

**Panu Uusalo**  
 LT, erikoislääkäri  
 Tyks TOTEK  
 panu.uusalo@tyks.fi



# Deksmedetomidinista on moneksi

**Panu Uusalo**

Turun yliopisto 1.11.2019

## Vastaväittäjä

Professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

## Esitarkastajat

Professori Mikko Niemi, Helsingin yliopisto  
 Dosentti Kai Kiviluoma, Oulun yliopisto

## Kustos

Apulaisprofessori Teijo Saari, Turun yliopisto

## Tausta

Deksmedetomidini on Suomessa kehitetty alfa-2-adrenoseptoreja aktivoiva lääkeaine, jonka perinteisenä käyttöaiheena on ollut aikuispotilaiden tehohoitosedaatio (1). Deksmedetomidinin etu verrattuna tavanomaisiin analgesedatiiveihin on sen hyvin vähäinen vaikutus potilaan hengitykseen. Sedatiivisen vaikutuksen lisäksi deksmedetomidinilla on kipua ja pahoinvointia lieventäviä ominaisuuksia. (2) Vaikka virallista käyttöaihetta lapsipotilaiden sedaatioon ei ole, on deksmedetomidinia käytetty sen edullisten ominaisuuksiensa vuoksi jo vuosikymmenen ajan lapsipotilaiden tehohoito- ja toimenpidesedaatioissa, sekä esiläkkeenä toimenpiteitä ja kuvantamistutkimuksia varten. (3)

Deksmedetomidinia on annosteltu perinteisesti laskimoon, mutta sen vaihtoehtoisista annostelu-reiteistä on tutkittu mm. annostelua lihaksensisäisesti, suun ja nenän limakalvolle sekä suun kautta. (4,5) Suosituin vaihtoehtoinen annostelu-reitti on nenän limakalvo, mutta lääkkeen imeytymistä tällä annostelureitillä on tutkittu hyvin vähän.

Nenän limakalvolle annosteltavaa deksmedetomidinia voidaan käyttää esimerkiksi magneettikuvaukseen tulevien lasten sedaatioon, mihin

perinteisesti on käytetty propofolia, bentsodiatsepiineja, barbituraatteja tai ketamiinia. (6)

>>

## Väitöskirja

Ekstravaskulaarisesti annostellun deksmedetomidinin farmakokinetiikka ja vaikutukset Panu Uusalo, Turun Yliopisto

### Osatyöt

- I Uusalo P, Tilli I, Al-Ramahi D, Aantaa R, Scheinin M, Saari TI. Pharmacokinetics and bioavailability of subcutaneous dexmedetomidine in healthy adult volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(8):1047-1054.
- II Ashraf MW, Uusalo P, Scheinin M, Saari TI. Semi-mechanistic population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of intravenous and subcutaneous dexmedetomidine in healthy human volunteers. Manuscript in revision.
- III Uusalo P, Guillaume S, Siren S, Manner T, Vilo S, Scheinin M, Saari TI. Pharmacokinetics and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in ambulatory pediatric patients. *Anesth Analg.* 2020 Apr;130(4):949-957.
- IV Uusalo P, Lehtinen M, Löyttyniemi E, Manner T, Scheinin M, Saari TI. Premedication with intranasal dexmedetomidine decreases thiopental requirements in sedation of pediatric patients for magnetic resonance imaging: a register-based study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):22-27.
- V Uusalo P, Jätinvuori H, Löyttyniemi E, Kosola J, Saari TI. Intranasal low-dose dexmedetomidine reduces postoperative opioid requirement in patients undergoing hip arthroplasty under general anesthesia. *J Arthroplasty.* 2019; 34(4):686-692.

## Nenän limakalvo on suosituin vaihtoehtoinen deksmedetomidiinin annostelureitti.

Deksmedetomidiinin käytöstä palliatiivisessa hoidossa on joitakin tapausselostuksia, joissa lääke on osoittautunut käyttökelpoiseksi elämän loppuvaiheen hoidossa. (7) Palliatiivisessa hoidossa lääkkeet annostellaan usein ihon alle, mutta deksmedetomidiinin käyttöä kyseisellä annostelureitillä ei ole aiemmin tutkittu.

Tämän väitöskirjatutkimuksen tarkoitus oli hankkia lisätietoa deksmedetomidiinin annostelusta laskimon ulkopuolelle aikuis- ja lapsipotilailla, sekä terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla.

