευράξονα του μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση σπαστικότητας. Τα συνηθέστερα αίτια είναι:

α. Εγκεφαλική παράλυση. Η εγκεφαλική παράλυση είναι μια σταθερή νευρολογική βλάβη που προκαλεί διαταραχή στη στάση και στη κίνηση συνεπεία προσβολής του ΚΝΣ κατά τα πρώτα δύο έτη της ζωής.

Στην αρχική περιγραφή της αναγνωρίζονται τα εξής αίτια: σύφιλη, κατάχρηση αλκοόλ από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη, δύσκολος τοκετός, κάκωση κεφαλής μη σχετιζόμενη με τον τοκετό, επιπλοκές λοιμώδους νόσου, επιληπτικές κρίσεις, εμβολή από βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα (16). Στην καθημερινή μας κλινική πράξη παρατηρούμε ως συχνότερο αίτιο την περιγεννητική ανοξία συνεπεία επιπλοκών κατά τον τοκετό. Η συχνότητα της εγκεφαλικής παραλύσεως **αυξάνεται** τα τελευταία χρόνια λόγω της

αυξημένης επιβίωσης των πολύ χαμηλού βάρους νεογνών και υπολογίζεται σε 1 ανά 500 νεογνά (17, 18).

β. ΚΕΚ. Τα χειρουργηθέντα ή μη επι- ή υποσκληρίδια αιματώματα, οι ανοικτές κακώσεις, οι θλάσεις εγκεφάλου καθώς και η διάχυτη αξονική βλάβη σε συνδυασμό πολλές φορές με σύγχρονη ανοξική προσβολή του ΚΝΣ από άλλες συνοδές συστηματικές κακώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε υπολλειματική σπαστική πάρεση.

γ. Κάκωση νωτιαίου μυελού. Η θλάση, η μερική ή ολική διατομή του νωτιαίου μυελού συνεπεία κάκωσης μπορεί να προκαλέσει σπαστική πάρεση.

δ. ΑΕΕ. Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, τα ενδοεγκεφαλικά αιματώματα και η υπαραχνοειδής αιμορραγία μπορούν να προκαλέσουν σπαστική πάρεση.

ε. Πολλαπλή σκλήρυνση. Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από απομυελινωτικές βλάβες διάσπαρτες στο χώρο και στο χρόνο και μπορεί να προκαλέσει σπαστική πάρεση.

στ. Άλλα αίτια. Η νόσος του κινητικού νευρώνα, λοιμώξεις όπως η μηνιγγίτιδα και τα αποστήματα μπορούν να προκαλέσουν σπαστική πάρεση.

2.5 Η ενδορραχιαία χορήγηση μπακλοφένης στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας

Η εισαγωγή, τα τελευταία χρόνια (19, 20, 21), της ενδορραχιαίας έγχυσεως μπακλοφένης με τη χρήση αντλίας εμφυτευμένης στο υποδόριο του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος αποτέλεσε μια επανάσταση στη θεραπεία της σπαστικότητας.

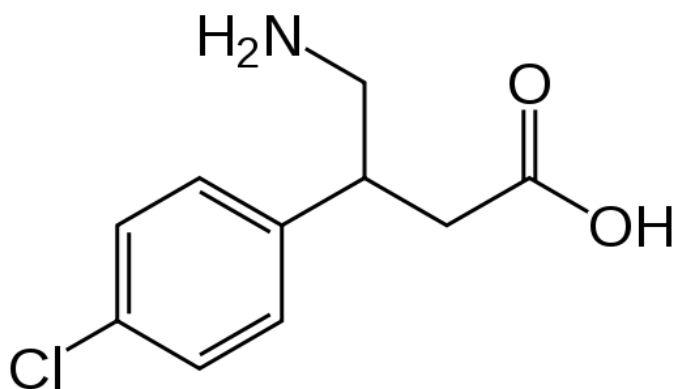
Η νέα μέθοδος είναι πολύ αποτελεσματική, αναστρέψιμη, με σχετικά σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εφόσον δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη για το χειρουργείο ο ασθενής υποβάλλεται σε δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης με σκοπό να ελεγχθεί η ανταπόκριση του οργανισμού στη φαρμακευτική ουσία. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση γίνεται επανάληψη της έγχυσης με διπλάσια δόση και εάν απαιτηθεί σε ειδικές περιπτώσεις γίνεται και δεύτερη επανάληψη. Εφόσον η σπαστικότητα του ασθενούς δείξει να ανταποκρίνεται στην δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση, ο ασθενής προγραμματίζεται για τη χειρουργική τοποθέτηση της αντλίας.

