

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

# Dexmedetomidin a jeho využitie v anesteziológii a intenzívnej medicíne

Bílý B.<sup>1</sup>, Sabol F.<sup>1</sup>, Török P.<sup>2</sup>, Čandík P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika srdcovej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a VÚSCH a. s., Košice

<sup>2</sup>Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a VÚSCH a. s., Košice

*Anest. intenziv. Med.*, 28, 2017, č. 2, s. 114–126

## SOUHRN

Dexmedetomidin je účinný, vysoko selektívny a špecifický  $\alpha_2$ -adrenergný agonista, ktorý má sedatívny, analgetický a sympatolytický účinok. Vyznačuje sa vysokou selektivitou  $\alpha_2:\alpha_1$  v pomere 1600 : 1. Hypnotický účinok dexmedetomidinu je sprostredkovaný hyperpolarizáciou noradrenergných neurónov lokalizovaných v locus coeruleus. Dexmedetomidin pôsobí cez s G-proteínom spriahnutý receptor, ktorý navodzuje inhibíciu adenylátcyklázy, čo v konečnom dôsledku vedie k poklesu tvorby cAMP. Výsledkom je inhibícia uvoľňovania noradrenalinu, ktorá vedie k poklesu excitácie, najmä v locus coeruleus. Dexmedetomidin zmierňuje neurokognitívnu dysfunkciu a znižuje prevalenciu delíria. Taktiež znižuje vyplavovanie noradrenalinu do systémového obehu, čím zlepšuje hemodynamickú stabilitu a pozitívne vplyva na zásobenie myokardu kyslíkom, čím sa podieľa na ochrane myokardu. Protektívny efekt  $\alpha_2$ -adrenergných agonistov na myokard spočíva vo zvýšení hladín cAMP, čo umožní adenozinom navodenú vazodilatáciu koronárnych artérií.  $\alpha_2$ -adrenergné agonisty zmierňujú stresovú odpoveď organizmu na chirurgickú intervenciu, a tým počas operácie srdca znižujú počet ischemických epizód a ich podanie je asociované so zníženým rizikom vzniku infarktu myokardu. Svojim protizápalovým účinkom, stabilizáciou sympatického nervového systému a zmierňovaním ischemicko-reperfúzneho poškodenia sa dexmedetomidin vyznačuje ochranným účinkom na funkciu srdca, mozgu, obličiek a imunitného systému. Hoci má dexmedetomidin sedatívny, analgetický a anxiolytický účinok, na rozdiel od iných sedatív nespôsobuje útlm dýchania a poskytuje respiračnú stabilitu počas anestézie. Primárnym miestom pôsobenia  $\alpha_2$ -adrenergných agonistov je locus coeruleus a nie mozgová kôra, ako tomu je v prípade použitia GABA-mimetík. To je dôvod, prečo táto skupina účinných látok navodzuje odlišný typ sedácie v porovnaní s benzodiazepínmi a propofolom. Nezvyčajná subkortikálna forma sedácie navodená dexmedetomidinom sa vyznačuje rýchlou a ľahko dosiahnuteľnou stratou vedomia, ktorá pripomína prirodzený spánok.

## KLÚČOVÉ SLOVÁ

dexmedetomidin –  $\alpha_2$ -adrenergný agonista – sedácia – chirurgická trauma – kardiochirurgia – kardioprotektívny účinok

## ABSTRACT

**Bílý B., Sabol F., Török P., Čandík P.: Dexmedetomidine and its use in anaesthesia and intensive care**

Dexmedetomidine is a potent, highly selective and specific  $\alpha_2$ -adrenergic agonist with sedative, analgesic and sympatholytic effect. It is characterized by high selectivity of  $\alpha_2:\alpha_1$  at a ratio of 1600:1. Dexmedetomidine acts through the G-protein coupled receptor, which induces inhibition of adenylate cyclase, which in turn leads to a decrease in cAMP. The result is inhibition of the release of norepinephrine, which leads to a decrease of excitation in particular in the locus coeruleus. It also reduces the release of norepinephrine into the systemic circulation, thereby improving the haemodynamic stability, and has a positive effect on the myocardial oxygen supply, which contributes to the protection of the myocardium.  $\alpha_2$ -adrenergic agonists alleviate the stress response of the organism to the surgical intervention, thus during heart surgery they reduce the number of ischemic episodes and their administration is associated with a decreased risk of myocardial infarction. By its anti-inflammatory effect, stabilization of the sympathetic nervous system and the mitigation of ischemia-reperfusion damage, dexmedetomidine is characterized by a protective effect on the function of the heart, brain, kidney and the immune system. Although dexmedetomidine has sedative, analgesic and anxiolytic effects, in contrast to other sedatives it does not cause respiratory depression and provides respiratory stability during anaesthesia. The primary site of action of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists is the locus coeruleus and not the cortex, like it is in the case of GABA-mimetics. The unusual subcortical form of sedation induced by dexmedetomidine is characterized by quickly and easily reached loss of consciousness, which resembles natural sleep.

## KEYWORDS

dexmedetomidine –  $\alpha_2$ -adrenergic agonist – sedation – surgical trauma – cardiac surgery – cardio-protective effect

## ÚVOD

V súčasnosti sa operačné výkony realizujú aj u polymorbídnych pacientov z rizikových skupín pre vznik pooperačných komplikácií. Dôležitú skutočnosť predstavuje dostupnosť nových farmakologických molekúl, ktoré pri správnej indikácii pomáhajú pomerne úspešne zvládnuť manažment pridružených pooperačných komplikácií. Sedácia používaná za účelom zníženia stresovej odpovede organizmu na operačnú traumu a poskytujúca anxiolýzu predstavuje dôležitú zložku pooperačného manažmentu pacientov po kardiochirurgických operačných výkonoch. Ideálny preparát používaný u pacientov po kardiochirurgickej operácii za účelom sedácie by mal spĺňať nasledovné požiadavky: mal by sa vyznačovať okamžitým nástupom účinku po aplikácii, efektívne by mal u pacientov odvrátiť úzkosť, mal by umožniť rýchle prebúdzanie pacientov po prerušení jeho podávania, nemal by sa kumulovať v organizme, mal by mať minimum nežiaducich účinkov a v neposlednom rade by mal byť z finančného hľadiska rentabilný (pomer cena – kvalita sedácie). Avšak, doposiaľ nebolo preukázané, že by niektorý preparát, prípadne ich vzájomná kombinácia zreteľne spĺňali tieto klinické požiadavky. Spomínané vlastnosti dexmedetomidínu možno využiť v pooperačnom manažmente pacientov. Na tomto mieste je vhodné zdôrazniť, že na rozdiel od podmienok intenzívnej medicíny, v oblasti anestéziológie ide v prípade dexmedetomidínu vyslovene o *off-label* aplikáciu (použitie mimo schválenú indikáciu). Držiteľom rozhodnutia o registrácii dexmedetomidínu je Orion Pharma Corporation (Espoo, Fínsko). Dexmedetomidín je registrovaný v mnohých krajinách sveta vrátane USA, EÚ, JAR či Japonska pod rôznym označením (Dexdor®, Dexdomitor®, Precedex®, Sileo®). Food and Drug Administration (FDA) schválila v roku 1999 v USA podávanie dexmedetomidínu u kriticky chorých pacientov pripojených k riadenej mechanickej ventilácii v podmienkach intenzívnej starostlivosti. V Českej republike, ako aj na Slovensku bol dexmedetomidín prvýkrát registrovaný 16. septembra 2011.

## VŠEOBECNÁ CHARAKTERISTIKA

Dexmedetomidín je účinný vysoko selektívny a špecifický  $\alpha_2$ -adrenergný agonista, ktorý má sedatívny, analgetický a sympatolytický účinok. Klonidín ako prototyp  $\alpha_2$ -adrenergného agonistu bol vyvinutý v šesťdesiatych rokoch minulého storočia a o pár rokov neskôr bol uvedený na trh ako potentný antihypertenzívny liek. Predstavuje dlho pôsobiaceho parciálneho  $\alpha_2$ -adrenergného agonistu so selektivitou  $\alpha_2 : \alpha_1$  v pomere 39 : 1. V súčasnosti sa terapeutické využitie tejto skupi-

ny liekov presunulo k inému spektru klinických indikácií – anxiolýza, analgézia, sedácia – ktoré robia z týchto účinných látok vhodné preparáty pre potreby anestézie. Dexmedetomidín bol v roku 1999 schválený v Spojených štátoch amerických na sedáciu a analgéziu pacientov v podmienkach intenzívnej starostlivosti. V porovnaní s klonidínom je dexmedetomidín krátko účinkujúci, 8-násobne viac špecifický pre  $\alpha_2$ -adrenergné receptory a vyznačuje sa vysokou selektivitou  $\alpha_2 : \alpha_1$  v pomere 1600 : 1. Tieto unikátne vlastnosti robia z dexmedetomidínu vysoko efektívneho  $\alpha_2$ -adrenergného agonistu s vynikajúcim sedatívnym a anxiolytickým účinkom [1]. Dexmedetomidín sa vyznačuje rýchlym nástupom účinku. Podlieha procesu biotransformácie v pečeni a obličkami sa vylučuje 95 % jeho metabolitov. Polčas rozpadu je približne 6 minút a polčas eliminácie dexmedetomidínu sa odhaduje na 2 hodiny.

