

## Dobór środków sedacji pooperacyjnej u chorych po operacjach kardiochirurgicznych. Czy agoniści receptorów adrenergicznych alfa-2 spełnią nasze oczekiwania?

Selection of agents for postoperative sedation of patients after cardiac surgery. Will alpha2-adrenoceptor agonists meet our expectations?

Jarosław Borkowski<sup>1</sup>, Piotr Knapik<sup>1</sup>, Tadeusz Krzemiński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (2): 173–179

### Streszczenie

Do operacji kardiochirurgicznych kwalifikuje się obecnie znacznie mniej chorych z niskim ryzykiem operacyjnym. Leki stosowane w tej specyficznej populacji muszą być więc w pełni bezpieczne i nie może być co do tego żadnych wątpliwości. Odpowiednia sedacja chorych we wczesnym okresie pooperacyjnym jest jednym z ważniejszych działań zapewniających stabilizację układu krążenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym i zapobiegających incydentom niedokrwienia mięśnia sercowego. Dla zapewnienia sedacji stosowane są różne grupy leków. Najczęściej stosowane są analgetyki opioidowe, leki uspokajające oraz anestetyki. Nową kategorią dożylnych środków sedatywnych, wykorzystywanych szeroko w medycynie okołoperacyjnej, są leki należące do grupy agonistów receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Deksmetomidyna jest najnowszym lekiem z tej grupy. Jest ona wysoce selektywnym agonistą receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych, o właściwościach sedatywnych, sympatykolitycznych i przeciwbólowych. Liczne doniesienia potwierdzają, że deksmedetomidyna jest bezpiecznym środkiem sedatywnym, choć nie wszyscy zgadzają się z tą opinią, ponieważ jej zastosowanie niesie ze sobą możliwość wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. Zagadnienie to wymaga dalszych intensywnych badań.

**Słowa kluczowe:** deksmedetomidyna, sedacja, operacje kardiochirurgiczne.

### Abstract

Very few patients with a low operative risk are nowadays referred to the cardiac surgeon, therefore any drugs used in this specific population should be absolutely safe. Adequate sedation in the early postoperative period after cardiac surgery is essential as it provides both stability of the circulatory system and protection against ischemia. Various drugs may be used to provide perioperative sedation. Opioid analgesics, sedatives and anaesthetics are most commonly used. Most recently,  $\alpha_2$  adrenoreceptor agonists, very popular in the perioperative medicine, have also been proposed for sedation. Dexmedetomidine is the newest highly selective  $\alpha_2$  adrenoreceptor agonist with sedative, sympatholytic and analgesic properties. Dexmedetomidine has been confirmed to be a safe sedative agent in many studies, however some serious adverse events have also been described. This issue should be extensively studied and deserves further investigation.

**Key words:** dexmedetomidine, sedation, cardiac surgery.

### Wstęp

W ostatnich latach zmieniły się znacznie cechy populacji chorych kwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznych i niewielu pacjentów z niskim ryzykiem operacyjnym

kwalifikuje się obecnie do tego rodzaju procedur. Mniej obciążeni chorzy zostali przejęci przez kardiologię inwazyjną, w wyniku czego pacjenci trafiający na kardiologię są często w podeszłym wieku i charakteryzują się licznymi ob-

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Jarosław Borkowski, Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 273 27 31, e-mail: kardanest@sum.edu.pl

ciążeniami [1, 2]. Leki stosowane w tej populacji muszą więc być w pełni bezpieczne i nie może być co do tego żadnych wątpliwości.

Priorytetem w prowadzeniu opieki pooperacyjnej u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych jest zapewnienie stabilizacji układu krążenia w bezpośrednim okresie pooperacyjnym i zapobieganie incydentom niedokrwienia mięśnia sercowego. Odpowiednia sedacja chorych we wczesnym okresie pooperacyjnym jest jednym z ważniejszych działań, koniecznych dla osiągnięcia tych celów. Głównym celem sedacji jest zapobieganie nadmiernej reakcji układu adrenergicznego, która związana jest z odpowiedzią stresową na operację i znacznie zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Epizody nadciśnienia tętniczego i tachykardii znacznie zwiększają bowiem ryzyko wystąpienia okołoperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego i destabilizacji układu krążenia. Dobór optymalnej sedacji po zabiegach kardiochirurgicznych jest więc zagadnieniem bardzo istotnym dla prawidłowego przebiegu okresu pooperacyjnego.

### Przegląd środków stosowanych do zapewnienia sedacji pooperacyjnej

Dla zapewnienia sedacji stosowane są różne grupy leków. Najczęściej są to analgetyki opioidowe, leki uspokajające oraz anestetyki. Analgetyki opioidowe, charakteryzujące się działaniem przeciwbólowym i ośrodkowym, a także działaniem nasennym i podnoszącym nastrój, są powszechnie stosowane dla zapewnienia sedacji pooperacyjnej. Nawet wtedy, gdy analgezja nie ma największego znaczenia, analgetyki opioidowe są wykorzystywane w celu zapewnienia sedacji i uzyskania pewnego stopnia depresji oddychania podczas stosowania wentylacji mechanicznej. Syntetyczne środki opioidowe, takie jak fentanyl, alfentanyl czy remifentanyl, są bardzo popularne, ponieważ charakteryzują się stosunkowo krótkim czasem działania.