### Aineisto ja menetelmät

Ensimmäisessä osatyössä annosteltiin deksmedetomidiinia kymmenelle terveelle vapaaehtoiselle ihonalaisesti ja laskimoon. Tutkittavilta otettiin kymmenen tunnin ajan verinäytteitä deksmedetomidiini- ja katekolamiinipitoisuuksien määrittämiseksi. Lisäksi potilaiden vireystilaa, verenkiertoa sekä hengitystä seurattiin. Tavoitteena oli määrittää ihonalaisesti annostellun deksmedetomidiinin imeytyminen ja hyötyosuus, sekä muita farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia määreitä.

Toista osatyötä varten tehtiin ensimmäisen tutkimuksen tuloksista jatkoanalyysi, jossa ihonalaisesti ja laskimoon annostellun deksmedetomidiinin vaikutuksista laadittiin semi-mekanistinen matemaattinen PK/PD-malli. Mallin tavoitteena oli selittää lääkkeen farmakokinetiikkaa sekä sen aiheuttamia vasteita eri yksilöiden välillä, sekä mahdollistaa annosteluskeemojen luominen kliiniseen käyttöön.

Kolmannessa osatyössä annosteltiin nenän limakalvoille esilääkkeenä deksmedetomidiinia (2–3 ug/kg) magneettikuvaukseen tuleville lapsipotilaille. Potilailta otettiin verinäytteitä neljän tunnin ajan deksmedetomidiinin farmakokinetiikan selvittämiseksi. Samalla heidän vireystilaa, syketaajuutta ja happeutumista seurattiin. Tavoitteena oli tutkia, miten nopeasti nenän limakalvolle annosteltu deksmedetomidiini imeytyy, ja miten nopeasti ja pitkään se vaikuttaa.

Neljännessä osatyössä tutkimuspotilaat olivat magneettikuvaukseen tulevia lapsipotilaita, joista puolet rauhoitettiin tai nukutettiin magneettikuvaukseen perinteisesti käytetyllä tiopentaalilla. Toinen puoli

tutkimuspotilaista sai esilääkkeenä 3 ug/kg deksmedetomidiinia nenän limakalvolle ja tarvittaessa lisäksi tiopentaalia magneettikuvauksen aikana. Tarkoituksena oli selvittää retrospektiivisesti minkä verran lapsipotilaat tarvitsevat magneettikuvauksessa tiopentaalia deksmedetomidiini-annostelun jälkeen, ja onko hoitomuotojen välillä eroa potilaiden syketaajudessa tai happeutumisessa.

Viidennen osatyön potilaat olivat lonkkaproteesileikkaukseen tulevia aikuispotilaita, jotka nukutettiin toimenpidettä varten. Puolet potilaista sai heti anestesiainduktion jälkeen pienen annoksen (0,5–1,0 ug/kg) deksmedetomidiinia nenän limakalvolle ja toinen puoli potilaista hoidettiin tavanomaiseen tapaan. Tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella retrospektiivisesti, onko nenän limakalvolle annostellulla pieniannoksisella deksmedetomidiinilla opioidikulutusta vähentävää vaikutusta lonkkaproteesileikkauksen jälkeen.

### Tulokset

Ihon alle annosteltu deksmedetomidiini (1 ug/kg) aiheutti terveillä koehenkilöillä merkittävän sedaation,



Kuvassa vasemmalta katsottuna väittelijä Panu Uusalo, kustos apulaisprofessori Teijo Saari ja vastaväittäjä professori Arvi Yli-Hankala. Kuva Mikko Suhonen, 2019.

jonka vaikutus kesti keskimäärin 33 % pidempään kuin laskimonsisäisesti annosteltuna. Deksmetomidiniin hyötyosuus ihonalaisessa annoste- lussa osoittautui hyväksi (F=81 %), mutta yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta. Ihonalaisesti deksmedetomi- diinia saaneiden tutkittavien plasman noradrenaliini-pitoisuudet laskivat merkittävästi vähemmän laskimon- sisäiseen annosteluun verrattuna. Myös hemodynaamiset vaikutukset jäivät ihonalaisessa annostelussa lievemmiksi.

Toisessa osatyössä laadittu PK/PD-malli osoitti, että rasvaku- dos vaikuttaa muodostavan oman rasvakompartentin, mikä johtaa deksmedetomidiniin hitaaseen imeytymiseen rasvakudoksesta verenkiertoon. Mallilla onnistuttiin kuvaamaan ihonalaisesti annostel- tuun deksmedetomidiniin liittyvää yksilöiden välistä vaihtelua sekä luomaan simulaatiot ihonalaisen deksmedetomidiniin pidempikestoi- sesta annostelusta.

