

Zastosowanie klonidyny i deksmedetomidyny w praktyce klinicznej

Clinical applications of clonidine and dexmedetomidine

Paweł Radkowski^{1,2}, Grzegorz Jabłoński², Marek Gowkielewicz³

¹ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

³ Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Streszczenie

Artykuł omawia najnowsze zastosowania medyczne klonidyny i deksmedetomidyny, agonistów receptorów α_2 . Choć obie substancje mają podobny mechanizm działania, deksmedetomidyna wykazuje większą selektywność i korzystniejszy profil działań niepożądanych. Różnią się również farmakokinetyką. Agoniści receptorów α_2 z początku wykorzystywano w leczeniu nadciśnienia. Obecnie stosuje się je także w anestezjologii i psychiatrii, a także jako premedykację. Stosowanie ich w formie adjuwantów w znieczuleniach umożliwia redukcję dawek analgetyków. W intensywnej terapii deksmedetomidyna jest używana do sedacji i łagodzenia bólu u pacjentów wentylowanych mechanicznie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi agonistów α_2 są bradycardia i hipotensja. Podczas stosowania agonistów α_2 u ciężarnych należy zachować szczególną ostrożność. W szczególnych przypadkach, np. podczas cięcia cesarskiego, ich zastosowanie może przynieść wymierne korzyści. (*Farm Współ* 2024; 17: 277-287) doi: 10.53139/FW.20241730

Słowa kluczowe: klonidyna, deksmedetomidyna, agoniści receptorów alfa 2-adrenergicznych

Abstract

The article discusses the latest medical applications of clonidine and dexmedetomidine, α_2 receptor agonists. Although both substances have a similar mechanism of action, dexmedetomidine exhibits greater selectivity and a more favorable profile of adverse effects. They also differ in pharmacokinetics. α_2 receptor agonists were initially used in the treatment of hypertension. They are also used in anesthesiology and psychiatry, as well as for premedication. Their use as adjuvants in anesthesia allows for the reduction of analgesic doses. In intensive care, dexmedetomidine is used for sedation and pain relief in mechanically ventilated patients. The most common adverse effects of α_2 agonists are bradycardia and hypotension. Particular caution should be exercised when using α_2 agonists in pregnant women. Their use may bring notable benefits in specific cases, such as during a cesarean section. (*Farm Współ* 2024; 17: 277-287) doi: 10.53139/FW.20241730

Keywords: clonidine, dexmedetomidine, alpha-2 adrenergic agonists

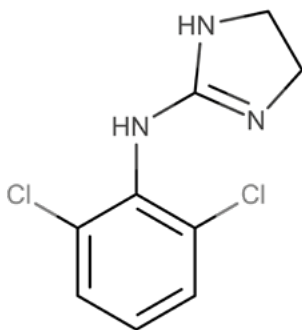
Wstęp

Współczesna praktyka anestezjologiczna korzysta z wielu zaawansowanych farmakologicznie strategii, aby zapewnić pacjentom bezpieczne, skuteczne i komfortowe przeżycie perioperacyjne. W tym kontekście, agoniści receptorów alfa-2 adrenergicznych, tj. klonidyna (rycina 1) i deksmedetomidyna (rycina 2),

zyskują coraz większe znaczenie jako cenne narzędzia w zarządzaniu znieczuleniem, analgezą oraz stabilnością hemodynamiczną podczas procedur operacyjnych. Przy ich pomocy można osiągnąć efekt sedacyjny, nie powodując przy tym depresji ośrodka oddechowego tak silnego, jaki występuje po podaniu opioidów. Obok prowadzenia tzw. świadomej sedacji podczas procedur

medycznych, deksmedetomidyna pozwala na skrócenie czasu wentylacji mechanicznej u pacjentów hospitalizowanych na OIT. Od czasu pojawienia się doniesień o ryzyku asystolii podczas stosowania deksmedetomidyny, liczba klinicznych zastosowań agonistów α_2 wyraźnie obniżyła się. Istnieją przypuszczenia, że podwyższone ryzyko dotyczy w szczególności pacjentów z niezabezpieczonymi drogami oddechowymi (ryzyko asfiksji) oraz z dominującym napięciem układu przywspółczulnego [1]. Szczególną uwagę warto zwrócić na potencjał agonistów α_2 w premedykacji, ich zdolność do wydłużania czasu działania znieczulenia oraz zmniejszania zapotrzebowania na analgetyki, zwłaszcza opioidowe. Ponadto umożliwiają one większą kontrolę nad parametrami hemodynamicznymi oraz bólem pooperacyjnym. Działanie przeciwbólowe, choć nie redukuje bólu w 100%, może być wystarczające podczas małoinwazyjnych i umiarkowanie bolesnych procedur medycznych [2].

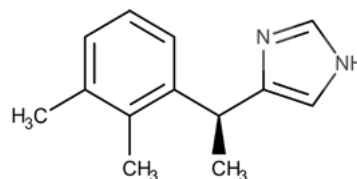
Agoniści receptorów alfa-2 adrenergicznych oddziałują z receptorami w różnych obszarach mózgu i obwodowego układu nerwowego. Ich działanie obejmuje obniżenie ciśnienia krwi, zwolnienie czynności serca oraz zmniejszenie wydzielania noradrenaliny, co prowadzi do efektu sedacyjnego i przeciwbólowego [3].



Rycina 1. Struktura cząsteczkowa klonidyny [3]
Figure 1. The chemical structure of clonidine [3]

Klonidyna została zsyntetyzowana na początku lat 60-tych, a od lat 70-tych stosowana jest w terapii nadciśnienia tętniczego. Uwagę anestezyjologów zyskała ze względu na swoje właściwości analgetyczne. Deksmedetomidyna została dopuszczona przez FDA w roku 1999 do stosowania przy krótkotrwałej sedacji, czyli takiej, która nie przekracza 24 h.

