



Uporaba deksmedetomidina v paliativni medicini: prikaz primera

Dexmedetomidine in palliative medicine: a case report

Iztok Potočnik,^{*1} Helena Lenasi,^{*2} Branka Stražičar³

Izvelek

Deksmedetomidin je učinkovina, ki jo že več kot 10 let uporabljamo za sediranje in analgezijo. Je zelo močan agonist adrenergičnih receptorjev α_2 . Učinkovit je pri varčevanju z opiodi, tudi pri t. i. brezopioidni anesteziji (*angl.* opioid-free anesthesia, OFA), in okrepi analgezijo. Klinične izkušnje so pokazale, da je učinkovit tudi pri obvladovanju delirija pri bolnikih v enotah za intenzivno terapijo (EIT). Izkazal se je tudi kot odlična alternativa ostalim sedativom in analgetikom, kot sta midazolam in remifentanyl. V prispevku predstavljamo primer obvladovanja delirija z deksmedetomidinom pri bolnici v paliativni oskrbi. Opisano področje uporabe je še v veliki meri neraziskano in odpira nove možnosti uporabe deksmedetomidina. Ugotavljamo, da bi deksmedetomidin glede na njegove farmakološke lastnosti lahko uporabljali bolj pogosto kot doslej in se poleg klasičnega dajanja v veno začeli posluževati tudi alternativnih, a še ne priporočenih poti, npr. v nos in pod kožo. Potrebne so nadaljnje raziskave tega področja uporabe deksmedetomidina.

Abstract

Dexmedetomidine is a medication that has been used for ten years as an adjunct to anaesthesia or as a sedative for procedural sedation. It is a very potent α_2 -adrenergic agonist. Clinical trials have shown its effectiveness in treating delirium in the intensive care unit exhibiting an effect comparable to antipsychotics and benzodiazepines. It has been shown to be an excellent alternative to other sedative and analgetic drugs such as midazolam and remifentanyl. In the article, we aimed at presenting a case report of a patient with delirium that has successfully been treated using dexmedetomidine in a palliative care unit. The use of dexmedetomidine in a palliative care has not been extensively studied and there is lack of scientific reports in the literature. It has been used in palliative patients with delirium, after other methods had failed. Given its favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic effects, dexmedetomidine could be used more frequently, and applied by new, alternative routes of administration - e. g. intranasal and subcutaneous application; accordingly, additional studies in this field are warranted.

* Avtorja si pripadajoče prvo avtorsko mesto delita.

¹ Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Izток Potočnik, e: ipotocnik@onko-i.si

Ključne besede: paliativno zdravljenje; stanje zmedenosti; sediranje ob ohranjeni zavesti; adrenergični receptorji alfa-2; pozna paliativna faza; deksmedetomidin

Key words: palliative therapy; confusion state; conscious sedation; adrenergic alpha-2 receptor agonists; late palliative phase; dexmedetomidine

Prispelo / Received: 24. 10. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 20. 3. 2023

Citirajte kot/Cite as: Potočnik I, Lenasi H, Stražičar B. Uporaba deksmedetomidina v paliativni medicini: prikaz primera. Zdrav Vestn. 2023;92(5–6):242–7. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravWestn.3395>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Deksmedetomidin že vrsto let s pridom uporabljamo kot dodatek anestetikom, za sediranje z ohranjeno zavestjo in kot zdravilo za delirij v enoti intenzivne terapije (EIT) in v operacijski dvorani.

V nasprotju z benzodiazepini in propofolom, ki delujejo na receptorje gama-aminobutirične kisline (GABA), zagotavlja deksmedetomidin učinkovito sediranje z delovanjem na presinaptične adrenergične receptorje α -2; v primerjavi z benzodiazepini in propofolom povzroča manj delirija, povezanega z uporabo zdravila (1). Njegovi ugodni učinki so številni, saj poleg sedativnih učinkov omogoča naraven ritem spanja in je tudi analgetik (zmanjša bolečino, ki poslabša delirij). S tem omogoča manjšo porabo opioidov ter nima neželenih antiholinergičnih učinkov (1). Z močnim agonističnim delovanjem na adrenergične receptorje α -2 v osrednjem živčnem sistemu izboljša bolnikovo kognitivno funkcijo, omogoča anksiolizo, sediranje in analgezijo (1).

