

Tiia Parviainen

DEKSMEDETOMIDIININ OFF LABEL -KÄYTTÖ AIKUISILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Tiia Parviainen

DEKSMEDETOMIDIININ OFF LABEL -KÄYTTÖ AIKUISILLA

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2024

Ohjaajat: Dos Panu Uusalo ja LL Suvi-Maria Tiainen

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

PARVIAINEN, TIIA: Deksmetomidiniin off label -käyttö aikuisilla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 34 s.  
Anestesiologia ja tehohoito  
Helmikuu 2024

---

Deksmetomidini on aikuisten toimenpide- ja tehohoitosedaatiossa käytetty lääkeaine. Se aiheuttaa kevyen sedaation, jonka aikana potilas on heräteltävissä. Sedatiivisen vaikutuksen lisäksi sillä on muun muassa kipua lievittävää ja sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävää vaikutusta. Deksmetomidiniä käytetään paljon off label, eli virallisen käyttöaiheen ulkopuolella, ja uusia mahdollisia käyttöaiheita tutkitaan nykyään aktiivisesti.

Deksmetomidiniin virallisen käyttöaiheen ulkopuolella roolia etenkin leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa ja deliriumin ennaltaehkäisyssä on tutkittu paljon. Sillä on todettu olevan vaikutusta myös esimerkiksi puudutteiden apuaineena. Lisäksi sen sopivuutta muun muassa alkoholiriippuvuuden ja synnytyksen jälkeisen masennuksen hoitoon on tutkittu. Deksmetomidinilla vaikuttaa olevan potentiaalia käytettäväksi myös palliatiivisessa hoidossa ja unihäiriöiden hoidossa. Aivan viime vuosina on alettu tutkia sen vaikutuksia glymfaattiseen järjestelmään ja sitä myötä mahdollista käyttöä esimerkiksi hermoston rappeumasairauksien ehkäisyssä. Deksmetomidinilla on havaittu olevan monipuolisia vaikutuksia immuunijärjestelmään, ja sen käyttöä elinten suojaamiseen ja tulehdusreaktioiden hillitsemiseen on myös tutkittu viime aikoina runsaasti.

Deksmetomidiniin käytön mahdollisuudet ovat monipuoliset, ja uusia virallisen käyttöaiheen ulkopuolisia käyttömahdollisuuksia on alettu tutkia viime aikoina yhä enemmän. Se on hyvin siedetty ja turvallinen vaihtoehto muun muassa muiden anesteettien ja opioidien rinnalle, ja sillä on potentiaalia käytettäväksi myös tehohoidon ulkopuolella. Monista käyttöaiheista tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimustietoa.

Tämän kirjallisuuskatsauksena tehdyn opinnäytetyön tarkoituksena on koota tähän mennessä kertynyttä tutkimustietoa deksmedetomidiniin off label -käytöstä aikuisilla. Tutkielmassa keskitytään deksmedetomidiniin mahdollisiin off label -käyttöaiheisiin eikä tutkielma sisällä laajempaa pohdintaa esimerkiksi off label -annostelutavoista. Tietoa on haettu PubMed-tietokannasta, ja hakusanoina on käytetty ”dexmedetomidine”, ”off label”, ”pain”, ”delirium”, ”palliative care”, ”withdrawal”, ”depression”, ”glymphatic” ja ”sleep”.

**Asiasanat:** deksmedetomidini, off label

## Sisällysluettelo

1	JOHDANTO .....	1
2	LÄÄKKEEN OFF LABEL -KÄYTTÖ .....	1
3	DEKSMEDETOMIDIININ OMINAISUUDET JA KÄYTTÖ.....	2
3.1	Deksmedetomidiinin farmakodynamiikka .....	2
3.2	Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka .....	3
3.3	Deksmedetomidiinin käyttö .....	4
4	KIVUN HOITO .....	6
5	NEUROLOGISTEN KOMPLIKAATIOIDEN ESTO JA HOITO.....	9
5.1	Delirium .....	9
5.2	Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio (POCD) .....	10
6	PUUDUTTEIDEN APUAINE.....	11
7	PALLIATIIVINEN HOITO .....	12
8	VIEROITUSOIREIDEN JA YLIANNOSTUKSIEN HOITO.....	13
8.1	Alkoholivieroitusoireyhtymän hoito .....	13
8.2	Muut aineet.....	14
9	TULEHDUKSEN HILLITSEMINEN JA ELINTEN SUOJAUS .....	15
9.1	Keskushermosto .....	17
9.2	Sydän ja verenkiertoelimistö .....	20
9.3	Keuhkot.....	20
9.4	Munuaiset.....	21
9.5	Maksa .....	22
9.6	Suolisto.....	22
9.7	Radioprotektiiviset vaikutukset.....	23
10	MASENNUKSEN HOITO .....	23
11	VAIKUTUKSET GLYMFAATTISEEN JÄRJESTELMÄÄN .....	26
11.1	Lääkeaineiden jakautumisen tehostaminen .....	26
11.2	Hermoston rappeumasairauksien ehkäisy .....	27
12	UNI .....	28
13	YHTEENVETO .....	29
	VIITTEET .....	31

