

DEKSMEDETOMIDINO NAUDOJIMAS NEOPERACINĖJE APLINKOJE

Lina Šimonytė², Ilona Razlevičė¹, Laura Lukošienė¹, Andrius Macas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: deksmedetomidinas, anestezija, sedacija, už operacinės ribų.

Santrauka

Lietuvoje daugėjant endoskopinių ir radiologinių tyrimų, didėja sedacijos poreikis. Šioms procedūroms reikalingas saugus, patogus naudoti ir kuo mažiau nepageidaujamo poveikio keliantis medikamentas. Vis svarbesnę vietą šiuolaikinėje sedacijoje užima α_2 adrenoreceptorių agonistas deksmedetomidinas, dar naujas anesteziologo praktikoje, jau patvirtintas naudoti operacijų metu intensyviosios terapijos skyriuose bei vaikų ir suaugusiųjų sedacijai invazinių ir neinvazinių procedūrų metu. Šio darbo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinius tyrimus, susijusius su deksmedetomidino vartojimu ir nustatyti jo vartojimo galimybes neoperacinėje aplinkoje. Kokybinei turinio analizei atrinkta 18 straipsnių iš PubMed, Cochrane, UpToDate, Medline duomenų bazių. Analizės rezultatai parodė, kad būdamas selektyvesnis už klonidiną, šis vaistas sukelia sedaciją, analgeziją ir anksiolizę, bet nesukelia kvėpavimo centro slopinimo ar ypač nepalankių kardiovaskulinių įvykių, todėl gali būti naudojamas ne tik operacinėse ir intensyviosios terapijos skyriuose, bet ir atliekant endoskopines procedūras, radiologinius ir kitus diagnostikos tyrimus.

Įvadas

Gydytojo anesteziologo praktikoje sedacija ir anestezija neoperacinėje tapo kasdienybe. Didėjant radiologinių bei kitų tyrimų paklausai ir prieinamumui, atsirado poreikis jų dalį atlikti taikant sedaciją [1]. Radiologinių ar endoskopinių tyrimų metu vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems klaustrofobija ir kitomis, tyrimo kokybės negalinčiomis užtikrinti, ligomis, sedacija yra būtina, siekiant tinkamai atlikti tyrimą ir pasiekti reikiamų rezultatų. Tokioms procedūroms atlikti reikalingi medikamentai, kurių veikimo pradžia greita, sau-

gūs ir patogūs vartoti, sukelia trumpalaikę sedaciją, nedidelę šalutinio poveikio tikimybę [2].

Deksmedetomidinas – tai sąlyginai naujas medikamentas gydytojo anesteziologo praktikoje, ypač selektyvus α_2 adrenoreceptorių agonistas [3]. Šis vaistas yra apytiksliai 8-10 kartų selektyvesnis už klonidiną, pasižymintį ilgesniu veikimu, todėl patogus vartoti, siekiant išvengti nepageidaujamo poveikio ir norint greito sedacijos nutraukimo [4]. Literatūros duomenimis, deksmedetomidinas yra efektyvus ir saugus medikamentas, tinkamas naudoti intensyviosios terapijos skyriuose, operacinėse bei pacientų sedacijai procedūrų ar tyrimų metu. Šis vaistas gali būti naudojamas atliekant kolonoskopijas, transezofagines echokardiografijas, litotripsijas [3]. Vaikams deksmedetomidinas tinkamas diagnostinių tyrimų neoperacinėje aplinkoje metu [5].

Darbo tikslas – atlikti sisteminę literatūros šaltinių duomenų analizę, siekiant išsiaiškinti deksmedetomidino vartojimo galimybes, riziką, naudą ir žalą neoperacinėje ar intensyviosios terapijos skyrių aplinkoje.

Darbo objektas ir metodai

Literatūros paieška atlikta mokslinėse elektroninėse PubMed, Cochrane, UpToDate, Medline duomenų bazėse. Duomenų analizei pasirinkti straipsniai nuo 2006 iki 2019 metų. Iš viso atrinkta 18 straipsnių, atlikta jų teksto analizė. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti sisteminės jų analizės rezultatai.