Obok leczenia nadciśnienia oraz działania analgetycznego, agoniści α_2 są stosowani także innych



Rycina 2. Struktura cząsteczkowa deksmedetomidyny [4]
Figure 2. The chemical structure of dexmedetomidine [4]

wskazaniach, m.in. w terapii odstawienia opioidów, alkoholu, benzodiazepin oraz nikotyny u pacjentów uzależnionych od tych substancji. Zarówno klonidynę, jak i deksmedetomidynę, stosuje się w celu złagodzenia objawów odstawiennych, głównie tych opartych na układzie noradrenergicznym, tj. łzawienie, poty, drżenie, katar, a także bóle mięśniowo-stawowe, zaburzenia snu, lęk, niepokój oraz wahania ciśnienia. W przypadku opioidów leki te nie są tak skuteczne jak buprenorfina czy metadon. Zaleca się stosowanie ich jako dodatek do agonistów lub częściowych agonistów opioidowych, aby ułatwić przejście do leczenia antagonistami opioidowymi, np. naltreksonem [5].

W procesie odstawiania alkoholu agoniści α_2 mogą być stosowani *off-label* w połączeniu z benzodiazepinami. Mogą być skuteczni w łagodzeniu objawów hiperadrenergicznych, tj. podwyższone ciśnienie krwi, przyspieszony rytm serca, drżenia, nadmierna potliwość czy lęk. W terapii zaprzestania palenia wytyczne US Public Health Service zalecają klonidynę jako lek drugiego rzutu. Warto jednak zaznaczyć, że choć klonidyna jest stosowana w łagodzeniu zespołów odstawiennych, sama ma potencjał uzależniający i może być nadużywana. Z tego powodu zaleca się szczególną ostrożność i monitoring dystrybucji tego leku [6].

Deksmedetomidyna przynosi korzyści w leczeniu stanów nadmiernego pobudzenia u osób z chorobą afektywną dwubiegunową [7]. Klonidynę również stosuje się we wskazaniach psychiatrycznych, np. ADHD, zespół Tourette'a czy zespół stresu pourazowego [5,8].

Agoniści α_2 , choć znani od dziesięcioleci, wciąż są badani pod kątem dodatkowych zastosowań. Ich obszerny wpływ na receptory, zarówno te w OUN jak i te rozmieszczone obwodowo, wymusza na klinicystach bardzo dokładne poznanie i zrozumienie ich działania przed zastosowaniem w praktyce klinicznej.

Cel pracy

Celem artykułu jest przedstawienie możliwości zastosowania klonidyny i deksmedetomidyny w praktyce klinicznej. Analizie poddane są właściwości farmakokinetyczne tych substancji, ich mechanizm działania, wskazania medyczne, zagrożenia płynące z ich stosowania. Praca wskazuje również kierunki przyszłych badań na tych lekami mające na celu dokładniejsze ich poznanie.

Farmakokinetyka i mechanizm działania agonistów receptorów α_2 – adrenergicznych

Receptory α_2 -adrenergiczne, będące rodzajem receptorów sprzężonych z białkiem G, są obecne na powierzchni błon komórkowych wielu tkanek i narządów. Ich dystrybucja obejmuje ośrodkowy, obwodowy i autonomiczny układ nerwowy, a także mięśnie gładkie, serce, trzustkę i inne narządy. Pobudzenie presynaptycznych receptorów α_2 w układzie nerwowym hamuje aktywność neuronów oraz uwalnianie neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina, noradrenalina, dopamina i serotonina. Wyróżnia się trzy podtypy receptorów α_2 : α_2 -A, α_2 -B i α_2 -C [9].

Klonidyna działa jako agonista głównie receptorów α_2 , a w szczególności podtypu α_2 -A. Jej selektywność do receptorów α_2 względem α_1 wynosi około 39:1 (tabela I). Aktywacja receptorów α_2 prowadzi do hamo-

wania aktywności układu współczulnego i redukcji wydzielania amin katecholowych, przede wszystkim noradrenaliny. To z kolei skutkuje rozkurczem naczyń krwionośnych, spadkiem ciśnienia tętniczego oraz wywołuje efekt sedacyjny.

W Polsce klonidyna jest zarejestrowana wyłącznie do leczenia nadciśnienia tętniczego i dostępna w postaci tabletek 75 μ g. Powszechnym zaleceniem jest przyjmowanie jednej tabletki na noc w celu kontroli ciśnienia tętniczego podczas snu. Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego działanie manifestuje się w ciągu 30-60 minut od podania, a osiągnięcie maksymalnego stężenia we krwi zazwyczaj trwa od 3 do 5 godzin. Biologiczny okres półtrwania klonidyny to około 12-13 godzin, choć u pacjentów z niewydolnością nerek może się on wydłużyć nawet do 41 godzin. Wynika to z faktu, że 40-60% leku jest eliminowane w postaci niezmienionej przez nerki, a jedynie 20% przez jelita. Pozostała część ulega metabolizmowi w wątrobie (tabela II) [11].

W Stanach Zjednoczonych, poza leczeniem nadciśnienia, klonidyna jest zatwierdzona w terapii bólu, zespołu odstawienia opioidów, nikotyny i alkoholu, a także w profilaktyce migreny oraz leczeniu bolesnego miesiączkowania. ASHP (ang. *American Society of Health-System Pharmacists*), obok tabletek, dopuściło klonidynę także w postaci plastrów transdermalnych

Tabela I. Powinowactwo klonidyny i deksmedetomidyny do receptorów adrenergicznych

Tabela I. Affinity of clonidine and dexmedetomidine for adrenergic receptors

		Klonidyna	Deksmedetomidyna
selektywność do receptorów	$\alpha_2:\alpha_1$	39:1	1620:1
stopień powinowactwa do receptorów α_2	α_2A	++++	++++
	α_2B	+++	++++
	α_2C	++	++++

Tabela II. Właściwości farmakokinetyczne klonidyny i deksmedetomidyny

Tabela II. Pharmacokinetics of clonidine and dexmedetomidine

	Klonidyna	Deksmedetomidyna
forma dostępna w Polsce	tabletki	roztwór do infuzji
początek działania	30 – 60 min	6 min
stężenie maksymalne we krwi	3 – 5 h	po 15 min
czas działania	12 – 16 h	2,5 h
droga eliminacji	w postaci niezmienionej z moczem – 40 – 60 %; reszta metabolizowana w wątrobie”	w postaci niezmienionej z moczem – 95%; reszta wydalana z kałem”

oraz roztworów do infuzji dokanałowej, zewnątrzoponowej i okołonerwowej.