## 1 Johdanto

Deksmedetomidiini on vuonna 2011 myyntiluvan Euroopassa saanut rauhoittava lääkeaine, jota käytetään aikuisilla tehohoito- ja toimenpidepotilailla. Lisäksi sillä on kipua lievittävää ja sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävää vaikutusta. Viime vuosina deksmedetomidiinin käyttöä virallisten indikaatioiden ulkopuolella on tutkittu paljon, ja sen roolista etenkin kivunhoidossa ja puudutuksissa on saatu paljon uutta näyttöä.

Deksmedetomidiinin off label -käyttö on yleistä lapsilla, koska tällä hetkellä deksmedetomidiinin käyttöä ei ole tässä kohderyhmässä virallisesti hyväksytty. Lapsilla sen on kuitenkin todettu olevan hyödyllinen esimerkiksi kuvantamistutkimusten yhteydessä: deksmedetomidiini on helppo annostella intranasaalisesti ja aiheuttaa kevyen sedaation mahdollistaen kuvantamistutkimuksien suorittamisen. Aikuisilla off label -käyttöä on tutkittu vähemmän, mutta deksmedetomidiinilla on paljon potentiaalia käytettäväksi aikuispotilailla myös teho-osastojen ja leikkaussalien ulkopuolella. Sitä voidaan hyödyntää kivunhoidossa ja leikkauksen jälkeisen deliriumin ehkäisyssä, mutta myös esimerkiksi palliatiivisessa hoidossa ja alkoholivieroituksessa. Deksmedetomidiinin off label -käytön mahdollisuudet ovat monipuoliset.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään deksmedetomidiinin mahdollisia off label -käyttöaiheita aikuisilla ja perehdytään aiheesta tehtyihin tutkimuksiin. Deksmedetomidiini on lääkeaineena suhteellisen uusi tulokas, joten tutkimustietoa off label -käytöstä ei ole ehtinyt kertyä vielä kovinkaan paljon. Kiinnostus mahdollisia off label -käyttöaiheita kohtaan on kuitenkin suurta, ja tutkimuksia on viime vuosina julkaistu enenevässä määrin.

## 2 Lääkkeen off label -käyttö

Lääkkeen off label -käytöllä tarkoitetaan lääkkeen käyttöä muuhun kuin sen virallisiin käyttöindikaatioihin <sup>1</sup>. Valmisteyhteenvedossa lääkkeelle on määritelty käyttöaiheen lisäksi myös lääkkeen virallinen annostelutapa, annokset ja kohderyhmä. Näin ollen esimerkiksi lääkkeen annostelu jotakin muuta annostelureittiä kuin valmisteyhteenvedossa on kuvattu, on off label -käyttöä. Lääkkeen off label -käyttö voi usein olla hyödyllistä, mutta yleensä tutkimusnäyttöä täytyy olla enemmän, ennen kuin lääke voidaan hyväksyä viralliseen käyttöön.

Lääkkeiden off label -käyttö on nykyään todella yleistä. On arvioitu, että jopa 21–32,3 % lääkemääräyksistä on off label <sup>2</sup>. Etenkin harvinaisten sairauksien hoidossa käytetään paljon off label -lääkkeitä, ja myös, jos yhdellekään lääkkeelle ei ole myönnetty myyntilupaa tiettyyn käyttöaiheeseen. Off label -käyttö on yleisintä potilasryhmissä, joissa näyttöä lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta on vähemmän puuttuvien kliinisten tutkimuksien vuoksi, kuten esimerkiksi lapsilla ja raskaana olevilla.

