

Revijalni članak

Review article

SEDACIJA I MOGUĆNOST PRIMENE DEXMEDETOMIDINA (SEDACIJA I DEXMEDETOMIDIN)**SEDATION AND THE POTENTIAL APPLICATION OF DEXMEDETOMIDINE (SEDATION AND DEXMEDETOMIDINE)**

Nebojša Lađević^{1,2}, Ana Mimić², Otaš Durutović^{1,3}, Ivana Likić Lađević^{1,4}, Nikola Lađević⁴

Nebojša Lađević^{1,2}, Ana Mimić², Otaš Durutović^{1,3}, Ivana Likić Lađević^{1,4}, Nikola Lađević⁴

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za ginekologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

¹School of medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Center for anesthesiology and reanimatology, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Urology Hospital, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

⁴ Clinic for gynecology and Obstetric, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Sažetak**Summary**

Minimalna sedacija (anksioliza) je lekovima izazvano stanje sedacije, prilikom koga pacijent normalno odgovara na verbalne komande. Funkcije respiratornog i kardiovaskularnog sistema su očuvane, a kognitivne funkcije i koordinacija mogu biti narušene. Umerena sedacija/analgezija („svesna sedacija“) je lekovima izazvana depresija svesti. Pacijent odgovara na verbalne komande spontano ili udruženo sa blažim taktilnim stimulusima. Spontana ventilacija je adekvatna, a funkcija kardiovaskularnog sistema je očuvana. Dexmedetomidin je nova klasa visoko selektivnog agoniste α_2 -adrenergičkih receptora (α_2 -AR) koji ima i sedativni i analgetski efekat, smanjuje pojavu delirijuma i agitacije, dovodi do stabilizacije kardiovaskularnog sistema i perioperativne simpatiolize i stabilizacije respiratorne funkcije.

Minimal Sedation (Anxiolysis) is a drug-induced state during which patients respond normally to verbal commands. Although cognitive function and physical coordination may be impaired, airway reflexes, and ventilatory and cardiovascular functions are unaffected. Moderate Sedation/Analgesia („Conscious Sedation“) is a drug-induced depression of consciousness during which patients respond purposefully to verbal commands, either alone or accompanied by light tactile stimulation. No interventions are required to maintain a patent airway, and spontaneous ventilation is adequate. Cardiovascular function is usually maintained. Dexmedetomidine is a new generation highly selective α_2 -adrenergic receptor (α_2 -AR) agonist that is associated with sedative and analgesic sparing effects, reduced delirium and agitation, perioperative sympatholysis, cardiovascular stabilizing effects, and preservation of respiratory function.

Ključne reči: dexmedetomidin; sedacija; intenzivno lečenje; α_2 -adrenergički receptor agonista

Key words: dexmedetomidine; intensive care unit sedation; α_2 -adrenergic receptor agonist

Uvod

Sedacija predstavlja kontinuirani proces (kontinuum) koji obuhvata promene stanja svesti, od normalne budnosti do dubokog nereaktivnog stanja. Nivoi i dubine sedacije prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa (ASA) su¹:

1. Minimalna sedacija (anksioliza)
2. Umerena sedacija/analgezija
3. Duboka sedacija/analgezija
4. Opšta anestezija

Minimalna sedacija (anksioliza) je lekovima izazvano stanje sedacije, prilikom koga pacijent

normalno odgovara na verbalne komande. Funkcije respiratornog i kardiovaskularnog sistema su očuvane, a kognitivne funkcije i koordinacija mogu biti narušene.

Umerena sedacija/analgezija („svesna sedacija“) je lekovima izazvana depresija svesti. Pacijent odgovara na verbalne komande spontano ili udruženo sa blažim taktilnim stimulusima. Spontana ventilacija je adekvatna, a funkcija kardiovaskularnog sistema je očuvana. Ovo je najčešći i najpoželjniji vid sedacije na odeljenjima urgentne medicine. Najčešće se postiže kombinacijom opioda i benzodiazepina.

