

## Skuteczność i bezpieczeństwo pooperacyjnej sedacji z zastosowaniem deksmedetomidyny po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych

Efficacy and safety of postoperative dexmedetomidine sedation following coronary surgery



Jarosław Borkowski, Piotr Knapik, Jerzy Czaplą, Paweł Nadziakiewicz, Dawid Borowik

Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (3): 304–311

### Streszczenie

**Wstęp:** Deksmetomidyna jest wysoce selektywnym agonistą receptorów alfa-2-adrenergicznych o właściwościach sedatywnych.

**Cel pracy:** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pooperacyjnej sedacji z zastosowaniem deksmedetomidyny i midazolamu.

**Materiał i metody:** Prospektywne badanie z randomizacją przeprowadzono u 58 chorych poddanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W grupie I ( $n = 26$ ) sedacja była zapewniana wlewem deksmedetomidyny w dawce wysycającej  $0,25 \mu\text{g kg}^{-1}$  i ciągłym wlewem deksmedetomidyny z szybkością  $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz.}^{-1}$  oraz interwencyjnymi wstrzyknięciami midazolamu, natomiast w grupie II ( $n = 32$ ) sedacja była zapewniana tylko interwencyjnymi wstrzyknięciami midazolamu. Stosowano dwukrotnie wyższe dawki deksmedetomidyny, jednak po wystąpieniu dwóch poważnych powikłań dawkowanie środka zmniejszono o połowę. Oceniono parametry przebiegu pooperacyjnego w obu grupach. Przyjęto, że znamienność statystyczna występuje przy wartości współczynnika  $p < 0,05$ .

**Wyniki:** Po zastosowaniu wyższego dawkowania deksmedetomidyny zarejestrowano dwa poważne powikłania (wystąpienie ostrej, przejściowej niewydolności krążenia), które można było wiązać z zastosowaniem leku. Badania wstrzymano i przedstawiono nowy protokół badania do akceptacji Komisji Bioetycznej, a po uzyskaniu zgody badania kontynuowano, stosując dawkowanie zmniejszone o połowę. Uzyskano zbliżone, zadowalające parametry sedacji, jednak wszystkie parametry przebiegu pooperacyjnego, w tym czasy budzenia i ekstubacji, nie różniły się istotnie w badanych grupach. Dawki środków stosowanych w okresie pooperacyjnym były zbliżone. U chorych, u których zastosowano sedację deksmedetomidyną, zastosowano istotnie większą ilość płynów koloidowych do utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego.

### Abstract:

**Background:** Dexmedetomidine is a highly selective  $\alpha_2$  adrenergic receptor agonist with sedative properties.

**Aim:** To compare efficacy and safety of postoperative sedation with dexmedetomidine and midazolam.

**Material and methods:** A prospective randomized trial was performed in 58 patients undergoing coronary surgery. Patients in group I ( $n = 26$ ) were sedated with a loading dose of  $0.25 \mu\text{g kg}^{-1}$  dexmedetomidine followed by a continuous infusion of  $0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$  and interventional additional injections of midazolam, while patients in group II ( $n = 32$ ) were sedated with interventional injections of midazolam only. The dosing of dexmedetomidine was initially twice as high, but it was reduced by 50% after two serious side effects occurred. Parameters of the postoperative course were compared between the groups.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Two serious side effects (acute, reversible heart failure) were noted following the administration of a higher dose of dexmedetomidine. The study was stopped and a new revised protocol was proposed to the Ethical Committee for consideration. After the approval, the study was continued according to the new protocol. Comparable and satisfactory parameters of sedation were achieved in both study groups, however the postoperative course including awakening and extubation time was fully comparable in both groups. Doses of drugs used in a postoperative period were also comparable. In patients who underwent dexmedetomidine sedation, significantly higher volumes of colloid solutions were used to provide normal values of arterial pressure.

**Conclusions:** Sedation with the use of dexmedetomidine in the standard dose is not safe in patients with a low postoperative risk. Sedation with a reduced dose of dexmedetomidine in this group of patients is safe, but not effective if started after admission to the postoperative care unit.

**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

**Wnioski:** Sedacja z użyciem deksmedetomidyny w standardowych dawkach nie jest bezpieczna u chorych z niskim ryzykiem operacyjnym. Sedacja z użyciem zmniejszonej dawki deksmedetomidyny w tej grupie chorych jest nieefektywna, jeżeli jest stosowana dopiero po przyjęciu na oddział pooperacyjny i przez krótki okres.

**Słowa kluczowe:** deksmedetomidyna, midazolam, sedacja, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych.

**Key words:** dexmedetomidine, midazolam, sedation, coronary revascularization.

## Wstęp

Stabilny przebieg wczesnego okresu pooperacyjnego jest niezwykle istotny dla chorych po operacjach kardiochirurgicznych. Ważnym czynnikiem jest właściwy wybór czasu wspomaganego oddychania po wykonanym zabiegu. Prawidłowo zastosowane zapewnia odpowiednią wymianę gazową, usuwa ogniska niedodmy i zmniejsza wydatek energetyczny, natomiast przedłużanie wentylacji mechanicznej może przyczynić się do wystąpienia jatrogennych powikłań [1]. Czynnikiem, który może mieć znaczny wpływ na przebieg wczesnego okresu pooperacyjnego, może być dobór odpowiedniej sedacji pooperacyjnej.

Dla zapewnienia sedacji najczęściej stosowane są analgetyki opioidowe, leki uspokajające oraz anestetyki. Nową kategorią dożylnych środków sedatywnych są leki należące do grupy agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych. Zmniejszają one aktywność współczulną i poziom pobudliwości, nie zaburzając jednocześnie funkcji poznawczych. Ponieważ mają inny punkt uchwytu i mechanizm działania od pozostałych środków sedatywnych, po ich zastosowaniu można spodziewać się odmiennej jakości sedacji.

