

Агонисты альфа-2адренорецепторов. Дексмедетомидин

Е.А. Корнюшенков^{1,2}, кандидат биологических наук, главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль»; Президент АНО ВИТАР.

¹ Ветеринарная клиника «Биоконтроль» (115522, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 10).

² Анестезиологическое ветеринарное общество России — АНО ВИТАР (115569 г. Москва, Каширское ш. д.24, стр. 10).

Дексмедетомидин — селективный агонист альфа2-адренорецепторов с мощным седативным эффектом и анальгезирующими свойствами. Высокая селективность дексмедетомидина (1620:1) делает его оптимальным препаратом среди всех представителей класса агонистов альфа2-адренорецепторов для применения животным относительно небольшого размера. В настоящее время дексмедетомидин — самый популярный седативный препарат, используемый для премедикации и седации, а также в мультимодальной анальгезии в режиме инфузии с постоянной скоростью в интенсивной терапии. В 2024 году зарегистрирован отечественный препарат с торговым наименованием «Дексодия» фармацевтической компании «Апиценна», с действующим веществом дексмедетомидин. Препарат является полным аналогом оригинального препарата и разрешен для использования в ветеринарии.

Ключевые слова: селективные агонисты альфа2-адренорецепторов, дексмедетомидин, премедикация, седация, мультимодальная анальгезия, Дексодия.

Alpha-2adrenoreceptor agonists. Dexmedetomidine

E.V. Kornyushenkov^{1,2}, Ph.D. in Biol. Sc., Chief Physician of the Veterinary Clinic «Biocontrol»; President of ANO VITAR.

¹ Veterinary Clinic «Biocontrol» (h. 24, build. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522 RF).

² Russian veterinary society of anesthesiologists «ANO VITAR» (h. 24, build. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, 115569 RF).

Dexmedetomidine is a selective alpha2-adrenoreceptor agonist with a powerful sedative effect and analgesic properties. High selectivity of dexmedetomidine (1620:1) makes it the optimal drug among all representatives of the alpha-2adrenoreceptor agonist class for use in relatively small animals. Dexmedetomidine is currently the most popular sedative used for premedication and sedation, as well as in multimodal analgesia in a constant-rate infusion mode in intensive care. In 2024, a domestic drug with the trade name «Dexody» of the pharmaceutical company «Apicenna» with the active substance Dexmedetomidine was registered. The drug is a complete analogue of the original drug and is approved for use in veterinary medicine.

Keywords: selective alpha2-adrenoreceptor agonists, dexmedetomidine, premedication, sedation, multimodal analgesia, Dexodyia.

Сокращения: АД — артериальное давление, в/в — внутривенно/ый, в/м — внутримышечно/ый, ИПС — инфузия с постоянной скоростью, п/к — подкожно/ый, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография

Введение

Агонисты альфа-2адренорецепторов обладают мощным седативным и анксиолизующим свойством и небольшим анальгезирующим эффектом. Они известны уже более 60 лет и с успехом используются в ветеринарной анестезиологии. Первым представителем среди группы этих препаратов был клонидин, который и по настоящее время применяется в медицине человека как гипотензивное средство. Однако наибольшую популярность агонисты альфа-2адренорецепторов получили с началом применения более селективных препаратов, в частности дексмедетомидина.

Ксилазин был первым из препаратов этой группы, который стал использоваться в ветеринарной практике, но сейчас он в значительной степени вытеснен медетомидином (Медитин) и дексмедетомидином (Дексодия), самым селективным агонистом альфа-2адренорецептором, доступным на настоящий момент в России.

В сравнении с дексмедетомидином, ксилазин и медетомидин — относительно неселективные препараты в том, что касается именно альфа-2 рецепторов (альфа - 2: альфа 1 соотношение индексов селективной активности дексмедетомидина, ксилазина и медетомидина равняется: 1620:1, 160:1 и 260:1, соответственно).

Превосходящая селективность дексмедетомидина делает его наилучшим выбором среди всех препаратов класса агонистов альфа-2адренорецепторов для применения на животных относительно небольшого размера.

