

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 16.01.2014 • Poprawiono/Corrected: 24.03.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 25.03.2014

© Akademia Medycyny

Zastosowanie deksmedetomidyny u chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii *The use of dexmedetomidine for Intensive Care Unit*

Urszula Zielińska-Borkowska, Małgorzata Malec-Milewska,
Anna Rupniewska-Ładyko

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa



Streszczenie

Wstęp. Celem pracy było przedstawienie efektów zastosowania deksmedetomidyny u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii. **Material i metody.** Badaniem objęto 35 chorych. Do pierwszej grupy (n = 18) zaliczono chorych, u których deksmedetomidynę (całkowita dawka 1008-4200µg; wlew 24-120 godzin) do terapii włączono po zaprzestaniu wlewu opioidów. Do drugiej grupy (n = 15) włączono pacjentów, u których wlew deksmedetomidyny (całkowita dawka 1008-2016µg; wlew 24-48godzin) stosowano równocześnie z opioidem. **Wyniki.** U 30 pacjentów (grupa I – 15 chorych, grupa II 15 chorych) otrzymujących deksmedetomidynę uzyskano zadawalającą sedację. Dodatkowo u chorych zaobserwowano uspokojenie i mniejsze nasilenie objawów majaczeniowych. Nie zaobserwowano bradykardii i spadku MAP poniżej 65 mmHg. **Wnioski.** Deksmetomidyna umożliwia utrzymanie sedacji bez niestabilności układu krążenia i zaburzeń oddychania, co pozwala skrócić czas wentylacji zastępczej i przyspieszyć ekstubację chorych leczonych w OIT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 15-22.*

Słowa kluczowe: deksmedetomidyna, delirium, OIT, sedacja, agonista α_2 receptorów

Abstract

Background. The aim of the study was to evaluate the effects of the use of dexmedetomidine in the Intensive Care Unit patients. **Material and methods.** The populations of the study consisted of 35 patients. The first group included patients whose therapy included dexmedetomidine after discontinuation of the infusion of opioids. The second group included patients with dexmedetomidine infusion was applied simultaneously with the opioid. **Results.** In 30 patients (group I – 15 patients, group II -15 patients) receiving dexmedetomidine achieved satisfactory sedation. In addition, patients were observed sedation and less severe episodes of delirium symptoms. There was no bradycardia and decrease in MAP below 65 mmHg. **Conclusion.** Dexmedetomidine allows sedation without causing cardiovascular instability and respiratory disorders, which eventually reduces ventilation time in ICU patients. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 15-22.*

Keywords: dexmedetomidine, delirium, Intensive Care Unit, sedation, α_2 -adrenergic receptor agonist

Wprowadzenie

Nadrzędnym celem postępowania terapeutycznego u pacjentów leczonych w oddziale intensywnej terapii (OIT) jest wyprowadzenie ze stanu bezpośredniego zagrożenia życia. Kolejnym etapem jest opanowanie ostrej fazy choroby, które umożliwi następnie kontynuowanie leczenia w innym oddziale. Każda terapia, przede wszystkim wielolekowa, niesie ze sobą ryzyko występowania działań niepożądanych. Stan kliniczny pacjentów leczonych w OIT wymaga często stosowania sedacji, która utrudnia komunikację z chorym, a co za tym idzie, uzyskanie szczegółowej informacji o jego dolegliwościach. Ciągłe monitorowanie sprawności działania poszczególnych narządów oraz wnikliwa obserwacja pacjentów mają na celu wczesne rozpoznawanie nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu i zapobieganie powstawaniu niewydolności narządowej. O ile zaburzenia w pracy narządów i układów można oceniać przy pomocy badań laboratoryjnych, obrazowych lub przy pomocy nowoczesnej aparatury, dolegliwości z zakresu psychiki i emocji pozostają w dużej mierze nieznane. Ból, strach, bezsenność, omamy, halucynacje i inne przykre doznania np. hałas, których doświadczają chorzy w czasie hospitalizacji w OIT, mogą być źródłem wielkiego cierpienia dla pacjentów oraz mieć negatywny wpływ na efekty terapii.