Od kilkudziesięciu już lat w medycynie okołoperacyjnej znajduje zastosowanie klonidyna, uważana za prototypowego agonistę receptora alfa-2-adrenergicznego. Deksmetomidyna jest najnowszym lekiem z tej grupy, znanym w Polsce od 1999 r. W Europie popularność deksmedetomidyny była i jest stosunkowo niewielka. Polska jest jednym z nielicznych krajów europejskich, w których lek ten został zarejestrowany.

Wijeysundera i wsp. [2] zebrali wszelkie dane literaturowe dotyczące zastosowania leków z grupy agonistów receptora alfa-2 w okresie okołoperacyjnym. Przeprowadzili oni metaanalizę danych zebranych łącznie u 3395 chorych poddanych różnym zabiegom operacyjnym (w tym operacjom naczyniowym i kardiochirurgicznym), u których stosowano w okresie okołoperacyjnym klonidynę, miwazerol lub deksmedetomidynę. Autorzy wykazali, iż zastosowanie powyższych leków istotnie zmniejszyło śmiertelność okołoperacyjną oraz częstość incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego i okołoperacyjnego zawału serca. Działanie to było najsilniej wyrażone w grupie chorych po operacjach kardiochirurgicznych, nieco słabiej zaś u pacjentów po operacjach naczyniowych. Podobne obserwacje można spotkać również w pracach oryginalnych, których nie obejmuje cytowana metaanaliza. Herr i wsp. [3] porównywali sedację na bazie propofolu i deksmedetomidyny u chorych po operacjach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W grupie otrzymującej deksmedetomidynę odnotowali oni znamien-

nie niższe zapotrzebowanie na morfinę, beta-adrenolityki, środki przeciwwymiotne oraz diuretyki.

Zastosowanie klonidyny w kardiochirurgii dla zmniejszenia okołoperacyjnej odpowiedzi stresowej również nie jest koncepcją nową. Największy materiał dotyczący zastosowania klonidyny w kardiochirurgii przedstawili Myles i wsp. [4], którzy przeprowadzili swoje badania na grupie ponad 150 chorych, wykazując wiele korzyści po zastosowaniu tego środka w okresie okołoperacyjnym. Prace na ten temat były również publikowane w piśmiennictwie polskim. W doniesieniach pochodzących z 1998 r. Kucewicz-Czech i wsp. [5] oraz Gaik i wsp. [6] zastanawiali się nad miejscem klonidyny we współczesnej kardiochirurgii i zwracali uwagę na pozytywne aspekty okołoperacyjnego łagodzenia odpowiedzi stresowej.

Zastosowanie deksmedetomidyny powoduje równoczesne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca, a także sedację oraz analgezję [7–10]. Najczęściej jest ona stosowana dla zapewnienia sedacji u chorych wentylowanych mechanicznie, jednak jej unikalność polega na tym, iż można ją bezpiecznie stosować również w okresie następującym po usunięciu rurki intubacyjnej. Bywa używana tam, gdzie ważna jest współpraca chorego z lekarzem przy jednoczesnym zachowaniu świadomości [11–14].

Oprócz wielu prac potwierdzających bezpieczeństwo deksmedetomidyny jako środka sedatywnego istnieją jednak doniesienia, które opisują powikłania związane z jej stosowaniem [15]. Bradykardia i hipotensja to najczęściej opisywane działania niepożądane tego leku [7, 8, 16–18].

## Cel pracy

Celem pracy było określenie skuteczności i bezpieczeństwa pooperacyjnej sedacji z zastosowaniem deksmedetomidyny po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Badano, jaki jest wpływ zastosowania małej dawki deksmedetomidyny na parametry sedacji i przebieg wczesnego okresu pooperacyjnego u chorych po zabiegach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Ocena ta została przeprowadzona poprzez porównanie wczesnego przebiegu pooperacyjnego u chorych, u których zastosowano sedację planową deksmedetomidyną (mała dawka deksmedetomidyny, uzupełniana dodatkowo midazolamem), i u chorych, u których zastosowano tylko sedację interwencyjną midazolamem.

## Materiał i metody

Badania miały charakter prospektywny. Zostali do nich zakwalifikowani chorzy z zachowaną dobrą funkcją lewej

komory serca po niepowikłanych zabiegach pomostowania naczyń wieńcowych, wykonywanych zarówno z użyciem krążenia pozaustrojowego (ang. *coronary artery bypass grafting* – CABG), jak i bez użycia krążenia pozaustrojowego (ang. *off-pump coronary artery surgery* – OPCAB). Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych.

Badania zostały przeprowadzone łącznie u 58 chorych. Przy zastosowaniu zasad randomizacji zostały utworzone dwie grupy badane:

- grupa I ( $n = 26$ ), w której zastosowano sedację planową deksmedetomidyną,
- grupa II ( $n = 32$ ), w której zastosowano sedację interwencyjną midazolamem.

Do badań kwalifikowani byli chorzy w dobrym stanie ogólnym, z dobrą funkcją lewej komory serca, w wieku od 40 do 70 lat, po niepowikłanych zabiegach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, którzy przed rozpoczęciem zabiegu wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniach. Okres obserwacji obejmował pierwsze 5 godz. pobytu chorych na oddziale pooperacyjnym.