Krátky polčas dexmedetomidínu ho robí obzvlášť vhodným preparátom na aplikáciu vo forme intravenózneho infúzie. Hoci bol dexmedetomidín schválený na sedáciu/analgéziu pacientov v podmienkach intenzívnej starostlivosti, v posledných rokoch sa objavil vo vedeckých prácach ako efektívny terapeutický prípravok so širokým využitím v rámci anestéziologického manažmentu.

## FARMAKOLÓGIA

$\alpha_2$ -adrenergné agonisty pôsobia na presynaptické a postsynaptické adrenoreceptory a ich farmakologický účinok je komplexný. U ľudskej rasy môžu byť  $\alpha_2$ -adrenoreceptory klasifikované na podtypy  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$  a  $\alpha_{2c}$ . Podtypy týchto adrenergných receptorov sa nachádzajú v celom ľudskom tele a každý z nich je zodpovedný za špecifický účinok sprostredkovaný prítomnosťou  $\alpha_2$ -adrenergného agonistu v organizme [2]. Sedatívny a antinocepatívny účinok je sprostredkovaný predovšetkým pôsobením  $\alpha_2$ -agonistu na podtyp  $\alpha_{2a}$ -adrenergného receptora. Stimulácia  $\alpha_{2b}$ -adrenergného receptora sprostredkúva vazokonstrikčný kardiovaskulárny účinok, ktorý býva príčinou úvodnej hypertenzie pozorovanej po podaní  $\alpha_2$ -agonistu. Bolo preukázané, že podtyp  $\alpha_{2c}$ -adrenergného receptora moduluje dopaminergnú neurotransmisiu, hypotermiu a rôzne behaviorálne odpovede.

## MECHANIZMUS ÚČINKU

Hypnotický účinok dexmedetomidínu je sprostredkovaný hyperpolarizáciou noradrenergických neurónov lokalizovaných v locus coeruleus. Dexmedetomidín pôsobí cez s G-proteínom spriahnutý receptor, ktorý navodzuje inhibíciu adenylátcyklázy, čo v konečnom dôsledku vedie

k poklesu tvorby cAMP. cAMP je významným regulátorem mnohých bunkových dejov uplatňujúcich sa na rôznej subcelulárnej úrovni (napr. kontrola stavu fosforylácie regulačných proteínov). Ďalší účinok  $\alpha_2$ -adrenergických agonistov spočíva v aktivácii draslíkových ( $K^+$ ) iónových kanálov, čo vedie k vyplaveniu  $K^+$  von z nervových buniek a zároveň dochádza k vyblokovaniu vápníkových kanálov a k inhibícii vstupu vápníka ( $Ca^{2+}$ ) do neurónov. Tieto deje vedú k zmene permeability membrány, čo sa prejaví jej hyperpolarizáciou, ktorá v konečnom dôsledku potláča neuronálnu aktivitu. Výsledkom je inhibícia uvoľňovania noradrenalinu, ktorá vedie k poklesu excitácie najmä v locus coeruleus. Locus coeruleus predstavuje malé nervové jadro s veľkým počtom  $\alpha_2$ -adrenergických receptorov lokalizované po oboch stranách horného segmentu mozgového kmeňa a je hlavným miestom noradrenergickej inervácie v mozgu. Nervové jadro – locus coeruleus je taktiež zapletené ako kľúčový modulátor  $\alpha_2$ -adrenergických agonistov do rôznych dôležitých pochodov, ktoré sa odohrávajú na úrovni mozgu, akými sú vzrušenie, spánok či úzkosť.

Okrem toho bolo na zvieracom modeli preukázané, že dexmedetomidín v závislosti na dávke má aj protizápalové vlastnosti a u laboratórnych zvierat vystavených endotoxínu znižoval plazmatické koncentrácie cytokínov. Chirurgická trauma aktivuje sympatikový nervový systém, ktorý zaháji obrannú systémovú zápalovú odpoveď, ktorá môže v niektorých prípadoch narušiť funkciu CNS. Prozápalové cytokíny zohrávajú kľúčovú úlohu v sprostredkovaní zápalového procesu v nervovom tkanive, ktorý sa po operácii prejaví kognitívnymi zmenami. Dexmedetomidín zmierňuje neurokognitívne zhoršenie a znižuje prevalenciu delíria [3].

Rovnako ako klonidín, aj dexmedetomidín znižuje vyplavovanie noradrenalinu do systémového obehu, čím zlepšuje hemodynamickú stabilitu a pozitívne vplyva na zásobenie myokardu kyslíkom, čím sa podieľa na ochrane myokardu. Protektívny efekt  $\alpha_2$ -adrenergických agonistov na myokard spočíva vo zvýšení hladín cAMP, čo umožní adenozinom navodenú vazodilatáciu koronárnych artérií. „Preconditioning“ dexmedetomidínom znižuje riziko ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu aktiváciou „pro-survival“ kináz – podporujúcich prežívanie kardiomyocytov [4].

### TERAPEUTICKÁ INDIKÁCIA

Dexmedetomidín sa používa na sedáciu dospelých pacientov na JIS, ktorí si vyžadujú strednú úroveň sedácie, ktorá nie je hlbšia ako vzbudenie v reakcii na verbálnu stimuláciu. To zodpovedá hodnote 0 až -3 na stupnici RASS (The Richmond Agitation-Sedation Scale) [3].

### DÁVKOVANIE

Pacienti, ktorí už sú intubovaní a bolo im podané sedatívum, môžu byť prestavení na dexmedetomidín so začiatočnou rýchlosťou infúzie 0,7  $\mu\text{g/kg/h}$ , ktorá sa potom môže postupne upravovať v rozmedzí dávky od 0,2 do 1,4  $\mu\text{g/kg/h}$ , aby sa dosiahla požadovaná úroveň sedácie v závislosti od reakcie pacienta. Maximálna dávka 1,4  $\mu\text{g/kg/h}$  sa nemá prekročiť [3]. U starších pacientov, ani u pacientov s poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Dexmedetomidín sa metabolizuje v pečeni, a preto u pacientov s poškodením funkcie pečene sa má použiť nižšia udržiavacia dávka. Dexmedetomidín sa aplikuje výlučne iba ako zriedená intravenózna infúzia pomocou kontrolovanej infúznej pumpy.

### ÚČINKY DEXMEDETOMIDINU NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM

Hemodynamické účinky dexmedetomidínu sú dôsledkom periférneho a centrálného mechanizmu pôsobenia.  $\alpha_2$ -adrenergické agonisty sa vyznačujú bifázickým účinkom – v závislosti od dávky a krvného tlaku. Pri podaní nízkych dávok hlavný účinok  $\alpha_2$ -adrenergických agonistov spočíva v znížení tonusu sympatika, ktoré je sprostredkované poklesom uvoľňovania noradrenalinu v synaptických štrbinách a v inhibícii neurotransmisie v sympatických nervových vláknach [5]. Čistý účinok pôsobenia dexmedetomidínu predstavuje signifikantný pokles cirkulujúcich katecholamínov, ktorý sa prejaví ľahkým poklesom krvného tlaku a miernym znížením srdcovej frekvencie. Dexmedetomidín aplikovaný vo forme kontinuálnej infúzie býva asociovaný so stabilnou hemodynamickou odpoveďou. Významná hypotenzia sa zvyčajne pozoruje iba u pacientov s preexistujúcou hypovolémiou, resp. vazokonstrikciou. Bradykardia, často pozorovaná po podaní dexmedetomidínu, môže byť navodená centrálnym sympatolytickým účinkom a čiastočne aj zvýšenou vagálnou aktivitou, poprípade baroreceptorovým reflexom. Tento efekt sa často pozoruje u mladých pacientov s vysokým tonusom nervus vagus.

Vyššie dávky podaného dexmedetomidínu majú hypertenzívny účinok, ktorý je zapríčinený aktiváciou  $\alpha_{2b}$ -adrenergických receptorov lokalizovaných na membránach hladkosvalových buniek cievnej sten. Tento neželaný účinok vylučuje rýchlu intravenóznú aplikáciu dexmedetomidínu.

### ÚČINKY DEXMEDETOMIDINU NA RESPIRAČNÝ SYSTÉM

$\alpha_2$ -adrenergické agonisty minimálne ovplyvňujú ventiláciu. Hoci má dexmedetomidín sedatívny, analgetický a anxiolytický účinok, narozdiel od iných sedatív nespôsobuje útlm dýchania a po-



skytuje respiračnú stabilitu počas anestézie. Táto žiaduca vlastnosť bola potvrdená v štúdiu na zdravých dobrovoľníkoch, u ktorých dokonca ani veľmi vysoké dávky dexmedetomidínu nekompromitovali funkciu pľúc [6]. Neprítomnosť útlmu dýchania bola taktiež pozorovaná u pacientov sedovaných pomocou dexmedetomidínu, ktorý bol aplikovaný formou infúzie v dávkach 10-násobne až 15-násobne vyšších, než je maximálna odporúčaná dávka. Taktiež bolo preukázané, že ani podanie  $\alpha_2$ -adrenergného agonistu v kombinácii s opiátmi nevedie k útlmu dýchania. Táto vlastnosť dexmedetomidínu umožňuje uplatniť u pacientov model včasnej extubácie.