Μετά την τοποθέτηση της αντλίας ο ασθενής παρακολουθείται τακτικά με σκοπό τη ρύθμιση της δοσολογίας του φαρμάκου, την περιοδική επαναπλήρωση με φάρμακο της αντλίας και τον γενικότερο έλεγχο της πορείας του.

2.6 Κλινική φαρμακολογία της μπακλοφένης

Η μπακλοφένη [ονομασία κατά IUPAC: (RS)-4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid, μοριακό βάρος 213] είναι ένας αγωνιστής των GABA B υποδοχέων.



Σχ. 1: Μπακλοφένη

3. ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή **σκοπεύει** να ελέγξει την υπόθεση ότι η δοριπενέμη διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δημιουργεί θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο ΕΝΥ. Θεωρούμε ότι μια ερευνητική μελέτη με βάση το ανωτέρω πρωτόκολλο **είναι σημαντική** καθώς θα μελετήσει τη φαρμακοκινητική της δοριπενέμης στο ΕΝΥ με πολύ σημαντικές κλινικές προεκτάσεις, καθώς είναι πιθανό να τροποποιήσει τη θεραπεία της πιο ανθεκτικής μορφής μηνιγγίτιδος, της νοσοκομειακής μηνιγγίτιδος.

4. ΜΕΘΟΔΟΣ

4.1 Επιλογή υποψηφίων. Κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού.

Στην μελέτη θα ενταχθούν ασθενείς 16-65 ετών, που πάσχουν από σπαστικότητα επί εδάφους διαγνωσμένης νόσου, με θετική δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης και με έγγραφη συγκατάθεσή τους για την επέμβαση και τις εξετάσεις.

Από τη μελέτη αποκλείονται εκ των προτέρων ασθενείς οι οποίοι έχουν αντενδείξεις για να υποβληθούν στη χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης της αντλίας, δηλαδή:

- Υπερβολικά χαμηλό Body Mass Index (BMI) ή μικρή διάμετρος σώματος στο επίπεδο του ομφαλού που να καθιστά προβληματική την εμφύτευση της αντλίας.
- Ενεργή συστηματική νόσο που να επηρεάζει τη γενική κατάσταση του ασθενούς ή/και να αυξάνει την επικινδυνότητα του χειρουργείου.
- Ενεργό ή χρόνια λοίμωξη.
- Ανοσοκαταστολή.
- Μη ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις.
- Υδροκέφαλο.
- Κώλυμα στην κυκλοφορία του ENY στον υπαραχνοειδή χώρο του νωτιαίου μυελού (μυελογραφικό block)
- Ταχέως εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική νόσο.
- Υπερευαισθησία στη μπακλοφένη.

Επιπροσθέτως θα αποκλείονται ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν προϊούσα νόσο για τον ενδεχόμενο να έχει διαταραχθεί στους ασθενείς αυτούς ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός.

4.2 Προεγχειρητική εκτίμηση

Στη μελέτη θα συμμετέχουν ασθενείς με σπαστικότητα επί εδάφους εγκεφαλικής παραλύσεως, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, κάκωσης νωτιαίου μυελού, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πολλαπλής σκλήρηνσεως καθώς και άλλων παθήσεων, οι οποίοι πάσχουν από σπαστικότητα μη ανταποκρινόμενη σε μη χειρουργικές μεθόδους θεραπείας. Οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε δοκιμαστική ενδορραχιαία έγχυση μπακλοφένης. Οι ασθενείς που θα κριθεί ότι ανταποκρίνονται στην ενδορραχιαία χορήγηση μπακλοφένης θα προγραμματίζονται για να χειρουργηθούν.

Οι ασθενείς μόλις εισαχθούν στο νοσοκομείο για να χειρουργηθούν θα υποβάλλονται στον τυπικό προεγχειρητικό έλεγχο που υποβάλλονται όλοι οι προς χειρουργείο ασθενείς και που περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο παραμέτρων πήξεως, ομάδα αίματος και διασταύρωση.