Дексмедетомидин в настоящее время — самый перспективный седативный препарат, используемый в качестве препарата для премедикации и седации,

а также в мультимодальной анальгезии в режиме ИПС (инфузии с постоянной скоростью) в интенсивной терапии, и его доступность на рынке увеличивается. Упомянутые преимущества дексметедомидина над метедомидином включают улучшенную анальгезию и уменьшенную нагрузку в том, что касается его метаболизма, поскольку только один из активных энантиомеров присутствует в печени для успешного метаболизирования данного лекарственного препарата.

Седация

Дексметедомидин вызывает глубокую седацию и его эффект пропорционально зависит от используемой дозировки. Однако, подобно механизму действия ацепромазина, эффект плато достигается, а затем с этого момента дальнейшее увеличение дозы выражается лишь в продлении эффекта, а не в увеличении интенсивности седации. Синергизм между действием альфа-2 агонистов и опиоидов или безнзодиазепинов означает, что сочетание дексметедомидина с любыми из указанных выше агентов приводят к более глубокой седации, позволяя уменьшать вводимую совместно с ними дозу дексметедомидина.

Премедикация с использованием альфа-2 агонистов оказывает значительное влияние на характеристики последующей анестезии. Это следует помнить в целях безопасности использования этого лекарства и поэтому следующие пункты необходимо учитывать:

- значительный снижающий эффект: доза препарата для индукции анестезии, вводимого после премедикации дексметедомидином, значительно снижается. Неспособность определить эту дозу легко приводит к передозировке анестетика. Концентрация вдыхаемого препарата, требуемая для наступления анестезии, аналогичным образом снижается (вплоть до 70 % в случае галотана и изофлюрана, пропофола);
- в/в введение препаратов производится медленно до наступления эффекта: введение дексметедомидина замедляет поступление препарата от места введения до циркуляции в головном мозге, требуется дольше наблюдать за пациентом, чтобы заметить пиковый эффект угнетения ЦНС вследствие действия введенного внутривенно агента. Это может с легкостью повлечь за собой передозировку анестетика при высокой скорости введения препарата в/в;
- агонисты альфа-2 рецепторов имеют анальгетический эффект: премедикация с использованием дексметедомидина может влиять на обезболивание во время операции. В этом случае анестезия будет стабильной в поддерживающей фазе, с уменьшением колебаний глубины наркоза, связанных с изменениями уровня хирургической стимуляции.

Прочие фармакологические свойства

Сердечно-сосудистая система. Дексметедомидин вызывает двойное действие на кровяное давление (на-

чальное увеличение с последующим возвращением к нормальному или уровню с показателями чуть ниже нормы). Уровень теплообмена уменьшается в период действия агонистов альфа-2 рецепторов, и частота сердечных сокращений составляет 45...60 и 100...115 ударов в минуту для собак и кошек, соответственно.

Частота сердечных сокращений. Вышеупомянутые характеристики меняются, и ЧСС также подвержена изменениям от стимуляции, вызванной альфа-2 адренорецепторами, расположенными вблизи периферических кровяных сосудов в ЦНС, и данный процесс может быть разделен на две фазы.

Важно понимать, что является причиной этих изменений, в целях использования агонистов альфа-2 рецепторов эффективным образом для целей седации и анестетической премедикации.

Фаза 1. Немедленный отклик сердечно-сосудистой системы на дексметедомидин проявляется в увеличении АД, вызванном периферической вазоконстрикцией посредством активации альфа-2 рецепторов, расположенных в периферических областях сосудистой системы. Механизм вазоконстрикции похож на тот, что происходит при активации симпатической нервной системы во время ее отклика (реакция на стресс). Повышение АД, однако, вызывает уменьшение числа сердечных сокращений, управляемое барорецепторным рефлексом.

