

# Zastosowanie deksmedetomidyny na oddziale intensywnej terapii dorosłych

## Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit

Maria Wujtewicz<sup>1</sup>, Dariusz Maciejewski<sup>2,3</sup>, Hanna Misiołek<sup>4</sup>, Anna Fijałkowska<sup>5</sup>, Tomasz Gaszyński<sup>6</sup>,  
Piotr Knapik<sup>7</sup>, Romuald Lango<sup>8</sup>

<sup>1</sup>*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

<sup>2</sup>*Katedra Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego Wydziału Nauk o Zdrowiu  
Akademii Techniczno-Humanistycznej w Bielsku-Białej*

<sup>3</sup>*Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku-Białej*

<sup>4</sup>*Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

<sup>5</sup>*Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki Medycznej  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie*

<sup>6</sup>*Zakład Medycyny Ratunkowej i Medycyny Katastrof Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

<sup>7</sup>*Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

<sup>8</sup>*Zakład Kardioanestezjologii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

### Abstract

Sedation and analgesia, which are universally used in intensive care units (ICUs), provide patients with comfort and safety. The current trends aim at light sedation; the objective is to ensure the minimal sedation level for improving patients' autonomy and enabling the professional staff to assess the patients' neurological status and cognitive functions. Reports in the literature have indicated that a sedative or an entire sedation procedure can affect cognitive processes, the duration of mechanical ventilation and treatment outcomes in critically ill patients. At present, special attention is given to post-sedation delirium. Although sedatives differ in their uptake points, which can influence the quality of sedation, their common characteristic is substantial impairment of cognitive functions, memory and respiration. Alpha 2-adrenergic receptor agonists, which comprise a novel group of agents, are used frequently for sedation. One of these medications is dexmedetomidine, which is designed to sedate adult ICU patients who exhibit a score  $\geq -3$  according to the Richmond Agitation-Sedation Scale. Recent studies comparing the use of dexmedetomidine and the other sedative agents that are most commonly administered in ICUs demonstrated that the former largely fulfils the expectations of intensivists.

**Key words:** critical care, adults; critical care, sedation; alpha-2 agonists, dexmedetomidine

**Słowa kluczowe:** intensywne terapię, dorośli; intensywne terapię, sedacja; agoniści receptora  $\alpha$ -2, deksmedetomidyna

Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom XLV, nr 4, 253–260

Należy cytować anglojęzyczną wersję artykułu:

Wujtewicz M, Maciejewski D, Misiołek H, et al.: Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit. Anaesthesiol Intensive Ther 2013; 45: 235–240.

Na oddziale intensywnej terapii (OIT) sedacja stanowi jedną z podstawowych procedur terapeutycznych. Wykazano, że 42% chorych w czasie pobytu na OIT otrzymuje leki sedatywne, przy czym u tych, u których stosowana jest wentylacja mechaniczna, odsetek ten zwiększa się do 85% [1]. Sedacja chorych, którzy poddani są sztucznej wentylacji, oprócz ogólnego celu, jakim jest ograniczenie ich świadomości, musi zapewniać tolerancję rurki intubacyjnej lub tracheotomijnej oraz akceptację danego trybu wentylacji, niezbędnego dla leczenia wentylacyjnego lub wentylacji płuc [2].

W 2012 roku pojawił się termin „wentylacja skierowana na osiągnięcie celu” (GDMV, *goal directed mechanical ventilation*) [3, 4]. Jednym z jej podstawowych zadań jest konieczność zachowania spontanicznej aktywności ośrodka oddechowego [5, 6]. Niezbędne do tego jest zapewnienie takich warunków, jak odpowiedni poziom uspokojenia, analgezyja, akceptacja przez chorego procedur wentylacyjnych, co osiąga się dzięki zastosowaniu procedury określanej jako sedacja lub sedoanalgezyja [2, 7]. Wentylacja skierowana na osiągnięcie celu zakłada też konieczność zabiegów rekrutacyjnych, kilkukrotnego w ciągu doby ustalania wartości PEEP (*positive end-expiratory pressure*), pomiarów wskaźników biomechanicznych, zmiany ułożenia chorego, łącznie z zastosowaniem pozycji odwróconej (*prone position*) oraz intensywnej fizjoterapii (masaż, drenaż ułożeniowy, elektrostymulacja mięśni). W związku z tym niezwykle ważnym elementem sedacji jest dołączenie do leków sedacyjnych analgetyków. Pozwala to na unikanie tak zwanego bólu proceduralnego, związanego także z przymusowym ułożeniem różnych części ciała [2, 8, 9]. Jednocześnie wpływ stosowanych środków na ośrodkowy układ nerwowy oraz czynność mięśni oddechowych musi być ograniczony do pożądanego i najlepiej mierzalnego poziomu, stąd przytoczony powyżej termin sedoanalgezyja. Pozwala ona na modulowanie ograniczenia świadomości i reakcji bólowych przy planowaniu zakończenia wentylacji mechanicznej na podstawie skal i protokołów sedacji oraz systemów aparaturowych [2, 4, 10].

