

Dr. Sabine Kästner

Anaesthesia, Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule
Hannover, Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover, Germany
E-mail: sabine.kaestner@tiho-hannover.de

Dexmedetomidine: sole anaesthetic agent ?

VRA 2006; 4(2):23-26

Ramsay MAE and Luterman DL

Dexmedetomidine as a Total Intravenous Anesthetic Agent
Anesthesiology 2004; 101:787-90

PAPER SUMMARY, COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

The highly selective alpha-2 adrenergic agonist medetomidine¹ represents a 50:50 racemic mixture of two optical enantiomers, dexmedetomidine and levomedetomidine.² *In-vitro* the d-isomer, dexmedetomidine, is the active compound with high affinity to alpha-2 receptors, whereas the l-isomer, levomedetomidine, has only very weak affinity to the alpha-2 receptor with possible inverse agonistic effects.^{3,4} At clinically sensible doses dexmedetomidine is the pharmacologically active isomer.^{2,5-7} Although, at very high doses levomedetomidine can enhance bradycardia and reduce sedative and analgesic effects induced by dexmedetomidine.⁸

Medetomidine and dexmedetomidine have shown sedative and stress reducing effects,^{9,10} anaesthetic-sparing^{5,11,12} and potent analgesic effects^{9,13} in various species including men. At high doses, they also exert hypnotic effects^{14,15}. Dexmedetomidine acts on centrally and peripherally located alpha-2 adrenergic receptors without discrimination between the known alpha-2 adrenergic receptor subtypes (alpha-2A, alpha-2B, alpha-2C)¹⁶ as well as on imidazoline receptors.¹⁷ The alpha-2 receptors are involved in regulating the autonomic tone and the cardiovascular responses. Activation of alpha-2 receptors within the *Locus coeruleus*, a neuronal structure located on the bottom of the 4th ventricle of the brain, responsible for the regulation of arousal and alertness, leads to reduction of the sympathetic outflow and sedation. Dexmedetomidine induced sedation seems to be partially induced by endogenous sleep pathways, which explains why medetomidine or dexmedetomidine sedated veterinary and human patients can easily be aroused like from normal sleep.¹⁸ At high drug levels effective block of nociceptive transmission might prevent an arousal signal. Reduction of the sympathetic tone induced by central effects and presynaptic inhibition of noradrenalin release leads to hypotension and bradycardia. On the other hand, activation of alpha-2 receptors located in the muscular layer of blood vessels causes postsynaptic activation and vasoconstriction leading to hypertension and reflex bradycardia or even asystole. Differences in species, ethnic¹⁹ and individual sensitivity to alpha-2 agonists, the baseline autonomic tone, plasma concentrations of dexmedetomidine and the speed of injection influence the

cardiovascular response (hypotension or hypertension) to dexmedetomidine and other alpha-2 agonists. Therefore, slow incremental increases in peripheral plasma concentrations reduce the risk of severe hypertension, increased afterload and bradycardia.

In contrast to opioids, the classic analgesic in total intravenous anaesthesia protocols, dexmedetomidine preserves minute ventilation with maintenance of spontaneous respiration and minimal influence on respiratory drive.²⁰⁻²²

Unlike in veterinary medicine, the use of alpha-2 agonists in human anaesthesia is relatively new. Until the advent of dexmedetomidine, clonidine a classic antihypertensive drug, was the only alpha-2 adrenergic agent being used as epidural analgesic or the treatment of opioid tolerance and withdrawal syndromes.

In some countries dexmedetomidine is licensed for constant sedation procedures in human intensive care patients. Ramsay and Luterman (2004) describe three cases involving the off label use of high doses of dexmedetomidine as a sole anaesthetic agent in patients with upper airway abnormalities where airway management was of concern. A loading dose of 1 mcg kg⁻¹ dexmedetomidine was given over 10 minutes followed by an infusion of 0.7 mcg kg⁻¹ h⁻¹ and a gradual increase up to 5 or 10 mcg kg⁻¹ h⁻¹ until the planned intervention with or without local anaesthesia was possible. Spontaneous respiration was maintained without occurrence of hypertension or severe bradycardia. In one patient a chin lift was necessary to maintain airway patency and oxygenation, because of muscle relaxation. This is in contrast with a study by Ebert et al²¹ where similar dose ranges of dexmedetomidine lead to hypertension, an increase in systemic vascular resistance and severe bradycardia in human volunteers. In humans ethnic affiliation seems to influence the blood pressure response to alpha-2 agonists,¹⁹ however, in the presented cases no such information is given.