#### ÚČINKY DEXMEDETOMIDINU NA CENTRÁLNY NERVOVÝ SYSTÉM

Dexmedetomidín podobne ako iné  $\alpha_2$ -adrenergné agonisty poskytuje sedatívny, analgetický a anxiolytický účinok. Sedácia navodená  $\alpha_2$ -adrenergnými agonistami nezávisí primárne od aktivácie GABA-receptorov, ako tomu býva v prípade použitia tradičných sedatív, akými sú propofol alebo benzodiazepíny. Primárnym miestom pôsobenia  $\alpha_2$ -adrenergných agonistov je locus coeruleus a nie mozgová kôra, ako tomu je v prípade použitia GABA-mimetík. To je dôvod, prečo táto skupina liekov navodzuje odlišný typ sedácie v porovnaní s benzodiazepínmi a propofolom.

Sedácia navodená pomocou dexmedetomidínu sa vyznačuje unikátnymi vlastnosťami. Predstavuje nezvyčajne kooperatívnu formu sedácie, počas ktorej je pacient pokojný a ľahko prebuditeľný zo spánku do bdelého stavu. Táto skutočnosť umožňuje excelentne vykonať endotracheálnu intubáciu pacienta. Akonáhle pacient nie je stimulovaný, rýchlo upadá späť do spánku [7]. Nezvyčajná subkortikálna forma sedácie navodená dexmedetomidínom sa vyznačuje rýchlosťou a ľahko docieliteľnou stratou vedomia, ktorá pripomína prirodzený spánok. S narastajúcou dávkou podaného dexmedetomidínu dochádza k prehĺbovaniu anestetického účinku, čo poukazuje na možnosť, že dexmedetomidín by mohol byť použitý aj ako intravenózný preparát na dosiahnutie celkovej anestézie. Neuroprotektívne vlastnosti dexmedetomidínu boli demonštrované v rôznych zvieracích modeloch s navodenou cerebrálnou ischémiou. K dispozícii sú aj experimentálne údaje, ktoré nasvedčujú, že neuroprotektívny účinok dexmedetomidínu môže byť sprostredkovaný aj inými potenciálnymi dráhami v mozgu nezávislými od prítomnosti  $\alpha_2$ -adrenergných receptorov. S najväčšou pravdepodobnosťou v týchto mechanizmoch zohrávajú úlohu 11-imidazolinové receptory lokalizované v mozgovom kmeni a hipokampe.

#### ANALGÉZIA

Bolo preukázané, že dexmedetomidín má významný analgetický účinok a podstatne znižuje potrebnú dávku opiátovej liečby. Predpokladá sa, že miecha predstavuje hlavné miesto analgetického účinku, kde dochádza k aktivácii podtypu  $\alpha_2$ -adrenergných receptorov. Výsledkom je lepší analgetický účinok opiátov v dôsledku zníženia transmisie nociceptívnych signálov do mozgových centier. Dexmedetomidín taktiež inhibuje uvoľňovanie substancie P zo zadných rohov miechy, čo vedie k primárnemu analgetickému účinku [8].

#### ANALGOSEDÁCIA V PEDIATRII

Farmakologicky navodená sedácia, analgésia, resp. analgosedácia, počas bolestivých, prípadne stresujúcich výkonov u detí sa považuje za postup *lege artis*. V týchto prípadoch je okrem voľby správnej účinnej látky veľmi dôležitý aj spôsob jej aplikácie. Okrem tradičných ciest podávania (p. o., i. v., i. m.) je vhodné využívať aj nebolestivé, alternatívne spôsoby aplikácie liečiv (nazálne, bukalne, event. rektálne). Nazálny, bukalný či rektálny prístup sa javí ako najvhodnejší u detí, obzvlášť u detí veľmi úzkostných, prípadne so zlým žilovým riečiskom. Tento spôsob aplikácie liečiv je nebolestivý, šetrný a dobre tolerovaný všetkými vekovými skupinami detí. Vstrebávanie dexmedetomidínu aplikovaného jednou z uvedených alternatívnych ciest je pozvoľné a k vyhovujúcej hĺbke analgosedácie dochádza v priebehu 15 minút [9].

#### KLINICKÁ APLIKÁCIA DEXMEDETOMIDINU V ANESTÉZII

##### PREMIKÁCIA

Sedatívne a anxiolytické vlastnosti dexmedetomidínu, rovnako ako aj jeho sympatolytický účinok, robia túto účinnú látku obzvlášť zaujímavou z pohľadu premedikácie. Väčšina vedeckých prác, ktoré si dali za cieľ sledovať účinok dexmedetomidínu podaného v premedikácii, dospela k zaujímavým zisteniam [10]. Dexmedetomidín znižuje tachykardickú odpoveď na endotracheálnu intubáciu a zaisťuje väčšiu hemodynamickú stabilitu počas perioperačného obdobia. Dexmedetomidín potencuje účinok opiátov, ako aj prchavých a lokálnych anestetík, čo umožňuje znížiť ich dávkovanie. Niekoľko prác demonštrovalo benefit premedikácie dexmedetomidínom u pacientov s ICHS, ktorý spočíval v dosiahnutí hemodynamickej stability počas celého perioperačného obdobia. Jaakola [11] hodnotil bezpečnosť a efektívnosť dexmedetomidínu aplikovaného intravenózne v premedikácii pred úvodom do anestézie a preukázal, že dexmedetomidín významne zmiernil vzostup krvného tlaku a srdcovej frekvencie počas intubácie.

Dexmedetomidin podaný pred operáciou navodil 16–20% pokles krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Autor v závere svojej práce udáva, že premedikácia dexmedetomidinom je efektívna pred operačnými výkonmi realizovanými v regionálnej blokáde, pretože potláča pacientovu úzkosť, sympatoadrenálnu odpoveď a znižuje potrebu opiátovej analgézie.

### UPLATNENIE DEXMEDETOMIDINU V PODMIENKACH SŤAŽENEJ INTUBÁCIE

Intubácia pacientov s nepriaznivou anatómiou dýchacích ciest predstavuje problematický výkon, ktorý veľakrát býva sprevádzaný hemodynamickými zmenami. V týchto prípadoch sa vyžaduje zmiernenie tejto odpovede oslabením dýchacích reflexov bez toho, aby došlo k strate kooperácie s pacientom. Konvenčné anestetické prípravky, akými sú propofol, benzodiazepíny a opiáty nesú so sebou riziko útlmu dýchania, čo sa v konečnom dôsledku môže prejavovať neschopnosťou ventilovať pacienta. Dexmedetomidin v tomto smere predstavuje ideálny preparát, pretože zachováva u pacientov spontánne dýchanie aj počas intubácie v snahe zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Okrem toho, dexmedetomidin aj znižuje tvorbu slín, čím zachováva suché pole pre anesteziológa a uľahčuje tak samotnú intubáciu. Bergese et al. vo svojej práci popisujú úspešne realizovanú intubáciu u pacientov s obzvlášť nepriaznivou anatómiou dýchacích ciest pomocou laryngoskopu s optickým vláknom s využitím vlastností dexmedetomidinu [12]. Dexmedetomidin podaný pacientom navodil miernu sedáciu, pričom ani u jedného z pacientov nedošlo počas intubácie k útlmu dýchania či hemodynamickej instabilite. Rovnako aj Abdelmalak et al. uverejnili svoje skúsenosti s úspešne realizovanými intubáciami pomocou laryngoskopu s optickým vláknom u pacientov s kritickým postihnutím dýchacích ciest s využitím dexmedetomidinu [13]. Autori taktiež potvrdili, že dexmedetomidin sa javí ako užitočný preparát, ktorý poslúži vynikajúco aj na sedáciu pacientov s nepriaznivou anatómiou, resp. kritickým postihnutím dýchacích ciest, u ktorých je nutné vykonať bezpečnú intubáciu. Dexmedetomidin bol taktiež použitý v kombinácii s propofolom k zavádzaniu laryngeálnej masky. Uzümeügil et al. dospeli k záveru, že dexmedetomidin umožňuje úspešné zavedenie laryngeálnej masky, ktoré je porovnateľné s použitím kombinácie anestetík fentanyl-propofol s tým rozdielom, že dexmedetomidin zachováva respiračnú funkciu oveľa lepšie než fentanyl [14].

V posledných rokoch sa zaznamenal zvýšený nárast používania dexmedetomidinu najmä v podmienkach intenzívnej starostlivosti za účelom sedácie predovšetkým intubovaných pacientov. Dexmedetomidin sa vyznačuje unikátnym

farmakologickým profilom. Umožňuje navodiť sedáciu, sympatolýzu, analgéziu a zaisťuje kardiovaskulárnu stabilitu. Jeho nespornou výhodou je skutočnosť, že nevedie k útlmu dýchania. Dexmedetomidin poskytuje v závislosti od dávky „kooperatívnu sedáciu“, ktorá umožňuje flexibilnú interakciu s pacientom. Všetky tieto aspekty farmakologického profilu dexmedetomidinu robia z neho vhodný preparát nie len za účelom sedácie v podmienkach intenzívnej starostlivosti, ale aj pre potreby anesteziologického manažmentu.