Deksmedetomidino veikimas. Deksmedetomidinas veikia su G baltymu susijusius α_2 adrenerginis receptorius, kurių yra 3 potipiai (α_2A , α_2B , α_2C). Visi jie išsidėstę centrinėje, periferinėje bei autonominėje nervų sistemose, vidaus organuose ir kraujagyslėse. Deksmedetomidinas turi didesnę afinitetą α_2A -AR ir α_2C -AR nei klonidinas. Deksmedetomidinas sukelia sedaciją, analgeziją, anksiolizę, tačiau nesukelia kvėpavimo centro slopinimo. Pagrindinis šio vaisto veikimas pasireiškia α_2A adrenoreceptoriams, esantiems mėlynojoje dėmėje (sedacinis po-

veikis) ir nugaros smegenyse (analgezinis poveikis) [3,4].

Farmakokinetika. Vartojamas į veną deksmedetomidinas pasiskirsto greitai, 94 proc. jungiasi su baltymais. Per burną vartojamo deksmedetomidino bioprieinamumas yra žemas dėl greito metabolizmo, tačiau per nosį ir po liežuvio biologinis prieinamumas siekia 84 proc., todėl jis patogus vartoti vaikams premedikacijos tikslais. Deksmetomidino pasiskirstymo pusperiodis yra 6 minutės, o eliminacijos – 2 valandos [6]. Deksmetomidinas metabolizuojamas kepenyse per gliukuronidazės ir citochromo P450 sistemas. Jeigu sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, metabolizmas ir klirensas gali būti sulėtėję. Didžioji dalis šio medikamento (> 90%) išsiskiria nepakitusi su šlapimu ir tik maža dalis – su išmatomis [3,4].

Klinikinis poveikis. Deksmetomidinui veikiant širdyje esančius receptorių, didėja bradikardijos tikimybė (pasireiškia vagomimetinis poveikis), o periferinėse kraujagyslėse esančius receptorių – hipotenzijos tikimybė dėl sukeliama vazodilatacijos, tačiau prieš šį poveikį deksmedetomidinas gali sukelti laikiną hipertenziją. Tai aiškinama deksmedetomidino poveikiu pirmiausiai $\alpha 2B$ adrenoreceptoriams, todėl gali būti stebima trumpalaikė hipertenzija, o vėliau, veikiant $\alpha 2A$ adrenoreceptorius, gali vystytis hipotenzija [3]. Atliktų tyrimų duomenimis, net vartojant dideles deksmedetomidino dozes, kvėpavimo centro slopinimo nebuvo. Trachėjos intubacijos metu deksmedetomidinas padeda išvengti galimos hipertenzijos ir tachikardijos [7]. Veikdamas centrinę nervų sistemą, deksmedetomidinas mažina smegenų kraujotaką bei deguonies poreikį, taip pat buvo pastebėta geresnė išeminio ar trauminio galvos smegenų pažeidimo gydymo baigtis [3]. Drebuly galimai slopinamas veikiant $\alpha 2B$ adrenoreceptorius, esančius skersaruožuose raumenyse, o diurezė skatinama slopinant renino išsiskyrimą bei didinant glomerulų filtracijos greitį. Greta šio pagrindinio poveikio, deksmedetomidinas slopina lygiųjų raumenų susitraukimą bei žarnyno peristaltiką, mažina seilėtekį [4]. Šio vaisto veikimas kitoks, nei benzodiazepinų, jis yra tinkamas naudoti ažiutuotiems, neramiems pacientams, turintiems toleranciją benzodiazepinams [8]. Atlikta nemažai metaanalizių, kuriose įrodyta, jog deksmedetomidinas nesukelia posedacinės ažiutacijos, sujaudinimo, dezorientacijos ar delyro vaikų populiacijoje [5]. Deksmetomidinas sumažina opioidų, benzodiazepinų ir propofolio poreikį anestezijos metu [2].

Deksmetomidinas tiekiamas deksmedetomidino hidrochlorido injekcinėmis formomis 50 mcg/0,5 ml, 100 mcg/ml ar 200 mcg/2ml. Veikimas pasireiškia po 5, o maksimalus poveikis po 15 minučių [4]. Deksmetomidinas gali būti naudojamas kaip adjuvantas centrinės ar periferinės nervų blokados metu [3]. Deksmetomidino antagonistas atipamezolis lengvai panaikina $\alpha 2A$ adrenoreceptorių agonistų

poveikį, slopina analgezinį ir sedacinį deksmedetomidino efektą. Vartojant deksmedetomidiną kartu su kitais anestetikais, sedaciniais medikamentais ar opioidais, sustipėja šių vaistų poveikis. Reikėtų atsargiai skirti su kitais neigiamą chronotropinį poveikį širdžiai ar vazodilatacinį poveikį turinčiais medikamentais [3,4].

