

УДК 615.036.8

ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА В ПЕДИАТРИИ

Ф.Б. ИКЛАСОВА, С.А. РАЗУМОВ, Л.Г. МАКАЛКИНА

ГКП на ПХВ «Городская детская больница №2», г. Астана, Республика Казахстан



Икласова Ф.Б.

Контакты: Икласова Фатима Бауржановна, анестезиолог-реаниматолог Городской детской больницы №2, г. Астана, Кошкарбаева, 64, индекс 010010, Z00T0C9. E-mail: fotikiki@mail.ru.

Contacts: Fatima B. Iklasova, Anesthesiologist-Resuscitator of the City Children's Hospital No. 2, Astana c., Koshkarbayev str. 64, index 010010, Z00T0C9. E-mail: fotikiki@mail.ru

Поступила: 27.03.2018

С целью оценки безопасности применения дексмедетомидина в педиатрии произведен поиск литературы с 2000 г. в базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane.

Ключевые слова: дексмедетомидин, седация, искусственная вентиляция легких.

Для цитирования: Икласова Ф.Б., Разумов С.А., Макалкина Л.Г. Обзор безопасности применения дексмедетомидина в педиатрии // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 166-169

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ПЕДИАТРИЯДА ДЕХМЕДЕТОМИДИНДІ ПАЙДАЛАҢАҢА ҚАУІПСІЗДІГІНЕ ШОЛУ

Ф.Б. ЫКЛАСОВА, С.А. РАЗУМОВ, Л.Г. МАКАЛКИНА

«№2 қалалық балалар ауруханасы» шаруашылық негіздегі мемлекеттік коммуналды кәсіпорын, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы

Педиатриядағы дехмедетомидиннің қауіпсіздігін бағалау үшін 2000 жылдан бастап PubMed, EMBASE және Cochrane деректер қорларындағы әдебиеттер іздестірілді.

Негізгі сөздер: дексмедетомидин, седация, жасанды желдету.

S U M M A R Y

A REVIEW OF THE SAFETY OF THE USE OF DEXMEDETOMIDINE IN PEDIATRICS

FB IKLASSOVA, SA RAZUMOV, LG MAKALKINA

SME on the REM City Children's Hospital No. 2, Astana c., Republic of Kazakhstan

To assess the safety of the use of dexmedetomidine in pediatrics, literature has been searched since 2000, in the PubMed, EMBASE and Cochrane databases.

Keywords: dexmedetomidine, sedation, artificial ventilation.

For reference: Iklasova FB, Razumov SA, Makalkina LG. A review of the safety of the use of dexmedetomidine in pediatrics. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):166-169 (In Russ.)

Н05СМ18 Дексмедетомидин был одобрен в 1999 году Food and Drug Administration (FDA) в качестве краткосрочного седативного и обезболивающего (<24 часа) для критических больных при механической вентиляции в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [1]. 10 лет назад, в 2008 году, FDA расширило свои показания и включила неинтубированных людей, нуждающихся в седации для хирургических или нехирургических процедур. Дексмедетомидин чаще всего используется в условиях интенсивной терапии для легкой и умеренной седации и не рекомендуется для долгосрочной глубокой седации.

Многие исследования предполагают, что дексмедетомидин для седации у лиц на механической вентиляции может сократить время интубации и пребывания в ОИТ [2, 3].

При сравнении с другими седативными препаратами, в некоторых исследованиях, применение дексмедетомидина уменьшает количество делирия [4]. Однако этот вывод не является последовательным в нескольких исследованиях [5]. По крайней мере, при объединении нескольких результатов исследования вместе использование дексмедетомидина, уменьшает нейрокогнитивные дисфункции по сравнению с другими седативными средствами [6]. Является ли это полезным психологическим воздействием, неясно [7]. С экономической точки зрения дексмедетомидин снижает

расходы ОАРИТ [8]. Эти уменьшенные затраты во многом объясняются более коротким временем интубации.