Glede na farmakodinamične učinke ga uvrščamo med nenarkotične analgetike in sedative. Njegov razpolovni čas je pri apliciranju v veno 2 uri. Presnavlja se v jetrih. Dajemo ga v obliki infuzije, saj pri hitrem dajanju v bolusu lahko povzroči bradikardijo in hemodinamsko nestabilnost. V hitri infuziji dosežemo želeni učinek šele po eni uri, kar je pri določenih kirurških posegih prepozno. Drugih poti vnosa zaenkrat še

niso dovolj raziskali (2). Objavljeni so zgolj posamezni prikazi primerov. Učinki so bili večinoma ugodni in o zapletih niso poročali (2,3).

Deksmedetomidin v paliativni medicini uporabljamo predvsem pri bolnikih v obdobju pozne paliativne oskrbe in umiranja, kadar želimo s sediranjem zmanjšati zaskrbljenost, tesnobo in vznemirjenost (4,5). Ker smo ga začeli uporabljati šele nedavno (4), se še vedno srečujemo z neutemeljenimi strahovi in dilemami, saj so morebitni zapleti pri njegovi uporabi bistveno manj pogosti kot pri učinkovinah, ki jih uporabljamo sicer (tj. benzodiazepin in antipsihotiki).

Sediranje pri paliativnem bolniku naj bi bila plitva, a učinkovita (po Richmondski lestvici agitacije in sedacije (*angl.* Richmond Agitation Sedation Scale, RASS)) z vrednostmi od 0 do -2 (Tabela 1). Plitva sedacija omogoča, da se bolnik in svojci lahko dostojno poslovijo, medtem ko pregloboka sediranje povsem onemogoča stik in sporazumevanje z bolnikom (4).

Delirij je pri bolniku v paliativni oskrbi, zlasti v obdobju umiranja, pogost pojav, ki onemogoča dostojno slovo ter pri bolniku in njegovih svojcih povečuje neugodje. Dejavniki tveganja za pojav delirija so številni, npr. uporaba benzodiazepinov, visoka starost, internistične bolezni, sepsa, predhodna koma, urgentni kirurški posegi in visoka ocena po lestvici resnosti bolezni APACHE (*angl.* Acute Physiology and Chronic Health

Tabela 1: Richmondska lestvica vznemirjenosti in sediranosti (*angl.* Richmond Agitation Sedation Scale, RASS). Prirejeno po Möller-Petrun, 2021 (15).

Točke	Poimenovanje	Opis
+ 4	agresija	zelo agresiven, nasilen, neposredno nevaren za osebje
+ 4	huda agitiranost	agresiven, puli katetre in cevke
+ 2	agitiranost	pogosti nehotni gibi, bojevanje z ventilatorjem
+ 1	nemir	anksiozen in nemiren, a ne agresiven
0	pri zavesti, miren	
- 1	zaspanost	nepopolno odziven, vzdrževana budnost (premikanje oči/očesni stik) na klic (≥ 10 sekund)
- 2	blaga sediranost	kratkotrajna budnost z očesnim stikom na klic (< 10 sekund)
- 3	zmerna sediranost	prisotno gibanje oči ali odpiranje oči na klic (vendar brez očesnega stika)
- 4	globoka sediranost	ne odziva se na klic, a premika oči ali jih odpre na fizični dražljaj
- 5	nezavest	ne odziva se na klic ali na fizični dražljaj

Evaluation). Delirij lahko omilimo in ga zdravimo z ustreznimi nefarmakološkimi ukrepi in zdravili (5,6).

Preden uvedemo sediranost, je treba vedno poskrbeti za zadostno analgezijo. V ta namen imamo največkrat multimodalni pristop, pri katerem ima svoje mesto tudi deksmedetomidin. Če ga uporabimo v kombinaciji z opioidi, lahko zmanjšamo njihovo porabo, s tem pa omilimo spremljajoče neželene učinke, kot so zaprtje, omotica, slabost in bruhanje (7). Bolnikovo kognitivno delovanje pa je boljše.