Naudojimas suaugusiems pacientams. Jungtinėse Amerikos Valstijose 98 procentai planinių endoskopinių tyrimų atliekami taikant sedaciją [9]. Didėjant šių tyrimų skaičiui Lietuvoje, didžioji dalis tokių procedūrų atliekama taikant sedaciją, taip mažinant paciento nerimą ir baimę bei užtikrinant komfortą procedūros metu. Vis dėlto daugelis medikamentų, tokių kaip propofolis, barbitūratai ir kiti, didina intubacijos bei stacionarizavimo į intensyviosios terapijos skyrių riziką [8]. Įprastinėmis sąlygomis sedacijai naudojamas propofolis, kuris pasižymi greitesne poveikio pradžia, lengvu titravimu bei trumpu veikimo pusperiodžiu, tačiau propofolis pasižymi ir raumenų tonuso mažinimu bei kvėpavimo centro slopinimu, galinčiu sukelti kvėpavimo takų obstrukciją [10]. Įrodyta, jog tai priklauso nuo vartojamos šio medikamento dozės, tad kombinuojant jį kartu su ketaminu, deksmedetomidinu ar opioidais, nepageidaujamo poveikio pavyksta išvengti arba jį sumažinti [3]. Įrodyta, jog deksmedetomidinas gali būti sėkmingai vartojamas trumpalaikių procedūrų bei tyrimų metu, skiriant jį vieną ar kartu su propofoliu. Gastrointestinalinių endoskopijų metu ši kombinacija sutrumpina atsibudimo laiką po procedūros [10].

Deksmetomidinas pasižymi ir šalutiniu poveikiu. Yra duomenų, jog deksmedetomidinas kartu su propofoliu gastrointestinalinių endoskopinių procedūrų metu sukelia bradikardiją ir hipotenziją dažniau, nei propofolis kartu su ketaminu ar sufentaniliu, taip pat šioms būklėms koreguoti dažniau prireikia atropino ir efedrino [9]. Tokie nepageidaujami įvykiai dažniau pasireiškia pacientams, kurie vartoja β agonistus, digoksiną ar yra hipovolemiški [11]. Kita sritis – radiologiniai tyrimai. Magnetinio rezonanso tomografija (toliau – MRT) ar tyrimai, kurių metu vartojami radioaktyvūs izotopai, pasižymi maža erdve, dideliu garsu, ypač MRT atlikimo metu, dėl to klaustrofobija sergantiems pacientams gali išprovokuoti panikos atakas. Pagrindinis tikslas – sumažinti paciento nerimą bei užtikrinti, jog tyrimas bus atliktas kokybiškai. Dažniausiai šiems atvejams naudojamas propofolis, deksmedetomidinas ar midazolamas, arba šių medikamentų kombinacija. Vis dėlto, palyginus propofolio ir deksmedetomidino sedaciją, pastebėta, kad skiriant pastarąjį vaistą, anksiolizei pasiekti reikia ilgesnio laiko [14]. Rekomenduojama dozė vyresnio amžiaus pacientams yra 0,5 mcg/kg infuzija per 10 min. [16]. Endoskopinėms procedūroms bei radiologiniams tyrimams rekomenduojama 1 mcg/kg ir palaikomoji 0,2 mcg/kg dozė, veikimas prasideda mažiau nei po 5 min,

o didžiausias poveikis pasireiškia per 15 minučių [3,14,16].