Duboka sedacija/analgezija je lekovima izazvana depresija svesti. Pacijent ne može biti lako

Autor za korespondenciju: dr Nebojša Lađević, Kraljevačka 82, 11000 Beograd, Srbija, E-mail: nladjevic@yahoo.com, Telefon: +38163319507

Corresponding author: dr Nebojša Lađević, Kraljevačka 82, 11000 Belgrade, Serbia, E-mail: nladjevic@yahoo.com, Telephone: +38163319507

probuđen, ali odgovara na bolne draži. Često je spontana ventilacija neadekvatna tokom duboke sedacije, pa je povremeno potrebno obezbeđivanje disajnog puta i/ili asistirana ventilacija.

Opšta anestezija je lekovima izazvan gubitak svesti za vreme koga se pacijent ne može probuditi čak ni bolnim dražima.

Disocijativna sedacija podrazumeva upotrebu ketamina i ne spada u gore navedene kategorije. Ketamin je jedinstven lek jer dovodi do disocijativnog stanja, koje se definiše kao „transu slično kataleptičko stanje“, a karakterišu ga duboka analgezija i amnezija, uz očuvane protektivne reflekse disajnog puta, spontano disanje i kardiopulmonalnu stabilnost².

sedacije za kardioverziju ili repoziciju fraktura. Takođe, zdravstveno stanje pacijenata, primljenih na odeljenja urgentne medicine, varira od potpuno zdravih do kritično obolelih i teško povređenih.

S obzirom na to da sedacija predstavlja kontinuirani proces (kontinuum) – nije uvek moguće predvideti individualne reakcije pacijenta na primenjene lekove. Zbog toga postoje jasne preporuke o izvođenju proceduralne sedacije na odeljenjima urgentne medicine.

Osoblje koje izvodi proceduralnu sedaciju

Prema preporukama Britanskog udruženja anesteziologa i lekara urgentne medicine², medicin-

Tabela 1: Nivoi sedacije

	Minimalna sedacija – anksioliza	Umerena sedacija/ analgezija „svesna sedacija“	Duboka sedacija/ analgezija	Opšta anestezija
Odgovor na stimulus	Normalan odgovor na verbalne stimulse	Izazvan odgovor na verbalne ili taktilne stimulse	Izazvan odgovor na ponavljane bolne draži	Ne budi se čak ni na bolne draži
Disajni put	Ne utiče	Nije potrebna intervencija	Može biti potrebna intervencija	Često je potrebna intervencija
Spontano disanje	Ne utiče	Adekvatno	Može biti neadekvatno	Često je neadekvatno
KVS funkcija	Ne utiče	Uglavnom se održava	Uglavnom se održava	Može biti narušena

Proceduralna sedacija

Proceduralna sedacija predstavlja tehniku administriranja sedativa, sa ili bez analgetika, da bi se izazvalo stanje u kome pacijent može tolerisati neprijatne procedure². Proceduralna sedacija, po nivou sedacije, pripada umerenoj sedaciji. Idealna je za umereno bolne, ali neprijatne procedure, kao što je endoskopija.

Osnovni cilj tokom proceduralne sedacije je da disajni put ostane očuvan, kao i protektivni refleksi, da pacijent odgovara na verbalne i taktilne stimulse, ali i da dobro toleriše invazivnu proceduru i da postoji amnezija za period sedacije.

Najveći broj proceduralnih sedacija izvodi se na odeljenjima urgentne medicine. Postoji veliki broj dijagnostičkih i terapijskih procedura za koje je neophodna proceduralna sedacija različitog nivoa – od plitke sedacije uznemirenog deteta za zbrinjavanje površne laceracije, do duboke

sko osoblje koje izvodi sedaciju mora biti obučeno da:

1. Primenjuje lekove (sedative/analgetike) u cilju dostizanja poželjnog nivoa sedacije
2. Uspostavi adekvatan monitoring
3. Reši eventualno nastale komplikacije.

Prema preporukama američkih udruženja anesteziologa, pedijatar i lekara urgentne medicine, proceduralna sedacija izvan operacione sale, ukoliko je izvodi neanesteziološko osoblje, ne sme biti duboka u tolikoj meri da dovede do gubitka protektivnih refleksa, niti ugrožavanja disajnog puta^{3,4}. Za sada ne postoje jasne preporuke o tačnom broju medicinskog osoblja koje treba da bude prisutno tokom izvođenja proceduralne sedacije^{4,5}. U najvećem broju centara, tim za sedaciju se sastoji od lekara specijaliste urgentne medicine i medicinske sestre obučene da prati stanje pacijenta.

