

# Дексмедетомидин: руководство по применению для седации в США

Gillian M. Keating, Sheridan M. Hoy и Katherine A. Lyseng-Williamson

Adis, Окленд, Новая Зеландия

## Абстракт

Внутривенное введение дексмедетомидина (Precedex®)\* обеспечивает эффективную седацию у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также при выполнении инвазивных вмешательств и манипуляций (процедурная седация). Применение препарата у данных групп пациентов снижает необходимость использования пропофола или мидазолама в качестве седативных препаратов, а также уменьшает потребность в опиоидах. Пациенты, получающие дексмедетомидин, спокойны и при этом легко пробуждаемы и управляемы. Дексмедетомидин при внутривенном введении обладает хорошей переносимостью и не вызывает угнетение дыхания. Хотя применение дексмедетомидина ассоциируется с развитием гипотензии и брадикардии, эти побочные явления обычно купируются без медикаментозной коррекции.

## В чем смысл разработки препарата?

Седация включает четыре последовательные стадии: минимальный уровень седации, умеренная седация, глубокая седация и общая анестезия [1]. В условиях ОРИТ седация чаще всего необходима пациентам для уменьшения выраженности болевого синдрома, купирования тревожности и возбуждения, а также для улучшения переносимости стресса и оптимизации условий проведения ИВЛ [2,3]. Желаемой целью седации в данных условиях является достижение спокойствия пациента при условии его быстрого пробуждения [4].

Таким образом, внутривенная седация – неотъемлемая часть лечения пациентов в ОРИТ, особенно находящихся на ИВЛ; также она широко применяется при проведении инвазивных вмешательств и манипуляций (процедурная седация) [4-6]. К препаратам, используемым для седации, относятся бензодиазепины (например, мидазолам), общие анестетики (пропофол), опиоиды и агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов, такие как дексмедетомидин (Precedex®) (таблица I).

## Каков механизм действия препарата?

Дексмедетомидин – селективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов, обладающий широким спектром фармакологических свойств [7,8]. Его симпатолитический эффект обусловлен снижением высвобождения норадреналина

**Таблица I. Оценка Adis** (Australasian Drug Information Service, Австралийско-азиатская служба информации по лекарственным средствам)

**Каковы ключевые преимущества и ограничения применения дексмедетомидина при кратковременной седации?**

### Клинические преимущества

Обеспечивает эффективную кратковременную седацию у больных в ОРИТ и при выполнении инвазивных вмешательств и манипуляций. Снижает необходимость применения резервных седативных препаратов – пропофола или мидазолама, а также опиоидов. Обеспечивает спокойствие пациентов при возможности легкого пробуждения и установления контакта. Обладает хорошей переносимостью; не ассоциируется с развитием угнетения дыхания.

### Ограничения

Ассоциируется с развитием гипотензии и брадикардии (обычно купируются без медикаментозной коррекции).

\* В РФ оригинальный препарат дексмедетомидина зарегистрирован под торговым наименованием Дексдор®.

(норэpineфрина) в симпатических нервных окончаниях. Седативный эффект дексмететомидина опосредован снижением нейронной импульсации в голубом пятне (locus coeruleus), являющемся основным участком симпатической иннервации ствола головного мозга [7].

## Кому показан дексмететомидин?

В таблице II представлены обобщенные данные о показаниях к применению дексмететомидина в США у ранее интубированных взрослых пациентов ОРИТ,

**Таблица II. Итоговые данные по применению внутривенной инфузии дексмететомидина при проведении кратковременной седации у взрослых пациентов в США [9].**

*Для получения более детальной информации ознакомьтесь с локальной инструкцией по применению препарата*

### Одобрённые показания и правила назначения препарата (Precedex®) больным в ОРИТ, находящимся на ИВЛ

Показания	Седация у ранее интубированных пациентов, находящихся на ИВЛ во время лечения в ОРИТ. Продолжительность непрерывной инфузии не должна превышать 24 часов. Инфузия дексмететомидина у больных, находящихся на ИВЛ, может продолжаться до экстубации, а также во время и после экстубации. Прекращение инфузии дексмететомидина перед экстубацией не является обязательным.
Нагрузочная доза	Инфузия из расчета 1 мкг/кг в течение 10 минут. При переходе с другого седативного препарата нагрузочная доза может не потребоваться. У пациентов старше 65 лет, а также при нарушениях функции печени необходимо рассматривать возможность снижения дозы.
Поддерживающая инфузия	0,2–0,7 мкг/кг/час с подбором дозы для достижения требуемого целевого уровня седации, продолжительность инфузии ≤24 часов. У пациентов старше 65 лет, а также при нарушениях функции печени необходимо рассматривать возможность снижения дозы.

