

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 9.01.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 13.01.2025

© Akademia Medycyny

Deksmedetomidyna jako leczenie wspomagające alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Dexmedetomidine as an additive therapy in alcohol withdrawal syndrome

Dominika Nowak¹, Małgorzata Grześkowiak²

¹ Studentka Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA) jest zespołem objawów psychosomatycznych wynikających z nagłego zaprzestania spożywania alkoholu. Związany jest z nadmiernym pobudzeniem układu współczulnego, obniżeniem progu drgawkowego i możliwością wystąpienia halucynacji, napadów drgawkowych oraz majaczenia alkoholowego. Pierwszą linią leczenia AZA są benzodiazepiny, jednak ze względu na potencjalną toksyczność ich wysokich dawek oraz występowania oporności wśród pacjentów poszukuje się alternatywnych form leczenia. Deksmedetomidyna jest lekiem z grupy $\alpha 2$ -agonistów, której działanie może skutecznie zredukować objawy pobudzenia układu współczulnego w ciężkich i opornych postaciach AZA. Łagodzenie objawów AZA prowadzi do ograniczenia koniecznej dawki benzodiazepin i leków przeciwpsychotycznych takich jak haloperidol czy olanzapina. Mówi się także o jej właściwościach minimalizujących konieczność intubacji. Terapia deksmedetomidyną może mieć korzystny wpływ na efekty hemodynamiczne u pacjentów z AZA, którzy zazwyczaj wyjściowo prezentują tachykardię oraz hipertensję, ale w niektórych przypadkach może powodować bradykardię i hipotensję, które są jej najczęstszymi skutkami ubocznymi. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 290-297. doi:10.53139/AIR.20251901*

Słowa kluczowe: alkoholowy zespół abstynencyjny, deksmedetomidyna, $\alpha 2$ -agonista

Abstract

Alcohol withdrawal syndrome (AWS) is a set of psychosomatic symptoms associated with rapid withdrawal from alcohol. It is related to a sympathetic nervous system excitation, seizure threshold reduction and a possibility of hallucinations, seizures and delirium tremens. Benzodiazepines are a first-line treatment of the AWS syndrome, however due to their potential toxicity of high doses and common resistance to their effects among patients, new options of treatment are being explored. Dexmedetomidine is an $\alpha 2$ -agonist which can efficiently reduce sympathetic excitation in case of severe and benzodiazepine-resistant forms of alcohol withdrawal syndrome. It can reduce the doses of benzodiazepines used in treatment as well as antipsychotics like haloperidol and olanzapine. It is also believed to reduce the need of endotracheal intubation. Therapy with dexmedetomidine can have a positive hemodynamic effect on patients suffering from the AWS syndrome who commonly present tachycardia and hypertension. In some cases dexmedetomidine can cause bradycardia and hypotension which are its most common side effects. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 290-297. doi:10.53139/AIR.20251901*

Keywords: alcohol withdrawal syndrome (AWS), dexmedetomidine, $\alpha 2$ -agonist

Wstęp

Alkohol etylowy jest najpowszechniej stosowaną substancją psychoaktywną w polskiej populacji, a jego nadmierne spożycie jest jednym z wiodących problemów opieki medycznej. Według raportu z 2023 roku Krajowego Centrum Przeciwdziałania Uzależnieniom (KCPU) wśród Polaków prawie 80% osób w grupie wiekowej 15-64 lat piło alkohol w ciągu ostatniego roku, a jego spożycie w 2022 roku wynosiło 9,37 litra (l) w przeliczeniu na 100% etanolu na jednego mieszkańca [1]. Spożywanie alkoholu niesie za sobą szerokie spektrum zaburzeń neurologicznych, między innymi alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA). AZA jest schorzeniem często spotykanym wśród pacjentów na szpitalnych oddziałach ratunkowych. Jest to związane z nagłym zaprzestaniem spożywania alkoholu spowodowanym hospitalizacją. Szacuje się, że nawet połowa osób wykazujących zaburzenia związane ze spożyciem alkoholu może doświadczyć AZA o różnym nasileniu [2]. Ciężki zespół abstynencyjny może być powikłany napadami drgawkowymi, majaczeniem alkoholowym, czy też ostrą halucynozą i może ponad dwukrotnie wydłużyć hospitalizację na oddziale intensywnej terapii [3]. Za terapię pierwszego rzutu AZA uważane są benzodiazepiny - agoniści receptorów GABA. Istnieją jednak pacjenci, którzy są oporni na benzodiazepiny, lub wymagają ich wysokich dawek, co może doprowadzić do niewydolności oddechowej [4]. Z tego powodu poszukiwane są opcje leczenia uzupełniającego, które umożliwiłyby redukcję stosowanych dawek benzodiazepin. Jedną z takich propozycji jest deksmedetomidyna działająca na autonomiczny układ nerwowy.