Procena zdravstvenog stanja pacijenta

Prema preporukama Britanskog udruženja anesteziologa i lekara urgentne medicine, neophodno je svakog pacijenta klasifikovati prema ASA statusu.

esteziologije u operacionoj sali, neophodno je da konsultuje anesteziologa⁵.

Tabela 2: ASA (American Society of Anesthesiologists) status

ASA status	Zdravstveno stanje pacijenta
ASA I	Zdrava osoba
ASA II	Pacijent koji boluje od blaže sistemske bolesti (HTA, DM tip II)
ASA III	Pacijent koji boluje od teške sistemske bolesti koja ga trenutno vitalno ne ugrožava (stabilna AP, blaži stepen HBI)
ASA IV	Pacijent koji boluje od teške sistemske bolesti koja ga vitalno ugrožava (srčana insuficijencija, AP nestabilna, terminalna HBI)
ASA V	Moribundan pacijent za koga se ne očekuje da će preživeti naredna 24 sata, sa ili bez operacije

Prema nalazima brojnih studija, proceduralna sedacija u hitnim stanjima kod pacijenata ASA statusa I i II prilično je bezbedna, kako u adultnoj, tako i u pedijatrijskoj populaciji i praćena je veoma niskom stopom komplikacija⁶.

Najveći izazov u svakodnevnom radu su teško povređeni i kritično oboleli pacijenti, ASA statusa III i IV, kod kojih je neophodna sedacija i/ili analgezija. Kod tih pacijenata postoji visok rizik od komplikacija usled korišćenja sedativa i analgetika, kao što su hipotenzija ili respiratorna depresija. Mnogi lekari urgentne medicine oklevaju ili čak izbegavaju korišćenje sedativa i analgetika, smatrajući to najsigurnijim pristupom kod pacijenata u kritičnom stanju. Međutim, pokazano je da neadekvatna kontrola bola, od momenta kada je pacijent hospitalizovan, može da ugrozi konačni ishod lečenja. Na žalost, postoji veoma mali broj studija koje su proučavale učestalost komplikacija kod tih pacijenata. Prema rezultatima Minera i saradnika^{6,7,8}, učestalost respiratorne depresije, hipotenzije, kao i potrebe za zbrinjavanjem disajnog puta tokom sedacije teško povređenih i kritično obolelih pacijenata, slična je onima kod pacijenata koji nisu u kritičnom stanju.

Prema postojećim preporukama američkih udruženja lekara urgentne medicine, u slučajevima kada je potrebna duboka sedacija kod pacijenata koji imaju značajne medicinske probleme, poželjno je konsultovati nadležnog specijalistu (kardiologa, neurologa), svaki put kada je to moguće. Ukoliko lekar, koji treba da primeni sedative kod ovakvog pacijenta, nije prošao obuku iz an-

Pre-proceduralno neuzimanje hrane i tečnosti

- Kod umerene i/ili duboke sedacije za elektivne procedure, primenjuje se protokol kao za opštu anesteziju. Potrebno je da prođe najmanje 2 sata od uzimanja tečnosti i 6 sati od uzimanja čvrste hrane².
- Kada se radi o hitnoj proceduri kod pacijenta koji je uzimao hranu neposredno pre intervencije, odluka treba da bude bazirana na proceni rizika. Ukoliko je neophodno izvesti procedure od vitalnog značaja (kardioverzija, ortopedska intervencija da bi se uklonila ishemija ekstremiteta), trebalo bi pažljivo odabrati tehniku sedacije i vrstu sedativa, da bi rizik od aspiracije gastričnog sadržaja bio minimiziran. Moguća je i primena nazogastrične sonde i antacida.
- Stanja kao što su povišeni intrakranijalni pritisak, hiatus hernia, gastrointestinalna opstrukcija, trudnoća, trauma, gojaznost usporavaju pražnjenje želuca i povećavaju rizik od aspiracije želučnog sadržaja.

Neophodna oprema i monitoring

Neophodna oprema i monitoring obuhvataju:

- Kiseonik je neophodno primenjivati kod svih sediranih pacijenata za koje očekujemo pad saturacije kiseonikom.
- Pulsna oksimetrija – saturacija kiseonikom. Neophodna je kod svakog pacijenta. Trebalo bi da se ima u vidu da nivo kiseonika može biti normalan, iako je došlo do značajne respiratorne depresije i hiperkapnije, posebno

kada se primenjuje kiseonik za vreme proceduralne sedacije.