Występowanie określonego zespołu objawów, który obejmuje: zaburzenia świadomości, zaburzenia uwagi, spostrzegania i myślenia, zaburzenia pamięci, a także wzrost lub spadek aktywności psychoruchowej - określane jest jako *delirium* [1]. Czynniki ryzyka powstawania *delirium* związane są z samym pacjentem. Można wyróżnić również grupę czynników jatrogennych oraz związanych z chorobą podstawową i stanem klinicznym. U chorych leczonych w OIT głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego powikłania są: zakażenie, sepsa, zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe. Wpływ ma również stan kliniczny pacjenta oraz stopień jego ciężkości. Znaczenie mają także: wiek, unieruchomienie oraz zaburzenia snu często wynikające z zatarcia granic między dniem a nocą. Do wystąpienia *delirium* przyczyniają się również leki stosowane w analgesodacji. Wykazano związek między wystąpieniem objawów *delirium* a zastosowaniem midazolamu. Dane dotyczące opioidów nie są już jednak tak jednoznaczne. Dane dotyczące częstości występowania *delirium* w OIT mieszczą się

w szerokich granicach. Wg piśmiennictwa częstość ta jest oceniana od 11% do nawet do 83%. Tak duże różnice wynikają prawdopodobnie z różnych kryteriów potwierdzających rozpoznanie tego powikłania u pacjentów. Wpływ mają również wiek pacjenta oraz ciężkość stanu klinicznego [1-3].

Deksmedetomidyna - charakterystyka leku

Deksmedetomidyna jest prawoskrętnym enancjomerem S-medetomidyny. W ujęciu chemicznym jest to (S)-4-[1-(2,3-dimetylofenylo)etylo]-3H-imidazol. Mechanizm działania polega na związaniu się leku z białkiem G w receptorze α_2 adrenergicznym, co skutkuje zahamowaniem zmniejszonego uwalniania noradrenaliny i zmniejszeniem aktywności układu współczulnego. Wyróżnia się trzy podtypy receptora adrenergicznego α_2 (2A, 2B i 2C), z których każdy ma różne funkcje fizjologiczne. Receptory adrenergiczne występują w całym układzie nerwowym, jak również w niektórych narządach i naczyniach krwionośnych [4]. Deksmedetomidyna jest od 8 do 10 razy bardziej selektywna dla receptora α_2 adrenergicznego niż klonidyna [5]. Oba wymienione leki nie są całkowicie selektywne dla któregośkolwiek z podtypów receptora adrenergicznego α_2 . Prawdopodobnie jednak deksmedetomidyna ma większe powinowactwo do podtypów receptora α_2 .

A i α_2C niż klonidyna [6]. Charakterystykę działania farmakologicznego klonidyny i deksmedetomidyny przedstawiono w Tabeli I [7].

Efekt uspokajający deksmedetomidyny jest następstwem jej działania na receptory α_2 adrenergiczne zlokalizowane w miejscu sinawym, w pniu mózgu. Za działanie przeciwbólowe odpowiada wiązanie leku z receptorami α_2A adrenergicznymi znajdującymi się w zwojach nerwowych korzeni tylnych nerwów rdzeniowych [8]. Wpływ leku na układ krążenia jest dwufazowy i zależy od dawki. Początkowa infuzja powoduje zmniejszenie częstości skurczów serca i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zwiększenie dawki może powodować skurcz naczyń, prowadząc do zwiększenia oporu naczyniowego, przy jednoczesnym zwolnieniu czynności serca. Udowodniono również, że deksmedetomidyna działa moczopędnie i hamuje dreszcze, ale mechanizm tego działania nie jest jeszcze w pełni poznany [9]. Deksmedetomidyna aktywując receptory α_2