Lääkäriin tulee lääkkeitä määrätessään tehdä päätöksensä tieteelliseen tutkimukseen perustuvien hoitosuositusten eli niin sanotun hyvän hoitokäytännön mukaan. Hyvän hoitokäytännön vastaisesti toimiessaan lääkäri voi joutua viranomaisten valvonnan ja toimenpiteiden kohteeksi. Off label -lääkkeitä määrätessä on tärkeää informoida potilasta siitä, että lääkettä käytetään muuhun kuin viralliseen käyttöaiheeseen, miksi siihen on päädytty ja mitä riskejä hoitoon liittyy. Lääkäriin vastuu lääkkeiden määräämisestä on huomattavasti suurempi määrätessä off label -lääkkeitä kuin myyntiluvan omaavia lääkkeitä, ja tällöin lääkäriin täytyy olla vakuuttunut lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta.

Potilaalta on aina saatava suostumus lääkkeen off label -käyttöön. On myös tärkeää selventää, onko kyseessä vakiintunut hoitokäytäntö tai kokeellinen hoito. Vakiintuneen hoitokäytännön mukaan lääkkeen käyttö tiettyyn käyttöaiheeseen voi olla suositeltua, vaikka sillä ei olisikaan myyntilupaa. Joskus lääkeyritykset voivat esimerkiksi pienillä markkinoilla jättää myyntiluvan kokonaan hakematta, koska se ei olisi taloudellisesti kannattavaa, ja tällöin lääkettä käytetään off label <sup>3</sup>. Kokeellisessa hoidossa taas tutkimustietoa ei ole riittävästi eikä sitä ole hyväksytty osaksi vakiintunutta hoitokäytäntöä. Tällöin potilaan suostumuksella ja informoinnilla on suurempi merkitys kuin, jos kyseessä olisi vakiintunut hoitokäytäntö. Potilaalla on aina oikeus kieltäytyä lääkkeen off label -käytöstä.

### 3 Deksmetomidiniin ominaisuudet ja käyttö

#### 3.1 Deksmetomidiniin farmakodynamiikka

Deksmetomidini on selektiivisiin  $\alpha_2$ -agonisteihin kuuluva lääkeaine, jolla on rauhoittavan vaikutuksen lisäksi myös kipua lievittävää ja sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävää vaikutusta. Deksmetomidini on  $\alpha_2$ -agonisteista selektiivisin ja spesifisin. Sen stereoisomeeriä medetomidiniä on jo pitkään käytetty eläinrauhotteena. <sup>4</sup>

$\alpha_2$ -adrenoseptoreita esiintyy laajasti ympäri elimistöä, ja niiden pääasiallinen tehtävä on välittää adrenaliinin ja noradrenaliinin vaikutuksia <sup>4</sup>. Deksmetomidiniin rauhoittava vaikutus perustuu kyseisten reseptorien aktivoimiseen aivorungon locus coeruleuksessa, joka osallistuu valvetilan säätelyyn. Toisin kuin esimerkiksi propofoli ja midatsolaami, deksmedetomidini ei vaikuta ollenkaan gamma-aminovoihappo (GABA)-järjestelmään <sup>5</sup>. Deksmetomidiniin aiheuttama sedaatio muistuttaa luonnollista unta ja on kevyt verrattuna esimerkiksi yleisanestesiassa käytetyn propofolin aiheuttamaan sedatioon: potilas on jopa puhuttelemalla heräteltävissä. <sup>6</sup> Deksmetomidiniin kipua lievittävä vaikutus taas perustuu  $\alpha_2$ -adrenoseptoreiden hyperpolarisaatioon aivoissa ja selkäytimessä, mikä vähentää kipua välittävien välittäjäaineiden, kuten substanssi P:n ja glutamaatin, vapautumista <sup>5</sup>. Deksmetomidiniinilla on itsessään kipua lievittävää vaikutusta ja sillä on havaittu olevan opioideja säästävä vaikutus <sup>4</sup>.