Wszyscy chorzy przygotowywani zostali do zabiegu operacyjnego w sposób typowy. Leki przyjmowane z powodu choroby wieńcowej (beta-adrenolityczne, antagoniści wapnia lub nitraty) były stosowane ostatni raz wieczorem w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny.

Wszyscy chorzy otrzymali standardową premedykację doustną midazolamem na godzinę przed przekazaniem ich na blok operacyjny. Stosowane były następujące przedziały dawkowania: 7,5 mg (1 tabl. po 7,5 mg) przy masie ciała < 55 kg, 11,25 mg (1,5 tabl. po 7,5 mg) przy masie ciała 55–80 kg oraz 15 mg (2 tabl. po 7,5 mg lub 1 tabl. po 15 mg) przy masie ciała > 80 kg.

U wszystkich badanych chorych po indukcji znieczulenia został założony cewnik Swana-Ganza do tętnicy płucnej. Pełny profil hemodynamiczny wraz z pochodnymi oceniano dwukrotnie w czasie zabiegu operacyjnego – po indukcji znieczulenia oraz 30 min po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego. Znieczulenie ogólne zostało przeprowadzone techniką wziewną z użyciem izofluranu (Isoflurane firmy Abbott Laboratories), jednak zastosowana śródoperacyjnie dawka fentanylu nie mogła być większa niż  $25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , a ostatnia dawka mogła być podana najpóźniej na godzinę przed zakończeniem zabiegu operacyjnego. Dla zapewnienia analgezji pooperacyjnej, przy zamykaniu mostka i w godzinę po przewiezieniu na oddział pooperacyjny wszyscy chorzy otrzymywali dożylnie morfinę (*Morphinum hydrochloricum*, Polfa) w dawce  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ . W okresie pooperacyjnym kontynuowano wlew nitrogliceryny przy zastosowaniu zmiennej szybkości infuzji w zakresie od  $0,2$  do  $2,0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  w zależności od uzyskiwanego ciśnienia tętniczego.

Po zakończeniu zabiegu, przed rozpoczęciem transportu chorego na oddział pooperacyjny, dokonywano losowego przydziału do jednej z grup badanych na podstawie komputerowo generowanej listy randomizacyjnej. Postępowanie w okresie pooperacyjnym było następujące:

- w grupie I sedacja była zapewniana wlewną deksmedetomidyną w dawce wysycającej  $0,25 \mu\text{g kg}^{-1}$  podawanej z szybkością  $50 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  i ciągłym wlewną deksmedetomidyną z szybkością  $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz.}^{-1}$  oraz interwencyjnymi wstrzyknięciami midazolamu,
- w grupie II sedacja była zapewniana tylko interwencyjnymi wstrzyknięciami midazolamu.

Podczas prowadzenia badań stosowano początkowo dwukrotnie wyższe dawki deksmedetomidyny, zgodnie z zaleceniami producenta. W grupie I sedacja była więc zapewniona wlewną deksmedetomidyną w dawce wysycającej  $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ , a następnie ciągłym wlewną z szybkością  $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz.}^{-1}$ . U pierwszych 2 chorych przebieg okresu pooperacyjnego był niepowikłany, jednak u 2 kolejnych wystąpiły istotne zaburzenia hemodynamiczne, których charakter wskazywał na możliwy związek z zastosowaniem deksmedetomidyny. Przypadki te zgłoszono do Komisji Bioetycznej jako mogące mieć potencjalny związek z prowadzonym badaniem, zwracając się jednocześnie do Komisji z prośbą o zmianę protokołu badania polegającą na obniżeniu dawkowania środka o 50% zarówno w zakresie dawki wysycającej (z  $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$  do  $0,25 \mu\text{g kg}^{-1}$ ), jak i ciągłego wlewu (z  $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz.}^{-1}$  do  $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{godz.}^{-1}$ ). Po uzyskaniu stosownej zgody rozpoczęto badania przy zastosowaniu nowego, zmodyfikowanego w zakresie dawkowania protokołu.

Okres obserwacji obejmował pierwsze 5 godz. pobytu chorego na oddziale pooperacyjnym. W grupie I dawka wysycająca deksmedetomidyny została podana po przyjeździe chorego na oddział pooperacyjny, a po jej zakończeniu zastosowany został wlew ciągły. Po 4 godz. od przyjazdu chorego na oddział pooperacyjny w obu grupach wszelka sedacja była zatrzymywana i – przy braku przeciwwskazań – chorzy przygotowywani byli do ekstubacji. Jeżeli po wyłączeniu sedacji chorzy nadal nie kwalifikowali się do ekstubacji, w obu grupach przywracano sedację stosowaną w grupie II (interwencyjne wstrzyknięcia midazolamu), a ponowne próby zatrzymywania sedacji były powtarzane co 30 min.

W okresie pooperacyjnym utrzymywano prawidłową temperaturę ciała oraz właściwe wartości wypełnienia łożyska naczyniowego. Kryteria ekstubacji chorego były następujące:

- brak widocznych ubytków neurologicznych i pełny kontakt logiczny z chorym,
- pełna stabilność układu krążenia,
- prawidłowe wartości prężności tlenu w gazometrii krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2 > 80 \text{ mm Hg}$ ) przy stężeniu tlenu w mieszaninie oddechowej nie wyższym niż 50% i prawidłowa mechanika oddychania,
- niewielki drenaż i ból pooperacyjny,
- prawidłowa temperatura ciała i diureza.

W obu grupach skurczowe ciśnienie tętnicze utrzymywano w przedziale od 100 do 140 mm Hg. U części chorych (14 chorych w grupie I i 18 chorych w grupie II) w okresie obserwacji prowadzono automatyczny zapis parametrów życiowych za pomocą specjalnego oprogramowania Trend-

Face Solo 1.0 (Ixellence, Niemcy), umożliwiającego automatyczną rejestrację danych i późniejsze odtworzenie ich w odstępach jednosekundowych.