The described monotherapeutic application of alpha-2 agonists to obtain an anaesthetic state, which is defined as hypnosis, analgesia, muscle relaxation and absence of purposeful movements, is uncommon. This might be related to the relatively "non-invasive" nature of the performed procedures. In addition, from the data provided

it cannot be concluded if a real “anaesthetic” state or only deep sedation was obtained.

Case reports usually describe rare events or very new procedures. Case reports or case series are at the low end of evidence and should not lead to clinical advice. At the best they should stimulate other more powerful investigations. Therefore, the use of dexmedetomidine

alone should not be considered an adequate “anaesthetic” agent. A much more common approach of using dexmedetomidine in the peri-operative period in human and veterinary patients will be as an anaesthetic “adjunct” like a pre-medication or constant rate infusion, reducing the amount of other analgesics and anaesthetics.

References

1. Virtanen R, Savola JM, Saano V, et al. Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha-2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 1988;150:9-14.
2. Vickery RG, Sheridan BC and Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2 adrenergic agonist in halothane anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988;67:611-615.
3. Jansson C, Marjamäki A and Luomala K. Coupling of human alpha 2 adrenoceptor subtypes to regulation of cAMP production in transfected S115 cells. *European Journal of Pharmacology* 1994;266:165-174.
4. Jansson C, Kukkonen J and Näsman J. Protean agonism at alpha2A-adrenoceptors. *Molecular Pharmacology* 1998;53:963-968.
5. Vickery RG and Maze M. Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane-anesthetized dogs. *Acta vet Scand* 1989;85:71-76.
6. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2000;23:15-20.
7. Kästner SBR, Keller K, Rechenberg Bv, et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for total hip replacement in domestic sheep. *J Vet Med A* 2001;48:231-241.
8. Kuusela E, Vainio O, Kaistinen A, et al. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res* 2001;62:616-621.
9. Maze M and Tranquilli W Alpha 2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
10. Benson G, Grubb T, Neff-Davis C, et al. Perioperative stress response in the dog: Effect of pre-emptive administration of medetomidine. *Vet Surgery* 2000;29:85-91.
11. Segal IS, Vickery RG and Maze M. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta vet Scand* 1989;85:55-59.
12. Aantaa R, Jaakola ML, Kalio A, et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055-1060.
13. Muge DK, Chambers JP, Livingston A, et al. Analgesic effects of medetomidine in sheep. *Vet Rec* 1994;135:43-44.
14. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta vet Scand* 1989;85:29-37.
15. Doze VA, Chen B-X and Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic in rats via activation of central alpha-adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989;71:75-79.
16. Schwartz D and Clark. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J vet Pharmacol. Therapeutics* 1998;21:107-114.
17. Khan ZP, Ferguson CN and Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
18. Nelson L, Lu J, Guo T, et al. The alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-436.
19. Muszkat M, Sofowora G, Wood A, et al. Alpha2-adrenergic Receptor-Induced Vascular Constriction in Blacks and Whites. *Hypertension* 2004;43:31-35.
20. Lerche P and Muir W. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. *Am J Vet Res* 2004;65:720-724.
21. Ebert T, Hall J, Barney J, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-394.
22. Venn R, Hell J and Grounds R. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care* 2000;4:302-308.

Dexmedetomidina in terapia monofarmacologica: un anestetico ?

Dr. Sabine Kästner

Anaesthesia, Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover, Germany
E-mail: sabine.kaestner@tiho-hannover.de

A. Siniscalchi, B. Begliomini, G. Matteo, L. De Pietri, A. Pasetto

Confronto intraoperatorio fra anestesia combinata e anestesia generale durante chirurgia epatica maggiore
Minerva Anestesiologica 2003; 69(12):885-895

BREVE RIASSUNTO, CONSIDERAZIONI E APPROCCIO COMPARATO

L'alfa-2 agonista altamente selettivo medetomidina è un mistura racemica di due enantiomeri, la dexmedetomidina e la levomedetomidina.² In vitro l'isomero D, la dexmedetomidina, è la componente attiva del racemato con una elevata affinità per i recettori alfa-2, mentre al contrario l'isomero L, la levomedetomidina, presenta una debole affinità per i recettori alfa-2 e sembra avere un'azione agonista inverso.^{3,4} A dosi cliniche la dexmedetomidina è l'isomero farmacologicamente attivo.^{2,5-7} Tuttavia la levomedetomidina ad alte dosi può aumentare la bradicardia e ridurre gli effetti sedativi e analgesici della dexmedetomidina.⁸