Επίσης για τις ανάγκες της μελέτης θα συλλέγονται στοιχεία ανθρωπομετρικά καθώς και βιοχημικοί δείκτες που θα χρειαστούν για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

4.3 Χορήγηση δοριπενέμης. Χειρουργική επέμβαση εμφύτευσης αντλίας ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης.

Οι ασθενείς προεγχειρητικά θα λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία με δοριπενέμη 500 mg αργά (σε 30') ενδοφλεβίως.

Η επέμβαση γίνεται υπό γενική ενδοτράχειο αναισθησία με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση. Γίνεται μέση οσφυϊκή τομή δέρματος μήκους 5 εκ και λοξή στο δεξιό προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα μήκους 10 εκ. Γίνεται αποκάλυψη της οσφυοϊεράς περιτονίας και εισαγωγή καθετήρα στον

υπαραχνοειδή χώρο συνήθως στο διάστημα O3-O4. Το μήκος προώθησης του καθετήρα εξαρτάται από την θέση και τη φύση της υποκείμενης πρωτοπαθούς βλάβης του ΚΝΣ. Τοποθετείται υποδορίως η αντλία στο προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα και καθηλώνεται με μη απορροφήσιμα ράμματα στην περιτονία του έξω πλάγιου κοιλιακού μυός. Ο υπαραχνοειδής καθετήρας μετά από υποδόρια πορεία στο δεξιό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα συνδέεται με την αντλία. Γίνεται σύγκλειση των τραυμάτων κατά στρώματα.

4.4 Διευχειρητική και μετεγχειρητική λήψη δειγμάτων ορού και ENY

Η εισαγωγή του υπαραχνοειδούς καθετήρα συνοδεύεται από την έξοδο ENY. Το ENY αυτό θα συλλέγεται για να αποτελέσει υλικό για τη μέτρηση του αντιβιοτικού. Η φάση αυτή της επέμβασης είναι σε χρόνο περίπου 30 λεπτών μετά την έναρξη της επέμβασης και τη χορήγηση της προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης.

Μετά το χειρουργείο σε χρόνο που δεν μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια εκ των προτέρων αλλά υπολογίζεται σε 2-8 ώρες μετά την έναρξη της επέμβασης και τη χορήγηση της προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης, θα γίνεται η λήψη του μετεγχειρητικού δείγματος ENY.

Το μετεγχειρητικό δείγμα ENY λαμβάνεται διαδερμικά, με παρακέντηση ειδικής θυρίδος της αντλίας, η οποία επιτρέπει την πρόσβαση στον υπαραχνοειδή χώρο του νωτιαίου μυελού, σε επίπεδο αντίστοιχο με το άκρο του υπαραχνοειδούς καθετήρα. Η μετεγχειρητική λήψη ENY γίνεται για την επιβεβαίωση της ακεραιότητας των σωληναρίων και την έγκαιρη αναγνώριση επιπλοκών όπως η γωνίωση ή η διατομή του καθετήρα.

Λήψεις αίματος θα γίνονται σε αντίστοιχους χρόνους για τον έλεγχο συστηματικών χειρουργικών επιπλοκών.

Καθίσταται σαφές ότι η λήψη δειγμάτων αίματος και ENY γίνεται στα πλαίσια των χειρουργικών χρόνων της επέμβασης και δεν αποτελεί μορφή παρέμβασης στον ασθενή για ερευνητικούς σκοπούς.

4.5 Αποθήκευση- Επεξεργασία των δειγμάτων

Αμέσως μετά τη λήψη των δειγμάτων, γίνεται τοποθέτηση τους σε ειδικό καταψύκτη σε θερμοκρασία -80, με στόχο τη συντήρηση των δειγμάτων.

Η επεξεργασία των δειγμάτων θα γίνει στη Φαρμακευτική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ο προσδιορισμός της στάθμης του φαρμάκου στο ENY θα πραγματοποιηθεί με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης.

5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ Ή ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

5.1 Εισαγωγή.

Οι δοκιμασίες και οι εξετάσεις στις οποίες υποβάλλονται οι ασθενείς στα πλαίσια της ερευνητικής μελέτης αποτελούν μη επεμβατικές μεθόδους. Οι επεμβατικοί χειρισμοί που γίνονται στους ασθενείς είναι στα πλαίσια της χειρουργικής θεραπείας για θεραπευτικούς και μόνο σκοπούς. Κρίνεται σκόπιμο όμως να καταγράφεται οποιαδήποτε επιπλοκή ή ανεπιθύμητη ενέργεια καθώς προφανώς μπορεί να επηρεάσει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ερευνητικών μεθόδων.