- Kapnografija je obavezna ukoliko se izvodi duboka sedacija, disocijativna sedacija ili planira hitna intubacija (rapid sequence intubation – RSI), odnosno uvek kada se pretpostavlja da verbalni kontakt sa pacijentom neće moći da se održi. Preporučuje se i kod proceduralne sedacije.

Tabela 3: Neophodna oprema i monitoring potrebni za izvođenje proceduralne sedacije²

Minimalni monitoring	Neophodna oprema i lekovi
Monitoring vitalnih parametara	Kiseonik
Pulsna oksimetrija (SpO ₂) (nivo dokaza B)	Sukcija
Kapnografija (nivo dokaza C)	Oprema i lekovi neophodni za ADVANCE LIFE SUPPORT
	Lekovi antagonisti: Flumazenil (Anexate) kod korišćenja benzodiazepina i Naloxon kod korišćenja opioida

Monitoring dubine sedacije

Dubinu sedacije treba prilagoditi željenoj proceduri, kao i stanju pacijenta. Ukoliko se radi o proceduralnoj sedaciji, potrebno je pažljivo titrirati lekove, u cilju očuvanja protektivnih refleksa (kašlja, gutanja, disanja).

Duboka sedacija, prilikom koje pacijent reguje samo na bolne draži, izvodi se jedino ukoliko planiramo intubaciju pacijenta u ambulanti urgentne medicine.

Postoje mnogobrojni sistemi za skorovanje, dizajnirani u cilju standardizacije procene nivoa sedacije. Jedan od često korišćenih je Ramsey skor sedacije (tabela broj 4), koji se sastoji od 6 nivoa sedacije⁹.

S obzirom na to da se pacijenti koji su urgentno primljeni najčešće hospitalizuju u Jedinicama intenzivnog lečenja, često je neophodno nastaviti sa njihovom sedacijom. Skale sa najvećom vrednosti u proceni nivoa sedacije su Sedation Agitation

Tabela 4: Ramsey skor sedacije⁹

Skor	
1	Budan, anksiozan, agitiran
2	Budan, kooperativan, orijentisan i miran
3	Budan, odgovara samo na komande
4	Spava, promptno odgovara na stimuluse
5	Spava, usporeno reaguje na stimuluse
6	Spava, ne odgovara na stimuluse

Scale (SAS) i Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)(B)¹⁰.

Slika 1: Sedation Agitation Scale (SAS)

7 – opasno agitiran
 6 – jako agitiran pacijent
 5 – agitiran
 4 – miran i kooperativan
 3 – sediran, budan
 2 – jako sediran, nije budan
 1 – ne odaziva se, ne budi se

Najčešće korišćeni lekovi za izvođenje proceduralne sedacije:

Svi lekovi koji se koriste za sedaciju pacijenata na odeljenjima urgentne medicine trebalo bi da se pažljivo titriraju do postignutog željenog nivoa sedacije. Trebalo bi da se izbegne bolusno davanje doze sedativa proračunate prema telesnoj masi pacijenta. Puna doza leka treba da služi samo kao orijentir ukupne količine leka koji će se aplikovati, podeljene u podjednake doze koje će se postepeno titrirati.

Veoma je značajno naglasiti da vodič za sedaciju i analgeziju pacijenata – The American College of Critical Care Medicine navodi sledeće¹⁰:

1. Održavanje blage sedacije, kod odrasle osobe koja je primljena u JIL, povezano je sa boljim kliničkim ishodom, manjim brojem dana provedenim u JIL (B).

2. Preporučuje se uvek blaga sedacija, iako je tada moguć jači fiziološki stres odgovor, ali nije dokazano da on utiče pozitivno na razvoj miokardne ishemije (B).

