

IHON ALLE ANNOTELLUN DEKSMEDETOMIDIININ FARMAKOMETRINEN ANALYYSI

Panu Uusalo^{1,2}, Ida Tilli¹, Riku Aantaa^{1,2}, Mika Scheinin M³, Teijo Saari TI^{1,2}

¹Anestesiologia ja tehohoito, Turun yliopisto, ²Totek, TYKS, ³Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito, Turun yliopisto

► **Tutkimuksen tarkoitus.** Deksmedetomidiini on alfa-2-adrenoseptoreja aktivoiva lääkeaine, jolla on väsyttävä ja potilasta rauhoittava vaikutus, mutta lisäksi myös kipua ja pahoinvointia lieventäviä vaikutuksia. Deksmedetomidiinin ihonalaisella annostelulla voisi olla rooli palliatiivisessa hoidossa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa ihonalaisen annostelun jälkeen.

Aineisto ja menetelmät. Tutkimukseen otettiin kymmenen tervettä 18–30-vuotiasta mieshenkilöä. Kahdena tutkimuspäivänä deksmedetomidiinia annosteltiin vuorotellen suonensisäisesti tai ihonalaisesti 1 µg/kg. Deksmedetomidiinin pitoisuuksien määrittämiseksi otettiin verinäytteitä kymmenen tunnin ajan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin NONMEM-ohjelmalla (ICON Software, Dublin, Ireland) käyttäen epälineaarisia sekamalleja. Malliin liitettiin statistinen, yksilöiden välistä ja yksilöiden sisäistä virhettä määrittävä osa, joka kuvaa lääkkeen annosteluun sisältyvää vaihtelua potilaspopulaatiossa. Ns. kovariaattivaikutuksia lisättiin lopuksi kuvaamaan yksilöllisten tekijöiden (esimerkiksi painon) vaikutusta. Mallin validiteetti varmistetaan tutkimalla, miten malli pystyy ennustamaan mallin kehityksessä käytetyn havaintoaineiston (visual predictive check) ja miten malli kestää havaintoaineiston muutuksen (ns. bootstrap-analyysi).

Tulokset. Kaksitielamalli kuvasi deksmedetomidiinin farmakokinetiikan hyvin. Mallin ennusteiden keskimääräinen virhe (bias) oli yksilöllisille

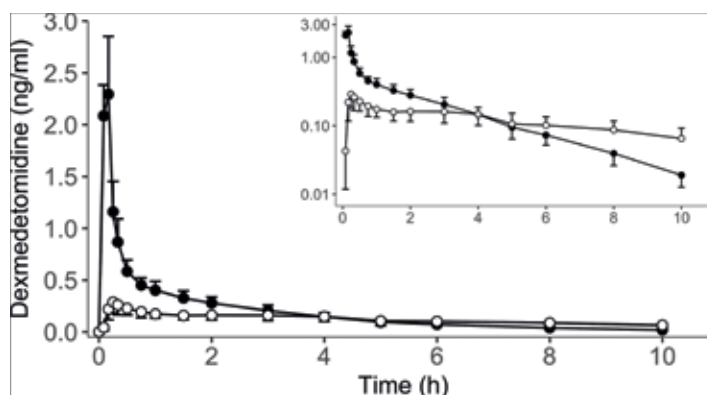
sovituksille 1,65 % ja populaatiosovituksille 0,29 %. Ennusteiden keskimääräinen hajonta oli vastaavasti 8,3 ja 13,1 %. Mallinjäännösvirhe on 15,5 %.

Johtopäätökset. Ihonalaisesti annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikka on varsin samankaltainen nenänsisäisen annostelun kanssa¹. Verrattuna suonensisäiseen

annosteluun, puhdistuma pysyy kutakuinkin ennallaan, mutta lääkkeen jakautumistilavuus pienenee hieman. ■

Viitteet

1. Yoo H et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71: 1197–1207.



Kuva 1. Suonensisäisesti (mustat pisteet) ja ihonalaisesti (valkoiset pisteet) annostellun deksmedetomidiinin (1 µg/kg) pitoisuus ajan funktiona. Pienempi kuva näyttää pitoisuudet puolilogaritmiasteikolla.

Taulukko 1. Populaatiomallin antamat ennusteet farmakokineettisille muuttujille, niiden virheille sekä mallin validaatoin (bootstrap-analyysi) tulokset. RSE, relatiivinen keskivirhe; CI, luottamusväli; WT, paino (kg).

Muuttuja	Covariate model	Population estimates		Bootstrap-analyysin tulokset	
		Keskisarvo	RSE (%)	Mediaani	95 % CI
θ_1 (L/h)	$CL1 = \theta_1 * (WT/78)^{**0.75}$	39,6	5,1	38,8	34,7 – 42,3
θ_2 (L)	$V1 = \theta_2 * (WT/78)^{**1}$	13,7	7,2	14,1	12,8 – 16,5
θ_3 (L/h)	$CL2 = \theta_3 * (WT/78)^{**0.75}$	116	5,9	116	103,1 – 129,1
θ_4 (L)	$V2 = \theta_4 * (WT/78)^{**1}$	77	4,0	76	69,5 – 81,1
θ_5 (ng/ml)	jäännösvirhe	0,16	11,5	0,16	0,131 – 0,185
Yksilöiden välinen vaihtelu					
ω^2_1		0,015	0,007	0,013	0,0033 – 0,0027
ω^2_2		0,016	0,002	0,022	0,0072 – 0,0053

†Menehtynyt