

ПИЛИПЕНКО М.М.<sup>1</sup>, МИХАЙЛОВ Б.В.<sup>2</sup>

## ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ПРОПОФОЛУ ТА ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЛАНОВИХ ПРОЦЕДУРНИХ СЕДАЦІЙ І ОСОБЛИВОСТІ ЇХ КОМБІНАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

<sup>1</sup>ДУ Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ<sup>2</sup>Стоматологічна клініка «Фамілія», ТОВ «Стоматологічна клініка «Бліц», ТОВ «Центр стоматологічної імплантації», м. Запоріжжя

**Резюме.** В попередній публікації ми окреслили загальні принципи проведення процедурних седацій (ПС), глибину пригнічення свідомості та спонтанної рухової активності, мінімальний об'єм передпроцедурного обстеження хворих та особливості отримання інформованої згоди. Акцент було також зроблено на особливостях фіксації хворих під час ПС, принципах проведення моніторингу, а також виявлення та корекції небажаних явищ. Ключовим аспектом ПС є готовність до забезпечення прохідності ДШ та оксигенації мінімум на один рівень глибше, ніж наявний рівень ПС.

В цій публікації увагу сфокусовано на фармакокінетиці та фармакодинаміці основних препаратів для проведення планових ПС (пропофолу та дексмететомідину), а також на взаємодіях між цими препаратами. В наступній публікації ми плануємо охарактеризувати інші ключові медикаменти для ПС, такі як мідазолам, кетамін, тіопентал натрію, фентаніл, а також навести результати досліджень щодо їх комбінації з пропофолом, дексмететомідином та між собою.

Серед анестетиків, які застосовують при ПС у 21 столітті найбільшого розповсюдження отримав пропофол, що має короткі слідові реакції, тому після його застосування у хворих швидко та повною мірою відновлюється свідомість. Разом з тим, для досягнення необхідного рівня седації і попередження невимушених рухів пацієнта нерідко доводиться застосовувати такі дози пропофолу, які можуть викликати клінічно значимі порушення прохідності верхніх дихальних шляхів (ДШ), глибини дихання та гемодинаміки. Тому в цій публікації ми обґрунтовуємо проведення мультимодальної седації та анагезії із застосуванням помірних доз декількох препаратів, які дозволяють суттєво знизити дози пропофолу і тим самим підвищити безпеку ПС. Поміж таких препаратів ключовим і на сьогоднішній день найбільш доступним є дексмететомідин, який поєднує в собі седативні та анагетичні властивості при мінімальному впливі на прохідність верхніх ДШ та глибину дихання.

У дітей важливим способом введення дексмететомідину та мідазоламу є інтраназальний, який забезпечує м'яке входження в седацію і попереджує стресові реакції дитини на постановку венозного катетера. Хоча застосування дексмететомідину в дитячій практиці є все ще поза межами показів, які відображені в інструкції до препарату, тобто «off-label», проте в цій публікації ми наводимо докази, що обґрунтовують безпечність та ефективність його застосування для ПС у дітей.

**Ключові слова:** процедурна седація, пропофол, дексмететомідин, фармакокінетика, фармакодинаміка, індукція в седацію, підтримка седації, анагезія, депресія дихання.

### ВСТУП

В період активної фази військових дій кількість малих оперативних втручань, які потребують седації, зростає в багато разів. Ургентна седація передусім із використанням кетаміну як моноанестетика, так і його комбінацій з бензодіазепінами, тіопенталом натрію, пропофолом, фентанілом

детально описана в протоколах і гайдлайнах надання допомоги пораненим. З іншого боку багато поранених із хронічними больовими синдромами чи посттравматичними стресовими розладами в підгострому чи відстроченому періоді хвороби можуть потребувати проведення процедурної седації у випадках, коли можна було обмежитися і місцевим знеболенням. Отже потреба в проведен-

Для кореспонденції: MAKSYM PYLYPENKO, Head of anaesthesia and ICU department No 2 in the Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32 Platona Mayborody Str, Kyiv, 04050, Ukraine, maxpyl@yahoo.com

ні напівургентних чи планових ПС у військовий час теж може бути збільшеною, проте методологія проведення планових ПС все ще рідко де увійшла в рутинну клінічну практику. Крім того, в Україні все ще бракує методичних розробок щодо особливостей застосування анестетиків для планових процедурних седацій, і все це підтверджує актуальність обраної нами теми.

При проведенні ургентних процедур основний акцент завжди роблять на ефективності знеболення та зменшенні ноцицептивної стимуляції, а швидкість та повнота прокидання є другорядними. На протипагу цьому, при планових процедурах швидкості прокидання, та можливості вертикалізації, відновленню спроможності до самостійних рухів (наприклад для того, щоб після процедури сходити в туалет) слід приділяти значно більшої уваги. До появи препаратів з короткими слідовими реакціями, такими як пропофол, вихід з седації був тривалим і пацієнти прокидалися в стані залишкової седації. З появою пропофолу ситуація значно покращилася і питання про вибір анестетика полягає в основному у розрізі чи застосовувати цей препарат самостійно (як моноанестетик), чи комбінувати його з іншими препаратами. Метою комбінації є суттєве зменшення доз пропофолу для зниження ступеню вираженості його побічних ефектів (передусім депресії дихання та артеріальної гіпотензії).

Стосовно вибору доз анестетиків для проведення ПС багато спеціалістів (передусім анестезіологів) узагальнюють це питання таким чином: дозу вибирають приблизно на половину меншою від тієї, яку б обирали для загальної анестезії. Разом з тим доза анестетика для загальної анестезії може варіювати в широких межах – вона може бути значно вищою від середньої у осіб, які регулярно вживають алкоголь і наркотичні засоби, а може бути суттєво нижчою, у осіб з порушенням функції серця, легень та печінки. Крім того інвазивність самих процедур, а відповідно і викликані ними біль (коли свідомість збережена) чи ноцицептивна стимуляція (коли свідомість пригнічена) протягом однієї процедури можуть варіювати в широких межах. Суттєве збільшення інтенсивності ноцицептивної стимуляції диктує необхідність збільшення темпу введення препаратів, проте ефекти поглиблення ПС можуть бути відстроченими і пацієнт встигне на стимуляцію відреагувати інтенсивними рухами. Якщо під час загальної анестезії на ШВЛ рухи пацієнта можуть бути попереджені застосуванням міорелаксантів, то під час процедурної седації така можливість відсутня. Тому, якщо міорелаксація чи принаймні знерухомлення пацієнта є одним із характеристик загальної анестезії, то під час ПС седації радше ставлять ціль обмеження рухів, а дози

анестетиків обирають саме для досягнення цієї цілі. Якщо під час загальної анестезії досягнення повної амнезії на період оперативного втручання є беззаперечною ціллю і вибір доз анестетиків здійснюється для її досягнення, то під час ПС часткове пробудження і окремі спогади часто є цілком прийнятними. Тому для того, щоб пробудження і спогади пацієнти сприймали як позитивну характеристику їх треба переконати, що під час пробудження вони не будуть відчувати сильний біль, а якщо певний біль і буде, то він буде короткотривалим, стерпним і відчуватися по іншому, «ніби болить, але не у Вас», «ніби болить, але це Вас не турбує». Ретельна та якісна розмова з пацієнтом у цьому напрямку дозволяє його підбадьорити, заспокоїти та посприяти спокійному ставленню до дискомфортних і болючих моментів під час ПС, навіть якщо у пацієнта збережуться певні спогади про такі моменти.

Таким чином, на вибір анестетиків та їх доз під час ПС, впливають багато чинників і в цій публікації ми спробуємо окреслити їх та обґрунтувати оптимальні підходи цього вибору, які підвищують ефективність та безпечність ПС. Крім того, ми аргументуємо доцільність застосування мультимодальної седації та аналгезії, що дозволяє створити певний стабільний анксиолітичний (при поверхневій седації) чи більш глибокий седативний фон, який буде зменшувати чи упереджувати різку реакцію на посилену ноцицептивну стимуляцію. Створення мультимодального седативного фону, при якому різні препарати потенціюють седативні та аналгетичні ефекти один-одного, дозволяє суттєво знизити дози кожного з седативних препаратів. Зниження доз седативних препаратів створює передумови і для зниження ризику виникнення викликаних ними побічних ефектів. Згідно рекомендації американського консенсусного гайдлайну з седації 2018 р. комбінація декількох препаратів має переваги перед застосуванням моноседації [1].

Вибір препаратів для ПС та їх доз залежить від тривалості самих процедур. Хоча чіткої класифікації тривалості ПС, як і анестезії не існує, для полегшення розуміння підходів до вибору препаратів та їх доз в цій публікації ми всі ПС будемо умовно розділяти на:

- дуже короткі – до 10 хв;
- короткі – до 30 хв;
- середні – до 60 хв;
- тривалі – до 120 хв;
- довготривалі – понад 120 хв.

Слід підкреслити важливість ретельного обговорення тривалості процедури та можливих відхилень від плану та ускладнень з хірургами, стоматологами, ендоскопістами, радіологами чи іншими спеціалістами, що будуть виконувати процедуру.

Особливий фокус слід приділити питанню коли під час процедури очікується найбільш інтенсивна больова/ноцицептивна стимуляція та запропонувати спеціалісту попередити про неї хоча б за кілька хвилин.

Серед анестетиків, які в Україні стали доступними відносно недавно, для проведення ПС найбільш перспективними та безпечними є дексметомідин та мідазолам, які вже довели свою ефективність та безпечність в багатьох клінічних дослідженнях. Успішний досвід використання дексметомідину в поєднанні з пропофолом за останні роки вже почали отримувати багато лікарів, але це більше стосується анестезіологічної практики і менше ПС. Тому в цій публікації ми спробуємо навести дані літератури та власний досвід ПС, які, на нашу думку, дозволять похитнути повну гегемонію пропофолу і дозволять його успішно комбінувати з дексметомідином. В наступній публікації ми плануємо детально описати комбінації пропофолу з мідазоламом, кетаміном, фентанілом та іншими препаратами для ПС.

## ВИКОРИСТАННЯ ПРОПОФОЛУ ДЛЯ ПС

### Обґрунтування застосування пропофолу

Серед седативних засобів чи внутрішньовенних анестетиків за останнє десятиліття найбільш популярними стали потужні анестетики з коротким періодом напіввиведення, що забезпечують анестезію з короткими слідовими реакціями (short track anesthesia). Пропофол, повною мірою відповідає визначенню препарату з короткими слідовими реакціями і при його застосуванні анестезія може бути достатньо глибока, але короткотривала і після її завершення хворі швидко та повною мірою пробуджуються навіть після тривалих чи довготривалих ПС. Як поступове введення в седацию так і вихід з неї супроводжуються приємними позитивними емоціями без ейфорії чи надмірного задоволення, як це буває при використанні опіоїдів чи бензодіазепінів (коли вони використовуються самостійно, без поєднання з пропофолом чи іншим анестетиком з швидкою дією).

### Фізико-хімічні та фармакологічні властивості пропофолу

**Форма випуску.** Пропофол випускається у вигляді 1 % та 2 % емульсії у ампулах по 20 мл та флаконах по 50 мл.

**Фізико-хімічні властивості.** Пропофол є дериватом алкілфенолу, який погано розчинний у воді, тому його випускають (з 1986-х р.) у вигляді ліпідної емульсії на основі тригліцеридів соєвої олії (10 %) та яєчного жовтка (1,2 % як емульгатора). У деяких пацієнтів існує підвищена чутливість, чи навіть непереносимість цих ліпідів, що може розглядатися як протипоказ до застосування пропо-

фолу. А от алергія на яйця (найчастіше на яєчний білок) якраз і не є протипоказом до застосування пропофолу.

**Фармакокінетика.** Препарат має високу жиророзчинність, його розподіл в організмі більше відповідає двохкомпонентній моделі, а рівноважний об'єм перерозподілу препарату 2-10 л/кг. Об'єм перерозподілу напряму впливає на концентрацію препарату в крові при тривалій його інфузії.

Початковий період перерозподілу з плазми крові ( $t_{1/2\alpha}$ , при болюсному введенні) становить 2-8 хв. Так-званий контекстно-чутливий період напіввиведення пропофолу всього 10 хв при інфузії тривалістю 1-3 год і не набагато довший (до 40 хв) при інфузії від 3 до 8 год. Кліренс пропофолу вкрай високий – 1,5-2,2 л/хв, що перевищує величину печінкового кровотоку і свідчить про його додатковий позапечінковий метаболізм. Швидкість перерозподілу і напіввиведення збільшується при зростанні серцевого викиду та хвилинного об'єму кровообігу і скорочується при його зниженні.

