Дексдор



Код АТХ:

- N05CM18

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дексмедетомидин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий	**1 мл**
дексмедетомидин	100 мкг

2 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) - пачки картонные.
5 мл - ампулы (5) - упаковки ячейковые контурные пластиковые (5) - пачки картонные.
4 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.
10 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Дексмедетомидин является высокоселективным агонистом α_2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает сильным симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норэпинефрина из окончаний симпатических нервов. Седативный эффект обусловлен сниженным возбуждением голубого пятна, основного норадренергического ядра, которое находится в стволе мозга. Воздействуя на этот участок, дексмедетомидин оказывает седативный эффект (подобный природному сну без быстрого движения глаз), при этом одновременно позволяет пациенту находиться в пробужденном и активном состоянии. Дексмедетомидин оказывает анестезирующее и умеренное обезболивающее действие; обезболивающее действие было продемонстрировано у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Влияние на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы; при более низких скоростях инфузии доминирует центральное действие, которое приводит к снижению ЧСС и АД. При более высоких дозах преобладают периферические сосудосуживающие эффекты, что приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и АД, в то время как брадикардия становится более выраженной. Дексмедетомидин практически не оказывает угнетающего действия на дыхательную систему.

Фармакокинетика

Фармакокинетику дексмедетомидина оценивали после быстрого в/в применения у здоровых добровольцев и длительной в/в инфузии пациентам в отделении интенсивной терапии. Дексмедетомидин демонстрирует 2-компартментную модель распределения. У здоровых добровольцев дексмедетомидин демонстрирует быструю фазу распределения с периодом полураспределения около 6 мин. Терминальный $T_{1/2}$ составляет около 2.1 (±0.43) ч, а объем распределения (V_{ss}) — около 91 (±25.5) л. Оцениваемая величина плазменного клиренса (Cl) составляет около 39(±9.9) л/ч. Средняя масса тела, по которой оценивались показатели V_{ss} и Cl, была равна 69 кг. Плазменная фармакокинетика дексмедетомидина подобна у пациентов отделений интенсивной терапии после инфузии >24 ч. Оцениваемые фармакокинетические параметры следующие: $T_{1/2}$ — около 1.5 ч, V_{ss} — около 93 л и Cl — около 43 л/ч. Фармакокинетика дексмедетомидина является линейной в пределах доз 0.2–1.4 мкг/кг/ч, он не аккумулируется во время терапии длительностью до 14 дней.

Дексмедетомидин на 94% связывается с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы крови в пределах концентрации 0.85–85 нг/мл. Дексмедетомидин связывается с человеческим сывороточным альбумином и α_1-кислым гликопротеином, причем сывороточный альбумин является основным белком связывания дексмедетомидина в плазме крови.

Дексмедетомидин в основном метаболизируется печенью. Существует три типа начальных метаболических реакций: прямая N-глюкуронидация, прямое N-метилирование и окисление, катализированные цитохромом P450. Метаболитами дексмедетомидина, циркулирующими в наибольшем количестве, являются два изомерных N-глюкуронида, один из которых образуется путем окисления имидазольного кольца, а другой является продуктом последовательных N-метилирования, гидроксилирования метиловой группы и O-глюкуронидации. Имеющиеся данные свидетельствуют, что образование окисленных метаболитов опосредуется CYP-формами (CYP 2A6, CYP 1A2, CYP 2E1, CYP 2D6 и CYP 2C19). Эти метаболиты проявляют незначительную фармакологическую активность.

После в/в применения радиомаркированного дексмедетомидина через 9 дней в среднем 95% радиомаркированного вещества выявляли в моче и 4% — в кале. Основными метаболитами в моче являются два изомерных N-глюкуронида, которые вместе составляют около 34% дозы, и N-метилированный O-глюкуронид, который равен 14.51% дозы. Второстепенные метаболиты карбоновой кислоты, 3-гидрокси- и O-глюкуронидные метаболиты отдельно составляют 1.11–7.66% дозы. Менее 1% неизмененного вещества определяют в моче. Около 28% метаболитов, выявленных в моче, являются неидентифицированными полярными метаболитами.

Не отмечено существенных различий фармакокинетики дексмедетомидина в зависимости от пола или возраста. Связывание дексмедетомидина с белками плазмы крови снижено у лиц с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Средний процент несвязанного дексмедетомидина в плазме крови составлял от 8.5% у здоровых добровольцев до 17.9% у больных с тяжелым нарушением функции печени. Пациенты с разной степенью нарушения функции печени (класс A, B или C по шкале Чайлд-Пью) имели сниженный печеночный клиренс дексмедетомидина и удлиненный $T_{1/2}$ из плазмы крови. Средние величины клиренса для лиц с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени составляли 74; 64 и 53% от таковых у здоровых добровольцев соответственно. Средний $T_{1/2}$ для пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени увеличивался до 3.9; 5.4 и 7.4 ч соответственно. До применения дексмедетомидина необходимо рассмотреть целесообразность снижения начальной/поддерживающей дозы у пациентов с нарушением функции печени в зависимости от степени нарушения и клинического ответа.