Alkoholowy zespół abstynencyjny

AZA jest stanem zaburzeń somatycznych i psychicznych związanych z nagłym przerwaniem spożywania alkoholu najczęściej dotyczącym osoby wykazujące spektrum zaburzeń związanych ze spożyciem alkoholu, takich jak zwiększona tolerancja czy uzależnienie [5]. Objawy zespołu abstynencyjnego w tym przypadku mogą wystąpić nawet pomimo obecności alkoholu we krwi [6]. Należy jednak pamiętać, że u osób niezależnionych zespół abstynencyjny może się rozwinąć już po kilku dniach systematycznego picia alkoholu.

Alkohol etylowy działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) poprzez stymulację hamujących szlaków GABA-ergicznych. Ostre nadużycie alkoholu powoduje wzrost kwasu gamma aminomasłowego (GABA) powodując obniżoną pobudliwość OUN i sedację. Przewlekłe picie alkoholu powoduje również spadek liczby receptorów GABA-ergicznych (regulacja w dół) sprawiając, że do osiągnięcia porównywalnego efektu potrzebne są coraz większe dawki alkoholu, doprowadzając do uzależnienia. Nadmierne pobudzanie szlaków hamujących prowadzi też do rozregulowania poziomu glutaminianu, który działa pobudzająco na OUN [3,7]. Przewlekłe spożywanie alkoholu prowadzi do wzrostu receptorów dla glutaminianu (regulacja w górę) oraz endogennego glutaminianu w celu zachowania homeostazy między szlakami hamującymi i pobudzającymi. Nagłe zaprzestanie picia alkoholu lub jego ograniczenie, powoduje spadek poziomu przekaźnika GABA doprowadzając do przewagi glutaminianu, który jest odpowiedzialny za nadaktywność OUN obserwowaną w AZA i objawiającą się obniżeniem progu drgawkowego, wzrostem napięcia mięśniowego, czy zaburzeniami świadomości w ciężkim przebiegu [3,8,9]. Rezultatem dominacji glutaminianu jest również nadmierna aktywność układu współczulnego prowadząca do wzrostu ciśnienia, hipertermii, nadmiernej potliwości oraz tachykardii [7,9].

Homeostaza zachowana (osoba niepijąca alkoholu)	GABA = glutaminian
Jednorazowe nadużycie alkoholu	↑ GABA > glutaminian
Przewlekłe nadużywanie alkoholu	↑ GABA = glutaminian ↑
Alkoholowy zespół abstynencyjny	GABA < glutaminian ↑

Rycina 1. Stosunek poziomów przekaźnika GABA i glutaminianu w OUN w wybranych sytuacjach klinicznych.

Figure 1. The ratio of the transmitter GABA and glutamate in the CNS in a selected situation.

Objawy zespołu abstynencyjnego pojawiają się typowo w ciągu 6-12 godzin, osiągając największe nasilenie po 72 godzinach i ustępują w ciągu 5-7 dni od rozpoczęcia abstynencji [2,9]. AZA najczęściej prezentuje się jako zespół łagodnych objawów, takich jak ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, niepokój czy bezsenność. Objawy te mogą nasilać się prowadząc do halucynacji wzrokowych lub słuchowych, czy napadów drgawkowych. Najcięższą formą alkoholowego zespołu abstynencyjnego jest majaczenie alkoholowe (*delirium tremens*), które objawia się dezorientacją, hipertermią, podwyższonym ciśnieniem tętniczym, nadmiernym poceniem się, napadami drgawkowymi i halucynacjami [8]. Majaczenie alkoholowe występuje w około 3-5% przypadków AZA, a ryzyko jego wystąpienia jest największe w 3-8. dobie od zaprzestania picia alkoholu [8]. Zespołom abstynencyjnym może towarzyszyć zjawisko zaostrzania się wraz z kolejnym epizodem (*kindling*), co tłumaczone jest zwiększoną wrażliwością neuronów na bodźce farmakologiczne. Dodatkowo rośnie nasilenie głodu alkoholowego, a maleje odpowiedź na leczenie [10].

