

## 薬剤紹介

## $\alpha_2$ 作動性鎮静薬 塩酸デクスメデトミジン (プレセデックス<sup>®</sup> 静注液 200 $\mu$ g 「アボット」, プレセデックス<sup>®</sup> 静注液 200 $\mu$ g 「マルイシ」)

垣 花 泰 之\*

## はじめに

プレセデックス静注液(プレセデックス<sup>®</sup>)の有効成分である塩酸デクスメデトミジンは、イミダゾール骨格を有するメデトミジンの活性右旋体(D体)で、極めて選択性の高い中枢性 $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬である。デクスメデトミジンの半減期は約2時間であり、本剤は、鎮静作用のほか、抗不安作用、ストレスによる交感神経亢進を緩和することでの循環動態の安定化作用など、広範な薬理作用をもっているだけでなく、従来の術後鎮静薬とは異なり、鎮痛作用を併せ持ち、呼吸抑制作用がなく、呼びかけで容易に覚醒し、医療従事者とのコミュニケーションが可能なユニークな鎮静薬である。本稿では、デクスメデトミジンの一般的な薬理効果と臨床使用における特徴、そして近年報告されているデクスメデトミジンの注目すべき作用、最後に、デクスメデトミジンを使用するにあたっての注意点に関して概説する。

### プレセデックス静注液(プレセデックス<sup>®</sup>)の 効能・効果

本剤の有効成分は、分子式 $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ 、分子量236.74の塩酸デクスメデトミジンであり、製剤の組成は、1バイアル2mL中にデクスメデトミジンとして200 $\mu$ g、添加物として塩化ナトリウム18mgを含有し、pH4.5~7.0、浸透圧比約1の無色澄明の液である。本剤は肝で広範な代謝を受け、主要な2種のN-グルクロン酸抱合体(M-I, M-II)

(41%)と、残りはN-メチルO-グルクロン酸抱合体(M-X)(20.6%)、ブリッジメチル水酸化体(M-XII)(10.5%)に代謝される。代謝産物は中枢性 $\alpha_2$ 受容体刺激作用を示さず、他に活性代謝物は見出されていない。排泄経路は主として腎排泄で通常85%が24時間以内に、93.8%が72時間以内に尿中に排泄される。本剤の「効能・効果」は「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」である。「用法・用量、および関連する使用上の注意」として、「デクスメデトミジンを6 $\mu$ g/kg/hrの投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7 $\mu$ g/kg/hrの範囲で持続注入するが、維持投与から開始することもできる。また、本剤は挿管中、抜管中および抜管後を通じて投与可能であるが、本剤の持続期間が120時間(5日間)を超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること」と明記されている。

### デクスメデトミジンの薬理作用

#### A. 鎮静作用

デクスメデトミジンをラットの青斑核に投与すると用量依存性に正向反射が消失し、 $\alpha_2$ 受容体拮抗薬であるatipamezolの青斑核内投与により用量依存的に正向反射の消失する割合が減少する<sup>1)</sup>。また、遺伝的に $\alpha_{2A}$ 受容体が欠損したD79N系マウスにデクスメデトミジンを投与しても、鎮静作用を発現しない。以上の結果から、デクスメデトミジンは、脳橋の背外側部にある青斑核に存在する中枢性 $\alpha_{2A}$ 受容体を刺激することで、鎮静作用を

