

STUDIUL FARMACOCINETICII AMESTECULUI PROPOFOL- TIOPENTHAL 1:1 LA PACIENȚI COPII SI ADULȚI ASA I/ II

PREMIZELE STUDIULUI :

Propofolul este un hipnotic cu administrare i.v. larg utilizat astăzi în anestezie deoarece produce o hipnoză plăcută, de foarte bună calitate și rapid reversibilă. Propofolul are însă și unele inconveniente și efecte adverse, cele mai importante fiind: cost foarte ridicat, durere la locul de injectare i.v., risc foarte ridicat de contaminare bacteriană și inducere de scăderi tensionale destul de importante mai ales la anumite categorii de bolnavi. Astfel la subiecții fără boli cardiovasculare produce scăderi tensionale de până 20% ale T.A. sistolice. Propofolul este utilizat în anestezie din 1986.

Tiopenthalul este un barbituric cu durată ultrascurtă de acțiune fiind utilizat în anestezie începând din 1930. Deși calitatea hipnozei nu este la fel de bună ca cea indusă de Propofol, Tiopenthalul prezintă unele avantaje față de Propofol, cele mai importante fiind: cost mult mai scăzut, risc de contaminare foarte redus în special pentru flora microbiană nosocomială.

Mai mulți autori au descris o interacțiune sinergică între Propofol și Tiopenthal. Această combinație induce o hipnoză probabil ușor inferioară sau egală cu calitatea hipnozei indusă de Propofol (acest lucru rămâne de demonstrat). Amestecul prezintă un risc de contaminare bacteriană foarte scăzut față de Propofol singur, acest lucru fiind demonstrat de un studiu efectuat în Spitalul de Urgență Craiova. Studiul menționat a testat riscul de contaminare al amestecului Propofol-Tiopenthal cu cei mai importanți germeni întâlniți în flora microbiană nosocomială versus Tiopenthal, versus Propofol. A fost investigată capacitatea de creștere pe amestec Propofol- Tiopenthal, pe Propofol, pe Tiopenthal a următorilor germeni: Stafilococ aureu metilicilinoresistent, Stafilococ aureu nemetilicilinoresistent, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Escherichia coli, Candida.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul de mai jos:

	Propofol	Tiopenthal	Propofol-Tiopenthal 1: 1
Stafilococ aureu metilicilinoresistent	++++	++	++
Stafilococ aureu nemetilicilinoresistent	++++	-	-
Klebsiella	++++	-	-
Proteus	++++	-	-
Pseudomonas	++++	-	-
E. coli	++++	-	-
Candida	++++	++	++

Pe baza acestor rezultate putem afirma că amestecul Propofol- Tiopenthal 1: 1 are aceleași efecte bactericide ca și Tiopenthalul.

RELEVANȚA TEMEI PENTRU DEZVOLTAREA CUNOAȘTERII ȘTIINȚIFICE DE VÂRF :

Proiectul propus:

- implică colaborarea mai multor discipline clinice: ATI, farmacologie, chirurgie precum și discipline preclinice: biostatistică și informatică medicală;
- asigură un cadru optim de afirmare a studenților și tinerilor doctoranzi, fiind o bogată resursă pentru elaborarea unor lucrări de diplomă, iar tinerilor medici le oferă posibilitatea elaborării unor lucrări științifice;
- condițiile reale din Spitalul de Urgență Galati permit investigarea unui număr mare de pacienți anual(1000 pacienti), putându- se realiza o bază largă de date ce ar putea folosi la formularea unor concluzii valoroase asupra acestei teme;
- analizează eventuala superioritate a amestecului Propofol- Tiopenthal versus Propofol, Tiopenthal folosite singure, urmărindu- se criteriile economice, practice, științifice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU PE PLAN INTERNAȚIONAL:

- utilizând sistemul de informații MEDLINE și cuvintele cheie „ propofol, tiopenthal, mixture” putem afirma că până în prezent sunt recunoscute și prezentate ca valoroase un număr relativ redus de studii pe această temă.

CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA CUNOAȘTERII ȘTIINȚIFICE(GRADUL DE ORIGINALITATE/ INOVAȚIE):

Până în prezent nu există studii publicate in extenso privind farmacocinetica amestecului Propofol- Tiopenthal la oameni, deși a fost administrat la oameni.

Descrierea farmacocineticii amestecului va avea importanță în dezvoltarea anesteziei deoarece prezintă implicații:

- economice: scăderea prețului la jumătate;
- practice:
 - posibilitatea utilizării sistemelor TCI pentru administrarea amestecului;
 - posibilitatea introducerii amestecului pentru sedarea pacienților în salonul de terapie intensivă;
 - posibilitatea utilizării acestui amestec în inducție, deja fiind demonstrată incidența scăzută a durerilor la injectare;
 - amestecul Propofol- Tiopenthal scade incidența grețurilor și vărsăturilor în postanestezie.
- științifice:
 - descrierea profilului farmacocinetic este prioritatea studiului în cauză;
 - stabilirea cât mai corectă a dozelor necesare pentru inducție, injectare infuzie continuă și sedarea pacienților;
 - stabilirea concentrației plasmatice necesare pentru menținerea hipnozei cu evitarea apariției intranestezice fenomenelor de awareness, în acest scop va fi utilizată monitorizarea intraanestezică bispectrală,
 - descrierea incidentelor, accidentelor și efectelor adverse.