Pojawienie się zbyt wysokich wartości ciśnienia tętniczego było wskazaniem – niezależnie od stanu świadomości chorego i tego, czy skarży się on na ból – do podania 0,05 mg kg<sup>-1</sup> morfiny dożylnie i odpowiedniego zmodyfikowania szybkości wlewu nitrogliceryny. Pojawienie się zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego było wskazaniem do przetoczenia płynów koloidowych, jeżeli chory wykazywał cechy hipowolemii. Jeżeli takie postępowanie nie było wystarczające, stosowano odpowiednie do sytuacji leczenie (leki wazopresyjne, sole wapnia, atropina) z rejestracją wszystkich zastosowanych leków w karcie badania.

Pełny profil hemodynamiczny określano po indukcji znieczulenia, w 30 min po zakończeniu perfuzji pozaustrojowej, po przyjęciu chorego na oddział pooperacyjny, a następnie po zakończeniu każdej z kolejnych 5 godz. pobytu na nim. Parametry utlenowania chorego były rejestrowane po przyjęciu chorego na oddział pooperacyjny, a następnie po 2, 4 i 5 godz. pobytu chorego na tym oddziale. Przebieg pooperacyjny po zakończeniu okresu obserwacji przeanalizowano też pod kątem wystąpienia takich powikłań pooperacyjnych, jak: reintubacja, konieczność zastosowania podwyższonych dawek amin katecholowych lub balonu do kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej, wystąpienie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego lub zawału śródoperacyjnego, a także wystąpienia powikłań neurologicznych, płucnych lub niewydolności nerek.

Wartości parametrów liczbowych pomiędzy grupami były porównywane testem *t*-Studenta lub testem *U*-Manna-Whitneya. Wartości parametrów jakościowych pomiędzy grupami były porównywane dwustronnym testem dokładnym Fischera. Wartości parametrów w przebiegu czasowym były porównywane za pomocą analizy wariancji dla pomiarów powtórzonych, po zastosowaniu której została przeprowadzona analiza *post hoc* Tukeya. Korelacje pomiędzy wartościami parametrów liczbowych były określane na podstawie wartości oraz istotności statystycznej współczynnika korelacji liniowej Pearsona. W obliczeniach statystycznych zostało wykorzystane oprogramowanie Statistica PL wersja 7.1. Dla celów wszystkich obliczeń przyjęto, że znamienność statystyczna występuje przy wartości  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Podczas pierwszych prób przeprowadzanych z wykorzystaniem wyższego dawkowania deksmedetomidyny zarejestrowano dwa poważne powikłania, które można wiązać z podaniem leku. W badaniach zastosowano dawkowanie zalecane przez producenta. Sedacja była zapewniona wlewem deksmedetomidyny w dawce wysycającej 0,5 µg kg<sup>-1</sup> 10 min<sup>-1</sup>, a następnie wlewem ciągłym 0,2 µg kg<sup>-1</sup> godz.<sup>-1</sup>. Dawkowanie to, które było zgodne z zaleceniami producenta, zostało uprzednio zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną jako w pełni bezpieczne.

Chory S.G., 65-letni, został zakwalifikowany do operacji CABG. Ryzyko operacyjne pacjenta oceniano jako niskie

– 1 pkt w *Europejskiej skali prognozowania ryzyka* (ang. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* – EuroSCORE), chory był w dobrym stanie ogólnym, w wywiadzie stwierdzano jedynie nadciśnienie tętnicze, a frakcja wyrzutowa lewej komory serca była dobra i wynosiła 59%. Krążenie pozaustrojowe zakończono bez konieczności stosowania wlewu amin katecholowych, a przebieg zabiegu operacyjnego i przebieg pooperacyjny do 5 godz. po zabiegu (kiedy zakończono wlew deksmedetomidyny, zgodnie z protokołem) był całkowicie niepowikłany. W godzinę po zakończeniu wlewu deksmedetomidyny nastąpiła utrata rytmu zatokowego (pojawił się rytm węzłowy) i wystąpiły objawy kliniczne niskiego rzutu serca. Nastąpiła konieczność zastosowania szybkiego wlewu płynów dla wyrównania ciśnienia tętniczego, podłączenia przejściowo stymulacji nasierdziowej, zastosowania wlewu amin katecholowych (adrenaliny, a następnie noradrenaliny) i ostatecznie założenia balonu do kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej. Stopniowo uzyskano stabilizację stanu ogólnego i powrót rytmu zatokowego. Ostatecznie wlew amin katecholowych zatrzymano i w 7. dobie po operacji usunięto balon do kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej. Chory przebywał na oddziale pooperacyjnym przez 9 dni. Zgodnie z protokołem, zgłoszono ten przypadek jako poważne powikłanie mogące mieć związek z prowadzonym badaniem.