Пропофол метаболізується (окислюється, а потім кон'югується) переважно печінкою і після цього виводиться нирками. Понад 30 % пропофолу метаболізується позапечінково (в нирках та легенях), що може мати значення у хворих з печінковою недостатністю [2]. З однієї сторони, дозу препарату при печінковій недостатності слід знижувати, а з іншої – наявність печінкової недостатності не є протипоказом до застосування пропофолу.

Оскільки пропофол, мідазолам і альфентаніл є конкурентними інгібітором ферменту CYP3A4, то ці препарати можуть уповільнювати метаболізм один одного та взаємно подовжувати період напіввиведення [3]. Проте величина ефекту взаємоуповільнення метаболізму помірною (в середньому 20-30 %) і не завжди має вагомий клінічний значення.

Оскільки метаболізм пропофолу залежить від перфузії печінки, то виражена артеріальна гіпотензія зі зниженням печінкового кровотоку подовжують період напіввиведення пропофолу. Крім того, при вираженій артеріальній гіпотензії сповільнюється перерозподіл пропофолу між компартментами (кров'ю та жировою тканиною), що призводить до підвищення його плазменної концентрації. Все це диктує необхідність значного зменшення дозування пропофолу у таких пацієнтів.

**Фармакодинаміка та побічні ефекти.** Пропофол, як і барбітурати, активує тип А рецепторів гама-аміномасляної кислоти (ГАМК-А, GABA-A), передусім його  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  і  $\beta_3$  субчастини і меншою мірою його  $\alpha$   $\gamma_2$  субчастини. Це призводить до активації каналів хлору в нейронах, що супроводжується їх гіперполяризацією. Характерно, що в низьких концентраціях пропофол стимулює природню активацію ГАМК рецепторів самою

гама-аміно масляною кислотою (ефект сенситизації), тоді як у високих концентраціях, пропофол безпосередньо активує ГАМК рецептори напряму [4]. Окрім сенситизації та активації ГАМК рецепторів головного мозку, пропофол через ГАМК та гліцинові рецептори впливає і на нейрони спинного мозку, викликаючи пригнічення їх активності. Крім того, пропофол може певною мірою впливати на інші рецептори в ЦНС, а саме:

- помірно інгібує NMDA рецептори, хоча цей ефект не має вагомого клінічного значення;
- стимулює дофамінові рецептори в прилежному ядрі (nucleus accumbens), що обумовлює позитивні відчуття благополуччя у хворих після ПС;
- блокує серотонінові рецептори в задній ділянці стовбуру мозку (area postrema), що проявляється потужним протинудотним ефектом.

Пропофолу властиві швидкий початок седативної чи анестезії. Швидкість залежить від початкової болюсної дози чи темпу введення препарату при його постійній інфузії. Так при введенні середньої рекомендованої болюсної дози (відповідно до віку пацієнта) початкові зміни на електроенцефалографії спостерігаються через 20 с, клінічний ефект спостерігається через 30-40 с, а максимум ефекту – через 90-100 с. Тривалість дії 6-8 хв [5]. При менших дозах початок дії може сповільнюватися, а тривалість ефекту скорочуватися, а при вищих дозах, навпаки, початок може пришвидшуватися, а тривалість ефекту подовжуватися (див нижче).

Середня доза, при якій половина пацієнтів втрачає свідомість, варіює від 1 до 1,5 мг/кг. Найвища доза для досягнення ефекту необхідна у дітей до 2 років – 2,88 мг/кг для втрати свідомості у 95% дітей ( $ED_{95}$ ). Необхідність застосування у дітей вищих доз пов'язані зі збільшенням у дітей центрального компартменту перерозподілу пропофолу, а також підвищенням кліренсу пропофолу [6].

В деяких дослідженнях визначають концентрації пропофолу в плазмі крові, які необхідні для досягнення певного клінічного ефекту. З урахуванням різних об'ємів перерозподілу препарату та різної швидкості його метаболізму, а також малодоступності визначення концентрацій пропофолу в крові ці дані не мають вагомого клінічного значення. Проте, вони можуть бути корисними для розуміння того, що, наприклад, для попередження рухів пацієнта на розріз концентрація пропофолу (коли його використовують як моноанестетик, без додавання опіоїдів) в крові повинна бути в 5-6 разів вища (16 мкг/мл) ніж для попередження виконання вербальної команди (2,3 до 3,5 мкг/мл) [7]. Якщо ж до пропофолу додавали опіоїди, діазоту оксид ( $N_2O$ ) та

бензодіазепіни, то для досягнення знерухомлення на розріз шкіри необхідно було досягти значно нижчої концентрації пропофолу в плазмі.

Повна відсутність аналгетичного ефекту зумовлює необхідність його комбінації з препаратами для знеболення (на цьому плануємо детально зупинитися в наступній публікації).

Пропофол з одного боку суттєво знижує інтенсивність метаболізму мозку, і це призводить до компенсаторного звуження мозкових судин зниження церебрального кровотоку [8]. При цьому також знижується і внутрішньо-черепний тиск. Якщо ж введення пропофолу призводить навіть до клінічно значимого зниження АТ, то в абсолютній більшості випадків мозок не страждає, оскільки спрацьовує авторегуляція мозкового кровотоку і його величина підтримується достатньою для забезпечення знижених метаболічних потреб мозку.

**Біль по ходу вени.** Найчастішим небажаним явищем при використанні пропофолу є саме біль по ходу вени, в яку проводять його болюсне введення (біль відмічають до 70 % пацієнтів) [9]. Чим менша вена, в яку вводять пропофол, тим частіше відмічається біль і тим він інтенсивніший. Хоча доведено, що біль суттєво зменшує попереднє (за 45-60 с до пропофолу) введення у вену лідокаїну (0,5-1 мг/кг, під джутом чи без), проте цей метод так і не увійшов в рутинну клінічну практику. Завчасне інформування пацієнта про помірну печію під час введення заспокоює його і попереджує психоемоційне збудження, яке може виникати у відповідь на неочікуваний біль. Премедикація дексметомідіном чи мідазоламом можуть зменшувати інтенсивність болю початку інфузії пропофолу та згладжувати спогади про цей біль.

В помірних дозах пропофол може мати антиоксидантний, протизапальний та імуномодулюючий ефекти, проте клінічне значення цих ефектів ще не встановлене [10]

**Вплив на дихальну систему.** Пропофол може викликати дозозалежну депресію дихання і при неадекватному виборі доз, можуть виникати клінічно значимі гіпоксемія та гіперкапнія. Застосування болюсної дози пропофолу, яка викликає анестезію (1,5-2,5 мг/кг) призводить до апное в 20-30 % випадків [11]. Апное виникає не тільки за рахунок транзиторного пригнічення респіраторного драйву, а й за рахунок дискоординації роботи м'язів, що підтримують прохідність ДШ, «западіння» щелепи і порушення прохідності верхніх ДШ. Найбільш виражені ефекти депресії дихання спостерігаються при поєднаному застосуванні болюсу пропофолу та опіоїдів [12]. В дозах, які використовують для ПС і при постійній інфузії пропофолу ефекти пригнічення дихання та порушення прохідності верхніх ДШ пропофолу виражені менше.

В дозах, які викликають анестезію, пропофол пригнічує гіпоксичний та гіперкапнічний респіраторний драйв, тобто попереджує поглиблення дихання з розвитком спонтанної гіпервентиляції при наростанні  $\text{PaCO}_2$  та зниженні  $\text{PaO}_2/\text{SpO}_2$ . Ці ефекти відбуваються за рахунок пригнічення пропофолом холінергічної хемотрансдукції в каротидних тільцях [13]. В дозах, які використовують для ПС і при постійній інфузії пропофолу ці ефекти пропофолу виражені менше. При інфузії пропофолу зі швидкістю 100 мкг/кг/хв (6 мг/кг/год) спостерігалось зниження величини  $\text{DO}$  на 40 % та підвищення частоти дихання на 20 %, тобто помірна гіповентиляція [14]. Підвищення швидкості інфузії до 200 мкг/кг/хв призводило до подальшого помірного зниження  $\text{DO}$  при незмінній ЧД, що підтверджує пригнічення гіперкапнічного респіраторного драйву.

Пропофолу властивий помірний бронходилаторний ефект. Пропофол практично не пригнічує гіпоксичну вазоконстрикцію в легневих артеріях.

**Вплив на серцево-судинну систему (ССС).** Пропофол може викликати дозозалежну депресію ССС переважно за рахунок як венодилатації так і артеріодилатації з розвитком артеріальної гіпотензії. Превалює ефект венодилатації зі зниженням тиску наповнення правого передсердя і це може бути обумовлено передусім зниженням активності симпатичної нервової системи [15]. Хоча при індукцію в анестезію пропофолом в дозі 2-2,5 мг/кг, спостерігають зниження АТ на 25-40 % це, як правило, не супроводжується клінічно значимим зниженням серцевого викиду [16]. Депресію міокарда пропофол викликає лише у високих дозах. Пропофол навіть в помірних дозах пригнічує баро-рефлекс від рецепторів з каротидного синусу та дуги аорти і пацієнти не реагують підвищенням ЧСС при зниженні АТ. Це можна вважати позитивним моментом у хворих із багатьма захворюваннями серця, що чутливі до тахікардії.

Пропофол одночасно знижує і перфузію міокарду, і потребу міокарда в кисні, зберігаючи сталим співвідношення забезпечення до потреби. При правильному виборі доз, клінічно значима артеріальна гіпотензія, яка призводить до ішемії внутрішніх органів при ПС виникає дуже рідко (переважно у осіб, що чутливі до препарату).

**Вплив на печінку.** При тривалій артеріальній гіпотензії, яку може викликати пропофол під час надмірно глибокої седатії, знижується печінковий кровоток. Це може бути причиною сповільнення печінкового метаболізму як самого пропофолу, так і інших медикаментів, в т.ч. засобів для седатії.

Пропофол є конкурентним інгібітором ферменту  $\text{CYP3A4}$  і пригнічує активність, що може уповільнювати метаболізм мідазоламу та подов-

жувати його період напіввиведення [17]. В свою чергу, мідазолам теж знижує швидкість метаболізму пропофолу печінкою, проте оскільки дози мідазоламу значно менші, то клінічне значення цього ефекту незначне. Завантаження пропофолом ферментів печінки, може подовжувати метаболізм й інших препаратів, наприклад, реміфентанілу.

**Вплив на нервово-м'язовий блок.** Пропофол, на відміну від інгаляційних анестетиків не підсилює нервово-м'язовий блок і не пригнічує моторні викликані потенціали.

**Синдром інфузії пропофолу** іноді виникає у ВІТ при тривалій інфузії пропофолу (зазвичай не менше 48 год) у високих дозах (не менше 4 мг/кг/год), але існують окремі клінічні випадки коли він зустрічається і при коротших термінах інфузії [18]. Він найчастіше проявляється гіпертригліцеридемією, рабдоміолізом (як скелетних м'язів, так і міокарду), збільшенням печінки і розвитком її жирової дистрофії, порушенням коагуляції, гіперкаліємією, лихоманкою і супроводжується високою летальністю. Хоча навіть при тривалій анестезії чи ПС, коли використовують високі дози пропофолу розгорнута картина синдрому інфузії пропофолу буває вкрай рідко. Разом з тим, при ПС іноді можуть виникати окремі його симптоми, пов'язані передусім з інфузією значних об'ємів ліпідного розчину.

**Високий рівень тригліцеридів,** пов'язаний з тривалою інфузією пропофолу у високих дозах може сприяти загостренню паркратиту, виникненню ацидозу і пов'язаних з ним аритмій. При тривалому застосуванні пропофолу у високих дозах і виникненні не зрозумілих метаболічних ускладнень доцільно лабораторно визначити рівень тригліцеридів.

**Вплив на апоптоз нейронів.** В дослідженнях на мишах та щурах було продемонстровано, що інфузія пропофолу у високих дозах супроводжується підвищенням концентрації маркерів апоптозу [19, 20]. Разом з тим, дози пропофолу, які викликали активацію апоптозу, 25 мг/кг [19] і понад 50 мг/кг [20] значно перевищують ті, що використовують в рутинній клінічній практиці, тому значення цих досліджень і практичні рекомендації, які з них можуть витікати поки що не встановлені. Негативні ефекти пропофолу можуть бути більш вираженими у плода і новонароджених, особливо недоношених, в яких мозок продовжує активно розвиватися [21]. У новонароджених та немовлят ПС проводиться вкрай рідко, але це може мати значення у вагітних, яким планується тривала ПС пропофолом [22].