### PERIOPERAČNÉ VYUŽITIE DEXMEDETOMIDINU

Pacienti prichádzajúci na kliniky plastickej chirurgie dnes očakávajú vysoký komfort realizovanej operácie. Mnohí z nich sa domnievajú, že pri využití metód lokoregionálnej anestézie im bude ponúknutá dostatočne hlboká a pritom bezpečná analgosedácia s rýchlym zotavením a minimálnymi vedľajšími účinkami. Tradičná adjuvantná medikácia pri výkonoch v lokálnej anestézii bola v minulosti zameraná primárne na amnéziu a sedáciu. So zvyšujúcimi sa nárokmi na bezpečnosť sa postupne do popredia dostali stabilizácia obehu, absencia nežiaducich účinkov zo strany respiračného systému, potlačenie pooperačnej nevoľnosti či zvracania a rýchle zotavenie sa [15].

Dexmedetomidin predstavuje užitočný adjuvantný preparát aj v podmienkach celkovej anestézie, kde možno využiť jeho sedatívne, hypnotické, analgetické a sympatolytické vlastnosti, ktoré poskytujú benefit pre chirurgických pacientov tým, že podporujú hemodynamickú stabilitu pacienta a znižujú dávky podávaných anestetík a analgetík počas operácie. Aho et al. udávajú, že podávanie dexmedetomidinu vo forme infúzie u pacientov podstupujúcich abdominálnu hysterektómiu umožnilo znížiť dávku isofluranu až o 90 % [16]. Odpoveď na endotracheálnu intubáciu vo forme vzostupu srdcovej frekvencie bola signifikantne oslabená.

Khan et al. skúmali farmakokinetické a farmakodynamické interakcie medzi dexmedetomidinom a isofluranom u dobrovoľníkov ľudskej rasy [17]. Autori pozorovali, že dexmedetomidin znižuje potrebu isofluranu v závislosti od dávky a navodzuje pokles arteriálneho tlaku a srdcovej frekvencie. Autori nepozorovali, že by isofluran ovplyvňoval farmakokinetiku dexmedetomidinu. Ohtani et al. [18] vyšetrovali vplyv súčasne podaného dexmedetomidinu na prebúdanie sa pacientov z celkovej anestézie navodenej sevofluranom a propofolom. Hlavným prínosom tejto práce bolo zistenie, že dexmedetomidin nepredlžuje prebúdanie pacientov po anestézii navodenej sevofluranom, a že súčasné podávanie dexmedetomidinu s anestetikami, ako sú propofol a sevofluran, nemá žiaden

negativný vplyv na kognitívnu funkciu pacientov po operácii. Dexmedetomidin bol v niektorých vedeckých prácach použitý ako celkové intravenózne anestetikum. Ramsay et al. uverejnili svoju skúsenosť s využitím dexmedetomidinu ako jediného celkového intravenózne aplikovaného anestetika za účelom dosiahnutia hlbokého sedatívneho účinku bez toho, aby došlo k útlmu dýchania [19]. Dexmedetomidin bol v tomto prípade podávaný v dávkach až do 10 µg/kg/hod bez toho, aby došlo k narušeniu hemodynamickej stability. Navyše, autori nepozorovali u pacientov ani žiaden útlm respiračnej aktivity. Ebert a Maze sa domnievajú, že hoci boli popísané práce, v ktorých aplikácia  $\alpha_2$ -adrenergických agonistov v monoterapii navodila stav straty vedomia odpovedajúci podmienkam celkovej anestézie, je oveľa viac pravdepodobné, že táto skupina účinných látok poskytne pacientom väčší benefit, ak bude použitá na udržanie celkovej anestézie v perioperačnom období v kombinácii s ďalšími adjuvantnými anestetikami [20].

#### VYUŽITIE DEXMEDETOMIDINU V HRUDNEJ CHIRURGII

Aj v hrudnej chirurgii podanie dexmedetomidinu poskytuje viaceré benefity. Znižuje spotrebu kyslíka počas operácie a odpoveď sympatika na chirurgické stimuly, čo má v konečnom dôsledku kardioprotektívny benefit pre pacienta. Wahlander et al. vo svojej štúdii pozorovali, že u pacientov po torakotómii podanie dexmedetomidinu ako doplnku k epidurálnej analgézií viedlo k zníženiu spotreby opiátov a nezaznamenali u žiadneho pacienta ani útlm respiračnej aktivity [21]. Navyše autori zistili, že dexmedetomidin aplikovaný formou infúzie navodí diurézu u pacientov s predoperačne normálnou funkciou obličiek, u ktorých došlo k reštrikcii tekutín.

#### VYUŽITIE DEXMEDETOMIDINU V KARDIOCHIRURGII

Stresová odpoveď organizmu na chirurgickú intervenciu zohráva významnú úlohu v patogenéze kardiovaskulárnych komplikácií.  $\alpha_2$ -adrenergné agonisty zmierňujú túto stresovú odpoveď organizmu, a tým potenciálne prispievajú k zníženiu výskytu srdcovocievnych komplikácií. K dispozícii sú štúdie, ktoré sa zaoberali hodnotením účinnosti dexmedetomidinu podávaného v rôznych indikáciách u kardiochirurgických pacientov. Wijesundera et al. [22] vyšetrovali vplyv  $\alpha_2$ -adrenergných agonistov, vrátane dexmedetomidinu, klonidínu a mivazerolu na výskyt perioperačných kardiovaskulárnych komplikácií a mortalitu u dospelých pacientov podstupujúcich cievnú a kardiochirurgickú operáciu. Do tejto meta-analýzy bolo zaradených 23 štúdií zahŕňajúcich spolu 3

395 pacientov. Z výsledkov tejto meta-analýzy vyplynulo, že  $\alpha_2$ -adrenergné agonisty signifikantne znižujú mortalitu a výskyt infarktu myokardu počas cievnej operácie. Počas operácií srdca,  $\alpha_2$ -adrenergné agonisty znižovali počet ischemických epizód a ich podanie bolo asociované so zníženým rizikom vzniku infarktu myokardu. Taktiež sa pozoroval trend smerujúci k znížovaniu mortality pacientov. Podľa výsledkov analýzy bolo riziko vzniku hypotenzie počas kardiochirurgických operácií vyššie, avšak autori nezaznamenali štatisticky významný nárast výskytu prípadov s hypotenziou, bradykardiou či srdcovým zlyhávaním. Iní autori sledovali účinok dexmedetomidinu aplikovaného intravenózne vo forme infúzie u pacientov plánovaných na chirurgickú revaskularizáciu myokardu v elektívnom režime. Dexmedetomidin znížil koncentráciu noradrenalinu v plazme o 90 % a zmiernil nárast krvného tlaku. Okrem toho, znížil aj výskyt tachykardie prítomnej perioperačne aj pooperačne. V inej štúdii But et al. skúmali účinok predoperačne podaného dexmedetomidinu vo forme infúzie na hemodynamiku u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou podstupujúcich náhradu mitrálnnej chlopne chirurgickou intervenciou. Autori zistili, že dexmedetomidin zmiernuje nárast indexu systémovej cievnej rezistencie (SVRI) a indexu pľúcnej cievnej rezistencie (PVRI) v období po vykonaní sternotómie vzhľadom k základným východiskovým hodnotám. Dexmedetomidin znížoval rovnako efektívne aj hodnoty stredného arteriálneho tlaku (MAP), stredného tlaku v pľúcnici (MPAP) a tlaku v zaklínení (PAWP).

V niekoľkých prácach bol dexmedetomidin využitý dokonca ako antiarytmikum. Chrysostomou et al. [23] skúmali možný účinok dexmedetomidinu na supraventrikulárnu a junkčnú tachyarytmiiu. Pacientom prijatým na jednotku intenzívnej starostlivosti bol podaný dexmedetomidin hneď z dvoch dôvodov. Prvým bolo docielenie sedácie/analgézie a druhým bola snaha skonvertovať junkčnú ektopickú tachykardiu, supraventrikulárnu ektopickú tachykardiu, reentry typ supraventrikulárnej tachykardie, predsieňový flutter či funkčný akcelеровaný rytmus na sinusový rytmus (SR). Dexmedetomidin bol použitý ako primárne liečivo alebo ako adjuvantný liek, ak bolo podané iné antiarytmikum. Primárny výsledok, a to obnovenie SR a/alebo kontrolovaná srdcová frekvencia, sa dosiahli u 93 % pacientov. Autori dospeli k záveru, že v akútnej fáze v dôsledku perioperačne vzniknutých supraventrikulárnych a/alebo funkčných tachyarytmií môže podaný dexmedetomidin splniť svoju potenciálnu terapeutickú úlohu, ktorá spočíva v tom, že buď sa mu podarí dostať srdcovú frekvenciu pod kontrolu, alebo dokonca úspešne navodí konverziu na SR.



Každý rok je na celom svete realizovaných približne 7 miliónov invazívnych kardiovaskulárnych výkonov. Zo správ Spoločnosti hrudných chirurgov (STS) vyplýva, že miera hlavných komplikácií po chirurgickej revaskularizácii myokardu (CABG) a chirurgických intervenciách na úrovni chlopní dosahuje 30,1 %. Pooperačné delírium, infekcie, akútne renálne zlyhanie a hlavné nepriaznivé kardiocerebrálne príhody (MACE), ktoré zahŕňajú trvalú a prechodnú CMP, kómu, perioperačný IM a srdcovú zástavu predstavujú hlavné pooperačné komplikácie. Tieto komplikácie sa premietajú do zvýšenej mortality a predĺženej hospitalizácie pacientov s odhadovanými celkovými finančnými nákladmi presahujúcimi každoročne 20 biliónov dolárov (\$). Etiológia týchto nepriaznivých príhod je multifaktoriálna, avšak jedným z hlavných prispievajúcich faktorov je stresová odpoveď organizmu na chirurgickú traumu, ktorá vedie k zvýšeniu plazmatických hladín adrenalínu a noradrenalínu s následnou nerovnováhou medzi požiadavkami myokardu na prísun kyslíka a samotnou dodávkou, čo vedie v mnohých prípadoch k ischemii myokardu. Viac než 50 % všetkých perioperačných komplikácií súvisí s nepriaznivými kardiovaskulárnymi príhodami [24].