5.2 Ορισμός.

Ανεπιθύμητη ενέργεια είναι κάθε αρνητικό κλινικό συμβάν που εμφανίζεται σε ασθενή ή συμμετέχοντα σε κλινική έρευνα και που δεν έχει απαραίτητα αιτιακή σχέση με το φάρμακο ή την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να είναι κάθε αρνητικό και ακούσιο σημείο (πχ παθολογικό εργαστηριακό εύρημα) σύμπτωμα ή νόσος που συνδέεται χρονικά με την υπό μελέτη μέθοδο είτε σχετίζεται με αυτή είτε όχι.

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η πλήρης συλλογή δεδομένων ασφαλείας όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται από την έναρξη του πρωτοκόλλου (δηλαδή από την υπογραφή της δήλωσης συγκατάθεσης) συμπεριλαμβανομένων και των περιόδων πριν και μετά που προβλέπει το πρωτόκολλο πρέπει να καταγράφονται.

Ουσιαστικά καταγράφεται οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα δεν υπήρχε έως πριν το χειρουργείο και ότι εμφανίσθηκε ή επιδεινώθηκε μετά από αυτό.

5.3 Διαδικασία καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα συλλέγονται με τις εξής μεθόδους:

- Αναφορά από τον ασθενή.
- Αναφορά από τους φροντιστές .
- Παρατήρηση από τον ερευνητή ή τον θεράποντα ή τον εφημερεύοντα.
- Μετά από ερώτηση του ερευνητή «π.χ παρατηρήσατε κάτι διαφορετικό σε σχέση με την περίοδο πριν το χειρουργείο;»

5.4 Περιγραφή ανεπιθύμητης ενέργειας

Χαρακτηρισμός: Θα γίνει προσπάθεια να καταγράφεται η τελική διάγνωση και όχι μεμονωμένα συμπτώματα ή σημεία. Θα χρησιμοποιείται η επίσημη ιατρική ορολογία. Οι ίδιοι όροι θα αναγράφονται και στα φύλλα παρακολούθησης.

Ημερομηνία εμφάνισης:

Ημερομηνία έναρξης της ανεπιθύμητης ενέργειας

Ένταση:

Ήπια: Ο ασθενής έχει επίγνωση του σημείου ή του συμπτώματος αλλά αυτό δεν επηρεάζει τις συνήθεις δραστηριότητες του και δεν έχει κλινικές συνέπειες.

Μέτρια: Η ανεπιθύμητη ενέργεια επηρεάζει τις συνήθεις δραστηριότητες του ασθενούς ή έχει κάποια κλινική σημασία.

Σοβαρή: Ο ασθενής δεν είναι σε θέση να επιτελέσει συνήθειες δραστηριότητες ή η ανεπιθύμητη ενέργεια έχει βέβαιες κλινικές συνέπειες.

Σχέση με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο:

Απίθανη: αν υπάρχουν λόγοι να θεωρήσει κανείς ότι δεν υπάρχει σχέση.

Ενδεχόμενη: υπάρχουν επιχειρήματα τόσο υπέρ όσο και κατά

Πιθανή: υπάρχει χρονική συσχέτιση με τη μέθοδο, υπάρχει μηχανισμός πρόκλησης, αλλά θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν και άλλοι παράγοντες.

Πολύ πιθανή: υπάρχει χρονική συσχέτιση με τη μέθοδο, υπάρχει μηχανισμός πρόκλησης, δεν μπορεί να εξηγηθεί από άλλο παράγοντα και βελτιώνεται μετά την διακοπή εφαρμογής της μεθόδου.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. J Chemother 2008;20(5):615-21.
- 2 Paterson DL and Depestel DD. Doripenem. Clin Infect Dis 2009;49(2):291-8.
- 3 Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T and Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. Toxicology 2006;222(1-2):114-24.
- 4 Castanheira M, Jones RN and Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against pseudomonas aeruginosa, other nonfermentative bacilli, and aeromonas spp. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;63(4):426-33.
5. Duus. Εντοπιστική διάγνωση στη Νευρολογία. Μετάφραση: Σοφία Βασιλοπούλου. Αθήνα 2009
6. Amico C, Marchetti C, Nobile M, and Usai C. Pharmacological types of calcium channels and their modulation by baclofen in cerebellar granules. J Neurosci 15: 2839-2848, 1995