Tabela I. Porównanie deksmedetomidyny z klonidyną
Table I. Comparison between dexmedetomidine and clonidine

Lp.	Deksmedetomidyna	Klonidyna
1	Odkryta w roku 1980	Odkryta w roku 1960
2	Wprowadzona do użytku klinicznego w 1999 r.	Wprowadzona do użytku klinicznego w 1966 r.
3	Siła działania na receptor α_2 adrenergiczny w porównaniu do α_1 : 1620:1	Siła działania na receptor α_2 adrenergiczny w porównaniu do α_1 : 220:1
4	Całkowity agonista receptorów α_2 adrenergicznych [4]	Częściowy agonista receptorów α_2 adrenergicznych [4]
5	Biologiczny okres półtrwania fazy α ($t_{0,5\alpha}$): około 6 minut.	Biologiczny okres półtrwania fazy α ($t_{0,5\alpha}$): około 10 minut
6	Wiązanie z białkami: 94%	Wiązanie z białkami: 50%
7	Biologiczny okres półtrwania fazy β ($t_{0,5\beta}$): 2 - 2,5 godziny.	Biologiczny okres półtrwania fazy β ($t_{0,5\beta}$): 8 godzin.

adrenergiczne (w innej lokalizacji) powoduje: zmniejszone wydzielanie śliny, zmniejszoną perystaltykę jelit, skurcz naczyń i mięśni gładkich, hamowanie wydzielania reniny, zwiększenie filtracji kłębuszkowej, zwiększone wydzielanie sodu i wody, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmniejszenie uwalniania insuliny z trzustki [10].

Deksmedetomidyna wykazuje farmakokinetykę liniową (w zakresie dawek od 0,2 do 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Biologiczny okres półtrwania fazy szybkiej dystrybucji ($t_{0,5\alpha}$) wynosi około 6 minut, a okres półtrwania fazy eliminacji ($t_{0,5\beta}$) 2 do 2,5 godzin. W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji wynosi 118 litrów. Wiąże się z białkami osocza w 94%. W niewielkim stopniu jest wypierana z połączeń z białkami przez leki powszechnie stosowane w OIT. Biodostępność leku jest niska ze względu na efekt pierwszego przejścia przez wątrobę [10].

Deksmedetomidyna ulega metabolizmowi przy udziale cytochromu P-450 (głównie CYP 2A6) do nieaktywnych metabolitów, jedna trzecia dawki ulega bezpośredniej N-glukuronidacji. Metabolity są wydalane z moczem (około 95%) oraz z kałem (4%). U pacjentów z niewydolnością wątroby dawkę leku należy zmniejszyć [10].

Do działań niepożądanych po zastosowaniu deksmedetomidyny należą: niedociśnienie, nadciśnienie, nudności, wymioty, suchość w ustach, bradykardia, migotanie przedsionków, gorączka, dreszcze, wysięk w opłucnej, niedodma, obrzęk płuc, hiperglikemia, hipokalcemia, kwasica, itp. Szybka infuzja deksmedetomidyny (dawka nasycająca podana w czasie krótszym niż 10 minut), może spowodować przejściowe nadciśnienie wynikające ze