Поисковый запрос: всесторонний поиск литературы, используя комбинации контролируемого словаря и текстовых элементов, для выявления опубликованных докладов, исследований, сообщающих клиническую эффективность и безопасность дексмедетомидина у детей в ОРИТ. Поисковый запрос выполнялся с 2000 г., в базах данных для поиска включают PubMed, EMBASE и Cochrane.

Клинический опыт применения дексмедетомидина в педиатрии: первые публикации о применении дексмедетомидина у младенцев и детей были опубликованы Tobias, Berkenbosch, Russo [9], был описан опыт использования дексмедетомидина во время ИВЛ, в операционной и для процедурной седации [9]. Вторая публикация описывала использование дексмедетомидина у пяти спонтанно дышащих детей, требующих седации, [10], трое из них получали нагрузочную дозу 0,5 мкг/кг в течение 10 минут, после чего внутривенную инфузию 0,25 мкг/кг/час; остальные два пациента получили болюсную дозу 0,5 мкг/кг. Все пациенты достигли адекватной седации и переносили дексмедетомидин без побочных эффектов.

В 2004 году эти клиницисты провели рандомизированное, открытое исследование, сравнивающее мидазолам и

дексмететомидин у детей, требующих искусственной вентиляции легких [11]. Тридцать детей были рандомизированы либо на мидазолам, с загрузочной дозой 0,1 мг/кг, затем 0,1 мг/кг/час или низкую дозу дексмететомидина (0,25 мг/кг, с последующим титрованием 0,25 мг/кг/час), или высокую дозу (0,5 мг/кг с последующим титрованием 0,5 мг/кг/час). Все инфузии титровали до поддержания адекватного седативного эффекта. Разницы в Bispectral Index Monitor (BIS) или в балльной оценки седации не было. Дети, получавшие высокие дозы дексмететомидина, требовали значительно меньше дополнительных доз морфина, чем дети, получавшие мидазолам. Количество неадекватно седатированных детей также было ниже в группе дексмететомидина, чем в группе мидазолама. Исходя из результатов, дексмететомидин в дозе 0,25 мг/кг/час был примерно эквивалентен мидазоламу в дозе 0,22 мг/кг/ч, а более высокая доза (0,5 мг/кг/ч) была более эффективна [11].

Так же имеются публикации опыта использования дексмететомидина у 48 детей, находившихся на лечении в Детской больнице Феникса [12]. Дети от 10 месяцев до 19 лет, находившиеся на лечении в отделении интенсивной терапии, с разнообразными диагнозами, получали нагрузочную дозу дексмететомидина 0,5 мг/кг в течение 15 минут, затем инфузию от 0,25 до 1,25 мг/кг/час. Продолжительность инфузии варьировала от 12 до 144 часов. Наиболее значительным побочным эффектом была гипотония. Авторы сделали вывод о том, что дексмететомидин является эффективным седативным средством и рекомендуется для исследования в педиатрической практике.

В 2005 году Berkenbosch, Wankum и Tobias опубликовали исследование о использовании дексмететомидина у 48 детей (средний возраст 6,9±3,7 года) [13], тридцать три пациента получали дексмететомидин, как единственное седативное средство, тогда как остальные пациенты получали дополнительные дозы мидазолама и/или хлоралгидрата. Большинство пациентов были седатированы для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), а остальные пациенты для прохождения электроэнцефалограммы или комбинация исследований. Особенностью являлось, что более 20% пациентов имели неврологические расстройства. Дексмететомидин получали в нагрузочной дозе 0,92±0,36 мг/кг (с диапазоном 0,3-1,92 мг/кг), в течение 10 минут, а затем 0,69±0,32 мг/кг/час (с диапазоном 0,25-1,14 мг/кг/ч). Средняя продолжительность седации составила 47±16 минут со средним временем восстановления 84±42 минуты. Все исследования выполнены успешно. Отмечалось значительное снижение исходного уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений (19,0±18,4 мм рт. ст. и 12,9±12,3 уд/мин, соответственно), но параметры остались в допустимых возрастных пределах. Было отмечено снижение частоты дыхания (3±3,5 вдоха / мин) и насыщение кислородом (2,6±2%). Авторы пришли к выводу, что дексмететомидин является хорошей альтернативой традиционным вариантам процедурной седации [13].