3. Uvek, ukoliko je moguće, treba da se izabere blaga sedacija u odnosu na izraženu (+1B).

Tabela 5: The Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)

Skor	Opis	Karakteristike
+ 4	Ratoboran	Ratoboran, nasilan, neposredno opasan po osoblje
+ 3	Veoma uzrujan	Čupa, vadi tubus ili kateter, agresivan
+ 2	Uzrujan	Česti nevoljni pokreti, bori se sa ventilatorom
+ 1	Nemiran	Anksiozan, uplašen, ali mu pokreti nisu agresivni ili snažni, energični
0	Budan, oprezan, zahtevan	
- 1	Dremljiv, uspavan	Nije potpuno budan, ali održava budnost na komandu glasom (otvara oči i uspostavlja kontakt za < 10 sec)
- 2	Blaga sedacija	Brzo se budi na poziv (otvara oči i uspostavlja kontakt za < 10 sec)
- 3	Umerena sedacija	Pomera se ili otvara oči na poziv (ali ne uspostavlja kontakt očima)
- 4	Duboka sedacija	Ne odgovara na poziv glasom, ali se pomera ili otvara oči na fizičku stimulaciju
- 5	Ne može se probuditi	Ne odgovara na poziv glasom ili na fizičku stimulaciju

Nivo minus 3 – na tom nivou pacijent može biti ili budan ili može da spava.

4. Za pacijente koji nisu relaksirani pomoću mišićnih relaksanata, ne preporučuje se praćenje i objektivno merenje moždane funkcije sa bispektralnim indeksom (BIS), narkotrend indeksom (NI), čulno evociranim potencijalima (AEP), entropijom i slično (-1B).

Benzodiazepini

Benzodiazepini ponekad dovode do dezinhibicije pre sedacije, posebno u situacijama kada se

primenjuju oralno, kod dece. Poznato je da oko 1,5% mladih pacijenata ispoljava paradoksalnu reakciju koja se karakteriše neutešnim plakanjem, borbenašću, disforijom, tahikardijom, agitacijom i nemirom¹¹.

Ova klasa lekova ima zasluženu reputaciju zbog svoje bezbednosti i efikasnosti, a preporučena je upotreba midazolama, diazepamama i lorazepamama. Dva najčešće korišćena leka iz ove grupe su midazolam i diazepam. Oba leka ostvaruju svoj mak-

Tabela 6: Preporučeni benzodijazepini za upotrebu u Jedinicama intenzivnog lečenja¹⁰

Lek	početak dejstva posle IV loading doze	poluvreme eliminacije	aktivni metaboliti	loading doza (IV)	doza (IV) održavanja	neželjeni efekti
Midazolam	2–5 min	3–11 hr	da	0.01–0.05 mg/kg over several minutes	0.02–0.1 mg/kg/hr	respiratorna depresija, hipotenzija
Lorazepam	15–20 min	8–15 hr	ne	0.02–0.04 mg/kg (≤ 2 mg)	0.02–0.06 mg/kg q2–6 hr prn or 0.01–0.1 mg/kg/hr (≤ 10 mg/hr)	respiratorna depresija, propilen glycol acidoza, nefrotoksičnost
Diazepam	2–5 min	20–120 hr	da	5–10 mg	0.03–0.1 mg/kg q0.5–6hr prn	respiratorna depresija, hipotenzija, flebitis

simalan efekat 2 do 3 minuta nakon intravenskog davanja. Titracija se mora obaviti u periodu od 5 do 10 minuta. Oba leka dovode do amnezije u trajanju od 45 minuta, posle intravenskog davanja. Midazolam je 2–2,5 puta potentniji od diazepama i uglavnom je lek izbora za sedaciju u hitnim stanjima.

Intravenska titracija kod odraslih pacijenata trebalo bi da se započne sa 1–2 mg intravenski, uz postepeno dodavanje po 0,5–1 mg, u vremenskim intervalima od minimum 2 do 3 minuta, da bi se procenio efekat sedativa na respiraciju. Kada se primenjuje kod dece, preporučuje se titracija sa 0,05–0,075 mg/kg¹².

U sledećoj tabeli 6 su prikazani preporučeni benzodijazepini za upotrebu u Jedinicama intenzivnog lečenja¹⁰.

Propofol

Upotrebu propofola za proceduralnu sedaciju na odeljenju urgentne medicine prvi put je opisao Swanson, 1996. godine. Od tada upotreba ovog leka postaje sve učestalija, a novije studije govore u prilog njegove efikasnosti i bezbednosti¹³.

