

# Remifentaniili

Jouni Ahonen

Remifentaniilin kehittämisen tavoitteena oli luoda tehokas, lyhytvaikutteinen, annosvasteeltaan hyvin kontrolloitava ja  $\mu$ -vaikutukseltaan muiden fentanyyli-johdannaisten (4-anilidopiperidiinien) kaltainen uusi opioidi. Kehitysohjelmassa pyrittiin liittämään 4-anilidopiperiiniini -yhdisteiden piperidiinirenkaan eri kohtiin eri alkyylistereiteitä. Tavoitteena oli yhdiste, joka inaktivoituisi veren ja kudosten epäspesifisten esteraasien välityksellä samaan tapaan kuin kehitettäessä lyhytvaikutteista beetasalpaajaa esmololia. Esteraasi-välitteinen metabolia takaa hyvin ennustettavan, lyhyen, maksa- ja munuais-sairauksista riippumattoman vaikutusajan. Eliministön pseudokolinesteraasin puutos tai antikolinesteraasien käyttö ei vaikuta remifentaniilin metaboli-  
aan (1).

Monilta ominaisuuksiltaan remifentaniili muistuttaa alfentaniilia (pitkään käytössä olleiden alfentaniilin, fentanyylin ja sufentaniilin osalta viitataan Kaplanin toimittamaan oppikirjaan *Cardiac Anesthesia*, 4. painos, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1999; remifentaniilin osalta on luetteloitu yksittäiset lähteet). Remifentaniili ja alfentaniili ovat vähemmän rasvaliukoisia kuin fentanyyli ja sufentaniili, mutta niiden alhaisemman pKa-arvon vuoksi huomattavasti suurempi osa on ei-ionisoituneena fysiologisessa pH:ssa johtaen niiden nopeampaan vaikutuksen alkuun: 1-2 min (2). Kaikkien neljän proteiini-sidonnaisuus on n. 80-90%. Remifentaniilin ja alfentaniilin jakautumistilavuus (25-35 l) on vain noin kymmenesosa fentanyylin ja sufentaniilin jakautumistilavuudesta (n. 330 l) (2-3). Muiden fentanyyli-johdannaisten sytokromi-välitteisestä metaboliasta remifentaniili poikkeaa ratkaisevasti, sillä esteraasi-välitteisen, sukupuolesta, painosta,

iästä ja rodusta lähes riippumattoman metabolian vuoksi sen puhdistuma on eri tutkimusten mukaan 3-5 l/min (alfentaniilin 0.25-0.4 l/min, fentanyylin 1.5 l/min ja sufentaniilin 0.9 l/min) (3). Näin ollen remifentaniilin context-sensitive half-time on muista opioideista täysin poiketen, ja infuusion kestosta riippumatta, 3-5 min (3). Käytännössä anesteetin vaikutus on poissa 5 min kuluttua ja täysin hävinnyt 10 min kuluttua.

Remifentaniili toimitetaan vaaleana jauheena, joka liukenee veteen tai 5% glukoosiin. Valmisteesa on ainakin toistaiseksi glysiiniä, minkä vuoksi sitä ei pidä antaa epiduraalisesti tai intratekaalisesti. Tavallisimmin käytetty laimennos on 50  $\mu$ g/ml. Remifentaniilia on useissa tutkimuksissa verrattu etenkin alfentaniiliin. Vapaaehtoisilla koehenkilöillä on arvioitu opioidin hengitystä lamaavaa vaikutusta, mikä ei välttämättä kerro kaikkea anesteettisesta ja/tai analgeettisesta tehosta opioidien kesken (4). Kliinisiäkin tutkimuksia alkaa olla useita, mutta niissä ei juuri ole verrattu ekvipotentteja annoksia, sillä muita opioideja ei yleensä haluta antaa yhtä suuria annoksia toipumisen viivästyminen vuoksi (5-8). Lukuisiin tutkimuksiin perustuen annosteltaessa opioideja  $\mu$ g/kg alfentaniilin, fentanyylin ja sufentaniilin ekvipotentit annokset ovat suhteessa 100:10:1. On huomattava, että näillä annoksilla alfentaniilin plasma-pitoisuus on pienemmän jakautumistilavuuden vuoksi 60-70 kertainen fentanyyliin verrattuna. Useiden töiden perusteella remifentaniili on  $\mu$ g/kg annosteltuna suurin piirtein fentanyylin veroinen. Elektiivisillä kirurgisilla potilailla remifentaniilin ja alfentaniilin ED<sub>50</sub> (median effective dose) suhde oli 1:15, jolloin EC<sub>50</sub> (median effective concentration) suhde oli 1:20 (5). Tutkitta-

essa ylläpitoinfuusion aikaista hengitysupressiota vapaaehtoisilla koehenkilöillä remifentaniili oli  $\mu\text{g}/\text{kg}$  annosteltuna noin kymmenen kertaa tehokkaampi kuin alfentaniili (4).