Фаза 2. Периферическая вазоконстрикция, вызванная дексметедомидином, длится приблизительно 20 мин, и во второй фазе давление возвращается к нормальному или чуть ниже среднего показателям. Несмотря на уменьшение АД в сторону приблизительно нормальной нормы, ЧСС остается низкой на протяжении всего периода действия дексметедомидина. Брадикардия в фазе 2 регулируется через ЦНС, поскольку является результатом уменьшения тонуса симпатической нервной системы. Дексметедомидин вызывает снижение симпатического тонуса, воздействуя на пресинаптические альфа-2 адренорецепторы, расположенные в ЦНС, что вызывает продолжительное снижение ЧСС.

Сердечный выброс. Агонисты альфа-2 рецепторов вызывают снижение сердечного выброса. Этиология этого процесса неизвестна и считается мультифакторной. Считается, что увеличение пост-нагрузки сердца, выражающееся в периферической вазоконстрикции является тем самым фактором влияния. У животных со здоровой и нормально функционирующей сердечно-сосудистой нервной системой, уменьшение сердечного выброса не связывается с уменьшением уровня кислорода, поставляемого с кровотоком в центральные органы, тесно связанные с ЦНС — сердце, почки и печень. Однако, у животных с ограниченным резервом сердечно-сосудистой системы, уменьшение сердечного выброса вследствие назначения дексметедомидина может оказывать вредные воздействия на функции органов, ввиду уменьшения количества кислорода, поставляемого для их питания. Агонисты альфа-2 имеют ограниченное поле применения у кардиологически больных животных, поскольку их безопасность

для сердечно-сосудистой системы не безусловна, и, следовательно, они подходят только для седации и премедикации относительно здоровых животных, с нормально функционирующей сердечно-сосудистой системой.

Респираторный эффект. Минимальные эффекты на респираторную систему наблюдаются у здоровых животных, и уровень содержания кислорода и углекислого газа остается в пределах нормы на протяжении процедуры. Глубокая седация после дексмететомидина может привести к обструкции верхних дыхательных путей у собак с брахицефалией.

Мочевая система. Выработка мочи увеличивается благодаря уменьшению секреции вазопрессина и ренина. Это не имеет клинического значения для здоровых животных.

Поджелудочная железа. Эндогенная выработка инсулина снижена, что приводит к скоропроходящей гипергликемии. Уровень гипергликемии недостаточно высокий, чтобы привести к осмотическому диурезу и у собак и кошек.

Печень. И печеночный кровоток, и уровень метаболизма других препаратов, производимый печенью, — снижены. Это не имеет клинического значения для здоровых животных, но назначения дексмететомидина животным с печеночными заболеваниями следует избегать.

Температура тела. Хотя дексмететомидин имеет прямое угнетающее действие на центр терморегуляции, вазоконстрикция периферических сосудов влечет за собой потерю тепла на периферии. Как следствие, это может легко обеспечивать нормотермию во время периоперационного периода, в отличие от животных, получивших ацепромазин. По нашему опыту, животные на фоне применения комбинации препаратов дексмететомидина/изофлюрана сохраняли нормальный уровень теплообмена в течение всего периода анестезии.

Рвотные свойства. Рвота часто наблюдается у кошек и собак после в/м и п/к введения, по причине активации центральных альфа-2 рецепторов. Агонисты альфа-2 рецепторов противопоказаны животным с подозрением на инородное тело в трахее, когда рвота может выразиться в повреждении поверхности гладкой мускулатуры.

Прекращение действия агонистов альфа-2 рецепторов с помощью атипамезола (Антимедина)

Седация и анальгезия, наступающие при применении агонистов альфа-2 рецепторов, могут быть стремительно прекращены назначением такого специфического антагониста альфа-2 адренорецепторов, как атипамезол. Восстановление вследствие в/м введения атипамезола обычно плавное и стабильное. В/в назначение атипамезола зачастую обеспечивает очень быстрое и возбудимое восстановление после анестезии или седации и поэтому этот способ не рекомендуется для применения.