**Інші ефекти.** Пропофол не впливає на адренкортикотропну систему, не спричиняє гістамінолібератії і не викликає злоякісної гіпертермії.

При тривалому введенні у високих дозах, ліпідна емульсія, в якій розчинний пропофол може викликати пригнічення активності тромбоцитів та пригнічення хемотаксису поліморфонуклеарних лейкоцитів. Крім того, ліпідна емульсія може бути середовищем для розмноження бактерій, тому після завершення ПС пропофол, що залишився слід неодмінно утилізувати.

**Пояснення пацієнту.** Окрім стандартних аспектів інформування пацієнта про хід процедур та аспекти ПС, а також отримання інформованої згоди на їх проведення в розмові з пацієнтом та його родичами варто зупинитися і на характеристичці основних препаратів для ПС. Особливо це стосується пропофолу та його використання за межами операційної. Оскільки деякі пацієнти все ще пам'ятають сумну історію нецільового застосування пропофолу у відомого американського співака кінця 20 ст. Майкла Джексона, то у багатьох з них пропофолу все асоціюється з цим прикрим летальним випадком. Для того, щоб з одного боку заспокоїти пацієнта, а з іншого поінформувати його про можливі ризики, про пропофол, як основний препарат для ПС слід згадати і надати пацієнту певну інформацію, межах його розуміння. В своїй практиці ми зазвичай розповідаємо, що препарат вже давно використовується для загальної анестезії (наркозу) але при ПС його дозування будуть суттєво меншими. Препарат може пригнічувати дихання, але в дозуваннях для ПС вірогідність цих порушень чи ускладнень значно нижча. Крім того, під час ПС буде проводитися відповідний моніторинг функції зовнішнього дихання і сатурації, а у разі необхідності буде проводитися оксигенотерапія. Препарат може пригнічувати функцію ССС, але в дозуваннях для ПС вірогідність цих порушень чи ускладнень значно нижча. Крім того, під час ПС проводиться моніторинг АТ та ЧСС, а при необхідності і ЕКГ і у разі виникнення порушень команда, що проводить ПС готова до проведення їх корекції. Тому використання пропофолу для ПС з необхідним моніторингом цілком безпечне.

#### Дозування пропофолу

Якщо для індукції в анестезію пропофолом перед інтубацією трахеї зазвичай використовують його болюсні дози близько 2 мг/кг у «середнього

дорослого», 3 мг/кг у дітей, то для ПС індукційна доза може бути суттєво меншою (приблизно в 2 рази), див. табл. 1. Крім того, при ПС темп введення пропофолу може бути повільнішим, ніж при анестезії. Для досягнення цільового рівня седативності слід проводити як болюс пропофолу так і його постійну інфузію.

У дорослих для досягнення втрати свідомості у половини осіб необхідно в середньому дозу 1 мг/кг. Ще раз наголошуємо, що на практиці дози варіюють в широких межах від 0,5 у літніх та ослаблених (ASA III) до 2 і навіть 3 мг/кг у молодих і здорових (ASA I-II) особливо у тих, хто зловживає алкоголем чи седативними/психотропними/наркотичними засобами. Для досягнення стану амнезії у здорових добровольців, яким не наносять болювих подразників часто достатньо застосування субгіпноотичних доз – 0,3 мг/кг болюсно (2,4 мл 1% розчину для людини середньої маси тіла – 80 кг) чи 2 мг/кг/год шляхом постійної інфузії (16 мл/год 1% р-ну на 80 кг) Для отримання протинудотного (антиеметичного) ефекту необхідна найнижча субгіпноотична доза – 0,1 мг/кг.

На практиці далеко не всі анестезіологи наважуються одномоментно ввести всю розраховану дозу для індукції в седативну, особливо поза межами операційної чи ВІТ, там умови для роздикування пацієнта неповноцінні. Більшість анестезіологів чи інших спеціалістів для попередження виникнення гіповентиляції та апное на індукцію у той чи інший спосіб титрують введення пропофолу до досягнення цільового рівня седативності. Титрація пропофолу може бути з будь-яким кроком його введення, але найбільш систематизованим виглядає крок 0,5 мг/кг (для тих, в кого передбачаються високі дози) або 0,25 мг/кг (для осіб, в кого передбачаються низькі дози) через кожні 30 с. Для зменшення кількості помилок іноді анестезіологи набирають пропофол в декілька шприців по 0,5 мг/кг і ними титрують седативну дозу. У такий спосіб легше підрахувати як загальну дозу, так і дозу на одиницю маси тіла.

Якщо індукцію в ПС можна зробити спокійно і без поспіху, то для зменшення викликаного болюсом пропофолу депресії дихання для індукції в ПС можна використовувати постійну інфузію пропофолу інфузоматом. Для того, щоб орієнтуватись в

**Таблиця 1.** Болюсні дози пропофолу для індукції в анестезію та седативну дозу для дітей та дорослих з різною масою тіла (м.т.).

Доза	Маса тіла	10 кг (1 р.)	20 кг (5 р.)	40 кг (10 р.)	60 кг (середня м.т. жін.)	80 кг (середня м.т. чол.)
3 мг/кг болюс		30 мг, 3 мл	60 мг, 6 мл	120 мг, 12 мл	*	*
2 мг/кг болюс		20 мг, 2 мл	40 мг, 4 мл	80 мг, 8 мл	120 мг, 12 мл	160 мг, 16 мл
1 мг/кг болюс		*	*	40 мг, 4 мл	40 мг, 4 мл	80 мг, 8 мл

\* Дози не наведено, оскільки вони виходять за клінічно значимих величин.

дозуваннях, бажано напрацювати стандартизовані підходи для вибору швидкості інфузії – її можна підбирати під масу пацієнта (мг/кг/год) або використовувати стандартну. У першому випадку швидкість інфузії можна встановлювати із розрахунку 10 мг/кг/год (на 80 кг – 80 мл/год 1% пропофолу) і тоді індукційна доза 1 мг/кг завжди буде введена на 6 хв. При виборі стандартної швидкості інфузії 60 мл/год, кожну хвилину буде введено 1 мл 1% пропофолу, а швидкість настання ефекту вже буде варіювати – наприклад, на 80 кг, доза 1 мг/кг буде введена за 8 хв. Ще раз наголошуємо, що обидва методи роблять індукцію в ПС повільнішою, але більш прогнозованою, і безпечною, ніж при болосному введенні пропофолу.

Для зменшення викликаного пропофолом депресії дихання у своїй практиці ми для індукції в ПС часто використовуємо пропофол після внутрішньовенної чи інтраназальної (частіше у дітей) премедикації дексмететомідом чи мідазоламом. Для короткої седатії дозу дексмететомідину чи мідазоламу ми вибираємо так, щоб доза пропофолу на індукцію була на третину меншою, а для тривалої седатії – на половину. Якщо вибрана доза дексмететомідину чи мідазоламу спрацювала ефективно, то додаткову індукцію пропофол можна проводити не болосно, а шляхом постійної інфузії, у спосіб, який описаний вище. Крім того, ми намагаємось якнайчастіше індукцію в седатію проводити під контролем BIS моніторингу.

**Підтримання седатії.** Для підтримання ПС чим далі, тим частіше використовують не болос, а постійну інфузію пропофолу, темп якої може варіювати в широких межах. Темп введення пропофолу прийнято розраховувати в мкг/кг/хв або в мг/кг/год. Оскільки протягом години темп введення пропофолу може змінюватися декілька разів, тому розрахунок в мкг/кг/хв точніший. Похвилинний розрахунок в мкг/кг/хв частіше використовують у дітей, оскільки дози пропофолу на кг маси тіла (м.т.) суттєво варіюють (у дітей молодшого віку вони вищі). Разом з тим, перерахунок з мкг/гк/хв в швидкість введення пропофолу на інфузоматі в мл/год вручну вкрай складний, тому на практиці простіше використовувати усереднену калькуляцію в мг/кг/год. Для перерахунку темпу введення з мкг/кг/хв в мг/кг/год треба число мкг пропофолу, що вводиться за хвилину помножити на 60 (хв в 1 год) і розділити на 1000 (мкг в 1 мг). Перерахунок з мг/кг/год в мкг/кг/хв здійснюється навпаки розділенням числа мг/кг/год на 60 та множенням на 1000. Для полегшення розуміння розберемо на прикладах з ключовими цифрами, що наводяться в літературних джерелах і представим їх в табл. 2.

Приклад 1: темп 100 мг/кг/хв (низький для седатії у дітей до 5 р., середня для дітей старшого

віку і висока для дорослих) множимо на 60 (хв і розділяємо на 1000 (мкг) і отримуємо 6 мг/кг/год. Тобто цифру в мг/кг/хв ми множимо на коефіцієнт 0,06.

Приклад 2. Для дітей до 5 р. досвідчені практичні лікарі часто вибирають темп інфузії 1 % пропофолу на шприцевому дозаторі 1 мл на кожні 10 кг маси тіла на год, що відповідає 10 мг/кг/год. Розділяємо 10 на 60 і множимо на 1000 і отримуємо темп 166,7 мкг/кг/хв, що може бути використано для реєстрації в медичній документації. Тобто цифру в мг/кг розділяємо на коефіцієнт 0,06.

Приклад 3. Для дорослих лікарі часто вибирають темп інфузії 1 % пропофолу на дозаторі 0,5 мл на кожні 10 кг маси тіла на год – 5 мг/кг/год. Розділяємо 5 на 0,06 і отримуємо темп 83,4 мкг/кг/хв.

Для підтримання середньо-глибокої седатії, з можливими рухами пацієнта на стимули середньої інтенсивності темп інфузії пропофолу у дорослих може бути 25-75 мкг/кг/хв (1,5-4,5 мг/кг/год або 12-36 мл/год на 80 кг), див. табл. 2. Для глибокої седатії пропофолом (без поєднання з іншими анестетиками) з мінімальними рухами пацієнта на стимули високої інтенсивності може знадобитись значно вищий піковий темп інфузії – 75-150 мкг/кг/хв (4,5-9 мг/кг/год або 36-72 мл/год на 80 кг).

Виходячи з того, що при ПС є цілий ряд факторів, що впливають на дозування, рекомендувати якісь конкретні середні дози чи темп введення пропофолу практично не можливо.

Фактори, які обумовлюють вибір підвищених доз чи темпу введення пропофолу:

- висока інвазивність процедури;
- болючість процедури чи висока ноцицептивна стимуляція при її виконанні;
  - неможливість адекватного знеболення процедури;
- толерантність до пропофолу (та інших в/венних анестетиків);
  - зловживання алкоголем чи природня толерантність до алкоголю (можливість вживати у великих дозах без сп'яніння);
  - регулярне вживання наркотичних чи психотропних засобів;
  - тривале вживання седативних засобів, трициклічних антидепресантів тощо;
  - висока функціональний стан пацієнта (заняття спортом, здатність переносити надмірні навантаження);
  - молодий вік;
- виражений стрес, психомоторне збудження, та інші причини, які унеможливають перенесення хворим виконання процедури з помірним рівнем пригнічення свідомості;
- виражений больовий синдром;

**Таблиця 2.** Темп інфузії 1% пропофолу в мг/хв, мг/год та мл/год для підтримки седативності для дітей та дорослих з різною масою тіла (м.т.) залежно від різних рекомендованих розрахункових доз в мг/кг/год та мкг/кг/хв.