Efekat nastaje veoma brzo, sa maksimumom već nakon 30–45 sekundi. Kada se koristi za sedaciju na odeljenjima urgentne medicine, preporučuje se titracija sa po 20 mg na svakih minut do dva, do postizanja željene dubine sedacije¹³. Drugi autori preporučuju inicijalni bolus od 1 mg/kg, uz kasnije dodavanje bolusa od 0,5 mg/kg na svakih

kojih je potrebna duboka sedacija, kao što su: repozicije fraktura, incizije i drenaže apscesa, kardi-overzije. Propofol svakako nije lek izbora ukoliko se planira minimalna sedacija na odeljenju urgentne medicine.

Pacijenti ASA statusa III i/ili IV imaju povišen rizik od hipotenzije uzrokovane propofolom u odnosu na zdravije pacijente. Hipotenzija uzrokovana propofolom traje približno kao i njegov sedativni efekat, a pogoršava je prethodno smanjen volumen¹³.

Propofol nije analgetik i primenjuje se zbog svog sedativnog efekta. U najvećem broju slučajeva primenjuje se u kombinaciji sa analgetikom (opioidom) i tom prilikom je potreban povećan oprez, zbog povećane verovatnoće od neželjenih efekata.

Potencijalni neželjeni efekti prilikom korišćenja propofola za proceduralnu sedaciju na odeljenjima urgentne medicine najčešće su: bol na mestu primene, nedovoljna sedacija, preduboka sedacija, hipoksemija, respiratorna depresija, prestanak disanja, hipotenzija. Ovi neželjeni efekti uglavnom su posledica duboke sedacije. Prema nalazima studija, učestalost neželjenih efekata tokom duboke sedacije manja je od 5%¹³ i u većini slučajeva se mogu rešiti jednostavnim procedurama, kao što je manuelna ventilacija, podizanje donje vilice, infuzija rastvora za korekciju hipotenzije i sl. (tabela 7)

Tabela 7: Primena propofola i dexmedetomidina u JIL¹⁰

Lek	početak dejstva posle IV loading doze	poluvreme eliminacije	aktivni metaboliti	loading doza (IV)	doza (IV) održavanja	neželjeni efekti
Propofol	1–2 min	kratkotrajna primena=3–12h dugotrajna primena =50+/-18.6h	ne	5 µg/kg/min over 5 min ^b	5–50 µg/kg/min	Bol pri primeni leka, respiratorna depresija, hipertrigliceridemija, pankreatitis, alergijska reakcija, propofol infuzioni sindrom,
Dexmedetomidine	5–10 min	1.8–3.1 hr	ne	1 µg/kg over 10 min ^c	0.2–0.7 µg/kg/hr ^d do max 1.5 µg/kg/h	bradikardija, hipotenzija, gubitak respiratornih refleksa

izbeći primenu loading doze kod hemodinamski nestabilnih pacijenata

3 minuta. U najvećem broju slučajeva, primenjena doza je uglavnom značajno manja od tipične anesteziološke doze 2–2,5 mg/kg, koja se koristi za uvod u anesteziju¹³. Propofol se na odeljenjima urgentne medicine upotrebljava za procedure kod

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin je selektivni α₂-receptor agonista sa sedativnim, analgetskim (opioid sparing – smanjuje potrebu za opioidima) i simpatolitičkim svojstvima, ali nije antikonvulzant¹⁴.

Simpatolitički efekat ostvaruje tako što smanjuje oslobađanje noradrenalina u nervnim završecima.

Dexmedetomidin izaziva sedaciju putevima koji se razlikuju od drugih sedativa. Sedativni efekat ispoljava dejstvom na predominantno noradrenergički locus coeruleus, tako što smanjuje njegovu aktivnost. Početak sedacije se vidi u roku od 15 min, a pik se postiže unutar 1 h od započinjanja IV infuzije. Sedacija se može ubrzati primenom intravenske loading doze, ali se ona ne preporučuje, jer bi najverovatnije izazvala hemodinamsku nestabilnost kod kritično obolelih pacijenata. Kada se primeni dexmedetomidin, najveći broj pacijenata ne zahteva dodatnu primenu lekova za sedaciju.