### Одобрённые показания и схема назначения препарата для процедурной седации

Показания	Седация у неинтубированных пациентов перед и/или во время проведения хирургических операций и при проведении инвазивных травмирующих и/или болезненных диагностических и лечебных манипуляций.
Нагрузочная доза	Инфузия из расчета 1 мкг/кг в течение 10 минут (включая ФОИС*). Инфузия из расчета 0,5 мкг/кг в течение 10 минут при менее инвазивных вмешательствах (например, при офтальмологических операциях) и у пациентов старше 65 лет. У пациентов с нарушениями функции печени необходимо рассматривать возможность снижения дозы.
Поддерживающая доза	Начать со скорости 0,6 мкг/кг/час с титрацией скорости от 0,2 до 1 мкг/кг/час для достижения желаемого уровня седации. При выполнении ФОИС рекомендуемая доза до введения и фиксации интубационной трубки составляет 0,7 мкг/кг/час. У пациентов старше 65 лет, а также при нарушениях функции печени необходимо рассматривать возможность снижения дозы.

### Совместимость с другими лекарственными средствами

Не вводить в катетер, через который осуществляется трансфузия компонентов крови или плазмы.  
Не совместим при одновременном ведении с амфотерицином В или диазепамом.

### Формы выпуска

Концентрация препарата в растворе составляет 100 мкг/мл; выпускается во флаконах по 2 мл, содержащих 200 мкг дексмететомидина.

### Фармакокинетический профиль препарата

Распределение	Быстрая фаза распределения с периодом полураспределения ≈ 6 минут. Объем распределения в стабильном состоянии ≈ 118 мл. Связывание с белками плазмы – 94 %.
Метаболизм и экскреция	Полностью метаболизируется в печени. После внутривенного введения радиоактивно меченного дексмететомидина через 9 дней приблизительно 95 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 4 % – в фекалиях. Неизмененный дексмететомидин в моче не определяется. Терминальный период полураспределения ≈ 2 часа.

### Мониторинг и меры предосторожности

Всем пациентам необходимо проведение непрерывного мониторинга седации.  
С осторожностью следует применять у пациентов с тяжелой атриовентрикулярной блокадой сердца.

### Взаимодействия с другими лекарственными средствами

При совместном применении с другими анестетиками, седативными препаратами, гипнотиками или опиоидами может потребоваться снижение дозы дексмететомидина из-за усиления эффекта.  
Дексмететомидин следует с осторожностью применять совместно с другими вазодилаторами или препаратами с отрицательным хронотропным действием.

\*ФОИС (AFOI) – фиброоптическая интубация в сознании.

**Таблица III. Эффективность внутривенной формы дексмедетомидина по сравнению с плацебо при проведении кратковременной седации в послеоперационном периоде у больных ОРИТ.** Результаты двух рандомизированных, двойных слепых, международных исследований [10-12] с дополнительными данными от производителя препарата в США [9]. Конечные точки эффективности соотносятся с применением препаратов для экстренной седации, таких как пропофол или мидазолам<sup>а</sup>. Результаты получены в популяции пациентов, закончивших лечение, для периода проведения искусственной вентиляции легких, а также в течение исследования препарата в целом

Исследование	Препарат <sup>b</sup> [число пациентов]	Период искусственной вентиляции легких			Период применения исследуемого препарата	
		Средняя суммарная доза резервного седативного препарата (мг)	Доля пациентов, которым не потребовалось применение резервного седативного препарата (%)	Средняя скорость введения резервного препарата (мг/час)	Средняя суммарная доза резервного седативного препарата (мг)	Средняя скорость введения резервного препарата (мг/час)
Martin et al. [10]	DEX [203]	71,6*** <sup>d</sup>	60,1**	8,6**	80,0**	5,3**
	PL [198]	513,2 <sup>d</sup>	23,7	65,6	559,8	39,1
США FDA [11,12] <sup>c</sup>	DEX [178]	4,8 <sup>d</sup>	60,7*** <sup>d</sup>			0,29***
	PL [175]	18,6 <sup>d</sup>	24,6 <sup>d</sup>			1,19