\*鹿児島大学病院集中治療部

示すと考えられている<sup>2)</sup>。我々の「意識」は、青斑核から放出されるノルアドレナリンが視床下部や皮質への回路を活性化することで生み出され、ノルアドレナリンの放出抑制により睡眠状態となる。つまり、青斑核の  $\alpha_2A$  受容体を介しノルアドレナリンの放出を抑制するデクスメデトミジンの鎮静は、自然睡眠時のノンレム睡眠の発現経路と極めて類似している<sup>3)</sup>。健常人を対象とした臨床研究によると、デクスメデトミジン投与中 ( $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) の血漿濃度は  $0.3 \sim 1.25 \text{ng}/\text{ml}$  であり、その血漿濃度の範囲内では記憶、認知などの高次機能はおおよそ保たれている (図1(A))<sup>4)</sup>。Hallら<sup>5)</sup>は、健常者にデクスメデトミジンを投与し、投与中に刺激を与えた際の鎮静度の変化を bispectral index (BIS) で評価しているが、それによるとデクスメデトミジンを  $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  で投与中の BIS の値は、刺激が無い状態では 60 程度 (通常の麻酔では意識がある可能性は極めて低いレベル) であるが、刺激を与えると直ちに 100 (完全覚醒状態) 近くまで上昇する。つまりデクスメデトミジンによる鎮静の特徴とは、刺激がない状態では十分に鎮静された状態であるが、呼びかけで容易に覚醒することが推察される。

## B. 循環系への作用

デクスメデトミジンは、シナプス前後の  $\alpha_2$  受容体を介して、青斑核賦活の抑制と交感神経終末からのノルアドレナリンの放出抑制により、自律神経中枢レベルで交感神経抑制と副交感神経亢進作用を生ずる。一方、高用量 (血漿濃度  $1.2 \text{ng}/\text{ml}$  以上) では、末梢の抵抗血管平滑筋に存在する  $\alpha_{2B}$  受容体を介する血管収縮作用により、血圧上昇を示す<sup>4)</sup>。腋窩神経ブロック症例にデクスメデトミジンを投与すると、ブロック側の末梢血管は用量依存性に収縮し、非ブロック側は逆に拡張する (図2)<sup>6)</sup>。これは、ブロック側では中枢からの交感神経が完全に遮断され、デクスメデトミジンは末梢血管平滑筋に存在する  $\alpha_{2B}$  受容体刺激作用だけを示すが、非ブロック側では末梢の  $\alpha_{2B}$  受容体と中枢性  $\alpha_{2A}$  受容体のどちらにも作用し、中枢性の交感神経抑制作用を介した血管拡張作用の方が強く認められる。また、プロポフォールなどにより交感神経の緊張が既に低下した状態では、デクスメデトミジンによる  $\alpha_{2B}$  受容体を介した末梢血管収縮作用が

顕在化し、用量依存性に血圧の上昇が認められる<sup>6)</sup>。

## C. 呼吸器系への作用

デクスメデトミジンの鎮静の特徴は、留置されている気管チューブの違和感をあまり訴えないが、喉頭反射や上気道反射は十分保たれ、また、呼吸抑制作用も極めて軽微なことである。このためデクスメデトミジンは、非挿管患者の鎮静において安全に使用でき、非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV) においても有用であったと報告されている<sup>7)</sup>。これまでの鎮静薬では呼吸抑制が強く、しかも気道反射を抑制してしまうため、非挿管患者の過度の鎮静から呼吸抑制を生じ重大な事故を招く危険性が指摘されていたが、デクスメデトミジンを使用することで、これらの問題を解決できると思われる。

## D. 鎮痛作用

デクスメデトミジンは、ラットの脊髄後角ニューロンにおいて  $A\beta$  および C 線維からの侵害刺激伝達を用量依存的に抑制し、一方、C 線維に関しては  $\alpha_2$  受容体拮抗薬である atipamezol により拮抗されることから、デクスメデトミジンの鎮痛作用は、脊髄後角の  $\alpha_{2A}$  受容体を介して発現すると考えられている<sup>8)</sup>。さらに、青斑核を作用点とする鎮痛作用<sup>9)</sup> や末梢神経で痛覚過敏状態を抑制する効果<sup>10)</sup> も報告されている。冷ストレスを加えると、VAS スコアが低下する前に、血中ノルエピネフリン濃度や平均血圧の低下が認められることから、臨床におけるデクスメデトミジンの血中濃度と鎮痛作用を示す血中濃度とは解離していることが示された (図1(B))<sup>4)</sup>。このような理由から、臨床におけるデクスメデトミジンの鎮痛効果はあまり期待されていなかったが、術後症例に対するデクスメデトミジンとプロポフォールとを比較した臨床研究では、オピオイドの投与量は、プロポフォール群と比較してデクスメデトミジン群で有意に少ないことが報告されている<sup>11)</sup>。このことから、臨床使用量でもデクスメデトミジンの鎮痛効果は十分期待できることが示されたが、強い侵襲に対しては、やはり他の鎮痛薬の併用が必要と思われる。