Дози в мг/кг/год та мкг/кг/хв	Маса тіла (кг), вік	10 кг (1 р.)	20 кг (5 р.)	40 кг (10 р.)	60 кг (середня м.т. жін.)	80 кг (середня м.т. чол.)
12 мг/кг/год 200 мкг/кг/хв		2 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год	4,0 мг/хв 240 мг/год 24 мл/год	8,0 мг/хв 480 мг/год 48 мл/год	*	*
10 мг/кг/год 167 мкг/кг/хв		1,7 мг/хв 100 мг/год 10 мл/год	3,3 мг/хв 200 мг/год мл/год	6,7 мг/хв 400 мг/год 40 мл/год	10,0 мг/хв 600 мг/год 60 мл/год	13,3 мг/хв 800 мг/год 80 мл/год
9 мг/кг/год 150 мкг/кг/хв		1,5 мг/хв 90 мг/год 9 мл/год	3,0 мг/хв 180 мг/год 18 мл/год	6,0 мг/хв 360 мг/год 36 мл/год	9,0 мг/хв 540 мг/год 54 мл/год	12,0 мг/хв 720 мг/год 72 мл/год
6 мг/кг/год 100 мкг/кг/хв		1,0 мг/хв 60 мг/год 6 мл/год	2,0 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год	4,0 мг/хв 240 мг/год 24 мл/год	6,0 мг/хв 360 мг/год 36 мл/год	8,0 мг/хв 480 мг/год 48 мл/год
5 мг/кг/год 83 мкг/кг/хв		0,8 мг/хв 50 мг/год 5 мл/год	1,7 мг/хв 100 мг/год 10 мл/год	3,3 мг/хв 200 мг/год 20 мл/год	5,0 мг/хв 300 мг/год 30 мл/год	6,7 мг/хв 400 мг/год 40 мл/год
3 мг/кг/год 50 мкг/кг/хв		0,5 мг/хв 30 мг/год 3 мл/год	1,0 мг/хв 60 мг/год 6 мл/год	2,0 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год	3,0 мг/хв 180 мг/год 18 мл/год	4,0 мг/хв 240 мг/год 24 мл/год
1.5 мг/кг/год 25 мкг/кг/хв		*	*	1,0 мг/хв 60 мг/год 6 мл/год	1,5 мг/хв 90 мг/год 9 мл/год	2,0 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год

\* Дози не наведено, оскільки вони виходять за межі клінічно значимих величин.

Фактори, які обумовлюють вибір знижених доз пропофолу:

- низька інвазивність та болючість процедури;
- літній чи старечий вік, наприклад, у віці 80 років дози пропофолу як на індукцію, так і на седативність в середньому вдвічі нижчі, ніж у віці 20 р.;
- виражена слабкість та знижена толерантність до навантаження;
- дихальна недостатність чи хронічна гіпоксемія;
- схильність до депресії дихання (хронічні обструктивні захворювання легень, синдром Піквіка та ін.);
- серцево-судинна недостатність (серцева слабкість, вазодилатація);
- схильність до артеріальної гіпотензії (гіповолемія, та ін. порушень гемодинаміки);
- не толерантність до в/венних анестетиків;
  - не толерантність до алкоголю;
  - не толерантність до седативних засобів;
- пригнічення свідомості;

У виборі доз пропофолу можна використовувати наступні дані та показники:

- електроенцефалографічні індекси BIS чи Entropy, а також необроблену електроенцефалографію (для спеціалістів);
- показники частоти, глибини дихання та прохідності дихальних шляхів;

- дані пульсоксиметрії (SpO<sub>2</sub>) та капнографії (EtCO<sub>2</sub>);
- показники гемодинаміки (ЧСС, АТ, пульсовий індекс);
- інтенсивність спонтанних рухів пацієнта.

**Електроенцефалографія (ЕЕГ) та електроенцефалографічний індекс BIS.** При введенні середніх анестетичних доз спостерігається швидкий перехід від низькоамплітудних хвиль високої частоти – бета-хвиль (12-25 Гц) і гама-осциляцій (25-85 Гц), характерних для свідомості до високоамплітудних хвиль низької частоти, характерних для седативності та анестезії. Спочатку відбувається підвищення потужності (електричної інтенсивності) середньо-частотних альфа-хвиль (8-12 Гц), а потім, при поглибленні седативності, зростає потужність в спектрі повільних хвиль (до 1 Гц) та дельта-хвиль (1-4 Гц). На практиці дуже мало анестезіологів можуть візуально оцінити та повною мірою усвідомити характер вказаних змін на «сирій» ЕЕГ, тому вже понад 2 десятиліття як в клінічну практику впроваджено узагальнення ЕЕГ за допомогою підрахунку біспектрального індексу BIS та його аналогів.

Якщо після введення пропофолу BIS знижується від показника понад 95 од. (в свідомості) до 63, то в середньому половина пацієнтів здатні на вербальні команди, а половина – вже ні. При цьому середня концентрація пропофолу в крові складає 2,35 мкг/мл. Коли BIS знижується до 51, то вже 95% пацієнтів не відповідають на команди.



Амнезія після введення пропофолу виникає при значно нижчому рівні пригнічення свідомості – при BIS 77 од. 95% здорових добровольців не могли згадати що відбувалося навколо них в цей час [23]. Слід підкреслити, що при дії сильних больових подразників, які нерідко бувають під час ПС, пацієнт прокидається і пам'ятає ці події при значно нижчих показниках BIS ніж волонтери, яким больових подразників не наносять.

**Вплив на епілептичну активність і судоми.** Пропофол за рахунок стимуляції ГАМА рецепторів і часткової блокади NMDA рецепторів проявляє потужну антиепілептичну активність. Проте за рахунок антагонізму з гліциновими рецепторами, пропофол іноді може викликати судоми і на ЕЕГ виявляються характерні епілептиформні зміни [24]. Судоми рідко спостерігаються при використанні пропофолу, здебільшого під час індукції в седацію та виходу з неї.

**Використання у пацієнтів з ожирінням.** Для профілактики депресії дихання та ССС у пацієнтів з ожирінням дозу пропофолу розраховують не на реальну, а на ідеальну масу тіла. Разом з тим, у таких пацієнтів часто підвищений серцевий індекс і пропофол швидко перерозподіляється в тканини (особливо в жирову), що призводить до швидкого зниження його плазменної концентрації і схильності до пробудження. Тому у таких хворих важливо ретельно титрувати препарат до досягнення ефекту.

**Підтримання седації у дітей.** У дітей молодшого віку дозування пропофолу для підтримки седації на кг маси тіла приблизно вдвічі вищі і піковий темп інфузії іноді може досягати 200 мкг/кг/хв (12 мг/кг/год або 24 мл/год для 5 річної дитини з м.т. 20 кг). Вкотре наголошуємо, що дози у дітей можуть варіювати в широких межах і це залежить те тільки від віку, а і від інших факторів (див. нижче). Значно вищі дози, які використовують у дітей, пов'язані з двома провідними фізіологічними чинниками:

1. Так-званим дозис фактором, що дітей молодшого віку підвищує дозування практично всіх ліків на кг маси тіла.

2. Неможливістю дітей молодшого віку переносити багато процедур при помірному чи середньому рівні седації у зв'язку з розвитком психомоторного збудження, що обумовлює необхідність глибокої седації.

#### **Обмеження застосування пропофолу**

**Основними обмеженнями пропофолу** є відсутність аналгетичного ефекту та пов'язані з цим рухи пацієнта у відповідь на потужну ноцицептивну стимуляцію. Основними клінічно значимими побічними ефектами пропофолу під час застосування при ПС його високих доз можна вважати

порушення прохідності верхніх ДШ внаслідок дискоординації м'язів ротоглотки, депресію дихання та артеріальну гіпотензію. Зазначені побічні ефекти найчастіше відзначаються або при швидкій індукції в седацію болюсом, або при використанні болюсу пропофолу для зменшення інтенсивності рухів пацієнта. Іншим частим побічним ефектом застосування пропофолу є біль по ходу вени на етапі індукції в ПС. Під час тривалої інфузії пропофолу у високих дозах в умовах ВІТ вкрай рідко може виникати таке грізне ускладнення як синдром інфузії пропофолу, але під час ПС ризик його виникнення мінімальний.

**Пропофол не володіє ефектом знеболення чи зниження ноцицептивної стимуляції** і на виникнення болю хворі можуть досить інтенсивно рухати головою та кінцівками. Так, навіть в інструкції до пропофолу зазначено: «При застосуванні препарату Пропофол для седації під час хірургічних процедур у пацієнта можуть виникати мимовільні рухи. При проведенні процедур, які вимагають іммобілізації, дані рухи можуть становити небезпеку для хворого».

**Мимовільні рухи пацієнта** можуть заважати виконанню процедур, тому за відсутності адекватної аналгезії іншими методами седацію пропофолом нерідко прагнуть поглибити. Таке рішення далеко не завжди можна вважати обґрунтованим, оскільки при досягненні глибокої седації пропофолом може відбуватися депресія дихання та ССС. Крім того, викликана високими дозами пропофолу депресія дихального центру, а також втрата тону м'язів, що відповідають за підтримку прохідності верхніх дихальних шляхів супроводжується зниженням частоти та глибини дихання. В результаті цього при його застосуванні в дозах, що викликають глибоку седацію, у деяких хворих може розвиватися гіпоксемія та гіперкапнія, а в дозах, що викликають анестезію, гіпоксемія та гіперкапнія часто бувають клінічно значимими. На практиці часто можна спостерігати сценарій, коли у відповідь на мимовільні рухи пацієнта болюсно вводять 2-3 мл пропофолу (а іноді і більше), а через хвилину у пацієнта, що лежить на спині, виникає западіння нижньої щелепи та характерне хрипіння. Якщо ці симптоми були не розпізнані вчасно і прохідність ДШ не була відновлена, то ще через хвилину у нього вже спостерігається прогресивне та клінічно значиме зниження сатурації, яке потребує не тільки відновлення прохідності ДШ, але і підвищення  $\text{FiO}_2$ , а нерідко і роздихування хворого з допомогою мішка Амбу чи дихального апарату.

**Дозозалежна депресія серцево-судинного центру**, а також вазодилатація можуть призводи-

ти до зниження АТ аж до розвитку транзиторної ішемії мозку та інших органів. Клінічно значима ішемія виникає вкрай рідко.

**За умови адекватного моніторингу** дихальної та серцево-судинної функцій, та за вчасної корекції виявлених порушень глибока седація пропофолом і навіть анестезія можуть бути цілком безпечними, навіть на спонтанному диханні без проведення респіраторної підтримки (РП). Проблема часто полягає в тому, що ПС часто проводять поза межами операційної чи ВІТ, в неналежащим чином підготовлених приміщеннях. В умовах, де немає змоги забезпечити ефективний моніторинг дихальної та серцево-судинної функцій, важче здійснити і контроль порушень, що виникають під час введення високих доз пропофолу. Тому в не достатньо укомплектованих місцях для проведення пропофолових седацій ускладнення можуть виникати значно частіше. Це передусім стосується недоукомплектованих кабінетів комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, стоматології, гастро- та колоноскопії, вакуумрегуляції менструального циклу, а також травм пунктів, перев'язувальних тощо. Оснащення згаданих кабінетів дихальною апаратурою, засобами моніторингу, а також витратними матеріалами для контролю ДШ, засобами для проведення інфузії, як правило, значно поступається тому, що є в операційних. Тому існує нагальна потреба обмежувати дози пропофолу тими, що є безпечними відносно депресії дихання та ССС, а необхідного рівня седації досягати за рахунок комбінації з іншими седативними препаратами чи анестетиками. Серед препаратів, які меншою мірою, ніж пропофол викликають депресію дихання і є найбільш перспективними є мідазолам, кетамін та дексмететомідин. Ці препарати з успіхом можуть бути застосованими в поєднанні з пропофолом.

При введенні пропофолу іноді **виникають судомо-подібні скорочення м'язів** з частотою приблизно 1 скорочення на секунду. Причини цих судом і можливий зв'язок з окремими виробниками пропофолу поки що не відомі.

**Зловживання пропофолом в домашніх умовах.** Описані випадки зловживання пропофолом в домашніх умовах для отримання насолоди чи для індукції медикаментозного сну. Це вкрай небезпечно і супроводжується високою частотою ускладнень і окремими летальними випадками (яскравий приклад – Майкл Джексон). Оскільки викликаний пропофолом сон не фізіологічний – він не приносить відчуття відпочинку і висипання. Крім того, до пропофолу швидко виникає толерантність, що вимагає застосування все вищих і вищих доз препарату, що неодмінно підвищує ризики виникнення серйозних ускладнень.

## ВИКОРИСТАННЯ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ДЛЯ ПС

### Обґрунтування застосування дексмететомідину

Починаючи з 1970-х років дексмететомідин широко застосовувався у ветеринарії, де зарекомендував себе як ефективний і особливо безпечний препарат для седації під час різноманітних процедур, який не викликав депресії дихання. В 1999 р. він був вперше зареєстрований FDA в США для використання у людей, під торговою маркою Precedex для седації тривалістю до 24 год у ВІТ. Хоча з того часу FDA не затвердила інші покази для використання дексмететомідину, він вже понад півтора десятиліття як міцно увійшов в практику анестезіологів та спеціалістів з процедурної седації як у дорослих [25], так і у дітей [26].

Дексмететомідин активує  $\alpha_2$ -адренорецептори, тобто має інший механізм дії, ніж пропофол, барбітурати та бензодіазепіни, які активують ГАМК чи GABA рецептори, тому його седативні та анкісіолітичні ефекти можуть доповнювати ефекти пропофолу чи мідазоламу. Крім того, він володіє анальгетичними ефектами, що не пов'язані ані з опіоїдними рецепторами, ані з інгібіцією циклооксигенази, тому дексмететомідин може доповнювати анальгетичні ефекти фентанілу чи ненаркотичних анальгетиків.