zweżenia naczyń na obwodzie [4]. Efektem aktywacji receptora α_2A adrenergicznego jest bradykardia i hipotonia. Deksmedetomidyna zmniejsza mózgowy przepływ krwi, metabolizm i zużycie tlenu przez mózg. Wpływ na ciśnienie wewnątrzczaszkowe nie jest jeszcze dokładnie poznany. Niektóre badania wskazują na neuroprotektoryjne działanie deksmedetomidyny oraz możliwość poprawy perfuzji w słabiej ukrwionych obszarach mózgu [11]. Wykazuje również działanie uspokajające, przeciwlękowe i przeciwbólowe [12]. Deksmedetomidyna nie hamuje czynności układu oddechowego, nawet w dużych dawkach [13]. Deksmedetomidyna poprzez działanie na obwodowe presynaptyczne receptory α_2A adrenergiczne, zmniejsza uwalnianie katecholamin [14]. Badania na zwierzętach wykazały występowanie natriurezy i diurezy. Deksmedetomidyna jest pochodną imidazolu, ale w przeciwieństwie do etomidatu, nie hamuje steroidogenezy [15]. Długie stosowanie deksmedetomidyny prowadzi do zjawiska sensytyzacji i zwiększenia liczby receptorów. Nagłe zaprzestanie podawania leku może skutkować wystąpieniem zespołu odstawiennego, objawiającego się pobudzeniem, bólami głowy i wzrostem ciśnienia tętniczego [16]. Terapia deksmedetomidyną zaliczana jest do kategorii C. Nie wiadomo czy lek przenika do mleka matki. Nie został określony profil bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. Z powyższych powodów lek nie powinien być stosowany w czasie ciąży i w połogu [Charakterystyka produktu leczniczego].

Celem pracy było przedstawienie efektów zastosowania deksmedetomidyny u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii (celem pracy nie było porównanie obu grup).

Materiał i metody

W 2013 roku u 35 pacjentów leczonych w OIT SPSK im. W. Orłowskiego CMKP w Warszawie, z potwierdzoną niewydolnością oddechową zastosowano deksmedetomidynę. Wszyscy pacjenci wymagali sedacji i wentylacji mechanicznej. Główne rozpoznania pacjentów przedstawia Tabela II. Pacjenci otrzymujący deksmedetomidynę należeli do dwóch grup. Do pierwszej grupy zaliczono chorych, u których deksmedetomidynę do terapii włączono po zaprzestaniu wlewu opioidów (remifentanylu, sulfentanylu, morfiny). Włączenie do terapii deksmedetomidyny związane było z wystąpieniem pobudzenia lub objawów delirium, co u niektórych pacjentów utrudniało ekstubację. Do drugiej grupy włączono pacjentów, u których wlew deksmedetomidyny stosowano równocześnie z opioidem. U dwóch chorych (zbyt mała liczba pacjentów do wyodrębnienia osobnej grupy) wlew deksmedetomidyny włączono bez wcześniejszego lub równoczesnego wlewu opioidów. Deksmetomidynę podawano we wlewie dożylnym. U pacjentów z włączonym wlewem opioidu zastosowano dawkę od 0,3 µg/kg/h (ampułkę 200 µg rozpuszczano w 50 ml 0,9% NaCl). U pacjentów bez wlewu opioidu wlew deksmedetomidyny rozpoczynano od dawki 0,7 µg/kg/h. Całkowity wlew deksmedetomidyny regulowano w zależności od wartości ciśnienia średniego oraz występowania bradykardii. Czas, okres, dawka i wskazania do podania deksmedetomidyny zostały przedstawione w Tabeli III. Chorych ekstubowano na wlewie deksmedetomidyny z przepływem 1-2 ml/h, co daje dawkę 0,05-0,16 µg/kg/h (w zależności od ciężaru ciała pacjenta).

Tabela II. Rozpoznania chorych z niewydolnością oddechową leczonych w OIT, którzy otrzymywali deksmedetomidynę

Table II. Diagnoses of ICU patients with respiratory Insufficiency who received dexmedetomidine

Lp.	Rozpoznanie	Liczba chorych	Zgon	Przyczyna zgonu
1	POCHP	8	2	Zawał Zator tętnicy płucnej
2	Oparzenie	1	0	
3	Wstrząs septyczny	1	0	
4	Udar AO	1	1	Udar
5	Zapalenie płuc	2	1	Udar
6	NZK	3	1	Udar
7	Stan padaczkowy	4	0	
8	Kwasica metaboliczna	1	0	
9	OZT niewydolność wielonarządowa	2	0	
10	Obrzęk płuc	1	0	
11	Wstrząs krwotoczny	5	0	
12	Okres pooperacyjny	5	0	
13	Podejrzenie zatrucia	1	0	
RAZEM		35	5	