Tak nakreślone powyżej zadania stawia się na progu drugiej dekady XXI wieku nowoczesnej sedacji, rozumianej jako tak zwana kooperacyjna sedacja (*cooperative sedation*), czyli sedacja lekka, dostosowana do różnych specyficznych elementów leczenia na OIT [11]. Doniesienia z różnych ośrodków intensywnej terapii wskazują jednak zarówno na brak jednego leku lub uznanej sekwencji leków spełniających powyższe oczekiwania, jak i względnej skuteczności powszechnie stosowanej polipragmazji.

Franck i wsp. [12] podkreślają, że 47% chorych poddawanych wentylacji mechanicznej zgłasza zaburzenia snu podczas pobytu na OIT, które u 43% chorych utrzymują się długi czas po zakończeniu leczenia szpitalnego.

W piśmiennictwie z ostatnich lat szczególnym problemem, któremu poświęca się wiele uwagi, jest splątanie (*delirium*) występujące po sedacji, będące istotnym elementem powikłań wynikających z zaburzeń snu w przebiegu leczenia na OIT oraz samej sedacji. *Delirium*, którego początki mogą się pojawić w okresie spływania sedacji i po jej zakończeniu, ma cechy zespołu majaczeniowego. Zachowanie orientacji autopsychicznej jest mylącym objawem, pod którym kryją się głębokie zaburzenia allopsychiczne — omamy wzrokowe, słuchowe, dotykowe z towarzyszącym tym doznaniem lękiem i sygnalizowanymi zaburzeniami snu. Pokrycie tego okresu niepamięcią jest pozytywnym rozwiązaniem dla chorego, jednak z punktu widzenia strategii leczenia, wystąpienie *delirium* nie jest jednak obojętne i wykazano, że ma ono bezpośredni wpływ na zwiększenie śmiertelności chorych leczonych na OIT [7, 13–15]. Wydawało się, że rozwiązaniem powyższego problemu może być okresowe przerywanie sedacji w celu zmniejszenia jej niekorzystnych następstw, dzięki skróceniu czasu wentylacji mechanicznej i leczenia na OIT. Wynik dużego, dobrze opracowanego badania o akronimie SLEAP Investigators nie wykazał jednak oczekiwanych korzyści z takiego postępowania [16]. Nadal trwają więc poszukiwania odpowiednich narzędzi pomiarowych dla utrzymywania właściwej głębokości sedacji. Niestety, żadna z powszechnie stosowanych skal oceny sedacji używanych w opracowanych protokołach postępowania sedacyjnego nie zapobiega w sposób pewny osiągnięciu zbyt głębokiej lub zbyt płytkiej sedacji [2, 11]. Również instrumentalne próby zapobiegania nieadekwatnej sedacji nie przyniosły zadowalających rezultatów [17, 18]. Pewne nadzieje może budzić szersze stosowanie entropii, w której skojarzenie sygnału EEG z elektromiografią wykazuje dobrą korelację ze stanem klinicznym chorego, głębokością sedacji i reakcją na ból [19].

Obok optymalizacji protokołu sedacji, innym kierunkiem badań jest poszukiwanie nowych leków lub ich sekwencji, które pozwolą na spełnienie założeń lekkiej sedacji, użytecznej dla potrzeb chorych na OIT.

Przeprowadzona przez Wunscha i wsp. [20] retrospektywna ocena sedacji prowadzonej na 174 amerykańskich OIT u ponad 109 tysięcy chorych wentylowanych mechanicznie w okresie 8 lat (2001–2007) wykazała wyraźną tendencję wzrostową w zużyciu leków sedatywnych. Większość chorych otrzymywała propofol (82,2%), podczas gdy midazolam tylko 31,1%, a deksmedetomidynę 4%. Jej zastosowanie było największe u chorych po operacjach serca (11,7%). Tak częste stosowanie propofolu i midazolamu wiąże się ze względnym bezpieczeństwem stosowania tych leków, choć niemal każdorazowo sedacja z ich użyciem wymaga uzupełnienia innymi preparatami, co wpływa na obraz kliniczny, występowanie powikłań i koszt procedury [2, 9, 20]. Nawet

zastosowanie wlewów ultrakrótkodziałających opioidów (remifentanyl) nie zmienia opisanej sytuacji, szczególnie w przypadku sedacji trwającej powyżej 4 dni [21].