Spośród środków uspokajających najszerzej stosowaną grupą są benzodiazepiny [3]. Ich działanie jest związane z kwasem  $\gamma$ -aminomasłowym (GABA), który jest głównym przekaźnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Benzodiazepiny powodują wystąpienie snu, ustąpienie niepokoju oraz rozluźnienie mięśni poprzecznie prążkowanych. Dodatkową cechą najczęściej stosowanej benzodiazepiny – midazolamu, w tym przypadku niezwykle korzystną, jest powodowanie niepamięci. Poszczególne środki różnią się w zakresie siły działania, skuteczności i selektywności. W sedacji pooperacyjnej stosowane są przede wszystkim krótko działające pochodne, takie jak flunitrazepam i midazolam. Badanie ankietowe przeprowadzone w 2001 r. w kilkuset oddziałach intensywnej terapii w Europie wykazało, że midazolam stosowano dla zapewnienia sedacji w 63% ankietowanych oddziałów [4]. Należy jednak pamiętać, że benzodiazepiny mają pewne działania niekorzystne, zwłaszcza gdy podawane są przez dłuższy czas u krytycznie chorych pacjentów [4, 5].

W obszarze intensywnej terapii pooperacyjnej stosowane są również środki anestetyczne. Najbardziej popularny

wśród nich jest propofol, który ma opinię leku charakteryzującego się szybkim początkiem i równie szybkim wybudzaniem się z sedacji, a także istotnie krótszym czasem działania od midazolamu [5, 6]. Badania porównujące propofol i midazolam potwierdzają wyższość propofolu [7], udowodniono również, że zastosowanie propofolu wiąże się z wcześniejszym usunięciem rurki intubacyjnej u chorych wymagających wentylacji mechanicznej [6]. Wadą propofolu pozostaje wyraźnie zaznaczony wpływ na systemowe ciśnienie tętnicze [8], a także wzrost stężenia triglicerydów w surowicy i stężenia cholesterolu podczas przedłużonej infuzji. Bardzo rzadko przy stosowaniu propofolu mogą wystąpić drgawki. Donoszono również o występowaniu tzw. zespołu popropofolowego (*propofol infusion syndrome*), objawiającego się m.in. lizą mięśni poprzecznie prążkowanych i niewydolnością krążenia [9]. Pomimo wymienionych zastrzeżeń środek ten jest niezwykle popularny, a w cytowanym już uprzednio badaniu ankietowym z 2001 r. stosowano go rutynowo aż w 35% oddziałów [4]. Ze względu na brak działania przeciwbólowego propofol bywa czasem kojarzony z krótko działającymi opioidami, np. z remifentanylem [5, 6, 10].

W sedacji pooperacyjnej stosowane są również anestetyki wziewne. Ich zastosowanie w celu zapewnienia sedacji nie jest koncepcją nową (już w latach 50. ubiegłego stulecia próbowano podawać podtlenek azotu u zwiotczonych pacjentów w przebiegu tężca), jednak do tej pory na przeszkodzie w zastosowaniu anestetyków wziewnych poza salą operacyjną stały względy aparaturowe. Kilka lat temu wprowadzono do użycia urządzenie o nazwie AnaConDa (*Anesthetic Conserving Device*), które jest w istocie zmodyfikowanym filtrem przeciwbakteryjnym wyposażonym w dodatkową powierzchnię z węgla aktywowanego. Przy zastosowaniu tego urządzenia można podawać choremu nowoczesne anestetyki wziewne, charakteryzujące się odpowiednią temperaturą wrzenia, takie jak izofluran i sewofluran. Urządzenie AnaConDa, które montuje się w układzie oddechowym pomiędzy respiratorem a pacjentem, łączy prostotę układu otwartego z użyciem anestetyku i skutecznością techniki niskich przepływów (*low flow anaesthesia*). Warto podkreślić, że sedacja uzyskiwana za pomocą środków wziewnych jest bardzo łatwo sterowana, co jest związane przede wszystkim z faktem, iż nowoczesne anestetyki metabolizowane są w ustroju w minimalnym stopniu [11]. Pomimo tych nowych możliwości standardem pozostaje sedacja dożylna, realizowana za pomocą jednej grupy leków lub kombinacji leków należących do różnych grup.

Kolejną kategorią dożylnych środków sedatywnych są leki należące do grupy agonistów receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. W odróżnieniu od klasycznych środków sedatywnych, wywołujących stan pewnego „przymglenia” świadomości, leki te zmniejszają aktywność współczulną i poziom pobudliwości, powodując stan przypominający fazę non-REM fizjologicznego snu, nie zaburzając jednocześnie funkcji poznawczych. Ze względu na zupełnie inny punkt uchwytu i mechanizm działania tych środków można się spodziewać całkowicie odmiennej jakości sedacji. Naj-

szersze zastosowanie w tej grupie znalazły pochodne imidazoliny, szczególnie zaś klonidyna uważana za prototypowego agonistę receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego. Najnowszym i zarazem najłatwiej sterownym środkiem w tej grupie jest deksmedetomidyna. Dokonujący się w ostatnich latach postęp w poznaniu podgrup receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz synteza nowych preparatów działających za pośrednictwem receptorów  $\alpha_2$  powoduje, że z tą grupą leków wiąże się duże nadzieje na istotny postęp w dziedzinie sedacji.

