

Pozarejestrowane (*off-label*) zastosowanie deksmedetomidyny u pacjentów paliatywnych

Off-label dexmedetomidine use in palliative patients

Karolina Niedźwiecka^{1,2}, Aleksander Turczynowicz³, Dominik Panasiuk², Julia Kondracka⁴, Weronika Przontka⁵, Jakub Równy⁵, Weronika Pużyńska⁵, Piotr Jakubów^{1,2,3}

¹Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

²Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

³Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa, Białystok, Polska

⁴Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁵Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Streszczenie

Pacjenci hospicjów doświadczają w ostatnich dniach i godzinach życia różnorodnych objawów, które powodują cierpienie psychiczne i fizyczne. Jedną z form postępowania w tej sytuacji jest zastosowanie kontrolowanej sedacji. Ma ona na celu złagodzenie objawów opornych na leczenie, których nie można kontrolować innymi metodami. Nową grupą leków pomocną w zmniejszeniu pobudzenia i kontrolowanym uspokojeniu pacjenta, a także mającą zastosowanie w płytkiej proceduralnej sedacji pacjentów w schyłkowych chorobach zagrażających życiu są leki działające na receptory α -2-adrenergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym – deksmedetomidyna i klonidyna. W niniejszym przeglądzie przedstawiono działanie i możliwe korzyści z zastosowania deksmedetomidyny w medycynie paliatywnej – łatwiejsza kontrola sedacji w porównaniu z szeroko stosowanymi benzodiazepinami, istotna klinicznie poprawa w leczeniu bólu lekami opioidowymi oraz zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy, poprawa jakości snu, lepsza kontrola duszności, wymiotów, kaszlu, ale również działanie neuroprotektoryjne leku. Dexmedetomidyna wykazuje działanie kliniczne przy różnych drogach podania – dożylniej, podskórnej czy donosowej, a ponadto możliwe jest zastosowanie jej w mieszankach z innymi lekami szeroko stosowanymi w medycynie paliatywnej. W sytuacji gdy wszystkie metody leczenia są wyczerpane, sedację paliatywną uważa się za pomocną i wysoce skuteczną, a deksmedetomidyna stanowi alternatywę dla benzodiazepin.

Słowa kluczowe: deksmedetomidyna, medycyna paliatywna, sedacja paliatywna.

Abstract

Hospice patients experience a variety of symptoms in the last hours and days of life, which cause mental and physical suffering. One form of management is the use of controlled sedation. It aims to relieve symptoms that are resistant to treatment and cannot be controlled by other methods. A new group of drugs that are helpful in reducing agitation and controlled sedation of the patient, and are applicable in shallow procedural sedation of patients in end-stage life-threatening diseases, are those acting on alpha-2-adrenergic receptors in the CNS: dexmedetomidine and clonidine. This review presents the actions and possible benefits of dexmedetomidine in palliative medicine, including the following: easier control of sedation compared to widely used benzodiazepines, clinically significant improvement in the treatment of pain with opioid drugs and reduction of the need for opioids, improvement of sleep quality, better control of shortness of breath, vomiting, and cough, and the neuroprotective effect of the drug. Dexmedetomidine exhibits clinical effects by various routes of administration – intravenous, subcutaneous, or intranasal – and it is also possible to use it in combination with other drugs widely used in palliative medicine. For situations in which all treatments are exhausted, palliative sedation is considered helpful and highly effective, and dexmedetomidine provides an interesting alternative to benzodiazepines.

Key words: dexmedetomidine, palliative medicine, palliative sedation.

Adres do korespondencji:

dr Piotr Jakubów, Zakład Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska, e-mail: jakubowpiotr@wp.pl

POZAREJESTRACYJNE (OFF-LABEL) ZASTOSOWANIE DEKSMEDETOMIDYNY U PACJENTÓW PALIATYWNYCH

Pacjenci u kresu życia doświadczają różnorodnych objawów w ostatnich godzinach i dniach życia. Niepokój, majaczenie, pobudzenie, duszność, ból, wymioty oraz wiele innych powodują cierpienie psychiczne i fizyczne. W końcowej fazie życia objawy te mogą być odporne i trudno kontrolowane za pomocą standardowego leczenia. Każda terapia, szczególnie wielolekowa, niesie ryzyko działań niepożądanych, dlatego właściwy wybór metody uśmierzania cierpienia bez działań ubocznych jest priorytetem postępowania w medycynie paliatywnej [1–3].