Práve z tohto dôvodu si Ji et al. vo svojej štúdii stanovili za cieľ preskúmať potenciálny účinok dexmedetomidínu na viaceré závažné komplikácie (kongestívne srdcové zlyhávajúce, ischemia myokardu, arytmie, CMP, delírium, infekcie a akútne renálne zlyhanie) rozvíjajúce sa v pooperačnom období u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon [24]. Autori sa domnievali, že dexmedetomidín môže poskytnúť určitý stupeň ochrany pre srdce, mozog, obličky a imunitný systém u kardiochirurgických pacientov. Špecifickým cieľom tejto štúdie bolo vyšetriť, či perioperačné podanie dexmedetomidínu je asociované so zlepšeným výsledkom kardiochirurgického operačného výkonu, a či vedie k poklesu incidencie pooperačných MACE komplikácií u pacientov podstupujúcich operáciu na otvorenom srdci.

V skupine pacientov, ktorým bol perioperačne podaný dexmedetomidín, sa pozoroval predoperačne vyšší výskyt v minulosti prekonaného IM (anamnesticky), kongestívneho srdcového zlyhávania, nízkej EF a renálneho zlyhávania. Perioperačné podanie dexmedetomidínu vo forme infúzie bolo podľa výsledkov multivariantnej analýzy asociované so signifikantným poklesom nemocničnej, 30-dňovej a 1-ročnej mortality. Nemocničná mortalita v skupine pacientov s dexmedetomidínom dosahovala 1,23 %, zatiaľ čo v kontrolnej skupine pacientov (bez aplikácie dexmede-

tomidínu) 4,59 % ( $p < 0,0001$ ). 30-dňová mortalita v skupine pacientov s dexmedetomidínom dosahovala 1,76 %, v kontrolnej skupine pacientov 5,12 % ( $p < 0,0001$ ). 1-ročná mortalita v skupine pacientov s dexmedetomidínom dosahovala 3,17 %, zatiaľ čo v kontrolnej skupine pacientov 7,95 % ( $p = 0,0002$ ). Rovnako, podľa výsledkov multivariantnej analýzy bolo perioperačné podanie dexmedetomidínu v tejto štúdii taktiež spojené aj s celkovo zníženým rizikom vzniku pooperačných komplikácií (47,18 % skupina s dexmedetomidínom; 54,06 % kontrolná skupina;  $p = 0,0136$ ) a zníženým výskytom pooperačného delíria (5,46 % skupina s dexmedetomidínom; 7,42 % kontrolná skupina;  $p = 0,0030$ ).

Autori na základe výsledkov analýzy štúdie dospeli k záveru, že perioperačné podávanie dexmedetomidínu u pacientov podstupujúcich kardiochirurgické operácie je spojené so zlepšením prežívania. Svojím protizápalovým účinkom, stabilizáciou sympatického nervového systému a zmiernením ischemicko-reperfúzneho poškodenia sa dexmedetomidín vyznačuje ochranným účinkom na funkciu srdca, mozgu, obličiek a imunitného systému [22, 23]. Vzhľadom na skutočnosť, že mimotelový obeh nepriaznivo vplyva na všetky zmienené orgány, nie je prekvapujúce, že sa pooperačné komplikácie v zvýšenej miere vyskytujú práve u pacientov po kardiochirurgických operáciách. Štúdia autorov Ji et al. [24] predstavuje vôbec prvú prácu, ktorá popisuje benefit perioperačne aplikovaného dexmedetomidínu na globálny výsledok operácie u kardiochirurgických pacientov.

### POOPERAČNÉ VYUŽITIE DEXMEDETOMIDINU

Lin et al. si vo svojej meta-analýze stanovili za cieľ preskúmať bezpečnosť a efektívnosť pooperačnej sedácie navodenej podaním dexmedetomidínu u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon [25]. Autori vykonali systematický literárny prehľad všetkých vedeckých prác zaoberajúcich sa skúmaním dexmedetomidínu publikovaných od januára 1979 do januára 2012 v databázach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library a Science Citation Index. Randomizované kontrolované štúdie, resp. kohortové štúdie porovnávajúce dexmedetomidín s placebom, prípadne s iným alternatívnym preparátom využívaným na pooperačnú sedáciu pacientov po kardiochirurgických operačných výkonoch v elektívnom režime, ktoré spĺňali požadované metodické kritériá boli zaradené do meta-analýzy. Z celkového počtu 530 vedeckých prác nájdených v 4 spomínaných databázach, iba 11 spĺňalo požadované metodické kritériá. Zvyšné práce neboli zaradené do meta-analýzy, pretože nespĺňali požadované kritériá: iné než kardiochirurgické operácie, pediatrickí pacienti,

dexmedetomidin nebol aplikovaný pacientom za účelom pooperačnej sedácie, chýbanie kontroly placebo či iným alternatívnym sedatívom, neúplné výsledky. Z 11 prác zahrnutých do meta-analýzy 3 predstavovali randomizované kontrolované štúdie, 4 prospektívne kohortové štúdie a v štyroch prípadoch šlo o retrospektívne štúdie. Najmenšia štúdia obsahovala 28 kardiouchirurgických pacientov, zatiaľ čo do najväčšej štúdie bolo zaradených 10 352 kardiouchirurgických pacientov. Osem štúdií porovnávalo dexmedetomidin s alternatívnym hypnotickým preparátom (4 štúdie s propofolom, 3 štúdie s midazolamom a jedna štúdia s lorazepamom). Dve štúdie porovnávali účinok dexmedetomidinu s morfiínom. Posledná štúdia porovnávala navzájom tri účinné látky (dexmedetomidin s propofolom a midazolamom).

Výsledky meta-analýzy preukázali, že dexmedetomidin signifikantne skracuje dĺžku UPV ( $p = 0,02$ ), znižuje incidenciu pooperačného delíria u pacientov po kardiouchirurgických operáciách ( $p = 0,0004$ ) a znižuje riziko komorovej tachykardie ( $p = 0,04$ ) [25]. Nezaznamenal sa žiaden signifikantný rozdiel v dĺžke hospitalizácie pacientov na JIS, ani v celkovej dĺžke hospitalizácie pacientov v zdravotníckom zariadení medzi jednotlivými štúdiami zaradenými do meta-analýzy. V meta-analýzou hodnotených štúdiách aplikácia dexmedetomidinu nezvyšovala ani riziko hypotenzie, fibrilácie predsieni, opätovnej intubácie pacientov do 5 dní od operácie, kardiouchirurgických komplikácií či nemocničnej mortality. Z klinického hľadiska sedatíva, ktoré nespôsobujú útlm dýchania, by mohli hypoteticky zlepšiť proces odpájania pacienta od riadenej UPV, čím by umožnili uplatniť u kardiouchirurgických pacientov model včasnej extubácie. V porovnaní s bežne používanými sedatívami, sedácia docielená aplikáciou dexmedetomidinu nezvyšuje riziko opätovnej intubácie pacientov do 5 dní od pooperačnej extubácie. Táto meta-analýza s ohľadom na dĺžku trvania UPV poskytla dôkaz, že kardiouchirurgickí pacienti majú benefit z podávania dexmedetomidinu. Rovnako výsledky tejto meta-analýzy preukázali, že dexmedetomidin znižuje incidenciu delíria u pacientov po kardiouchirurgických operáciách. Presná patogenéza pooperačného delíria vzhľadom na jeho multifaktoriálnu etiológiu nie je úplne známa, ale zdá sa, že jeho nástup v určitej miere súvisí s nadviazaním liečiva na GABA receptor a zahájením uvoľňovania delirogénnych mediátorov [26]. Dexmedetomidin sa svojou vysoko špecifickou receptorovou selektivitou ( $\alpha_2$ -adrenergné receptory) vyhýba väzbe na GABA receptor, čím sa prejaví jeho prirodzený účinok schopný potláčať príznaky delíria. Sedatívny účinok dexmedetomidinu vyblokováním neurotransmiterov

podporuje kooperatívnu sedáciu, nevedie k útlmu dýchania a navodzuje cyklus spánok-bdenie veľmi blízky tomu fyziologickému. Bolo preukázané, že včasná mobilizácia a protokol včasnej extubácie znižujú výskyt pooperačného delíria u kardiouchirurgických pacientov. Z vyššie uvedeného vyplýva, že aplikácia dexmedetomidinu spolu so včasnou mobilizáciou a uplatnením protokolu včasnej extubácie môže ešte výraznejšie posilniť benefit pre kardiouchirurgických pacientov.

Autori Lin et al. [25] na základe výsledkov meta-analýzy dospeli k záveru, že dexmedetomidin predstavuje bezpečný a efektívny preparát, ktorý možno využívať aj na pooperačnú sedáciu pacientov po kardiouchirurgických operačných výkonoch.