Klasyfikacja alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Kryteria rozpoznania alkoholowego zespołu abstynencyjnego oraz jego powikłanych postaci są określone w międzynarodowych klasyfikacjach chorób ICD-10, ICD-11 oraz w amerykańskim DSM-5. Zawierają one listę podobnych objawów, które zostały

wymienione w tabeli 1. na przykładzie klasyfikacji ICD-10. Kluczowym kryterium koniecznym do stwierdzenia AZA jest przerwanie lub ograniczenie spożywania alkoholu po okresie długotrwałego picia lub w dużych ilościach. Warto również zweryfikować nawyki pacjenta związane z pić alkoholu do czego przydatne mogą być zestawy pytań takie jak test CAGE (*Cut down-Annoyed-Guilty-Eye opener*) lub AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).

Oprócz odpowiedniej klasyfikacji objawów i diagnozy AZA, konieczna jest również ocena nasilenia objawów i ryzyka wystąpienia powikłanego AZA, co umożliwi ocenę zasadności i wybór odpowiedniej terapii farmakologicznej. Ocenę nasilenia objawów AZA można określić wykorzystując szeroko używaną skalę *The Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol revised* (CIWA-Ar) uwzględnia 10 czynników, do których należą: nudności i wymioty, drżenia, potliwość, niepokój, pobudzenie, omamy dotykowe, wzrokowe i słuchowe, ból głowy oraz orientacja allo- i autopsychiczna [12]. Suma punktów (pkt) odpowiada nasileniu objawów AZA:

- < 8 pkt - łagodny przebieg,
- 8 - 15 pkt - umiarkowany przebieg,
- > 15 pkt - ciężki przebieg, który może być też predyktorem dla powikłań majaczeniem alkoholowym.

U pacjentów, którzy uzyskali poniżej 8-10 pkt zazwyczaj nie występuje konieczność terapii farmakologicznej, a objawy ustępują samoistnie. Terapia farmakologiczna może być wskazana u pacjentów

Tabela I. Kryteria rozpoznania alkoholowego zespołu abstynencyjnego (F10.3) według klasyfikacji ICD-10 [11]
Table I. Criteria for diagnosing alcohol withdrawal syndrome (F10.3) according to the ICD-10 classification [11]

1	Aktualne przerwanie lub ograniczenie picia alkoholu po okresie częstego, długotrwałego i/lub w dużych ilościach
2	Wystąpienie 3 z następujących objawów: 2.a drżenie języka, powiek i wyciągniętych rąk 2.b pocenie się, nudności lub wymioty 2.c tachykardia i/lub podwyższone ciśnienie tętnicze 2.d pobudzenie psychoruchowe 2.e ból głowy 2.f bezsenność 2.g złe samopoczucie lub osłabienie 2.h przemijające omamy lub iluzje wzrokowe, dotykowe lub słuchowe 2.i napady drgawkowe toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>)
3	Objawów nie można wyjaśnić występowaniem zaburzeń somatycznych, niezwiązanych z pić alkoholu lub używaniem innych substancji psychoaktywnych, innych zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zachowania
4	Jeśli występują objawy majaczenia, właściwe jest rozpoznanie alkoholowego zespołu abstynencyjnego z majaczeniem

z wynikiem 8-15 pkt., aby zminimalizować ryzyko powikłań, natomiast wynik powyżej 15 pkt. jest silnym wskazaniem do rozpoczęcia terapii. Ocenę według skali CIWA-Ar należy wielokrotnie powtarzać w trakcie hospitalizacji w celu oceny skuteczności wprowadzonego leczenia. Skala CIWA-Ar mimo powszechnego stosowania ma również swoje ograniczenia. Jest to narzędzie subiektywne i wyłącznie opisowe. Badanie według skali należy uzupełnić o badanie fizykalne. Niekiedy mogą być to jedyne dane możliwe do uzyskania, kiedy pacjent cierpi na zaburzenia świadomości. Do tego przydatna może okazać się skala AWS (*The Alcohol Withdrawal Scale*), która nie wymaga partycypacji pacjenta [13,14]. Symptomy brane pod uwagę podzielone są na dwie grupy - S odpowiadającą objawom pochodzenia somatycznego i M odpowiadającą objawom psychicznym:

- grupa S: tętno, rozkurczone ciśnienie krwi, temperatura ciała, częstość oddechów, potliwość, drgawki,
- grupa M: pobudzenie, kontakt z otoczeniem, orientacja allo- i autopsychiczna, omamy (wzrokowe, dotykowe i słuchowe), niepokój [13].

