



Deksmedetomidin u perioperativnom periodu

Dexmedetomidine in perioperative period

Nikola Lesar^{1✉}, Burim Muhaxhiri¹, Gordana Brozović¹

¹Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za tumore, Zagreb, Hrvatska

Deskriptori

DEKSMEDETOMIDIN; SEDACIJA;
ANALGEZIJA; NEŽELJENI UČINCI

Descriptors

DEXMEDETOMIDINE; SEDATION;
ANALGESIA; ADVERSE EFFECTS

SAŽETAK. Deksmedetomidin je anestetik koji se svakodnevno koristi u kliničkoj praksi. Prema načinu djelovanja on je selektivni agonist α_2 -adrenergičkih receptora (α_2 -AR). Ciljna mjesta djelovanja su α_2 -AR *locusa ceruleusa* moždanog debla (sedacija i vagomimetički učinak) i leđne moždine (analgezija). Lijek se u potpunosti biotransformira u organizmu direktnom glukuronidacijom i jetrenim p450 enzimskim sustavom u inaktivne metabolite koji se izlučuju urinom. Njegovo djelovanje je povezano sa analgetskim učincima (inhibicija otpuštanja antinociptivnih transmitera poput sustance P i glutamata) i sedacijskim učincima kojima se smanjuje potreba za korištenjem opioda u perioperativnom periodu, smanjenom pojavom delirija i agitacijom u jedinicama intenzivnog liječenja. Obzirom na brz početak i predvidljiv prestanak djelovanja, te postojanje antidota, sve češće se koristi u kliničkim uvjetima te se trenutno koristi kao premedikacija, intraoperativno tijekom indukcije i održavanja anestezije, u regionalnoj anesteziji te za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja. Nadalje, pogodan je za korištenje tijekom kratkotrajnih ambulantnih zahvata poput kolonoskopije, transezofagealne ehokardiografije i litotripsije. Njegovo jedinstveno svojstvo oponašanja prirodnog stanja sna i mogućnosti lakog razbuđivanja te njegov neuroprotektivni učinak, čine ga pogodnim za korištenje kod neurokirurških bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Postoje i neželjeni učinci Deksmedetomidina poput izazivanja bradikardije i hemodinamske nestabilnosti zbog čega se preporuča izbjegavanje davanja bolus doza. Posljednje studije također upozoravaju na štetnost dugotrajnog davanja Deksmedetomidina te na povećanu smrtnost u odnosu na pacijente sedirane Propofolom ili Midazolamom.

SUMMARY. Dexmedetomidine is an anesthetic generally used in clinical practice during perioperative period. It is a selective α_2 -adrenergic receptor (α_2 -AR) agonist. The target sites of action are the α_2 -AR on *locus ceruleus* of the brainstem (sedation and vagomimetic effect) and the spinal cord (analgesia). The drug is completely biotransformed in the body by direct glucuronidation and the hepatic p450 enzyme system into an inactive metabolite that is excreted in the urine. Its action is associated with analgesic effects (inhibition of the release of antinociceptive transmitters such as substance P and glutamate) and sedation effects that reduce the need for the use of opioids in the perioperative period, reduced occurrence of delirium and agitation in intensive care units. Apparently due to its rapid onset and predictable cessation of action, and the existence of an antidote, it is increasingly used in clinical settings and is currently used as a premedication, during the induction and maintenance of anesthesia intraoperatively, in regional anesthesia and for sedation in intensive care units. Furthermore, it is suitable for use during short-term outpatient procedures such as colonoscopy, transesophageal echocardiography and lithotripsy. Its unique property of imitating the natural state of sleep and the possibility of easy awakening, as well as its neuroprotective effect, make it suitable for use in neurosurgical patients in intensive care units. There are also adverse effects of Dexmedetomidine such as bradycardia and hemodynamic instability, which is why it is recommended to avoid giving a loading dose. The latest studies also warn of the harmfulness of long-term administration of Dexmedetomidine and of increased mortality compared to patients sedated with Propofol or Midazolam.

Deksmedetomidin je lijek koji se sve češće upotrebljava u kliničkoj praksi. Svoj učinak postiže djelujući selektivno agonistički na α_2 -adrenergičke receptore (α_2 -AR). Postoje tri podtipa (α_2A , α_2B i α_2C) koji se nalaze u središnjem, perifernom i autonomnom živčanom sustavu, kao i u vitalnim organima i krvnim žilama te imaju različiti fiziološki učinak i farmakološku aktivnost¹. U središnjem živčanom sustavu ciljno mjesto za sedacijski učinak su α_2A -AR *locusa ceruleusa* moždanog debla dok se analgetski učinak postiže djelovanjem na iste receptore dorzalnog dijela leđne moždine. Djelujući na α_2 -AR u kardiovaskularnom sustavu

specifično izaziva bifazni odgovor krvnog tlaka pri čemu se ponajprije javlja kratka hipertenzivna faza nakon čega slijedi hipotenzija. Smatra se da bifazičan odgovor nastaje zbog djelovanja dva različita podtipa α_2 -AR, prvi α_2B AR je odgovoran za početnu hipertenzivnu fazu, dok je hipotenzija posredovana djelovanjem na α_2A -AR². Djelujući na srčanu funkciju dolazi

✉ Adresa za dopisivanje:

Nikola Lesar, dr.med.

Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: lesar.nikola@gmail.com

do smanjenja tahikardije (blokiranje kardioakceleracije) i bradikardije (vagamimetičko djelovanje). U perifernoj vaskulaturi dolazi do vazodilatacije posredovane simpatikolizom te vazokonstrikcije posredovane djelovanjem na $\alpha 2$ B-AR stanica glatke muskulature³. U središnjem živčanom sustavu Deksmetomidin smanjuje cerebralni protok krvi i cerebralne metaboličke potrebe za kisikom. Osim posjedovanja sedativnog, analgetskog i anksiolitičkog djelovanja putem $\alpha 2$ -AR, Deksmetomidin poboljšava kognitivne performanse⁴. Neke studije sugeriraju neuroprotektivni učinak djelovanjem na smanjenje razine moždanih kateholamina i smanjenjem ekscitotoksičnosti. Također postoje istraživanja koja ukazuju da Deksmetomidin ograničava stvaranje glutamata odgovornog za razvoj i staničnih ozljeda središnjeg živčanog sustava posebno nakon subarahnoidalnih krvarenja⁵. Nadalje, Deksmetomidin ima izuzetno povoljan učinak na respiratorni sustav ne djelujući suprimirajuće na respiraciju bez obzira na apliciranu dozu lijeka⁶. Nema utjecaja na frekvenciju disanja i izmjenu plinova kod sediranih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja te može olakšati odvajanje pacijenata od mehaničke ventilacije^{7,8}. Djelujući na endokrini i bubrežni sustav smatra se da aktivira periferni presinaptički $\alpha 2$ -AR koji smanjuje otpuštanje kateholamina, a time i simpatičku reakciju na kirurški stimulans⁹. Studije na životinjama pokazale su pojačanu pojavu natriureze i diureze¹⁰.

Uloga Deksmetomidina u kliničkoj praksi

U kliničkoj praksi se Deksmetomidin, obzirom na svoje djelovanje, koristi u različitim situacijama¹¹. Kod bolesnika podložnih preoperativnom stresu može se koristiti u premedikaciji zbog njegovog sedativnog i anksiolitičkog učinka. Preporučena doza za premediciranje pacijenata je 0,33 do 0,67 mg/kg iv. te se daje 15 minuta prije operacije^{12,13}. Intraoperativno korištenje Deksmetomidina sve je zastupljenije. Tijekom indukcije u anesteziju svojim simpatikolitičkim učinkom smanjuje hemodinamski odgovor na intubaciju¹⁴. Za razliku od drugih lijekova njegova se primjena može nastaviti u razdoblju ekstubacije, obzirom na odsutnost pojave respiratorne depresije⁷. Također se koristi kao anestetik tijekom regionalne anestezije obzirom da mu lipofilna svojstva omogućuju brzu apsorpciju u cerebrospinalni likvor i vezanje na $\alpha 2$ -AR leđne moždine gdje ostvaruje svoj analgetski učinak. Dodatni učinak postiže produžavanjem trajanja senzorne i motoričke blokade izazvane lokalnim anestetikima bez obzira na način primjene (epiduralno ili spinalno apliciranje)^{15,16}. Povoljno intraoperativno djelovanje Deksmetomidina je potenciranje anestetičkog učinka svih ostalih anestetika koji se koriste tijekom operacije, bez obzira na način primjene¹⁷. Za razliku