**a** Если при скорости инфузии исследуемого препарата, равной 0,7 мкг/кг/час, требуемый уровень седации не был достигнут, выполнялось болюсное введение пропофола из расчета 0,2 мг/кг [10] или мидазолама из расчета 0,02 мг/кг [11]. Если после трех болюсных введений пропофола [10] или мидазолама [11] в течение 2 часов сохранялся неадекватный уровень седации, начинали непрерывную инфузию пропофола 0,5–4,0 мкг/кг/час [10] или мидазолама 0,01–0,02 мкг/кг/час [11].

**b** Пациенты, получавшие первоначальную нагрузочную дозу дексмедетомидина 1 мкг/кг или плацебо в течение 10 минут с последующим поддержанием скорости инфузии дексмедетомидина или плацебо, начиная с 0,4 мкг/кг/час с подбором скорости в пределах 0,2–0,7 мкг/кг/час для достижения уровня седации по RSS  $\geq 3$  [9,10].

**c** Данные получены с сайта FDA [11,12], дополнительные данные – от производителя в США [9].

**d** Первичные конечные точки.

DEX – дексмедетомидин; PL – плацебо; RSS – Шкала седации Рамсея (Ramsay Sedation Score); \*  $p < 0,005$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$  по сравнению с плацебо.

находящихся на ИВЛ, а также у неинтубированных взрослых пациентов при проведении хирургических вмешательств и других инвазивных манипуляций.

## Насколько препарат эффективен у пациентов на ИВЛ в ОРИТ?

В ходе двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, международных исследований [10-12] проводилась оценка эффективности внутривенного введения дексмедетомидина, применявшегося в качестве средства для кратковременной седации у пациентов в послеоперационном периоде в условиях ОРИТ. Пациентам, удовлетворявшим критериям включения, были выполнены оперативные вмешательства (сердечно-сосудистая хирургия, хирургия области головы и шеи, лапаротомия и другие), требовавшие проведения ИВЛ в течение по меньшей мере 6 часов после операции [10-12]. Введение исследуемого препарата начиналось в течение 1-го часа после поступления в ОРИТ и продолжалось  $\geq 6$  часов во время проведения вспомогательной ИВЛ, при прекращении ИВЛ и экстубации, а также на протяжении 6 часов и более после экстубации;

в целом продолжительность инфузии достигала 24 часов [10-12].

Дексмедетомидин показал себя эффективным препаратом для кратковременной седации. Средняя суммарная доза резервных седативных препаратов – пропофола [10] и/или мидазолама [11, 12], необходимых для поддержания уровня седации  $\geq 3$  по Шкале седации Рамсея (Ramsay Sedation Score, RSS) во время проведения вспомогательной ИВЛ, была значительно ниже в группе дексмедетомидина по сравнению с группой плацебо (таблица III). Более того, поддержание уровня седации  $\geq 3$  по RSS без использования резервных препаратов – пропофола и/или мидазолама – было возможным у значительно большего числа пациентов из группы дексмедетомидина по сравнению с группой плацебо [9,11,12] (таблица III).

Средняя скорость инфузии резервных препаратов – пропофола и/или мидазолама – для поддержания уровня седации  $\geq 3$  по RSS при проведении ИВЛ была значительно ниже в группе дексмедетомидина по сравнению с группой плацебо (таблица III) [10]. Более того, средняя суммарная доза [10] и/или средняя скорость инфузии [12] резервных препаратов – пропофола [10] и/или мидазолама [12] – в ходе исследования в целом

была значительно ниже в группе дексмететомидина по сравнению с плацебо (таблица III).

Также следует отметить, что по сравнению с группой плацебо пациенты, получавшие дексмететомидин, испытывали значительно меньшую потребность ( $p < 0,05$ ) в обезболивающих препаратах (морфин; оценка потребности проводилась на основании средней суммарной дозы) [10–12] во время проведения ИВЛ и в течение периода от экстубации до прекращения введения изучаемого препарата.

