

## Deksmedetomidinin farmakolojisi

Dr. Burçak Deniz DEDEOĐLU  
Prof. Dr. Öner SÜZER

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AbD

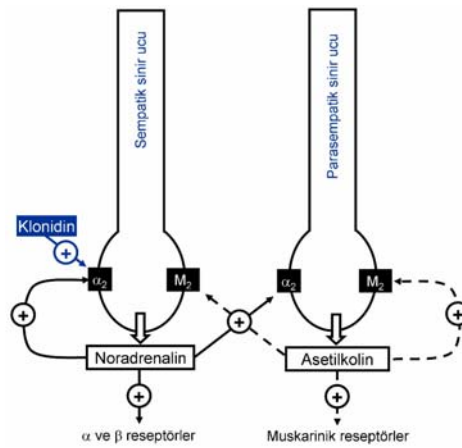
### $\alpha_2$ agonistler

- Apraklonidin
- Klonidin
- Deksmedetomidin
- $\alpha$ -metilnoradrenalin

## $\alpha_2$ uyarılmasının etkileri

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

## $\alpha_2$ reseptörlerin inhibitör etkileri



**Kaynak:** Süzer Farmakoloji 3. Baskı 2005, sayfa 51

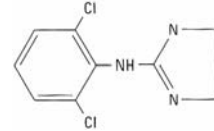
## İmidazolin reseptör agonistleri

---

- Deksmedetomidin
  - Klonidin
  - Mivazerol
  - Moksonidin
  - Rilmenidin
- 

## Klonidin

---



- İmidazolin türevi bir antihipertansif ilaçtır.
  - Periferde adrenerjik sinir uçlarında bulunan  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyarır ve noradrenalin saliverilmesini azaltır.
  - $\alpha_2/\alpha_1$  affinitesi: 220/1'dir.
  - Noradrenerjik sinir uçlarındaki presinaptik imidazol reseptörlerinin klonidinin hipotansif etkisine aracılık ettiği kanıtlanmıştır.
  - Klonidin, ön beyindeki  $\alpha_2$  reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak sedatif etki de gösterir.
-

## Klonidinin opioidlerle iliřkisi

---

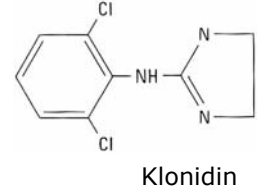
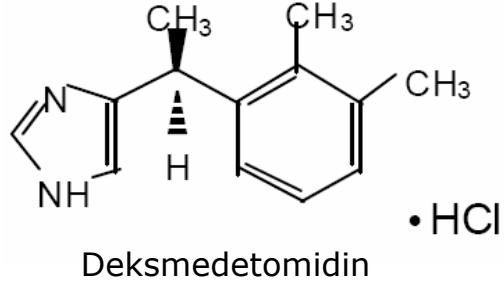
- Klonidinin hipotansif etkisine, opioid sistemi etkilemesi de katkıda bulunur.
  - Nalokson uygulanması ile klonidinin etkisinin kısmen antagonize edildiği gösterilmiştir.
  - Omurilik arka boynuzdaki reseptörler ise klonidinin morfin benzeri (anti-nosiseptif) ağrı kesici etkisinde rol oynamaktadır.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

## Deksmedetomidin

---

- Selektif  $\alpha_2$  adrenoreseptör agonisttir.
  - Sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılmaktadır.
  - Locus ceruleus, beyin ve spinal kordda bulunan postsinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörler aracılığı ile sedatif ve analjezik etki gösterir.
-

## Kimyasal yapısı



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

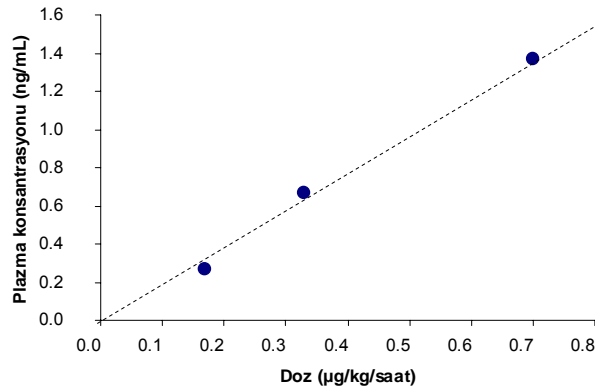
## Farmakokinetik özellikleri

## 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

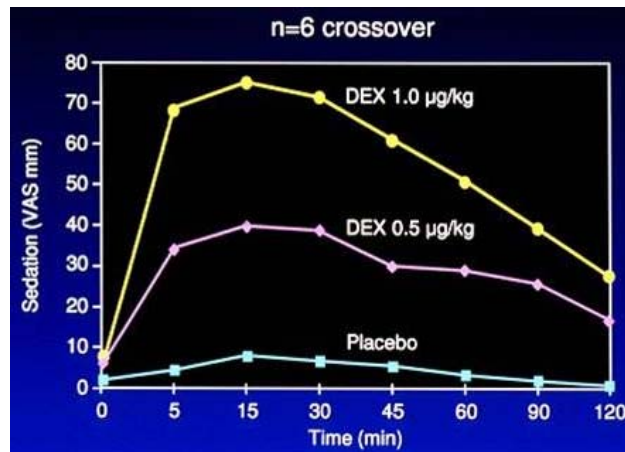
---

- $\alpha_2/\alpha_1$  affinitesi: 1620/1'dir.
  - Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş infüzyon şeklinde uygulamalarda  $\alpha_2$  selektif etki görülür.
  - Hızlı infüzyon veya yüksek doz uygulamalarda  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  etkiler bir arada görülür.
  - $\beta$ -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](http://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

---

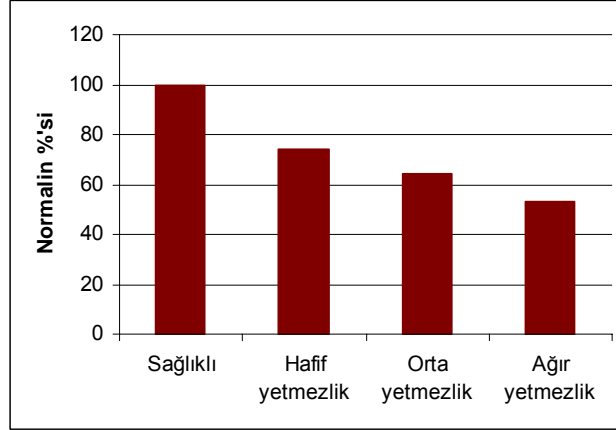
- Atraküryum
  - Atropin
  - Etomidat
  - Fenilefrin
  - Fentanil
  - Glikopirolat
  - Midazolam
  - Mivaküryum
  - Morfin
  - Panküronyum
  - Süksinilkolin
  - Tiyopental
  - Veküronyum
- 

## 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](http://www.onersuzer.com) ve [www.burcakdeniz.com](http://www.burcakdeniz.com) adreslerinden kopyalayabilirsiniz.
-