Naudojimas vaikams. Dėl didelio judrumo ir baimės, vaikams taikoma sedacija, norint atlikti įvairius radiologinius tyrimus. Šis metodas pagelbėja pacientams, sergantiems autizmu ar turintiems hiperaktyvumo sutrikimą [6]. Dėl įvairių patologijų vaikams vis dažniau atliekama magnetinio rezonanso tomografija, kuri neturi radiacijos ir yra pakankamai saugi, o taip pat daugybė kitų radiologinių diagnostinių tyrimų [5, 12]. Dėl ypač ilgos tyrimo trukmės, vaikai turi būti seduojami, siekiant išvengti judesio sukeltų artefaktų [12]. Idealus medikamentas vaikų sedacijai turėtų minimaliai veikti kardiovaskulinę ir kvėpavimo sistemos funkcijas bei garantuoti gerą tyrimo rezultatą [6]. Tam gali būti naudojamas propofolis, kurio greita veikimo pradžia, tačiau naudojimas rizikingas dėl dažno šalutinio poveikio, tokio kaip kvėpavimo slopinimas, hipotenzija ar bradikardija [12]. Alternatyva propofoliui gali būti deksmedetomidinas [5]. Studijos rodo, kad deksmedetomidinas ir propofolis mažina delyro riziką, o kombinuojamas su midazolamu, deksmedetomidinas gali pakeisti propofolį radiologinių tyrimų metu. Atliktos metaanalizės rodo, jog deksmedetomidinas sukelia tokią pat sedaciją, kaip ir propofolis. Centruose, kur propofolio vartojimas ribojamas, ar pacientas alergiškas, deksmedetomidinas gali būti puiki alternatyva, priešingai nei propofolis, nesukelianti kvėpavimo takų kolapso, todėl tinkama naudoti neintubuotiems pacientams [6]. Šis vaistas gali būti sėkmingai naudojamas vaikams, sergantiems miego apnėja [12]. Skiriant deksmedetomidiną premedikacijai, sumažėja sevoflurano poreikis bei laikas iki ekstubacijos [13]. Naudojamas vaikams radiologinių tyrimų metu, deksmedetomidinas mažina ažitacijos po sevoflurano naudojimo riziką [15]. Nepaisant gero ir reikiamo efekto, naudojant deksmedetomidiną, ilgesnis atsigavimo laikas, lyginant su propofoliu [12]. Kaip ir suaugusiems pacientams, naudojant deksmedetomidiną vaikams, gali pasireikšti laikinos hipertenzijos epizodai su vėliau stebima hipotenzija bei bradikardija, tačiau vaikų populiacijoje šios būklės dažniausiai praeina savaime ir retai prireikia medikamentinio gydymo [6]. JAV praktikoje naudojama 1 mcg/kg deksmedetomidino dozė per 10 min, kombinuojant kartu su 0,1 mg/kg midazolamo doze, vėliau skiriama 1 mcg/kg/val deksmedetomidino palaikomoji dozė [5]. S. McMorro su bendraautoriais pastebėjo, kad mažesnės deksmedetomidino dozės vaikams, iki 2 mcg/kg boliusu per 10 min, vėliau palaikomoji 1 mcg/kg/val dozė, radiologinių tyrimų metu pasirodė nepakankamos atlikti ilgesnius tyrimus dėl poreikio stabdyti tyrimą bei skirti papildomai midazolamo, propofolio ar didinti deksmedetomidino. Autoriai siūlo skirti didelę pradinę dozę 3 µg/kg per 10 min, vėliau mažinant iki 2 µg/kg per valandą. Literatūroje aprašoma, kad net įvykus atsitiktiniam deksmedetomidino

perdozavimui, kvėpavimas nėra slopinamas [17]. Kitame tyrime K.Mason su kolegomis ištyrė 747 vaikus MRT tyrimo metu, kurie buvo seduojami didele deksmedetomidino doze ir pastebėjo, kad skiriant dideles dozes, pasiekama tinkama sedacija, o įvykę kardiovaskulinės sistemos pokyčiai svyruoja 20 proc. ribose, lyginant su pradiniu dydžiu ir nesukelia neigiamų padarinių [18].

Išvados

Vis didesnę svarbą anesteziologo-reanimatologo kasdienybėje užima darbas neoperacinėje aplinkoje ar intensyviosios terapijos skyriuose. Siekiant suteikti maksimalų komfortą suaugusiems ir vaikams radiologinių ar kitų diagnostinių tyrimų metu, svarbu pasiekti tinkamą sedaciją, nesukeliant pavojaus paciento saugumui ar gyvybei. Dažniausiai naudojamas propofolis pasižymi kvėpavimo slopinimu, kuris neintubuotiems pacientams gali sukelti didelę riziką. Alternatyva propofoliui gali būti deksmedetomidinas, kuris sukelia panašią sedaciją, tačiau neslopina kvėpavimo centro, nesukelia kvėpavimo takų kolapso, yra saugus ir patogus naudoti vaikams ir suaugusiems.

Literatūra

1. Stremaitytė V., Dobrovolskytė U., Rimaitis M., Bilskienė D. Sedacija ir anestezija neoperacinėje aplinkoje: iššūkiai ir rekomendacijos. *Visuomenės sveikata*, 2019;29(3): 74-78. <https://doi.org/10.5200/sm-hs.2019.040>
2. Silva-Jr J, Katayama HT, Nogueira FAM, Moura TB, Alves TL, de Oliveira B, W. Comparison of dexmedetomidine and benzodiazepine for intraoperative sedation in elderly patients: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44(3):319. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100120>
3. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2014;8(10):GE01-GE4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9624.4946>
4. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesthesia, essays and researches* 2011;5(2):128-33. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.94750>
5. Tang Y, Meng J, Zhang X, Li J, Zhou Q. Comparison of dexmedetomidine with propofol as sedatives for pediatric patients undergoing magnetic resonance imaging: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Experimental and therapeutic medicine* 2019;18(3):1775-1785. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7751>
6. Ahmed SS, Unland T, Slaven JE, Nitu ME. High dose dexmedetomidine: effective as a sole agent sedation for children undergoing MRI. *International journal of pediatrics* 2015;2015:397372. <https://doi.org/10.1155/2015/397372>