Klasyfikacja opiera się na liczbie punktów przyznawanych za nasilenie nieprawidłowości w ocenianych parametrach. AZA określa się łagodnym, jeśli pacjent otrzyma nie więcej niż 5 pkt, średnim - 6-9 pkt, a ciężkim - 10 lub więcej pkt. [13].

Istotna jest również ocena czynników ryzyka predysponująca do ciężkiego przebiegu AZA. Przydatnymi narzędziami w tym zakresie są skala PAWSS (*Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale*) oraz LARS (*Luebeck alcohol withdrawal risk scale*) [15,16]. Do ważnych czynników ryzyka należą: poprzednio występujące epizody AZA, towarzyszące używanie leków działających depresyjnie na OUN (benzodiazepiny, barbiturany) oraz substancji nielegalnych, wysokie stężenie alkoholu we krwi w momencie przyjęcia, pobudzenie współczulne (wzrost ciśnienia, tętna, temperatury ciała), wynik >10 w skali CIWA-Ar, towarzyszące choroby, szczególnie wątroby oraz zależność od alkoholu [14,15]. Ostatnie badania wykazały również związek parametrów biochemicznych takich jak podwyższony odczyn Biernackiego (OB) i obniżona liczba płytek krwi z tendencją do ciężkiego przebiegu AZA [17]. Za najważniejszy czynnik ryzyka uznawane są poprzednie epizody AZA powikłane napadami drgawkowymi [15].

Deksmedetomidyna - mechanizm działania i zastosowania w medycynie

Deksmedetomidyna jest substancją z grupy α_2 -agonistów zatwierdzoną przez Food and Drug Administration (FDA) w 1999 roku, a wprowadzoną w Polsce w 2002 roku [18,19]. Pierwszym zastosowaniem deksmedetomidyny zaakceptowanym przez FDA była krótkotrwała (poniżej 24 h) sedacja stosowana dożylnie na oddziałach intensywnej terapii, wyłącznie u pacjentów zaintubowanych. Z czasem zastosowanie deksmedetomidyny rozszerzyło się. W 2008 r. zaczęto ją zalecać także w okresie okołoperacyjnym, za czym przemawiały jej działania wyciszające układ współczulny, zmniejszające zapotrzebowanie na opioidy i środki usypiające w okresie przedoperacyjnym oraz działania redukujące odpowiedź endokrynną i hemodynamiczną związaną z zabiegiem chirurgicznym [20].

Deksmedetomidyna jest α_2 -agonistą o wysokiej selektywności wobec receptorów α_2 . Selektywność deksmedetomidyny jest znacznie większa niż starszego środka z tej samej grupy, czyli klonidyny (stosunek $\alpha_2:\alpha_1$ wynosi odpowiednio 1620:1 vs. 220:1) [20]. Receptory α_2 , które są celem działania deksmedetomidyny znajdują się w większości na błonie presynaptycznej neuronów. Ich aktywacja moduluje uwalnianie noradrenaliny oraz adenosynotrójfosforanu (ATP) na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego. Efekt działania pobudzonych receptorów α_2 różni się w zależności od ich lokalizacji. Receptory te występują zarówno w ośrodkowym jak i obwodowym układzie nerwowym, ale też w układzie autonomicznym, ścianach naczyń krwionośnych, na płytkach krwi oraz komórkach różnych narządów, takich jak wątroba, trzustka czy nerki [18,21].

Deksmedetomidyna wykazuje działanie sedujące wynikające z pobudzenia receptorów α_2 w neuronach miejsca sinawego pnia mózgu. Działa ona uspokajająco, redukuje niepokój, a przy tym umożliwia zachowanie świadomego kontaktu z otoczeniem [21]. Sen promowany przez deksmedetomidynę przypomina fizjologiczny, a pacjenci mogą zostać z niego łatwo wybudzeni zachowując zdolność do wykonywania zadań fizycznych jak i intelektualnych [20,22]. Jednocześnie, w przeciwieństwie do wielu innych leków sedujących takich jak benzodiazepiny, czy propofol, deksmedetomidyna nie wywołuje niewydolności oddechowej ani majaczenia [21,23,24]. Dodatkowym atutem desmedetomidyny jest jej działanie analgetyczne, które wynika

z działania na rdzeń kręgowy skutkujące depolaryzacją interneuronów oraz hamowaniem uwalniania między innymi substancji P i glutamianu [20,21]. Deksmetomidyna wykazuje również działanie obwodowe, do którego zalicza się efekty hemodynamiczne, takie jak bradykardia oraz spadek ciśnienia krwi. W większych stężeniach natomiast dochodzi do wazokonstrykcji prowadzącej do nadciśnienia [20].