Важно убедиться в наличии обезболивания, его можно обеспечить с помощью лекарственных средств, принадлежащих к другому классу, например, к опиоидам или диссоциативным анестетикам, перед отменой действия с помощью атипамезола. Предварительные результаты из недавнего исследования, связанного с анестезией, смертностью и заболеваемостью животных небольшого размера (конфиденциальное исследование случаев предоперационной смертности небольших животных), показали, что в восстановительный период имеется высокий риск подобного рода, поскольку животные часто плохо обследуются перед процедурой, несмотря на то, что сердечно-сосудистая система и дыхательная система угнетается анестетическими препаратами. Урезание длительности восстановительного периода с использованием атипамезола может улучшать показатели безопасности пациента во время дооперационного периода. Йохимбин и толазолин коммерчески доступны (в некоторых странах) как альтернативные антагонисты альфа-2 рецепторов, которые можно использовать как средство для прекращения эффектов седации дексмететомидина и других альфа-2 агонистов. В отличие от атипамезола, эти антагонисты имеют более низкую степень селективности – альфа-2 : альфа-1 и больше подходят как антагонисты диссоциативных анестетиков.

Выбор пациента

Дексмететомидин имеет не только множество преимуществ для осуществления премедикации и седации, но и преимущества для безопасного и эффективного использования этого препарата у животных небольшого размера. Однако препарат нельзя использовать для следующих групп пациентов, имеющих:

- сердечно сосудистое заболевание (например, митральная регургитация);
- системные болезни, вызывающие детериорацию и влияющие на сердечно-сосудистую функцию (например, токсемия);
- заболевания печени в стадии, близкой к декомпенсации;
- гериатрические животные: т.е. пациенты, которые не имеют нормально функционирующего резерва взрослого здорового животного;
- очень молодые животные: физические эффекты дексмететомидина на щенках и котятках неизвестны. Дексмететомидин — не самый лучший выбор в качестве средства премедикации или седации, когда животному меньше 12 недель;
- диабет: такие пациенты часто имеют множественные заболевания внутренних органов, в сочетании с эффектом действия дексмететомидина на концентрацию глюкозы в крови, можно прийти к выводу, что дексмететомидин — не идеальный выбор в качестве средства премедикации или седации для животных, больных диабетом.

Комбинации дексметедомидина с другими препаратами

Когда агонисты альфа-2 были впервые апробированы на небольших животных, то тогда же наметилась тенденция — назначать их в сочетании с атропином, чтобы предотвратить брадикардию. Сейчас считается, что этот способ назначения атропина и дексметедомидина вреден. Начальное уменьшение ЧСС является физиологичным, ответной реакцией на увеличение АД. Притупление этого естественного физиологического ответа приводит к тахикардии и возрастающей гипертензии. Сердцу приходится биться быстрее против сосудистого русла в состоянии вазоконстрикции, увеличивая миокардиальное насыщение кислородом. Наблюдается также меньшее, чем необходимо, время для адекватной миокардиальной перфузии. Все это вместе может привести к внутрижелудочковой аритмии и впоследствии к сердечному приступу.

При системном использовании дексметедомидин вводят в/в болюсно или в виде постоянной инфузии. Постоянная в/в инфузия дексметедомидина в очень малых дозах может использоваться для обеспечения длительной седации и анксиолитического эффекта. Granholm [1] показал, что у кошек однократная в/м инъекция дексметедомидина в дозе 40 мкг/кг позволяет выполнить такие малоинвазивные процедуры, как рентгенография, лучевая терапия, вскрытие абсцесса, стрижка и т.п. Этот же автор продемонстрировал, что при использовании в монорежиме даже в высоких дозах альфа2-агонисты не подходят для выполнения более инвазивных манипуляций, таких, например, как кастрация, ларингоскопия или даже чистка зубов. По данным Kuo et al. [5], добавление буторфанол или гидроморфона к дексметедомидину позволяет повысить степень анальгезии и уровень седации без усиления побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему у собак. Значительное возрастание седативного эффекта с относительно небольшими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы также было продемонстрировано при совместном введении минимальных доз дексметедомидина (0,5 мкг/кг) с буторфанолом (0,1 мг/кг) [1]. Ультрамалые дозы высокоселективных альфа2-агонистов можно использовать для послеоперационного обезболивания в комбинации с опиоидами, а также для снятия возбуждения и дисфории у собак и кошек [1].