7. Zhan-Ying G, Chang-Ming W, Shuai T, Lin-Lin T, Yu-Feng H. Comparison of effects of different doses dexmedetomidine on inhibiting tracheal intubation-evoked haemodynamic response in the elderly patients. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2015;9(9):UC10-UC13.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14624.6455>
8. Calver L, Isbister GK. Dexmedetomidine in the emergency department: assessing safety and effectiveness in difficult-to-sedate acute behavioural disturbance. *Emerg Med J* 2012;29(11):915.
<https://doi.org/10.1136/emmermed-2011-200849>
9. Yin S, Hong J, Sha T, Chen Z, Guo Y, Li C, et al. Efficacy and tolerability of sufentanil, dexmedetomidine, or ketamine added to propofol-based sedation for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Ther* 2019;41(9):1864-1877.e0.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.06.011>
10. Abdelgalel EF. Dexmedetomidine added to propofol for drug-induced sleep endoscopy in adult patients with obstructive sleep apnea: randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2018;34(4):151-157.
<https://doi.org/10.1016/j.egja.2018.09.001>
11. Jones GM, Murphy CV, Gerlach AT, et al. High-dose dexmedetomidine for sedation in the intensive care unit: an evaluation of clinical efficacy and safety. *Ann Pharmacother* 2011;45:740e747.
<https://doi.org/10.1345/aph.1P726>
12. Fang H, Yang L, Wang X, Zhu H. Clinical efficacy of dexmedetomidine versus propofol in children undergoing magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015;8(8):11881-11889.
13. Di M, Yang Z, Qi D, et al. Intravenous dexmedetomidine pre-medication reduces the required minimum alveolar concentration of sevoflurane for smooth tracheal extubation in anesthetized children: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):9.
<https://doi.org/10.1186/s12871-018-0469-9>
14. Loh P, Ariffin MA, Rai V, Lai L, Chan L, Ramli N. Comparing the efficacy and safety between propofol and dexmedetomidine for sedation in claustrophobic adults undergoing magnetic resonance imaging (PADAM trial). *J Clin Anesth* 2016;34:216-222.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.03.074>
15. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Pediatric Anesthesia* 2006;16(7):748-753.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.01845.x>
16. Scott-Warren VL, Sebastian J. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anaesthesia. *BJA Ed* 2016;16(7):242-246.
<https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv047>
17. McMorrow SP, Abramo TJ. Dexmedetomidine sedation: uses in pediatric procedural sedation outside the operating room. *Pediatr Emerg Care* 2012;28(3):292-296.
<https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182495e1b>
18. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, Robson CD, Carrier M, Hickey PR, Dinardo JA. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:403-411.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02468.x>

USAGE OF DEXMEDETOMIDINE OUTSIDE OPERATING ROOM

L. Šimonytė, I. Razlevičė, L. Lukošienė, A. Macas

Keywords: dexmedetomidine, anesthesia, sedation, nonoperating room.

Summary

As the number of diagnostic procedures is increasing, some of them has to be performed under sedation or anesthesia. It requires a fast-acting medication, minimizing the risk of adverse effects. An example of this medication is dexmedetomidine, which, being particularly selective for α_2 -adrenoreceptor agonist, does not inhibit the respiratory center and is useful in paediatrics and adults practice.

The aim of this study is to review literature and determine pros and cons of dexmedetomidine using in nonoperating room.

Literature review performed in scientific PubMed, Cochrane, UpToDate, Medline databases from 2006 till 2019. A total of 18 articles were analyzed. This review article presents the pediatric and adult studies that have been published thus far regarding dexmedetomidine use for procedural sedation.

Analysis of dexmedetomidine using did not show any respiratory depression. The most commonly reported adverse reactions were hypotension and bradycardia, however, most children and adults experienced no adverse effects during the dexmedetomidine infusion.

Complementary medications such as midazolam or propofol are often administered to prevent unpredictable wake-up during diagnostic procedures.

Correspondence to: ilonos_pastas@yahoo.com

Gauta 2020-02-20