OBIECTIVELE PROIECTULUI :

- descrierea farmacocineticii amestecului:
 - a) distribuția amestecului:
 1. descrierea evoluției concentrației sangvine după administrarea unei doze unice de amestec Propofol- Tiopenthal pentru inducția anesteziei;
 2. descrierea distribuției amestecului în cele trei compartimente comparativ cu Propofolul și Tiopenthalul;
 3. stabilirea concentrației la care apare hipnoza;
 4. stabilirea concentrației plasmatice la care apare trezirea;
 5. stabilirea acumulării amestecului Propofol- Tiopenthal.
 - b) eliminarea:
 1. determinarea concentrației urinare a amestecului;
 2. determinarea timpului necesar atingerii concentrației plasmatice nule pentru amestec.
- descrierea și monitorizarea efectelor observate asupra funcției respiratorii, cardiovasculare, renale, sistemului hematologic;

- determinarea perioadei de somnolență postanestezie;
- monitorizarea grețurilor și vărsăturilor postrahianestezie;
- monitorizarea incidenței durerii la locul de injectare.

ACTIVITĂȚILE DE CERCETARE

1. se va legătura cu Clinici ATI din țara, pentru realizarea protocolului de cercetare pentru pacienții incluși în studiu;
2. pacientul va beneficia de examen clinic general complet și amănunțit preoperator, de monitorizare clinică și paraclinică intraanestezică a funcției respiratorii, cardiovasculare, renale, iar evoluția concentrației plasmatică a amestecului Propofol- Tiopenthal va fi urmărită prin recoltarea (conform protocolului de studiu) de probe succesive de sânge venos;
3. pacienții vor fi urmăriți și în perioada postanestezică pentru evaluarea perioadei de somnolență, grețurilor, vărsăturilor, timpului necesar eliminării amestecului din organism;
4. se va constitui o bază de date cu toți pacienții incluși în studiu;
5. se va realiza o strânsă colaborare cu Catedra de Biostatistică pentru interpretarea rezultatelor.

METODOLOGIA CERCETĂRII; FAZE ȘI TERMENE :

I. Caracterile studiului: prospectiv

II. Pacienții vor fi selectați în studiu folosindu-se criteriile de includere și criteriile de excludere.

CRITERII DE INCLUDERE:

1. obținerea acordului Comitetului de Etică al Spitalului Județean de Urgență;
2. obținerea acordului scris al pacientului;
3. femei/ bărbați;

4. vârstă 10- 50 ani;
5. ASA I/ II;
6. pacienți ce nu beneficiază de premedicație;
7. pacienți la care inducția anesteziei se va face astfel:
 - atropină 0.5 mg i.v.
 - amestec Propofol- Tiopenthal(2 mg/ kg.c)
 - Lystenon 100 mg
 - Fentanyl 3- 5 μ g/ kg.c
8. ventilație controlată mecanic;
9. hipnoză menținută cu Izofluran 1%

CRITERII DE EXCLUDERE:

1. lipsa acordului scris al pacientului;
2. risc ASA III/ IV;
3. obezitate gradul III/ IV;
4. pacienți cu accidente intraanestezice grave ce pun în pericol sănătatea sau viața pacientului(bradicardii extreme, tulburări de ritm și conducere grave)

III. Monitorizarea pacienților pre- intra- și postanestezie va include:

a) date antropometrice:

- vârstă
- greutate

b) riscul ASA

c) parametri respiratori ai pacientului:

- frecvență respiratorie
- parametri ventilatori

d) parametri hemodinamici:

- TA sistolică, medie, diastolică
- frecvență cardiacă
- apariția tulburărilor de ritm și conducere

e) parametri renali:

- diureză/ 24 ore

f) monitorizare BIS

g) durata și tipul intervenției chirurgicale

h) durata anesteziei

i) scorul Aldrette la trezire

IV. DETERMINAREA FARMACOCINETICII AMESTECULUI PROPOFOL-TIOPENTHAL

Pentru determinarea farmacocineticii amestecului vom recolta 5 seturi de probe de sânge venos astfel:

- imediat înainte de administrarea amestecului Propofol- Tiopental
- al doilea set de probe la 1, 5, 10 sau 15 de minute
- al treilea set de probe la 20, 30, 40 sau 50 de minute
- al patrulea set de probe la 60, 75, 90 sau 120 de minute
- al cincilea set de probe la 150, 180, 210 sau 240 de minute

Sângele va fi imediat introdus la gheață, iar apoi plasma va fi păstrată la - 20° înainte de analiză. Concentrația plasmatică a amestecului Propofol- Tiopental va fi analizată folosind cromatografia spectrală în gaz prin marcarea cu nitrogen fosforos ORG 9273.