Chora M.G., 58-letnia, została zakwalifikowana do operacji CABG. Ryzyko operacyjne oceniano jako niskie (2 pkt w skali EuroSCORE), pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, a w wywiadzie nie stwierdzano żadnych istotnych obciążeń, frakcja wyrzutowa lewej komory serca była dobra i wynosiła 60%. Po zakończeniu krążenia pozaustrojowego zastosowano wlew dopaminy w dawce 5 µg kg<sup>-1</sup> godz.<sup>-1</sup> z uwagi na tendencję do niskich wartości ciśnienia tętniczego, który to wlew kontynuowano następnie na oddziale pooperacyjnym. Przebieg zabiegu operacyjnego i przebieg pooperacyjny do 5 godz. po zabiegu (kiedy zakończono wlew deksmedetomidyny, zgodnie z protokołem) był całkowicie niepowikłany. W 2. godz. po zakończeniu wlewu deksmedetomidyny nastąpił spadek ciśnienia niereagujący na wlew płynów. Pacjentka wymagała podłączenia dodatkowych amin katecholowych (wlewu adrenaliny, a następnie dotłączenia noradrenaliny). W ciągu kilku godzin uzyskano stabilizację stanu ogólnego, jednak wlewy amin katecholowych zmniejszono stopniowo, do całkowitego ich odstawienia w 4. dobie po operacji. Chora przebywała na oddziale pooperacyjnym przez 5 dni. Zgodnie z protokołem również zgłoszono ten przypadek jako poważne powikłanie mogące mieć związek z prowadzonym badaniem.

Opisane przypadki były 2 kolejnymi przypadkami zastosowania deksmedetomidyny zgodnie z pierwotnym protokołem. Po wystąpieniu drugiego z omawianych powikłań badania wstrzymano i przedstawiono nowy protokół badania do akceptacji Komisji Bioetycznej, a dopiero po uzyskaniu odpowiedniej zgody badania kontynuowano, ale już zgodnie z nowym protokołem. Pierwotnego protokołu dawkowania deksmedetomidyny nie zastosowano więc już u żadnych innych chorych po wystąpieniu 2 opisanych powyżej powikłań.

Stwierdzono, iż badani chorzy nie różnili się w zakresie większości podstawowych parametrów demograficznych. Dodatkowe obciążenia, które mogłyby okazać się istotne dla przebiegu badania, również przyjęły podobny rozkład w obu badanych grupach (tab. I).

Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy chorymi w badanych grupach po indukcji znieczulenia i założeniu cewnika Swana-Ganza do tętnicy płucnej oraz w pomiarach hemodynamicznych i parametrach oddechowych zarejestrowanych po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Czas trwania poszczególnych etapów zabiegu był zbliżony w badanych grupach, podobnie jak łączny czas trwania zabiegu.

We wczesnym okresie pooperacyjnym wartości częstości akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego, rejestrowane w odstępach 15-minutowych, okazały się zbliżone w obu grupach. Dodatkowy, automatyczny zapis podstawowych parametrów życiowych za pomocą specjalnego oprogramowania TrendFace przeprowadzono u 14 chorych w grupie I i u 18 chorych w grupie II. Odsetek okresu, w którym obserwowano częstość akcji serca przekraczającą 120 uderzeń na minutę, wynosił  $6,7 \pm 17,9\%$  w grupie I i  $5,5 \pm 14,4\%$  w grupie II. Natomiast odsetek okresu obserwacji, w którym zarejestrowano skurczowe ciśnienie tętnicze przekraczające 140 mm Hg, wynosił  $7,2 \pm 7,1\%$  w grupie I i  $9,2 \pm 14,1\%$  w grupie II. Obserwowane różnice również nie były statystycznie istotne.

Tab. I. Dane demograficzne badanych chorych

Parametr	Grupa I (n = 26)	Grupa II (n = 32)
wiek [lata]	59,1 ±7,1	57,5 ±7,9
wzrost [cm]	1,69 ±0,10	1,73 ±0,1
masa ciała [kg]	76,6 ±9,6	86,0 ±12,8
BMI	26,9 ±3,1	28,8 ±4,2
BSA	1,9 ±0,2	2,0 ±0,2
LVEF [%]	53,6 ±8,3	53,8 ±7,3
punkcja w skali CCS	2,4 ±0,6	2,5 ±0,8
punkcja w skali EuroSCORE	1,9 ±1,5	2,4 ±1,8
płeć żeńska	5 (19%)	1 (3%)
przebyty zawał mięśnia sercowego	10 (38%)	9 (28%)
cukrzyca	4 (15%)	6 (19%)
nadciśnienie tętnicze	20 (77%)	22 (69%)
zmiany naczyniowe pozasercowe	1 (3,8%)	3 (9,4%)
przedoperacyjne leczenie za pomocą beta-adrenolityków	26 (100%)	30 (94%)
rodzaj zabiegu		
CABG	17 (65%)	18 (56%)
OPCAB	9 (35%)	14 (44%)

BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała; BSA (ang. body surface area) – wskaźnik powierzchni ciała; LVEF (ang. left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory serca; CCS (ang. Canadian Cardiovascular Society) – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; EuroSCORE (ang. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) – Europejska Skala Prognozowania Ryzyka; CABG (ang. coronary artery bypass grafting) – pomostowanie naczyń wieńcowych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego; OPCAB (ang. off-pump coronary artery surgery) – pomostowanie naczyń wieńcowych bez użycia krążenia pozaustrojowego.

Wartości indeksu sercowego, rejestrowane w okresie obserwacji w odstępach godzinnych, były zbliżone w obu grupach (tab. II), podobnie jak wartości indeksu oporów obwodowych oraz indeksu oporów płucnych.

Czasy budzenia i ekstubacji były zbliżone w badanych grupach (tab. III). Dawki stosowanych w okresie pooperacyjnym środków sedatywnych i opioidowych okazały się zbliżone, jednak dał się zauważyć wyraźny trend w kierunku zastosowania niższej dawki nitrogliceryny ( $p = 0,08$ ). U chorych w grupie, w której stosowano sedację deksmedetomidyną, zastosowano natomiast istotnie większe objętości płynów koloidowych dla utrzymania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego (tab. IV).