Medetomidina e dexmedetomidina inducono sedazione e riducono lo stress,^{9,10} oltre a diminuire la richiesta di anestetici^{5,11,12} e a garantire analgesia efficace^{9,13} in molte specie incluso l'uomo. A dosi elevate esercitano anche un effetto ipnotico.^{14,15}

La dexmedetomidina agisce sui recettori alfa-2 sia centrali che periferici, senza specificità per alcuno dei sottotipi fino ad ora scoperti (alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C),¹⁶ oltre che sui recettori imidazolinici.¹⁷ I recettori alfa-2 sono coinvolti nella regolazione del tono del sistema nervoso autonomo e dalle risposte cardiovascolari agli stimoli. L'attivazione dei recettori alfa-2 nel *Locus coeruleus*, una struttura neuronale che si trova sul pavimento del 4° ventricolo e che controlla lo stato di veglia, provoca una riduzione del tono simpatico e conseguente sedazione. La sedazione indotta dalla dexmedetomidina sembra in parte dovuta all'attivazione delle vie fisiologiche del sonno: ciò che spiegherebbe perché i pazienti, sia umani che veterinari, sedati con medetomidina o dexmedetomidina possono essere facilmente svegliati dallo stato di sonno in cui si trovano.¹⁸ A dosaggi elevati il blocco nella trasmissione degli stimoli nocicettivi potrebbe prevenire il risveglio.

La riduzione del tono simpatico, causata dagli effetti centrali e dalla inibizione pre-sinaptica del rilascio di noradrenalina, è la causa principale di ipotensione e bradicardia. Tuttavia l'attivazione dei recettori alfa-2 della parete muscolare dei vasi ematici è responsabile dell'attivazione post-sinaptica con conseguente vasocostrizione e bradicardia riflessa, e talvolta addirittura asistole. Differenze di specie, etniche¹⁹ e di sensibilità individuale agli alfa-2 agonisti, il tono autonomo basale, le concentrazioni plasmatiche di dexmedetomidina e la velocità di somministrazione sono responsabili delle diverse risposte cardiovascolari alla dexmedetomidina e agli altri alfa-2 agonisti che si possono riscontrare. L'aumento lento e progressivo della concentrazione plasmatica periferica del farmaco permette di ridurre il rischio di grave ipertensione sistemica, di aumento del post-carico e di bradicardia.

Al contrario degli oppioidi che rappresentano la classica componente antalgica in corso di TIVA, la dexmedetomidina è in grado di preservare la ventilazione spontanea mantenendo anche la ventilazione minuto e non influenzando significativamente il *drive* respiratorio.²⁰⁻²²

Contrariamente a quanto accaduto in veterinaria, l'utilizzo degli alfa-2 agonisti in anestesia è nell'uomo abbastanza recente. Prima dell'avvento della dexmedetomidina la sola clonidina, nata come farmaco anti-ipertensivo, veniva utilizzata come analgesico per via epidurale, come terapia della sindrome da resistenza agli oppioidi o in caso di crisi da astinenza agli oppioidi.

In alcune nazioni la dexmedetomidina è registrata per la sedazione in terapia intensiva. Nell'articolo citato Ramsay e Luteran (2004) descrivono tre casi di utilizzo "non registrato" di alte dosi di dexmedetomidina come unico agente anestetico in pazienti con gravi malformazioni delle vie aeree, nei quali il controllo delle vie aeree sarebbe stato molto difficile da ottenere. Nei casi descritti è stata somministrata una dose di carico di dexmedetomidina di 1 mcg kg⁻¹ nell'arco di 10 minuti, seguita da un'infusione continua iniziata a 0.7 mcg kg⁻¹ h⁻¹ e gradualmente aumentata fino a 5 – 10 mcg kg⁻¹ h⁻¹ fino al raggiungimento di un piano anestetico sufficiente all'esecuzione dell'intervento (con o senza anestesia locale, a seconda dei casi). La ventilazione spontanea non ha subito modificazioni significative e non si sono riscontrati né ipertensione né grave bradicardia. In un paziente, a causa del rilassamento muscolare ottenuto, è stato necessario posizionare un apri-bocca per mantenere la pervietà delle vie aeree e garantire una corretta ossigenazione. Questi riscontri sono in contrasto con quanto riportato da Ebert et al²¹ che riportano ipertensione sistemica, aumento delle resistenze periferiche e grave bradicardia agli stessi dosaggi del farmaco in volontari umani. Nell'uomo l'appartenenza etnica sembra modificare la risposta presso sia agli alfa-2 agonisti: purtroppo nessuna informazione al riguardo viene fornita nello studio in esame.