## Induktio ja ylläpito

Induktiossa on kaksi lähestymistapaa: pieni bolus ja alkuun suuri infuusionopeus tai päinvastoin. Käytännössä ei ole toimenpiteitä, joissa remifentaniilia voisi käyttää boluksina. Jos antaa pelkän induktioannoksen ja odottaa 3-5 min ennen intubaatiota, alkaa lääkkeen vaikutus vähetä ja laryngoskopialle ja intubaatiolle saattaa kehittyä voimakas vaste. Yksi suositeltu tapa on antaa pieni bolus  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  ja aloittaa suurella infuusionopeudella  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , mitä vähennetään intubaation jälkeen annokseen  $0.125-0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Jos toimenpide alkaa heti intubaation jälkeen kuten esim. tonsillektomia tai vaikka pa sektio, on viisasta jatkaa suurempaa nopeutta pitempään ja vähentää infuusiota vasteen mukaan. Toinen lähestymistapa on antaa induktiossa suurempi bolus 2, jopa  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  muutamassa minuutissa ja aloittaa heti pienempi infuusio  $0.125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , jolloin intubaatio ei aiheuta vastetta ja pieni infuusionopeus riittää potilasta leikkaukseen valmisteltaessa. Käytäntö on osoittanut, että yleensä infuusionopeutta kannattaa muuttaa  $0.125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  portain eli  $0.125-0.25-0.375-0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  jne. Nopeutta  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ei yleensä kannata ylittää, sillä teho ei juuri parane (9). Jos kuitenkin näin massiivisesta infuusionopeudesta (70 kiloiselle potilaalle  $84 \text{ ml}/\text{h}$   $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ -liuosta; vertaa fentanyyli  $84 \text{ ml}/\text{h}$ ) huolimatta ilmenee jokin reagoimaton vaste, voi antaa boluksia. Annosta muutettaessa kestää 5-10 min ennenkuin infuusio vakiintuu uudelle tasolle, eli yleensä annosta nostettaessa kannattaa antaa bolus  $1-2 \mu\text{g}/\text{kg}$ , jolloin uusi pitoisuustaso saavutetaan noin minuutissa. Useiden tutkimusten perusteella kirurgian aikainen keskimääräinen tarvittava infuusionopeus on  $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (6,8)

Tänä päivänä varmasti elegantein tapa ohjata esim. propofoli-remifentaniili -anestesiaa on ohjata propofolin infuusionopeutta bispectral index -monitoroinnin (BIS) avulla ja remifentaniilin infuusionopeutta muiden edellä mainittujen vasteiden perusteella. Suuret opioidi-pitoisuudet hidastavat aivosähkökäyrää ja saattavat vaikuttaa myös BIS-lukemaan. Vaikka propofoli-remifentaniili -anestesiaa ei BIS-tutkimuksia vielä ole julkaistu,

lienee viisainta riittävän anestesia-syvyyden takamiseksi ohjata propofolia siten, että BIS-lukema pysyy tasolla 40, sillä molemmista anesteeteista potilas toipuu melko nopeasti. Ellei ole käytettävissä BIS-monitorointia, on ehdottomasti varottava pieniä propofolin infuusionopeuksia, sillä tavallistenkin remifentaniili-annosten ( $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  70-kiloiselle potilaalle on  $21 \text{ ml}/\text{h}$   $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ -liuosta; vertaa taas fentanyyli  $21 \text{ ml}/\text{h}$ ) estäessä tehokkaasti mahdolliset hemodynaamiset ja muut perinteiset vasteet, uhkaa propofolia vähennettäessä potilaan hereilläolo (10). Tarvittava propofoli-nopeus riippuu luonnollisesti myös esilääkkeestä, mutta yleensä on viisasta antaa propofolia alle 60-vuotiaille vähintään  $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ja vanhemmille  $75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (11). Käytettäessä tämän suuruisia nopeuksia kestää yleensä 15-20 min ennen kuin potilas herää eli useimmiten propofoli on viisasta lopettaa 15-20 min ennen suunniteltua herätystä. Remifentaniilia on syytä jatkaa pitempään, jolloin potilas on varmasti kivuton, eikä yski intubaatio-putkea vastaan.