V súčasnosti, v Európe a v USA predstavujú benzodiazepíny a propofol bežne využívané sedatíva v podmienkach intenzívnej starostlivosti [27]. Avšak dlhodobá sedácia midazolamom alebo propofolom na JIS nesie so sebou riziko vážnych nežiaducich účinkov, akými sú potreba prolongovanej UPV, kóma, delírium, blúdne spomienky a potraumatické stresové ochorenie, zhoršenie kognitívnej funkcie [28], predĺženie celkovej hospitalizácie, zvýšenie finančných nákladov vynaložených na zdravotnú starostlivosť, či v neposlednom rade zvýšenie mortality. Benzodiazepíny a propofol sa v podmienkach dlhodobej sedácie akumulujú nepredvídateľne. Vysoké dávky propofolu podávaného dlhodobo môžu byť príčinou potenciálne fatálneho syndrómu propofolovej infúzie [29]. Autori Jakob et al. navrhli dve veľké, súbežne prebiehajúce randomizované, kontrolované multicentrické štúdie za účelom, aby navzájom porovnali účinok dexmedetomidinu a midazolamu, resp. propofolu (v závislosti od preferovaného typu sedácie na konkrétnom pracovisku) počas prolongovanej UPV v zdravotníckych centrách zaradených do týchto dvoch štúdií [30]. V štúdiách bol dexmedetomidin podávaný v oveľa vyšších dávkach a dlhšiu dobu, ako je v súčasnosti schválené asociáciou US Food and Drug Administration. Obe štúdie boli súbežne realizované v období rokov 2007–2010. Štúdia MIDEX navzájom porovnávala sedatívny účinok midazolamu (251 pacientov) a dexmedetomidinu (249 pacientov) u pacientov na UPV v 44 zdravotníckych centrách v 9 krajinách Európskej únie (EÚ). Štúdia PRODEX, ktorá navzájom porovnávala sedatívny účinok propofolu (247 pacientov) a dexmedetomidinu (251 pacientov) u pacientov na riadenej pľúcnej ventilácii bola realizovaná v 31 zdravotníckych centrách v 6 krajinách EÚ a v dvoch zdravotníckych zariadeniach v Rusku. V oboch štúdiách boli liečebné skupiny navzájom štatisticky porovnateľné. Hĺbka sedácie bola posú-



dená použitím The Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Pacienti boli sledovaní po dobu 45 dní. Autori si stanovili za cieľ práce posúdiť dĺžku trvania potrebnej UPV, dĺžku hospitalizácie pacientov na JIS a schopnosť pacientov opísať intenzitu bolesti použitím vizuálnej analógovej škály (VAS) [20].

Jakob et al. vo svojej multicentrickej, randomizovanej klinickej štúdii pozorovali, že medián dĺžky trvania UPV u pacientov v MIDEX štúdii sedovaných midazolamom predstavoval 164 hodín, zatiaľ čo u pacientov sedovaných dexmedetomidinom to bolo 123 hodín ( $p = 0,03$ ) [30]. Medián času, ktorý uplynul do extubácie v MIDEX štúdii predstavoval u pacientov sedovaných midazolamom 147 hodín, zatiaľ čo u pacientov sedovaných dexmedetomidinom to bolo 101 hodín ( $p = 0,01$ ). V štúdii PRODEX, u pacientov sedovaných propofolom predstavoval medián času, ktorý uplynul do extubácie pacientov 93 hodín, zatiaľ čo u pacientov sedovaných dexmedetomidinom to bolo 69 hodín ( $p = 0,04$ ). Nezaznamenal sa žiaden štatisticky signifikantný rozdiel medzi oboma simultánne realizovanými štúdiami, pokiaľ ide o medián dĺžky hospitalizácie pacientov na JIS (štúdia MIDEX: 243 hodín – midazolam, 211 hodín – dexmedetomidin; štúdia PRODEX: 185 hodín – propofol, 164 hodín – dexmedetomidin). Pacienti, ktorým bol podaný dexmedetomidin, boli ľahšie prebuditeľní, lepšie spolupracovali a dokázali lepšie popísať intenzitu ich bolesti než pacienti, ktorým bol podaný midazolam, resp. propofol ( $p \leq 0,001$  pre celkové VAS skóre, ako aj pre každú samostatne hodnotenú položku).

Autori pomocou týchto dvoch súbežne realizovaných štúdií demonštrovali, že dexmedetomidin nie je podradený midazolamu ani propofolu, pokiaľ ide o jeho podávanie za účelom dlhodobej sedácie mechanicky ventilovaných pacientov v podmienkach intenzívnej starostlivosti [30]. MIDEX štúdia preukázala, že aplikácia dexmedetomidinu skracuje dĺžku trvania UPV v porovnaní s benzodiazepínmi. Obe klinické štúdie potvrdili, že podávanie dexmedetomidinu tak v porovnaní s midazolamom, ako aj s propofolom skracuje aj časový interval, ktorý uplynie do extubácie pacientov.

### DELÍRIUM A DEXMEDETOMIDIN – POTENCIÁLNE CESTY JEHO PÔSOBNIA

Delírium býva časté v podmienkach prolongovanej intenzívnej starostlivosti [3, 16] a druh použitej sedácie predstavuje nezávislý rizikový faktor delíria. Dexmedetomidin znižuje incidenciu delíria v porovnaní s benzodiazepínmi bez potreby prerušenia sedácie. Iní autori pre zmenu zistili, že

sedácia navodená dexmedetomidinom v porovnaní s propofolom zachováva, ba dokonca v niektorých prípadoch priam zlepšuje kognitívnu funkciu u pacientov, u ktorých sa pred operáciou pozorovalo bazálne zníženie kognitívnej funkcie [31].

Najmenej dve rozličné teórie je možné použiť na vysvetlenie skutočnosti, prečo sa u pacientov, ktorým bol podaný dexmedetomidin, pozoruje nižšia incidencia pooperačného delíria. Prvá teória je názoru, že dexmedetomidin má prirodzený efekt potláčať delírium. Na tento efekt má vplyv niekoľko špecifických charakteristík danej účinnej látky. Dexmedetomidin sa vyznačuje vysokou a špecifickou receptorovou selektivitou. Viaceré štúdie uverejnili svoje poznatky, že pravdepodobnosť delíria narastá s počtom prerušených neurotransmiterových ciest. Dexmedetomidin navodzuje sedatívny účinok vyblokováním noradrenalinu z jeho väzby na  $\alpha_2$ -adrenergny receptor. Ďalšou vlastnosťou je jeho spolupôsobenie v presynaptickej noradrenergnej transmisii. Zmeny v noradrenergnom systéme boli popísané ako potenciálne príčinné faktory vzniku delíria, pretože v niektorých prípadoch výskytu delíria sa pozorovalo zvýšenie plazmatických hladín voľného 3-metoxy-4-hydrofenylglykolu. Vítanou vlastnosťou dexmedetomidinu je skutočnosť, že dokáže navodiť sedáciu bez útlmu dýchania. Viaceré štúdie demonštrovali, že hypoxia a anoxia v CNS predstavujú kritické situácie vedúce k delíriu [32]. Aakerlund a Rosenberg uverejnili výskyt nižšej pooperačnej saturácie  $O_2$  u pacientov po torakotómii, u ktorých sa rozvinulo delírium v porovnaní s pacientmi, u ktorých nedošlo k rozvoju delíria po operácii [33]. Úpravu mentálneho stavu v tomto prípade docielili suplementáciou kyslíkom. Ďalšou výhodou dexmedetomidinu je, že nemá významný anticholinergický účinok. V literatúre je dokumentovaná silná asociácia medzi preparátmi s anticholinergickým účinkom a rozvojom delíria. Niekoľko štúdií dospelo k zisteniu, že pacienti po operácii sedovaní pomocou dexmedetomidinu si vyžadujú menšie celkové dávky opiátov – v priemere až o 40 %. Ide o významné zistenie, pretože vo viacerých prácach bol popísaný priamy vzťah medzi podávaním opiátov a rozvojom delíria. Navyše dexmedetomidin pomáha upravovať fyziologický cyklus spánok-bdenie. Je to dôležité z toho hľadiska, že spánková deprivácia a prerušenie spánku zohráva svoju úlohu v nástupe a ďalšom udržiavaní delíria. Dokonca sa zistilo, že dexmedetomidin mal neuroprotektívny účinok vo zvieracích modeloch študujúcich cerebrálnu ischémiu, ako aj u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon.

Zástancovia druhej teórie sa domnievajú, že dôvod, prečo majú pacienti po dexmedetomidine

nižší výskyt delíria, nespočíva len v aplikácii samotného preparátu, ale v dôsledku toho, že títo pacienti neboli vystavení účinku iných ďalších účinných látok, ktoré môžu mať oveľa väčší potenciál navodiť delírium. Ako udávajú viacerí autori, GABAergické prípravky (propofol, midazolam) zohrávajú úlohu v rozvoji a zhoršovaní delíria. Iní autori pre zmenu zistili, že preparáty bežne používané k manažmentu pooperačnej sedácie môžu prispieť k rozvoju delíria:

1. zasahovaním do fyziológie spánkového cyklu,
2. navodením acetylcholin-deficientného stavu a
3. prerušením centrálnej cholinergnej muskarínovej transmisie na úrovni predného mozgu a hipokampu.