Leki z grupy agonistów receptorów  $\alpha_2$  są dość często stosowane w medycynie okołoperacyjnej. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że ich podaż w tym krytycznym dla chorego okresie obniża wydzielanie endogennych amin katecholowych [12, 13] oraz zmniejsza zużycie tlenu przez mięsień sercowy [14], co redukuje okołoperacyjną skłonność do występowania nagłych wzrostów ciśnienia tętniczego i tachykardii. Niższemu poziomowi endogennych amin katecholowych nie towarzyszy ujemne działanie inotropowe, tak jak przy zastosowaniu antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych [15].

### Receptory $\alpha_2$ i ich agoniści

Receptory  $\alpha_2$  należą do układu adrenergicznego. Obecnie znane są 3 typy receptorów imidazolinowych ( $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_3$ ). Receptorowi  $\alpha_2$  przypisywano dotąd jedynie rolę receptora presynaptycznego, decydującego na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego o ilości uwalnianego przekąźnika (autoreceptor).

Receptory  $\alpha_2$  są rozpowszechnione w całym ustroju. Ich lokalizacja obejmuje przede wszystkim: część presynaptyczną zakończeń nerwów współczulnych oraz noradrenergicznych ośrodkowego układu nerwowego, przedsionków serca i przewodu pokarmowego oraz część postsynaptyczną receptorów w tętniczkach, żyłach, wątrobie, trzustce, nerkach i gałce ocznej. W ośrodkowym układzie nerwowym receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne występują szczególnie licznie w pniu mózgu (miejsce sinawe i jądra podsinaawe), rdzeniu przedłużonym oraz rogach tylnych rdzenia kręgowego [16]. Na podstawie badań z zakresu biologii molekularnej i farmakologii przyjęto, że istnieją 4 podtypy receptora  $\alpha_2$ :  $\alpha_2$ -A,  $\alpha_2$ -B,  $\alpha_2$ -C oraz (prawdopodobnie)  $\alpha_2$ -D [17].

Receptor  $\alpha_2$ -adrenergiczny należy do receptorów metabotropowych, czyli takich, których pobudzenie nie powoduje bezpośredniego otwarcia kanałów jonowych, ale prowadzi do zmniejszenia lub zwiększenia syntezy wtórnego przekąźnika (cyklazy adenylowej, fosforanu inozytoli lub diacyloglicerolu). Regulacja sygnału wewnątrzkomórkowego odbywa się za pośrednictwem białek G. Wiązanie się neurotransmitera z receptorem  $\alpha_2$  powoduje zahamowanie cyklazy adenylowej z udziałem białka  $G_i$ , co prowadzi do obniżenia stężenia cyklicznego AMP. Receptor  $\alpha_2$ -adrenergiczny zlokalizowany w błonie presynaptycznej jest autoreceptorem – po przyłączeniu noradrenaliny do receptora  $\alpha_2$  blokowane jest dalsze uwalnianie noradrenaliny, aż do ustania działania noradrenaliny na receptor.

Wybiórcze pobudzanie receptora  $\alpha_2$  powoduje więc zahamowanie uwalniania noradrenaliny i obniżenie aktywności

współczulnej organizmu, co daje przewagę układowi przywspółczulnemu. Wśród najważniejszych fizjologicznych skutków pobudzenia receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych należy wymienić hamowanie uwalniania serotoniny, dopaminy i substancji P. Stymulacja receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych w mózgu i rdzeniu kręgowym prowadzi do hamowania aktywności neuronalnej, hipotensji, bradykardii, sedacji, analgezji i poszerzenia źrenic [17, 18]. W innych tkankach i narządach obserwuje się zmniejszenie wydzielania śliny, hamowanie motoryki przewodu pokarmowego, zmniejszenie uwalniania insuliny i kortyzolu, zwiększenie wydzielania hormonu wzrostu, blokowanie uwalniania reniny, wzrost filtracji w kłębuszkach nerkowych, lipolizę oraz obniżenie ciśnienia śródgałkowego [17, 18].