Środki sedatywne różnią się od siebie punktami uchwytu, co może rzutować na jakość sedacji. Większość dożylnych środków uspokajających i nasennych działa poprzez nasilenie uwalniania hamującego neuroprzebieżnika — kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego oraz poprzez hamowanie aktywności neuronalnej tworzącego siatkowatego (barbiturany, propofol, benzodiazepiny). Wspólną cechą tych środków jest szybki efekt nasenny, znaczne upośledzenie funkcji poznawczych i pamięci oraz supresja oddychania.

Nową grupą środków, stosowanych coraz częściej w sedacji, są agonści receptorów  $\alpha$ -2 adrenergicznych. Obecność receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych i ich rozmieszczenie w poszczególnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu i odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy ustroju. Chociaż występują one całym mózgowiu, poszczególne ich podtypy są charakterystyczne dla konkretnych regionów: 2A — dla kory mózgu, miejsca sinawego i hipokampa, 2B — jądra wzgórza wzrokowego, 2C — dla kory mózgu, ciała prążkowanego i hipokampa [22]. Wszystkie odgrywają ważną rolę w regulacji uwalniania dopaminy i noradrenaliny, a wobec zróżnicowanego ich umiejscowienia, oddziałują na liczne i ważne procesy fizjologiczne.

Wśród leków pobudzających receptory  $\alpha$ -2 najszersze zastosowanie znalazły pochodne imidazoliny, a wśród nich klonidyna, będąca w Europie najpopularniejszym lekiem z tej grupy, oraz deksmedetomidyna, prawoskrętny izomer medetomidyny, której selektywność w stosunku do receptorów  $\alpha$ -2 adrenergicznych jest ośmiokrotnie większa niż klonidyny [23, 24]. W odróżnieniu od klasycznych środków sedatywnych, wywołujących stan pewnego „przymglenia” świadomości, agonści receptorów  $\alpha$ -2 adrenergicznych zmniejszają aktywność współczulną i poziom pobudliwości, powodując stan przypominający fazę non-REM fizjologicznego snu, nie zaburzając jednocześnie funkcji poznawczych [25]. Ze względu na zupełnie inny punkt uchwytu i mechanizm działania tych środków, powodują one całkowicie odmienną jakość sedacji, którą wywołują poprzez hamowanie aktywności noradrenergicznej sieci neuronalnej drogą pobudzenia receptorów  $\alpha$ -2A w miejscu sinawym. Zmniejszenie stężenia noradrenaliny jest odpowiedzialne za podstawowe uboczne działania deksmedetomidyny — spadek ciśnienia tętniczego i bradykardię, a czasami zmniejszenie rzutu serca. Działanie antynocyceptywne, agonści receptorów  $\alpha$ -2 adrenergicznych wywierają zarówno na poziomie rdzeniowym, jak i ponadrdzeniowym [26, 27]. Głównym miejscem działania przeciwbólowego są rogi tylne rdzenia kręgowego, gdzie ma miejsce modulacja impul-

sów bólowych za pośrednictwem noradrenergicznej drogi opuszkowo-rdzeniowej. Ponadto sugerowany jest udział mechanizmów polegających na hamowaniu przewodzenia bólu w obwodowych nerwach czuciowych [26, 28].

Deksmetomidyna, obecna na polskim rynku, jest przeznaczona do sedacji dorosłych chorych na OIT, nie głębszej niż  $-3$  w skali RASS (*Richmond Agitation Scale*). Przeprowadzone ostatnio badania porównujące sedację z użyciem deksmedetomidyny z najczęściej stosowanymi sposobami sedacji na OIT spełniają znaczną część oczekiwań lekarzy intensywnej terapii, związanych z miejscem jej działania w ośrodkowym układzie nerwowym. Wynik badania o akronimie SEDCOM, w którym porównuje się przedłużoną sedację deksmedetomidyną i midazolamem pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa, wykazał dla deksmedetomidyny znamienne krótszy czas potrzebny do zakończenia intubacji tchawicy (3,7 v. 5,6 dnia,  $p = 0,01$ ), przy czym czas leczenia na OIT nie różnił się znamienne (5,9 v. 7,6 dnia;  $p = 0,24$ ). Osiąganie poziomu sedacji zgodnie z założeniami protokołu pozwalającego na leczenie wentylacyjne, było zbliżone w przypadku obu preparatów. Splątanie występowało natomiast znamienne częściej, gdy stosowano midazolam (odpowiednio 76,6% v. 54%,  $p < 0,001$ ). Deksmetomidyna wywoływała jednak niekorzystny wpływ na układ krążenia w postaci bradykardii u 18,9% poddanych sedacji [29]. Bradykardia jest najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym deksmedetomidyny. Ten sam mechanizm, który powoduje bradykardię, w pewnych sytuacjach klinicznych może mieć znaczenie terapeutyczne. W niedawno opublikowanym doniesieniu badacze brazylijscy opisali serię przypadków nadkomorowych tachyarytmii u dzieci i młodzieży, gdzie najskuteczniejszym postępowaniem było zastosowanie deksmedetomidyny [30].