Pacijenti se mogu i ekstubirati pod dejstvom dexmedetomidina, a on se može primenjivati i kod pacijenata koji nisu intubirani, uz prateći monitoring ventilacije. Ne izaziva respiratornu depresiju, ali može dovesti do gubitka tonusa mišića orofarinksa, pa je neophodno obratiti pažnju na ventilaciju.

Ispoljava isti kvalitet blage i umerene sedacije u odnosu na midazolam i propofol, ali se pacijenti lakše bude i lakše postaju interaktivni („kooperativna sedacija“), a primetna je minimalna respiratorna depresija.

Delirijum i neželjeni događaji vezani za delirijum su manje pristni kod pacijenata sediranih sa dexmedetomidinom, u odnosu na one koji su sedirani sa midazolamom i propofolom.

U propisanim dozama se može videti razvoj bradikardije i hipotenzije, a ukoliko se primene veće doze onda dolazi do hipertenzije.

Dexmedetomidin značajno smanjuje potrebu za opioidima.

Dexmedetomidin se brzo redistribuira u periferna tkiva i metaboliše se u jetri. Kod pacijenata sa normalnom jetrom poluvreme eliminacije je oko 3 h. U dozama do 1,4 µg/kg/h u periodu do 14 dana, ne dolazi do akumulacije leka. 94% se vezuje za proteine plazme.

Dexmedetomidin se ekstenzivno metaboliše u jetri, a produkti metabolizma se 95% izlučuju bubrezima, a 4% fecesom. Oko 1% leka ostaje nepromenjen i izlučuje se urinom.

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, potrebno je smanjiti i prilagoditi dozu leka.

Godine života ne utiču značajno na farmakokinetiku leka, jedino je kod dece mlađe od 1 meseca poluživot leka produžen.

Dexmedetomidin se zbog svog sedativnog, analgetskog i simpatolitičkog svojstva danas prime-

njuje u Jedinicama intenzivnog lečenja za blagu i umerenu sedaciju intubiranih i neintubiranih pacijenata, kao i za proceduralnu sedaciju.

Dexmedetomidin se može koristiti kod dece za dijagnostičke preglede, kao što su CT i MRI i to kao jedini lek¹⁵ i za postoperativnu sedaciju dece¹⁶, a doziranje je slično doziranju kod odraslih¹⁷.

Izuzetan je doprinos upotrebe dexmedetomidina kod kratkotrajnih proceduralnih sedacija, kao što su sedacije za kolonoskopiju, transezofagealnu ehokardiografiju, litotripsiju sa udarnim talasima, karotidnu enarterektomiju kod pacijenta koji nije u opštoj anesteziji, za vitreoretinalnu hirurgiju, za fiberoptičku intubaciju kod budnog pacijenta, kod pedijatrijskih pacijenata pri tonzilektomiji.

Dexmedetomidin se koristi za premedikaciju dece i odraslih i posebno je pogodan za osobe koje su podložne preoperativnom i perioperativnom stresu, jer on ima sedativni, anksiolitički, analgetski i simpatikolitički efekat. Smanjuje i intraoperativnu potrošnju kiseonika za oko 8%.

Izuzetno je značajan efekat na suzbijanju simpatičkog stres odgovora na intubaciju i ekstubaciju.

Dexmedetomidin je jako lipofilan i to mu omogućava brzu apsorpciju u cerebrospinalnu tečnost i vezivanje za α_2 receptore na nivou kičmene moždine i analgetsko dejstvo. On produžava i senzornu i motornu blokadu izazvanu lokalnim anestetima primenjenim epiduralno ili subarahnoidalno. Može se primeniti i kod intravenske regionalne anestezije, plexus blokova ili intraartikularno zajedno sa lokalnim anestetima i omogućava brži početak dejstva i bolji kvalitet analgezije i duže dejstvo.

Dexmedetomidin se zbog svog predvidivog dejstva i odsustva značajnih neželjenih efekata koristi i za izazivanje kontrolisane hipotenzije tokom operativnih zahvata, kao što su spinalna hirurgija, timpanoplastika, maksilofacijalne procedure i druge ORL operacije.

Dexmedetomidin se uspešno koristi u kardiohirurgiji, jer smanjuje ishemiju miokarda tokom operacija na srcu. Uspešno se koristi kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom, kod kojih se vrši zamena mitralne valvule, jer utiče na smanjenje plućne vaskularne rezistencije, plućnog arterijskog pritiska i plućnog kapilarnog pritiska.

