

# Yoğun Bakımda Mekanik Ventilatör Desteğindeki Sepsisli Hastalarda Deksmetomidin Kullanımı Faydalı Mı?

## *Is Dexmedetomidine Use Beneficial for Septic Patients on Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit?*

Hayriye Cankar Dal

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

### **Cite this article as:**

Cankar Dal H. Yoğun Bakımda Mekanik Ventilatör Desteğindeki Sepsisli Hastalarda Deksmetomidin Kullanımı Faydalı Mı? *Yoğun Bakım Derg* 2017; 8: 57-8.

Deksmetomidin; sedatif, analjezik, anksiyolitik ve sempatolitik etkileri olan selektif  $\alpha$ -2 adrenoreseptör agonistidir. Yoğun bakımlarda, mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda sedasyon gereken durumlarda ve deliryumun tedavisinde giderek artan sıklıklarda kullanılmaktadır (1, 2). Sedatif etkilerinin yanı sıra  $\alpha$ -2 agonistik özelliği ile makrofaj fagositozu ve bakteriyel temizlemeyi güçlendirerek, sepsis geliştirilmiş hayvan modellerinde sonlanımı iyileştirmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda sepsiste inflamatuvar süreci baskılayarak sağladığı organ koruyucu etkileri ile de literatürde yer almıştır (3). Pandharipande ve ark. (4) tarafından yapılan, yayınlandığı dönemde çok ses getiren MENDS çalışmasının yayınlanan subgrup analizlerinde yoğun bakımlarda mekanik ventilatördeki sepsisli hastalarda sedasyon amaçlı deksmetomidin kullanımının, lorazepam ile kıyaslandığında mortaliteyi azalttığı ve iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Takibinde, literatürde yapılmış olan çalışmalarla; yoğun bakımdaki hastalarda benzodiazepinlere kıyasla deksmetomidin kullanımıyla; yoğun bakım yatış sürelerinin kısaldığı, mekanik ventilatörde kalış sürelerinin azaldığı ve deliryum tablosunda belirgin düzelmeye sağlandığı gösterilmiştir (5).

Mekanik ventilatör desteğindeki sepsisli yoğun bakım hastalarında deksmetomidin kullanımının sonlanımı iyileştireceği hipotezini değerlendirmek amaçlı, Kawazoe ve ark. (6) tarafından yapılmış olan bir çalışma yakın dönemde JAMA'da yayınlandı. Randomize kontrollü klinik çalışmada; mekanik ventilatördeki sepsisli hastalarda deksmetomidin kullanımının mortalite ve ventilatörsüz geçen gün sayısı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma Şubat 2013 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Japonya'da 8 yoğun bakım ünitesinin katılımıyla çok merkezli olarak yapılmıştır. Sepsis tanısı olan, en az 24 saattir mekanik ventilatör desteğinde izlenen, sedasyon ihtiyacı olan, 20 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak dekmedetomidin grubu ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Akut miyokard infarktüsü, ciddi kronik karaciğer yetmezliği, ciddi kalp yetmezliği, ilaç veya alkol bağımlılığı, ciddi kognitif disfonksiyonu olan hastalar, gebelik veya laktasyon dönemindeki hastalar ile dekmedetomidin aller-

jisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Deksmetomidin grubuna 100, kontrol grubuna 101 olmak üzere toplamda 201 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki grup komorbiditeler, infeksiyon odakları ve hastalık ciddiyet skorları açısından birbirine benzerdir. Deksmetomidin grubuna sedasyon amaçlı dekmedetomidin infüzyonu yapılmıştır, gereklilik halinde başka sedatif ajanlar da eklenebilmiştir. Kontrol grubunda midazolam, propofol ve analjezik ajanlar kullanılmıştır. Sedasyon derinliği Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası (RASS) ile değerlendirilmiştir. İyi kontrol edilmiş sedasyon, gün boyunca RASS skorunun -3 ile +1 arasında olması olarak tanımlanmıştır. 28 günlük mortalite ve ventilatörsüz geçen gün sayısı çalışmanın primer sonlanımı olarak alınmıştır. Yoğun bakımda yatış gün sayısı, hastanede yatış gün sayısı, RASS skoru, SOFA skoru, mini mental test sonucu, glomerular filtrasyon değeri, üre, kreatinin düzeyleri, renal replasman tedavi ihtiyacı, enteral nutrijon ile günlük enerji alım oranları, prealbumin, CRP ve prokalsitonin değerleri sekonder sonlanım olarak alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 69 ( $\pm$ 14) olup, hastaların %63'ü erkektir. Primer sonlanım olarak alınan 28 günlük mortalite oranları; dekmedetomidin grubunda %22,8; kontrol grubunda %30,8 (Hazard ratio (HR) 0,69; 95%CI, 0,38-1,22; p=.20); ventilatörsüz geçen gün sayısı dekmedetomidin grubunda median 20 (5-24) gün, kontrol grubunda 18 (0,5-23) gün saptanmış olup; iki grup arasında primer sonlanımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Yoğun bakım yatışı esnasında iyi kontrol edilmiş sedasyon oranları dekmedetomidin grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=.01). Altgrup analizlerinde, APACHE-2 skoru 23 ve üzeri olan hastalar kıyaslandığında; dekmedetomidin grubunda mortalite oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (HR, 0,39; 95%CI, 0,16-0,91; p=.03). Diğer sonlanımlar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma esnasında izlenen yan etkiler; dekmedetomidin grubunda 7 hastada bradikardi, 1 hastada akut koroner sendrom; kontrol grubunda 2 hastada bradikardi, 1 hastada akut koroner sendrom gelişmesi olarak rapor edilmiştir.

Sonuç olarak; ventilatör desteğindeki sepsisli hastalarda dekmedetomidin kullanımının klinik sonuçları üzerine etkilerini değerlendirmek, bu konuda olumlu sonuçlar bildiren MENDS çalışmasının subgrup analizlerinin değerlendirildiği yayındaki sonuçları teyit etmek amacıyla yapılan bu çalışmada; dekmedetomidin kullanımının sepsisli hastalarda mortalite ve ventilatörsüz geçen gün sayısı üzerine olumlu etkileri saptanmamıştır. Bu çalışmada her iki grupta da gereklilik halinde propofol, midazolam, fentanil gibi ajanların kullanımının serbest olması ve bu ilaçlar arasında gelişmiş olabilecek ilaç etkileşimleri çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Çalışmanın yazarları; Japon sağlık sigorta kriterlerine göre kullanılabilir maksimum dekmedetomidin dozunun, diğer ülkelerde kullanılan rutin dozların altında olması sebebiyle bu çalışmada kullanılan ilaç dozlarının diğer çalışmalara oranla düşük düzeylerde olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum da çalışmanın sonuçları ile MENDS çalışmasının sonuçları arasındaki farklılıkların nedeni olarak düşünülebilir.

Literatürde yapılmış çalışmalarla; endojen epinefrin ve norepinefrini baskılayarak, sepsisteki hipersempatik tablonun önüne geçip inflamatuvar sürecin baskılanmasına yardımcı olarak, sepsisli hastalarda olumlu klinik sonuçları sağlayabileceği gösterilmiş olan dekmedetomidinin kullanımı konusunda; sadece bu çalışmanın olumsuz sonuçları göz önüne alınarak bir önyargı oluşmaması gerektiği kanaatindeyiz. Bu konuda net fikir sahibi olabilmemiz adına; yoğun bakımlarda mekanik ventilatör desteğindeki sepsisli hastalarda dekmedetomidin kullanımının mortalite ve diğer klinik sonuçları üzerindeki etkilerinin araştırılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Published in;**

- **Authors: Yu Kawazoe, Kyohei Miyamoto, Takeshi Morimoto, Tomonori Yamamoto, Akihiro Fuke, Atsunori Hashimoto,**

**Hiroyuki Koami, Satoru Beppu, Yoichi Katayama, Makoto Itoh, Yoshinori Ohta, Hitoshi Yamamura, for the Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) Trial Investigators.**

- **Title: Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis A Randomized Clinical Trial.**
- **Journal: JAMA. 2017; 317: 1321-1328.**

#### **Kaynaklar**

1. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA 2012; 307: 1151-60. [\[CrossRef\]](#)
2. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. Ann Pharmacother 2013; 47: 869-76. [\[CrossRef\]](#)
3. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, et al. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. Crit Care Med 2004; 32: 1322-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. MENDS Investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. Crit Care 2010; 14: R38. [\[CrossRef\]](#)
5. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine vs nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med 2013; 41: S30-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, et al. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 317: 1321-8. [\[CrossRef\]](#)