Od 1990 roku, kiedy deksmedetomidyna została po raz pierwszy zsyntezowana jej zastosowania rozszerzyły się. Oficjalnymi wskazaniami do stosowania deksmedetomidyny, zgodnymi ze wskazaniami sugerowanymi przez FDA, wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego są:

- sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) wymagających nie głębszego poziomu sedacji niż pobudzenie w reakcji na głos,
- sedacja nie zaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych oraz zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji [25].

Wzrosła też liczba zastosowań “off label”, do których zalicza się terapię bezsenności na Oddziale Intensywnej Terapii, zapobieganie majaczeniu, uzupełniającą terapię przeciwbólową oraz terapię alkoholowego zespołu abstynencyjnego [26].

Deksmetomidyna jako terapia dodatkowa w alkoholowym zespole abstynencyjnym

Za pierwszą linię leczenia AZA uważane są leki z grupy benzodiazepin. Ich stosowanie powinno być jednak związane z dużą ostrożnością u pacjentów cierpiących na zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu, a szczególnie z ciężką postacią AZA. Stosowanie benzodiazepin związane jest z dawkozależnymi efektami ubocznymi, do których należą niewydolność oddechowa, zaburzenia świadomości i majaczenie. Co więcej, wśród pacjentów przewlekłe nadużywających alkohol powszechnie występuje zjawisko tolerancji na benzodiazepiny, co sprawia, że konieczne jest stosowanie wysokich dawek, które zwiększają toksyczność leczenia [27]. Z tego powodu coraz więcej mówi się o alternatywach i możliwościach leczenia wspomagającego, które mogłyby zminimalizować niekorzystne efekty benzodiazepin.

Jedną z badanych opcji leczenia jest deksmedetomidyna. Badania dowodzą, że jednym ze skutków

działania deksmedetomidyny jest istotna redukcja zapotrzebowania pacjentów na benzodiazepiny [28-32]. W przeprowadzonych badaniach była podawana zwykle w stałym wlewie dożylnym w dawkach 0,2-1,5 µg/kg/h. W badaniu przeprowadzonym przez Crispo AL. i wsp. porównano grupę pacjentów otrzymujących ciągły wlew dożylny benzodiazepin (grupa kontrolna) do grupy otrzymującej deksmedetomidynę [31]. W grupie kontrolnej w ciągu całego leczenia każdy pacjent otrzymał średnio 160,4 mg benzodiazepin w przeliczeniu na lorazepam, a w grupie leczonoj deksmedetomidyną dawka ta wynosiła 10,8 mg. Co ciekawe, u 32% pacjentów z grupy otrzymującej deksmedetomidynę nie było konieczności doraźnego stosowania benzodiazepin. W grupie kontrolnej, natomiast 100% pacjentów otrzymało dodatkowe dawki benzodiazepin [31]. Mueller SW i wsp. porównuje dwie dawki deksmedetomidyny (0,4 µg/kg/h = dawka niska; 1,2 µg/kg/h = dawka wysoka) do grupy kontrolnej, która otrzymywała placebo [29]. Dawka wysoka cechowała się większą skutecznością leczenia - dobowe zapotrzebowanie na doraźnie stosowany lorazepam u pacjentów w tej grupie wynosiło średnio 14,8 mg, w porównaniu do 28,5 mg w przypadku grupy otrzymującej dawkę niską. W grupie kontrolnej pacjenci przyjęli średnio 77,1 mg lorazepamu w ciągu doby. Całkowita dawka lorazepamu z 7 dni nie różniła się istotnie pomiędzy trzema grupami. W grupie pacjentów otrzymujących wysoką dawkę deksmedetomidyny zaobserwowano większe zmiany hemodynamiczne. Obniżenie tętna o >20 skurczy/minutę wystąpiło u 87,5% pacjentów z wysoką dawką, 37,5% w przypadku niskiej dawki, a 20% w grupie kontrolnej [29]. Oprócz wpływu na dawkowanie benzodiazepin, deksmedetomidyna wykazała także ograniczenie konieczności doraźnego stosowania haloperidolu w stosunku do pacjentów otrzymujących benzodiazepiny w monoterapii [28,30]. W przypadku konieczności zastosowania haloperidolu sedacja deksmedetomidyną pozwalała też obniżyć jego średnią dawkę nawet o prawie 47% w stosunku do dawki sprzed rozpoczęcia leczenia [28,31,33]. W badaniu Crispo AL i wsp. zaobserwowano znaczne różnice w całkowitej dawce haloperidolu, która wynosiła średnio 28,6 mg dla grupy otrzymującej benzodiazepiny i 6,2 mg dla grupy przyjmującej deksmedetomidynę. Konieczne dawki olanzapiny także różniły się pomiędzy grupami wynosząc odpowiednio 11,6 mg i 2,5 mg, a różnica ta była istotna statystycznie [31].