Koroglu с коллегами сообщили об аналогичном успехе в рандомизированном исследовании, сравнивающим дексмететомидин и мидазолам для седации у 80 детей (1-7 лет) при проведении МРТ [14]. Пациенты получили нагрузочную дозу (1 мг/кг дексмететомидина или 0,2 мг/кг мидазолама) в течение 10 минут, с последующим

вливанием (0,5 мг/кг/ч дексмететомидина или 6 мг/кг/мин мидазолама). Неадекватная седация была определена как движение, затруднявшее завершение исследования и потребность в дополнительных дозах седации. Всем пациентам успешно провели исследование. Адекватная седация была получена в 80% дексмететомидина по сравнению с только 20% в группе мидазолама. Требования к дополнительной седации были значительно ниже в группе дексмететомидина. Отмечалось снижение частота сердечных сокращений и артериального давления в обеих группах, хотя ни один ребенок не испытывал значительную брадикардию или гипотонию. Депрессии дыхательных не наблюдалась в группе дексмететомидина, но десатурация отмечалась у троих детей, получавших мидазолам и дополнительный пропофол. Аналогичные результаты наблюдались при назначении дополнительных доз дексмететомидина у пятерых детей, которым проводили седацию хлоралом гидратом и мидазоламом [15].

Имеются дополнительные сведения о положительных результатах применения дексмететомидина у детей: нуждающихся в оптико-волоконной интубации, также при проведении краниотомии в сознание, при проведении севофлурановой анестезии, при стереотаксической радиохирургии и лучевой терапии [16, 17, 18, 19].

ВЫВОДЫ

Дексмететомидин является дополнительным средством для седации детей на искусственной вентиляции легких. Препарат может быть полезным у детей с неврологическими заболеваниями, у которых часто развивается агитация или нарушения гемодинамики, или диспноэ на опиоиды или бензодиазепины. Даже при условии хорошей переносимости дексмететомидина необходимо мониторинг состояния гемодинамики и сатурации. Требуется проведения большего числа исследований, чтобы сделать выводы о безопасности и эффективности дексмететомидина у новорожденных детей.

Однако FDA выпустил рекомендации для детей до 3 лет, в которых рекомендует:

1. Рассматривать общую анестезию с позиции соотношения побочные эффекты (нейротоксичность)/польза, когда принимается решение о целесообразности хирургического лечения;
2. Избегать N₂O, ингаляционных анестетиков, кетамина; предлагать и использовать дексмететомидин и регионарную анестезию без седации или с легкой седацией;
3. Сократить продолжительность хирургических процедур насколько это возможно (<2 ч);
4. Никакой плановой хирургии детям < 6 месяцев жизни.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Шехаби Яхья, Ruettimann Urban, Адамсон Харриет, Иннес Ричард, Ickeringill Mathieu. «Вливание дексмететомидина более чем на 24 часа у критически больных пациентов: седативное и сердечно-сосудистые эффекты» // Интенсивная медицина. – 2004. – Т. 30(12). – С. 2188-2196. doi: 10.1007/s00134-004-2417-z. ISSN 0342-4642. PMID 15338124.

2 Пасин Л., Греко Т., Feltracco P., Витторио А., Нето К.Н., Кабрини Л., Ландони Дж., Финко Г., Зангрилло А. Дексмететомидин в качестве успокаивающего средства у пациентов с тяжелыми заболеваниями: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований // PLOS ONE. – 2013. – Т. 8(12):e82913. doi: 10.1371/journal.pone.0082913. ISSN 1932-6203. PMC 3877008. PMID 24391726.