7. Cardozo DL and Bean BP. Voltage-dependent calcium channels in rat midbrain dopamine neurons: modulation by dopamine and GABA-B receptors. *J Neurophysiol* 74: 1137-1148, 1995
8. Menon-Johansson AS, Berrow N, and Dolphin AC. G(o) transduces GABA-B receptor modulation of N-type calcium channels in cultured dorsal root ganglion neurons. *Pflügers Arch* 425: 335-343, 1993.
9. Mintz IM and Bean BP. Gaba-B receptor inhibition of P-type Ca² channels in central neurons. *Neuron* 10: 889-898, 1993.
10. Newberry NR and Nicoll RA. Comparison of the action of baclofen with gamma-aminobutyric acid on rat hippocampal pyramidal cells in vitro. *J Physiol* 360: 161-185, 1985.
11. Pfrieger FW, Gottmann K, and Lux HD. Kinetics of GABA-B receptor-mediated inhibition of calcium currents and excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons in vitro. *Neuron* 12: 97-107, 1994.
12. Poncer JC, McKinney RA, Gahwiler BH, and Thompson SM. Either N- or P-type calcium channels mediate GABA release at distinct hippocampal inhibitory synapses. *Neuron* 18: 463-472, 1997.
13. Scholz KP and Miller RJ. Gaba-B receptor-mediated inhibition of Ca² currents and synaptic transmission in cultured rat hippocampal neurones. *J Physiol* 444: 669-686, 1991
14. Takahashi T, Kajikawa Y, and Tsujimoto T. G-protein-coupled modulation of presynaptic calcium currents and transmitter release by a GABA-B receptor. *J Neurosci* 18: 3138-3146, 1998
15. Bernhard Bettler, Klemens Kaupmann, Johannes Mosbacher and Martin Gassmann. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiol Rev* 84:835-867, 2004
16. Osler W.. The cerebral palsies of children. Philadelphia, JB Lippincot, pp36-43
17. Aicardi J (1992). Diseases of the nervous system in childhood. *Clinics in Developmental Medicine*. 115/118

18. Clark SL, Hankins GD: Temporal and demographic trends in cerebral palsy--fact and fiction. Am J Obstet Gynecol 188:628-633, 2003
19. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. Lancet. 1984 May 12;1(8385):1078
20. Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. Lancet. 1985 Jul 20;2(8447):125-7.
21. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. N Engl J Med. 1989 Jun 8;320(23):1517-21.

7.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

7.1. Έντυπο συγκατάθεσης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ
ΠΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΝΠΔΔ ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΗΣ 1884

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΕΝΔΟΡΡΑΧΙΑΙΑΣ ΕΓΧΥΣΕΩΣ ΜΠΑΚΛΟΦΕΝΗΣ

Ο/Η υπογράφων ασθενής.....
εξουσιοδοτώ τον χειρουργό Καθηγητή Σακά Δαμιανό και τους
συνεργάτες του, να προβούν στην επέμβαση τοποθέτηση αντλίας
ενδορραχιαίας εγχύσεως μπακλοφένης, της οποίας μου εξηγήθηκαν
λεπτομερώς ο σκοπός, οι προβλεπόμενοι κίνδυνοι καθώς και οι πιθανές
επιπλοκές.

Εξουσιοδοτώ τους θεράποντες ιατρούς μου όπως προβούν στις
προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων
των εξετάσεων αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού) που κρίνουν
σκόπιμες και απαραίτητες.

Αντιλαμβάνομαι ότι θα μου χορηγηθεί η τεχνική αναισθησίας που
θεωρείται η πιο κατάλληλη για την περίπτωσή μου και η οποία, όπως
μου εξηγήθηκε, έχει πρόσθετους κινδύνους από αυτούς της χειρουργικής
επέμβασης.