W badanej grupie nie zanotowano zgonów ani żadnych poważnych powikłań. Wszyscy chorzy zostali wypisani ze szpitala w stanie ogólnym dobrym. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły powikłania ze strony przewodu pokarmowego ani nie zaszła konieczność stosowania terapii nerko zastępczej. Żaden z chorych nie został przyjęty ponownie na oddział pooperacyjny, nie wymagał reintubacji ani założenia balonu do kontrpulsacji wewnątrzortalnej, przedłużonej wentylacji (powyżej doby), reoperacji ani interwencji w pracowni hemodynamiki podczas hospitalizacji. Różnice w częstości innych powikłań pooperacyjnych zarejestrowanych po zakończeniu okresu obserwacji nie były statystycznie istotne (tab. V).

## Dyskusja

Przedmiotem badań własnych było zastosowanie deksmedetomidyny w sedacji chorych po zabiegach kardiochirurgicznych, ponieważ pierwsze doniesienia na temat tego środka sedatywnego dawały nadzieję na jego bezpieczne

Tab. II. Wartości indeksu sercowego u badanych chorych w poszczególnych punktach czasowych (w l/min/m<sup>2</sup>)

Przedział czasowy	Grupa I (n = 26)	Grupa II (n = 32)	p
po przyjęciu z bloku operacyjnego	2,86 ±0,75	2,64 ±0,61	NS
po 1 godz.	2,96 ±0,68	2,97 ±0,96	NS
po 2 godz.	3,19 ±0,57	3,14 ±0,89	NS
po 3 godz.	3,25 ±0,82	2,93 ±0,73	NS
po 4 godz.	3,13 ±0,77	3,01 ±0,67	NS
po 5 godz.	3,12 ±0,54	2,97 ±0,60	NS

Tab. III. Czasy budzenia i ekstubacji w badanych grupach (liczone od momentu przyjęcia na oddział pooperacyjny)

Czas	Grupa I (n = 26)	Grupa II (n = 32)	p
powrotu oddechu własnego [min]	397 ±149	431 ±186	NS
ekstubacji [min]	512 ±180	528 ±200	NS
pobytu na oddziale pooperacyjnym [dni]	1,0 ±0,5	1,1 ±0,5	NS
pobytu w szpitalu [dni]	7,0 ±0,9	6,8 ±1,4	NS

Tab. IV. Leki stosowane w okresie pooperacyjnym

Parametr		Grupa I (n = 26)	Grupa II (n = 32)	p
sedacja, analgezyja, wazodylatacja*	morfina [mg]	15,6 ±8,0	17,2 ±10,3	NS
	midazolam [mg]	9,5 ±5,4	8,8 ±7,8	NS
	nitrogliceryna [mg]	17,0 ±15,4	22,7 ±28,6	0,08
bilans koloidów [ml]		688 ±679	320 ±595	< 0,05
bilans krystaloidów [ml]		674 ±507	709 ±714	NS
bilans ogólny [ml]		1362 ±676	1029 ±825	NS

\*łączna dawka w dobie zerowej.

zastosowanie i użyteczność u chorych po operacjach kardiochirurgicznych.

Wiadomo, że do prawidłowego wnioskowania konieczne jest uzyskanie wiarygodnych wyników, a te z kolei są zawsze bezpośrednio zależne od właściwie zaplanowanej metodyki pracy.

W badaniach własnych zastosowano wyjątkowo niską dawkę deksmedetomidyny – zdecydowanie niższą od opisywanej w literaturze. Można właściwie zaryzykować twierdzenie, że nie opisano dotąd w literaturze zastosowania tak niskich dawek deksmedetomidyny, ponieważ wszyscy inni badacze stosowali bądź dawki zalecane przez producenta, bądź wyższe. Sytuacja, w której doszło do wystąpienia dwóch, następujących bezpośrednio po sobie, poważnych powikłań (których trudno było nie powiązać z zastosowaniem deksmedetomidyny), była wyjątkowo trudna zarówno dla badaczy, jak i dla członków Komisji Bioetycznej, tym bardziej, że zastosowano najniższy przedział dawkowania zaproponowany przez producenta, który na dodatek wcześniej okazał się bezpieczny podczas prowadzenia badań przez innych autorów. Warto wspomnieć, że nie dysponowano jeszcze w tym czasie pracami, które wskazywałyby na możliwość wystąpienia bardzo poważnych powikłań po zastosowaniu deksmedetomidyny [19–21]. Dawki leku zostały zmniejszone, dzięki czemu przeprowadzono badania, których wyniki – nieco przypadkiem – mogą okazać się unikalne w literaturze, a to właśnie z uwagi na zastosowane „subterapeutyczne” dawkowanie deksmedetomidyny. Najniższe dawkowanie deksmedetomidyny, jakie udało się znaleźć w dostępnym piśmiennictwie, przedstawiono w pracy opublikowanej przez Halla i wsp. na łamach czasopisma „Anesthesia and Analgesia” w 2000 r., a i tak było to dawkowanie dwukrotnie wyższe w porównaniu z zastosowanym w badaniach własnych [22].