Powinowactwo deksmedetomidyny do receptorów α_2 w porównaniu z receptorami α_1 określa się na około 1620:1 (tabela I). Ta selektywność jest kluczowa w kontekście osiągnięcia pożądaných efektów terapeutycznych. Środek ten wykazuje działanie podobne do klonidyny, jednak przewyższa ją pod względem selektywności oraz korzystniejszych właściwości farmakokinetycznych (tabela II). Deksmetomidyna wykazuje się wysoką lipofilnością, szybką dystrybucją do tkanek ($T_{1/2\alpha}$ ok. 6 min) oraz krótkim czasem eliminacji ($T_{1/2\beta}$ ok. 2-2,5 h). Lek w ponad 90% wydalany jest z moczem. U chorych z niewydolnością nerek może dochodzić do jeszcze silniejszej kumulacji metabolitów niż w przypadku klonidyny (tabela II) [12].

W Polsce deksmedetomidyna jest zarejestrowana jako lek uspokajający i występuje w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Wskazana jest do sedacji pacjentów przebywających na OIT, w uśmierzaniu bólu oraz redukcji lęku. W USA dopuszcza się jej zastosowanie również w analgesacji proceduralnej. Deksmetomidynę stosuje się we wlewie dożylnym w dawce 0,2 – 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ poprzedzonym dawką inicjującą 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ przez pierwsze 10 min. Nieprzekraczalna dawka maksymalna wynosi 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [13].

Istnieją również doniesienia o skuteczności deksmedetomidyny podawanej donosowo, a także dotchawiczo. Podaż intranasalna cieszy się coraz większym zainteresowaniem przede wszystkim w pediatrii. Wykorzystuje się ją przy procedurach diagnostycznych niewymagających znieczulenia, niewielkich bolesnych zabiegach oraz w premedykacji. Brak jest jednak konsensusu co do konkretnych dawek, wskazań oraz momentu podawania. Dowody potwierdzają jej skuteczność i bezpieczeństwo, jednak profil farmakologiczny, w szczególności w stosunku do pacjentów z grup ryzyka, wciąż wymaga dodatkowych badań i dogłębnej analizy [14].

Istnieją również doniesienia o neuroprotektoryjnych właściwościach deksmedetomidyny. Badania kliniczne wykazały, że może ona poprawiać stan neurologiczny pacjentów w oddziałach intensywnej opieki i stanowi optymalną terapię przeciwbólową niepowodującą uzależnienia [15].

Deksmetomidyna i klonidyna, ze względu na swoje działanie hipotensyjne, wykorzystywane są również w leczeniu nagłych skoków ciśnienia tętniczego

oraz przełomów nadciśnieniowych. Ciśnienie i tętno obniżają się zależnie od dawki, a reakcja w silnym stopniu zależy od napięcia współczulnego pacjenta. Ideальnym kandydatem dla stosowania agonistów α_2 jest pacjent bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym wymagający kilkugodzinnej sedacji. Szybka podaż leku, zwłaszcza w przypadku klonidyny, może wywołać przejściowy wzrost ciśnienia i odruchową bradykardię. Bradykardia odpowiada na atropinę, a potencjalna hipotensja na fenylefrynę. Sedacja wywołana deksmedetomidyną również jest zależna od dawki, przy czym pacjenci zachowują reaktywność na bodźce słowne. Optymalna droga podania to ciągły wlew dożylny poprzedzony dawką wysycającą. Najdłuższy dopuszczalny czas sedacji przy pomocy deksmedetomidyny to 24 godziny [11].

Badania prowadzone na szczurach dowiodły, że podanie deksmedetomidyny w sytuacji sepsy ma pozytywny wpływ na zmniejszenie wskaźnika stresu oksydacyjnego w szczególności w tkance wątroby oraz płuc, jednak liczba potwierdzających to doniesień jest wciąż stosunkowo niewielka. Sam pomysł stosowania agonistów receptorów α_2 -adrenergicznych, takich jak klonidyna i deksmedetomidyna, w leczeniu sepsy – gdzie zazwyczaj używa się leków naczynioskurczowych, takich jak noradrenalina – opiera się na hipotezie, że mogą one poprawić mikrokrążenie, wspomagając ponowne włączenie naczyń włosowatych do krążenia ogólnoustrojowego. Koncepcja ta wymaga jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych [16].

Zastosowanie kliniczne klonidyny i deksmedetomidyny w anestezjologii

Deksmetomidyna i klonidyna, znalazły szerokie zastosowanie jako środki pozwalające na osiągnięcie efektywnej analgezji oraz kontrolowanego spadku aktywności pacjenta. Działając na receptory α_2 -adrenergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, leki te wykazują zdolność do zmniejszenia przewodzenia sygnałów bólowych oraz indukcji spadku czujności pacjenta. To pozwala na minimalizację stresu związanego z procedurą, a także na zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy, co ma istotne znaczenie w redukcji ryzyka działań niepożądanych z nimi związanych [11]. Przykłady zastosowań klonidyny i deksmedetomidyny w praktyce klinicznej przedstawia tabela III.

Działanie uspokajające oraz przeciwbólowe agonistów α_2 sprawia, że zarówno klonidyna, jak i deksmedetomidyna, mogą być wykorzystywane

w premedykacji pacjentów. W Polsce jedynie klonidyna jest zarejestrowana w formie tabletek, natomiast badania nad deksmedetomidyną w tabletkach przeprowadzone w Indiach udowodniły jej skuteczność w premedykacji porównywalną z midazolamem [17].

Klonidyna, w porównaniu z deksmedetomidyną, jest lekiem tańszym i łatwiejszym w podaniu, gdyż występuje w formie tabletek. Na efekty, po podaniu doustnym, czeka się jednak dłużej, co utrudnia kontrolę ostrych stanów pobudzenia pacjenta. Zaletami deksmedetomidyny są szybki czas działania oraz krótki okres półtrwania (tabela II). Umożliwia to np. ustabilizowanie pacjenta przy użyciu infuzji z deksmedetomidyny, a następnie stopniowe przechodzenie na klonidynę doustną.