Zastosowanie lorazepamu w badaniu o akronimie MENDS wykazało zdecydowanie większe zagrożenie zbyt głęboką sedacją w porównaniu z deksmedetomidyną (33% v. 15%) [31]. Jako bardzo istotne należy uznać wyniki prezentowane przez Jakoba i wsp. [32], którzy w związku z rejestracją deksmedetomidyny do dłuższego podawania, ocenili jej przydatność w dłuższej sedacji w stosunku do midazolamu (badanie o akronimie MIDEX) i propofolu (badanie o akronimie PRODEX). W badaniu MIDEX wzięły udział 44 ośrodki europejskie, natomiast w PRODEX — 31. Nie wykazano wyższości deksmedetomidyny w uzyskiwaniu lekkiej i umiarkowanej sedacji ocenianej w skali RASS od 0 do  $-3$ . Czas trwania wentylacji mechanicznej był istotnie krótszy przy stosowaniu deksmedetomidyny niż midazolamu (123 v. 164 godziny;  $p = 0,03$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w tym zakresie przy porównaniu deksmedetomidyny z propofolem (97 v. 118 godzin;  $p = 0,24$ ). Chorzy poddani sedacji deksmedetomidyną byli bardziej reaktywni i lepiej współpracowali z personelem pielęgniarskim ocenia-

jącym podczas przerwy sedacyjnej stopień nasilenia bólu przy użyciu skali VAS, co zaobserwowano w porównaniu zarówno z midazolamem, jak i do propofolem. W badaniu MIDEX obserwowano istotnie większą częstość występowania bradykardii ( $p < 0,001$ ) i hipotonii ( $p = 0,007$ ) u chorych otrzymujących deksmedetomidynę, natomiast w badaniu PRODEX częstość incydentów bradykardii i hipotonii była porównywalna pomiędzy ocenianymi grupami. Pobudzenie, niepokój, delirium częściej występowały u chorych otrzymujących propofol niż deksmedetomidynę ( $p = 0,008$ ), częstość występowania tych niepożądanych zdarzeń była natomiast porównywalna pomiędzy grupami chorych, u których stosowano midazolam lub deksmedetomidynę. Czas pobytu na OIT i w szpitalu oraz śmiertelność nie różniły się pomiędzy grupami.

Należy również zwrócić uwagę na znaczną przydatność  $\alpha$ -2 agonistów, głównie klonidyny i deksmedetomidyny, w uzyskaniu koniecznego uspokojenia i możliwości stosowania wentylacji mechanicznej płuc u osób uzależnionych od alkoholu, szczególnie w przypadkach długotrwałej wentylacji. Autorzy amerykańscy i włoscy opisali serię przypadków skutecznego zastosowania deksmedetomidyny w grupie chorych na OIT z zespołem odstawienia alkoholu, w którym dochodzi do nasilenia neurotransmisji noradrenergicznej i wystąpienia takich objawów, jak niepokój, pobudzenie, hipertensja, tachykardia, drżenia mięśniowe [33, 34]. Pojawiły się również w ostatnim okresie pozytywne oceny zastosowania deksmedetomidyny podczas wentylacji oscylacyjnej, gdzie jeszcze niedawno sugerowano bezwzględna konieczność stosowania blokady nerwowo-mięśniowej ze wszystkimi jej konsekwencjami [35].

Korzystne efekty terapeutyczne deksmedetomidyny w odniesieniu do układu nerwowego wynikać mogą zarówno z jej działania systemowego, jak i miejscowego. W modelu urazowego uszkodzenia mózgu stwierdzono miejscowe neuroprotektoryjne oddziaływania tego środka, między innymi w obszarze hipokampa. Efekt ten jest znamienne silniejszy niż podczas stosowania umiarkowanej hipotermii [36]. Kliniczna wartość deksmedetomidyny wynika głównie z jej właściwości sympatykolytycznych, sedacyjnych i analgetycznych. Lepiej niż benzodiazepiny znosi ona pobudzenie u chorych leczonych na oddziałach neurologicznych, którzy nie wymagają intubacji dotchawiczej [37]. Jest też skuteczna w opanowywaniu drgawek u chorych z przewlekłą chorobą nerek i encefalopatią mocznicową [38]. Rutkowska i wsp. [39], porównując sedację z użyciem deksmedetomidyny lub midazolamu u chorych ze skrajną niedomogą nerek, stwierdzili, że w grupie, w której stosowano deksmedetomidynę, czas osiągnięcia sedacji był ponad dwukrotnie dłuższy niż w grupie, w której stosowano midazolam (21,0 v. 10,3 min). Należy jednak zauważyć, że podczas podawania dawki wysycającej deksmedetomidyną, sedacja występowała płynniej.

