

# Porównanie deksmedetomidyny i propofolu w sedacji pacjentów z sepsą wentylowanych mechanicznie.

Opracowała: Patrycja Łączak

Konsultacja: Wojciech Szczeklik, Jakub Fronczek

Omówienie artykułu: Hughes C.G. i wsp.: Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2024922

## Metodologia

- Wielośrodkowe RCT, podwójnie ślepa próba.

## Populacja

- Dorośli pacjenci z podejrzeniem lub potwierdzeniem infekcji poddawani ciągłej lekkiej sedacji i wentylowani mechanicznie na OIT.
- Kryteria wyłączenia:
  - Ciężkie zaburzenia funkcji poznawczych
  - Wskazania do zastosowania benzodiazepin
  - Przewidywane bezzwłoczne zakończenie wentylacji
  - Spodziewany czas utrzymywania bloku nerwowo-mięśniowego przez > 48 h
  - Wentylacja mechaniczna przez > 96 h przed momentem rekrutacji do badania
  - Stan agonalny.

## Interwencja

- Ciągły wlew deksmedetomidyny (0,15 ug/kg/h do 1,5 ug/kg/h) przez maksymalnie 14 dni lub do momentu ekstubacji bądź wypisu z OIT, jeśli nastąpiły przed upływem tego czasu
- Docelowa sedacja w skali *Richmond Agitation–Sedation Scale* (RASS) od -2 do 0 (wynik od -5 [brak reakcji] do 4 [pacjent agresywny], 0 oznacza, że pacjent jest przytomny i spokojny)
- Czasowe odstawienie w przypadku: hipotensji, bradykardii, stopnia sedacji głębszego niż określony w badaniu, próby wybudzenia z sedacji (spontaneous awakening trial), zabiegu operacyjnego
- Trwałe odstawienie w przypadku: utrzymującej się objawowej bradykardii, wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia, poważnej reakcji alergicznej, spodziewanego wystąpienia zespołu popropofolowego.

## Kontrola

- Ciągły wlew propofolu (5 ug/kg/min do 50 ug/kg/min), docelowy poziom sedacji (RASS od -2 do 0).

## Wyniki

- 4840 pacjentów oceniono pod kątem możliwości włączenia do badania, z czego 91% osób spełniało przynajmniej jedno kryterium wykluczenia
- Ostatecznie do badania zostało włączonych 422 pacjentów z 13 ośrodków medycznych w Stanach Zjednoczonych w okresie od 05.2013 do 12.2018 r.
- Mediana wieku w obu grupach wyniosła około 60 lat, około 35% stanowiły przyjęcia na chirurgiczne OIT, kobiety stanowiły prawie 43% próby
- Mediana wyniku w skali APACHE II wyniosła 27 (IQR=21-32), odsetek pacjentów we wstrząsie, otrzymujących leki obkurczające naczynia krwionośne w momencie rekrutacji wynosił 56% w grupie leczonych deksmedetomidyną i 49% w grupie otrzymującej standardową sedację
- Najczęściej zgłaszanym znanym lub podejrzanym źródłem zakażenia w obu grupach były płuca (odpowiednio 54% i 64% pacjentów)
- Mediana liczby dni stosowania sedacji: -3 dni (IQR=2-5) vs. 4 dni (IQR=2-6).

### Pierwotny punkt końcowy (deksmedetomidyna vs. propofol):

- Mediana skorygowanej liczby dni wolnych od śpiączki i majaczenia w ciągu 14 dni
  - 10,7 dni vs. 10,8 dni (OR=0,96; 95% CI od 0,74 do 1,26); p=0,79

### Wtórne punkty końcowe (deksmedetomidyna vs. propofol):

- Mediana skorygowanej liczby dni wolnych od respiratora w ciągu 28-dniowej obserwacji
  - 23,7 dni vs. 24 dni (OR=0,98; 95% CI od 0,63 do 1,51)
- 90-dniowa śmiertelność
  - 38% vs. 39% (HR=1,06; 95% CI od 0,74 do 1,52)
- Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie upośledzenia funkcji poznawczych, jakości życia i stanu funkcjonalnego ocenianych po 6 miesiącach.

### Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa (wybrane):

- Niewydolność narządowa w czasie 14-dniowego okresu interwencji:
  - Niewydolność krążenia (konieczność zastosowania leków obkurczających naczynia krwionośne) – 67% vs. 64%
  - Koagulopatia (PLT < 100 tys./mm<sup>3</sup>) – 39% vs. 42%
  - Niewydolność wątroby (bilirubina całkowita > 2mg/dl) – 22% vs. 21%
  - Niewydolność nerek (kreatynina > 2mg/dl) – 49% vs. 42%
  - Niewydolność oddechowa (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 lub SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 315) – 99% vs. 100%
- Hipotensja – 56% vs. 55%
- Bradykardia – 30% vs. 19%
  - Wymagająca czasowego przerwania infuzji – 12% vs. 2%
  - Objawowa wymagająca trwałego zakończenia infuzji – 2% vs. 1%
- ARDS – 52% vs. 65%
- Objawy odstawienia – 10% vs. 17%
- Samodzielna ekstubacja – 6% vs. 2%
  - Konieczność reintubacji tego samego dnia – 39% vs. 20%
- Ciężka kwasica mleczanowa (>5 mmol/l) – 14% vs. 14%.

## Wnioski

Wśród dorosłych pacjentów z sepsą wentylowanych mechanicznie na OIT, u których rekomendowane było zastosowanie lekkiej sedacji, użycie deksmedetomidyny skutkowało podobną liczbą dni wolnych od majaczenia lub śpiączki, zbliżoną długością okresu wolnego od wentylacji mechanicznej, podobną 90-dniową śmiertelnością oraz stanem funkcji poznawczych, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących propofol.

## Komentarz

- Wśród dorosłych pacjentów z sepsą wentylowanych mechanicznie na OIT, u których rekomendowane było zastosowanie lekkiej sedacji, nie wykazano istotnych różnic w długości okresu wolnego od majaczenia lub śpiączki, okresu wolnego od wentylacji mechanicznej, a także w 90-dniowej śmiertelności oraz stopniu upośledzenia funkcji poznawczych pomiędzy grupą pacjentów leczonych deksmedetomidyną a grupą pacjentów otrzymujących propofol.
- W grupie interwencyjnej częściej dochodziło do bradykardii oraz samodzielnej ekstubacji wymagającej reintubacji w porównaniu z grupą kontrolną.
- Nieco mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących deksmedetomidynę rozwinął ARDS i objawy odstawienia leku w porównaniu z grupą otrzymującą standardową sedację.
- Midazolam w terapii ratunkowej (najczęściej w ramach sedacji proceduralnej lub w razie konieczności zastosowania leków zwiotczających mięśnie szkieletowe) podano niemal połowie uczestników badania – mediana dziennej dawki wyniosła około 4 mg w obu grupach. W obu grupach 42% pacjentów otrzymywało dodatkowo leki przeciwpowietrzne.
- Pomimo założenia metody podwójnie ślepej próby w 14% przypadków nie udało się utrzymać zaślepienia do czasu zakończenia badania (podobna częstość odślepienia w obu badanych grupach). W grupie chorych leczonych deksmedetomidyną zanotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymali propofol w próbie otwartej (13% vs. 8%).
- Mediana dziennej dawki deksmedetomidyny i propofolu wynosiły odpowiednio 0,27 ug/kg/h i 10,2 ug/kg/min, co oznacza, iż otrzymywane przez pacjentów dawki leków sedatywnych były stosunkowo niewielkie. Dla porównania w badaniu SPICE III stosowano deksmedetomidynę w dawce 1 µg/kg/h do 1,5 µg/kg/h. Jednocześnie mediana dziennej dawki fentanylu podawanego pacjentom z grupy interwencyjnej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 68 ug/h i 56 ug/h.
- W omawianym badaniu MENDS2 fentanyl podawano jako lek pierwszego rzutu zarówno w celu kontroli bólu, jak i w celu osiągnięcia docelowego poziomu sedacji u pacjentów, u których nie uzyskano pożądanego efektu, pomimo stosowania leków w maksymalnych dawkach przewidzianych protokołem badania. W konsekwencji, interpretacja wyników badania i wnioskowanie o ewentualnych różnicach w zakresie liczby dni wolnych od majaczenia i śpiączki pomiędzy deksmedetomidyną i propofolem jest utrudniona przez relatywnie duże dawki opioidów stosowane w obu grupach.

**Skróty:** OIT – oddział intensywnej terapii, RCT – badanie z randomizacją, CI – przedział ufności, OR – iloraz szans, HR – hazard względny, IQR – rozstęp międzykwartylowy, ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej, FiO<sub>2</sub> – zawartość tlenu w mieszaninie wdechowej wyrażona w postaci ułamka dziesiątego, SpO<sub>2</sub> – wysycenie hemoglobiny tlenem zmierzone metodą pulsoksymetrii

**Razem tworzymy intensywną terapię**

---

Wydawca:

**MED\_SPACE**

agnieszka.kuznicka@med-space.pl, tel. 570-700-321

Redaktor Naukowy:

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik

info@intensywna.pl