## デクスメデトミジンの注目すべき作用

### A. 心臓に優しい鎮静薬

心臓手術後患者の急性期は、人工呼吸管理が行われ循環変動も大きく、過大な精神的・身体的ス

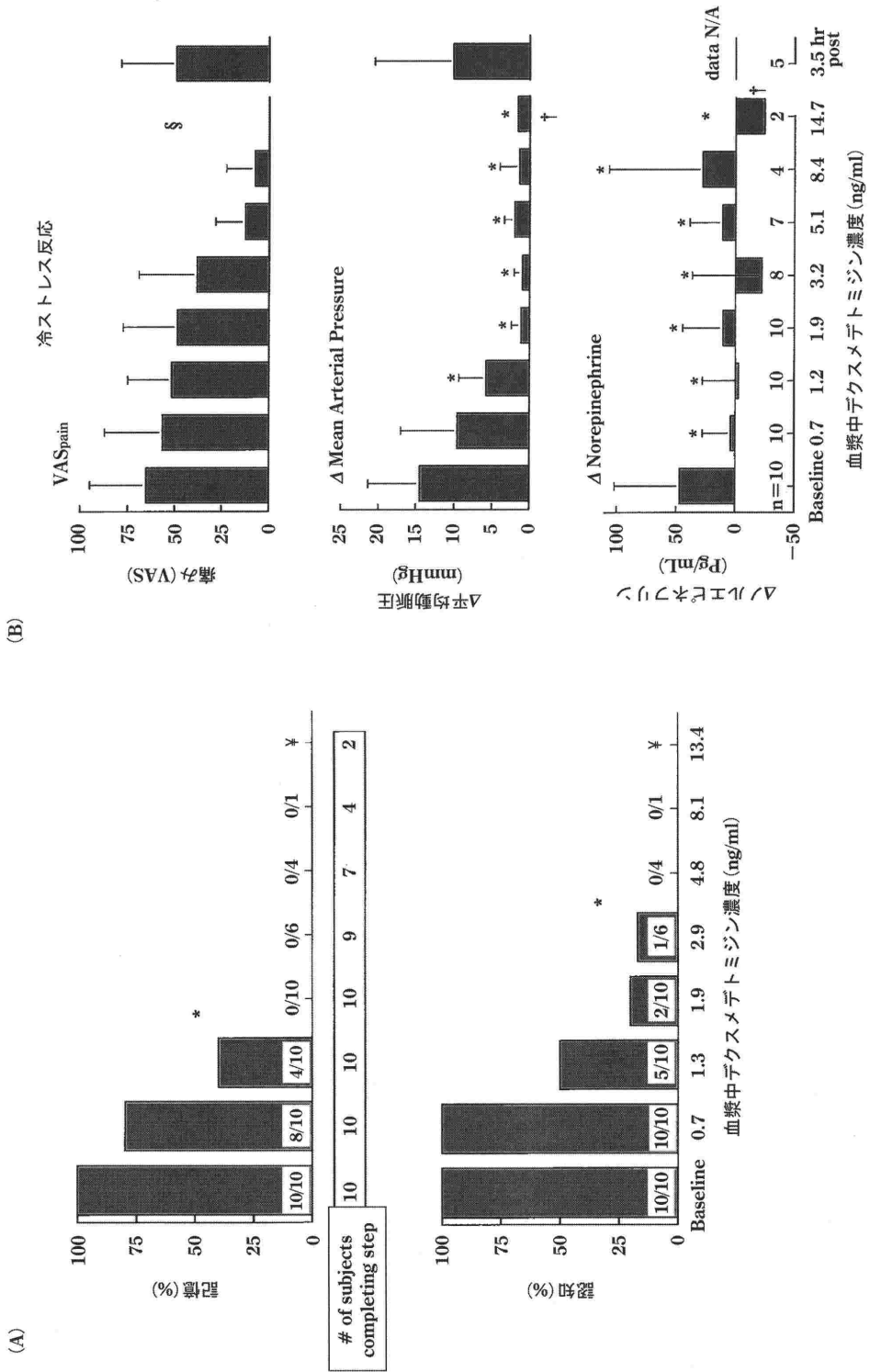


図1 (A) 記憶, 認知能力, (B) 冷ストレスに対するデクスメデトミジンの作用(文献4より引用・改変)

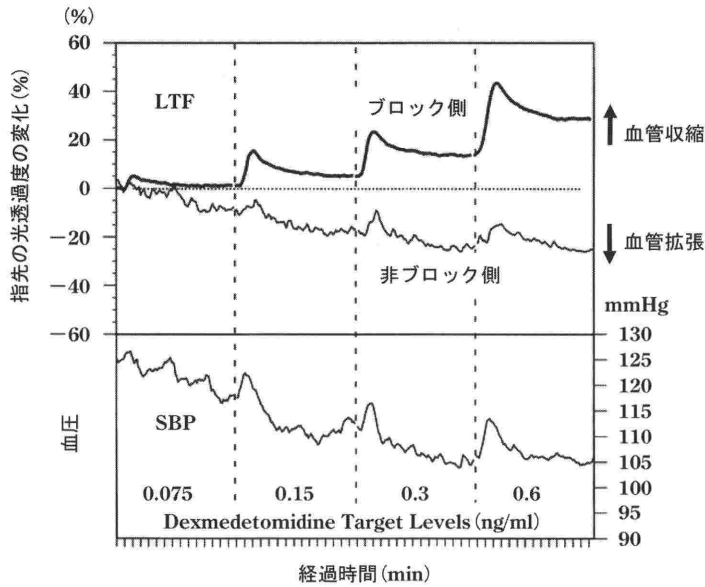


図2 腕神経叢ブロック施行時のデクスメトミジン投与における末梢血管収縮・拡張反応(覚醒下健康人)  
(文献6より引用・改変)

トレスに暴露されている。そのため、このようなストレスを回避するための鎮静が必要となる。デクスメトミジンは、選択性の高い中枢性  $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬であり、鎮静作用のほか、ストレスによる交感神経亢進を緩和することで循環動態の安定化作用など、広範な薬理作用をもっており<sup>12)</sup>、さらに、用量依存的に体温調節機能を抑制するため、術後のシバリング発現を抑制し、心負荷や心筋酸素消費量を減少させることができる<sup>13)</sup>。心臓血管手術患者 3,395 症例を対象とした 23 の臨床研究のメタ解析によると、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬の使用は、周術期に起こる合併症(心筋梗塞や心筋虚血)を有意に減少させ、死亡率を有意に減らすことが報告されている<sup>14)</sup>。また、250 病院の心臓手術後患者 10,332 症例を対象とした大規模臨床比較試験によると、心臓手術後の鎮静薬に関して、従来のミダゾラム(M)+プロポフォール(P)を使用した(M+P)群とデクスメトミジン(D)を新たに追加した(M+P+D)群とを比較すると、デクスメトミジンを追加した群の方が人工呼吸器装着日数、ICU 滞在日数、病院滞在日数が有意に短く、死亡率や医療費も有意に減少することが報告されている<sup>15)</sup>。