Veľa sa špekulovalo o tom, že pacienti podstupujú kardiochirurgický operačný výkon na otvorenom srdci (chlopňové operácie) sú viac rizikový, čo sa týka možnosti rozvoja pooperačného delíria ako pacienti podstupujúci kardiochirurgický operačný výkon na zatvorenom srdci (chirurgická revaskularizácia myokardu). Argumentovalo sa väčšou pravdepodobnosťou embolizácie (solídnej alebo vzduchovej) do mozgu pri kardiochirurgických operáciách na otvorenom srdci, čo robí týchto pacientov viac náchylných na vznik pooperačnej neurokognitívnej dysfunkcie. Avšak, na druhej strane práca van Dijke et al. preukázala, že miera výskytu kognitívnych dysfunkcií u pacientov podstupujúcich chirurgický revaskularizačnú liečbu myokardu s použitím, alebo bez použitia mimotelového obehu, je rovnaká [34]. To nám umožňuje sa domnievať, že aj iné faktory než ECC môžu byť zodpovedné za zhoršenie kognitívnych funkcií po kardiochirurgickom operačnom výkone. Tieto zistenia podporujú myšlienku, že aj iné faktory ako ECC, napr. spôsob pooperačnej sedácie, môžu byť zodpovedné za zmenu mentálneho stavu u kardiochirurgických pacientov.

Maldonado et al. si vo svojej randomizovanej klinickej štúdii stanovili za cieľ vyšetriť vplyv pooperačnej sedácie dexmedetomidínom na vznik delíria u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon (chirurgická intervencia na úrovni chlopní) s použitím mimotelového obehu [35]. Predpokladali, že sedácia navodená dexmedetomidínom môže byť spojená s nižším výskytom pooperačného delíria vzhľadom na jeho farmakologické vlastnosti: dexmedetomidín nepredstavuje GABAergický prípravok, nemá žiaden anticholinergický účinok, zachováva fyziologickú architektóniku spánku, nespôsobuje útlm dýchania a potencuje účinok opiátov, čím umožňuje znížiť ich spotrebu. Autori vo svojej hypotéze vychádzali aj zo svojich predošlých klinických skúseností s úspešným využitím iného

$\alpha_2$ -adrenergného agonistu – klonidínu, s ktorým zaznamenali dobré výsledky aj u pacientov s delíriom, ktoré neodpovedalo na konvenčnú farmakologickú liečbu neuroleptickými preparátmi. Autori vo svojej práci taktiež vychádzali z výsledkov štúdií, ktoré preukázali, že vyšší výskyt cerebrálnej dysfunkcie a pomalšie zotavenie sa pozorovalo u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon na otvorenom srdci (náhrady natívnych chlopní protézami) v porovnaní s výkonmi na zatvorenom srdci (chirurgická revaskularizácia myokardu). Z tohto dôvodu sa autori rozhodli do svojej štúdie zaradiť len pacientov s vyšším rizikom rozvoja pooperačného delíria (pacienti indikovaní k chirurgickej intervencii na úrovni niektorej zo srdcových chlopní). Dexmedetomidín bol pacientom aplikovaný v pooperačnom období vo forme intravenózneho infúzie v priemernej dávke 0,35  $\mu\text{g/kg/hod}$  po dobu 13 hodín.

Autori na základe výsledkov štúdie dospeli k záveru, že sedácia pomocou dexmedetomidínu je asociovaná s významnou redukciou incidencie pooperačného delíria (v porovnaní s propofolom a midazolamom) u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon na otvorenom srdci s použitím ECC (AVR, MVR, MVr) [35]. Incidencia delíria v súbore 30 pacientov, ktorým bol podaný dexmedetomidín predstavovala 3 % (1 pacient), zatiaľ čo v súboroch pacientov, ktorým bol za účelom sedácie podaný propofol (30 pacientov), resp. midazolam (30 pacientov) dosahovala incidencia delíria zhodne 50 %. Pacienti, u ktorých sa rozvinulo pooperačné delírium, strávili signifikantne dlhšiu dobu na JIS (4,1 dní; pacienti bez delíria 1,9 dní;  $p < 0,001$ ) a rovnako dlhšia bola aj celková doba ich hospitalizácie (10,0 dní; pacienti bez delíria 7,1 dní;  $p < 0,001$ ). Priemerný vek pacientov, u ktorých sa rozvinulo delírium bol signifikantne vyšší ( $64,9 \pm 15,9$  rokov; pacienti bez delíria  $52,9 \pm 16,1$  rokov;  $p < 0,001$ ). Podávanie dexmedetomidínu bolo spojené so štatisticky aj klinicky významným poklesom spotreby fentanyl u pacientov v pooperačnom období v porovnaní s aplikáciou midazolamu. Z klinického, ale aj finančného hľadiska bolo zaujímavým zistením vyčíslenie celkových nákladov vynaložených na pooperačnú zdravotnú starostlivosť pacientov. V skupine pacientov s dexmedetomidínom predstavovali finančné náklady 7025 \$, v skupine pacientov s propofolom 9875 \$ a v skupine pacientov s midazolamom 9570 \$. Priemerné celkové finančné náklady vynaložené na pooperačnú zdravotnú starostlivosť pacientov, u ktorých došlo v pooperačnom období k rozvinutiu delíria predstavovali 12965 \$, zatiaľ čo priemerné finančné náklady

u pacientov bez manifestácie delíria a štandardnou dĺžkou pooperačnej hospitalizácie predstavovali 6763 \$. Tieto zistenia sú podobné s poznatkami Eberta et al. [6], ktorí zistili, že navýšenie finančných nákladov na zdravotnú starostlivosť z dôvodu rozvinutia pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov predstavuje 6150 \$ na každého jedného pacienta (čo suma sumárum predstavuje viac než 90-% navýšenie celkových finančných nákladov vynaložených na zdravotnú starostlivosť o pacienta s plne rozvinutým pooperačným delíriom).

Práca Maldonada et al. predstavuje vôbec prvú prospektívnu klinickú štúdiu posudzujúcu potenciálnu účinnosť dexmedetomidínu na zníženie výskytu pooperačného delíria u dospelých kardiochirurgických pacientov [35]. Táto práca má však určité obmedzenia. V prvom rade je to relatívne malý počet tridsiatich pacientov, ktorým bol pooperačne podávaný dexmedetomidín, ako aj selekcia len určitého typu kardiochirurgických operačných výkonov (chirurgické intervencie na úrovni srdcových chlopní), pričom spektrum kardiochirurgických operačných výkonov zahŕňa aj ďalšie typy operácií, akými sú operácie na zatvorenom srdci (CABG), náhrady ascendentnej aorty, rekonštrukcie aortálneho oblúka či off-pump výkony, po ktorých boli vo viacerých prácach popísané prípady výskytu pooperačného delíria. Ďalším obmedzením práce je relatívne mladá populácia hodnotených pacientov v porovnaní s inými štúdiami zaoberajúcimi sa pooperačným delíriom. Hlavným dôvodom je zameranie inštitúcie, v ktorej autori predkladanej práce pôsobia, na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s ochoreniami spojivového tkaniva (napr. Marfanov syndróm) či s prolapsom niektorého z cípov mitrálnej chlopne. Tieto ochorenia, resp. ich dôsledky (aneurizma aorty u pacientov s Marfanovým syndrómom) bývajú často diagnostikované a včasne operačne liečené práve u pacientov mladších vekových kategórií.

### ZÁVER

V súčasnosti sa operačné výkony realizujú aj u polymorbídnych pacientov z rizikových skupín pre vznik pooperačných komplikácií. Významnú skutočnosť zohráva dostupnosť nových farmakologických molekúl, ktoré pri správnej indikácii pomáhajú pomerne úspešne zvládnuť manažment pridružených pooperačných komplikácií. Dexmedetomidín sa vyznačuje z pohľadu anestéziológie a intenzívnej medicíny niekoľkými zaujímavými vlastnosťami. Predstavuje účinného, vysoko selektívneho a špecifického

$\alpha_2$ -adrenergného agonistu, ktorý má sedatívny, analgetický a sympatolytický účinok. Hoci má dexmedetomidín sedatívny, analgetický a anxiolytický účinok, na rozdiel od iných sedatív nespôsobuje útlm dýchania a poskytuje respiračnú stabilitu počas anestézie. Pôsobí cez s G-proteínom spriahnutý receptor, ktorý navodzuje inhibíciu adenylátcyklázy, čo v konečnom dôsledku vedie k poklesu tvorby cAMP. V závislosti na dávke má dexmedetomidín aj protizápalové vlastnosti a znižuje plazmatické koncentrácie cytokínov. Taktiež znižuje vyplavovanie noradrenalinu do systémového obehu, čím zlepšuje hemodynamickú stabilitu a pozitívne vplyva na zásobenie myokardu kyslíkom, čím sa podieľa na ochrane myokardu. Protektívny efekt  $\alpha_2$ -adrenergných agonistov na myokard spočíva vo zvýšení hladín cAMP, čo umožní adekvátne navodenú vazodilatáciu koronárnych artérií. Uvedeným mechanizmom  $\alpha_2$ -adrenergné agonisty zmierňujú stresovú odpoveď organizmu na operačnú traumu, a tým potenciálne prispievajú k zníženiu výskytu srdcovocievnych komplikácií. Počas operácie srdca znižujú počet ischemických epizód a ich podanie je asociované so zníženým rizikom vzniku infarktu myokardu. Svojim protizápalovým účinkom, stabilizáciou sympatického nervového systému a zmierňovaním ischemicko-reperfúzneho poškodenia sa dexmedetomidín vyznačuje ochranným účinkom na funkciu srdca, mozgu, obličiek a imunitného systému. Vďaka svojim prospešným vlastnostiam a súčasnej dostupnosti na trhu predstavuje dexmedetomidín zaujímavú formu adjuvantnej farmakologickej liečby v podobe preparátu, ktorý nachádza stále širšie uplatnenie v podmienkach anestéziológie a intenzívnej medicíny.

