

Deksmedetomidinin farmakolojisi

Dr. Burçak Deniz DEDEOĐLU
Prof. Dr. Öner SÜZER

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AbD

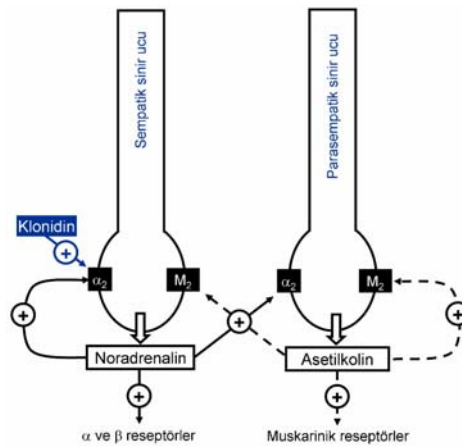
α_2 agonistler

- Apraklonidin
- Klonidin
- Deksmedetomidin
- α -metilnoradrenalin

α_2 uyarılmasının etkileri

- ❑ Adrenalin ve noradrenalin salınmasında azalma
- ❑ Sinir uçlarından asetilkolin salınmasında azalma
- ❑ Sedasyon
- ❑ Analjezi
- ❑ Bradikardi
- ❑ Vazodilatasyon
- ❑ Gastrointestinal düz kas gevşemesi
- ❑ İnsülin salınmasında azalma

α_2 reseptörlerin inhibitör etkileri

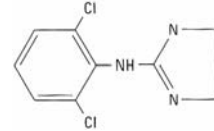


Kaynak: Süzer Farmakoloji 3. Baskı 2005, sayfa 51

İmidazolin reseptör agonistleri

- Deksmetomidin
 - Klonidin
 - Mivazerol
 - Moksonidin
 - Rilmenidin
-

Klonidin



- İmidazolin türevi bir antihipertansif ilaçtır.
 - Periferde adrenerjik sinir uçlarında bulunan α_2 adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır ve noradrenalin saliverilmesini azaltır.
 - α_2/α_1 affinitesi: 220/1'dir.
 - Noradrenerjik sinir uçlarındaki presinaptik imidazol reseptörlerinin klonidinin hipotansif etkisine aracılık ettiği kanıtlanmıştır.
 - Klonidin, ön beyindeki α_2 reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak sedatif etki de gösterir.
-

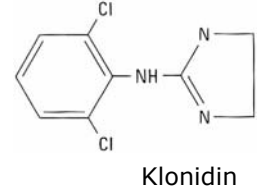
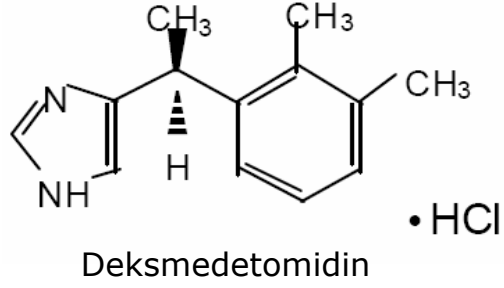
Klonidinin opioidlerle iliřkisi

- Klonidinin hipotansif etkisine, opioid sistemi etkilemesi de katkıda bulunur.
 - Nalokson uygulanması ile klonidinin etkisinin kısmen antagonize edildiği gösterilmiştir.
 - Omurilik arka boynuzdaki reseptörler ise klonidinin morfin benzeri (anti-nosiseptif) ağrı kesici etkisinde rol oynamaktadır.
 - Klonidin opioid bağımlılığı tedavisinde de kullanılır.
-

Deksmedetomidin

- Selektif α_2 adrenoreseptör agonisttir.
 - Sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılmaktadır.
 - Locus ceruleus, beyin ve spinal kordda bulunan postsinaptik α_2 adrenoreseptörler aracılığı ile sedatif ve analjezik etki gösterir.
-

Kimyasal yapısı



Kimyasal adı: (+)-4[41-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol hidroklorür
Abbott-85499