Czas od zatrzymania wlewu dożylnego badanego leku do osiągnięcia stanu świadomości odpowiadającemu 2 stopniowi w skali Ramsaya był w tym badaniu istotnie dłuższy po zastosowaniu midazolamu. Zjawisko to tłumaczy krótszy czas połowicznego rozpadu deksmedetomidyny u chorych z niewydolnością nerek, co można wyjaśnić zmniejszonym wiązaniem się deksmedetomidyny z białkami osocza i tym samym łatwiejszą jej dostępnością dla enzymów wątrobowych, odpowiedzialnych za metabolizm leku [40].

Unikalną, w porównaniu z innymi środkami sedatywnymi, cechą deksmedetomidyny jest brak zdolności hamowania centralnego napędu oddechowego [41]. Ośrodkowe mechanizmy kontrolujące oddychanie nie są całkowicie poznane, istnieją jednak pewne dowody na to, że  $\alpha$ -2 agonści odgrywają znaczącą rolę w modulowaniu czynności oddechowej [42, 43].

Z przeglądu najnowszego piśmiennictwa dotyczącego stosowania deksmedetomidyny wynika, że zagadnieniem sedacji chorych z nużliwością mięśni (MG, *myasthenia gravis*) poświęca się niewiele uwagi. W zbiorach bazy PubMed znaleziono jedno doniesienie, o charakterze opisu przypadku, wskazujące na użyteczność stosowania deksmedetomidyny w tej chorobie. Autorzy opisują dwukrotne zastosowanie deksmedetomidyny u tej samej chorej, oba na sali operacyjnej. Pierwszy raz środka tego użyto do nagłego cięcia cesarskiego w 28. tygodniu ciąży u chorej z objawami gestozy. Pośpiech nakazywał wykonanie znieczulenia ogólnego, w czasie którego, niestety, zastosowano wekuronium, czego skutkiem był pobyt chorej na OIT, przedłużone utrzymywanie się blokady nerwowo-mięśniowej i przedłużona wentylacja mechaniczna. Zastosowanie deksmedetomidyny pozwoliło jednak na wyjątkowy wymiar sedacji z zachowaniem świadomości i dobrą tolerancją rurki intubacyjnej oraz umożliwiło wczesną ekstubację. Drugą interwencją u tej samej chorej była planowa operacja usunięcia grasicy, tym razem bez zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych. Ekstubacji dokonano bezpośrednio po operacji. Chociaż autorzy zgodnie przyznają, że deksmedetomidyna jest lekiem z wyboru do sedacji chorych z MG, to konieczne są dalsze badania [44]. W Polsce jednak, jak wcześniej nadmieniono, deksmedetomidyna zgodnie z rejestracją nie może być stosowana poza OIT.

Dla chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym szczególnie istotne jest sympatykolytyczne działanie deksmedetomidyny. Zmniejszenie częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego i uwalniania endogennych katecholamin korzystnie wpływa na bilans tlenowy serca i stabilność hemodynamiczną. Jednocześnie pobudzenie postsynaptycznych receptorów  $\alpha$ -2 w mięśniówce naczyń krwionośnych pozwala zrównoważyć efekt naczyniorozszerzający, wynikający ze zmniejszenia uwalniania noradrenaliny [45]. Ważną zaletą deksmedetomidyny w tej grupie chorych, w porów-

naniu z propofolem lub midazolamem, jest możliwość łatwego wybudzenia chorego w odpowiedzi na stymulację dotykową lub głosową, co pozwala na wcześniejszą ocenę stanu neurologicznego, w celu rozpoznania ewentualnych powikłań neurologicznych i wczesnego rozpoczęcia ich leczenia. Dodatkową korzyścią może być działanie antyarytmiczne deksmedetomidyny. Środek ten w dawce  $0,7 (\pm 0,3) \mu\text{g kg}^{-1}$  okazał się skuteczny w 96% przypadków leczenia napadowego częstoskurczu nadkomorowego, znacznie przewyższając skutecznością adenozyne [46].

Opublikowana w ubiegłym roku metaanaliza poświęcona zastosowaniu deksmedetomidyny do sedacji po operacji serca wykazała mniejszą częstość występowania delirium, krótszy czas wentylacji mechanicznej, mniejszą częstość występowania tachykardii i hiperglikemii; częściej natomiast obserwowano bradykardię. Analiza nie wykazała różnicy w zakresie czasu hospitalizacji, czasu trwania leczenia na OIT, stosowanych dawek opioidów, a także śmiertelności pooperacyjnej [47].