### LITERATURA

1. Arcangeli, A., D'Alò, C., Gaspari, R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Current. Drug. Targets.*, 2009, 10, 8, p. 687–695.
2. Philipp, M., Hein, L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol. Ther.*, 2004, 101, 1, p. 65–74.
3. Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group. JAMA*, 2009, 301, 5, p. 489–499.
4. Ibáñez, M., Sánchez, G., Pedrozo, Z., Galvez, F., Humeres, C., Echevarria, G. et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochimica. Biophysica. Acta*, 2012, 1822, 4, p. 537–545.



5. Bloor, B. C., Ward, D. S., Belleville, J. P., Maze, M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 1992, 77, 6, p. 1134–1142.
6. Ebert, T. J., Hall, J. E., Barney, J. A., Uhrich, T. D., Colino, M. D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000, 93, 2, p. 382–394.
7. Venn, R. M., Bradshaw, C. J., Spencer, R., Brealey, D., Caudwell, E., Naughton, C. et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine: a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 1999, 54, 12, p. 1136–1142.
8. Arain, S. R., Ruehlw, R. M., Uhrich, T. D., Ebert, T. J. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth. Analg.*, 2004, 98, 1, p. 153–158.
9. Phan, H., Nahata, M. C. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr. Drugs*, 2008, 10, 1, p. 49–69.
10. Málek, J., Mareček, F., Hess, L., Votava, M., Kurzová, A., Očadlík, M. Dexmedetomidin v premedikaci před laparoskopickou cholecystektomií – prospektivní randomizovaná studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2010, 21, 4, p. 179–184.
11. Jaakola, M. L. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J. Clin. Anesth.*, 1994, 6, 3, p. 204–211.
12. Bergese, S. D., Khabiri, B., Roberts, W. D., Howie, M. B., McSweeney, T. D., Gerhardt, M. A. Dexmedetomidine for conscious sedation in difficult awake fiberoptic intubation cases. *J. Clin. Anesth.*, 2007, 19, 2, p. 141–144.
13. Abdelmalak, B., Makary, L., Hoban, J., Doyle, D. J. Dexmedetomidine as sole sedative for awake intubation in management of the critical airway. *J. Clin. Anesth.*, 2007, 19, 5, p. 370–373.
14. Uzümcügil, F., Canbay, O., Celebi, N., Karagoz, A. H., Ozgen, S. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008, 25, 8, p. 675–680.
15. Málek, J., Hess, L., Hrehorová, Z., Šklíba, V. Intravenózní sedace kombinací dexmedetomidinu a ketaminu u operací v místní anestezii. *Anest. intenziv. Med.*, 2008, 19, 2, p. 87–90.
16. Aho, M., Erkola, O., Kallio, A. et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.*, 1992, 75, 6, p. 940–946.
17. Khan, Z. P., Munday, I. T., Jones, R. M., Thornton, C., Mant, T. G., Amin, D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br. J. Anaesth.*, 1999, 83, 3, p. 372–380.
18. Ohtani, N., Kida, K., Shoji, K., Yasui, Y., Masaki, E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth. Analg.*, 2008, 107, 6, p. 1871–1874.
19. Ramsay, M. A., Luterma, D. L. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology*, 2004, 101, 3, p. 787–790.
20. Ebert, T., Maze, M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology*, 2004, 101, 3, p. 568–570.
21. Wahlander, S., Frumento, R. J., Wagener, G., Saldana-Ferretti, B., Joshi, R. R., Playford, H.R. et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2005, 19, 5, p. 630–635.
22. Wijesundera, D. N., Bender, J. S., Beattie, W. S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009, 34, 4. CD004126. doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
23. Chrysostomou, C., Beerman, L., Shiderly, D., Berry, D., Morell, V. O., Munoz, R. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth. Analg.*, 2008, 107, 5, p. 1514–1522.
24. Ji, F., Li, Z., Nguyen, H., Young, N., Shi, P., Fleming, N. et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*, 2013, 127, 15, p. 1576–1584.
25. Lin, Y. Y., He, B., Chen, J., Wang, Z. N. Can dexmedetomidine be safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis. *Critical Care*, 2012, 16, 5, R169. doi: 10.1186/cc11646.
26. Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 298, 22, p. 2644–2653.
27. Jackson, D. L., Proudfoot, C. W., Cann, K. F., Walsh, T. A systemic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit. Care*, 2010, 14, 2, R59. doi: 10.1186/cc8956. Epub 2010 Apr 9.
28. Girard, T. D., Jackson, J. C., Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Thompson, J. L., Shintani, A. K. et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit. Care Med.*, 2010, 38, 7, p. 1513–1520.
29. Roberts, R. J., Barletta, J. F., Fong, J. J., Schumaker, G., Kuper, P. J., Papadopoulos, S. et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit. Care*, 2009, 13, 5, R169. doi: 10.1186/cc8145. Epub 2009 Oct 29.
30. Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2012, 307, 11, p. 1151–1160.
31. Mirski, M. A., Lewin, J. J. 3rd, Ledroux, S., Thompson, C., Murakami, P., Zink, E. K. et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med.*, 2010, 36, 9, p. 1505–1513.
32. Seaman, J. S., Schillerstrom, J., Carroll, D., Brown, T. M. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics*, 2006, 47, 1, p. 56–61.
33. Aakerlund, L. P., Rosenberg, J. Postoperative delirium: treatment with supplementary oxygen. *Br. J. Anaesth.*, 1994, 72, 3, p. 286–290.
34. van Dijk, D., Jansen, E. W., Hijman, R., Nierich, A. P., Diephuis, J. C., Moons, K. G. et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Octopus Study Group, JAMA*, 2002, 287, 11, p. 1405–1412.
35. Maldonado, J. R., Wysong, A., van der Starre, P. J., Block, T., Miller, C., Reitz, B. A. Dexmedetomidine and the reduction of post-operative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, 2009, 50, 3, p. 206–217.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Do redakce došlo dne 10. 10. 2016.

Do tisku přijato dne 21. 11. 2016.

Adresa pro korespondenci:

**MUDr. Boris Bilý, PhD.**

e-mail: [boris\\_bil@yahoo.co.uk](mailto:boris_bil@yahoo.co.uk)

## ZAJÍMAVOSTI, TIPY A TRIKY

### Mnemotechnická pomůcka k zapamatování farmak s vysokým rizikem vzniku periferní neuropatie

MANIC

M = metronidzol

A = amiodaron

N = nitrofurantoin

I = isoniazid

C = cisplatina

PVC

P = phenytoin

V = vincristin/vinblastin

C = ciprofloxacin

### Jsou horší výsledky, když extubuje pacienta noční směna, nebo máme raději čekat do rána na tzv. normální pracovní dobu?

Výskyt reintubace je uváděn vyšší při extubaci po 19:00 hod., ale univerzální odpověď platnou pro všechna pracoviště bez výjimky dát nikdy nepůjde z důvodu odlišného prostředí, odlišného personálního vybavení a zdrojů.

Gershengorn HB, Scales DC, Kramer A, Wunsch H. Association Between Overnight Extubations and Outcomes in the Intensive Care Unit. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1;176(11):1651–1660.

### Je přítomnost „probublávání vzduchu“ pod hladinou tekutiny ve sběrné nádobě k hrudnímu drénu vždy „dobrá věc“?

Nikoliv, vždy se musíme podívat, v jaké fázi dechového cyklu k „probublávání“ dochází. Pokud dochází k „probublávání“ v obou fázích dechové-

ho cyklu, pak musíme vždy myslet na poruchu těsnosti systému někde mezi hrudním drénem a napojením na odvodný systém. Jak můžeme detekovat poruchu těsnosti? Když na velmi krátkou dobu „zaklampujeme“ hadici napojenou na hrudní drén proximálně (směrem k pacientovi) a „probublávání“ trvá, je příčina v netěsnosti systému mimo pacienta. Pokud dojde k zastavení „probublávání“, je nutno myslet na příčinu úniku vzduchu v hrudníku (nejčastěji bronchopleurální píštěl). Pozor, klamp musí být časově velmi krátký (jen pro diagnostiku situace), jinak hrozí rozvoj tenzního pneumotoraxu.

<http://intensiveblog.com/bubbles-arent-always-good-thing/>

### Jaká je celosvětová mortalita spojená s pořizováním „selfies“?

2014 – 15 úmrtí

2015 – 39 úmrtí

2016 – 73 úmrtí během prvních 8 měsíců

<http://www.bbc.co.uk/newsbeat/article/38012990/the-rise-in-selfie-deaths-and-how-to-stop-them>

Adresa pro korespondenci:

**prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM**

[cernyvla1960@gmail.com](mailto:cernyvla1960@gmail.com)

inzerce A161007008