Dexmedetomidin se uspešno primenjuje i u neurohirurgiji, jer smanjuje oscilacije intrakranijalnog pritiska prilikom intubacije i ekstubacije. Ne izaziva neurokognitivne promene i omogućava veoma brzu postoperativnu procenu neurološkog statusa.

Dexmedetomidin je odličan za primenu kod gojaznih pacijenata, jer ne izaziva respiratornu depresiju.

Postoji i niz drugih mogućnosti za upotrebu dexmedetomidina, kao što su: primena kod pacijenata koji se odvikavaju od upotrebe benzodijazepina, opioida, alkohola, kod hirurgije srednjeg uva, kod operacija aneurizmi na aorti, kod tetanusa, kod drhtavice ili kao preventiva neurodegenerativnih promena izazvanih alkoholom.

Značajno je reći da ima i svoj antidot antipamezol, što ga čini još primenljivijim za titraciju kod kompleksnih pacijenata¹⁸.

Zaključak

Američko udruženje za urgentnu medicinu (Society of Critical Care Medicine – SCCM) je 2013. godine donelo Vodič za bol, agitacije i delirijum u Jedinicama intenzivnog lečenja¹⁰, u kome se naglašava da održavanje blage do umerene sedacije, kod pacijenata na veštackoj ventilaciji, pozitivno utiče na klinički ishod i smanjuje broj dana provedenih u JIL i preporučuje upotrebu nebenzodijazepinskih sedativa (dexmedetomidina ili propofola).

Mesto dexmedetomidina je u sedaciji intubiranih pacijenata u JIL trećeg nivoa medicinske nege, kao i u sedaciji neintubiranih pacijenata u JIL nivoa nege II i III, kod izvođenja proceduralne analgezije kod pacijenata koji se nalaze na odeljenju ili u JIL, kao i u preoperativnoj premedikaciji kod dece i odraslih, kao i mnogih drugih indikacija. Sve ovo otvara veliki prostor za primenu dexmedetomidina u svakodnevnom radu.

Reference

1. ASA. Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anaesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. 2009. www.asahq.org
2. Safe Sedation of Adults in the Emergency Department. Report and Recommendations by the Royal College of Anaesthetists and the College of Emergency Medicine Working Party on Sedation, Anaesthesia and Airway Management in the Emergency Department. November 2014.
3. Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients

during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992; 89:1110–1115. (Guideline)

4. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. A report by the

5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology* 1996; 84:459–471. (Practice guideline)

6. Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ, Jagoda AS, Charles R, Marett BE, Moore J. *American*

7. College of Emergency Physicians. Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2005; 45:177–196

8. Miner et al. Procedural sedation of critically ill patients in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine.* 2008(12); 2:124–28

9. Pena BM, Krauss B. Adverse events of procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med.* 1999; 34:483–91.

10. Green SM, Denmark TK, Cline J, Roghair C, Abd Allah S, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric critical care procedures. *Pediatr Emerg Care.* 2001; 17:244–8.

11. Ramsay MAE, Savage TM, Simpsons BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2:656–659.

12. Barr et al. *Critical Care Medicine* 2013; 41(1):263–306.

13. Massanari M, Novitsky J, Reinstein LJ. Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36(12):681–684.

14. Ducharme J. et al. Procedural Sedation in the ED: How, When and Which Agents to Choose. *Emergency Medicine Practice.* June 2000(2); 6:1–20

15. Miner J, Burton J. Clinical Practice Advisory: Emergency Department Procedural Sedation With Propofol. *Annals of Emergency Medicine* 2007; 50:182–187

16. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice – a review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014; 8(10):GE01–GE04.

17. Sheikh SA, Unland T, Slaven J, Nitu M. High Dose Dexmedetomidine: Effective as a Sole Agent Sedation for Children Undergoing MRI. *International Journal of Pediatrics* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/397372>

18. Su F, Nicolson SC, Zuppa AF. A Dose-Response Study of Dexmedetomidine Administered as the Primary Sedative in Infants Following Open Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 June; 14(5):499–507

19. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of Dexmedetomidine Dosing and Safety in Neonates and Infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20(2):112–118.

20. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res* 2011; 5:128–33.