3 Чен К., Лу Чж., Синь Йи Чун, Цай Юн, Чэнь Йи; Пан Шу Мин. Агонисты альфа-2 для долгосрочного седативного эффекта при механической вентиляции у критически больных пациентов. Кокрановская база данных систематических обзоров. 2015. - 1 : CD010269. doi : 10.1002 / 14651858.CD010269.pub2 . ISSN 1469-493X . PMID 25879090

4 MacLaren Robert, Preslaski C.R., Mueller S.W., Kiser T.H., Fish D.N., Lavelle J.C., Malkoski Stephen P. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. Journal of Intensive // Care Medicine. – 2015. – Vol. 30(3). – P. 167–175. doi:10.1177/0885066613510874. ISSN 1525-1489. PMID 24227448

5 Chen Ken., Lu Zhijun, Xin Y.Ch., Cai Yong Chen Yi, Pan Shu Ming. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Т. 1: CD010269. doi:10.1002/14651858.CD010269.pub2. ISSN 1469-493X. PMID 25879090

6 Li Bo, Wang Huixia, Wu Hui, Gao Chengjie. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation: a meta-analysis // Medicine. – 2015. – Vol. 94(14):e597. doi: 10.1097/MD.0000000000000597. ISSN 1536-5964. PMC 4554047 Freely accessible. PMID 25860207

7 Mac Laren Robert, Preslaski Candice R., Mueller Scott W., Kiser T.H., Fish, Douglas N.; Lavelle, James C.; Malkoski, Stephen P. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes // Journal of Intensive Care Medicine. - 2015. – Vol. 30(3). – P. 167–175. doi: 10.1177/0885066613510874. ISSN 1525-1489. PMID 24227448.

8 Turunen Heidi, Jakob Stephan M., Ruokonen Esko, Kaukonen, Kirsi-Maija, Sarapohja Toni, Apajasalo Marjo. Takala Jukka. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation // Critical Care (London, England). – 2015. – Vol. 19. – P. 67. doi:10.1186/s13054-015-0787-y. ISSN 1466-609X. PMC 4391080 Freely accessible. PMID 25887576

9 Tobias J.D., Berkenbosch J.W. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients // Paediatr Anaesth. – 2002. – Vol. 12. – P. 171-175

10 Tobias J.D., Berkenbosch J.W., Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients // South Med J. – 2003. – Vol. 96. – P. 871-875

11 Tobias J.D., Berkenbosch J.W. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam // South Med J. – 2004. – Vol. 97. – P. 451-455

REFERENCES

1 Shehabi Yahya, Ruettimann Urban, Adamson Harriet, Innes Richard, Ickeringill Mathieu. "Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects". Intensive Care Medicine. 2004;30(12):2188-96 (In Russ.). doi: 10.1007/s00134-004-2417-z. ISSN 0342-4642. PMID 15338124.

2 Pasin L, Greco T, Feltracco P, Vittorio A, Neto CN, Cabrini L, Landoni G, Finco G, Zangrillo A. "Dexmedetomidine as a sedative agent in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials". PLOS ONE. 2013;8(12):e82913. doi: 10.1371/journal.pone.0082913. ISSN 1932-6203. PMC 3877008. PMID 24391726.

3 Chen Ken, Lu Zhijun, Xin Yi Chun, Cai Yong, Chen Yi, Pan Shu Ming. «Agonist alfa-2 dlya dolgosrochnogo sedativnogo effekta pri mekhanicheskoy ventilyatsii u kriticheski bol'nykh patsientov». Kokranovskaya baza dannykh sistematicheskikh obzorov ["Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients". The Cochrane Database of Systematic Reviews]. 2015;1:CD010269. doi : 10.1002 / 14651858.CD010269.pub2 . ISSN 1469-493X . PMID 25879090

4 MacLaren Robert, Preslaski C.R., Mueller S.W., Kiser T.H., Fish D.N., Lavelle J.C., Malkoski Stephen P. "A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes". Journal of Intensive. Care Medicine. 2015;30(3):167–75. doi:10.1177/0885066613510874. ISSN 1525-1489. PMID 24227448