Jedną z uznanych procedur niosących ulgę w cierpieniu jest zastosowanie płytkiej kontrolowanej sedacji. Sedacja pacjentów w opiece paliatywno-hospicyjnej ma na celu złagodzenie objawów opornych na leczenie, których nie można kontrolować innymi metodami. Polega na ograniczeniu dolegliwości pacjentów poprzez wprowadzenie w stan ograniczenia świadomości [4, 5].

Sedacja powinna być odwracalna, monitorowana, możliwa do przerwania, np. po ustąpieniu dokuczliwych objawów [2]. Rekomendowane leki do zastosowania w sedacji to: haloperidol, midazolam, diazepam, morfina, ketamina, diprivan. Najczęściej w tym celu stosowane są benzodiazepiny [6, 7].

Sedacja paliatywna jest różnie rozumiana przez specjalistów i stosowana w zależności od miejsca opieki w zakresie 0–54% [7]. Wynika to z różnego sposobu definiowania sedacji paliatywnej, różnorodności jej odmian, miejsca sprawowania opieki czy kraju, z którego otrzymane zostały dane [8–10]. Wyniki badań potwierdzają również, że zarówno sedacja płytka, umiarkowana, jak i głęboka jest częścią paliatywnych procedur medycznych [8].

Prawidłowo prowadzoną sedację można łatwo utrzymać, a efekt jest odwracalny. Niestety, stosowanie tradycyjnych leków sedatywnych (benzo-

diazepiny, pochodne barbituranów lub propofol) u chorych w schyłkowym okresie życia wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi. Wszystkie te leki chociaż różnią się budową chemiczną, działają podobnie w układzie transmisji gabaergicjnej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Leki te powodują sedację z ryzykiem niewydolności oddechowej, z drugiej strony, np. benzodwiazepiny mogą u części pacjentów powodować paradoksalne pobudzenie, szczególnie manifestowane u osób starszych narażonych na wystąpienia majaczenia [8, 9].

Leki sedatywne w zależności od dawki są stosowane jako środki uspokajające lub powodujące różnej głębokości sedację [10]. Ten pierwszy sposób wykorzystywany jest między innymi w celu opanowania lęku, niepokoju, depresji [7, 11]. Drugi rodzaj sedacji jest stosowany w celu złagodzenia trudnych do leczenia objawów, takich jak duszność, majaczenie hiperaktywne, ból, nudności i wymioty i inne nagłe objawy (tab. 1) [3, 12, 13].

Wiele zaleceń podkreśla znaczenie uzyskania opinii specjalisty medycyny paliatywnej w procesie podejmowania decyzji o zastosowaniu sedacji [1, 7]. Stosowanie sedacji w opiece paliatywnej nie powinno ograniczać się do określenia wskazań medycznych i organizacyjnych, ale powinno opierać się również na refleksji prawno-etycznej [14, 15].

Takie podejście wynika z rozważań, czy sedacja paliatywna ogranicza autonomię i świadome podejmowanie decyzji przez pacjenta, a także czy nie ma ona wpływu na śmiertelność poprzez ograniczenie możliwości przyjmowania jedzenia i płynów. W przypadku pacjentów u schyłku życia, doświadczających przykrych objawów, sedacja paliatywna jest dopuszczalna (zgodnie z wytycznymi postępowania z pacjentem paliatywnym), ale jej głębokość powinna być dostosowana do przebiegu choroby i odczuwanych przez pacjenta objawów. Trzeba podkreślić, że całkowite zaprzestanie sedacji paliatywnej może nasilić cierpienie poprzez nawrót objawów, które były kontrolowane [3, 14, 15].

Tabela 1. Porównanie popularnie stosowanych leków agonistycznych α -2 adrenergicznych

Deksmedetomidyna	Klonidyna
Odkryta w 1980 r.	Odkryta w 1960 r.
Wprowadzona do użytku klinicznego w 1999 r.	Wprowadzona do użytku klinicznego w 1966 r.
Siła działania na receptor α -2 adrenergiczny w porównaniu z α -1 : 1620 : 1	Siła działania na receptor α -2 adrenergiczny w porównaniu z α -1 : 220 : 1
Całkowity agonista receptorów α -2 adrenergicznych	Częściowy agonista receptorów α -2 adrenergicznych
Wiązanie z białkami: 94%	Wiązanie z białkami: 50%
Biologiczny okres półtrwania: 2–2,5 godziny	Biologiczny okres półtrwania: 8 godzin
Silne działanie sedatywne i uspokajające	Słabe działanie sedatywne i uspokajające
Słabe działanie hipotensyjne	Silne działanie hipotensyjne
Działanie przeciwbólowe: średnie	Działanie przeciwbólowe: słabe

Według badań przeprowadzonych na grupie 1827 pacjentów paliatywnych poddawanych ciągłej sedacji nie wykazano zwiększonej śmiertelności w porównaniu z grupą bez poddania sedacji, dlatego procedura ta może stanowić istotną pomoc w kontrolowaniu uciążliwych objawów u pacjentów w schyłkowym okresie życia [16].