Εάν χρειαστεί, και εφόσον αυτό κριθεί απαραίτητο, δέχομαι να μου
χορηγηθεί αίμα ή παράγωγά του κατά την διάρκεια της επέμβασης

Ημερομηνία

Υπογραφή ασθενούς

Σε περίπτωση ανηλίκων, ή διαταραχής της συνείδησης του ασθενούς υπογράφει ο κηδεμόνας ή ο πλησιέστερος συγγενής

Υπογραφή αντί του ασθενούς

Βεβαιώνω ότι εξήγησα στον ασθενή το είδος και το σκοπό της παραπάνω επέμβασης και αναισθησίας, καθώς και τους συμπεριλαμβανομένους κινδύνους και τις πιθανές επιπλοκές.

Υπογραφή χειρουργού

7.2 Πρότυπο εντύπου καταγραφής στοιχείων ασθενών

ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ονοματεπώνυμο ασθενούς

Τηλέφωνο.....

Έτος γέννησης.....ΗλικίαΦύλο.....Αρ φακέλου.....

Ημερομηνία εισόδου..... Αιτία εισόδου.....

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ύψος (cm):.....Βάρος (kg).....

ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

Φαρμακευτική αγωγή:

Κρεατινίνη :.....Λευκώματα ολικά:..... Αλβουμίνη:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΟΡΙΠΕΝΕΜΗΣ 500MG IV (ΕΓΧΥΣΗ ΣΕ 30')

Ημερομηνία χειρουργείου.....

Ωρα έναρξης έγχυσης:..... Ωρα τέλους έγχυσης:.....

ΔΕΙΓΜΑΤΑ	ΕΝΥ	ΑΙΜΑ ΩΡΑ ΛΗΨΗΣ	
1°	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	

2°	Ωρα λήψης Α.Α. δείγματος:	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	
3°	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	
4°	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	Ωρα λήψης: Α.Α. δείγματος:	

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Παρουσιάστηκαν προβλήματα κατά την επέμβαση ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Αλλεργία ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ **Επιληπτικές κρίσεις** ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Σημειώσατε οποιοδήποτε πρόβλημα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ή και μετά περιγραφικά

<u>α/α ασθενή</u>	<u>Αρχικά ασθενών</u>	<u>Κρεατινίνη (mg/dl)</u>	<u>Βάρος (kg)</u>	<u>Ηλικία</u>	<u>Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)</u>	<u>Ημερομηνία γέννησης</u>
1	ΒΔ	0,7	80	43	153,97	1967
2	ΓΓ	0,7	85	23	197,32	1989
3	ΤΙ	0,85	100	20	196,08	1990
4	ΘΚ	0,75	75	65	104,17	1945
5	ΖΘ	1,02	60	16	101,31	1994
6	ΑΝ	1,03	80	47	100,32	1963
7	ΟΜ	1,09	100	47	118,5	1963
8	ΝΝ	0,92	65	18	119,72	1992
9	ΠΑ	0,88	70	64	71,37	1946
10	ΜΘ	0,48	65	16	233,22	1994
11	ΚΑ	0,74	110	45	196,13	1965
12	ΤΧ	0,82	75	28	162,04	1982
13	ΔΓ	0,57	65	15	197,98	1995
14	ΛΜ	0,73	70	53	98,49	1957
15	ΛΕ	0,77	75	55	114,99	1955
16	ΒΜ	1,16	75	63	114,99	1947
17	ΝΙ	0,73	70	31	145,17	1979
18	ΛΕ	0,69	85	39	146,89	1972
19	ΝΔ	0,97	75	68	77,32	1942
20	ΣΓ	0,7	70	22	163,89	1988
21	ΜΕ	0,48	55	26	154,21	1984
22	ΚΕ	0,81	75	68	78,7	1942
23	ΡΑ					
24	ΣΧ	0,75	65	17	148,06	1993

25	ΔΜ	1,05	80	28	118,52	
26	ΑΘ	0,59	70	18	201,04	1992
27	ΔΒ	0,44	60	21	191,57	1990
28	ΜΕ	0,68	70	18	174,43	1992
29	ΠΓ	0,64	70	27	171,66	1983
30	ΝΦ	0,68	75	24	177,7	1986
31	ΓΑ	1,06	110	45	136,92	
32	ΜΔ	1,25	65	13	91,72	1997
33	ΟΜ					
34	ΜΔ	1,06	80	63	80,71	1947
35	ΠΙ	0,85	75	27	138,48	1983
36	ΤΑ	0,77	90	42	159,09	1968
37	ΛΚ		120	38	194,79	
38	ΛΚ		45	30	99,05	

Πίνακας δεδομένων των ασθενών- εθελοντών της μελέτης