## B. 中枢神経系に優しい鎮静薬

1999 年に Ikonomidou ら<sup>16)</sup>は、NMDA 受容体拮

抗薬により生後 7 日目のラットの脳で広汎なアポトーシスが誘導され細胞変性を惹き起こすことを発表した。その後の多くの研究<sup>17,18)</sup>からも、胎児麻酔や小児麻酔で使用される様々な麻酔薬や鎮静薬が、発達段階にある脳に対して同様のアポトーシスをはじめとした神経障害を惹き起こすことが示され、現在大きな論争へと発展している。麻酔薬や鎮静薬(亜酸化窒素、ミダゾラム、プロポフォール、イソフルラン、ケタミン、など)による脳障害作用機序としては、(1)GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬が神経細胞の興奮を抑制することでアポトーシスを誘導したり、(2)NMDA 受容体拮抗薬のように、阻害された NMDA 受容体を補完するように NMDA 受容体が増加し、麻酔薬の中止後にその増加した NMDA 受容体を介したグルタミン酸毒性によりアポトーシスが誘導されたりする機序が考えられている<sup>17)</sup>。このような麻酔薬や鎮静薬による神経毒性は用量依存性で、暴露時間が長いほど神経障害発症の可能性が高くなると同時に、脳の発達段階ごとに神経障害の違いがあることが示されており<sup>19,20)</sup>、集中治療室で新生児や幼児に対して日常的に使用されている長期的かつ大量の鎮静薬に対して、我々は神経毒性の点から十分に留意する必要がある。動物実験によると、デクスメトミジンは、 $\alpha_2A$  受容体を介してグルタミン酸によ

る細胞障害を軽減し、脳虚血や低酸素による脳障害を濃度依存性に有意に改善することが示されている<sup>21)</sup>。一方、発達段階の脳神経に対する全身麻酔薬イソフルランの神経障害に対しても、デクスメドミジンはアポトーシスの誘導を有意に抑制し、脳保護作用を示すことが報告されている<sup>22,23)</sup>。ミダゾラムやプロポフォールは、いずれも GABA<sub>A</sub> 受容体を介して鎮静作用を発現させるが、GABA<sub>A</sub> 受容体活性化自体が、認知機能を低下させ、譫妄の発生因子となり得ることも指摘されており<sup>24)</sup>、GABA 受容体を介さないデクスメドミジンを使用することで、ミダゾラムなどの退薬症状や薬物依存からの離脱時の譫妄、興奮に対しても有用であると報告されている<sup>25,26)</sup>。また、集中治療患者の鎮静薬としてデクスメドミジンとロラゼパムとを比較検討した MENDES trial では、ロラゼパムと比較してデクスメドミジンは、譫妄や昏睡の発生を有意に減らすことが示されている<sup>27)</sup>。このように、デクスメドミジンは、他の鎮静薬と比べて譫妄や昏睡の発症を減少させると同時に、他の鎮静薬による神経毒性に関しても軽減できる可能性がある。

### C. 重症患者管理に関して(抗炎症作用と消化管作用)

敗血症性ショックにおいて多量に放出される TNF- $\alpha$ 、IL-1 などの炎症性サイトカインは、全身性炎症反応症候群(SIRS)を惹き起こし、微小循環においては、血管内皮細胞を傷害し、血管の拡張、透過性亢進、血管内凝固異常、白血球接着などを発生させる。さらに炎症性メディエータにより誘導される誘導型 NO 合成酵素(iNOS)は、過剰に産生され、血管拡張だけでなく、血管透過性の亢進、細胞毒性、小腸粘膜バリアー障害、血管内皮細胞障害などに関与している<sup>28)</sup>。つまり、重症敗血症や敗血症性ショックの急性期では、炎症反応を抑えることが、多臓器不全の防止、ひいては予後の改善に重要である。これまでの動物実験では、デクスメドミジンは敗血症性ラットモデルの炎症反応を有意に抑制し、臓器障害を軽減し、予後を改善することが示されている<sup>29)</sup>。また、重症敗血症患者の鎮静薬としてプロポフォールとデクスメドミジンを比較検討した臨床研究によると、デクスメドミジン群の炎症反応が有意に低いことが報告されている(図3(A))<sup>30)</sup>。デクスメドミジンとロラゼパムとを敗血症患者に用いた大規模コ