Nową grupą leków pomocną w zmniejszeniu pobudzenia i kontrolowanym uspokojeniu pacjenta, a także mającą zastosowanie w płytkiej proceduralnej sedacji pacjentów w schyłkowych chorobach zagrażających życiu, są leki działające na receptory adrenergiczne w OUN. Już dawno zauważono, że pobudzenie presynaptycznych receptorów α -2 w OUN powoduje zmniejszenie uwalniania mediatorów, w tym noradrenaliny, a to powoduje uspokojenie pacjenta oraz działa przeciwwymiotnie i analgetycznie [17, 18].

Istnieją co najmniej trzy podtypy receptora adrenergicznego α -2, z których każdy pełni inne funkcje fizjologiczne. U ludzi zlokalizowano izoreceptory (α -2A, α -2B, α -2C) [17]. Izoreceptory α -2 rozmieszczone są w wielu miejscach anatomicznych i każdy z nich odpowiedzialny jest za inne następstwa fizjologiczne. Ich lokalizacja obejmuje przede wszystkim: część presynaptyczną zakończeń nerwów sympatycznych i neuronów noradrenergicznych OUN; część postsynaptyczną receptorów w wątrobie, trzustce, nerkach, płytkach krwi i oku. Receptory te występują również w rdzeniu przedłużonym, miejscu sinawym, jądrze podsinawym, nerwie błędnym oraz substancji galaretowatej rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, odpowiadając za kontrolowanie bodźców bólowych. Receptor α -adrenergiczny wykazuje podobieństwo do innych receptorów dla neurotransmiterów, szczególnie dla noradrenaliny. Dotychczasowe badania wskazują, że wśród wielu mechanizmów uruchamianych w wyniku aktywacji receptorów α -2-adrenergicznych istotną rolę odgrywają białka G odpowiedzialne za przezłonowe przekazywanie sygnału poprzez aktywację jonowego kanału błonowego i wewnątrzkomórkowej kaskady drugiego przekaźnika. Wiązanie agonisty z receptorem prowadzi do zmiany konformacyjnej receptora. W podjednostce α białka G dochodzi do zmiany związanego GDP na GTP. Aktywowana podjednostka α może otworzyć kanały jonowe, co prowadzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej i aktywacji sygnału [19].

Leki działające na receptory α -2 od wielu lat są wykorzystywane z powodzeniem w medycynie, szczególnie na oddziałach zabiegowych i intensywnej terapii, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, również u osób starszych [20, 21]. Przykładem leku pierwotnie używanego w celu sedacji i zmniejszenia pobudzenia była klonidyna (lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego). Klonidyna jest

selektywnym agonistą α -2-adrenergicznym, który obniża ciśnienie krwi oraz dodatkowo powoduje uspokojenie. W praktyce wykorzystywany jest jej efekt zmniejszenia okołoperacyjnej odpowiedzi stresowej. Zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci zmniejsza zapotrzebowanie na inne środki uspokajające i przeciwbólne [22, 23]. Obecnie lekiem z wyboru stosowanym w celu sedacji poprzez zmianę transmisji noradrenergicznej jest deksmedetomidyna. Deksmetomidyna jest około 10 razy bardziej selektywna do receptora α -2 adrenergicznego niż klonidyna i ma większe powinowactwo do podtypów receptora α -2A i α -2.

Działanie uspokajające i sedatywne deksmedetomidyny jest konsekwencją działania na receptory 2-adrenergiczne zlokalizowane w *locus coeruleus* w pniu mózgu. Działanie przeciwbólne wynika z wiązania leku z receptorami adrenergicznymi α -2A, znajdującymi się w zwojach korzeni nerwów rdzeniowych. Deksmetomidyna nie wywołuje niewydolności oddechowej [21]. Wpływ leku na układ krążenia jest dwufazowy, zależny od dawki. Początkowa infuzja zmniejsza częstość pracy serca i ciśnienie krwi.

Zwiększenie dawki może powodować skurcz naczyń, co skutkuje zwiększeniem oporu naczyniowego i również dalszym zwolnieniem rytmu serca. Wykazano również, że deksmedetomidyna działa moczopędnie, a także zmniejsza dreszcze [17]. Aktywując receptory α -2 adrenergiczne w innych lokalizacjach, powoduje zmniejszone wydzielanie śliny, zmniejsza perystaltykę jelit, powoduje skurcz naczyń i mięśni gładkich, hamuje wydzielanie reniny, zwiększa filtrację kłębuszkową. Ponadto powoduje zwiększone wydzielanie sodu i wody, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmniejszenie uwalniania insuliny z trzustki [20].