Средние значения по шкале показателей качества ведения пациента (Patient Management Index) в группе дексмететомидина были значительно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой плацебо; более низкие показатели соответствовали более выраженному уровню спокойствия, легкости коммуникации (например, легкости пробуждения для ответов на вопросы или контакта при выполнении неврологического обследования) и общей комплаентности лечению, адаптации к эндотрахеальной трубке, вентилятору и условиям пребывания в ОРИТ [10–12].

В небольшом рандомизированном, неслепом, одноцентровом исследовании была продемонстрирована эффективность седации как дексмететомидином, так и пропофолом у пациентов, подвергшихся обширным вмешательствам на шейном отделе позвоночника и спинном мозге, которым требовалась интубация и проведение ИВЛ в течение ночи [13]. Пациенты получали нагрузочную дозу дексмететомидина 0,1 мкг/кг/мин ( $n = 16$ )

или пропофол 0,1 мг/кг/мин ( $n = 16$ ) в течение 10 минут, с последующей инфузией дексмететомидина со скоростью 0,4 мкг/кг/час или пропофол 1 мг/кг/час с таким расчетом, чтобы поддерживать уровень седации, равный 2–4 баллам по RSS. В обеих терапевтических группах был достигнут необходимый уровень седации по RSS, а также адекватный уровень обезболивания и двигательной активности в ответ на вербальные команды [13].

### Какова терапевтическая эффективность препарата для процедурной седации?

Как показывают результаты двух основных, рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследований, дексмететомидин при внутривенном введении продемонстрировал эффективность в качестве препарата для первоначальной седации у взрослых пациентов при фиброоптической интубации в сознании (ФОИС, awake fibre-optic intubation (AFOI) [14], а также при разнообразных диагностических или оперативных вмешательствах, требующих мониторинга качества анестезии (МКА, monitored anaesthesia care (MAC) [15]. По данным исследования, во время проведения ФОИС [14] применение мидазолама как резервного препарата для достижения и/или поддержания уровня седации  $\geq 2$  требовалось меньшему числу пациентов в группе дексмететомидина по сравнению с группой плацебо (таблица IV). В исследовании МКА [15] использование мидазолама

**Таблица IV. Эффективность внутривенной седации дексмететомидином у пациентов, подвергающихся ФОИС [14], или при различных диагностических и оперативных вмешательствах, требующих МКА [15]. Результаты двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследований; данные анализа справедливы для модифицированной популяции пациентов, закончивших лечение**

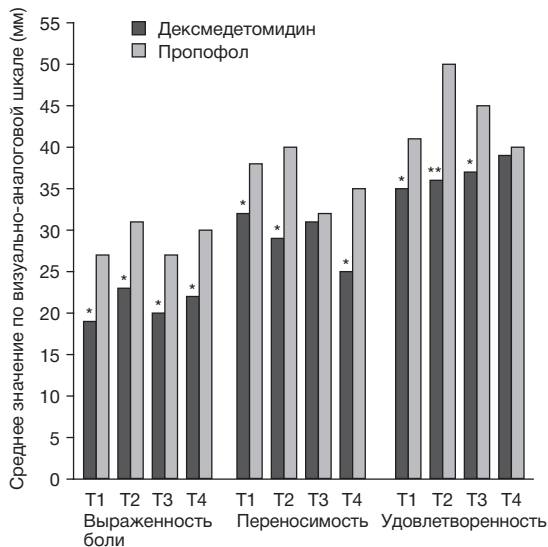
Исследование	Препарат (нагрузочная доза, мкг/кг)	Число пациентов	Первичные конечные точки		Средняя суммарная доза MID	Медиана времени, прошедшего до назначения MID	Доля пациентов, которым потребовалась дальнейшая седация (%)
			Потребовалось назначение MID <sup>a</sup>	Не потребовалось назначение MID <sup>a</sup>			
Bergese et al. [14]	DEX <sup>b</sup>	55	47,3**		1,07**		0
	PL <sup>b</sup>	50	86,0		2,85		8,0
Candiotti et al. [15]	DEX 0,5 мкг/кг/час <sup>c</sup>	134		40,3**	1,4**	40,0**	3,0*
	DEX 1 мкг/кг/час <sup>c</sup>	129		54,3**	0,9**	114,0**	1,6*
	PL <sup>c</sup>	63		3,2	4,1	20,0	11,1

a В качестве резервного седативного препарата мог быть использован мидазолам болюсно [14,15]. Повторное введение мидазолама выполнялось до достижения уровня седации  $\geq 2$  по RSS или  $\leq 4$  по OAA/S [15].