## Potilaan ikä

Tutkittaessa EEG-vastetta 20-85 vuotiailla vapaaehtoisilla koehenkilöillä todettiin, että 80-vuotiaalla tarvittava bolus on puolet 20-vuotiaalla tarvittavasta ja saman vasteen ylläpitämiseksi 80-vuotiaan infuusionopeus on vain kolmasosa 20-vuotiaan infuusio-nopeudesta (12-13). Infuusion päätyttyä sekä keskushermoston että veren lääkepitoisuus vähenee nopeasti 20%, 50% ja 80% eikä ikä tähän juuri vaikuta. 80-vuotiailla potilaiden välinen hajonta on hiukan suurempi kuin nuorilla. On kuitenkin huomattava, että tutkimuksessa mitattiin EEG-vastetta. Jos muiden parametrien, kuten verenpaineen tai sykkeen, perusteella haluaa käyttää iäkkäällä potilaalla suurempaa annosta, ei siihen ole estettä. Lääkkeen vaikutus häviää kuitenkin nopeasti.

## Obesiteetti

Huomattavasti ylipainoisilla potilailla  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -annostelu voi johtaa haitallisen korkeisiin veripitoisuuksiin ja hankalaan hypotoniaan (14). Remifentaniilin farmakokinetiikka ei merkittävästi poikkea ylipainoisilla potilailla normaalipainoisiin verrattuna ja siten annostelu pitäisi suhteuttaa mieluummin ihannepainon mukaan. Yleistäen voi todeta, että on

harvoin tarpeen annostella miehelle enempää kuin 100 painokilon ja naiselle enempää kuin 80 painokilon mukaan (15), mihin anesthesiologit lienevät yleensäkin tottuneet. Jälleen on syytä muistaa, että hemodynaamisten vasteiden mukaan voi tarvittaessa käyttää suurempiakin annoksia, sillä toipuminen ei käytännössä viivästy.

## Obstetriikka

Tutkittaessa remifentaniili-infuusiota 0.1 µg/kg/min puudutus-sektioissa todettiin, että remifentaniili läpäisee istukan hyvin, mutta metaboloituu/redistriboituu sikiössä nopeasti (16). Tutkimuksessa vastasyntyneet arvioitiin käyttäen Apgar-pisteytystä ja Neonatal and Adaptive Capacity -pisteytystä (17). Mitään haittavaikutuksia vastasyntyneisiin ei todettu. Muita obstetrisia tutkimuksia ei remifentaniilista ole julkaistu, mutta lääke vaikuttaa turvalliselta, joskaan sitä ei siis toistaiseksi voi antaa epiduraali-tilaan.

## Maksa- ja munuaissairaudet

Vaikeatkaan maksa- ja munuaissairaudet eivät vaikuta remifentaniilin farmakokinetiikkaan ja potilaiden toipuminen on näistä perussairauksista riippumatta nopeaa (18-19). Munuaisten vajaatoiminnassa metaboliitin GR90291 erityy hidastuu (katso myöhemmin tehohoitopotilaan sedaatio).

## Akuutti toleranssi

Remifentaniili on ensimmäinen opioidi, jota eri pituisissa anestesoissa voidaan antaa hyvin suurina annoksina potilaan toipumisen siitä viivästyttä. Näin ollen ajatus opioidien akuutista toleranssista on saanut uuden ulottuvuuden. Vapaaehtoisilla koehenkilöillä onkin todettu, että neljän tunnin remifentaniili-infuusion 0.1 µg/kg/min myötä kehittyvä toleranssi analgesialle, mutta ei sedaatiolle tai hengitysdepressiolle (20). Artikkelin yhteenvedossa tutkijat jopa toteavat, että ilmiö pitäisi ottaa huomioon target-controlled -infuusioita suunniteltaessa. Toteamus on yhden vapaaehtoistyön perusteella melkoinen ylilyönti, sillä mitään viitettä ilmiöstä ei kliinisissä useiden tuntien kestoissa anestesoissa ole saatu, joskin on myönnettävä, että ilmiötä on kontrolloidusti kliinisesti vaikea tutkia. Huolimat-