Najistotniejsze z punktu widzenia anestezjologa jest działanie wywierane za pośrednictwem receptorów  $\alpha_2$ -A. Receptory te usytuowane są w części presynaptycznej zakończeń nerwowych ośrodkowego układu nerwowego i biorą udział w regulacji uwalniania noradrenaliny oraz monofosforanu adenozyliny w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego [18]. Aktywacja postsynaptycznych receptorów  $\alpha_2$ -A w pniu mózgu powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardię [18]. Hamowanie aktywności noradrenergicznej sieci neuronalnej przez pobudzenie  $\alpha_2$ -A receptorów w miejscu sinawym odpowiada natomiast za efekt sedacyjny. Sedacja oraz spadek zapotrzebowania na anestetyki wziewne mogą być też tłumaczone tłumiącym wpływem agonistów receptora  $\alpha_2$  na pobudzenia korowe. Działanie antynocycetywne wywierane jest zarówno na poziomie rdzeniowym, jak i ponadrdzeniowym. Głównym miejscem działania przeciwbólowego są rogi grzbietowe rdzenia kręgowego, gdzie za pośrednictwem noradrenergicznej drogi opuszkowo-rdzeniowej ma miejsce modulacja impulsów bólowych. Ponadto sugeruje się udział mechanizmów polegających na hamowaniu przewodzenia bólu w obwodowych nerwach czuciowych [16].

Wśród kilku grup chemicznych, do których należą agoniści receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych, najszersze zastosowanie kliniczne znalazły pochodne imidazoliny. Obecność pierścienia imidazolowego w cząsteczce agonistów receptora  $\alpha_2$  powoduje, że mogą one łączyć się zarówno z receptorem adrenergicznym, jak i imidazolowym, co może wyjaśniać w części ich centralne działanie hipotensyjne.

W leczeniu pacjentów od początku lat 70. zastosowanie znalazła klonidyna, uważana za prototypowego agonistę receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego, do którego porównuje się wszystkie później zsyntetyzowane substancje. Innym, mało wybiórczym, ale również stosowanym klinicznie agonistą receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego jest miwazerol. Deksmedetomidyna jest najnowszym lekiem z tej grupy, stosowanym głównie w celu zapewnienia sedacji.

### Deksmedetomidyna

Deksmedetomidyna, pochodna imidazoliny, jest wysoce selektywnym agonistą receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Jest bardziej wybiórcza i łatwiej sterowna niż klonidyna. Została zarejestrowana przez FDA (*Food and Drug Administration*)

w 1999 r. i wprowadzona na rynek farmaceutyczny w USA, gdzie jest powszechnie stosowana. Podobną popularność zyskała też w Japonii. W Europie popularność deksmedetomidyny była i jest stosunkowo niewielka. W Polsce deksmedetomidyna została zarejestrowana w 2002 r. Warto zauważyć, że środek ten wciąż nie jest zarejestrowany (i tym samym mało znany) w wielu krajach europejskich.

Okres połowicznego rozpadu deksmedetomidyny po podaniu dożylnym w fazie dystrybucji wynosi ok. 6 minut, natomiast w fazie eliminacji – ok. 2 godzin. Lek wiąże się z białkami w 93%, niezależnie od stężenia w osoczu. Deksmetomidyna ulega prawie całkowitej biotransformacji w wątrobie do dotychczas uważanych za nieaktywne metabolitów, które wydalone są głównie z moczem (95%) i tylko w niewielkiej ilości z kałem [17]. Wykazano, że podstawowe parametry farmakokinetyczne (czas półtrwania w fazie dystrybucji, objętość dystrybucji, klirens) nie różnią się w sposób istotny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) od podobnych parametrów stwierdzanych u osób ze zdrowymi nerkami. Ponieważ jednak większość metabolitów wydalana jest z moczem, możliwa jest ich kumulacja po długotrwałych wlewach dożylnych. Efekt przedłużonej podaży deksmedetomidyny (i tym samym przedłużonej obecności jej metabolitów w organizmie człowieka) nie był dotychczas badany [19].

Zgodnie z zaleceniami producenta deksmedetomidyna powinna być stosowana w dożylnym wlewie ciągłym. Dawkę nasycającą wynoszącą 1 µg/kg należy podać w ciągu 10 min, po czym zalecany jest ciągły wlew dożylny z szybkością 0,2–0,7 µg/kg/h, jednak nie dłużej niż przez okres 24 godzin. Margines bezpieczeństwa leku jest dość szeroki. W badaniu klinicznym na zdrowych ochotnikach lek był dobrze tolerowany nawet w dawkach czterokrotnie przekraczających stężenie terapeutyczne w osoczu. Znamienne, że nawet przy tak wysokich dawkach obserwowano u ludzi jedynie nieznaczne upośledzenie oddychania [20, 21]. W badaniach na materiale zwierzęcym, wraz ze wzrastającymi dawkami obserwowano natomiast paradoksalny wzrost wentylacji [22].

Deksmedetomidyna nie wywiera bezpośredniego działania na kurczliwość i przewodnictwo w obrębie mięśnia sercowego. Podczas podawania leku zgodnie z zaleceniami producenta (szybko podana dawka wysycająca, a następnie powolny wlew dożylny) u młodych, zdrowych ochotników obserwowano dwufazową reakcję ze strony układu krążenia. Początkowo występował wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego (wynikający z pobudzenia izoreceptorów α<sub>2</sub>-B w naczyniach), któremu towarzyszyło odruchowe zwolnienie akcji serca. Następnie, w miarę trwania infuzji, zaczynał dominować ośrodkowy efekt sympatykolytyczny. Po kilkunastu minutach ciśnienie i częstość akcji serca stabilizowały się na poziomie ok. 15–20% poniżej wartości wyjściowych [23, 24].