b Пациенты, получавшие нагрузочную дозу дексмететомидина, равную 1 мкг/кг, или плацебо в течение 10 минут с последующей инфузией дексмететомидина со скоростью 0,7 мкг/кг/час или плацебо до достижения уровня седации  $\geq 2$  по RSS.

c Пациенты, получавшие нагрузочную дозу дексмететомидина 0,5 или 1 мкг/кг или плацебо в течение 10 минут с последующей инфузией дексмететомидина или плацебо, начиная со скорости 0,6 мкг/кг/час с подбором скорости в пределах 0,2–1 мкг/кг/час [15].

DEX – дексмететомидин; MID – мидазолам; PL – плацебо; OAA/S – шкала оценки бодрствования/седации (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale); RSS – Шкала седации Рамсея (Ramsay Sedation Score); \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо.



**Рисунок 1. Сравнение эффективности дексмететомидина и пропофола для процедурной седации.** Результаты рандомизированного одноцентрового исследования у пациентов, которым была выполнена коблация на верхних дыхательных путях. Пациенты получали дексмететомидин (нагрузочная доза 1 мкг/кг в течение 10 мин с последующей инфузией 0,7 мкг/кг/час с поддержанием уровня седации 2–3 балла по RSS) ( $n = 30$ ) или пропофол ( $n = 30$ ) [16]. На рисунке представлены данные оценки выраженности боли, переносимости процедуры и удовлетворенности анестезией по визуально-аналоговой шкале; значения показателей шкалы варьируют от 0 до 100 мм, более низкие значения показателей соответствуют лучшим результатам. Оценка результатов проводилась на этапах радиочастотной редукции мягкого неба (T1), области ротоглотки (T2), языка (T3) и нижней носовой раковины (T4). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с пропофолом.

для достижения и/или поддержания уровня седации  $\leq 4$  по шкале OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale – шкала оценки бодрствования/седации) требовалось значительно меньшему числу пациентов, получавших дексмететомидин, по сравнению с группой плацебо (таблица IV) [15].

В обоих исследованиях средняя суммарная доза мидазолама была значительно ниже в группе пациентов, получавших дексмететомидин, по сравнению с группой плацебо (таблица IV) [14, 15]. Кроме того, в исследовании МКА медиана временного интервала до назначения мидазолама была значительно выше в группе дексмететомидина по сравнению с группой плацебо; также в группе дексмететомидина значительно меньшему числу пациентов требовалась дальнейшая седация (таблица IV) [15].

Небольшие рандомизированные контролируемые исследования показали, что применение дексмететомидина у пациентов, которым необходима процедурная седация, ассоциируется с лучшими исходами по сравнению с пропофолом [16] или комбинацией пропофола

с альфентанилом [17]. Например, оценка болевых ощущений, переносимости и удовлетворенности проведения инвазивной процедуры по визуальной аналоговой шкале, выполненная в рамках рандомизированного одноцентрового исследования у пациентов с синдромом обструктивного сонного апноэ, которым проводилась коблация на верхних дыхательных путях ( $n = 60$ ), показала значительное преимущество дексмететомидина в большинстве временных точек по сравнению с пропофолом (рисунок 1). Кроме того, в группе дексмететомидина дополнительная анальгезия потребовалась меньшему числу пациентов по сравнению с группой пропофола (3% против 23% пациентов;  $p < 0,05$ ) [16].