Снижение минимальной альвеолярной концентрации изофлюрана на 18 % и на 59 % было продемонстрировано при инфузии дексметедомидина в дозах 0,5 мкг/кг/ч и 3 мкг/кг/ч, соответственно [2]. Во время анестезии изофлюраном у собак на фоне инфузии дексметедомидина кардиореспираторные эффекты дексметедомидина выражены в меньшей степени, чем при анестезии пропофолом [1].

Hammond and England [4] продемонстрировали двукратное снижение доз пропофола, требуемых для индукции и поддержания анестезии после предва-

рительного в/м введения дексметедомидина собакам в дозе 2 мкг/кг, при этом, увеличение дозы дексметедомидина приводило к дальнейшему снижению дозы пропофола и улучшению профиля анестезии.

Анестезия на основе альфа2-агониста с кетамином характеризуется быстрой и, как правило, спокойной индукцией, хорошей миорелаксацией и анальгезией, позволяющей проводить высокоинвазивные манипуляции. Было показано, что кетамин частично нивелирует брадикардию и ЭКГ-изменения, возникающие в результате действия альфа2-агонистов у собак [6], дозозависимо усиливает дыхательную недостаточность и снижает вероятность возникновения рвоты у кошек [2].

При эпидуральном и субарахноидальном введении альфа2-агонистов развивается анальгезия, опосредованная активацией пресинаптических и постсинаптических альфа2-адренорецепторов, расположенных в дорсальных рогах спинного мозга. По данным Campagnol et al. [3], эпидуральное введение дексметедомидина собакам дает дополнительный анальгетический эффект, в результате чего снижается минимальная альвеолярная концентрация изофлюрана. Однако, зачастую при эпидуральном введении альфа2-агонистов наблюдаются те же негативные эффекты, что и при системном введении. Таким образом, применение альфа2-агонистов в качестве препаратов для эпидуральной/субарахноидальной анестезии/анальгезии возможно, но необходимо учитывать те же эффекты, что и при системном введении.

В 2024 г. в Российской Федерации на рынок вышел отечественный препарат «Дексодия» фармацевтической компании «Апиценна» с действующим веществом дексметедомидин. Препарат является полным аналогом оригинального препарата и разрешен для использования в ветеринарии.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Библиография

1. Корнюшенков, Е.А. Общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии мелких домашних животных: учебное пособие / Е.А. Корнюшенков. — М.: Сам Полиграфист, 2018. — С. 147-155
2. Гимельфарб, А.И. Альфа-2агонисты в ветеринарной анестезии: старые истины, новые данные, возможные перспективы / А.И. Гимельфарб, Е.А. Корнюшенков, Н.В. Данилевская, Д.А. Евдокимов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные. — 2011. — № 2. — С. 42-45.
3. Campagnol, D. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs / D. Campagnol, N. Teixeira, T. Giordano, et al. // Am J Vet Res. — 2007. — No. 68 (12). — pp. 1308-1318.
4. Hammond, R.A. The effect of dexmedetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog / R.A. Hammond, England G.C.W. // Vet Anaest Analg, — July 1998. — Vol 21. — Is. 1. — pp. 24-28.
5. Kuo, W.-C. Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-hydromorphone, and dexmedetomidine-butorphanol in dogs / W.-C. Kuo, R.D. Keegan // Am J Vet Res, July 2004. — Vol. 65. — No. 7. — pp. 931-937.
6. Moens, Y. A comparative study of medetomidine/ketamine and xylozine/ketamine anaesthesia in dogs / Y. Moens, X. Fargetton // Vet Rec. — 1990 December 8. — No. 127. — pp. 567-571.
7. Pascoe, P.J. Use of opioids and alpha-2 agonists in geriatric patients / P.J. Pascoe // The proceeding of AVA Spring Meeting, March 2009, Helsinki.