5 Chen Ken., Lu Zhijun, Xin Y.Ch., Cai Yong Chen Yi, Pan Shu Ming. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;1:CD010269. doi:10.1002/14651858.CD010269.pub2. ISSN 1469-493X. PMID 25879090

6 Li Bo, Wang Huixia, Wu Hui, Gao Chengjie. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation: a meta-analysis. Medicine. 2015;94(14):e597. doi: 10.1097/MD.0000000000000597. ISSN 1536-5964. PMC 4554047 Freely accessible. PMID 25860207

7 Mac Laren Robert, Preslaski Candice R, Mueller Scott W, Kiser TH, Fish Douglas N, Lavelle, James C, Malkoski Stephen P. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. Journal of Intensive Care Medicine. 2015;30(3):167–75. doi: 10.1177/0885066613510874. ISSN 1525-1489. PMID 24227448.

8 Turunen Heidi, Jakob Stephan M., Ruokonen Esko, Kaukonen, Kirsi-Maija, Sarapohja Toni, Apajasalo Marjo. Takala Jukka. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. Critical Care (London, England). 2015;19:67. doi:10.1186/s13054-015-0787-y. ISSN 1466-609X. PMC 4391080 Freely accessible. PMID 25887576

9 Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. Paediatr Anaesth. 2002;12:171-5

10 Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. South Med J. 2003;96:871-5

11 Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. South Med J. 2004;97:451-5

- 12 Serlin S. Dexmedetomidine in pediatrics: controlled studies needed // *Anesth Analg.* – 2004. – Vol. 98. – P. 1814
- 13 Berkenbosch J.W., Wankum P.C., Tobias J.D. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children // *Pediatr Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 435-439
- 14 Koroglu A., Demirbilek S., Teksan H. et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results // *Br J Anaesth.* – 2005. – Vol. 94. – P. 821-824
- 15 Nichols D.P., Berkenbosch J.W., Tobias J.D. Rescue sedation with dexmedetomidine for diagnostic imaging: a preliminary report // *Paediatr Anaesth.* – 2005. – Vol. 15. – P. 199-203
- 16 Jooste E.H., Ohkawa S., Sun L.S. Fiberoptic intubation with dexmedetomidine in two children with spinal cord impingements // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 101. – P. 1238-1248
- 17 Ard J., Doyle W., Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients // *J Neurosurg Anesth.* – 2003. – Vol. 15. – P. 263-266
- 18 Fahy C.J., Okumura M. Sedation for paediatric stereotactic radiosurgery: the dexmedetomidine experience // *Anaesth Intensive Care.* – 2004. – Vol. 32. – P. 809-811
- 19 Shukry M., Ramadhyani U. Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child // *Paediatr Anaesth.* – 2005. – Vol. 15. – P. 241-242
- 20 FDA and the Anesthetic & Support Advisory Committee recommend to forego elective procedures in children < 3 yrs age Rappoport B. // *NEJM.* – 2011. – Vol. 364(15). – P. 1387-1390
- 12 Serlin S. Dexmedetomidine in pediatrics: controlled studies needed. *Anesth Analg.* 2004;98:1814
- 13 Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:435-9
- 14 Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth.* 2005;94:821-4
- 15 Nichols DP, Berkenbosch JW, Tobias JD. Rescue sedation with dexmedetomidine for diagnostic imaging: a preliminary report. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:199-203
- 16 Jooste EH, Ohkawa S, Sun LS. Fiberoptic intubation with dexmedetomidine in two children with spinal cord impingements. *Anesth Analg.* 2005;101:1238-48
- 17 Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesth.* 2003;15:263-6
- 18 Fahy CJ, Okumura M. Sedation for paediatric stereotactic radiosurgery: the dexmedetomidine experience. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32:809-11
- 19 Shukry M, Ramadhyani U. Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:241-2
- 20 FDA and the Anesthetic & Support Advisory Committee recommend to forego elective procedures in children < 3 yrs age Rappoport B. *NEJM.* 2011;364(15):1387-90