Istnieje kilka wskazań do zastosowania deksmedetomidyny [19, 23]. Najczęściej jest ona stosowana dla zapewnienia sedacji u chorych wentylowanych mechanicznie. Podkreślano takie zalety, jak dobra tolerancja rurki intubacyjnej, a także zmniejszanie zapotrzebowania na opioidy i konwen-

cjonalne środki uspokajające przy jednoczesnym braku depresyjnego wpływu na ośrodek oddechowy [25, 26]. Zauważano też lepszą współpracę i samopoczucie chorych [17], jednak nie wszyscy autorzy zgadzają się z tym poglądem [27].

Deksmedetomidyna jest też stosowana dla zapewnienia sedacji podczas różnego rodzaju zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub przewodowym. Bywa używana tam, gdzie ważna jest współpraca chorego z lekarzem, przykładowo podczas kraniotomii połączonej z koniecznością dokonania ograniczonej resekcji tkanki mózgowej (*awake craniotomy*) [28], w trakcie fiberoskopowej intubacji u pacjentów ze schorzeniami rdzenia kręgowego [29] czy też podczas endarterektomii szyjnej [30]. Deksmetomidyna okazała się również skuteczna w zmniejszaniu częstości występowania wymiotów i dreszczy pooperacyjnych, a nawet poza okresem okołopooperacyjnym – w leczeniu jednostek chorobowych charakteryzujących się okresowym występowaniem wymiotów [31, 32].

Deksmedetomidynę stosuje się również u dzieci, co jest tym łatwiejsze, że może ona być podawana także doustnie [33]. Wykorzystywano ją do sedacji podczas takich zabiegów diagnostycznych, jak badanie z użyciem rezonansu magnetycznego i tomografia komputerowa [34]. Z powodzeniem była też używana w trakcie radioterapii, gdzie wymagany jest bezruch pacjenta, a jednocześnie może być nad nim sprawowany bezpośredni nadzór anestezyjologiczny, co stwarza duże ryzyko powikłań oddechowych. Świetne wyniki uzyskano, stosując deksmedetomidynę wraz z opioidami i benzodiazepinami do sedacji dzieci z rozległymi oparzeniami ciała. Średni czas podawania leku u tych pacjentów wynosił aż 11 dni, a pomimo to nie odnotowano zjawiska idiosynkrazji, zaś po odstawieniu leku nie wystąpiły ani objawy uzależnienia, ani efekt tzw. nadciśnienia „z odbicia” (*rebound arterial hypertension*), który jest typowy dla nagłego odstawienia klonidyny [35]. Podobnie jak u dorosłych deksmedetomidyna była stosowana w kardiochirurgii dziecięcej, gdzie zapobiegała tachyarytmiiom, ułatwiała płynne wybudzanie się ze znieczulenia, a także pomagała zmniejszyć dawki i szybciej odstawić opioidowe leki przeciwbólne [36, 37].

Mukhtar i wsp. [36] opisują zastosowanie deksmedetomidyny w trakcie znieczulenia do zabiegów kardiochirurgicznych na otwartym sercu u dzieci w wieku od roku do 6 lat z wrodzonymi wadami serca. Zauważono, że śródoperacyjne zastosowanie deksmedetomidyny powoduje znaczące zmniejszenie częstości występowania epizodów tachykardii i wysokiego ciśnienia tętniczego. Wykazano również zmniejszenie odpowiedzi neuroendokrynej. Odnotowano, że oprócz zapobiegania tachykardii wlew deksmedetomidyny ułatwia również płynne wybudzanie dziecka ze znieczulenia [36, 37] oraz pomaga zmniejszyć dawki i szybciej odstawić opioidowe leki przeciwbólne. Pomimo tych faktów opinie dotyczące zastosowania deksmedetomidyny w kardiochirurgii dziecięcej bywają rozbieżne, czego dowodem jest debata *pro-contra*, którą opublikowano w 2008 r. na łamach czasopisma *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [38, 39].

Zastosowanie deksmedetomidyny w okresie okołoperacyjnym może też znacząco zmniejszać zapotrzebowanie na analgetyki – w szczególności na najczęściej stosowaną morfinę [40, 41]. Deksmetomidyna jest też jedynym w zasadzie lekiem sedatywnym, podczas stosowania którego planowa ekstubacja chorych jest bezpieczna, możliwa i polecana bez zatrzymywania wlewu środka lub zmniejszenia jego dawki [21]. Liczne doniesienia potwierdzają, że deksmedetomidyna jest bezpiecznym środkiem sedatywnym [21, 40, 42–46], choć nie wszyscy zgadzają się z tą opinią [12, 47–49].