### Фармакологічні властивості дексмететомідину

**Форма випуску.** Дексмететомідин випускається у вигляді 0,01% розчину у ампулах та флаконах по 2 мл (100 мкг в 1 мл, 200 мкг в ампулі чи флаконі).

**Хімічні та фізичні властивості.** Дексмететомідин, як і клонідин відноситься до імідазолів і має формулу  $C_{13}H_{16}N_2$ . Препарат добре розчинний у воді і сумісний з розчинами NaCl, глюкози, Рінгера лактату, манітолу. Дексмететомідин не сумісний із діазепамом, фенітоїном та пантопрозолем.

**Шляхи введення і біодоступність при інтраназальному введенні.** Дексмететомідин вводять в/венно, інтраназально та трансбукально. При інтраназальному введенні біодоступність препарату висока і перевершує цей показник для переважної більшості інших препаратів. Біодоступність вища при розпиленні препарату спеціальною насадкою на шприц (отомайзером) і нижча при крапельному введенні препарату в ніс та коливається в межах від 40 до 82 % [27, 28]. Якщо препарат розпилюється, то значна його частка абсорбується в кров зі слизової оболонки носової порожнини, проте частина попадає в порожнину черепа через канали нюхового нерву (n. olfactorius), що проходить через гратчасту пластинку решітчастої кістки. В той же час

лише незначна частина дексмететомідину проковтується і попадає в шлунок. Біодоступність цієї частки дексмететомідину значно нижча (близько 16 %), оскільки після всмоктування в кишківнику препарат проходить через печінку і там майже весь метаболізується (первинний печінковий метаболізм) [28]. У разі одномоментного болюсного введення дексмететомідину в ніс та частка, що всмоктується в носі, нижча, а та, що проковтується і метаболізується печінкою, вища.

**Фармакокінетика.** В плазмі крові дексмететомідин зв'язується з білком (переважно з альбуміном) на 94 %. У пацієнтів із вираженою гіпопротеїнемією (наприклад, при нирковій недостатності) збільшується відсоток дексмететомідину, що не зв'язаний з білком, що підсилює седативні ефекти препарату.

Препарат має нерівномірний розподіл між плазмою та тканинами і його перерозподіл в організмі більше відповідає двох-компонентній моделі, хоча деякі автори схилиються і до трьох-компонентної моделі. Рівноважний об'єм перерозподілу препарату (згідно інструкції) може коливатися в широких межах 1,16 – 2,16 л/кг, що, наприклад, у хворого з масою тіла 80 кг відповідає 93 та 173 л. Тому одна й та ж доза насичення, наприклад, 80 мкг у хворого 80 кг при рівноважному об'ємі перерозподілу 1,16 л/кг може давати плазменну концентрацію 0,86 пкг/л, а при 2,16 л/кг – 0,46 пкг/л. Фармакодинамічні дослідження теж продемонстрували певну варіабельність між плазменими концентраціями препарату та вираженістю його седативного ефекту. Так клінічно значимий седативний ефект з можливістю легкого пробудження проявлявся при плазмених концентраціях 0,2-0,3 пкг/л, тоді як для досягнення вкрай глибокої седатії без можливості пробудження необхідна була вже значно вища концентрація – 1,9 пкг/кг [29].

Період напіврозподілу препарату з плазми крові ( $t_{1/2\alpha}$ , при болюсному введенні) становить всього 6 хв, тоді як період напіввиведення препарату значно довший – в середньому 1,9-2,5 год. Період напіввиведення пов'язаний зі швидкістю метаболізму препарату і може подовжуватися у осіб літнього віку, з надмірною масою тіла, зниженим серцевим індексом, зниженою активністю печінки [30]. Дексмететомідин кон'югується печінкою з глюкуроновою кислотою, а також метаболізується із залученням цитохрому P450, зокрема його варіанту CYP2A6. Поліморфізм генів цитохромів лише помірно впливає на швидкість метаболізму препарату [31]. В незмінному вигляді з сечею та калом екскретується лише незначна частка дексмететомідину. Кліренс препарату коливається від 10 до 30 мл/кг/хв.

Контекстно-чутливий період напіввиведення дексмететомідину суттєво збільшується при подовженні його інфузії [32]. Так при 4-хвилинній

інфузії він складає всього 10 хв, тоді як при інфузії тривалістю 8 год – 250 хв.

**Механізм дії** полягає в переважній активації  $\alpha_2$ -адренорецепторів в стовбурі головного мозку (в блакитній плямі – locus Coeruleus) і тим самим викликає гіперполяризацію і зниження збудливості цих нейронів. Співвідношення активації  $\alpha_2$ -адренорецепторів до  $\alpha_1$  складає 1610:1, тоді як у клонідину воно 220:1, тобто дексмететомідин більш високо-селективний  $\alpha_2$ -агоніст. Симпатолітичні, седативні та аналгетичні ефекти препарату пов'язані переважно з активацією пресинаптичних  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів в locus Coeruleus. В периферичних судинах є невелика кількість постсинаптичних  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів, активація яких супроводжується вазоконстрикцією. Вазоконстрикторні ефекти  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів подібні до ефектів, які викликає активація  $\alpha_1$  адренорецепторів. Ці рецептори активно стимулюються адреналіном, норадреналіном та мезатоном (фенілефріном) та мінімально дексмететомідином. Оскільки кількість пресинаптичних  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів в головному та спинному мозку значно перевищує кількість периферичних постсинаптичних  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів, то при низьких концентраціях дексмететомідину в крові превалюють його гіпотензивні ефекти [33]. Разом з тим, центральний гіпотензивний ефект стимуляції дексмететомідином  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів має пік своєї інтенсивності і збільшення плазмової концентрації препарату не проявляється поглибленням артеріальної гіпотензії. При підвищенні доз навпаки починають все більше і більше стимулюватися периферичні постсинаптичні  $\alpha_1$  і  $\alpha_{2B}$  адренорецептори і їх вазоконстрикторний ефект наростає і на якомусь етапі перевищує центральні вазодилаторні ефекти стимуляції  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів. Тому при швидкому введенні препарату навіть в стандартній дозі насичення 1 мкг/кг іноді досягається та пікова концентрація дексмететомідину, при якій периферичні вазоконстрикторні ефекти препарату вже переважають над центральними вазодилаторними. У таких випадках підвищення АТ супроводжується компенсаторною брадикардією, хоча ці гемодинамічні зміни рідко бувають клінічно значимими.

Ефект дексмететомідину в попередженні післянаркозного делірію, а також інших когнітивних розладів після тривалої седатії може бути пов'язаний з попередженням надмірної стимуляції  $\alpha_5$ -підтипу А-типу рецептора гама-аміномасляної кислоти, передусім в нейронах гіпокампу [34].

Гіперполяризація нейронів блакитної плями призводить до прямої супресії деяких нервових шляхів, що активують кору та підкірку, а також до непрямого впливу – активації інгібіторних нейронів преоптичної ділянки і супресії ядер, що активують ретикулярну формацію. Саме з пригніченням активності ретикулярної формації пов'язаний ефект

анксиолізу і дрімоти (в малих дозах), в середніх дозах – седації, що нагадує природній сон (зокрема його фазу без швидкого руху очей – NREM). Деякі автори підсумовують ефект дексмететомідину як активацію сон-промотуючих шляхів [35, 36]. Подібність поверхневої седації дексмететомідином до природного сну зумовлює можливість пробудження пацієнта у відповідь на голосне звернення. При седації середнього ступеню пробудження можливе вже у відповідь на інтенсивну больову стимуляцію, з наступним голосним зверненням до пацієнта. При застосуванні дексмететомідину у високих дозах він викликає глибоку седацію на межі з анестезією і хворого певний час важко розбудити, проте функція зовнішнього дихання порушується мінімально. В умовах стаціонару високі дози дексмететомідину для ПС можуть викликати тривалий післяпроцедурний сон (до 4-8 год), але після пробудження пацієнти часто не відчувають сонливості та дискомфорту. В амбулаторній практиці саме залишкова сонливість є одним з незручних ефектів при застосуванні середніх та високих доз дексмететомідину.

**Аналгезія**, яку викликає дексмететомідин, передусім пов'язана з його центральними ефектами в стовбурі головного мозку та задніх рогах спинного мозку. Центральні механізми реалізуються через гальмування передачі нервових імпульсів в адренергічних синапсах за рахунок активації гальмівних нейронів і конкуренції з активаторними норадренергічними системами. Певну роль експерти відводять і периферичним механізмам – гіперполяризації тонких сенсорних С-волокон. Проте такі ефекти можуть проявлятися передусім при введенні дексмететомідину в периневральний простір, коли його застосовують в якості ад'юванту під час регіонарної анестезії [37].

Аналгетичний ефект дексмететомідину може зберігатися протягом 12-24 год після завершення ПС [38]. У багатьох пацієнтів через кілька годин після проведення високо-інвазивних чи больючих процедур під ПС із застосуванням дексмететомідину біль суттєво менший, ніж без застосування препарату. Крім того, у пацієнтів з хронічним болем після виконання больючих процедур часто виникають епізоди так-званого прориву гострого болю (break through pain). Застосування дексмететомідину під час ПС у таких пацієнтів зменшує кількість епізодів прориву гострого болю.

Серед клінічно важливих ефектів потрібно вказати на післяопераційний больовий комфорт (по ВАШ 0-1 бал) та відсутність прориву гострого болю у пацієнтів, які під час ПС отримували дексмететомідин.

**Ефекти на ЕЕГ.** Якщо в низьких дозах дексмететомідин викликає поверхневу седацію і вона нагадує сон без швидких рухів очних яблук (NREM), то в підвищених дозах седація вже глибока і на

ЕЕГ спостерігаються повільні дельта-осциляції, що нагадують загальну анестезію. Застосування дексмететомідину у вигляді моноседації може показувати хибно-низький BIS, що свідчить про глибшу анестезію, ніж насправді, бо інтенсивний больовий/ноцицептивний стимул може призводити до короткочасного пробудження.

При помірній седації як пропофол, так і дексмететомідин підвищують spindle power, але дексмететомідин знижує глобальну потужність альфа/бета/гама хвиль в той час як пропофол знижує потужність альфа хвиль в потиличній ділянці, але підвищує глобальну потужність альфа/бета/гама хвиль. Під час глибокої седації дексмететомідин асоціюється з підвищенням потужності spindle power в фронтально-центральній ділянці і знижує глобальну потужність альфа/бета/гама хвиль.

Дексмететомідин, як при середній так і глибокій седації, відмінно від пропофолу, впливає на електроенцефалографічні показники (патерни) і на інтегральний показник біспектрального індексу потужності електричних хвиль мозку. Тому при одній і тій самій глибині седації дексмететомідином та пропофолом показники глибини седації на BIS-моніторі можуть суттєво відрізнитися. Виходячи з цього, застосування BIS-моніторингу не набуло широкого розповсюдження при моноседації дексмететомідином. В той же час BIS-моніторинг може успішно застосовуватися при сумісному використанні дексмететомідину з пропофолом [39].

Дексмететомідин практично не впливає на сенсорні та моторні викликані потенціали, тому може використовуватися під час процедур нейромоніторингу. Препарат суттєво не впливає на епілептичну готовність мозку, тому його можна застосовувати при картуванні судомної активності перед проведенням хірургічного втручання на епілептогенній ділянці мозку [40].

**Ефекти на ССС.** В експериментальному дослідженні на щурах було продемонстровано, що дексмететомідин в дозі 5 мкг/кг призводив до помірного зниження АТ (16 мм рт. ст.), в той час як дуже високі його дози (50 мкг/кг) супроводжувались значним підвищенням АТ (45 мм рт. ст.). [41].