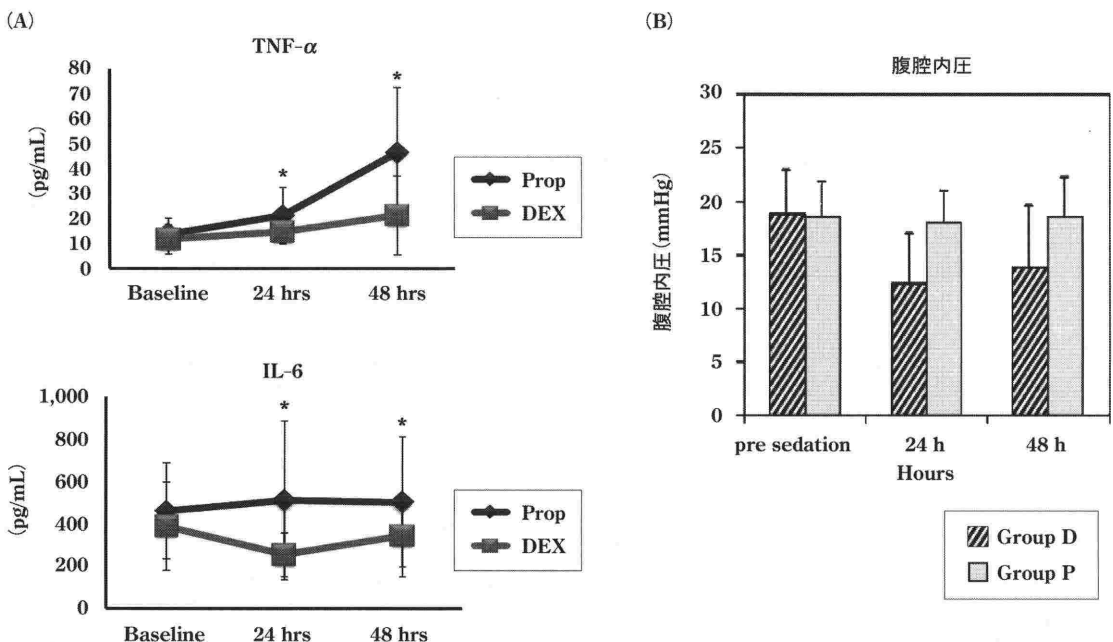


図3 敗血症患者の炎症反応(A)と腹腔内圧(B)に対するプロポフォールとデクスメドミジンの効果  
(文献30より引用・改変)