Tabela III. Czas, okres, dawka i wskazania do podania deksmedetomidyny

Table III. Dexmedetomidine: time of administration, time of action, dosage and indications

Lp.	Sedacja	Czas sedacji [doby]	Czas podania deksmedetomidyny	Wskazania do podania deksmedetomidyny	Okres podawania deksmedetomidyny [godziny]	Całkowita dawka deksmedetomidyny [µg]
1	Remifentanyl	< 2	Wlew deksmedetomidyny po zaprzestaniu sedacji lekiem	pobudzenie	24	1008
		2 – 4			24 – 72	1008 - 3326
		> 4			36 – 120	1764 - 4200
2	Sulfentanyl	< 2	Wlew deksmedetomidyny równocześnie ze środkiem sedacyjnym	majaczenie	48	3360
3	MF	1			24	1344
4	Ultiva / Deksmetomidyna	1		nie zaobserwowano objawów delirium	24	1008
5	Sulfentanyl / Deksmetomidyna	2			48	2016
6	Deksmetomidyna	1	Wlew deksmedetomidyny	Majaczenie i pobudzenie	24	1008

Wyniki

W pierwszej grupie chorych deksmedetomidynę włączono z powodu pobudzenia i objawów wytwórczych po zaprzestaniu wlewu opioidów. Okres podawania deksmedetomidyny wynosił średnio od 24 do 72 godzin. Tylko w jednym przypadku lek podawano 120 godzin. Przy zmniejszaniu dawek i wybudzeniu pacjenta zaobserwowano znaczne zmniejszenie pobudzenia i redukcję objawów wytwórczych. W drugiej grupie pacjentów, w której wlew deksmedetomidyny prowadzono równocześnie z lekiem przeciwbólowym (opioidy) nie obserwowano objawów *delirium*. U dwóch chorych ze względu na silne objawy pobudzenia i wystąpienie objawów wytwórczych, włączając deksmedetomidynę uzyskano uspokojenie po 24 godzinach wlewu. Zestawienie wyników przedstawiają Tabele III i IV. Wśród 35 chorych, u których w sedacji stosowano deksmedetomidynę odnotowano 5 zgonów. U trzech spośród pięciu pacjentów zgon nastąpił z powodu udaru mózgu. Nie był to w przypadku wymienionych pacjentów pierwszy epizod udaru. W jednym przypadku powodem zgonu był zawał mięśnia sercowego. Wystąpienie zawału nie było związane ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi ani bradykardią po zastosowaniu deksmedetomidyny. Poza tym do zatrzymania krążenia doszło po dwóch tygodniach od odstawienia deksmedetomidyny. W jednym przypadku zgon chorego związany był z zatorem tętnicy płucnej. U 30 pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę uzyskano zadawalającą sedację i nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Dodatkowo u chorych zaobserwowano uspokojenie i mniejsze nasilenie objawów majaczeniowych. Po ekstubacji pacjenci byli zorientowani, co do miejsca i czasu. Całkowita dawka deksmedetomidyny uzależniona była od ciężaru ciała pacjenta i wahała się w zakresie 0,3 µg do 0,7 µg/kg. Nie obserwowano bradykardii poniżej 50/min ani zwolnienia czynności serca poniżej 20% od wartości wyjściowej. Średnie ciśnienie (MAP) wynosiło powyżej 65 mmHg. Nie obserwowano również niewydolności oddechowej po ekstubacji.