Следует также отметить, что среднее значение показателя удовлетворенности после операции по шкале удовлетворенности анестезией Айова (Iowa satisfaction with anaesthesia scale) (первичная конечная точка) у пациентов после амбулаторных вмешательств по поводу катаракты с использованием МКА было значительно выше (что свидетельствует о большей удовлетворенности пациента) при применении дексмететомидина по сравнению с комбинацией пропофола и альфентанила (50,3 против 42,7;  $p < 0,001$ ) [17]. В данном рандомизированном перекрестном исследовании во время операции на первом глазу 15 пациентов получали дексмететомидин 0,6 мкг/кг/час, в то время как другим 16 пациентам проводилась седация комбинацией пропофола 2 мкг/кг/час с альфентанилом 20 мкг/кг/час (подбор дозы в обоих случаях проводился так, чтобы поддерживать уровень седации, равный 3 по RSS); при операции на втором глазу схема менялась на принятую в другой группе; промежуток между операциями составлял 1–2 недели [17].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании во время фибробронхоскопии пациентам проводилась седация дексмететомидином (болюсная доза 0,2 мкг/кг с последующей инфузией 0,5 мкг/кг/час) ( $n = 35$ ) или ремифентанилом (болюсная доза 0,5 мкг/кг с последующей инфузией 1–5 мкг/кг/час) ( $n = 35$ ) [18]. Всем пациентам вводилась болюсная доза пропофола 0,5 мг/кг перед началом инфузии исследуемого препарата [18]. У пациентов, получавших комбинацию дексмететомидина и пропофола, отмечалась значительно меньшая вероятность снижения насыщения крови кислородом (первичная конечная точка) (3% против 29%;  $p = 0,01$ ) или необходимость эвакуации содержимого полости рта (11% против 37%;  $p = 0,03$ ) по сравнению с больными, получавшими комбинацию ремифентанила и пропофола [18]. Однако пациентам, которым проводилась седация дексмететомидином и пропофолом, после анестезии потребовалось более продолжительное время на восстановление, чаще возникала необходимость в использовании местной анестезии, чаще отмечался кашель при бронхоскопии; уровень удовлетворенности анестезией был ниже по сравнению

с группой ремифентанила с пропофолом (для всех случаев  $p < 0,01$ ) [18]. Существенных различий между группами в отношении уровня седации, сатурации кислорода во время проведения фибробронхоскопии, выраженности кашлевого рефлекса и значений показателей шкалы удовлетворенности анестезией, а также доли пациентов, желавших повторно пройти процедуру бронхоскопии, выявлено не было [18].

### Профиль переносимости препарата...

Дексмететомидин при внутривенном введении характеризуется хорошей переносимостью при применении для седации больных на ИВЛ в ОРИТ, а также для процедурной седации; наиболее распространенными побочными эффектами являются гипотензия и/или брадикардия [9,10,14,15].

...по сравнению с плацебо

У пациентов в ОРИТ, находящихся в послеоперационном периоде на ИВЛ, седация дексмететомидином ассоциируется со значительно ( $p < 0,005$ ) большей частотой развития гипотензии (30 % против 10 %) и брадикардии (9 % против 2 %) и со значительно ( $p < 0,05$ ) меньшей частотой развития гипертензии (12 % против 23 %), ателектазов (0,5 % против 5 %) и необходимости фиксации (0,5 % против 4 %) по сравнению с седацией плацебо [10]. Гипотензия и брадикардия развиваются во время или сразу после инфузии нагрузочной дозы дексмететомидина. Гипотензия обычно разрешается без какого-либо медикаментозного вмешательства или с помощью изменения положения тела и/или объема инфузии; брадикардия купируется самостоятельно или медикаментозно (например, атропином). Дексмететомидин не оказывает влияния на частоту дыхания и на насыщение крови кислородом [10].

Гипотензия также является наиболее распространенным нежелательным явлением при применении дексмететомидина во время процедурной седации [14,15]. Например, в исследовании ФОИС частота развития гипотензии была значительно выше в группе дексмететомидина по сравнению с группой плацебо (27,3 % против 6,0 %;  $p = 0,0042$ ); в то время как частота развития тахикардии оказалась значительно ниже (7,3 % против 24,0 %;  $p = 0,0277$ ); значительных различий частоты развития брадикардии (7,3 % против 0 %) и гипертензии (23,6 % против 28,0 %) между двумя группами зарегистрировано не было [14]. По данным исследования МКА, частота случаев угнетения дыхания во время инфузии препарата была значительно ниже ( $p = 0,018$ ) в группе дексмететомидина при применении препарата в нагрузочной дозе, равной 0,5 или

1 мкг/кг, по сравнению с группой плацебо (3,7 % и 2,3 % против 12,7 %) [15].