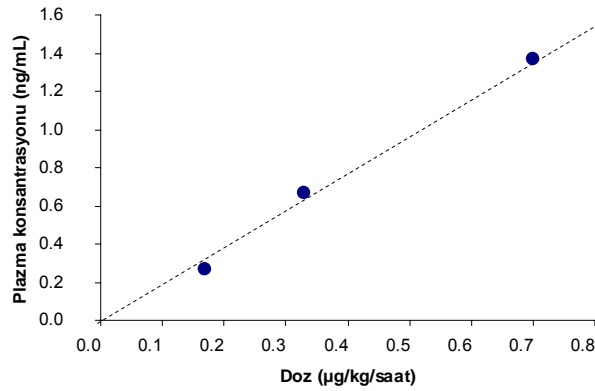
Farmakokinetik özellikleri

Farmakokinetik parametreleri

$t_{1/2\alpha}$	6 dakika
$t_{1/2\beta}$	1.8-2.5 saat
Total vücut klirensi	35-46 L/saat
Sanal dağılım hacmi	88-102 L
Proteinlere bağlanma*	%98

* Karaciğer yetmezliğinde azalır.

Kararlı durum konsantrasyonu



Metabolizması

- ❑ Karaciğerde N- glukronidasyona, alifatik hidroksilasyona ve N- metilasyona uğrar.
- ❑ CYP2A6 aracılığı ile alifatik hidroksilasyonu sonucu 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri oluşur.
- ❑ N-metilasyon sonucu 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil ve N-metil-O-glukronid türevleri oluşur.
- ❑ CYP2A6 sistemini deksmedetomidin dışında kumarin antikoagülanlar da kullanır.

Atılımı

- ❑ %95 idrar ve %5 feçes yolu ile atılır.

İdrarla atılan türevlerinin dağılımı

N-glukronidasyon türevi	%34
3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri	%14
3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil türevleri	%18
Tanımlanamayan türevleri	%28

Farmakodinamik özellikleri

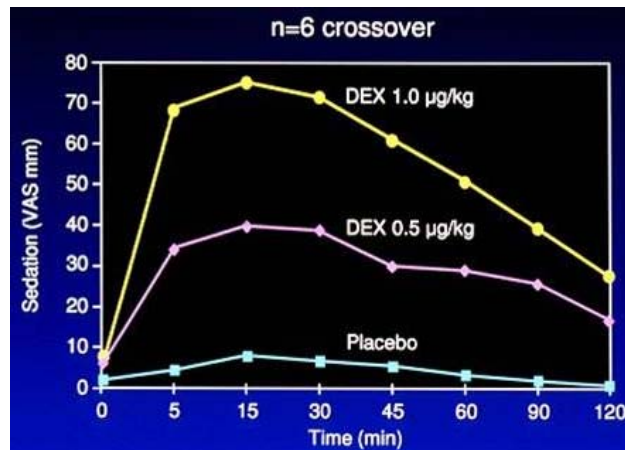
Reseptör selektivitesi

- α_2/α_1 affinitesi: 1620/1'dir.
 - Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş infüzyon şeklinde uygulamalarda α_2 selektif etki görülür.
 - Hızlı infüzyon veya yüksek doz uygulamalarda α_1 ve α_2 etkiler bir arada görülür.
 - β -adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik, veya serotoninerjik reseptörler üzerine etkisi yoktur.
-

Endikasyon ve uygulama

- Yoğun bakım ünitelerindeki mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon oluşturmak amacı ile 24 saati geçmeyecek şekilde sürekli infüzyon şeklinde uygulanır.
- İstenilen sedasyon düzeyi için kullanılacak doz, 10 dakika içinde 1.0 µg/kg bolus uygulamayı takiben, 0.2-0.7 µg/kg/saat infüzyon şeklindedir.

Sedatif etkileri (tek doz uygulama)



Kaynak: Aantaa R. Pharmacol Toxicol 1991, 68: 394-398

Yan etkileri (>%3)

Yan etkiler	Deksmedetomidin (n=387)	Plasebo (n=379)
Hipotansiyon	%28	%13
Hipertansiyon	%16	%18
Bulantı	%11	%9
Bradikardi	%7	%3
Ateş	%5	%4
Kusma	%4	%6
Atrial fibrilasyon	%4	%3
Hipoksi	%4	%4

Kaynak: www.fda.gov

Yan etkileri (%1-3)