O uvedbi deksmedetomidina se odloči in ga samostojno daje anesteziolog ali zdravnik z ustreznim znanjem na področju paliativne oskrbe. Po potrebi se z anesteziologom posvetujejo tudi zdravniki drugih strok (3).

2 Predstavitev primera

59-letna bolnica z neoperabilnim rakom debelega črevesa v paliativni oskrbi, ki je bila na parenteralni prehranski podpori zaradi odpovedi prebavil ob močno napredovali sarkopeniji pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, z malabsorbcijo, anasarko, ob tem pa z napredujočo zastojo hepatopatijo, se je zdravila na oddelku intenzivne terapije (EIT). Ob hudi dehidriranosti in hiperamonemiji (plazemska koncentracija amoniaka 54 µg/l) je prišlo do kvantitativne motnje zavesti. Bolnico smo ustrezno hidrirali, uredili elektrolitske motnje, uvedli empirično antibiotično zdravljenje ter ji dajali klizme z laktulozo. Ob zbujanju iz hepatične kome se je pri bolnici razvil hud delirij. Zaradi kompleksnosti težav so bili poleg tima EIT v oskrbo vključeni tudi tim za prehransko podporo, kirurg in tim specializirane paliativne oskrbe. Po nasvetu onkološke psihiatrinje smo sprva uvedli zdravljenje s haloperidolom in benzodiazepini, kar pa stanja ni izboljšalo. Prejemala je 3 x 2,5 mg haloperidola v mišico in 1–3 mg midazolama v veno po potrebi. Delirij smo redno ocenjevali enkrat na osem ur z algoritmom CAM-ICU (*angl.* Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unite) (glej *Sliko 1*). Po nasvetu anesteziologa smo v zdravljenje dodali deksmedetomidin v odmerku 0,1–0,2 µg/kg telesne teže na uro. Stanje zavesti se je že po eni uri izboljšalo. Delirij je izzvenel, kar smo potrdili z oceno po algoritmu CAM-ICU. Bolnico so lahko operirali. Opravili so laparatomijo z razrešitvijo ileusa zaradi inkarcerirane kile končnega dela ileuma iz obturatornega kanala. Premestili so jo na Oddelek za akutno paliativno oskrbo v nadaljnjo obravnavo. Sprva je še naprej prejemala deksmedetomidin intravensko, ostalo zdravljenje za delirij pa smo ukinili. Ob

tem smo redno spremljali tudi stopnjo sediranosti z uporabo lestvice RASS (4). Ker je delirij povsem izzvenel, smo v nekaj dneh lahko ukinili tudi deksmedetomidin. Bolnica je sodelovala v pogovorih z družino in z zdravniškim osebjem. Dosegli smo cilj uporabe deksmedetomidina, tj. zadovoljstvo bolnika, svojcev in zdravstvenega osebja. Na svojo željo in željo svojcev je bila odpuščena v domačo oskrbo, kjer je še nadalje prejemala parenteralno prehrano.