Deksmetomidynę wykorzystuje się głównie w sedacji proceduralnej. Sedacja proceduralna jest techniką medyczną, służącą do uspokojenia pacjentów w trakcie intensywnych zabiegów pielęgnacyjnych oraz bolesnych zabiegów lekarskich [17, 18]. Stosuje się ją również w celu ograniczenia niekorzystnych reakcji i objawów podczas majaczenia hiperaktywnego.

Technika polega na adekwatnym stosowaniu środków uspokajających i przeciwbólowych. W celu łagodzenia dyskomfortu, bólu i niepokoju leki mogą być podawane dożylnie. Wtedy sedacja jest łatwo sterowna. Przy podawaniu innymi drogami: doustnie, podjęzykowo lub doodbytniczo, sedacja jest mało sterowna [21, 22].

Deksmetomidyna stosowana jest również w sedacji u chorych wentylowanych mechanicznie, można ją bezpiecznie stosować również w bezpośrednim okresie po ekstubacji. Do rozważenia jest jej użycie w czasie procedur chirurgicznych, gdy waż-

na jest współpraca chorego z lekarzem przy jednoczesnym zachowaniu świadomości [23, 24].

W metaanalizie z 2022 r. wykazano, że deksmedetomidyna nie zwiększała ryzyka delirium po zabiegach chirurgicznych, ale znacznie zmniejszała długość wentylacji mechanicznej i długości pobytu w szpitalu [24].

Dawkowanie leków w medycynie paliatywnej powinno być dostosowywane do właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych na podstawie danych z charakterystyki produktu leczniczego. Modulującymi działanie leku cechami są wiek pacjenta, masa ciała, metabolizm i specyficzny stan pacjenta będącego w schyłkowym okresie życia [25]. W ostatnich latach podkreśla się istotną rolę swoistych polimorfizmów genów różniących pacjentów osobniczo [26].

Deksmedetomidyna jako silny, wysoce selektywny i specyficzny α -2-agonista receptorów adrenergicznych [27] jest często wykorzystywaną alternatywą do benzodiazepin i innych leków podczas sedacji i znieczulenia pacjentów na oddziałach zabiegowych i intensywnej terapii. Deksmedetomidyna jest metabolizowana w wątrobie ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji (około 2–2,5 godziny). Metabolizm odbywa się na zasadzie glikuronizacji oraz poprzez szlaki cytochromów P450, głównie CYP2A6, ale także CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Około 90% podanej dawki leku jest wydalane w postaci metabolitów w moczu i 10% w kale [17, 23, 24].

Interesujące jest działanie deksmedetomidyny na mózg i rdzeń kręgowy, głównie przez *locus coeruleus*, które różni się od typowych efektów innych leków, w tym klonidyny. Podczas długotrwałej sedacji zmniejsza się upośledzona deprywacja snu oraz ulega poprawie jego jakość. W przeciwieństwie do benzodiazepin nie zakłóca snu REM, a sen w badaniach EEG przypomina naturalną fazę non-REM. Interującym efektem działania jest neuroprotekcja OUN podczas zapobiegania delirium u pacjentów starszych [28, 29]. Badania wskazują, że zastosowanie okołoperacyjne deksmedetomidyny zmniejsza destrukcję tkanki nerwowej spowodowaną hipoksją, niedokrwieniem, krwotokiem śródczaszkowym, urazem, toksynami czy stanem zapalnym [30].

Obserwuje się również poprawę jakości snu zgłaszaną przez pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę. Wykazano, że deksmedetomidyna reguluje rytm dobowy poprzez przesunięcie snu z godzin dziennych na nocne [28]. Zauważono, że stosowana u pacjentów z ryzykiem delirium deksmedetomidyna przyczynia się do skrócenia wentylacji mechanicznej i tym samym pobytu na oddziałach szpitalnych [31, 32]. Stosowana jest również u pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu 4. jako sedacja z wyboru przy zabiegach zakładania przetoki do dializ.