У людей в низьких та середніх дозах дексмететомідин знижує ЧСС та АТ. У високих дозах вплив на АТ може бути варіабельним – за рахунок стимуляції периферичних  $\alpha_1$ - і  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів судинозвужувальні ефекти можуть бути клінічно значимими. При швидкому введенні дексмететомідину у повній дозі для насичення периферичні судиннозвужувальні  $\alpha_1$  ефекти можуть перевищувати центральні судиннорозширювальні  $\alpha_2$  ефекти, що призводило до транзитного підвищення АТ. У таких випадках ефект зниження ЧСС найбільш виражений, і брадикардія може здаватися загрозовою. Разом з тим, брадикардія рідко буває клінічно значимою і такою, що супроводжується арит-

міями і, тим більше, епізодами синкопе чи зупинки серця, тому вона не потребує введення атропіну. Вже через кілька хвилин після швидкого введення дексмететомідину, його концентрація в крові суттєво зменшується за рахунок перерозподілу між компартементами і периферичні вазоконстрикторні реакції припиняються. Крім того, центральні ефекти дексмететомідину проявляються в зниженні концентрації в крові катехоламінів. При цьому АТ поступово знижується, а ЧСС може залишатися зниженою, або поволі підвищується. Введення атропіну необхідне у лише тих випадках, коли брадикардія поєднується з клінічно значимим зниженням АТ, тобто таким, що супроводжується зниженням перфузії мозку, серця, органів черевної порожнини.

Таким чином, для попередження неочікуваної гіпертензивної чи нормотензивної реакції на дексмететомідин під час ПС навантажувальну дозу дексмететомідину необхідно використовувати меншу за 1 мкг/кг, або її вводити не швидше, ніж за 10 хв. Якщо ж дексмететомідин для індукції поєднується з пропофолом, то початкова гіпертензивна реакція спостерігається вкрай рідко.

Проведення під час пропофол-дексмететомідинової анестезії трансезофагальної ехокардіографії продемонструвало тенденцію до тривалого зниження АТ зі збереженням як систолічної, так і діастолічної функції міокарду навіть під час епізодів клінічно значимої артеріальної гіпотензії [42]. Разом з тим, при поєднанні дексмететомідину з іншими анестетиками (пропофолом, мідазоламом), або комбінації з опіоїдними анальгетиками гіпотензивні ефекти дексмететомідину можуть потенціюватися. При цьому епізоди клінічно значимої гіпотензії можуть бути досить тривалими і потребувати корекції. Особливу увагу слід приділяти впливу комбінації декількох препаратів з гіпотензивним ефектом у літніх людей. У них необхідно проводити ретельний моніторинг АТ (зі скороченням інтервалу між вимірюваннями), ЧСС, а також амплітуди плетизмограми (пульсової хвилі), а при можливості, ще й ЕКГ.

Найчастіше зустрічається артеріальна гіпотензія та брадикардія, а також сухість у роті. Рідше буває короткотривала артеріальна гіпертензія [43]. Брадикардія обумовлена симпатолізмом, а також парасимпатичною активацією у відповідь на барорефлекс, пов'язаний з вазоконстрикцією.

**Ефекти на мозковий кровоток і споживання кисню.** В дозах, що призводять до зниження АТ, дексмететомідин знижує і об'ємну швидкість мозкового кровотоку. Поряд з цим на аналогічну величину знижується і інтенсивність метаболізму мозку, тому показник екстракції кисню мозком із крові ( $Sv_jO_2$  – сатурація у внутрішній яремній вені) залишається сталим [44]. Це свідчить про

безпечність артеріальної гіпотензії у відношенні розвитку ішемії мозку у осіб без вихідних порушень мозкового кровообігу.

**Ефекти на дихальну систему.** В нещодавно проведених експериментальних дослідженнях на щурах продемонстровано, що навіть високі дози дексмететомідину (5 мкг/кг) призводили лише до помірнього зниження частоти дихання, і пропорційного збільшення дихального об'єму за незмінних величин  $PaCO_2$  та незначного зниження  $PaO_2$ . Лише у дуже високих дозах (50 мкг/кг) дексмететомідин клінічно значимо знижував частоту дихання і зростання дихального об'єму не повною мірою компенсувало цей ефект [45]. В результаті підвищення  $PaCO_2$  було помірним (8 мм рт. ст.) і у жодній експериментальній тварини не досягало загрозливого рівня, так і зниження  $PaO_2$  теж не досягало рівня межі гіпоксемії.

У людей дексмететомідин ні в малих, ні в середніх, ні навіть у високих дозах практично не знижує рівень насичення киснем артеріальної крові і рН крові. При застосуванні високих доз препарату спостерігаються помірно зниження частоти та глибини дихання, але до певної міри залишається збереженою відповідь дихального центру на концентрацію вуглекислоти ( $PaCO_2$ ) [46, 47]. Тому у разі виникнення помірної гіперкапнії спостерігається ефект пробудження, який характерний для природного сну людини. З іншого боку, при поєднанні з іншими анестетиками дексмететомідин може потенціювати їх седативні ефекти, а також ефекти пригнічення респіраторного драйву [48]. Особливу увагу слід приділяти впливу комбінації декількох анестетиків у літніх осіб з фокусом на посиленій моніторингу функції зовнішнього дихання.

Препарат не має й інших клінічно значимих ефектів на дихальну систему.

**Сухість у ротовій порожнині.** Переважна більшість пацієнтів, у яких для проведення ПС дексмететомідин використовують у сумарній дозі не менше 1 мкг/кг, після пробудження відмічають сухість у роті. З одного боку, це відчуття радше не приємне, але з іншого, воно свідчить про зниження саливації. Цей ефект може бути корисним зокрема при проведенні ПС в стоматології, при проведенні фаринго- та бронхоскопії, а також інтубації трахеї у свідомості [49]. Крім того, зниження виділення слини може зменшувати ризики подразнення нею рефлекторних зон гортані у пацієнтів, яким проводять тривалі процедури в положенні на спині. У певної категорії пацієнтів зниження дексмететомідином саливації дозволяє уникнути необхідності введення їм атропіну. Це може бути актуально передусім для пацієнтів, яким вводять кетамін.

**Ефекти на сечовидільну систему.** Метааналіз використання дексмететомідину у хірургічних хворих демонструє його нефропротективні ефекти

[50]. Навіть у разі виникнення тривалої артеріальної гіпотензії несприятливі ниркові ефекти виникали рідше, коли ця гіпотензія була пов'язана із застосуванням дексмететомідину, ніж коли вона була викликана іншими причинами.

**Ефекти на температуру тіла і м'язове тремтіння.** При тривалій інфузії дексмететомідин може помірно підвищувати температуру тіла, хоча клінічне значення цього ефекту не до кінця зрозуміле. Механізм цього ефекту теж остаточно не досліджений, але, можливо, це пов'язано з розширенням периферичних судин, що підвищує температуру шкіри. З іншого боку, дексмететомідин попереджує розвиток м'язового тремтіння.

#### **Потенціювання ефектів інших анестетиків.**

За рахунок застосування дексмететомідину може бути досягнуто зменшення доз пропофолу та наркотичних анальгетиків при тривалих операціях та зменшення частоти виникнення їх побічних ефектів. В подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано, що введення дексмететомідину в низьких дозах дозволяє покращити якість сну в післяопераційному періоді [51] та зменшити частоту виникнення делірію протягом тижня після некардіальних операцій [52].

**Пояснення пацієнту.** Якщо при ПС в якості доповнення до пропофолу використовують дексмететомідин, то в розмові з пацієнтом та його родичами (особливо, коли пацієнт – дитина) доцільно зупинитися на характеристиці цього препарату для ПС. Для того, щоб заспокоїти пацієнта, ми наголошуємо, що за допомогою цього нового, але вже добре дослідженого за кордоном препарату вдається суттєво знизити дози більш сильного анестетика пропофолу і це дозволяє при проведенні ПС не так глибоко пригнічувати свідомість, як при наркозі. Крім того, ми пояснюємо пацієнту/родичам той факт, що дексмететомідин значно менше, ніж пропофол пригнічує дихання і це підвищує безпеку проведення ПС. Нарешті, садація дексмететомідином більше, ніж іншими препаратами нагадує природній сон, тому вірогідність післяопераційних порушень пам'яті та інших психоемоційних розладів (когнітивних дисфункцій) при використанні цього препарату нижча. До того ж у разі прокидання у пацієнта зберігається спокій (анксиолітичний ефект) та певний рівень знеболення, тому якщо пацієнт і буде відчувати біль, то цей біль ніби не його і ніби не турбує. Тобто, навіть у разі прокидання біль сприймається по-іншому, легше, ніж без застосування цього новітнього препарату. Але окрім згаданих позитивних властивостей є і помірні негативні – певна сонливість. Проте ця сонливість межує з гарним знеболенням і тривалою відсутністю післяопераційного больового стресу. Те, що трапляються випадки, коли препарат може пригнічувати функцію ССС, не повинно сильно

турбувати пацієнта, оскільки вибрані дозування цілком безпечні. Крім того, під час ПС проводиться моніторинг АТ та ЧСС, а при необхідності і ЕКГ і у разі виникнення порушень команда, що проводить ПС, готова до проведення їх корекції.

Якщо дитина мала і боїться пункції вени або навіть місця де проводять пункцію чи саму ПС, то батькам можна запропонувати метод інтраназального введення дексмететомідину і пояснити його особливості. Більше того, якщо розраховану і набрану дозу батьки самі закапають в ніс дитини, то це спричиняє дитині менший стрес. Іноді проведення венепункції бояться і дорослі, тому їм теж може бути запропонована інтраназальна премедикація після відповідних пояснень.

Наведене вище пояснення у більшості випадків заспокоює пацієнта та його родичів і вони без вагомих сумнівів надають усну інформовану згоду на проведення ПС навіть з урахуванням можливих відхилень та ускладнень, а також закріплюють інформовану згоду підписом відповідної форми.

#### **Дексмететомідин для премедикації**

Якщо в кінці 20 ст. більшість анестезіологів премедикацію вважали невід'ємною частиною ефективного знеболення, то на сьогодні її застосовують значно рідше. Перед проведенням ПС у дорослих премедикація доцільна у випадках надмірного нервування пацієнта або наявності у нього/неї надмірного болю. У дітей, які бояться не тільки виконання самих процедур, а навіть самого перебування в медичному закладі чи операційній, чи стоматологічному кабінеті покази до премедикації значно ширші.

Дексмететомідин в дозі 0,3-0,5 мкг/кг можна вважати одним з оптимальних препаратів для премедикації (поряд із мідазоламом) і його можна вводити за 5-15 хв до входу пацієнта в стоматологічний кабінет, маніпуляційну, операційну чи інше місце виконання процедур. Разом з тим, постановка венозного доступу поза межами місця виконання процедур може бути проблематичною. Особливо це стосується дітей. Тому спочатку в педіатричній практиці, а згодом і у дорослих в клінічну практику почав впроваджуватися метод інтраназального розпилення (небулізації) або крапельного введення дексмететомідину. З часом накопичується все більше даних про ефективність та безпечність інтраназального застосування дексмететомідину в дозі близько 1 мкг/кг у дорослих і, особливо, у дітей (2-4 мкг/кг) [53]. Ефект премедикації від такого введення настає в середньому через 10-20 хв, а його пік – ч/з 30-45 хв. Усвідомлення цієї затримки початку садації і раннє застосування препарату в якості премедикації допомагає підвищити його ефективність для знеболення і зняття стресу на пункцію вени [54]. Біодоступність дексмететомі-

дину при інтраназальному введенні коливається в межах від 40 до 82 % [28, 55].

#### Індукція в седацію

**Дозування дексмететомідину для індукції в ПС.** В інструкції до препарату зазначається доза для індукції у тривалу седацію 1 мкг/кг і це стосується передусім використання дексмететомідину як самостійного засобу переважно у ВІТ. Для проведення коротко- чи середньо-тривалої ПС в комбінації з пропофолом доза для індукції може бути суттєво зменшена. Навіть при тривалій ПС дозу для індукції доцільно зменшити у потенційно гемодинамічно не стабільних пацієнтів і тих, хто має клінічно значимі порушення функції ССС, а також літніх людей (віком понад 65 р.).