Во время инфузии исследуемого препарата в исследовании ФОИС в группах дексмететомидина и плацебо не было выявлено значительных различий доли пациентов, которым требовалась инфузия растворов или медикаментозная коррекция уровня артериального давления или частоты сердечных сокращений (12,7 % против 8,0 %) [14]. Не было отмечено существенных различий в частоте вмешательств для купирования брадикардии, тахикардии или гипертензии во время исследования МКА (подбор дозы препарата, болюсное внутривенное введение растворов или медикаментозное лечение) между группами дексмететомидина в нагрузочной дозе 0,5 или 1 мкг/кг и плацебо. Однако доля пациентов, которым требовалась коррекция гипотензии, была значительно выше в группе дексмететомидина по сравнению с группой плацебо (11,9 % против 3,2 %;  $p = 0,046$ ) [15].

...или по сравнению с действующими препаратами?

У пациентов, получавших дексмететомидин для проведения ИВЛ после обширных вмешательств на шейном отделе позвоночника и спинном мозге, в течение 6 часов после введения нагрузочной дозы отмечалась более низкая медиана частоты сердечных сокращений по сравнению с получавшими пропофол [13]. Через 2 часа медиана средней дозы допамина была значительно выше ( $p < 0,05$ ) в группе дексмететомидина по сравнению с группой пропофола; однако эта закономерность не повторялась в других временных точках. Кроме того, в группе дексмететомидина была отмечена значительно большая частота использования атропина по сравнению с группой пропофола ( $p = 0,04$ ) [13].

Лучшая переносимость дексмететомидина по сравнению с пропофолом была отмечена у пациентов, которым проводилась седация при проведении коблации на верхних дыхательных путях [16]. У пациентов из группы пропофола чаще регистрировали симптомы обструкции дыхательных путей или гипоксии, им также чаще требовалось введение эсмолола для временной коррекции гемодинамики [16].

При применении дексмететомидина с целью седации при оперативных вмешательствах по поводу катаракты гипертензия развивалась у значительно меньшей доли пациентов по сравнению с группой пропофола в комбинации с альфентанилом (3,2 % против 25,8 %;  $p < 0,05$ ) [17]. В группе дексмететомидина уровень систолического артериального давления был значительно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой пропофол + альфентанил; в группе дексмететомидина

было зарегистрировано по одному случаю гипотензии и брадикардии [17].

Среди пациентов, которым выполнялась фиброbronхоскопия, в обеих исследуемых группах (дексмедетомидин + пропофол и ремифентанил + пропофол) не было зарегистрировано существенных различий уровня среднего артериального давления или частоты сердечных сокращений, за исключением значительно более высокой частоты ( $p < 0,05$ ) развития тахикардии в группе ремифентанил + пропофол во время проведения фиброbronхоскопа через голосовые связки [18].

### Каковы современные представления о применении дексмедетомидина?

Дексмедетомидин при внутривенном введении обеспечивает эффективную седацию при хорошем профиле переносимости как у пациентов на ИВЛ в ОРИТ, так и при проведении инвазивных вмешательств и болезненных манипуляций. Применение препарата у данных групп пациентов снижает необходимость использования пропофола или мидазолама в качестве седативных препаратов, а также уменьшает потребность в опиоидах. Пациенты, получающие дексмедетомидин, спокойны и при этом легко пробуждаемы и управляемы. Применение дексмедетомидина не ассоциируется с угнетением дыхания; возникающие в ряде случаев гипотензия и брадикардия обычно купируются без медикаментозного вмешательства. Таким образом, дексмедетомидин при внутривенном введении представляет собой приемлемый вариант для кратковременной (менее 24 часов) седации у больных в ОРИТ, находящихся на ИВЛ, а также для процедурной седации неинтубированных пациентов при выполнении хирургических вмешательств и инвазивных манипуляций.

Хотя в США разрешенная продолжительность инфузии дексмедетомидина не превышает 24 часов, исследования свидетельствуют в пользу эффективности его использования для более продолжительной седации у больных в ОРИТ, находящихся на ИВЛ [19]. Более того, ряд исследований посвящены изучению применения препарата у детей, а также в качестве компонента анестезии при хирургических вмешательствах [8].