Jednym z pierwszych doniesień dotyczących stosowania deksmedetomidyny w medycynie paliatywnej był opis trzech różnych przypadków pacjentów objętych opieką paliatywną [33]. W opisanych przypadkach deksmedetomidynę zastosowano z powodu narastającego nieopanowanego bólu, niereagującego na wlewy morfiny, w bezsenności i pobudzeniu oraz w delirium u pacjenta z rozsiałym procesem nowotworowym i przerzutami do kości. Deksmedetomidynę podawano w bolusie 1 μ g/kg, a następnie w ciągłej infuzji z szybkością 0,2–0,5 μ g/kg/godz. U dwóch pacjentów uzyskano skuteczne uspokojenie, podczas którego pacjenci mogli komunikować się z rodziną, a zapotrzebowanie na morfinę zmniejszyło się. We wnioskach autorzy podkreślali, że deksmedetomidyna jest skuteczna i może odgrywać rolę w sedacji i kontroli objawów podczas opieki paliatywnej u schyłku życia [34].

W publikacjach dotyczących zastosowania deksmedetomidyny w medycynie paliatywnej zebranych w przeglądzie narracyjnym z 2022 r. [34] wykazano, że lek może zmniejszać częstość występowania i nasilenie delirium, zmniejsza zużycie opioidów oraz nudności po zabiegach. Jest również stosowany w celu ułatwienia odstawienia różnych substancji (alkoholu, opioidów, heroiny, baclofenu). Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania leku, niektóre badania wykazały zwiększoną częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami serca spowodowanymi bradykardią oraz niedociśnieniem i nadciśnieniem tętniczym. Ponieważ lek jest metabolizowany głównie w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki. Publikacje dotyczące stosowania deksmedetomidyny w opiece paliatywnej obejmują zastosowanie jej w kontroli wielu objawów, w tym sedację w przypadku majaczenia hiperaktywnego, bólu nowotworowego, hiperalgezji wywołanej opioidami, w dystonii, kaszlu, wymiotach, dreszczach i duszności [34–39].

W badaniach klinicznych lek był podawany głównie drogą dożylną (i.v.) i podskórną, ale także możliwe jest podanie donosowe i dopoliczkowe [40–42]. Badania stabilności w przypadku łączenia leków wykazały, że deksmedetomidyna jest zgodna w roztworze z morfiną, hydromorfonem, hioscyną i haloperidolem, co pozwala na zastosowanie jej w mieszkankach, np. drogą podskórną [43].

W 2021 r. udostępniono pierwsze prospektywne badanie kohortowe dotyczące zastosowania deksmedetomidyny w medycynie paliatywnej. Autorzy przedstawili obiecujące wyniki jej stosowania w hiperaktywnym delirium terminalnym w celu zmniejszenia intensywności objawów. Opisali też zachowanie pacjentów po zastosowaniu wlewu leku jako wyjątkową „świadomą sedację” lub „sedację

na jawie”, która pozwala pacjentom łatwo się obudzić i zgłosić komfort lub niepokój [44].

Przegląd systematyczny z 2022 r. dotyczący zastosowania leku u pacjentów paliatywnych opisuje zastosowanie deksmedetomidyny w różnych scenariuszach klinicznych w populacji pacjentów paliatywnych. Pomimo że większość znalezionych publikacji dotyczy małych grup pacjentów lub opisu przypadków, to wykazano, że deksmedetomidyna jest uzupełnieniem analgezji opioidowej, kontroluje działania niepożądane opioidów, zapobiega lub leczy majaczenie. Największa z tych serii przypadków wykazała, że deksmedetomidyna poprawia kontrolę objawów, zmniejsza niepokój i ogranicza zużycie opioidów [35, 39, 40].

DAWKOWANIE

Zastosowanie deksmedetomidyny należy rozważyć wtedy, gdy standardowe opcje zawiodły i są nieskuteczne lub mogą spowodować działania niepożądane. Deksmetomidyna jest lekiem sedatywnym wprowadzonym do stosowania w anestezjologii i intensywnej terapii. Jeśli deksmedetomidyna jest używana, to zgodnie z danymi z piśmiennictwa należy przestrzegać prowadzenia dokumentacji medycznej z monitorowania, tj. obserwacji pacjenta. Dokumentacja może różnić się od tej prowadzonej na oddziałach intensywnej nadzoru, jednak powinny być w niej zapisane dawki, rodzaj leku, dodatkowo stosowane leki oraz efekt i głębokość sedacji.

W celu sedacji zabiegowej zaleca się podanie dawki nasycającej 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. w ciągu 10 minut, a następnie infuzji podtrzymującej 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./godz., zwiększanej do uzyskania pożądanego efektu klinicznego dawkami w zakresie 0,2–1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./godz. Sedacje w intensywnej terapii wymagają większych dawek bez dawki wysycającej, stąd maksymalne stężenie i pożądanе efekty, gdy stosowana jest dawka standardowa, pojawiają się powoli, w ciągu 30–45 minut [23, 24].