W badaniu porównującym jakość świadomej sedacji podczas zabiegu ECPW w pierwszej grupie zastosowano remifentanyl, a w drugiej kombinację remifentanyl – deksmedetomidyna. Druga grupa wykazywała się wyższą oceną satysfakcji pacjenta oraz mniejszym zapotrzebowaniem na dodatkowy midazolam. Ponadto nudności występujące podczas wprowadzania cewnika do gardła były w tej grupie mniej nasilone. Protokół z użyciem deksmedetomidyny i remifentanylu może stanowić bezpieczną metodę świadomej sedacji oraz przynosić wymierne korzyści względem alternatywnych terapii [18].

W badaniach porównujących schematy sedacji podczas procedury echokardiografii przezprzełykowej

ketofol okazał się przynosić więcej korzyści niż deksmedetomidyna. Wymagał mniej czasu na osiągnięcie optymalnego poziomu znieczulenia przy mniejszych zaburzeniach hemodynamicznych, mniejszej liczbie powikłań i większej satysfakcji kardiologów [19]. W innych procedurach przezprzełykowych, np. gastrokopii, obserwacje były podobne [20].

W badaniu oceniającym wpływ deksmedetomidyny u pacjentów poddawanych zabiegom wycięcia dysku międzykręgowego stwierdzono, że lek nie wywołuje negatywnych efektów hemodynamicznych. Wręcz przeciwnie, zmniejszał wrażliwość na intubację oraz zapotrzebowanie na leki znieczulające i przeciwbólowe, skracając jednocześnie czas przebudzenia i redukując poziom bólu pooperacyjnego. Obserwacje te wskazują, że deksmedetomidyna może być rozważana jako alternatywa do obecnie stosowanych leków wspomagających w operacjach prowadzonych w pozycji leżącej na brzuchu [22].

U dzieci poddawanych laparoskopowemu podwiązaniu pierścienia pachwinowego wewnętrznego efekt analgetyczny monoterapii desmedetomidyną był porównywalny z efektami uzyskanymi przy użyciu tylko sulfentanylu lub sulfentanylu z deksmedetomidyną. Sama deksmedetomidyna cechowała się skuteczniejszym działaniem uspokajającym i korzystniejszym profilem działań niepożądanych [23].

Badania nad skutecznością dotchawiczej drogi podawania deksmedetomidyny wykazały efekty

Tabela III. Zastosowanie klonidyny i deksmedetomidyny w praktyce klinicznej
Tabela III. Clinical application of clonidine and dexmedetomidine

Zastosowanie	klonidyna	deksmedetomidyna
nadciśnienie tętnicze	tak	tak
ADHD, nadmierne pobudzenie, bezsenność	tak	nie
lęk	tak	tak
delirium pooperacyjne	tak	tak
zespoły odstawienne	tak	nie
ból pooperacyjny, neuropatyczny	tak	tak
premedykacja	tak	tak
sedacja proceduralna	tak	tak
płytką sedacja na OIT	tak	tak
adjuwant do silnych analgetyków	tak	tak
anestezja pediatryczna	tak	tak
podczas ciąży, porodu	nie	nie
podczas cięcia cesarskiego	nie	tak

zbliżone do tych osiągniętych przy podaży donosowej i dożyłnej. Wśród pacjentów operacyjnych powyżej 60 r.ż. deksmedetomidyna podawana dożylnie lub dotchawiczo, w porównaniu z podażą donosową, zmniejszała częstość występowania pooperacyjnego delirium. Podaż dożylna wiązała się z lepszą jakością snu pooperacyjnego, natomiast podaż dotchawicza z mniejszym, w porównaniu z tradycyjnymi analgetykami wziewnymi, występowaniem poznieczuleniowego bólu gardła. Wskazania, skuteczność oraz dawkowanie deksmedetomidyny drogą dotchawiczą to zagadnienia wciąż słabo poznane i wymagają dodatkowych badań [24].

Wg najnowszych doniesień, agoniści receptorów α_2 , zwłaszcza deksmedetomidyna, najprawdopodobniej będą coraz częstszym wyborem przy sedacji. Coraz więcej badań przemawia za ich skutecznością nie tylko w prowadzeniu tzw. świadomej sedacji, ale także w zapobieganiu majaczeniu u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych oraz skróceniu czasu wentylacji mechanicznej u pacjentów na OIT. Klonidyna, mimo podobnego mechanizmu działania, wykazuje słabszy efekt sedacyjny i przeciwłękowy, przez co jej wpływ na redukcję ryzyka wystąpienia delirium pooperacyjnego jest mniej wyraźny. Wciąż jednak brakuje wystarczającej liczby badań dotyczących wskazań do stosowania agonistów α_2 , optymalnych dróg podania i dawkowania, zwłaszcza w pediatrii, co podkreśla potrzebę częstszego podejmowania tego tematu przez specjalistów [3,25,26].

Deksmedetomidyna działa uspokajająco, przeciwłękowo, przeciwbólowo, sympatykolitycznie i miorelaksacyjnie. Chociaż efekty oddziaływania na układ oddechowy są uważane za niewielkie, istnieją doniesienia o istotnych efektach kardio-waskularnych, ze szczególnym uwzględnieniem bradykardii i hipotensji, jako najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Opisano przypadek pacjenta, u którego, podczas zabiegu zaćmy, w trakcie podawania deksmedetomidyny doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie asystolii [27]. Doniesienie to zaowocowało wzrostem obaw przed stosowaniem tego leku w szpitalach na całym świecie. Wg najnowszych doniesień można natomiast przypuszczać, że ostrzeżenia o potencjalnym niebezpieczeństwie stosowania deksmedetomidyny odnoszą się przede wszystkim do pacjentów z niezabezpieczonymi drogami oddechowymi (ryzyko asfiksji) oraz z dominującym napięciem układu przywspółczulnego (ryzyko asystolii) [1].