「Prop」or「Group P」: プロポフォール群, 「DEX」or「Group D」: デクスメドミジン群

腹膜穿孔モデル

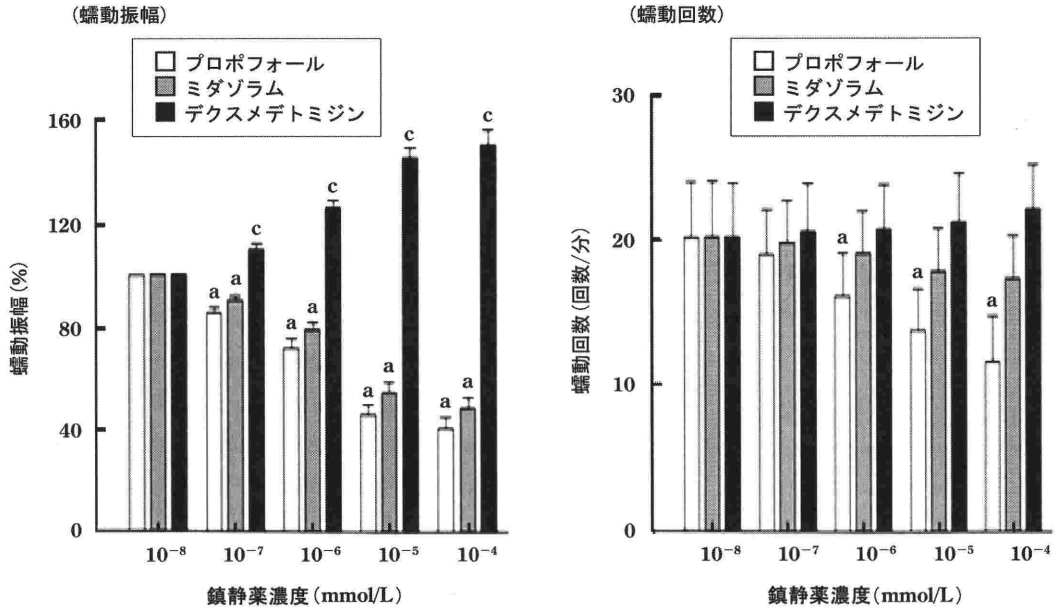


図4 腹膜穿孔モデルにおける鎮静薬の腸管運動への影響(文献33より引用・改変)

ントロール臨床研究では、デクスメトミジン群において人工呼吸時間が6日間短縮し、28日死亡率が70%減少した(HR 0.3, 95%CI 0.1~0.9)と報告されている<sup>31)</sup>。

一方、重症患者では、胃と十二指腸の協調運動障害や腸管運動が不良となり、経鼻胃管からの栄養投与は高率に胃内容の停滞、腹部膨満を生じ、誤嚥性肺炎の危険が増し、死亡率の上昇を来たすことが報告されている<sup>32)</sup>。麻痺性イレウスが進行すると、消化液の消化管内貯留、腸管浮腫による腹腔内圧が上昇し、腹腔内臓器組織が灌流不全や低酸素から臓器障害を発症するいわゆるACS(abdominal compartment syndrome)へと進展し、さらに腸管の低還流を増悪させるため、臓器障害の悪循環が形成される。術後鎮静としてデクスメトミジンとプロポフォールを比較した臨床研究では、デクスメトミジン群において、腹腔内圧が有意に低下するとの報告がある(図3(B))<sup>30)</sup>。腹膜穿孔のラットモデルでは、ミダゾラムやプロポフォールは腸管蠕動運動を抑制するが、デクスメトミジンでは亢進することが示されており(図4)<sup>33)</sup>、蠕動運動の亢進と炎症反応抑制の両方の作用によりデクスメトミジン投与により腸管の浮腫が軽減し、腹腔内圧の上昇が抑制されたものと思われる。

さらに臨床では、デクスメトミジンの鎮痛作用によりオピオイドの必要量を減らすことで、オピオイドの持つ消化器抑制作用も併せて軽減できることも有利に働いている。以上のことは、集中治療下の重症患者、特に重症敗血症や敗血症性ショックにおいて、経腸栄養を早期にしかも安全に開始できることを意味している。早期経腸栄養により消化管上皮のバリア機能が回復し、腸管内細菌の血液内移行を防ぐことができることは、敗血症の増悪や菌血症の発症を防止でき重症患者の予後改善に繋がる可能性があるため、デクスメトミジンは、腹部臓器指向型の管理を行う上で有用な鎮静薬といえる。

プレセデックス静注液(プレセデックス®)の  
使用上の注意点

国内におけるブリッジング試験において36.0%に副作用がみられ、海外臨床試験の結果も加えて検討すると、45.4%に副作用がみられている。その主なものは低血圧(20.5%)、高血圧(9.2%)、嘔気(6.0%)、徐脈(5.9%)、口内乾燥(3.2%)であった。この結果からも分かるように、本剤の投与時には、低血圧、高血圧、徐脈等に注意する必要がある。低血圧や徐脈は孤束核等に分布する中枢性α<sub>2A</sub>受