Dyskusja

Nieustannie trwają badania mające na celu zsyntetyzowanie środka zapewniającego skuteczną sedację przy jednoczesnym niewielkim wpływie na ważne funkcje życiowe pacjenta. Ma to szczególne

znaczenie dla pacjentów leczonych w OIT. Pacjenci w stanach ciężkich, leczeni z różnorodnych powodów, nierzadko z występującą niewydolnością narządową otrzymują szeroki wachlarz środków farmakologicznych. Skuteczność terapii jest uwarunkowana nie tylko wydolnością narządów (zmieniającą właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne leków), ale także interakcjami między poszczególnymi lekami. Im mniej potencjalnych działań niepożądanych i możliwości interakcji tym większe prawdopodobieństwo pozytywnego zakończenia terapii. W leczeniu chorych w OIT duże znaczenie w powstawaniu zaburzeń poznawczych związane jest z lekami sedacyjnymi.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych jest częstym powikłaniem występujących u pacjentów hospitalizowanych. W OIT „ostre i zmieniające się w czasie zaburzenie świadomości i funkcji poznawczych jest prawdopodobnie najczęściej nierozpoznanym zaburzeniem” [1], który okazuje się być również dysfunkcją narządową. Szacuje się, że częstość występowania tego zaburzenia może dotyczyć nawet, co drugiego pacjenta w wieku powyżej 65 roku życia. Ten rodzaj zaburzenia występuje również w okresie okołoperacyjnym. Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu tego rodzaju zaburzeń (COPD *ang. Postoperative Cognitive Dysfunction*) u chorych są między innymi: niedostateczna analgezyja, niedotlenienie, infekcja i rozległość zabiegu operacyjnego [17]. Mechanizm powstawania i rozwoju procesów poznawczych jest bardzo skomplikowany i nie do końca wyjaśniony. Wykazano, że receptory adrenergiczne pełnią ważną rolę w wymienionych procesach [18]. Uwaga, pamięć i proces uczenia się związane są z miejscem sinawym pnia mózgu, gdzie występuje bogata reprezentacja receptorów α_2 adrenergicznych. Receptory α_2 adrenergiczne biorące udział w procesach uczenia się i utrzymywaniu stanu czuwania zlokalizowane są w płacie czołowym [19,20]. Chociaż mechanizm neuroprotekcji przez α_2 agonistów nie jest w pełni wyjaśniony przypuszcza się, że polega on na zwiększeniu wydzielania neuroprzekaźników oraz zmniejszeniu procesów neurodegeneracyjnych [21]. Niezależnie od mechanizmów neuroprotekcji zapobieganie *delirium* powinno polegać na prowadzeniu adekwatnej sedacji uwzględniającej potrzeby konkretnego pacjenta. Uwzględnić należy również indywidualny poziom analgezji [1]. Rozpoznanie jak i ocena *delirium* może odbywać się wg CAM - ICU (*The Confusion Assesment Method for the ICU*), w której uwzględniono również stopień pobudze-

nia. Każde narzędzie zastosowane do oceny *delirium* wymaga wprowadzenia i akceptacji przez pracujący w OIT personel [1]. W pracy nie uwzględniano oceny wg CAM-ICU. W grupie, w której deksmedetomidynę włączono po zaprzestaniu wlewu opioidów początkowa ocena w skali RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) wynosiła - 2 (pobudzony) lub - 3 (bardzo pobudzony). Po 24-48 godzinach ponowna ocena wyniosła od 0 do -1 (czuwający i spokojny) [1]. Co pozwoliło na zmniejszenie dawki deksmedetomidyny, odłączenie od respiratora i ekstubację. Zaobserwowano, że długi czas sedacji opioidami zwiększa ryzyko zaburzeń świadomości, wymaga również dłuższego w czasie stosowania deksmedetomidyny. Niezależnie, od stosowania opioidów wpływ na powstanie zaburzeń świadomości związany jest ze stanem ogólnym chorego. W drugiej grupie pacjentów, w której wlew deksmedetomidyny prowadzono równocześnie z lekiem przeciwbólowym (opioidy) uzyskano w skali RASS 0 (czuwający i spokojny), co pozwoliło na ekstubację pacjenta. Biorąc pod uwagę mechanizm działania deksmedetomidyny, zastosowanie jej w postępowaniu terapeutycznym u chorych leczonych w OIT umożliwia nawiązanie spokojnego i rzeczowego kontaktu z chorym, pozwalając na współpracę w dalszym etapie leczenia i odwyuczania od wentylacji mechanicznej. Efekty działania deksmedetomidyny w obu grupach przedstawia tabela IV. W porównaniu z innymi lekami stosowanymi do

sedacji chorych w OIT, deksmedetomidyna wykazuje szereg korzystnych efektów klinicznych przy stosunkowo niewielu działaniach ubocznych. Jednym z ważnych efektów działania jest występowanie snu podobnego do snu fizjologicznego [23].