Znieczulenie podpajęczynówkowe

Klonidyna oraz deksmedetomidyna mogą być wykorzystywane jako narzędzia wspomagające podczas znieczulenia podpajęczynówkowego. Główną korzyścią z ich stosowania jest zmniejszenie zapotrzebowania na inne leki przeciwbólowe, zwłaszcza opioidy, co pozwala zminimalizować ryzyko działań niepożądanych. Przy pomocy samej klonidyny podanej podpajęczynówkowo można jednak osiągnąć jedynie 50% maksymalnego efektu analgetycznego. Dawki wyższe wykazują efekt pułapowy. Deksmetomidyna daje silniejszy efekt nocyceptywny, jednak również nie osiąga 100% poziomu znieczulenia [2].

Według różnych badań, deksmedetomidyna jest bardziej odpowiednim adiuwantem do znieczulenia rdzeniowego w porównaniu z klonidyną, ponieważ wykazuje silniejsze efekty uspokajające i przeciwbólowe. Dodatkowo silniej wydłuża czas działania znieczulenia rdzeniowego. Należy jednak zaznaczyć, że deksmedetomidyna wykazuje dawkowo zależny wpływ na początek i ustępowanie bloku sensorycznego i ruchowego, gdy jest stosowana jako dodatek do bupiwakainy w znieczuleniu rdzeniowym [28].

Znieczulenie zewnątrzoponowe

Agoniści α_2 dodani do środka znieczulenia miejscowego podawanego zewnątrzoponowo powodują podobne efekty jak w znieczuleniu podpajęczynówkowym. Po podaniu 150 μg klonidyny obserwuje się wydłużenie blokady czuciowej i ruchowej. Najczęściej obserwowanym efektem hemodynamicznym jest bradykardia, natomiast efekt sedacyjny jest identyczny jak w znieczuleniu podpajęczynówkowym [11].

Wlew dożylny deksmedetomidyny w dawce 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ jest skutecznym środkiem uspokajającym u pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu. Zapewnia współpracę pacjenta podczas pozycjonowania, jednocześnie pozbawiając go wspomnień z przebiegu operacji [22].

Blokady nerwów obwodowych

Klonidyna i deksmedetomidyna zyskują na znaczeniu również jako potencjalne narzędzia wspomagające blokady nerwów obwodowych. Ich sympatykolityczne właściwości oraz zdolność wpływania na przewodnictwo nerwowe sugerują kliniczną użyteczność we wspomaganiu tych procedur.

W blokadzie nerwu ilioinguinalnego/iliohypogastrycznego przy pomocy bupiwakainy u dzieci dodanie

klonidyny poprawiało jakość oraz wydłużało czas trwania blokady. Działanie klonidyny było podobne zarówno przy podaniu miejscowym, jak i w formie premedykacji. W obu sytuacjach małe dzieci wykazywali się silniejszą dezorientacją niż ci, którzy klonidyny nie otrzymali.

Dzieci, które otrzymały klonidynę doustnie lepiej znosiły oddzielenie od rodziców niż te, które otrzymały klonidynę miejscowo. Działania niepożądane klonidyny występowały równomiernie w obydwu grupach niezależnie od drogi podania leku [29].

W znieczuleniu regionalnym typu *scalap block* prowadzonym miejscowo przy pomocy konwencjonalnych analgetyków, np. remifentanylu, podanie dożylnie deksmedetomidyny w dawkach 0,4 – 0,5 – 0,7 µg/kg m.c. stanowiło skuteczną terapię uzupełniającą. Dodanie deksmedetomidyny do blokady skóry skalpu ropiwakainą 0,5 % znacząco poprawiło stabilność hemodynamiczną i nieznacznie wydłużyło czas analgezji u pacjentów poddanych operacji czaszki [30].

Badania wykazały, że podanie klonidyny w dawce 150 µg do średnio- lub długodziałających środków znieczulenia miejscowego wydłużało czas blokady obwodowej o 74–69 min (średnio 122 min). Dodatkowo obserwowany był też efekt sedacyjny [31].

Klonidyna może wchodzić w interakcje ze środkami znieczulenia miejscowego. W badaniach na modelu zwierzęcym zaobserwowano większy potencjał neurotoksyczności po połączeniu klonidyny z ropiwakainą w porównaniu z samą ropiwakainą [31].

Deksmedetomidyna zastosowana okołonerwowo w dawce 50–60 µg wraz ze środkami znieczulenia miejscowego powoduje wydłużenie czasu analgezji o 5–7 h. W dawce 0,5 µg/kg lek wykazuje podobny profil działania. W badaniach na modelu zwierzęcym dodatek deksmedetomidyny w formie adjuwantu do ropiwakainy pozwoliło na tyle zmniejszyć dawkę opioidu, że wpływ neurotoksyczny na organizm obniżał się około dwukrotnie względem zastosowania samej ropiwakainy [31].

Zastosowanie klonidyny i deksmedetomidyny w intensywnej terapii

W oddziałach intensywnej terapii agoniści receptorów α₂-adrenergicznych, zwłaszcza deksmedetomidyna, są stosowani by osiągnąć sedację oraz złagodzić ból, zwłaszcza u pacjentów wentylowanych mechanicznie.

W badaniu u 70 pacjentów wymagających kilkunastogodzinnej wentylacji stosowano, w celu sedacji, w 35 przypadkach klonidynę (1 µg/kg/h, stopniowo zwiększając do 2 µg/kg/h) i w 35 deksmedetomidynę (0,7 µg/kg, a utrzymanie 0,2 µg/kg/h, stopniowo zwiększane do 0,7 µg/kg/h, aby osiągnąć docelową sedację). Docelowym poziomem sedacji był 3–4 w skali Ramsaya. Taki stopień udało się osiągnąć u 86 % pacjentów na deksmedetomidynie i u 62 % sedowanych klonidyną, głównie z powodu hipotensji przy zwiększaniu dawki klonidyny. Hipotensja wystąpiła łącznie u 11 pacjentów po klonidynie i u 3 pacjentów po deksmedetomidynie. U 4 pacjentów po odstawieniu klonidyny wystąpiło naciśnienie z odbicia. Oba leki okazały się skuteczne w sedacji, jednak deksmedetomidyna zapewniała większą stabilność hemodynamiczną [32].