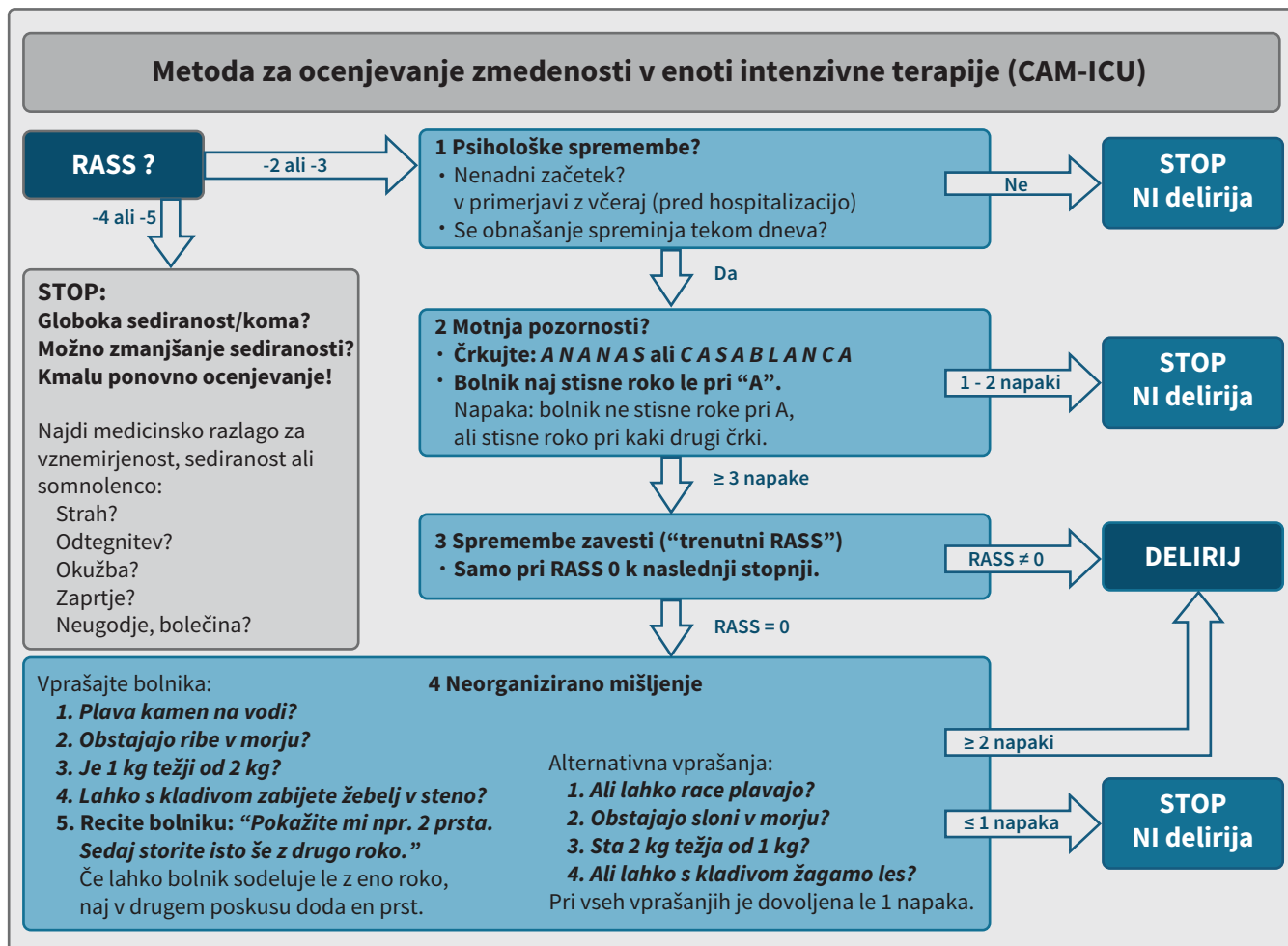
3 Razprava

Pri bolnici z rakom, ki je bila hospitalizirana v EIT, je prišlo do delirija, ki ga nismo uspeli odpraviti s standardiziranim zdravljenjem z benzodiazepini in antipsihotiki. Uvedli pa smo deksmedetomidin, po katerem je delirij hitro izzvenel.

Deksmedetomidin je agonist adrenergičnih receptorjev alfa-2, ki ga v zadnjem desetletju uspešno uporabljamo pri anesteziji in intenzivnem zdravljenju. Na ostalih področjih medicine se tovrstno zdravljenje zaenkrat še ni uveljavilo, kajti na ostalih oddelkih nimamo ustrezne opreme za nadzor vitalnih funkcij. Objavljenih je nekaj opisov primerov uspešne uporabe deksmedetomidina v paliativni oskrbi, obsežnejših raziskav s tega področja pa še ni (1,4). V Sloveniji smo ga na tem področju pričeli uporabljati leta 2019.

Indikacije za uporabo deksmedetomidina so nemir in/ali anksioznost, delirij, motnje spanja, motnje dnevno-nočnega ritma in prisotnost bolečine. Največkrat ga uvedemo potem, ko smo izčrpali vse razpoložljive načine zdravljenja naštetih stanj (8,9). Omogoča namreč plitvo sediranost, obvladovanje delirija in zdravljenje bolečine (10). Dajemo ga v obliki kontinuirane intravenske infuzije. V zadnjem času smo ga začeli dodajati tudi v mešanice za podkožno infuzijo s pomočjo elastomernih črpalk, ki se pogosto uporabljajo pri bolnikih z rakom. Gre za pot vnosa, ki se sicer ne priporoča (*angl.* off-label), a bi jo v paliativni oskrbi na osnovi kliničnih izkušenj, učinkovitosti in neškodljivosti lahko uporabljali pri obvladovanju simptomov. Čeprav bi deksmedetomidin naši bolnici lahko dajali v obliki podkožne infuzije, se zaradi pomanjkanja izkušenj za to možnost nismo odločili.