Wydaje się, że jest to bardzo interesujący kierunek, ponieważ czasami warto sprawdzić, jaka będzie odpowiedź kliniczna na lek w dawce niższej niż zalecana przez producenta. Co więcej – czasami okazuje się również, że dawka uznawana powszechnie za zbyt niską (lub wręcz „homeopatyczną”) wywiera pełny efekt terapeutyczny i okazuje się wystarczająca. W jaskrawy sposób zjawisko to przedstawiono w pracy opublikowanej na łamach czasopisma „Pharmacotherapy” w 1999 r. w odniesieniu do grupy statyn [23]. Wykazano tam, że dawki statyn czterokrotnie niż-

Tab. V. Powikłania pooperacyjne po zakończeniu okresu obserwacji

Parametr		Grupa I (n = 26)	Grupa II (n = 32)	p
zastosowanie amin katecholowych		1 (3,9%)	0 (0%)	NS
migotanie przedsionków		2 (7,7%)	1 (3,1%)	NS
ostre niedokrwienie mięśnia sercowego		0 (0%)	1 (3,1%)	NS
zawał śródoperacyjny		1 (3,9%)	0 (0%)	NS
przemijający atak niedokrwienny		0 (0%)	1 (3,1%)	NS
płyn w jamie opłucnowej		0 (0%)	2 (6,3%)	NS

sze od zalecanych przez producenta okazały się zupełnie wystarczające w uzyskaniu prawidłowego profilu lipidowego u większości chorych. Warto zauważyć, że praca ta nie jest powszechnie znana i cytowana.

Nowy protokół wydawał się nieco kontrowersyjny – zastosowana dawka była bardzo niewielka, a tego rodzaju dawkowanie nie zostało dotąd opisane w literaturze. Nasilało to wątpliwości badaczy, tym bardziej, że równolegle w naszej jednostce prowadzono wówczas badania, podczas których w zupełnie innej grupie chorych stosowano pełną (kilkakrotnie wyższą) dawkę deksmedetomidyny, nie obserwując poważniejszych efektów ubocznych. Wyniki tego badania (opublikowane pod koniec 2009 r. na łamach „European Journal of Anaesthesiology”) wskazują, że deksmedetomidyna jest lekiem bezpiecznym podczas sedacji chorych przewlekle dializowanych podczas zakładania przetoki tętniczo-żylniej [24].

Założony metodologicznie okres podawania leku i badania obejmował pierwsze 4 godz. pobytu pacjenta na oddziale pooperacyjnym po zabiegach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Wydaje się, że dla pełnej oceny działania takiego leku jak deksmedetomidyna wybrany okres obserwacji był zbyt krótki – w ciągu 4 godz. sedacji nie udało się ekstubować ani jednego pacjenta (warto dodać, iż nie udało się to również w grupie kontrolnej). W badaniach, w których podaż deksmedetomidyny była przedłużona, wskazywano na stabilizujący wpływ na układ oddechowy i możliwość ekstubacji pacjentów w pełni wydolnych oddechowo, co jest niezwykle atrakcyjną dla klinicysty opcją [25, 26].

Dobór środków sedatywnych (a właściwie brak środka o porównywalnej do deksmedetomidyny charakterystyce) spowodował, iż planową sedację w obu grupach stosowano tylko przez 4 godz. po zabiegu. Niestety, okres ten okazał się zbyt krótki, aby ekstubować badanych pacjentów, a tym samym zbadać opisywane przez wielu autorów działania stabilizujące na układ oddechowy i możliwość ekstubacji pacjentów w trakcie sedacji deksmedetomidyną [25, 26].

Pomimo iż zauważono, że deksmedetomidyna nie zawsze jest środkiem bezpiecznym, w literaturze przeważają uspokajające i pozytywne doniesienia na temat tego środka. Wątpliwości wydają się też rozwiewać wyniki pracy Herr i wsp. [3], a także – co jeszcze ważniejsze – wyniki dwóch zakrojonych na dużą skalę wieloośrodkowych badań przeprowadzonych na oddziałach intensywnej terapii, których wyniki zostały opublikowane w najbardziej prestiżowych

czasopismach medycznych z Listy Filadelfijskiej [27, 28]. Czy w tej sytuacji nie należałoby już pozbyć się jakichkolwiek wątpliwości?

Pozostaje jednak kilka doniesień, których autorzy opisują ciężkie, czasami dramatyczne powikłania, których trudno nie powiązać z zastosowaniem deksmedetomidyny [15, 19–21, 29]. Doniesienia te zostały już wcześniej szczegółowo omówione w obszernym artykule poglądowym opublikowanym w 2010 r. na łamach niniejszego czasopisma, w którym podjęto również próbę wyjaśnienia, jaki może być mechanizm wystąpienia takich powikłań u niektórych chorych [30].

W badaniach własnych, w części, podczas której zastosowano już obniżone dawki deksmedetomidyny, nie zaobserwowano żadnych poważnych powikłań, a te, które wystąpiły, były niegroźne i typowe dla okresu pooperacyjnego po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, tak jak np. pooperacyjne migotanie przedsionków [31]. W wynikach zwracała jedynie uwagę częstsza konieczność uzupełniania wolemii płynami koloidowymi w grupie badanej – była to jedyna istotna różnica pomiędzy badanymi grupami. Zaobserwowano również wyraźny trend w kierunku zastosowania niższej dawki nitrogliceryny, ale zauważalna różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Jakie praktyczne wnioski płyną z tych obserwacji? Czy u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych należałoby jednak stosować wyższą, proponowaną przez producenta dawkę deksmedetomidyny, ponieważ ta użyta w badaniach własnych okazała się nieskuteczna?

Wydaje się, że odpowiedź na to ostatnie pytanie jest negatywna. Podczas prowadzenia badań własnych zaobserwowano 2 poważne powikłania, które wystąpiły u chorych bez poważniejszych obciążeń, z dobrą funkcją lewej komory serca. Nawet jeżeli przyjąć, że przyczyną obserwowanych problemów były rzadko występujące, nietypowe reakcje chorych na lek, to i tak trudno przejść nad tym do porządku dziennego. Konsekwencje mogłyby być dużo poważniejsze, gdyby podobna, nietypowa reakcja wystąpiła u chorego z ciężką niewydolnością krążenia, obniżoną frakcją wyrzutową lub u chorego z licznymi obciążeniami.