Według 41 badań przeprowadzonych u pacjentów OIT, deksmedetomidyna nie miała istotnego wpływu na czas pobytu w oddziale intensywnej terapii w żadnym z podtypów pacjentów, gdy porównywano ją z propofolem, ale skróciła czas wentylacji mechanicznej. Wiązała się również z większym ryzykiem wystąpienia bradykardii. Wykazano, że wiek może wpływać na występowanie działań niepożądanych o charakterze hemodynamicznym i śmiertelność wśród pacjentów po zabiegach kardiologicznych oraz innych zabiegach o wysokim poziomie inwazyjności [25].

W Polsce, w roku 2022 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ogłosił wzrost śmiertelności wśród pacjentów poniżej 65 roku życia sedowanych przy pomocy deksmedetomidyny na oddziałach intensywnej terapii [33].

Zastosowanie klonidyny i deksmedetomidyny w terapii bólu

Klonidyna i deksmedetomidyna są praktycznie jedynymi przedstawicielami agonistów receptorów α₂-adrenergicznych stosowanymi w terapii bólu, w tym bólu pooperacyjnego. Przy pomocy tych leków można zapewnić analgezję oraz uspokojenie pacjentów po zabiegach chirurgicznych. Najczęściej stosuje się je jako uzupełnienie tradycyjnych analgetyków, aby zwiększyć kontrolę nad bólem i zmniejszyć dawki stosowanych opioidów. W przypadku zabiegów wymagających znieczulenia krzyżowego u dzieci, np. operacja przepukliny pachwinowej, dodanie klonidyny w formie adjuwantu do bupiwakainy wydłuża czas analgezji o kilka godzin, bez nasilania działań niepożądanych [34].

Badanie porównujące wpływ różnych dawek klonidyny na nasilenie bólu pooperacyjnego u pacjentów po hemilaminectomii lędźwiowej wykazało, że dawką optymalną dla pacjentów wymagających efektu przeciwbólowego i sedacji jest dawka bolusowa 3 µg/kg, a następnie ciągła infuzja 0,3 µg/kg/h. Dawkę optymalną zdefiniowano jako taką, która zapewnia minimalne zapotrzebowanie na analgezję, stabilny profil hemodynamiczny i minimalny wynik sedacji przez 12 godzin po ekstubacji. Zmiana dawki bolusowej na 5 µg/kg zwiększała ryzyko hipotensji, co często wymagało interwencji efedryną, zaś dawka 2 µg/kg skutkowała słabszą sedacją, przy porównywalnych działaniach niepożądanych co dawka 3 µg/kg [35].

Klonidyna i deksmedetomidyna podawane zewnątrzoponowo są skuteczniejsze w terapii bólu neuropatycznego niż somatycznego lub trzewnego. Istnieją przesłanki, że klonidyna podawana nadtwórkowo w połączeniu z opioidami może przynieść korzyści w przypadku zaawansowanego bólu nowotworowego, który nie ustępuje pod wpływem samych opioidów. Przeciwbólowe zastosowanie klonidyny należy rozważyć wyłącznie u pacjentów, u których maksymalne dawki opioidów i dodatkowych leków przeciwbólowych są nieskuteczne. Zastosowanie klonidyny w terapii bólu nowotworowego wymaga dodatkowych badań [36].

Klonidyna była również stosowana *off-label* w profilaktyce bólów migrenowych, a także bolesnego miesiączkowania, jednak jej skuteczność w tych obszarach jest kwestionowana [11].

Istnieją przesłanki o korzyściach płynących z zastosowania deksmedetomidyny u pacjentów nowotworowych. W przypadku bólu opornego na leczenie opioidami, podanie deksmedetomidyny dokanałowo w formie adjuwantu może skutecznie zredukować ból. Według badań prowadzonych na pacjentach hospicjum, efekt ten jest stosunkowo krótkotrwały. Natomiast obserwowano dodatkowe korzyści w postaci łagodzenia depresji oraz zmniejszenia liczby przypadków delirium wśród pacjentów [37].

Bezpieczeństwo stosowania klonidyny i deksmedetomidyny podczas ciąży i porodu

Stosowanie agonistów α₂ w okresie ciąży i podczas porodu budzi pewne kontrowersje i wymaga dokładnej oceny korzyści i ryzyka. Według klasyfikacji Briggsa zarówno klonidyna, jak i deksmedetomidyna w badaniach na zwierzętach wykazały pewne ryzyko dla

rozwoju płodu. Jako, że ryzyko podczas stosowania u kobiet w ciąży nie zostało jednoznacznie określone, stosowanie tych środków podczas ciąży powinno być ostrożne i dobrze uzasadnione [38].

Badania wykazały, że zarówno klonidyna, jak i deksmedetomidyna przechodzą przez łożysko. Stężenia klonidyny i deksmedetomidyny w osoczu płodowym są zbliżone do stężeń w osoczu matki. Ponadto stężenia w płynie owodniowym mogą być znacznie wyższe niż te w surowicy matki. Nie przeprowadzono dokładnych badań nad bezpieczeństwem tych leków w pierwszym trymestrze ludzkiej ciąży. Badania na szczurach nie wykazały jednoznacznie działania teratogennego ani embriotoksycznego. Tym niemniej, dawki klonidyny trzykrotnie mniejsze od maksymalnej przewidzianej dla ludzi były związane z większą częstością utraty ciąży przez samice szczurów leczone w sposób ciągły przez 2 miesiące przed zapłodnieniem. U szczurów leczonych deksmedetomidyną już w trakcie trwania pierwszego trymestru wykazano znaczny wzrost odsetka utraconych ciąży [3,4].

Klonidyna przenika do mleka matki w niewielkich ilościach i potencjalnie mogłaby wpłynąć na karmione niemowlę. Dawki zawarte w mleku są na ogół na tyle niskie, że mogą powodować jedynie łagodne, niegroźne dla zdrowia dziecka działania niepożądane. Dlatego w klasyfikacji Hale'a klonidyna znajduje się w kategorii L3 (prawdopodobnie bezpieczne), a jej podanie powinno być rozważane tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem dla niemowlęcia [39].