Jednym z istotnych działań niepożądanych po zastosowaniu deksmedetomidyny jest obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Wpływ deksmedetomidyny na ciśnienie krwi jest dwufazowy. Początkowo, związanie z receptorami α_2B adrenergicznymi skutkuje zwiększeniem ciśnienia krwi. Następnie dominuje efekt działania receptorów α_2A adrenergicznych, których efektem jest obniżenie ciśnienia [23]. Należy zachować ostrożność w wypadku podawania deksmedetomidyny pacjentom z wcześniej występującą bradykardią. Dane dotyczące działania deksmedetomidyny u pacjentów, u których częstość skurczów serca wynosi mniej niż 60 w ciągu minuty są bardzo ograniczone. Zazwyczaj bradykardia nie wymaga leczenia, ale w razie konieczności można zastosować leki z grupy antycholinergicznych. Dodatkowo można zmniejszyć szybkość wlewu deksmedetomidyny ograniczając tym samym dawkę. Monitorowanie ciągłe parametrów życiowych chorych leczonych w OIT zapewnia stałą kontrolę rytmu serca, ciśnienia tętniczego, MAP, rzutu serca, ośrodkowego ciśnienia żylnego itp. Pozwala to na również na natychmiastową redukcję lub zaprzestanie stosowania poszczególnych leków. W pięciu przypadkach nastąpił

Tabela IV. Działanie deksmedetomidyny obserwowane u pacjentów obu grup

Table IV. Dexmedetomidine: effect on both observed group

Lp.	Efekt	GRUPA I: Wlew Deksmedetomidyny włączono po zaprzestaniu wlewu opioidów		GRUPA II: Wlew opioidów i deksmedetomidyny prowadzono równocześnie	
		początkowa ocena	po włączeniu		
1	Sedacja	+	+	+	
2	Analgezyja	+	+	+	
3	Działanie przeciwłękowe	+/-	+	+	
4	Możliwa współpraca z chorym	+/-	+	+	
5	Wpływ na oddychanie	+	-	-	
6	Objawy delirium	+	-	-	
	Początkowa ocena w skali RASS	3 pkt		0pkt	
	Ocena w skali RASS po 48h	0 pkt		0pkt	
7	Występowanie dreszczy	+	-	-	
8	Bradykardia	+	+	+	
9.	Obniżenie ciśnienia tętniczego	+/-	+	+	Obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardia były uzależnione od występowania niewydolności serca i krążenia

zgon chorych. U trzech spośród pięciu pacjentów zgon nastąpił z powodu udaru mózgu. Nie był to pierwszy epizod udaru. Dokładnie udar i zgon nastąpił, po co najmniej 4 dniach od zaprzestania wlewu deksmedetomidyny. W jednym przypadku wystąpił zawał mięśnia serca. Wystąpienie zawału nie było związane ze spadkiem ciśnienia ani bradykardią. Poza tyldo NZK doszło po dwóch tygodniach od stawienia deksmedetomidyny. Jeden przypadek zgonu związany był z zatorom tętnicy płucnej. Należy zachować szczególną ostrożność chorych z wysokim ryzykiem zatorowości płucnej. Działanie deksmedetomidyny obniżające ciśnienie krwi może mieć istotny wpływ u pacjentów z hipowolemią, przewlekłym niedociśnieniem krwi lub ciężką niewydolnością krążenia. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć wskazania do zastosowania wymienionego leku.