Obniżenie dawek benzodiazepin po sedacji deksmedetomidyną może potencjalnie pozwolić na ograniczenie konieczności intubacji pacjentów, co jest jednym z najistotniejszych czynników przemawiających za pogłębianiem wiedzy na temat jej zastosowania w AZA. Istnieją doniesienia naukowe, które potwierdzają tę zależność [34,35]. W badaniu przeprowadzonym przez Ludtke KA i wsp. porównano grupy pacjentów leczonych ciągłym wlewem deksmedetomidyny z grupą pacjentów, którym podawano benzodiazepiny i/lub propofol (grupa kontrolna) [34]. Wyniki badań pokazały, że pacjenci otrzymujący deksmedetomidynę byli istotnie rzadziej poddawani intubacji w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 13,3% vs. 58,8% pacjentów). Jeśli natomiast zaistniała konieczność intubacji w przypadku pacjentów w grupie badanej czas do ekstubacji był istotnie krótszy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 22,8 vs. 97,6 h). Przyczyniło się to także do obniżenia czasu pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii, który wynosił średnio 5,7 doby dla grupy leczonej deksmedetomidyną i 10 dób dla grupy kontrolnej [34].

Badanie przeprowadzone przez Lizotte RJ i wsp. porównało działanie deksmedetomidyny do propofolu, który również uważany jest za przydatny środek w kontroli symptomów AZA [33]. Łącznie przeanalizowano karty 41 pacjentów - 34 z nich było leczonych deksmedetomidyną, a 7 propofolem. Kluczowymi danymi analizowanymi przez zespół badawczy były dawki benzodiazepin i haloperidolu, konieczność intubacji, czas mechanicznego wspomaganie oddechu oraz długość pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii. W przypadku obu grup nastąpiło istotne obniżenie dobowej dawki dla benzodiazepin i haloperidolu po wdrożeniu terapii, bez istotnych różnic między terapiami deksmedetomidyną i propofolem. Co ciekawe, w przypadku grupy leczonej deksmedetomidyną odnotowano mniejszą konieczność intubacji w stosunku do grupy leczonej propofolem (odpowiednio 14,7% vs. 100% pacjentów). Czas mechanicznego wspomaganie oddechu był krótszy dla grupy otrzymującej deksmedetomidynę (19,9 vs. 97,6 h). Nie wpłynęło to jednak na średni czas pobytu pacjentów na Oddziale Intensywnej Terapii, który był podobny dla obu grup [33].

Rozpoczęcie leczenia deksmedetomidyną związane jest z redukcją objawów AZA i obniżeniem wyniku w skali CIWA-Ar, który w jednym z badań osiągnął redukcję nawet o 6 punktów w ciągu doby [36]. Istotnym punktem działania deksmedetomidyny

jest jej wpływ na układ krążenia. Ze względu na pobudzenie receptorów alfa-2 deksmedetomidyna obniża napięcie układu współczulnego, który jest nadmiernie pobudzony w trakcie AZA. Tym samym redukuje nadciśnienie i spowalnia pracę serca. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Rayner SG i wsp. w grupie składającej się z 20 pacjentów dokładnie przeanalizowano wpływ deksmedetomidyny na parametry układu krążenia porównując wyniki przed i po wdrożeniu leczenia. Wykazano, że stały wlew dożylny deksmedetomidyny w trakcie leczenia AZA może zredukować częstość skurczów serca o prawie 23% (z 102,8 uderzeń/min do 79,3 uderzeń/min) [28]. Zredukowany został też czas, w którym tętno pacjentów wynosiło > 100 uderzeń/min o 82%. Podobny efekt obserwowany jest w terapii nadciśnienia w przebiegu AZA. Po podaniu deksmedetomidyny zauważono spadek ciśnienia skurczowego krwi o 9,6% (ze 140,2 mmHg do 126,7 mmHg). Ponadto, związane to było z redukcją czasu występowania u pacjentów ciśnienia skurczowego krwi > 140 mmHg o ponad 42% [28].