Фармакокинетика дексмедетомидина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) является неизмененной по сравнению со здоровыми добровольцами.

Показания к применению:

— седация легкой и умеренной степени в отделениях интенсивной терапии во время или после интубации.

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к дексмедетомидину или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.

Способ применения и дозы:

Только для госпитального применения.

Доза для взрослых пациентов.

Пациентов, которым уже проведена интубация и которые находятся в состоянии седации, можно переводить на Дексдор с начальной скоростью в/в инфузии 0.7 мкг/кг/ч, которую можно постепенно корригировать в пределах - 0.2–1.4 мкг/кг/ч для достижения желаемого уровня седации. Для ослабленных пациентов следует рассмотреть целесообразность применения самой низкой начальной скорости инфузии. Следует отметить, что дексмедетомидин

является сильнодействующим препаратом, следовательно, скорость инфузии указывается на один час.

Обычно ударная доза насыщения не требуется. Пациентам, которым необходимо более быстрое начало седации, можно сначала вводить нагрузочную инфузию 0.5–1.0 мкг/кг массы тела в течение 20 мин, то есть начальную инфузию 1.5–3 мкг/кг/ч в течение 20 мин.

Скорость начальной инфузии после нагрузочной инфузии составляет 0.4 мкг/кг/ч, которую в дальнейшем можно корригировать.

Пациенты пожилого возраста.

Пациентам данной возрастной категории коррекция дозы обычно не требуется.

Нарушение функции почек.

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы обычно не требуется.

Нарушение функции печени.

Дексдор метаболизируется в печени, поэтому его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени. Следует рассмотреть целесообразность применения низкой поддерживающей дозы.

Длительность курса применения зависит от необходимости пребывания пациента в состоянии седации. Нет опыта применения Дексдора более 14 дней.

Способ применения

Дексдор вводится только медицинским работником, который имеет опыт лечения пациентов, требующих интенсивной терапии. Препарат применяют только в виде разведенной в/в инфузии, используя инфузионное устройство с регуляцией скорости введения. Ампулы и флаконы предназначены только для индивидуального применения у одного пациента.

Приготовление р-ра

Перед применением Дексдор можно разбавлять в 5% р-ре декстрозы, р-ре Рингера, маннитоле или 0.9% р-ре натрия хлорида для достижения желаемой концентрации 4 мкг/мл. В таблице ниже приведены объемы, необходимые для приготовления инфузии.
Таблица

Объем Дексдора, концентрата для приготовления р-ра для инфузий, мл	**Объем растворителя, мл**	**Общий объем инфузии, мл**
2	48	50
4	96	100
10	240	250
20	480	500

После приготовления осторожно встряхнуть, чтобы хорошо перемешать р-р.

Перед применением приготовленный р-р следует визуально проверить на наличие посторонних частиц и изменения цвета.
Дексдор совместим со следующими жидкостями и препаратами: лактатный р-р Рингера, 5% р-р декстрозы, 0.9% р-р натрия хлорида, 20% маннитол, тиопентал натрия, этомидат, векуроний бромид, панкуроний бромид, сукцинилхолин, атракурия бесилат, мивакурия хлорид, рокурония бромид, гликопиролата бромид, фенилэфрина гидрохлорид, атропина сульфат, допамин, норэпинефрин, добутамин, мидазолам, морфина сульфат, фентанила цитрат и плазмозаменители.

Побочное действие:

При применении Дексдора чаще всего сообщалось о артериальной гипотензии, АГ и брадикардии, которые возникали приблизительно у 25; 15 и 13% пациентов соответственно. Артериальная гипотензия и брадикардия также были наиболее частыми серьезными побочными реакциями, связанными с Дексдором, которые возникали у 1.7 и 0.9% соответственно рандомизированных пациентов отделений интенсивной терапии.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны метаболизма и питания. Часто: гипергликемия, гипогликемия; нечасто: метаболический ацидоз, гипоальбуминемия.

Психические расстройства. Часто: ажитация; нечасто: галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы. Очень часто: брадикардия, артериальная гипотензия; часто: ишемия или инфаркт миокарда, тахикардия; нечасто: AV-блокада I степени, уменьшение минутного объема сердца.

Со стороны дыхательной системы. Нечасто: одышка.

Со стороны пищеварительной системы. Часто: тошнота, рвота, сухость во рту; нечасто: вздутие живота.