### **Wątpliwości i kontrowersje dotyczące deksmedetomidyny**

Zastosowanie deksmedetomidyny w kardiologii opisali po raz pierwszy Jalonen i wsp. w 1997 r. [13]. Autorzy zastosowali deksmedetomidynę śródoperacyjnie jako dodatek do stosowanych anestetyków u 80 chorych w trakcie rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Deksmetomidynę podawano we wstępnej dawce 1,5 µg/kg w ciągu 30 minut przed indukcją znieczulenia, a następnie w stałej dawce 0,4 µg/kg/h aż do końca zabiegu. Stężenie noradrenaliny w osoczu obniżyło się o 90%, w znacznym stopniu została ograniczona tendencja do śródoperacyjnych wzrostów ciśnienia tętniczego i tachykardii, a zapotrzebowanie na opioidy i anestetyki uległo istotnemu zmniejszeniu, zmniejszyła się też częstość występowania sztywności mięśniowej podczas indukcji oraz dreszczy w okresie pooperacyjnym. Towarzyszyła temu jednak konieczność dodatkowego uzupełnienia wolemii, a podczas krążenia pozaustrojowego istotnie częściej występowała znacząca hipotensja. We wnioskach płynących z tej pracy nie znalazły się żadne zalecenia wskazujące, iż środek ten może znaleźć szersze zastosowanie u chorych po zabiegach kardiologicznych.

Kolejną pracą, wskazującą na możliwość zastosowania deksmedetomidyny w pewnych szczególnych sytuacjach klinicznych występujących w kardiologii, było doniesienie Ruesch i Levy [50], którzy w 2002 r. opisali zastosowanie tego środka u pacjenta, u którego wystąpiła istotna tachykardia podczas rewaskularyzacji naczyń wieńcowych wykonywanej bez użycia krążenia pozaustrojowego. Po nieefektywnej próbie zastosowania esmololu tachykardię udało się skutecznie opanować za pomocą deksmedetomidyny.

W 2003 r. ukazała się obszerna, często cytowana metaanaliza Wijesundery i wsp. [14], którzy przeanalizowali 23 prace poświęcone zastosowaniu agonistów receptora  $\alpha_2$  w okresie okołoperacyjnym. W grupie chorych po zabiegach kardiologicznych zastosowanie agonistów receptora  $\alpha_2$  zmniejszyło częstość występowania incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego (RR 0,71;  $p = 0,01$ ), zaobserwowano też trend w kierunku zmniejszenia śmiertelności, jednak należy pamiętać, że deksmedetomidyna nie była wtedy jeszcze powszechnie stosowana, a większość doniesień dotyczyła zastosowania klonidyny. Wynika to z faktu, iż w czasie, kiedy powstawała metaanaliza Wijesundery i wsp. [14], klonidyna była środkiem znacznie lepiej poznany.

W 2003 r. Herr i wsp. [10] opublikowali ciekawą, ale dość kontrowersyjną pracę, w której oceniono zastosowanie deksmedetomidyny w okresie pooperacyjnym po zabiegach kardiologicznych. Wyniki tego szeroko zakrojonego badania były dla nowego środka bardzo pozytywne.

Wielu autorów zauważyło jednak, iż deksmedetomidyna nie jest lekiem w pełni bezpiecznym [12, 47–49], choć w piśmiennictwie zdecydowanie przeważają entuzjastyczne wręcz doniesienia na temat tego środka. Pozytywne recenzje deksmedetomidyna otrzymała też ostatnio w 2 dużych wielośrodkowych badaniach przeprowadzonych na oddziałach intensywnej terapii – chodzi o badanie SEDCOM (*Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam*) [50] i badanie MENDS (*Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction*) [51]. W badaniach tych porównano odpowiednio deksmedetomidynę z midazolamem [50] i lorazepamem [51] – wyniki obu tych badań zostały opublikowane niedawno na łamach tak prestiżowego czasopisma, jakim jest *Journal of American Medical Association* (JAMA).

Sytuacja taka nie jest szczególnie zaskakująca, ponieważ powszechnie wiadomo, iż znacznie częściej publikowane są prace prezentujące pozytywne doniesienia, zaś pierwsze negatywne doświadczenia skutkują często porzuceniem tematu przez badaczy, co nie pozostawia żadnego śladu w piśmiennictwie medycznym. W nadchodzących latach trend ten może jednak ulec zmianie, ponieważ obecnie istnieje już wymóg rejestracji wszystkich prospektywnych badań z randomizacją, co powinno zmuszać autorów do przedstawienia wyników (lub przyczyn ewentualnego przerwania badania), trudno jest też obecnie opublikować wyniki niezarejestrowanych uprzednio badań w prestiżowych czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej [52].

Na pewno warto przyjrzeć się nielicznym pracom, które przedstawiają deksmedetomidynę w mniej korzystnym świetle. Sichrovsky i wsp. [53] opisują przypadek śmierci 50-letniego pacjenta z prawidłową kurczliwością mięśnia sercowego, który otrzymał sedację deksmedetomidyną do zabiegu ablacji mikrofalowej z powodu nawracającego migotania przedsionków. Autorzy sugerują, że przyczyną zgonu był wstrząs kardiogeny wywołany przez wlew deksmedetomidyny. Płytkowa sedacja, zastosowana przez kardiologów (niewielka dawka midazolamu i fentanylu) okazała się niewystarczająca. Poproszono o pomoc lekarza anestezjologa, który zdecydował się na zastosowanie wlewu deksmedetomidyny. Po 45 minutach podaży środka (w konwencjonalnej dawce) zanotowano nieznaczne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, w związku z czym zredukowano wlew deksmedetomidyny, uzyskując normalizację wartości. Po kolejnej godzinie u chorego wystąpiły jednak głębokie zaburzenia hemodynamiczne, a następnie nagłe zatrzymanie krążenia. Pomimo długotrwałej reanimacji nie udało się przywrócić hemodynamicznie wydolnej akcji serca. Badanie autopsyjne nie wykazało żadnej uchwytnej przyczyny zgonu.