ta siitä, että tehohoitopotilaan sedaatio ei vielä ole virallinen remifentaniilin indikaatio, olemme HYKS:ssä lisääntyvästi käyttäneet lääkettä sydänleikkattujen potilaiden leikkauksen jälkeisessä sedaatioissa useiden päivien, ad 2-3 viikkon ajan. Olemme todenneet, että vaikka remifentaniili menee kolmatta viikkoa ajoittain varsin pientä nopeutta (0.04 µg/kg/min), sen lopettaminen johtaa muutamassa minuutissa potilaan spontaaniin ilmaisuun kivusta. Tällöin on tavattoman vaikea puhua toleranssista, akuutista tai pitemmästä. Koe-eläimissä ei useiden tuntien infuusion myötä kehittynyt toleranssia remifentaniilin analgesia- (21) tai EEG-vasteelle (22).

## Sedaatio tehohoidossa

Tutkimukset remifentaniilin käytöstä tehohoitopotilaiden sedaatioissa ovat käynnissä ja aivan lähivuosina tästä tulee remifentaniilin virallinen indikaatio. Luotettavasti on vielä selvitettävä lääkkeen metaboliitin GR90291 käyttäytyminen pitkissä sedaatioissa, etenkin munuaisten vajaatoiminnassa, sillä metaboliitti erittyy munuaisten kautta ja sen puoliintumisaika on 1½-2 tuntia (3). EEG-vastetta koe-eläimissä tutkittaessa on todettu, että tämä metaboliitti on intrinsic-aktiivisuudeltaan samanlainen µ-agonisti kuin remifentaniili itse. EC<sub>50</sub>-pitoisuudessa todettiin kuitenkin 11 000 -kertainen ero ja kliinisissä anestesoissa metaboliitin pitoisuudet ovat niin alhaiset, ettei sillä ole mitään EEG-vaikutusta (22). Myös metaboliitin vapaa pitoisuus aivoissa todettiin alhaiseksi. Metaboliitin vapaa pitoisuus veressä on vain 0.3% ja jakautumistilavuus pieni, kuten emoaineella. Muutokset tehohoitopotilaan proteiini-sidonaisuudessa voivat olla merkittäviä ja munuaisten vajaatoiminnassa metaboliitin puhdistuma voi vähetä jopa 96% (23), joten tämän potilasryhmän osalta on syytä odottaa tutkimustuloksia.

Erityisen hyvin remifentaniili tuntuisi sopivan ongelmapotilaiden vierotukseen respiraattorista. Tilanteessa, jossa sedaation purkaminen ja orientaation arvioiminen on hankalaa ja potilas sedaatiota purettaessa taistelee respiraattoria vastaan, aloitetaan remifentaniili ja nostetaan annos tarvittaessa suureksikin samalla lopettaen muu sedaation kokonaan. Oletettaessa muun sedaation vaikutuksen olevan poissa, remifentaniilia aletaan vähentää siten, että potilas voi tulla tajuihinsa kivuttomana ja

intubaatio-putken ärsyttämättä.

## Postoperatiivinen kipu

Remifentaniilia käytettäessä kaksi seikkaa nousee kiistatta yli muiden: on aina ehdottoman tärkeää huolehtia, että infuusio ei keskeydy (viidessä minuutissa vaikutus on lähes poissa!) ja toisaalta on aina huolehdittava leikkauksen jälkeisen kivun hoidosta mieluummin siten, että sitä ei herätessä esiinny. Remifentaniili sopii mainiosti anestesiaihin, joissa voidaan käyttää leikkauksen jälkeistä laajaa puudutusta, kuten kipu-epiduraalia rintakehän tai vatsan alueen ja alaraajojen leikkausten jälkeen. Ellei puudutusta voida käyttää, on viisasta antaa laskimoon jotain prostaglandiini-inhibiittoria 30-60 min ennen leikkauksen loppua ja lisäksi pitkävaikutteisista opioidia: oksikonia tai morfiinia keskimäärin 1 mg 10 kiloa kohti noin puoli tuntia ennen suunniteltua herätystä. Remifentaniili-infusiota on viisasta jatkaa lähes herätykseen saakka. Olisi myös mahdollista jatkaa remifentaniili-infusiota analgeettisena 0.1 µg/kg/min leikkauksen jälkeen heräämössä (8), mutta tämä vain siirtää kipulääkityksen vaihdon ja harvassa paikassa infuusio-pumput riittävät näin laajaan käyttöön. Käytettäessä prostaglandiini-inhibiittorin ja pitkävaikutteisen opioidin yhdistelmää on yleensä mahdollista herättää potilas ilman merkittävää kipua. PCA-pumppu voi olla paikallaan suurempien toimenpiteiden jälkeen. Intratekaalisen morfiinin käyttö edellyttää 24 tunnin valvontaa. Laajojen kivulialaiden leikkausten jälkeen potilaan jäädessä valvontaan tai teho-osastolle on viisainta jatkaa analgeettista remifentaniili-infusiota, elleivät puudutukset ole mahdollisia.