**Швидкість введення в седацію.** В інструкції до препарату Precedex 1999 р. зазначається доза для індукції в седацію 1 мкг/кг протягом 10 хв, що відповідає темпу введення 0,1 мкг/кг/хв. В цілому ряді досліджень для індукції в седацію використовували більші дози (на кг маси тіла), особливо у дітей. Так в одному з досліджень у дітей віком в середньому 3 р. навантажувальна доза була вищою, ніж звичайна – 1-2 мкг/кг і її вводили за 10 хв. [56]. В іншому дослідженні у дітей віком в середньому 3,8 р. навантажувальна доза варіювала ще в ширших межах – 1-6 мкг/кг, але її теж вводили за 10 хв [57]. В цих і декількох інших дослідженнях, де темп введення навантажувальної дози був суттєво вищий, ніж це зазначено в інструкції, більшість побічних ефектів від швидкої інфузії було пов'язано з початковим підвищенням АТ, а не з його зниженням. Деякі автори вважають, що обмеження темпу введення навантажувальної дози якраз і пов'язано з намаганням уникнути початкової парадоксальної гіпертензії. В подальшому, в інструкціях як до оригінального, так і до генеричних препаратів дозу 1 мкг/кг вже було рекомендовано вводити за 20 хв (темп введення 0,05 мкг/кг/хв). Слід також підкреслити, що препарат був розроблений переважно для використання у ВІТ, де значна кількість пацієнтів має нестабільну гемодинаміку (або потенційно нестабільну). Тому для запобігання небажаних гемодинамічних порушень – як початкової артеріальної гіпертензії, так і наступної гіпотензії в інструкції і був рекомендований знижений темп індукції в седацію (10 хв) або суттєво знижений (20 хв). Оскільки ПС найчастіше виконують в плановому порядку у гемодинамічно стабільних пацієнтів, без значимих порушень функції ССС, то перестороги можуть бути зайвими. Більше того, доза препарату для ПС часто менша, ніж 1 мкг/кг, а процедура може бути болючою, тому на момент початку процедури часто очікується не гіподинамічна відповідь ССС з артеріальною гіпотензією, а гіпердинамічна з артеріальною гіпертензією. Крім того, на початку ПС, як правило, існує поспіх і

брак часу, що пов'язано з необхідністю введення декількох медикаментозних препаратів та необхідністю проведення декількох маніпуляцій (налагодження моніторингу, інгаляції кисню, вкладення пацієнта в специфічне положення та ін.). Виражений дефіцит часу на початку ПС робить 10-ти, а тим більше 20-хвилинну індукцію в седацію дексмететомідином утрудненою, або неможливою. Саме небажання лікарів затягувати початок ПС на 10 хв для введення індукційної дози дексмететомідину і є однією з ключових причин все ще низької розповсюженості його використання для ПС. Все це диктує необхідність скорочення тривалості індукції в седацію (принаймні у гемодинамічно-стабільних пацієнтів) і ми на цьому детально зупинимось нижче. Разом з тим, у гемодинамічно не стабільних пацієнтів і тих, хто має клінічно значимі порушення функції ССС, а також літніх людей (віком понад 65 р.) пришвидшення темпу введення седацію не рекомендується.

**Застосування дексмететомідину у дітей.** Докази ефективності та безпечності використання дексмететомідину в інтенсивній терапії, анестезіології, а також для ПС у дітей були отримані в цілому ряді якісно проведених контрольованих досліджень [53, 58, 59, 60]. Зокрема, ще десятиліття тому метааналізи використання дексмететомідину в анестезіологічній практиці у дітей включали близько 20 досліджень [61].

Кліренс препарату у дітей від 2 міс до 6 р. швидший, ніж у дорослих [62, 63].

Гемодинамічні ефекти після застосування дексмететомідину при ПС виникають рідше, ніж у дорослих. В межах дитячої популяції, у дітей старшого віку гемодинамічні розлади зустрічаються порівняно частіше, ніж у молодшого. Безпечність використання дексмететомідину у дітей доводять дослідження, в яких застосовували дозування препарату, що значно перевищують ті, які використовували у дорослих – до 6 мкг/кг протягом 10 хв [63].

Використання дексмететомідину у дітей дозволяє зменшити частоту виникнення психомоторного збудження при виході з анестезії та тривалої седації [61].

#### Практичні аспекти індукції в седацію та її підтримання

**Узагальнення вибору доз дексмететомідину для ПС.** На початку наводимо приклад вибору доз дексмететомідину залежно від тривалості ПС:

- При дуже коротких (до 10 хв) ПС застосування дексмететомідину не обґрунтоване.
- При коротких (до 30 хв) ПС застосування дексмететомідину може бути обґрунтованим у випадках коли є технічні складнощі з проведенням інфузії пропофолу (наприклад, в умовах МРТ) або існує необхідність поверхневої

седації для збереження контакту з пацієнтом. У таких випадках глибина седації за рахунок дексмететомідину повинна бути помірною і навантажувальна доза може складати половину від стандартної (наприклад 0,3-0,5 мкг/кг в/венно). У разі необхідності проведення глибокої седації – цього ліпше досягати за рахунок інфузії пропофолу. У такому разі, для пришвидшення прокидання доцільно, щоб пропофол забезпечував приблизно 70-80 % седативного ефекту. Тобто доза пропофолу може бути зниженою лише на 20-30 %.

- При ПС середньої тривалості (до 60 хв) підходи до застосування дексмететомідину схожі з попередніми, але дозу можна збільшити – 0,5-0,7 мкг/кг в/венно. При цьому седація дексмететомідином може бути глибшою, але через годину седації пацієнт може вже метаболізувати цю дозу і в кінці прокинутися із середнім рівнем сонливості. За необхідності глибокої седації її доцільно проводити пропофолом, але він на початку вже буде забезпечувати приблизно 60-70 % седативного ефекту, а в кінці ті самі – 70-90%. Тобто доза пропофолу може бути зниженою більш суттєво.
- При тривалій ПС (до 120 хв) навантажувальну дозу можна збільшити до стандартної – 0,7-1 мкг/кг в/венно. При цьому седація дексмететомідином може бути ще глибшою, але через 2 год седації пацієнт теж може метаболізувати цю дозу і в кінці прокинутися із помірним чи середнім рівнем сонливості. За необхідності глибокої седації її, як і в попередніх випадках доцільно проводити пропофолом, але він на початку вже буде забезпечувати лише приблизно 50 % седативного ефекту, а в кінці ті ж самі – 70-90%. Тобто доза пропофолу може бути зниженою ще більше.
- При довготривалих ПС (понад 120 хв) вже доцільно не тільки вводити навантажувальну дозу пропофолу, але після неї і проводити постійну інфузію.

**Спосіб розведення дексмететомідину.** Зазвичай ампулу (чи флакон) з препаратом, що містить 200 мкг розводять 0,9% розчином NaCl до 50 мл в шприці для інфузії з допомогою шприцевого насоса (інфузомату, перфузора). При цьому в 1 мл розчину міститься 4 мкг дексмететомідину. Якщо індукцію в глибоку седацію проводять лише дексмететомідином, то на середню масу тіла 80 кг за 20 хв необхідно ввести 80 мкг, тобто 20 мл. Відповідно швидкість введення на шприцевому насосі протягом цих 20 хв. слід обрати 60 мл/год. Якщо ж існує нагальна необхідність введення в седацію провести ще швидше – за 10 хв, то протягом цього часу швидкість інфузії (за умови концентрації роз-

чину 4 мкг/мл) слід підтримувати вже на рівні 120 мл/год. Після індукції темп введення препарату необхідно суттєво зменшити, або взагалі зупинити інфузію.

Разом з тим, індукцію в седацію самим дексмететомідином проводять рідко, а його комбінують з іншими препаратами (найчастіше з пропофолом) тому за ті ж 10 чи 20 хв треба ввести значно менше дексмететомідину, наприклад 0,5 мкг/кг.

**За відсутності шприцевого насоса** дексмететомідин можна розводити у 100, 200, 400 чи 500 мл флаконах з 0,9 % розчином NaCl чи 5 % глюкози. При розведенні 200 мкг в 200 мл 0,9% розчину NaCl в кожному мл буде 1 мкг препарату, що є зручним для підрахунку доз для індукції та підтримки седації. Таким чином, коли індукцію в глибоку седацію проводять лише дексмететомідином, то у пацієнта масою 80 кг за 20 хв необхідно ввести 80 мл такого розчину. Тобто швидкість введення у перші 20 хв буде 4 мл/хв чи 240 мл/год.

У разі, коли немає пристрою, який точно дозує швидкість введення розчину, то цю швидкість розраховують за кількістю крапель на хвилину із розрахунку 20 крапель в 1 мл водного розчину. В результаті, 20-хв індукція зі швидкістю інфузії 4 мл/хв відповідає 80 краплям/хв. Виходячи з важкості точного розрахунку темпу інфузії по кількості крапель на хвилину для точного дозування ми рекомендуємо використовувати спеціальні електронні інфузійні пристрої (одним з перших з таких приладів був, Infusomat fmS). За відсутності електронного дозатора швидкості інфузії можна механічні (одним з найбільш розповсюджених був Exadrop). При швидкій індукції – 1 мкг/кг за 10 хв швидкість введення повинна бути вдвічі більшою – 8 мл/хв, 160 крапель/хв, 480 мл/год. Але при цьому слід ретельно відслідковувати, щоб така швидкість введення тривала не більше 10 хв, щоб не ввести занадто високу дозу препарату, яка може призводити до більш виражених гемодинамічних ефектів – гіпотензії та брадикардії.

Для попередження ненавмисного введення більшої дози дексмететомідину за короткий час іноді дозу для насичення та індукції в седацію (наприклад, 80 мкг) вводять в флакон з 0,9% розчину NaCl меншого об'єму – 100 мл. Нагадаємо, що стандартний план насичення на тривалу ПС – 20 хв (темп введення 4 мкг/хв або 0,05 мкг/кг/хв), а швидкий – 10 хв (темп введення 8 мкг/хв або 0,1 мкг/кг/хв). При цьому анестезіолог та анестезист(ка) знають, що навіть якщо цей флакон «відкапає» швидше, ніж заплановано (у зв'язку із зайнятістю та фокусом на інші важливі моменти під час початку проведення седації), то вірогідність виникнення у пацієнта значних гемодинамічних чи інших проблем не висока.

**Дози при поєднанні з пропофолом.** Як ми вже підкресливали, для більшості ПС дексмететомідин застосовують як фоновий препарат для седації



в поєднанні з пропофолом та ін., тому повну навантажувальну дозу застосовувати не завжди доцільно. Навіть на тривалу ПС в більшості випадків для індукції достатньо половинної дози дексмететомідину – 0,5 мкг/кг. Якщо ж ПС середньо-тривала, то для досягнення анкіолітичного ефекту і зменшення болю по ходу вени на індукцію пропофолом цілком достатньо дози 0,3-0,4 мкг/кг. Дози 0,5-1 мкг/кг доцільно застосовувати у випадках, коли від дексмететомідину очікується аналгетичний ефект, якого складно досягнути іншими препаратами чи методами місцевої/регіонарної анестезії.

У разі вибору для насичення половинної дози дексмететомідину – 0,5 мкг/кг (наприклад, 40 мкг для 80 кг) її введення може бути безпечно виконано за 5 хв (темپ введення 8 мкг/хв, або 0,1 мкг/кг/хв) і навіть швидше. Звісно, що найбільш оптимальним шляхом є використання шприцевого насосу зі стандартним розведенням дексмететомідину 4 мкг/мл і швидкістю введення 120 мл/год протягом 5 хв. Прийнятним є і застосування електронного чи механічного дозатору швидкості крапельного введення, проте такі дозатори все ще мало розповсюджені в Україні.

**Болюсне введення зменшеної дози для індукції.** Виходячи з незручностей визначення дози препарату, що вводиться крапельно без дозатора, деякі лікарі практикують помірні дози дексмететомідину (наприклад, 0,5 мкг/кг, що відповідає 40 мкг для 80 кг) вводити шприцом в розведенні на 20 мл 0,9 % розчину NaCl повільно болюсно. Тривалість такого введення відповідно до інструкції до препарату повинна становити не менше 5 хв. Разом з тим в клінічній практиці неодноразово виникали ситуації, коли дозу 0,5 мкг/кг вводили не за 5, а за 1-2 хв, а іноді і швидше і окрім брадикардії, інших, клінічно значимих симптомів чи ускладнень не виникало. Швидший темп введення доз від 0,3 до 1 мкг/кг іноді відбувався внаслідок неадекватної комунікації між анестезіологом та анестезисткою, яка з певних причин не усвідомлювала про необхідність введення дексмететомідину повільніше, ніж введення інших в/венних анестетиків чи наркотичних анальгетиків. Тобто таке введення можна було розцінити як помилково-швидке. Характерно, що значного зниження АТ при швидкому введенні дексмететомідину в якості єдиного седативного засобу теж не виникало. За нашим практичним досвідом, при поєднанні швидкого насичення дексмететомідином з пропофолом – артеріальна гіпотензія виникала частіше. Проте навіть у таких випадках вона вкрай рідко була клінічно значимою і такою, що вимагала проведення інфузії кристалоїдів в швидкому темпі чи застосування вазопресорів.