Deksmedetomidin je zelo primerno zdravilo, s katerim dosežemo sediranost. Pred uporabo moramo jasno opredeliti cilje sediranosti in jih redno prilagajati trenutnemu bolnikovemu kliničnemu stanju. Med sediranjem moramo redno nadzorovati globino sediranosti in jo primerjati z načrtovano, za kar uporabljamo standardizirano lestvico RASS (4).



Slika 1: Točkovnik Metoda za ocenjevanje zmedenosti v enoti intenzivne terapije (*angl.* Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, ICU-CAM). Prirejeno po Möller-Petrun, 2021 (15).

V primeru globoke sediranosti (−4 ali −5 po lestvici RASS) prisotnosti delirija ni možno ocenjevati. Vedno je potrebno iskati vzrok za vznemirjenost, sediranost in/ali somnolenco.

Pri paliativnem bolniku največkrat želimo doseči plitvo sediranost z vrednostmi lastvice RASS od 0 do −2, kar najbolje dosežemo prav z uporabo deksmedetomidina (2,4,5). Če želimo doseči bolj globoko sediranost ali če le-ta z deksmedetomidinom ni uspešna, uporabimo druge učinkovine (npr. benzodiazepine, antipsihotike) (1,4). Naš cilj je miren, zbujen in sodelujoči bolnik. Pomembno je, da se lahko sporazumeva s svojci in z zdravstvenim osebjem. Med dajanjem terapije stopnjo sediranosti (po lestvici RASS) prvi dve uri oz. dokler ne dosežemo zelene stopnje ocenjujemo na 15 minut, nato pa na 3 ure (11).

Pri naši bolnici je bil porušen ritem budnosti in spanja, bila je nemirna. Ocena z algoritmom CAM-ICU je potrdila stanje delirija. Sprva smo se po nasvetu psihiatrinje odločili za nefarmakološke in farmakološke ukrepe (benzodiazepine in opioide) ter

popravili motnje v koncentraciji elektrolitov in amonijskega (1,10,11,13). Ker nismo dosegli želenega učinka, smo uvedli deksmedetomidin. Novejših antipsihotikov (risperidon, kvetiapin in olanzapin) nismo mogli uporabiti, saj zaradi odpovedi prebavil nismo mogli zagotoviti peroralnega vnosa, v Sloveniji pa ti antipsihotiki niso na voljo za intravensko uporabo.

Pri bolnikih v paliativni oskrbi, pri katerih pričakujemo delirij, priporočamo redno ugotavljanje njegove prisotnosti vsaj vsakih 8 ur s pomočjo algoritma CAM-ICU. Razen v enotah EIT je CAM-ICU zelo uporaben tudi v enotah paliativne oskrbe, saj je enostaven in hiter. Delirij namreč pogosto spregledamo, predvsem hipoaktivno obliko, ko je bolnik sicer miren, a v sebi zelo trpi. Algoritem omogoča kvalitativno oceno spremenjenega mentalnega stanja, nepozornosti, spremenjene ravni zavesti in neorganiziranega mišljenja. Njegova

občutljivost je visoka, tj. 93–100 %, specifičnost pa dosega celo 98–100 % (9,10,11). Pri naši bolnici smo v EIT redno ocenjevali prisotnost delirija. Če namreč delirij prepoznamo, moramo zdravljenje pričeti takoj.

Kontraindikacije za uporabo deksmedetomidina so redke. Mednje uvrščamo preobčutljivost in bradikardne motnje srčnega ritma, kot je srčni blok druge ali tretje stopnje (7). Deksmetomidin lahko povzroči tudi zmerno znižanje krvnega tlaka, ki zmanjša perfuzijo možganov ter tako še poslabša bolezensko stanje. Ne dajemo ga pri nenadzorovani hipotenziji in pri akutnih možganskožilnih simptomih (7). Pri bolnici smo redno nadzirali vrednosti življenjskih funkcij, ki so bile vseskozi v mejah normale. Vazoaktivne podpore s kateholamini ni potrebovala. Ker so na področju paliativne medicine vse kontraindikacije (razen preobčutljivosti) relativne, bi naša bolnica lahko deksmedetomidin prejela že v zgodnjem obdobju delirija.