Общие нарушения и реакции в месте введения. Часто: синдром отмены, гипертермия; нечасто: неэффективность препарата, жажда.

Описание отдельных побочных реакций: в основных клинических исследованиях Дексдора частота ишемии и инфаркта миокарда была близкой к нижней границе категории частых побочных эффектов (1/100) и значимо не отличалась от таковой для пропофола и мидазолама. Симпатолитический эффект Дексдора снижает ЧСС, АД и потребность миокарда в кислороде. Также вызванные применением Дексдора центральная вазодилатация и удлинение периода диастолы могут улучшать коронарный кровоток и способствовать характерной для агонистов α_2-адренорецепторов кардиопротекции при ишемии миокарда, даже в условиях снижения АД и тенденции к снижению коронарного кровотока. Тем не менее при введении препарата необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с ишемией миокарда, и при ее развитии снизить дозу или прекратить введение Дексдора.

Частота синдрома отмены при применении Дексдора была ниже по сравнению с пропофолом. Например, в клиническом исследовании Prodex были зарегистрированы 4 случая (1.6%) синдрома отмены в группе Дексдора (251 пациент) и 7 случаев (2,8%, p=0,544) в групе пропофола (247 пациентов). Симптомы синдрома отмены при применении Дексдора обычно были нетяжелыми и не вызывали значительных терапевтических проблем.

У относительно здоровых добровольцев, которые не находились в отделении интенсивной терапии, при применении Дексдора иногда отмечали угнетение активности синусного узла или синусовую паузу, а также брадикардию. Симптомы устранялись после приподнимания нижних конечностей и применения антихолинергических средств, таких как атропин или гликопиролат. В отдельных случаях брадикардия прогрессировала до возникновения асистолии у пациентов, у которые ранее фиксировались случаи брадикардии.

АГ ассоциировалась с применением нагрузочной дозы. Выраженность этой реакции можно уменьшить, избегая нагрузочной дозы или снижая скорость инфузии, либо снижая объем нагрузочной дозы.

Передозировка:

В клиническом и постмаркетинговых исследованиях сообщалось о нескольких случаях передозировки дексмедетомидина.

Максимальная скорость инфузии дексмедетомидина, о которой сообщалось в этих случаях, достигала 60 мкг/кг/ч в течение 36 мин и 30 мкг/кг/ч — в течение 15 мин у 20-месячного ребенка и у взрослого соответственно. Наиболее частые побочные реакции, о которых сообщалось в связи с передозировкой в этих случаях, включали брадикардию, артериальную гипотензию, чрезмерную седацию, сонливость и остановку сердца.

В случаях передозировки с клиническими симптомами скорость инфузии Дексдора следует снизить или прекратить. Преимущественно ожидаются сердечно-сосудистые эффекты, лечение которых проводится по клиническим показаниям. При высокой концентрации препарата АГ может быть более выраженной, чем артериальная гипотензия. В клинических исследованиях случаи остановки активности синусного узла проходили спонтанно или отвечали на лечение атропином или гликопиролатом. В отдельных случаях тяжелой передозировки, которая приводила к остановке сердца, требовались реанимационные мероприятия. Ни один из случаев передозировки не привел к летальному исходу.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Дексдор не следует применять в период беременности, за исключением случаев, когда польза от применения препарата для матери превышает риск для плода/ребенка. Данные о применении дексмедетомидина у беременных ограничены.

Репродуктивная токсичность — потенциальный риск для людей неизвестен. На период лечения прекращают кормление грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременное применение Дексдора с анестетиками, седативными средствами, снотворными препаратами и опиоидами может привести к потенцированию их эффектов. Специфические исследования подтвердили потенцирование эффектов при одновременном применении с севофлураном, изофлураном, пропофолом, альфентанилом и мидазоламом.

Фармакокинетического взаимодействия между Дексдором и изофлураном, пропофолом, альфентанилом и мидазоламом не выявлено. Однако из-за возможных фармакодинамических взаимодействий при применении таких средств в комбинации с Дексдором может быть необходимым снижение дозы Дексдора или сопутствующего анестетика, седативного средства, снотворного препарата или опиоида.

Следует учитывать возможность усиления гипотензивного и брадикардического эффектов у пациентов, получающих другие лекарственные средства, которые вызывают такие эффекты, хотя дополнительные эффекты в исследовании взаимодействия с применением эсмолола были умеренными.

Особые указания и меры предосторожности:

Дексдор предназначен только для применения в отделениях интенсивной терапии. Во время инфузии Дексдора у всех пациентов следует постоянно контролировать функцию сердца. Пациентам, которым не проведена интубация, следует контролировать дыхательную функцию.