Lapsipotilailla nenän limakalvoil- le annosteltu deksmedetomidini aiheutti merkittävän sedaation annoksella 2–3 ug/kg. Deksmeteto- midiniin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 37 minuutin ja sedatii- vinen huippuvaikutus 45 minuutin kuluttua annostelusta. 3 ug/kg annoksella plasman deksmedetomi- diini-pitoisuus laski alle sedatiivisen tason (< 0,3 ng/ml) noin 2,5 tunnin kuluttua lääkkeen annostelusta. Huippupitoisuus ja altistus lääkkeelle pienenivät iän myötä. >>

## Intranasaalinen deksmedetomidiini sopii lapsipotilaiden kevyeen tai kohtalaiseen sedaatioon.

Nenän limakalvolle annosteltu deksmedetomidiini vähensi merkittävästi lasten rauhoittamiseen perinteisesti käytetyn tiopentaalin tarvetta verrattuna kontrolliryhmään. Lapsipotilaat, jotka saivat esilääkkeenä deksmedetomidiinia nenän limakalvoille happeutuivat kontrolliryhmää paremmin.

Lonkkaproteesileikkaukseen tulevilla aikuispotilailla nenän limakalvoille annosteltu pieniannoksinen deksmedetomidiini vähensi leikkauksen jälkeisen opioidikipulääkityksen tarvetta. Intraoperatiivisesti annosteltu pieniannoksinen deksmedetomidiini ei lisännyt hemodynaamisia haittavaikutuksia tai pidentänyt heräämöseurannan kestoa.

### Johtopäätökset

Deksmedetomidiini imeytyi ihonalaisesti hyvin, ja sen aiheuttamat hemodynaamiset vasteet jäivät pienemmiksi verrattuna laskimonsisäiseen annosteluun. Deksmedetomidiinin kerta-annostelussa ihon alle sedatiivinen vaikutus oli pidempi kuin laskimonsisäisessä annostelussa, ja tällä annostelureitillä deksmedetomidiini tulisi annostella 60–90 minuuttia

ennen haluttua lääkkeen vaikutuksen alkua. Ihon alle annosteltu deksmedetomidiini vaikuttaa lupaavalta esimerkiksi palliatiivista hoitoa saaville potilaille, mutta annostelureitistä tarvitaan lisää kliinisiä tutkimuksia.

Nenän limakalvoille annosteltu deksmedetomidiini sopii lapsipotilaille, jotka tarvitsevat kevyttä tai kohtalaista sedaatiota. Intranasaalinen deksmedetomidiini imeytyi nopeasti ja sai aikaan tehokkaan sedaation annoksella 2–3 ug/kg. Magneettikuvaukseen tulevat deksmedetomidiinia esilääkkeenä saavat lapsipotilaat tarvitsevat usein lisäksi pieniä määriä muuta sedatiivia kuten propofolia tai tiopentaalia, mutta deksmedetomidiinin käyttö esilääkkeenä vaikuttaa turvallisemmalla keinolla sedatoida spontaanisti hengittäviä lapsipotilaita magneettikuvaukseen kuin perinteiset sedaatiomuodot.

Nenän limakalvoille annosteltu pieniannoksinen deksmedetomidiini näyttää vähentävän leikkauksen jälkeistä opioidikulutusta lonkkaproteesileikkaukseen tulevilla aikuispotilailla ilman, että heräämöhoito pitkittyy esimerkiksi sedaation tai hemodynaamisten vaikutusten

vuoksi. Intraoperatiivisesti nenän limakalvoille annostellun deksmedetomidiinin vaikutuksista postoperatiiviseen kipuun ja opioidikulutukseen tarvitaan kuitenkin lisää tutkimuksia eri potilasryhmillä. ■

### Viitteet

1. Kallio A, Aantaa R. Deksmedetomidiinin synty – molekyyllistä apteekkiin. *Finnanest.* 2012; 45 (2):122-127.
2. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs.* 2015 Jul;75(10):1119-30.
3. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Dec;56(6):691-3.
4. Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Aug;67(8):825-31.
5. Mason KP, Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg.* 2011;113 (5):1129-1142.
6. Mason KP. Sedation trends in the 21<sup>st</sup> century: the transition to dexmedetomidine for radiological imaging studies. *Paediatr Anaesth.* 2010;20 (3):265-272.
7. Coyne PJ, Wozencraft CP, Roberts SB, Bobb B, Smith TJ. Dexmedetomidine: Exploring Its Potential Role and Dosing Guideline for Its Use in Intractable Pain in the Palliative Care Setting. *J Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2010;24:384–6.