Deksmedetomidyna wg Hale'a klasyfikowana jest do kategorii L2 (bezpieczne). Choć substancja ta również w niewielkich ilościach przenika do mleka, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowlęcia jest określane jako niewielkie. Pomimo względnie niskiego zagrożenia, zaleca się monitorowanie dziecka pod kątem potencjalnej bradykardii lub sedacji, zwłaszcza przy dłuższym stosowaniu przez matkę [39].

W okresie laktacji stosowanie deksmedetomidyny lub klonidyny u szczurzych matek wiązało się ze spowolnieniem przyrostu masy młodych. Embriotoksyczność oraz spowolnienie rozwoju motorycznego było obserwowane u drugiej generacji szczurów leczonych deksmedetomidyną [3,4].

Brak jest dostatecznej liczby badań nad stosowaniem agonistów α₂ podczas porodu. Ze względu na bezpośredni związek między ciśnieniem krwi matki, a dostateczną perfuzją łożyska, nie zaleca się ich stosowania w celach analgetycznych podczas porodu [3,4].

Wg niektórych doniesień, stosowanie deksmedetomidyny jako adjuwantu do klasycznego znieczulenia dokanałowego (bupiwakaina + fentanyl) jest bezpieczne podczas cięcia cesarskiego zarówno dla matki jak i płodu. Przynosi korzyści w postaci działania przeciwbólowego nie powodując przy tym obniżenia punktacji w skali Apgar ani różnic w gazometrii z krwi pępowinowej. Pacjentki ujęte w badaniu otrzymały 0,5 µg/kg deksmedetomidyny w ciągu 10 min po znieczuleniu podpajęczym, a następnie kontynuację wlewu dożylnego deksmedetomidyny w dawce 0,5 µg/kg/h, aż do zamknięcia powłok brzusznych [40].

Podsumowanie

W Polsce klonidyna zarejestrowana jest w postaci tabletek na nadciśnienie, a deksmedetomidyna w postaci roztworu do infuzji, przeznaczonego do sedacji pacjentów na OIT. W innych krajach zastosowanie tych leków jest poszerzone o analgesję proceduralną, premedykację, terapię bólu, łagodzenie zespołów odstawiennych oraz szereg wskazań psychiatrycznych.

Deksmedetomidyna jest lekiem nowszym od klonidyny i bardziej selektywnym w stosunku do receptorów α_2 -adrenergicznych. Cechuje się korzystniejszą farmakokinetyką i łagodniejszym profilem działań niepożądanych.

Obserwowana tendencja wskazuje na coraz częstszy wybór klonidyny i deksmedetomidyny podczas płytkiej i umiarkowanej sedacji. Stosowane samodzielnie nie redukują bólu w 100%, ale mogą być wystarczające przy małoinwazyjnych procedurach.

Leki te nie powodują depresji ośrodka oddechowego i pozwalają zredukować dawki stosowanych opio-

idów, zarówno w formie premedykacji, jak i podane regionalnie lub dokanałowo.

Podczas niektórych procedur, np. gastrokopii lub echokardiografii przezprzełykowej, schematy znieczuleń oparte na propofolu wykazywały się większą skutecznością, szybkością działania i mniejszą liczbą powikłań hemodynamicznych niż schematy wykorzystujące deksmedetomidynę.

Wśród pacjentów leczonych na OIT stosowanie deksmedetomidyny wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia bradykardii niż stosowanie propofolu. Wykazano, że głównym determinantem tego efektu jest wiek pacjenta. Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania deksmedetomidyny u pacjentów poniżej 65 r.ż. i u pacjentów ze zwiększonym napięciem przywspółczulnym.

Najczęstsze działania niepożądane agonistów α_2 to bradykardia i hipotensja. Nie zaleca się ich podawania w okresie ciąży i laktacji, natomiast rozważyć jej zastosowanie podczas porodu, w szczególności drogą cięcia cesarskiego.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego
w Olsztynie

ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

☎ (+48) 882 815 714

✉ pawelradkowski@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Kisiołek M, Goldyn M, Krzych IJ. Wspomaganie farmakologiczne wentylacji mechanicznej. *Anest Ratow.* 2023;17:74-82.
2. Carr A, Ferguson M. What is the evidence to support clonidine as an adjuvant analgesic? *Pract Pain Manag.* 2019;19(5).
3. Clonidine hydrochloride tablet. (online) 2022. Dostępny w internecie: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a842ab83-3531-44dd-a8a8-64dd89e87026>. Dostęp 19.10.2023.
4. Dexmedetomidine. (online) 2023. Dostępny w internecie: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00633>. Dostęp 19.10.2023.
5. Bello M, Oger S, Bedon-Cardet S, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):499-505.
6. Townsend EA, Negus SS, Banks ML. Medications Development for Treatment of Opioid Use Disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(1):a039263. DOI: 10.1101/cshperspect.a039263.
7. Smith CM, Santalucia M, Bunn H, et al. Sublingual Dexmedetomidine for the Treatment of Agitation in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023;21(2):215-21. DOI: 10.9758/cpn.2023.21.2.215.
8. Srour H, Pandya K, Flannery A, et al. Enteral Guanfacine to Treat Severe Anxiety and Agitation Complicating Critical Care After Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22(4):403-6. DOI: 10.1177/1089253218768537.
9. Groom MJ, Cortese S. Current Pharmacological Treatments for ADHD. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;57:19-50. DOI:

- 10.1007/7854_2022_330.
10. Gavino L, Willaredt M, Chiche JD, et al. Les agonistes α -adrénergiques pour l'intensiviste (Alpha-2 adrenoceptor agonists for the intensive care physician). *Rev Med Suisse*. 2023;19(825):872-7. DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.825.872.
 11. Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. (online) 2023. Dostępny w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>. Dostęp 30.09.2023.
 12. Sun H, Frassetto L, Benet LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacol Ther*. 2006;109(1-2):1-11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.05.010.
 13. Koyyalamudi V, Sen S, Patil S, et al. Adjuvant Agents in Regional Anesthesia in the Ambulatory Setting. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(1):6.
 14. Mondardini MC, Amigoni A, Cortellazzi P, et al. Intranasal dexmedetomidine in pediatrics: update of current knowledge. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(12):1334-45. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13820-5.
 15. Bozorgi H, Zamani M, Motaghi E, et al. Dexmedetomidine as an Analgesic Agent with Neuroprotective Properties: Experimental and Clinical Aspects. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2021;35(3):215-25. DOI: 10.1080/15360288.2021.1914280.
 16. Kocabaş R, Ulukaya SO, Cihan EF, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Oxidative Balance in Lung, Liver, and Heart: Rat Sepsis Model. *Genel Tip Dergisi*. 2023;33(1):95-9.
 17. Jannu V, Mane RS, Dhorigol MG, et al. A comparison of oral midazolam and oral dexmedetomidine as premedication in pediatric anesthesia. *Saudi J Anaesth*. 2016;10(4): 390-4. DOI: 10.4103/1658-354X.177333.
 18. Lu Z, Li W, Chen H, et al. Efficacy of a Dexmedetomidine-Remifentanyl Combination Compared with a Midazolam-Remifentanyl Combination for Conscious Sedation During Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography: A Prospective, Randomized, Single-Blinded Preliminary Trial. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1633-40. DOI: 10.1007/s10620-018-5034-3.
 19. Sruthi S, Mandal B, Rohit MK, et al. Dexmedetomidine versus ketofol sedation for outpatient diagnostic transesophageal echocardiography: A randomized controlled study. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(2):143-50. DOI: 10.4103/aca.ACA_171_17.
 20. Eberl S, Preckel B, Bergman JJ, et al. Satisfaction and safety using dexmedetomidine or propofol sedation during endoscopic oesophageal procedures: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(9):631-7. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000438.
 21. He XY, Cao JP, He Q, et al. Dexmedetomidine for the management of awake fiberoptic intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD009798. DOI: 10.1002/14651858.CD009798.pub2.
 22. Singh DR, Nag K, Nagella AB, et al. Efficacy of Dexmedetomidine Infusion for Procedural Comfort and Intraoperative Sedation in Patients Undergoing Surgeries with Subarachnoid Block: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Anesth Essays Res*. 2017;11(2):294-9. DOI: 10.4103/0259-1162.204209.
 23. Liu G, Zhang L, Wang HS, et al. Dexmedetomidine in pediatric unilateral internal inguinal ring ligation. *World J Clin Cases*. 2022;10(21):7376-85. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i21.7376.
 24. Niu JY, Yang N, Tao QY, et al. Effect of Different Administration Routes of Dexmedetomidine on Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Elective Spinal Surgery: A Prospective Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2023;136(6):1075-83. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006464.
 25. Heybati K, Zhou F, Ali S, et al. Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2022;129(4):515-26. DOI: 10.1016/j.bja.2022.06.020.
 26. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(14):1460-8. DOI: 10.1001/jama.2016.2707.
 27. Aikaterini A, Ioannis D, Dimitrios G, et al. Bradycardia Leading to Asystole Following Dexmedetomidine Infusion during Cataract Surgery: Dexmedetomidine-Induced Asystole for Cataract Surgery. *Case Rep Anesthesiol*. 2018;2018:2896032. DOI: 10.1155/2018/2896032.
 28. Al-Mustafa MM, Abu-Halaweh SA, Aloweidi AS, et al. Effect of dexmedetomidine added to spinal bupivacaine for urological procedures. *Saudi Med J*. 2009;30(3):365-70.
 29. Sardar A, Prasad G, Arora MK, et al. Comparison of Efficacy of Oral versus Regional Clonidine for Postoperative Analgesia following Ilioinguinal/iliohypogastric Block in Children: A Prospective, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study. *Anesth Essays Res*. 2017;11(4):892-7. DOI: 10.4103/aer.AER_152_17.
 30. Stachtari C, Stergiouda Z, Koraki E, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to scalp block in patients undergoing elective craniotomy: A prospective randomized controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;227:107669. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.107669.
 31. Gola W, Zając M, Cugowski A. Adiuwanty w blokadach nerwów obwodowych – aktualny stan wiedzy. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2020;325-32.
 32. Srivastava U, Sarkar ME, Kumar A, et al. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18(7):431-6. DOI: 10.4103/0972-5229.136071.
 33. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Deksmetomidyna: Zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów ≤ 65 lat na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). Dostępny w internecie: <https://www.urpl.gov.pl/pl/deksmedetomidyna-zwi%C4%99kszone-ryzyko-zgonu-u-pacjent%C3%B3w-%E2%89%A465-lat-na-oddziale-intensywnej-opieki-0> Dostęp: 14.09.2024.
 34. Khakurel S, Sapkota S, Karki AJ. Analgesic Effect of Caudal Bupivacaine with or without Clonidine in Pediatric Patient. *J Nepal Health Res Counc*. 2019;16(4):428-33.
 35. Shah UJ, Karupiah N, Karapetyan H, et al. Analgesic Efficacy of Adjuvant Medications in the Pediatric Caudal Block for Infraumbilical

- Surgery: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022;14(8):e28582. DOI: 10.7759/cureus.28582.
36. Kumar A, Maitra S, Khanna P, et al. Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences. *Saudi J Anaesth*. 2014;8(1):92-6. doi: 10.4103/1658.
 37. Mupamombe CT, Luczkiewicz D, Kerr C. Dexmedetomidine as an Option for Opioid Refractory Pain in the Hospice Setting. *J Palliat Med*. 2019;22(11):1478-81. doi: 10.1089/jpm.2019.0035.
 38. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Briggs' Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 12th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2021.
 39. Hale TW, Krutsch K. *Hale's Medications and Mother's Milk 2023: A Manual of Lactational Pharmacology*. 21st ed. New York, NY: Springer Publishing; 2023.
 40. Wang C, Liu S, Han C, et al. Effect and placental transfer of dexmedetomidine during caesarean section under epidural anaesthesia. *J Int Med Res*. 2017;45(3):964-72. doi: 10.1177/0300060517698330.