Na początku 2020 roku American Society of Addiction Medicine (ASAM) wydała zaktualizowane wytyczne dotyczące postępowania w alkoholowym zespole abstynencyjnym [10]. Wytyczne te uwzględniają stosowanie deksmedetomidyny, która zalecana jest jako leczenie wspomagające dodawane do benzodiazepin w celu kontroli hiperaktywności autonomicznego układu nerwowego oraz niepokoju w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii benzodiazepinami. Deksmedetomidyna nie powinna być natomiast stosowana w monoterapii. Dodatkowym wskazaniem do stosowania deksmedetomidyny jest oporny na benzodiazepiny AZA. Podkreślona jest jednak konieczność monitorowania rytmu serca, ze względu na zwiększone ryzyko bradykardii podczas terapii deksmedetomidyną [10].

Skutki uboczne deksmedetomidyny

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem deksmedetomidyny jest bradykardia. Ryzyko wystąpienia bradykardii waha się między 10% a 30% [37]. Może być ono jednak niższe dla pacjentów z AZA, ze względu na wyjściowo przyspieszony rytm serca i podwyższone ciśnienie wynikające z patofizjologii tego schorzenia. Wciąż natomiast obserwuje się osoby z bradykardią, które niekiedy wymagają

odstawienia terapii [36]. Ryzyko to jest istotnie większe, jeśli dawka deksmedetomidyny przekracza 0,7 µg/kg/h [38]. Równie często zauważanym działaniem niepożądanym deksmedetomidyny jest hipotensja [30,33]. Stosowanie deksmedetomidyny może być też związane z hipertensją, migotaniem przedsionków oraz hipoksją, a przy przedawkowaniu może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego drugiego stopnia [18]. Ryzyko wystąpienia efektów ubocznych może być zminimalizowane poprzez ograniczenie lub pominięcie początkowej dawki nasycającej, gdyż znaczna część powikłań występuje krótko po rozpoczęciu terapii [18].

Istnieją niejednoznaczne doniesienia dotyczące wpływu deksmedetomidyny na czas hospitalizacji. Na przykład, w badaniu przeprowadzonym przez Beg M i wsp. zauważono istotnie statystycznie wydłużony czas hospitalizacji pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną benzodiazepin z deksmedetomidyną w porównaniu do pacjentów przyjmujących wyłącznie benzodiazepiny (odpowiednio 8,9 doby vs. 4,7 doby) [36]. Nie jest to jednak potwierdzone przez wiele badań, z których niektóre wykazują nawet istotne skrócenie czasu spędzonego na szpitalnym oddziale na korzyść terapii deksmedetomidyną [30,34]

Podsumowanie

Deksmedetomidyna uważana jest za obiecujący środek w kontroli objawów AZA. Istnieje wiele doniesień naukowych wskazujących na jej korzystne działanie związane z ograniczeniem zapotrzebowania na benzodiazepiny, zminimalizowaniem konieczności

i długości intubacji oraz dobrą kontrolą pobudzenia układu współczulnego w tej jednostce chorobowej. Według wytycznych ASAM z 2020 r. zalecane jest stosowanie deksmedetomidyny w przypadku niewystarczającej kontroli objawów pobudzenia układu współczulnego, niepokoju oraz postaci AZA odpornej na benzodiazepiny. Konieczne jest jednak zachowanie ostrożności, szczególnie w odniesieniu do efektów hemodynamicznych ze względu na ryzyko wystąpienia bradykardii i hipotensji. Należy więc regularnie kontrolować te parametry w trakcie leczenia. Obecnie dysponujemy ograniczoną liczbą randomizowanych badań kontrolowanych, a dotychczasowa wiedza opiera się przede wszystkim na wynikach badań retrospektywnych, stąd potrzebne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu ustalenia optymalnych schematów leczenia.