Как и в случае со всеми седативными препаратами, следует соблюдать осторожность при комбинировании Дексдора с другими лекарственными средствами, оказывающими седативное действие или влияющими на сердечно-сосудистую систему по причине возможности развития аддитивных эффектов.

В силу фармакодинамических эффектов Дексдора следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с тяжелой брадикардией, прогрессирующей блокадой сердца (AV-блокада II–III степени, за исключением случаев, когда используется водитель ритма), артериальной гипотензией или у больных с тяжелой дисфункцией желудочков сердца. Дексдор снижает активность симпатической нервной системы, и у пациентов с гиповолемией, хронической АГ и у лиц пожилого возраста можно ожидать более выраженной артериальной гипотензии/брадикардии. Пациенты с хорошей физической подготовкой и низкой ЧСС в состоянии покоя могут быть особенно чувствительны к брадикардическим эффектам агонистов α_2-адренорецепторов; существуют сообщения о временной остановке активности синусного узла. Артериальная гипотензия и брадикардия обычно не требуют лечения, но, если это необходимо, артериальную гипотензию следует лечить с помощью сосудосуживающих средств и/или введения жидкости, а брадикардию — антихолинергическими средствами.

Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать значительной артериальной гипо- или гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые применяют Дексдор, поскольку существует теоретическая возможность снижения коронарного кровотока из-за α_2-опосредованного сужения периферических сосудов. Следует рассмотреть целесообразность снижения дозы или отмены препарата у пациентов, ЭКГ которых подтверждает признаки ишемии миокарда.

У пациентов с нарушением активности вегетативной нервной системы (например из-за поражения спинного мозга) могут отмечать более выраженные гемодинамические изменения после начала применения Дексдора, потому следует с осторожностью применять этот препарат у таких пациентов.

Временную АГ выявляли преимущественно во время введения нагрузочной дозы, что ассоциировалось с периферическим сосудосуживающим эффектом Дексдора. Лечение АГ обычно не требовалось, но рекомендуется снижение нагрузочной дозы или скорости инфузии.

По сравнению с пропофолом и мидазоламом, пациенты, получающие седацию Дексдором, обычно легче пробуждаются, лучше взаимодействуют с врачом и способны к лучшей коммуникации, оставаясь в целом в состоянии покоя и расслабленности. Однако этот клинический профиль означает, что Дексдор в качестве самостоятельного средства не может быть препаратом выбора, если идет речь о необходимости глубокой седации или полной обездвижимости пациента. При необходимости расслабления мышц (в том числе при проведении эндотрахеальной интубации) пациенты должны дополнительно получать альтернативное седативное средство в терапевтических дозах, чтобы они не пришли в сознание во время процедуры.

Введение болюсных доз Дексдора для резкого повышения уровня седации не оценивалось, поэтому не рекомендуется к применению. В случае недостаточной седации, особенно на протяжении первых часов после перехода на Дексдор, можно применять болюсные дозы альтернативного седативного средства.

Дексдор, вероятно, не угнетает судорожную активность, а потому не может применяться в качестве единственного средства лечения эпилептического статуса. Опыт применения Дексдора при тяжелых неврологических нарушениях, таких как травма головы, является ограниченным, поэтому в таких случаях его следует применять с осторожностью, особенно если необходима глубокая седация. Как и другие седативные средства, Дексдор может уменьшать мозговое кровообращение.

Агонисты α_2-адренорецепторов редко ассоциировались с реакциями отмены при внезапном прекращении длительного применения. Возможность этого следует учитывать, если у пациента развивается ажитация и АГ вскоре после прекращения применения Дексдора.

Неизвестно, является ли безопасным применение Дексдора у лиц, чувствительных к злокачественной гипертермии, поэтому применять его таким пациентам не рекомендуется. В случае длительной необъяснимой лихорадки лечение препаратом следует прекратить.

Нет опыта применения Дексдора более 14 дней.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами и работе с другими механизмами.

Препарат показан для применения в условиях стационара.

При нарушениях функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы обычно не требуется.

При нарушениях функции печени

Дексдор метаболизируется в печени, поэтому его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени. Следует рассмотреть целесообразность применения низкой поддерживающей дозы.

Применение в пожилом возрасте

Пациентам данной возрастной категории коррекция дозы обычно не требуется.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность не установлены.

Условия хранения:

При температуре 15–25°C.

После разведения. Продемонстрирована физическая и химическая стабильность во время применения в течение 24 ч при температуре 25°C.

С микробиологической точки зрения этот продукт следует применять немедленно. Если не применить его немедленно, срок хранения и условия хранения во время применения являются ответственностью пользователя и обычно не превышают 24 ч при температуре 2–8°C, за исключением случаев, когда разведение происходит в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Источник: http://drugs.thead.ru/Deksdor