Obserwacje kliniczne, dotyczące braku skutecznej sedacji czy nadmierne wyrażonej hipotensji po podaży deksmedetomidyny u chorych po operacji przeszłowania aortalno-wieńcowego, zainspirowały tureckich badaczy do poszukiwania ewentualnego związku pomiędzy efektem klinicznym leku a genetyczną zmiennością receptora  $\alpha$ -2 adrenergicznego. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że osoby posiadający allel G genu kodującego receptor  $\alpha$ -2A są bardziej odporne na sedatywne działanie deksmedetomidyny [48].

Po operacji serca pooperacyjny zespół majaczeniowy występuje częściej niż po innych operacjach, u chorych w podobnym wieku. Biorąc pod uwagę znaczenie wpływu delirium na czas hospitalizacji, koszty leczenia, długotrwałe zaburzenia funkcji poznawczych i śmiertelność, ograniczenie częstości jego występowania i skrócenie czasu trwania stanowią ważne aspekty leczenia w tej grupie chorych.

Podobnie jak u innych osób leczonych na OIT istotnym elementem zapobiegania i leczenia zespołu majaczeniowego jest stosowanie sedacji na podstawie protokołu ukierunkowanego na jej określoną głębokość. W badaniu o akronimie DEXCOM obejmującym łącznie grupę 306 chorych w wieku powyżej 60 lat, po operacji rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, porównano metodą podwójnie ślepej próby grupę chorych leczonych deksmedetomidyną w dawce  $0,1-0,7 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  z grupą otrzymującą morfinę w dawce  $10-70 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ . U chorych z obu grup mierzono także propofol w celu utrzymania aktywności motorycznej. W badaniu zaobserwowano trend w kierunku mniejszej częstości występowania pooperacyjnego delirium w grupie osób otrzymujących deksmedetomidynę, z istotnie krótszym czasem jego trwania ( $p = 0,032$ ). Z kolei analiza prze-

prowadzona w podgrupach wykazała znamienne mniejszą częstość występowania delirium u chorych otrzymujących deksmedetomidynę ( $p = 0,001$ ), wymagających wspomaganie krążenia kontrapulsacją wewnątrzaoortalną [49]. Maldonado i wsp. [50] wykazali, że częstość występowania zespołu majaczeniowego po operacji serca wynosiła 3% u chorych otrzymujących sedację pooperacyjną deksmedetomidyną i po 50% w grupach poddanych sedacji propofolem lub midazolamem, przy czym zmniejszenie częstości występowania delirium wiązało się ze zmniejszeniem kosztów leczenia. Opublikowana w ubiegłym roku metaanaliza obejmująca 33 badania dotyczące czynników ryzyka wystąpienia delirium po operacji serca wskazała stosowanie sedacji deksmedetomidyną jako jeden z dwóch czynników, obok stosowania protokołów *Fast-track*, istotnie zmniejszających ryzyko wystąpienia zespołu majaczeniowego [51].

Na OIT deksmedetomidyna może być także przydatna w niecodziennych sytuacjach klinicznych, co podkreśla Knapik (dane nieopublikowane). Jedną z nich był moment wychodzenia z głębokiej sedacji u dwojga chorych uprzednio poddanych oksygenacji pozaustrojowej (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Drugą było opanowanie delirium o wyjątkowo ciężkim przebiegu, a następnie przywrócenie prawidłowego rytmu snu i czuwania u chorej z zaawansowaną kachekcją i zespołem uzależnienia alkoholowego, która została przyjęta na oddział po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia wskutek skrajnych zaburzeń elektrolitowych. Chorzy poddani ECMO stanowią prawdziwe wyzwanie w zakresie stosowanych u nich technik sedacji. Zapotrzebowanie na środki sedatywne jest olbrzymie i znacznie przekracza konwencjonalne dawki [52]. Farmakokinetyka środków sedatywnych, ale także analgetyków i antybiotyków jest zaburzona w takim stopniu, że stało się to impulsem do przeprowadzenia badań, w tym również w odniesieniu do deksmedetomidyny [53, 54]. Z drugiej strony, pacjenci poddani ECMO wymagają głębszej sedacji, ponieważ próby spontanicznego oddechu, szczególnie w obecności hipowolemii, powodują zasysanie kaniul z gwałtownym zmniejszeniem liczby obrotów pompy napędzającej układ ECMO i znaczącym pogorszeniem oksygenacji. Na ten fakt zwrócono uwagę w doniesieniu przedstawiającym leczenie chorej z grypą pandemiczną przy użyciu ECMO na Oddziale Intensywnej Terapii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze [55]. Najtrudniejszy moment nadchodzi jednak w chwili, kiedy staje się możliwe zakończenie wspomaganie ECMO. Stosowaną uprzednio przez wiele dni lub nawet tygodni sedację można wówczas spłycić lub zakończyć. Doświadczenia ośrodka śląskiego wskazują, że moment ten może okazać się bardzo trudny. U dwojga chorych poniżej 30. rż. obserwowano początkowo nasiloną reakcję adrenergiczną, a w późniejszym okresie zaburzenia prawidłowego

rytmu snu i czuwania. Dołączenie deksmedetomidyny do stosowanych równolegle innych leków sedatywnych znacznie zmniejszyło nasilenie obu problemów, przez co etap zakończenia sedacji można było istotnie skrócić.