od pojačavanja središnje neuralne blokade uzrokovane lokalnim anestetikima, periferna neuralna blokada je posljedica njegovog direktnog vezanja na $\alpha 2$ A-AR¹⁸. Korištenje Deksmetomidina u jedinicama intenzivnog liječenja prihvatljivo je od samih početaka uporabe zbog učinka kooperativne sedacije, ne izazivanja agitacije i delirija. Također, sedacija Deksmetomidinom najbliža je održavanju prirodnog sna što može ubrzati vrijeme oporavka u JIL-u¹⁹. Ranije naveden pozitivan učinak na respiratornu funkciju olakšava rano odvikavanje od mehaničke ventilacije čime se smanjuju ukupni troškovi boravka na intenzivnoj njezi²⁰. U posljednje vrijeme učestalija je upotreba za manje operativne zahvate i kratkotrajnu anesteziju pa se tako koristi tijekom kolonoskopija, fiberoptici u budnom stanju te transezofagealnoj ehokardiografiji^{21,22,23}. Uobičajena doza Deksmetomidina za proceduralnu sedaciju je 1 μ g/kg, nakon čega slijedi infuzija od 0,2 μ g/kg/h. Njegovo djelovanje počinje za manje od 5 minuta, a vršni učinak postiže se unutar 15 minuta. Budući da se farmakološki učinci Deksmetomidina mogu poništiti antagonistom $\alpha 2$ -AR atipamezalom, Deksmetomidin osigurava titrirajući oblik hipnotičke sedacije koji se može lako poništiti²⁴. Nadalje, korištenje Deksmetomidina tijekom neurokirurških zahvata osigurava stabilnu cerebralnu hemodinamiku bez naglog povećanja intrakranijalnog tlaka tijekom intubacije, ekstubacije i operacijskog postupka. Postoperativno u jedinici intenzivnog liječenja pridonosi ublažavanju neurokognitivnih oštećenja te omogućuje neposrednu postoperativnu neurološku procjenu²⁵. Osim ranije spomenutih pozitivnih učinaka postoje i neželjeni učinci djelovanja Deksmetomidina poput pojave hipotenzije, hipertenzije, mučnine, povraćanja, bradikardije, fibrilacija atrija, pireksije, pleuralnog izljeva, atelektaza, plućnog edema, hiperglikemije, hipokalcemije i acidoze. Davanje Deksmetomidina se ne preporučuje u bolesnika sa uznapredovalim srčanim blokom i ventrikularnom disfunkcijom¹². Dugotrajna primjena deksmetomidina dovodi do supersenzibilizacije i pojačane regulacije receptora tako da se naglim prekidom može pojaviti sindrom ustezanja²⁶. Upozoravajući podaci dolaze iz posljednje veće randomizirane kliničke studije, kojom je obuhvaćeno 3904 mehanički ventiliranih pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja, gdje se povezuje upotreba Deksmetomidina sa većim rizikom smrtnosti u grupi bolesnika mlađih od 65 godina usporedno sa upotrebom Midazolama ili Propofola. Rezultati ovog istraživanja šalju upozoravajuću poruku o korištenju Deksmetomidina u jedinicama intenzivnog liječenja kod osoba mlađih od 65 godina^{27,28}.

Zaključak

Konačno, mogli bismo zaključiti da je benefit korištenja Deksmetomidina tijekom perioperativnog

perioda višestruk i jedna od zanimljivijih tema današnje anestezije. Koncept odabira vrste anestetika u operacijskoj sali i jedinici intenzivnog liječenja može utjecati na nastanak hemodinamskih, neuroloških i respiratornih promjena, što sugerira racionalniji odabir anestetika u perioperativnom periodu. Zadnji upozoravajući rezultati studije o štetnosti korištenja Deksmetomidina šalju nam poruku o njegovom racionalnijem korištenju i možebitnim neželjenim učincima koji nam sugeriraju pažljiviju upotrebu kod pacijenata mlađih od 65 godina. Za jasnije zaključke još uvijek trebamo pričekati rezultate više istraživanja.

LITERATURA

1. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: As safe as safe can be. *Semin Anesth Perioper Med Pain.* 2006;25:77–83.
2. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:R287–95.
3. Macdonald E, Koblka BK, Scheinin M. Gene targeting–homolog recombination in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18:211–9.
4. Franowicz JS, Arnsten AF. The alpha-2a noradrenergic agonist, guanfacine, improves delayed response performance in young adult rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:8–14.
5. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery.* 2005;57:1–10.
6. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I: Cross-over comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2004;101:1066–76.
7. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care.* 2000;4:302–8.
8. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, Tang JF. Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: A pilot study. *Respir Care.* 2006;51:492–6.
9. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382–94. [PubMed] [Google Scholar]
10. Venn R, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2001;86:650–6.
11. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 2011;5(2):128–33.
12. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth.* 1997;78:400–6.
13. Afsani N. Clinical application of dexmedetomidine. *S Afr J Anaesthesiol Analg.* 2010;16:50–6.
14. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth.* 1992;68:126–31.
15. Schnaider TB, Vieira AM, Brandao AC, Lobo MV. Intraoperative analgesic effect of epidural ketamine, clonidine or dexmedetomidine for upper abdominal surgery. *Rev Bras Anestesiol.* 2005;55:525–31.
16. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jassar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:222–7.
17. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology.* 1991;74:997–1002.
18. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Shimada M, Miyawaki T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg.* 2008;107:96–101.
19. Shehabi Y, Botha JA, Ernest D, Freebairn RC, Reade M, Roberts BL, et al. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *Crit Care Shock.* 2010;13:40–50.
20. Short J. Use of Dexmedetomidine for Primary Sedation in a General Intensive Care Unit. *Crit Care Nurse.* 2010;30:29–38.
21. Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, Kawecki P, Petelenz M, Dziurdzik P. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology.* 2005;103:269–73.
22. Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, Grenier E, Arheart KL, Barron ME. A Randomized, Controlled Trial on Dexmedetomidine for Providing Adequate Sedation and Hemodynamic Control for Awake, Diagnostic Transesophageal Echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:233–7.
23. Bekker AY, Basile J, Gold M, Riles T, Adelman M, Cuff G, et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: Efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16:126–35.
24. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth.* 1993;5:194–203.
25. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery.* 2005;57:1–10.
26. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. In: *Preoperative Medication in Clinical Anaesthesia.* 4th ed. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. New York: Mc graw Hill; 2006. p. 248.
27. Shebai Y, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine.* 2019; 380.26:2506–17.
28. Shebai Y, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive care medicine.* 2021;47.4:455–66.