**Пікова седация на момент виконання процедури.** Ідеальною є ситуація, коли пік гіпотензивного ефекту дексмететомідину або його комбінації з пропофолом співпадає з піком больових чи но-

цицептивних стимулів та гіпертензивних гемодинамічних реакцій від проведення самої процедури. Тоді потилежноспрямовані гемодинамічні реакції урівноважують одна одну і артеріальний тиск залишається стабільним. У разі, коли насичення дексмететомідином та пропофолом проводиться повільніше, а вимірювання АТ якомога частіше, тоді бажане співпадіння у часі гіпотензивних ефектів анестетиків та гіпертензивних ефектів процедур може відбуватися частіше. Завжди доцільно, щоб хірург чи інший спеціаліст, який проводить процедури чітко знав про швидкість введення хворого в седацию, гемодинамічні та респіраторні ефекти анестетиків. Тоді його дії (по інтенсивності проведення процедур) можуть ліпше узгоджуватися з діями анестезіолога, і у таких випадках гемодинаміка і респіраторна функція пацієнта залишаються значно стабільнішими, а небажані рухи пацієнта зводяться до мінімуму.

Таким чином щодо насичення дексмететомідином можна зробити наступні висновки.

1. Чим повільніше іде насичення організму пацієнта дексмететомідином, тим менше виникає гемодинамічних реакцій і тим менше вони бувають клінічно значимими.

2. Чим частіше йде вимірювання АТ під час насичення анестетиками, тим більш передбачувано можна координувати зниження АТ внаслідок цього насичення з виконанням хірургом (чи іншим спеціалістом) процедур, що підвищують АТ внаслідок больових чи ноцицептивних стимуляцій.

3. В абсолютній більшості випадків навіть при виборі швидшої, ніж рекомендована в інструкції швидкості введення дексмететомідину, окрім брадикардії, інші клінічно значимі порушення функції дихання та ССС виникають вкрай рідко. Брадикардія є безпечною для пацієнта допоки АТ перебуває в прийнятних межах і не виникає клінічно значима артеріальна гіпотензія.

4. Чим більша частка ефекту седации досягається за рахунок дексмететомідину і чим менша за рахунок пропофолу, тим менша вірогідність виникнення на етапі індукції в седацию клінічно значимих ефектів порушення прохідності верхніх ДШ та депресії дихання.

**Дозування дексмететомідину для підтримки седации.** В амбулаторних умовах після введення навантажувальної дози дексмететомідину, підтримку седации за рахунок постійної інфузії препарату доцільно проводити лише під час процедур, тривалість яких перевищує годину, а то й дві. Для коротших процедур, де бажаним ефектом є швидке та повне пробудження хворого, цілком достатньо застосування індукційної дози дексмететомідину, та підтримка седации виключно з допомогою інфузії пропофолу.

В інструкціях до дексмететомідину початкову швидкість інфузії, що підтримує седацию, реко-

мендовано 0,6-0,7 мкг/кг/год, а потім, по досягненню ефекту, її зменшувати до 0,3 мкг/кг/год (0,05 мкг/кг/хв).

Виходячи із фармако-економічних аспектів, темп введення вибирають таким чином, щоб загальна доза препарату навіть на вкрай тривалій ПС (понад 6 год) не перевищувала 200 мкг (1 ампула). Іншим чинником у виборі доз для підтримки є необхідність пробудження хворого (при амбулаторній седатії), що диктує необхідність суттєвого обмеження дози в останні 1-2 год ПС.

## ВИСНОВКИ

1. Пропрофол залишається основним препаратом для проведення короткотривалих ПС, проте проведення ним моноседатії, що не достатньо глибока, може супроводжуватися рухами пацієнта, а поглиблення ним седатії може спричинити порушення функції зовнішнього дихання.

2. Для проведення тривалої ПС оптимальними часто є поєднання пропофолу з дексметомідіном, що дозволяє зменшити рухову активність пацієнта, суттєво знизити дози пропофолу і викликавану ним депресію дихання.

3. З урахуванням довшого початку дії дексметомідину цей препарат доцільно вводити першим, мінімум за 3-5 хв до проведення болочих маніпуляцій чи неприємних маніпуляцій; у гемодинамічно стабільних пацієнтів болосний спосіб введення дози до 1 мкг/кг протягом кількох хвилин є цілком безпечним та ефективним.

4. З урахуванням довшого періоду напіввиведення дексметомідину основну дозу препарату бажано вводити на початку середньотривалої ПС або в першій половині довготривалої ПС; для пришвидшення прокидання пацієнта після ПС припиняти введення дексметомідину бажано не пізніше, ніж за годину до її завершення.

5. У дітей молодшого та середнього віку, які мають страх чи виражений дискомфорт перед входом до місця проведення процедури чи погано переносять встановлення венозного доступу, безпечним та ефективним способом премедикації є інтраназальне введення дексметомідину.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest  
Етичне схвалення / Ethical approval  
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.  
Надійшла до редакції / Received: 02.12.2022  
Після доопрацювання / Revised: 15.12.2022  
Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022  
Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate

1. Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*. 2018; 128(3):437-479.
2. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, et al. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*. 2005;102(2):327-30.
3. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, et al. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1597-606.
4. Ruesch D, Neumann E, Wulf H, Forman SA. An allosteric coagonist model for propofol effects on  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$   $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors. *Anesthesiology*. 2012;116(1):47-55.
5. Miner JR, Burton JH. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Ann Emerg Med* 2007; 50:182.
6. Rigby-Jones AE, Sneyd JR. Propofol and children – what we know and what we do not know. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(3):247-54.
7. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87(6):1549-62.
8. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1358-70.
9. Jalota L, Kalira V, George E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d1110.
10. Irwin MG, Chung CKE, Ip KY, Wiles MD. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia* 2020; 75 Suppl 1:e90.
11. Dahan A, Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E. Influence of propofol on the control of breathing. *Adv Exp Med Biol*. 2003;523:81-92.
12. Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, et al. Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology*. 2003;98(2):312-22.
13. Jonsson MM, Lindahl SG, Eriksson LI. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. *Anesthesiology*. 2005;102(1):110-6.
14. Goodman NW, Black AM, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth*. 1987; 59(12):1497-503.
15. Zucker M, Kagan G, Adi N, et al. Changes in mean systemic filling pressure as an estimate of hemodynamic response to anesthesia induction using propofol. *BMC Anesthesiol*. 2022; 22:22(1):234.
16. de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, et al. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):784-9.
17. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, et al. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1597-606.
18. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf*. 2008;31(4):293-303.
19. Pesić V, Milanović D, Tanić N, et al. Potential mechanism of cell death in the developing rat brain induced by propofol anesthesia. *Int J Dev Neurosci*. 2009;27(3):279-87.
20. Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1712-4.
21. Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):98-102.
22. Malhotra A, Yosh E, Xiong M. Propofol's Effects on the Fetal Brain for Non-Obstetric Surgery. *Brain Sci*. 2017 Aug 18;7(8):107.
23. Glass PS, Bloom M, Kearsle L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):836-47.
24. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(7):998-1006.
25. Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):245-52.
26. Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(2):115-31.
27. Irola T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):825-31.
28. Yoo H, Irola T, Vilo S, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1197-207.
29. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-94.
30. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913.
31. Wang L, Wang S, Qi J, et al. Impact of CYP2A6 gene polymorphism on the pharmacokinetics of dexmedetomidine for premedication. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(9):917-922.
32. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth*. 2002;88(5):669-75.

33. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382–94.
34. Wang DS, Kaneshwaran K, Lei G, et al. Dexmedetomidine Prevents Excessive  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Function after Anesthesia. *Anesthesiology*. 2018;129(3):477–489.
35. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*. 2004;101(3):744–52.
36. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, et al., editors. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 854–9.
37. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):438–42.
38. Мінка Н.В., Кобеляцький Ю.Ю. Досвід використання дексмедетомідину в якості ад'юванту анестезіологічного забезпечення в офтальмохірургії. *Медицинські перспективи*. 2021. Т. 26, № 1. С. 128–135.
39. Xi C, Sun S, Pan C, et al. Different effects of propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram patterns: Wakefulness, moderate sedation, deep sedation and recovery. *PLoS One*. 2018; 13(6):e0199120. doi:10.1371/journal.pone.0199120.
40. Talke P, Stapelfeldt C, Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2007;19(3):195–9.
41. Kitajima Y, Hashizume NS, Saiki C, et al. Effect of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing adult rats. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262263. Published 2022 Jan 14. doi:10.1371/journal.pone.0262263.
42. Lee SH, Choi YS, Hong GR, Oh YJ. Echocardiographic evaluation of the effects of dexmedetomidine on cardiac function during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015;70:1052–9.
43. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893–913.
44. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology*. 2008;108(2):225–32.
45. Kitajima Y, Hashizume NS, Saiki C, et al. Effect of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing adult rats. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262263. Published 2022 Jan 14. doi:10.1371/journal.pone.0262263.
46. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I. crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1066–76.
47. Lodenius A, Ebberyd A, Ha'rdemark Cedborg A, et al. Sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers: a nonblinded, randomized crossover study. *Anesthesiology*. 2016;125:700–15.
48. Ho AM-H. Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2005;95:773–5.
49. Maroof M, Khan RM, Jain D, Ashraf M. Dexmedetomidine is a useful adjunct for awake intubation. *Can J Anaesth*. 2005;52(7):776–7.
50. Loomba RS, Villarreal EG, Dhargalkar J, et al. The effect of dexmedetomidine on renal function after surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(3):287–297.
51. Wu XH, Cui F, Zhang C, et al. Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: a pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2016;125:979–991.
52. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893–1902.
53. Yao Y, Sun Y, Lin J, et al. Intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam premedication to prevent emergence delirium in children undergoing strabismus surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Dec;37(12):1143–1149.
54. Li A, Yuen YM, Goulay-Dufay S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2018;120:960–968.
55. Iriola T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):825–31. Yoo H, 2015;71:1197–207.
56. Liu H-C, Lian Q-Q, Wu F-F, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine after short intravenous infusion in Chinese children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016.
57. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:1119–29.
58. Mason KP, Robinson F, Fontaine P, Prescilla R. Dexmedetomidine offers an option for safe and effective sedation for nuclear medicine imaging in children. *Radiology*. 2013;267:911–7.
59. Mekitarian Filho E, Robinson F, de Carvalho WB, et al. Intranasal dexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging. *J Pediatr*. 2015;166(1313–15):e1.
60. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:1119–29.
61. Ni J, Wei J, Yao Y, et al. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128450.
62. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, et al. Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2015;123:357–67.
63. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:1119–29.

PYLYPENKO M., MYKHAYLOV B.

## PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF PROPOFOL AND DEXMEDETOMIDINE DURING ELECTIVE PROCEDURAL SEDATIONS AND CHARACTERISTICS OF THEIR COMBINATION (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** In the previous publication, we outlined the general principles of procedural sedation (PS), the depth of suppression of consciousness and spontaneous motor activity, the minimum quantity of patients' pre-procedural examinations and the aspects of informed consent obtaining. The principles of vital signs monitoring, patients' immobilisation, and the detection and treatment of adverse events have been described. A key aspect of the PS is the readiness to ensure patency of the airways and oxygenation at least one level deeper than the existing level of the PS.

In this publication, attention is focused on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol and dexmedetomidine - the main drugs for elective PS and on the combination between them. In a future publication, we plan to characterize other key medications for PS, such as midazolam, ketamine, thiopental, and fentanyl.

Propofol is a short-track anaesthesia drug, and it was the most widely distributed in the 21st century because after its use patients quickly and fully regain consciousness. At the same time, to achieve the necessary deep level of sedation and prevent unintended movements of the patient, it is often required to use high doses of propofol that can cause clinically significant suppression of the patency of the upper respiratory airways, depth of breathing, and hemodynamic. Therefore, in this publication, we promote the implementation of multimodal sedation and analgesia with the use of moderate doses of several drugs, which allows a significant reduction in the dose of propofol and thus increase the safety of PS. Dexmedetomidine has both sedative and analgesic properties with a minimal effect on the patency of the upper airways and the depth of breathing, thus is the best drug to combine with propofol in PS.

In children, intranasal administration of dexmedetomidine and midazolam is an important alternative method of premedication, which provides a gentle entry into sedation and prevents the child's stress reactions to the placement of a venous catheter. Although the use of dexmedetomidine in children's practice is still "off-label" and outside the indications approved by the FDA in this publication we provide evidence to justify its safety and effectiveness of its usage in paediatrics PS.

**Keywords:** procedural sedation, propofol, dexmedetomidine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, induction in sedation, maintenance of sedation, analgesia, respiratory depression.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПИЛИПЕНКО М.М. – концепція статті написання статті, збір та обробка даних, пошук літератури, написання статті  
 МИХАЙЛОВ Б.В. – збір та обробка даних, пошук літератури, написання статті