### Благодарность и сведения о конфликте интересов

Настоящая статья является обновленным вариантом публикации в *Drugs* 2011; 71 (11): 1481-501 [7]. Рецензентами статьи выступили J.L. Ard Jr, Department of Anesthesiology, NYU Medical Center, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США; S. Bergese, Departments of Anesthesiology and Neurological

Surgery, The Ohio State University Medical Center, Колумбус, Огайо, США; V.R. Belum, Departments of Anesthesia& Perioperative Care, UC San Francisco, Сан-Франциско, Калифорния, США.

Работа над статьей не финансировалась из каких-либо внешних источников. В ходе подготовки публикации производителю препарата была предоставлена возможность вносить свои комментарии к статье. Изменения, последовавшие в результате получения комментариев, оценивались авторами с точки зрения их научной и редакционной ценности.

### Список литературы

- Green SM, Mason KP. Reformulation of the sedation continuum. *JAMA* 2010 Mar 3; 303 (9): 876-7
- Brown TB, Lovato LM, Parker D. Procedural sedation in the acute care setting. *Am Fam Physician* 2005 Jan 1; 71 (1): 85-90
- Practice guidelines for sedation and analgesia by nonanesthesiologists. *Anesthesiology* 2002 Apr; 96 (4): 1004-17
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Jan; 30 (1):119-41
- Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, et al. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med* 2009 Dec 1; 37 (12):3031-9
- Gan TG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinetics* 2006; 45 (9): 855-69
- Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs* 2011; 71 (11): 1481-501
- Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anestesiol* 2012 Jan-Feb; 62 (1): 118-33
- Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection: US prescribing information. Lake Forest (IL): Hospira, Inc., 2010 Sep
- Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al. The role of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003 Jan-Feb; 18 (1): 29-41
- FDA Center for Drug Evaluation and Research. Precedex (dexmedetomidine hcl injection); medical review(s). Part 1 [online]. Available from URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/99/21-038\\_Precedex\\_medr\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21-038_Precedex_medr_P1.pdf) [Accessed 2012 Jun 1]
- US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Precedex (dexmedetomidine hcl injection); medical review(s). Part 2 [online]. Available from URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/99/21-038\\_Precedex\\_medr\\_P2.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21-038_Precedex_medr_P2.pdf) [Accessed 2012 Jun 1]
- Terao Y, Ichinomiya T, Higashijima U, et al. Comparison between propofol and dexmedetomidine in postoperative sedation after extensive cervical spine surgery. *J Anesth* 2012 Apr; 26 (2): 179-86

- 
14. Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, et al. A phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am J Ther* 2010 Nov-Dec; 17 (6): 586-95
  15. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg* 2010 Jan; 110 (1): 47-56
  16. Ma XX, Fang XM, Hou TN. Comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during coblation-assisted upper airway procedure. *Chin Med J* 2012 Mar; 125 (5): 869-73
  17. Na HS, Song IA, Park HS, et al. Dexmedetomidine is effective for monitored anesthesia care in outpatients undergoing cataract surgery. *Korean J Anesthesiol* 2011 Dec; 61 (6): 453-9
  18. Ryu JH, Lee SW, Lee JH, et al. Randomized double-blind study of remifentanyl and dexmedetomidine for flexible bronchoscopy. *Br J Anaesth* 2012 Mar; 108 (3): 503-11
  19. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012 Mar 21; 307 (11): 1151-60
- 

Адрес для корреспонденции: Gillian M. Keating, Adis, 41 Centorian Drive, Private Bag 65901, Mairangi Bay, North Shore 0754, Auckland, New Zealand.  
E-mail: demail@springer.com

Reprinted from an article originally published in English  
Clinical Drug Investigations (2012; 32(8): 561-567) Adis © 2012 Springer Healthcare Ltd.  
This translation is Global Reprint Service© 2014 Springer Healthcare Ltd. All Rights Reserved.

Репринт оригинальной статьи, опубликованной на английском языке  
в журнале Clinical Drug Investigations (2012; 32(8): 561-567) Adis © 2012 Springer Healthcare Ltd.  
Перевод выполнен ООО «Глобал Репринт Сервис» © 2014 Springer Healthcare Ltd. Все права защищены.