W ostatnich latach zmieniły się znacznie cechy populacji chorych kwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznych i niewielu chorych z niskim ryzykiem operacyjnym kwalifikuje się obecnie do tego rodzaju procedur. Wielu „łatwiejszych” chorych zostało przejętych przez kardiologię inwazyjną, w wyniku czego pacjenci trafiający na kardiochirurgię są często w podeszłym wieku i charakteryzują się licznymi obciążeniami [32, 33]. Leki zastosowane w tej populacji muszą być więc w pełni bezpieczne i nie może być co do tego żadnych wątpliwości. Wydaje się więc, że w tej grupie deksmedetomidyna nie powinna być rozważana jako środek sedatywny z wyboru.

Czy w tej sytuacji w ogóle ma sens rozważanie zastosowania niższej, bezpieczniejszej (ale być może nieefektywnej) dawki deksmedetomidyny? Odpowiedź na tak postawione pytanie wcale nie musi być negatywna. Na podstawie wyników badań własnych można jedynie stwierdzić, że zmniejszona

dawka deksmedetomidyny okazała się nieefektywna wtedy, gdy podaż środka rozpoczynano dopiero po przyjęciu chorego na oddział pooperacyjny i kończono po 4 godz. pobytu na tym oddziale, niezależnie od sytuacji klinicznej. Takiego rozwiązania metodologicznego nie zastosowali inni autorzy. Rozstrzygnięcie, czy zastosowanie obniżonej dawki deksmedetomidyny ma w ogóle sens, można by więc uzyskać przez zastosowanie metodologii dotyczącej przedziałów czasowych zaproponowanych przez Herr i wsp. [3], a więc z podażą rozpoczynającą się w chwili zamykania mostka, a kończącą się dopiero po ekstubacji chorego (co w naszych warunkach może oznaczać podaż trwającą średnio ok. 10 godz.).

## Wnioski

Przeprowadzone badania wykazały, że sedacja z użyciem deksmedetomidyny w standardowych dawkach może okazać się ryzykowna u chorych z niskim ryzykiem operacyjnym po zabiegach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Sedacja z użyciem zmniejszonej dawki deksmedetomidyny w tej grupie jest bezpieczna, jednak nieefektywna, jeżeli stosowana jest dopiero po przyjęciu na oddział pooperacyjny i przez krótki okres. Uzyskanie pełnej odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie deksmedetomidyny w zmniejszonej dawce jest celowe, wymagałoby zastosowania zupełnie innej metodyki badania.

## Piśmiennictwo

1. Kaplan J, Reich D, Lake CL, Konstadt SN. Kaplan's Cardiac Anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, Philadelphia 2006.
2. 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.
3. 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.
4. Myles PS, Hunt JO, Holdgaard HO, McRae R, Buckland MR, Moloney J, Hall J, Bujur MA, Esmore DS, Davis BB, Morgan DJ. Clonidine and cardiac surgery: Haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 137-147.
5. Kucewicz-Czech E, Gaik G, Węglarzy A. Miejsce klonidyny we współczesnej kardiologii i jej perspektywy na przyszłość. *Anest Inten Ter* 1998; 30: 269-271.
6. Gaik G, Kucewicz-Czech E, Węglarzy A, Fryc-Stanek J, Gallert G, Bończyk A, Dyaczyńska-Hermani A. Wpływ klonidyny na śródoperacyjne stężenie endogennej adrenaliny i noradrenaliny oraz na zużycie środków anestetycznych u chorych poddawanych zabiegom pomostowania tętnic wieńcowych. *Anest Inten Ter* 1998; 30: 235-239.
7. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-1349.
8. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
9. Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 361-372.
10. Dziubdziela W, Jątowiecki P. Receptory alfa-2-adrenergiczne i ich agoniści w praktyce anestezyjologicznej. *Anest Inten Ter* 2002; 34: 135-140.
11. Ard JL Jr, Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol* 2005; 63: 114-116.
12. 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.
13. 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.

14. Bekker AY, Basile J, Gold M, Riles T, Adelman M, Cuff G, Mathew JP, Goldberg JD. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 126-135.
15. 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.
16. Talke P, Lobo E, Brown R. Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 65-70.
17. Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 403-408.
18. Tobise F, Toyosmima Y, Kawana S. Effect of dexmedetomidine on hemodynamics in pediatric patients following cardiac surgery. *Masui* 2007; 56: 409-413.
19. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004; 100: 738-739.
20. 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.
21. Sichrovsky TC, Mittal S, Steinberg JS. Dexmedetomidine sedation leading to refractory cardiogenic shock. *Anesth Analg* 2008; 106: 1784-1786.
22. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
23. Rindone JP. The outcome of very low dosages of simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 399-403.
24. 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.
25. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the MAC of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1996; 86: 1055-1060.
26. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95: 461-466.
27. 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.
28. 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.
29. Videira RL, Ferreira RM. Dexmedetomidine and asystole. *Anesthesiology* 2004; 101: 1479.
30. Borkowski J, Knapik P, Krzemiński T. Rozważania na temat doboru środków sedacji pooperacyjnej u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych. Czy agonści receptorów alfa-2 spełnią nasze oczekiwania? *Kardiochir Torak Pol* 2010; 7: 173-179.
31. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1996; 276: 300-306.
32. 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.
33. Maganti M, Rao V, Brister S, Ivanov J. Decreasing mortality for coronary artery bypass surgery in octogenarians. *Can J Cardiol* 2009; 25: e32-e35.