W innych dziedzinach medycyny opisuje się bardzo zmienne postępowanie w zależności od różnych przypadków klinicznych [41, 42].

Aktualnie stosowane są różne schematy dawkowania w medycynie paliatywnej. Zgodnie z literaturą niektórzy autorzy zalecają rozpocząć od dawki nasycającej, zgodnie z zaleceniami – jak w intensywnej terapii [43].

Większe dawki wybiera się w leczeniu majaczenia hiperaktywnego i sedacji, mniejsze w leczeniu bólu. W literaturze w opisach przypadków w opiece paliatywnej spotyka się dawki stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi [44].

W jednym z przeglądów dotyczącym stosowania deksmedetomidyny zidentyfikowano schematy leczenia, które opierały się na krótkich (trwających

5–10 minut) dawkach nasycających, po których następowała dawka podtrzymująca. Dawki wysycające podawano z szybkością infuzji od 0,5 do bardzo dużych dawek 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$, a szybkość infuzji podtrzymującej 0,1–2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$, co również przekracza zalecaną dawkę 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$ [21, 33, 34].

Według innej publikacji rutynowo stosowano ciągły wlew dożylny, który inicjowano z szybkością 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$ W zależności od konieczności wlew był stopniowo zwiększany lub zmniejszany o 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$ w celu utrzymania poziomu sedacji. Maksymalna dawka wynosiła 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$. W przypadku konieczności budzenia pacjenta wlew był zmniejszany o 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{godz.}$ do minimum aż do zakończenia infuzji. W tym samym czasie dawki opioidu i midazolamu były stosowane równolegle [33].

W celu uzyskania większej głębokości sedacji pomocna może być obserwacja, że deksmedetomidyna podawana w dawce wysycającej 0,5 lub 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w celu wywołania sedacji przed zabiegiem w znieczuleniu regionalnym wymaga dodatkowego podania midazolamu – u połowy pacjentów (59,7%) [33].

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa zastosowanie deksmedetomidyny w opiece paliatywnej zostało ułatwione dzięki odkryciu, że substancja ta jest łatwo wchłaniana po podaniu podskórnym i może być bezpiecznie stosowana w mieszaninach z innymi powszechnie stosowanymi lekami, nie wykazując oznak niezgodności [45]. Dlatego w wielu publikacjach opisuje się drogę podskórną jako preferowaną w opiece hospicyjnej u pacjentów, którzy nie mają dostępu dożylnego. Postać dożylna dopuszczona jest również do podawania donosowego [46]. Ten sposób podawania leku jest szczególnie preferowany przez autorów z pediatrycznych placówek opieki paliatywnej [47, 48].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego w rejestracji leku w Polsce całkowite ustąpienie działania deksmedetomidyny występuje zazwyczaj po około jednej godzinie od zaprzestania podawania leku. Zaleca się: jeśli deksmedetomidyny użyto w warunkach ambulatoryjnych, pacjent powinien być monitorowany przez czas podania i zaprzestania jego działania oraz dla bezpieczeństwa nadzór lekarski powinien trwać co najmniej jeszcze jedną godzinę od zaprzestania podawania leku. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest zaawansowany blok serca II lub III stopnia u pacjentów, u których nie jest stosowana stymulacja serca. Nie powinno się również stosować deksmedetomidyny, gdy jest niekontrolowane niedociśnienie tętnicze, ponieważ można wywołać bradykardię i hipotensję [21, 25].

PODSUMOWANIE

U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej występuje wiele trudnych do opa-

Tabela 2. Potencjalne wskazania do zastosowania deksmedetomidyny w medycynie paliatywnej

Sedacja proceduralna: cierpienie podczas zabiegów pielęgnacyjnych oraz leczniczych
Niepokój i pobudzenie
Hiperaktywne majaczenie
Dyskinezy
Dreszcze
Nudności
Bezsennaść
Silny ból wymagający dużych dawek leków opioidowych
Hiperalgecja popioidowa
Ciężka duszność oporna na opioidy i benzodiazepiny
Sedacja w celu wycofania się ze wspomaganie wentylacji