Pred uporabo deksmedetomidina vedno opravimo laboratorijske preiskave jetrnih testov, saj se zdravilo presnavlja v jetrih, in posnamemo elektrokardiogram (EKG) (2,3,4). Pri naši bolnici smo opravili omenjene preiskave in odstopanja od normale ustrezno korigirali. Zadržkov glede uporabe deksmedetomidina torej ni bilo.

V EIT uvajamo deksmedetomidin po predpisanem protokolu. Pri bolniku, pri katerem nadziramo vitalne funkcije, dajemo deksmedetomidin s hitrostjo do 0,7 µg/kg TT/h. Zunaj EIT pa začnemo deksmedetomidin uvajati z nizkim odmerkom 0,2 µg/kg/h, ki ga na 15 minut postopno povečujemo (po 0,2 µg/kg/h), dokler ne dosežemo želenega učinka. Pri slabšem delovanju jeter moramo odmerke ustrezno zmanjšati. Učinek nastopi po 5–10 minutah, razpolovni čas zdravila pa je 1,8–3,1 ure. Dajemo ga intravensko v kontinuirani infuziji v koncentraciji 200 µg/50 ml. Pri titriranju odmerka si pomagamo z lestvico RASS. Ko dosežemo ciljno vrednost (–1 do –2), hitrost infuzije zmanjšamo. Največji odmerek zdravila je 0,7 µg/kg/h, kar je zgornja meja za neintubiranega bolnika (2,4). Pri naši bolnici smo deksmedetomidin odmerjali v skladu s priporočili za uporabo v EIT, po premestitvi na oddelek za paliativno oskrbo pa smo z uvedenim zdravljenjem nadaljevali.

Deksmetomidina ne smemo dajati hitro kot intravenski bolus, saj lahko povzroči hude motnje srčnega ritma in hemodinamsko nestabilnost (3,14). Poleg uveljavljene poti vnosa (intravensko) ga lahko dajemo tudi v nos ali v mišico v odmerku 1–2 µg/kg, a zaradi nezadostnega števila raziskav farmacevtska podjetja alternativnih poti vnosa za zdaj ne dovoljujejo, čeprav obstajajo posamezne raziskave in opisi

primerov (2,14). Pri vnosu skozi nos uporabljamo posebne intranazalne aplikatorje, ki omogočajo, da se učinkovina enakomerno razprši po nosni sluznici (2,3,14). Gre za enostaven način dajanja, ki ga lahko uporabimo tudi pri bolniku, ki nima vzpostavljene intravenske poti. Njegovo delovanje je hitrejše, kot če ga dajemo intravensko.

Pri uporabi večjih odmerkov deksmedetomidina pričakujemo bradikardijo in hipotenzijo ter pri začetnem odmerku izgubo refleksa dihalne poti. Posebna pozornost je potrebna pri hkratni uporabi zdravil, ki vplivajo na srčni ritem in povzročajo bradikardijo (antidepresivi, antipsihotiki, metoklopramid, neostgmin) (2,3,14). Pri umirajočih bolnikih spremljanje vitalnih funkcij ni potrebno, nadzorovati pa moramo klinično stanje, stopnjo sediranosti in morebitno prisotnost delirija. To smo izvajali tudi pri naši bolnici in pred uporabo zdravila posneli EKG, s katerim smo izključili hujše bradikardne motnje srčnega ritma.

Ugotavljamo, da je deksmedetomidin, razen že uveljavljene uporabe v anesteziologiji in pri intenzivnem zdravljenju, koristno zdravilo tudi pri paliativnem zdravljenju. Za njegovo rutinsko uporabo na tem področju pa so potrebne nadaljnje raziskave, ki bodo omogočile pripravo ustreznih smernic.