ORCID:

M. Grześkowiak: 0000-0003-4215-8730

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Małgorzata Grześkowiak

Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 36

✉ mgrzesko@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Raport-2023-wersja-Internetowa.pdf. <https://kcpu.gov.pl/wp-content/uploads/2024/03/Raport-2023-wersja-Internetowa.pdf>, dostęp 12.09.2024 r.
2. Schuckit MA. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). *N Engl J Med* 2014;371(22): 2109-13.
3. Jesse S, Bräthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017;135(1):4-16.
4. Yavarovich ER, Bintvihok M, McCarty JC, Breeze JL, LaCamera P. Association between dexmedetomidine use for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and intensive care unit length of stay. *J Intensive Care* 2019;7(1): 49.
5. Zespół abstynencyjny. <http://www.mp.pl/social/article/81278>, dostęp 17.09.2024.
6. Zatrucia substancjami chemicznymi. In: Gajewski P, Jaeschke R (red.) *Interna Szczeklika 2023*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2023:2652-5.
7. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013;22(2):100-8.
8. Canver BR, Newman RK, Gomez AE. Alcohol Withdrawal Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441882/>, dostęp 12.09.2024.
9. Mierzejewski P, Bienkowski P, Jakubczyk A, et al. Pharmacotherapy of alcohol withdrawal syndromes – Recommendations of the Polish Psychiatric Association and the Pharmacotherapy Section of the Polish Society for Addiction Research. *Psychiatr Pol* 2022;56(3):433-52.
10. The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. *J Addict Med* 2020;14(3S):1-72.

11. World Health Organization. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/37108>.
12. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84(11):1353-7.
13. Wetterling T, Kunitz RD, Besters B, et al. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol Oxf Oxf* 1997;32(6):753-60.
14. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015;75(4):353-65.
15. Maldonado JR, Sher Y, Ashouri JF, et al. The "Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale" (PAWSS): Systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol* 2014;48(4):375-90.
16. Wetterling T, Weber B, Depfenhart M, Schneider B, Junghanns K. Development of a rating scale to predict the severity of alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol* 2006;41(6):611-5.
17. Banyal N, Dhillon HS, Sasidharan S. Risk factors associated with complicated alcohol withdrawal syndrome. *J Med Soc* 2021;35(3):113-7.
18. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2001;14(1):13-21.
19. Borkowski J, Knapik P, Krzemiński T. Selection of agents for postoperative sedation of patients after cardiac surgery. Will alpha2-adrenoceptor agonists meet our expectations? *Pol J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;7(2):173-9.
20. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017;56(8):893-913.
21. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res* 2011;5(2):128-33.
22. Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α_2 adrenergic agonists. *Nat Neurosci* 2015;18(4):553-61.
23. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002;88(5):669-75.
24. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg* 2000;90(3):699-705.
25. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36865/characteristic>, Dostęp: 22.09.2024.
26. Reel B, Maani CV. Dexmedetomidine. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513303/>, dostęp 22.10.2024.
27. Steel TL, Afshar M, Edwards S, et al. Research Needs for Inpatient Management of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(7):61-87. doi:10.1164/rccm.202108-1845ST.
28. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, et al. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care* 2012;2:12.
29. Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose Range Study of Dexmedetomidine as Adjunctive Therapy for Alcohol Withdrawal*: *Crit Care Med* 2014;42(5):1131-9.
30. Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care* 2015;5(1):33.
31. Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, et al. Comparison of Clinical Outcomes in Nonintubated Patients with Severe Alcohol Withdrawal Syndrome Treated with Continuous-Infusion Sedatives: Dexmedetomidine versus Benzodiazepines. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2014;34(9):910-7.
32. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, et al. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care* 2014;29(2):298-302.
33. Lizotte RJ, Kappes JA, Bartel BJ, et al. Evaluating the effects of dexmedetomidine compared to propofol as adjunctive therapy in patients with alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Adv Appl* 2014;6:171-7.
34. Ludtke KA, Stanley KS, Yount NL, Gerkin RD. Retrospective Review of Critically Ill Patients Experiencing Alcohol Withdrawal: Dexmedetomidine Versus Propofol and/or Lorazepam Continuous Infusions. *Hosp Pharm* 2015;50(3):208-13.
35. McMullan M, Yamane D, Williams J, et al. Dexmedetomidine in Alcohol Withdrawal Syndrome: Are We Intubating Less? *Crit Care Med* 2021;49(1):406.
36. Beg M, Fisher S, Siu D, et al. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with and without Dexmedetomidine. *Perm J* 2016;20(2):49-53.
37. Yang H, Fu Y, Deng F, et al. Median Effective Dose of Dexmedetomidine Inducing Bradycardia in Elderly Patients Determined by Up-and-Down Sequential Allocation Method. *Int J Med Sci* 2022;19(6):1065-71.
38. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36(6):926-39.