nowania objawów. W sytuacjach, kiedy wszystkie metody leczenia są wyczerpane, sedację paliatywną uważa się za pomocną i wysoce skuteczną. Eksperti medycyny paliatywnej rekomendują włączenie głębokiej i ciągłej sedacji do opieki paliatywnej w fazie terminalnej choroby głównie za pomocą benzodiazepin. Deksymedetomidyna jest alternatywą w zmniejszeniu dokuczliwych objawów, szczególnie przy wyczerpaniu innych konwencjonalnych możliwości leczenia (tab. 2). Ponieważ zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecenia stosowania były badane po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom oraz po długotrwałym podaniu pacjentom oddziałów intensywnej terapii, wymusza to potrzebę obserwacji jej działania u pacjentów paliatywnych w warunkach klinicznych. Należy jednak zwrócić uwagę na coraz więcej dostępnych doniesień o powodzeniu stosowania deksmedetomidyny w medycynie paliatywnej zarówno w opiece stacjonarnej u dorosłych, jak i u dzieci oraz w terapii w domu chorego [47, 48].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Payne S, Harding A, Williams T, Ling J, Ostgathe C. Revised recommendations on standards and norms for palliative care in Europe from the European Association for Palliative Care (EAPC): a Delphi study. *Palliat Med* 2022; 36: 680-697.
- Rijpstra M, Vissers K, Centeno C i wsp. Monitoring the clinical practice of palliative sedation (PALSED) in patients with advanced cancer: an international, multicentre, non-experimental prospective observational study protocol. *BMC Palliat Care* 2023; 8: 22.
- Arantzamendi M, Belar A, Payne S i wsp. Clinical aspects of palliative sedation in prospective studies. a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2021; 61: 831-844.e10.
- Crawford GB, Dzierzanowski T, Hauser K i wsp. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open* 2021; 6: 100225.
- Morita T, Imai K, Mori M, Yokomichi N, Tsuneto S. Defining "continuous deep sedation" using treatment protocol: a proposal article. *Palliat Med Rep* 2022; 8: 8-15.
- Abarshi E, Rietjens J, Robijn L i wsp. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017; bmjspcare-2016-001159.
- Lee SH, Kwon JH, Won YW, Kang JH. Palliative sedation in end-of-life patients in Eastern Asia: a narrative review. *Cancer Res Treat* 2022; 54: 644-650.
- Hedman C, Rosso A, Häggström O, Nordén C, Fürst CJ, Schellin MEC. Sedation in special-ized palliative care: a cross-sectional study. *PLoS One* 2022; 17: e0270483.
- Fredheim OM, Materstvedt LJ, Skulberg I, Magelssen M. Ought the level of sedation to be reduced during deep palliative sedation? A clinical and ethical analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2021; bmjspcare-2021-003081.
- Dieudonné Rahm N, Morawska G, Pautex S, Elia N. Monitoring nociception and awareness during palliative sedation: a systematic review. *Palliat Med* 2021; 35: 1407-1420.
- Andreas M, Piechotta V, Skoetz N i wsp. Interventions for palliative symptom control in COVID-19 patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8: CD015061.
- Crombeen AM, Lilly EJ. Management of dyspnea in palliative care. *Curr Oncol* 2020; 27: 142-145.
- Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical assessment and management of delirium in the palliative care setting. *Drugs* 2017; 77: 1623-1643.
- Baumann A, Claudot F, Audibert G, Mertes PM, Puybasset L. The ethical and legal aspects of palliative sedation in severely brain-injured patients: a French perspective. *Philos Ethics Humanit Med* 2011; 6: 4.
- Kubiak R. Selected legal aspects of sedation. *Palliat Med* 2015; 7: 106-114.
- Maeda I, Morita T, Yamaguchi T i wsp. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 115-122.
- Proudman RGW, Akinaga J, Baker JG. The signaling and selectivity of α -adrenoceptor agonists for the human α 2A, α 2B and α 2C-adrenoceptors and comparison with human α 1 and β -adrenoceptors. *Pharmacol Res Perspect* 2022; 10: e01003.
- Jing Wang G, Belley-Coté E, Burry L i wsp. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis (protocol). *Syst Rev* 2015; 4: 154.
- Fairbanks CA, Stone LS, Wilcox GL. Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis. *Pharmacol Ther* 2009; 123: 224-238.
- Inatomi O, Imai T, Fujimoto T i wsp. Dexmedetomidine is safe and reduces the additional dose of midazolam for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in very elderly patients. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 166.
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 893-913.
- Cuviello A, Pasli M, Angheliescu D, Johnson LM, Baker J. Dexmedetomidine and propofol use for palliative sedation therapy (PST) in pediatric oncology: a ten-year review (GP750) *J Pain Symptom Manage* 2022; 63: 1139-1140.
- Su X, Meng ZT, Wu XH i wsp. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1893-1902.
- Hamatani Y, Nakai E, Nakamura E i wsp. Survey of palliative sedation at end of life in terminally ill heart failure patients – a single-center experience of 5-year follow-up. *Circ J* 2019; 83: 1607-1611.