Ingersoll-Weng i wsp. [49] opisują przypadek nagłego zatrzymania krążenia u 52-letniego pacjenta z rozpoznaną

uprzednio miastenią. Chory ten otrzymywał deksmedetomidynę w standardowej dawce podczas zabiegu usunięcia grasicy. W czasie zabiegu doszło do bradykardii, a następnie zatrzymania akcji serca. W tym przypadku udało się jednak szybko uzyskać powrót wydolnej hemodynamicznej funkcji serca i prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy sugerują, że przyczyną zatrzymania krążenia była kumulacja działania deksmedetomidyny i odpowiedzi wazowagalnej z pola operacyjnego [49].

Videira i Ferreira [54] opisali przypadek zatrzymania akcji serca u pacjentki znieczulanej deksmedetomidyną, cisatrakurium, fentanylem i sewofluranem do zabiegu ginekologicznego. Pacjentka wymagała krótkotrwałego masażu pośredniego serca, na szczęście bez odległych konsekwencji dla losów chorej.

Shah i wsp. [55] opisali powikłanie związane z podażą deksmedetomidyny, które wystąpiło u całkowicie zdrowego 18-letniego pacjenta poddanego sedacji wlewem deksmedetomidyny do badania z użyciem rezonansu magnetycznego. Pacjent ten otrzymał wyłącznie standardowy wlew deksmedetomidyny, bez zastosowania typowej dawki wysycającej. W 8. minucie podaży środka wystąpiła zwyżka ciśnienia tętniczego do wartości 230/120 mm Hg i równoczesna głęboka bradykardia. Wlew deksmedetomidyny zatrzymano i po zastosowaniu leków interwencyjnych w ciągu kilku minut zaobserwowano normalizację układu krążenia. Autorzy sugerują, że przyczyną problemu była obwodowa wazokonstrykcja naczyń z następową odruchową bradykardią, zaś efekt ten był również wywołany przez deksmedetomidynę.

Na istotne ograniczenia w stosowaniu deksmedetomidyny wskazywali też autorzy polscy. Jałowicki i wsp. [48] porównywali zastosowanie deksmedetomidyny, meperidyny z midazolamem oraz fentanylu podczas zabiegów kolonoskopii wykonywanych w trybie chirurgii dziennej. Badanie to zakończono przedwcześnie z uwagi na liczne powikłania obserwowane w grupie, w której stosowano deksmedetomidynę, gdzie częściej notowano incydenty bradykardii i poważne obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, a połowa pacjentów wymagała suplementacji analgezji za pomocą fentanylu. Tym samym wspomniani autorzy potwierdzili objawy opisywane już uprzednio jako główne działania niepożądane pod postacią znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi i bradykardii. Takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, nudności i wymioty obserwowano wyłącznie w grupie otrzymującej deksmedetomidynę. Przedłużony powrót świadomości oraz skomplikowany sposób dawkowania okazały się kolejnymi, istotnymi ograniczeniami w stosowaniu tego leku.

Wobec tylu wątpliwości bardzo odmienne są wyniki pracy Herr i wsp. [10], którzy przeprowadzili swoje badania, stosując wysokie dawki deksmedetomidyny, włączając do badania aż 295 chorych i nie rejestrując w swoim materiale żadnych powikłań. W gromadzeniu danych uczestniczyło aż 25 ośrodków, co oznacza, że z każdego ośrodka rekrutowano średnio 12 chorych, a więc średnio zaledwie 6 chorych do „aktywnej” grupy, w której stosowano deksmedetomidynę.

Deksmedetomidyna (zastosowana w pełnej zalecanej dawce) okazała się niezwykle bezpiecznym i efektywnym środkiem sedatywnym u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych. Co więcej, autorzy wykazali, iż jej zastosowanie umożliwia znaczną redukcję dawek różnych stosowanych okołoperacyjnie leków: analgetyków, antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, amin katecholowych, a nawet diuretyków. Niektóre wyniki uzyskane w tej pracy są dość trudne do logicznego wytłumaczenia (np. równoczesne zmniejszenie zapotrzebowania na antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i aminy katecholowe).

Niewykluczone, że odpowiedź na stymulację receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych może być zdeterminowana genetycznie, poprzez polimorfizm  $\alpha_2$   $\beta$ -receptora. Istnieje teoria, że w tej sytuacji stymulacja receptorów  $\alpha_2$  przez deksmedetomidynę może wywoływać spazm w obrębie naczyń wieńcowych, powodując niedokrwienie mięśnia sercowego i jego przejściową dysfunkcję [53].