Si definisce anestesia la contemporanea presenza di ipnosi, analgesia, rilassamento muscolare e assenza di risposta allo stimolo chirurgico. L'utilizzo in terapia monofarmacologica di un alfa-2 agonista per ottenere l'anestesia, come descritto nel presente articolo, non è riscontro comune. In questo caso particolare ciò potrebbe essere legato alla scarsa invasività delle procedure chirurgiche. Inoltre dalla lettura dei dati forniti non è possibile stabilire se sia trattato realmente di una "anestesia" o piuttosto di una "sedazione profonda".

I casi clinici di solito descrivono eventi inusuali o procedure innovative, si collocano nella parte bassa della scala dell'evidenza scientifica, e pertanto non dovrebbero suggerire comportamenti clinici. Al massimo dovrebbero stimolare ricerche con maggiore significatività statistica e maggior rilevanza scientifica. Pertanto la sola dexmedetomidina in terapia monofarmacologica non deve essere considerata sufficiente per una "anestesia" propriamente detta. Un approccio molto più razionale all'utilizzo perioperatorio della dexmedetomidina sia nell'uomo che negli animali è rappresentato dal suo impiego come adiuvante all'anestesia, in premedicazione o in infusione continua, al fine di ridurre la somministrazione di anestetici e analgesici.

1. Virtanen R, Savola JM, Saano V, et al. Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha-2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 1988;150:9-14.
2. Vickery RG, Sheridan BC and Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2 adrenergic agonist in halothane anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988;67:611-615.
3. Jansson C, Marjamäki A and Luomala K. Coupling of human alpha 2 adrenoceptor subtypes to regulation of cAMP production in transfected S115 cells. *European Journal of Pharmacology* 1994;266:165-174.
4. Jansson C, Kukkonen J and Näsman J. Protean agonism at alpha2A-adrenoceptors. *Molecular Pharmacology* 1998;53:963-968.
5. Vickery RG and Maze M. Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane-anesthetized dogs. *Acta vet Scand* 1989;85:71-76.
6. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, et al. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2000;23:15-20.
7. Kästner SBR, Keller K, Rechenberg Bv, et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for total hip replacement in domestic sheep. *J Vet Med A* 2001;48:231-241.
8. Kuusela E, Vainio O, Kaistinen A, et al. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res* 2001;62:616-621.
9. Maze M and Tranquilli W Alpha 2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
10. Benson G, Grubb T, Neff-Davis C, et al. Perioperative stress response in the dog: Effect of pre-emptive administration of medetomidine. *Vet Surgery* 2000;29:85-91.
11. Segal IS, Vickery RG and Maze M. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta vet Scand* 1989;85:55-59.
12. Aantaa R, Jaakola ML, Kalio A, et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055-1060.
13. Muge DK, Chambers JP, Livingston A, et al. Analgesic effects of medetomidine in sheep. *Vet Rec* 1994;135:43-44.
14. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta vet Scand* 1989;85:29-37.
15. Doze VA, Chen B-X and Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic in rats via activation of central alpha-adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989;71:75-79.
16. Schwartz D and Clark. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J vet Pharmacol. Therapeutics* 1998;21:107-114.
17. Khan ZP, Ferguson CN and Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-165.
18. Nelson L, Lu J, Guo T, et al. The alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-436.
19. Muszkat M, Sofowora G, Wood A, et al. Alpha2-adrenergic Receptor-Induced Vascular Constriction in Blacks and Whites. *Hypertension* 2004;43:31-35.
20. Lerche P and Muir W. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. *Am J Vet Res* 2004;65:720-724.
21. Ebert T, Hall J, Barney J, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-394.
22. Venn R, Hell J and Grounds R. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care* 2000;4:302-308.