Ocena bezpiecznego stosowania deksmedetomidyny u chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii jest trudna do przeprowadzenia ze względu na złożoność problemu. Wymaga, między innymi znacznie większej liczby chorych, porównania z innymi lekami o podobnym działaniu i ich wpływu na wystąpienie działań niepożądanych. Dotychczasowe przedstawiane w literaturze obserwacje wskazują, że zastosowanie deksmedetomidyny u pacjentów w OIT poprzez swoje korzystne działanie może ułatwiać odzwyczajanie od respiratora i wcześniejszą ekstubację. Takie postępowanie w znacznym stopniu może ograniczyć liczbę powikłań i zmniejszyć ogólną liczbę kosztów terapii w OIT [24].

Wnioski

1. Korzystne działanie deksmedetomidyny polega na wywołaniu uspokojenia bez wywoływania dezorientacji i niepokoju.
2. Działanie deksmedetomidyny nie zaburza napędu oddechowego i zmniejsza pobudzenie.
3. Deksmedetomidyna umożliwia utrzymanie sedacji bez niestabilności układu krążenia (z wyjątkiem stanów klinicznych, w których dominującym obrazem jest niewydolność krążenia) i zaburzenia oddychania. Deksmedetomidyna pozwala skrócić czas wentylacji zastępczej i przyspieszyć ekstubację chorych na OIT, u których poprzednie próby skończyły się niepowodzeniem.
4. Pacjenci, u których stosowana jest deksmedetomidyna są w stanie bez lęku i niepokoju podać się leczeniu, jednocześnie mając możliwość komunikowania swoich potrzeb i zgłaszania dolegliwości. Umożliwienie naturalnego snu podczas sedacji może dodatkowo przyspieszyć czas rekonwalescencji u pacjentów hospitalizowanych w OIT.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Urszula Zielińska-Borkowska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej terapii CMKP
ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa

☎ (+48 22) 58 41 220

✉ oit@szpital-orlow.pl

Piśmiennictwo

1. Pietraszek P. Delirium w oddziale intensywnej terapii. *Anest Ratow* 2011;5:414-23.
2. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
3. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992;267:827-31.
4. Afsani N. Clinical application of dexmedetomidine. *S Afr J Anaesthesiol Analg* 2010;16:50-6.
5. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: as safe as safe can be. *Semin Anesth Perioper Med Pain* 2006;25:77-83.
6. Fairbanks CA, Stone LS, Wilcox GL. Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis. *Pharmacol Ther* 2009;123:224-38.
7. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res* 2011;5:128-33.
8. Macdonald E, Koblka BK, Scheinin M. Gene targeting—homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:211-9.
9. Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of a2-Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.

10. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: A novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
11. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery* 2005;57:1-10.
12. Franowicz JS, Arnsten AF. The alpha-2a noradrenergic agonist, guanfacine, improves delayed response performance in young adult rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:8-14.
13. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I: Cross-over comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1066-76.
14. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
15. Venn R, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001;86:650-6.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Preoperative Medication in Clinical Anesthesia. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Editors. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006. p. 248.
17. Tzabar Y, Asbury AJ and Millar K. Cognitive failures after general anaesthesia for daycase surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:1947.
18. Xu Y, Yan J, Zhou P, Li J, Gao H, Xia Y, et al. Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2012;97:113.
19. Coull JT. Pharmacological manipulations of the alpha 2noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging* 1994;5:11626.
20. Milstein JA, Lehmann O, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Selective depletion of cortical noradrenaline by antidopamine betahydroxylasesaporin impairs attentional function and enhances the effects of guanfacine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:5163.
21. Chen J, Yan J, Han X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Ther Exp Med* 2013;5(2):489-94.
22. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
23. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R287-95.
24. Short J. Use of Dexmedetomidine for Primary Sedation in a General Intensive Care Unit. *Crit Care Nurse* 2010;30:29-38.