Wydaje się, że skojarzenie wlewu deksmedetomidyny z innymi czynnikami może spowodować poważną depresję układu krążenia wymagającą interwencji farmakologicznej, a nawet mechanicznego wsparcia układu krążenia. Czynniki te to wysoki tonus układu sympatycznego, genetyczne uwarunkowania pod postacią polimorfizmu receptora  $\alpha_2$ , jednocześnie stosowane leki kardiodepresyjne oraz stosowanie leku podczas procedur obniżających wydolność układu krążenia. Prawdopodobnie właśnie dlatego deksmedetomidyna może okazać się w niektórych przypadkach środkiem o nieprzewidywalnym działaniu.

Reasumując, deksmedetomidyna wydaje się obiecującym lekiem, jednak jej zastosowanie niesie ze sobą możliwość wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. Co więcej, mechanizm działania deksmedetomidyny również nie jest jeszcze ostatecznie wyjaśniony. W tej sytuacji zarówno określenie wskazań do zastosowania tego leku, jak i ustalenie optymalnego dawkowania w poszczególnych sytuacjach klinicznych wymagają dalszych intensywnych badań.

## Piśmiennictwo

1. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110: e340-e437.
2. Maganti M, Rao V, Brister S, Ivanov J. Decreasing mortality for coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Can J Cardiol* 2009; 25: e32-e35.
3. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, Sarapohja T, Bratty JR, Takala J; “Dexmedetomidine for Continuous Sedation” Investigators. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35: 282-290.
4. Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87: 186-192.
5. Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramér MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92: 975-983.

6. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, Anis AH; Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119: 1151-1159.
7. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, Collins CH, Smith MB, Ledingham IM, Wallace PG. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989; 2: 704-709.
8. De Cosmo G, Congedo E, Clemente A, Aceto P. Sedation in PACU: the role of propofol. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 741-744.
9. Trampitsch E, Oher M, Pointner I, Likar R, Jost R, Schalk HV. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesist* 2006; 55: 1166-1168.
10. Herr DL, Sum-Ping ST, 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.
11. Sackey PV, Martling CR, Radell PJ. Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the "AnaConDa". *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 879-885.
12. Talke P, Lobo E, Brown R. Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 65-70.
13. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-345.
14. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114: 742-752.
15. Flacke JW. Alpha 2-adrenergic agonists in cardiovascular anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 344-359.
16. Lawhead RG, Blaxall HS, Bylund DB. Alpha-2A is the predominant alpha2 adrenergic receptor subtype in human spinal cord. *Anesthesiology* 1992; 77: 983-991.
17. Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 361-372.
18. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14: 13-21.
19. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 619-627.
20. Ramsay MA, Luteran DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004; 101: 787-790.
21. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-690.
22. 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.
23. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-820.
24. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-1142.
25. Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003; 29: 201-207.
26. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 29-41.
27. Corbett SM, Rebeck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, Leavitt BJ. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 940-945.
28. Ard JL Jr, Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol* 2005; 63: 114-116.
29. Avitsian R, Lin J, Lotto M, Ebrahim Z. Dexmedetomidine and awake fiberoptic intubation for possible cervical spine myelopathy: a clinical series. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 97-99.
30. Bekker A, Gold M, Ahmed R, Kim J, Rockman C, Jacobovitz G, Riles T, Fisch G. Dexmedetomidine does not increase the incidence of intracarotid shunting in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2006; 103: 955-958.
31. Tobias JD. Dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 709-710.
32. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth* 2006; 53: 646-652.
33. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 932-938.
34. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2006; 103: 63-67.
35. Walker J, Maccallum M, Fischer C, Kopcha R, Saylor R, McCall J. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 2006; 27: 206-210.
36. Mukhtar AM, Obayah EM, Hassona AM. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 52-56.
37. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, Suchoza E, Janosky J, Davis PJ, Munoz R. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 126-131.
38. Easley RB, Tobias JD. Pro: dexmedetomidine should be used for infants and children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 147-151.
39. Hammer GB. Con: dexmedetomidine should not be used for infants and children during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 152-154.
40. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 153-158.
41. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 386-391.
42. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136-1142.
43. Aoki M, Nishimura Y, Baba H, Okawa Y. Effects of dexmedetomidine hydrochloride on postoperative sedation in cardiovascular surgery. *Kyobu Geka* 2006; 59: 1181-1185.
44. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4: 302-308.
45. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1995; 82: 620-633.
46. Aantaa R, Jaakola M-L, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-1060.
47. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
48. 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: 269-273.
49. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004; 100: 738-739.
50. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; 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.
51. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. 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.
52. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA* 2007; 297: 2112-2120.
53. Sichrovsky TC, Mittal S, Steinberg JS. Dexmedetomidine sedation leading to refractory cardiogenic shock. *Anesth Analg* 2008; 106: 1784-1786.
54. Videira RL, Ferreira RM. Dexmedetomidine and asystole. *Anesthesiology* 2004; 101: 1479.
55. Shah S, Sangari T, Qasim M, Martin T. Severe hypertension and bradycardia after dexmedetomidine for radiology sedation in a patient with acute transverse myelitis. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 681-682.