Yan etkiler	Deksmedetomidin (n=387)	Plasebo (n=379)
Taşikardi	%3	%5
Hemoraji	%3	%4
Anemi	%3	%2
Ağız kuruluğu	%3	%1
Sertlik (rigor)	%2	%3
Ajitasyon	%2	%3
Hiperpreksi	%2	%3
Ağrı	%2	%2
Hiperglisemi	%2	%2
Asidoz	%2	%2
Plevral efüzyon	%2	%1
Oligüri	%2	%<1
Susama hissi	%2	%<1

Kaynak: www.fda.gov

Yan etkileri ($\leq\%1$)

- Ateş, hipovolemi, ağrı, hafif anestezi
- Kan basıncı değişiklikleri, kalp hastalıkları, hipertansiyon
- Baş dönmesi, baş ağrısı, nevralji, nevrin
- Abdominal ağrı, isal, kusma
- Ventriküler aritmiler, AV blok, kardiyak arrest, atrial fibrilasyon, taşikardi
- GGT, SGOT, SGPT düzeyinde artış
- Asidoz, hiperkalemi
- Ajitasyon, deliryum, konfüzyon
- Anemi
- Apne, bronkospazm,hiperventilasyon, hipoksi
- Terleme artışı

Kaynak: www.fda.gov

Önemli ilaç etkileşimleri

- Vasodilatör veya negatif kronotrop ajanlarla birlikte kullanıldığında additif farmakodinamik etkiler oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır.
 - Kan veya plazma ile aynı kateterden uygulanmaması önerilmektedir.
 - Anestetik, sedatif, hipnotik ve opioid grubu ajanlarla birlikte kullanıldığında etkileri artacağından doz azaltılmalıdır.
-

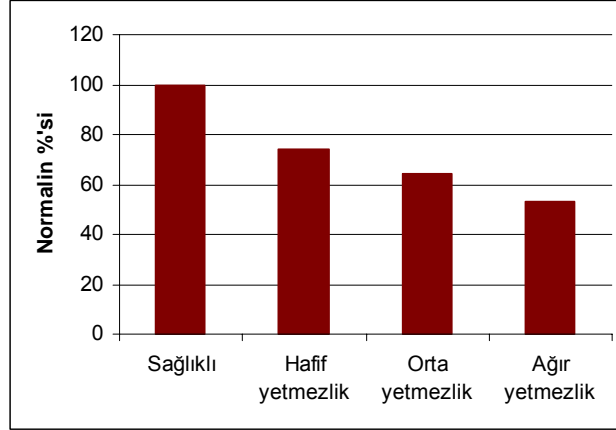
Birlikte kullanılabileceđi ilaçlar

- Atraküryum
 - Atropin
 - Etomidat
 - Fenilefrin
 - Fentanil
 - Glikopirolat
 - Midazolam
 - Mivaküryum
 - Morfin
 - Panküronyum
 - Süksinilkolin
 - Tiyopental
 - Veküronyum
-

Uyarılar

- Deksmetomidin, bradikardi, sinüs durması ve hipotansiyon oluşabileceği için uygulama esnasında hasta monitörize edilmelidir.
 - 18 yaş altı hastalar için yeterli çalışma yapılmadığından kullanımı önerilmemektedir.
 - 65 yaş üstü hastalarda ve bradikardi ve hipotansiyon riski arttığından düşük dozda kullanılmalıdır.
-

Karaciğer yetmezliğinde klirensi*



*Child-Pugh sınıflamasına göre

Deksmedetomidin preparatları

- ❑ Precedex® (deksmedetomidin hidroklorür) intravenöz infüzyon şeklinde kullanılmak üzere hazırlanmıştır.
- ❑ 2 mL'lik ampul ve flakon formları vardır.
- ❑ 1 mL Precedex® içinde 118 µg deksmedetomidin hidroklorür ve 9 mg NaCl bulunur.
- ❑ 2 mL'si 50 mL'ye dilüe edilerek kullanılır.

Dilüsyon için sıvılar

- Ringer laktat
 - %5 dekstroz
 - %0.9 sodyum klorür
 - %20 mannitol
 - Sentetik kolloidler
-

Teşekkürler

- Sunuyu www.onersuzer.com ve www.burcakdeniz.com adreslerinden kopyalayabilirsiniz.
-