4 Zaključek

Paliativna oskrba postaja vse pomembnejše področje medicine. Pri bolnikih v paliativni oskrbi se predvsem v pozni fazi pogosto pojavlja delirij, ki močno poveča stopnjo distresa. Z benzodiazepini in antipsihotiki žal ne uspemo vedno obvladovati simptomov delirija, zato smo v zadnjem času začeli uporabljati deksmedetomidin, agonist adrenergičnih receptorjev α -2, ki izboljša kognitivno funkcijo, povzroča anksiolizo, sediranost in analgezijo.

Deksmetomidin je učinkovitejši od uveljavljenih zdravil, poleg tega pa omogoča plitvo sediranost, da lahko bolniki sodelujejo z zdravstvenim osebjem in s svojci. Na ta način lahko umirajočim bolnikom v zadnjih dneh bistveno izboljšamo kakovost življenja in jim omogočimo dostojno slovo. Glede na ugoden farmakokinetični in farmakodinamični učinek bi deksmedetomidin lahko uporabljali pogosteje in se morda začeli posluževati tudi novih, alternativnih in manj zapletenih poti vnosa, kot sta dajanje skozi nos in pod kožo. Prikazani primer bolnice je potrdil smotrnost uporabe deksmedetomidina v paliativni oskrbi.

Za pripravo smernic za njegovo širšo uporabo pa so potrebne nadaljnje raziskave.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Soglasje svojcev za objavo

Svojci bolnice se strinjajo z objavo članka, ki opisuje njen primer.

Literatura

1. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47(6):869-76. DOI: [10.1345/aph.1AR708](https://doi.org/10.1345/aph.1AR708) PMID: 23719785
2. Potočnik I, Andjelković-Juvan L, Hostnik A, Markovič-Božič J. Remifentanyl target-controlled infusion with intranasal dexmedetomidine for vitreoretinal procedures: a randomized controlled trial. *Croat Med J*. 2021;62(3):233-40. DOI: [10.3325/cmj.2021.62.233](https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.233) PMID: 34212560
3. National library of medicine. Dexmedetomidine. Bethesda: US NLM; 2022 [cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexmedetomidine/>.
4. Prommer E. Review article: dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine? *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(4):276-83. DOI: [10.1177/1049909110389804](https://doi.org/10.1177/1049909110389804) PMID: 21131636
5. Thomas B, Lo WA, Nangati Z, Barclay G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: an open-label single-arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. *Palliat Med*. 2021;35(4):729-37. DOI: [10.1177/0269216321994440](https://doi.org/10.1177/0269216321994440) PMID: 33593115
6. Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting. *Drugs*. 2015;75(10):1119-30. DOI: [10.1007/s40265-015-0419-5](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0419-5) PMID: 26063213
7. Weerink MA, Struys MM, Hannivoort LN, Barends CR, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913. DOI: [10.1007/s40262-017-0507-7](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7) PMID: 28105598
8. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(4):221-6. DOI: [10.1097/00075198-200108000-00002](https://doi.org/10.1097/00075198-200108000-00002) PMID: 11571417
9. Mantz J, Josserrand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(1):3-6. DOI: [10.1097/EJA.0b013e32833e266d](https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833e266d) PMID: 20881501
10. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1378-83. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3795](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3795) PMID: 22412129
11. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(3):550. DOI: [10.1007/s11920-015-0550-8](https://doi.org/10.1007/s11920-015-0550-8) PMID: 25663153
12. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10. DOI: [10.1001/jama.286.21.2703](https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703) PMID: 11730446
13. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical assessment and management of delirium in the palliative care setting. *Drugs*. 2017;77(15):1623-43. DOI: [10.1007/s40265-017-0804-3](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0804-3) PMID: 28864877
14. Mondardini MC, Amigoni A, Cortellazzi P, Di Palma A, Navarra C, Picardo SG, et al. Intranasal dexmedetomidine in pediatrics: update of current knowledge. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(12):1334-45. DOI: [10.23736/S0375-9393.19.13820-5](https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13820-5) PMID: 31630510
15. Möller Petrun A. Ocenjevanje analgezije, sedacije, delirija in motenj spanja v enoti intenzivne terapije: opis nefarmakoloških ukrepov. *Zdr Vestn*. 2021;90(5-6):288-306. DOI: [10.6016/ZdravVestn.3055](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3055)