容体を刺激して交感神経系の反応が抑制され、迷走神経が優位になるためと考えられている。体位変換時に発生しやすいため、急激な体位変換を避け、対処としては、本剤の投与量を減量または中止し、徐脈にはアトロピンの投与やペースメーカーの使用等を、血圧低下には下肢の挙上、輸液の増量、昇圧剤の投与を行う。一方、初期負荷時に血管平滑筋に存在する末梢性  $\alpha_{2B}$  受容体の刺激により、血管が収縮し血圧上昇が報告されており、そのため、初期負荷を行わず、維持量から開始することも考慮される。本薬剤は主に肝代謝を受け、肝障害の重症度に相関して消失半減期が有意に延長するため、肝機能障害患者への使用には注意が必要である。

### おわりに

デクスメデトミジンは、鎮痛作用を併せ持つユニークな鎮静薬である。中枢神経に優しく、心臓にも優しい鎮静薬であると同時に、腸管蠕動運動亢進作用や抗炎症作用など、これまでの鎮静薬にはあまりみられない興味ある作用が認められ、重症患者や敗血症患者の予後を改善することが大いに期待される。しかし、「低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心肺停止にいたるおそれがあることから、集中治療における患者管理に熟練した医師のみが使用すること」と、明記されているように、本薬剤は循環作動薬の一面も持つ鎮静薬である。安易な使用による不幸な事故を防ぐためにも、厳重な循環管理のもとに使用することが要求される。

### 文 献

- 1) Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M: A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-52.
- 2) Lakhiani PP, MacMillan LB, Guo TZ, et al: Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 9950-5.
- 3) Nelson LE, 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: 428-36.
- 4) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
- 5) Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
- 6) Talke P, Lobo E, Brown R: Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 65-70.
- 7) Takasaki Y, Kido T, Semba K: Dexmedetomidine facilitates induction of noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in patients with severe asthma. *J Anesth* 2009; 23: 147-50.
- 8) Klimscha W, Tong C, Eisenach JC: Intrathecal alpha 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep. An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology* 1997; 87: 110-6.
- 9) Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, et al: Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-81.
- 10) Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, et al: The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 1998; 87: 941-8.
- 11) Venn RM, Grounds RM: Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-90.
- 12) Aantaa R, Jalonen J: Perioperative use of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 361-72.
- 13) Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, et al: Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997; 87: 835-41.
- 14) Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS: Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114: 742-52.
- 15) Dasta JF, Jacobi J, Sesti AM, et al: Addition of Dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery: An outcomes analysis. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 798-805.
- 16) Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al: Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70-4.
- 17) Olney JW, Young C, Wozniak DF, et al: Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology* 2004; 101: 273-5.
- 18) Anand KJ, Soriano SG: Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology* 2004; 101: 527-30.
- 19) Briner A, De Roo M, Dayer A, et al: Volatile anesthetics

- rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology* 2010; 112: 546–56.
- 20) Stratmann G, Sall JW, May LD, et al: Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiology* 2009; 110: 834–48.
- 21) Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, et al: Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol* 2004; 502: 87–97.
- 22) Sanders RD, Xu J, Shu Y, et al: Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009; 110: 1077–85.
- 23) Sanders RD, Sun P, Patel S, et al: Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 710–6.
- 24) Riker RR, Fraser GL: Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin* 2009; 25: 527–38.
- 25) Maccioli GA: Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003; 98: 575–7.
- 26) Rovasalo A, Tohmo H, Aantaa R, et al: Dexmedetomidine as an adjuvant in the treatment of alcohol withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28: 362–3.
- 27) Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644–53.
- 28) Levy RM, Prince JM, Billiar TR: Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med* 2005; 33: S492–5.
- 29) Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, et al: Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2004; 32: 1322–6.
- 30) Tasdogan M, Memis D, Sut N, et al: Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth* 2009; 21: 394–400.
- 31) Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al: Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R38.
- 32) Montejo JC: Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27: 1447–53.
- 33) Aydin C, Bagcivan I, Gursoy S, et al: Altered spontaneous contractions of the ileum by anesthetic agents in rats exposed to peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1620–4.