Inną nietypową sytuacją, w której deksmedetomidyna okazała się skuteczna, była konieczność zredukowania objawów splątania o wyjątkowo ciężkim przebiegu. Nasilone zaburzenia i słaba odpowiedź na stosowane konwencjonalne leki, podobnie jak utrzymująca się przez wiele dni bezsenność, powodowały stopniowe pogarszanie się stanu chorej. Zastosowanie deksmedetomidyny, jako dodatku do stosowanej równolegle sedacji midazolamem, spowodowało spektakularną poprawę stanu klinicznego. Jest to sytuacja o której wspominają ostatnio w swoich doniesieniach inni autorzy [56, 57].

Starzenie się społeczeństwa to ogólnoswiatowy problem, ale szczególnie widoczne jest w Europie. Prognozy przewidują, że osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ . rż.) w 2050 roku będą stanowiły 30% populacji [58]. Częściej też będą wymagały hospitalizacji. Wiadomo że pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na działanie środków sedacyjnych i nierzadko występuje u nich paradoksalna reakcja na te środki. Znacząco częściej występują w tej grupie zaburzenia poznawcze. Należy więc zawsze wnikliwie rozważyć korzyści i potencjalne zagrożenia wynikające z sedacji, ocenić osobniczą wrażliwość na dyskomfort związany z wykonywaną procedurą i zdecydować o głębokości sedacji oraz dokonać odpowiedniego doboru leków. Liczne leki stosowane do uspokojenia chorego wpływają depresyjnie na czynność podstawowych układów — oddechowego i krążenia. Ogranicza to ich stosowanie u chorych z niewydolnością tych układów, natomiast deksmedetomidyna, jak wcześniej już wspomniano, nie wywołuje depresji oddechowej, tak więc może być dobrą alternatywą dla midazolamu, często stosowanego w sedacji starszych chorych. Nieliczne publikacje dotyczące stosowania deksmedetomidyny u osób w wieku podeszłym, przy zupełnym braku danych na temat jej stosowania w tej grupie chorych leczonych na OIT nie pozwalają w chwili obecnej na jednoznaczne ustosunkowanie się do jej przydatności w tej szczególnej populacji.

## KONFLIKT INTERESÓW

Praca wykonana przy współpracy z firmą Orion Pharma.

## Piśmiennictwo:

1. *Salgado DR, Favory R, Goulart M, Brimiouille S, Vincent JL*: Toward less sedation in intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care* 2012; 26: 113–121.
2. *McGrane S, Pandharipande PP*: Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 369–380.
3. *Soroksky A, Esquinas A*: Goal-directed mechanical ventilation: are we aiming at the right goals? A proposal for an alternative approach aiming at optimal lung compliance, guided by esophageal pressure in acute respiratory failure. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 597–932.
4. *Barbas CSV, Matos GFJ, Amato MBP, Carvalho CRR*: Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 952168.
5. *Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al.*: ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107–1116.
6. *Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ*: Analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008; 65: 517–526.
7. *Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.*: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263–306.
8. *Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J*: DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111: 1308–1316.
9. *Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al.*: Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106: 687–695.
10. *Waien H, Stubhaug A, Bjørk IT*: Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients — a national survey of clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 23–29.
11. *Goodwin H, Lewin JJ, Mirski MA*: Cooperative sedation: optimizing comfort while maximizing systemic and neurologic function. *Crit Care* 2012; 16: 217.
12. *Franck L, Tourtier JP, Libert N, Grasser L, Auroy Y*: How did you sleep in the ICU? *Crit Care* 2011; 15: 408.
13. *McMillian WD, Taylor S, Lat I*: Sedation, analgesia, and delirium in the critically ill patient. *J Pharm Pract* 2011; 24: 27–34.
14. *Banerjee A, Girard TD, Pandharipande P*: The complex interplay between delirium, sedation, and early mobility during critical illness: applications in the trauma unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 195–201.
15. *Salluh JJ, Soares M, Teles JM, et al.*: Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010; 14: R210.
16. *Mehta S, Burry L, Cook D, et al.*: SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308: 1985–1992.
17. *Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh TS*: The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit Care* 2009; 13: R204.
18. *Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB*: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1471–1477.
19. *Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA*: Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 3): S2.
20. *Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD*: Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med*. 2009; 37: 3031–3039.
21. *Futier E, Chanques G, Cayot Constantin S, et al.*: Influence of opioid choice on mechanical ventilation duration and ICU length of stay. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 46–53.
22. *Ihalainen A, Tanila H*: In vivo regulation of dopamine and noradrenaline release by alpha2A-adrenoceptors in the mouse nucleus accumbens. *J Neurochem* 2004; 91: 49–56.
23. *Mantz J, Josserand J, Hamada S*: Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 3–6.
24. *Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME*: Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 37–44.
25. *Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M*: The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428–436.
26. *Lawhead R, Blaxall H, Bylund D*:  $\alpha$ 2-A is the predominant  $\alpha$ 2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord. *Anesthesiology* 1992; 77: 983–991.
27. *Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN*: Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14: 13–21.
28. *Temlett MR*.  $\alpha$ -2 adrenergic agonists. *Current Anaesth and Crit Care* 1997; 8: 31–35.

29. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al.: SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489–499.
30. Afonso J, Reis F: Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 118–133.
31. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR: Effect of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644–2653.
32. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al.: Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151–1160.
33. DeMuro JP, Botros DG, Wirkowski E, Hanna AF: Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: a retrospective case series. *J Anesth* 2012; 26: 601–605.
34. Muzyk AJ, Revollo JY, Rivelli SK: The use of dexmedetomidine in alcohol withdrawal. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: E45–46.
35. Kummerfeldt CE, Divietro ML, Nestor JE: Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation, use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury, and dexmedetomidine use for sedation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1189–1190.
36. Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, et al.: Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC Neurol* 2012; 12: 20.
37. Tang JF, Chen PL, Tang EJ, May TA, Stiver SI: Dexmedetomidine controls agitation and facilitates reliable, serial neurological examinations in a non-intubated patient with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2011; 15: 175–181.
38. Nomoto K, Scurlock C, Bronster D: Dexmedetomidine controls twitch-convulsive syndrome in the course of uremic encephalopathy. *J Clin Anesth* 2011; 23: 646–648.
39. Rutkowska K, Knapik P, Misiolek H: The effect of dexmedetomidine sedation on brachial plexus block in patients with end-stage renal disease. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 851–855.
40. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F: The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001; 93: 1205–1209.
41. Venn RM, Hell J, Grounds RM: Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4: 302–308.
42. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, et al.: Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76: 573–579.
43. Nishida T, Nishimura M, Kagawa K, Hayashi Y, Mashimo T: The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. *Intensive Care Med* 2002; 28: 969–975.
44. Katsumi N, Kunisawa T, Suzuki A, Kurosawa A, Takahata O, Iwasaki H: Perioperative management of a patient with myasthenia gravis using dexmedetomidine. *Masui* 2009; 58: 1450–1452.
45. Herr DL, Sum-Ping J, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 576–584.
46. Chrysostomou C, Morell VO, Wearden P, Sanchez-de-Toledo J, Jooste EH, Beerman L: Dexmedetomidine: therapeutic use for the termination of reentrant supraventricular tachycardia. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 48–56.
47. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN: Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16: R169.
48. Yagar S, Yavas S, Karahalil B: The role of the ADRA2A C1291G genetic polymorphism in response to dexmedetomidine on patients undergoing coronary artery surgery. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 3383–3389.
49. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al.: Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine bades therapy after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 111: 1075–1084.
50. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA: Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206–217.
51. Lin Y, Chen J, Wang Z: Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012; 27: 481–492.
52. Shekar K, Roberts JA, Mullany DV, et al.: Increased sedation requirements in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiorespiratory failure. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 648–655.
53. Shekar K, Roberts JA, Welch S, et al.: ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. *BMC Anesthesiol* 2012; 28: 12–29.
54. Wagner D, Pasko D, Phillips K, Waldvogel J, Annich G: In vitro clearance of dexmedetomidine in extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2013; 28: 40–46.
55. Knapik P, Przybylski R, Nadziakiewicz P, et al.: Zastosowanie utleniania pozaustrojowego (ECMO) w leczeniu ostrej niewydolności oddechowej wywołanej infekcją wirusem grypy pandemicznej. *Kardiologia* 2011; 69: 416–420.
56. Tolonen J, Rossinen J, Alho H, Harjola VP: Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med* 2013; 28: 40–46.
57. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF, and Study Institution: Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 12.
58. Bettelli G: Anaesthesia for the elderly outpatient: preoperative assessment and evaluation, anaesthetic technique and postoperative pain management. *Cur Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 726–731.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Maria Wujtewicz  
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii GUMed  
 ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk  
 tel.: 58 349 32 70  
 e-mail: mwuj@gumed.edu.pl

Otrzymano: 26.09.2013 r.

Zaakceptowano: 24.10.2013 r.