## Tulevaisuuden näkymiä

On todennäköistä, että remifentaniilia tulevaisuudessa voidaan antaa epiduraali-tilaan ja että tehohoitopotilaan sedaatiosta tulee virallinen indikaatio. Jo nyt on käytettävissä propofoli-pumppuja, joista säädetään vain haluttu tavoitepitoisuus (esim. 4 µg/ml) ja pumppu syötettyjen potilastietojen perusteella automaattisesti antaa boluksen ja jatkaa infusiota mahdollistaen muutokset suuntaan jos toiseen. Tällaiseen käyttöön remifentaniili on aivan omiaan ja lienee todennäköistä, että lähivuosina käytettävissämme on infuusio-pumppu, josta sää-

dämme vain halutun remifentaniilin tavoitepitoisuuden (esim. 5 ng/ml) ja pumppu huolehtii lopusta, aivan kuten olemme tottuneet höyrystimien suhteen. Uusien lääkkeiden kehittäminen ja tutkiminen on tavattoman kallista ja lienee epätodennäköistä, että piakoin saisimme alfentaniilin, fentanyylin, sufentaniilin ja remifentaniilin rinnalle uusia anestesiaa käytettäviä opioideja. Näitä kaikkia neljää tarvitaan ja lähitulevaisuudessa remifentaniili vakiinnuttanee paikkansa ”perinteisten” opioidien rinnalla.

## Kirjallisuusviitteet

1. Manullang J, Egan TD. Remifentanil's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1999; 89: 529-30
2. Egan TD, Minto CE, Hermann DJ, ym. Remifentanil versus alfentanil. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 821-33
3. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, ym. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90921) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903
4. Glass PSA, Iselin-Chaves IA, Goodman D, ym. Determination of the potency of remifentanil compared with alfentanil using ventilatory depression as the measure of opioid effect. *Anesthesiology* 1999; 90:1556-63
5. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, ym. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-9
6. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, ym. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 515-21
7. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, ym. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1014-9
8. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, ym. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307-17
9. Royston D, Kirkham A, Adt M, ym. Remifentanil based total intravenous anaesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamics responses throughout surgery. *Anesthesiology* 1996; 85: A83 (Abstract)
10. Ogilvy AI. Awareness during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil. *Anaesthesia* 1998; 53: 308 (Letter)
11. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, ym. The interaction of fentanyl on the  $Cp_{50}$  of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820-8
12. Minto CE, Schnider TW, Egan TD, ym. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23
13. Minto CE, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33
14. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, ym. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562-73
15. Bouillon T, Shafer SL. Does size matter? *Anesthesiology* 1998; 89: 557-

60 (Editorial)

16. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, ym. Intravenous remifentanyl. Placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88: 1467-74
17. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, ym. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology* 1982; 56: 340-50
18. Derschwitz M, Rosow CE. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction. *J Clin Anesth* 1996; 8(Suppl): 88S
19. Derschwitz M, Hoke JF, Rosow CE, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20
20. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-11
21. Michelsen LG, Salmenperä M, Hug CC, ym. Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. *Anesthesiology* 1996; 84: 865-72
22. Cox EH, Langemeijer MWE, Gubbens-Stibbe JM, ym. The comparative pharmacodynamics of remifentanyl and its metabolite, GR90291, in a rat electroencephalographic model. *Anesthesiology* 1999; 90: 535-44
23. Hoke JF, Shlugman D, Derschwitz M, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 533-41

---

Jouni Ahonen, anestesiaerikoislääkäri  
Leikkausosasto 3, HYKS, Meilahden sairaala  
PL 260, 00029 HYKS