25. Lemus R, Jacobowski NL, Humphrey L, Tobias JD. Applications of dexmedetomidine in palliative and hospice care. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27: 587-594.
26. Gaertner J, Fusi-Schmidhauser T. Dexmedetomidine: a magic bullet on its way into palliative care – a narrative review and practice recommendations. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 1491-1504.
27. Huang X, Lin D, Sun Y, Wu A, Wei C. Effect of dexmedetomidine on postoperative sleep quality: a systematic review. *DDDT* 2021; 15: 2161-2170.
28. Carr ZJ, Cios TJ, Potter KF, Swick JT. Does dexmedetomidine ameliorate postoperative cognitive dysfunction? A brief review of the recent literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 64.
29. Unchiti K, Leurcharusmee P, Samerchua A, Pipanmekaporn T, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The potential role of dexmedetomidine on neuroprotection and its possible mechanisms: evidence from in vitro and in vivo studies. *Eur J Neurosci* 2021; 54: 7006-7047.
30. Prommer E. Review article: dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine? *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28: 276-283.
31. Kim SH, Kim YS, Kim S, Jung KT. Dexmedetomidine decreased the post-thyroidectomy bleeding by reducing cough and emergence agitation – a randomized, double-blind, controlled study. *BMC Anesthesiol* 2021; 21: 113.
32. Dieudonné Rahm N, Kemicha T, Papasokrati L, Pautex S. Long-term dexmedetomidine use and safety profile in palliative care: a case report. *J Palliat Med* 2023.
33. Mupamombe CT, Luczkiewicz D, Kerr C. Dexmedetomidine as an option for opioid refractory pain in the hospice setting. *J Palliat Med* 2019; 22: 1478-1481.
34. Lemus R, Jacobowski NL, Humphrey L, Tobias JD. Applications of dexmedetomidine in palliative and hospice care. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27: 587-594.
35. Thomas B, Murrell L, Spendley P. Dexmedetomidine: admixture compatibility with palliative care drugs. *BMJ Support Palliat Care* 2021:bmjspcare-2020-002583.
36. Thomas B, Lo WSA, Nangati Z, Barclay G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: an open-label single arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. *Palliat Med* 2021; 35: 729-737.
37. Seymore RJ, Manis MM, Coyne PJ. Dexmedetomidine use in a case of severe cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2019; 33: 34-41.
38. Mano A, Murata T, Date K i wsp. Dexmedetomidine for dyspnoea. *BMJ Support Palliat Care* 2020: bmjspcare-2020-002334.
39. Laroche J. Subcutaneous dexmedetomidine for baclofen withdrawal during palliative sedation. *BMJ Support Palliat Care* 2020; 10: 7-9.
40. Mohamed SAB, Abdel-Ghaffar HS, Hassan NAA i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3 doses of oral-mucosal dexmedetomidine gel for sedative premedication in women undergoing modified radical mastectomy for breast cancer. *Anesth Analg* 2021; 132: 456-464.
41. Boriosi JP, Eickhoff JC, Hollman GA. Safety and efficacy of buccal dexmedetomidine for MRI sedation in school-aged children. *Hosp Pediatr* 2019; 9: 348-354.
42. Thomas B, Murrell L, Spendley P. Dexmedetomidine: admixture compatibility with palliative care drugs. *BMJ Support Palliat Care* 2021:bmjspcare-2020-002583.
43. Thomas B, Lo WSA, Nangati Z, Barclay G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: an open-label single arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. *Palliat Med* 2021; 35: 729-737.
44. Hofherr ML, Abrahm JL, Rickerson E. Dexmedetomidine: a novel strategy for patients with intractable pain, opioid-induced hyperalgesia, or delirium at the end of life. *J Palliat Med* 2020; 23: 1515-1517.
45. Xin X, Chen J, Hua W, Wang H. Intraoperative dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium in elderly patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 36: 143-151.
46. De Zen L, Della Paolera S, Del Rizzo I, Taucar V, Skabar A, Barbi E. Home intranasal dexmedetomidine for refractory dystonia in pediatric palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2020; 59: e3-5.
47. Burns J, Jackson K, Sheehy KA, Finkel JC, Quezado ZM. The use of dexmedetomidine in pediatric palliative care: a preliminary study. *J Palliat Med* 2017; 20: 779-783.
48. Thienprayoon R, Meyer M, Flint H, Weidner N, Hirsch R. Use of continuous dexmedetomidine at home for nearly three years in a young woman with end-stage cyanotic congenital heart disease and cyclic vomiting. *J Palliat Med* 2019; 22: 1289-1292.