Deksmedetomidiniin vaikutukset verenpaineeseen ovat annoksesta riippuvaisia. Pienillä annoksilla sen on todettu aiheuttavan hypotensiota, kun taas suuremmilla annoksilla hypertensio on tavallisempaa. Kun potilaalle annetaan bolus deksmedetomidiniä suoneen, verisuonten seinämien sileälihassolujen  $\alpha_2$ -reseptorit aktivoituvat ja aiheuttavat verisuonten supistumisen, mikä aiheuttaa hypotensiota. Deksmedetomidiniin hypotensiivisen vaikutuksen taas aiheuttaa verisuonten endoteelisolujen  $\alpha_2$ -reseptorien aktivoitumisen aiheuttama verisuonten laajeneminen ja noradrenaliinin vapautumisen vähenemiseen sympaattisissa hermopäätteissä perustuva sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävä vaikutus. Terapeuttisilla plasmapitoisuuksilla (0,5–2,5 ng/ml) hypotensiivinen vaikutus kumoaa alussa ilmenevän hypertensiivisen vaikutuksen. Hypertensio on kuitenkin vallitsevampi, kun deksmedetomidiniin plasmapitoisuus on 1,9–3,2 ng/ml. Lisäksi deksmedetomidini laskee sydämen sykettä.<sup>5</sup> Yleisimpiä deksmedetomidiniin haittavaikutuksia ovatkin hypotensio, hypertensio ja sydämen harvalyöntisyys<sup>6</sup>. Lisäksi se vaimentaa elimistön stressivasteita, minkä vuoksi potilaiden hemodynaamiikka on esimerkiksi leikkausten aikana stabiilimpaa monien muiden anesteettien aiheuttamiin hemodynaamisiin muutoksiin verrattuna<sup>5</sup>.

Deksmedetomidinilla on vaikutuksia myös muihin elinjärjestelmiin. Se muun muassa alentaa silmänpainetta, vähentää tärinää ja hidastaa suolen toimintaa. Se ei vaikuta juurikaan hengitykseen, mikä on huomattava etu muihin rauhoittaviin lääkkeisiin ja opioideihin verrattuna.<sup>7</sup> Matalilla pitoisuuksilla deksmedetomidiniin ei ole todettu aiheuttavan muistinmenetystä tai kognitiivisten toimintojen heikkenemistä, joita esimerkiksi propofoli aiheuttaa<sup>6</sup>.

### 3.2 Deksmedetomidiniin farmakokinetiikka

Tavoiteannoksella 0,2–1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  deksmedetomidini noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa eli eliminaatioreaktion nopeus on suoraan verrannollinen lääkeaineen konsentraatioon, ja sen käyttäytymistä elimistössä kuvataan kaksitilamallin avulla<sup>6</sup>. Deksmedetomidiniin jakautumisen puoliintumisaika on vain kuusi minuuttia, joten sen jakautumisvaihe on nopea. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6–0,7 l/min.<sup>5</sup>

Deksmedetomidinista jopa 94 % sitoutuu plasmassa albumiiniin ja  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin. Jakaantumistilavuus riippuu potilaan painosta, ja terveillä vapaaehtoisilla jakaantumistilavuuden on todettu olevan 90–194 l/kg. Tehohoitopotilailla vaihtelua on enemmän ja hypoalbuminemia kasvattaa jakaantumistilavuutta entisestään. Eläinkokeissa deksmedetomidiniin on todettu helposti läpäisevän sekä veriaivoesteeseen että istukan. Metaboloituminen tapahtuu pääosin maksassa, ja vain 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan (94 %) ja ulosteeseen (4 %).<sup>5</sup>

Potilaan painolla on todettu olevan vaikutusta plasman maksimikonsentraatioon sekä vakaan tilan konsentraatioon. Painavammilla potilailla pitoisuudet jäävät matalammiksi kuin kevyemmällä

potilailla. <sup>5</sup> Deksmetomidiniin vaikutus tulee jopa laskimoon annosteltuna hitaasti, noin 15–20 minuutissa. <sup>4</sup>

### 3.3 Deksmetomidiniin käyttö

Vuonna 2011 deksmedetomidini sai myyntiluvan aikuisten tehohoitosedaatioon, mutta vuodesta 2018 asti sitä on käytetty myös aikuisten toimenpidesedaatioon. Erityisen vaikutuksensa ansiosta se on vakiinnuttanut paikkansa kevyttä anestesiaa tarvitsevien potilaiden toimenpiteissä. Syvempään anestesiaan deksmedetomidini ei yksinään sovellu, mutta sitä voidaan käyttää lisälääkkeenä muiden rauhoittavien rinnalla. Tällä hetkellä se on hyväksytty vain sairaalakäyttöön, ja Suomessa deksmedetomidiniin tavallisimpia käyttöpaikkoja ovatkin leikkaussalien lisäksi aikuisten valvonta- ja tehohoito-osastot. <sup>8</sup> Deksmetomidini soveltuu teho-osastolla käytettäväksi sellaisilla potilailla, jotka eivät tarvitse syvempää sedaatiota, vaan potilas voi olla heräteltävissä puhuttelemalla. Tämä vastaa RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) asteikolla 0–3 pisteitä. <sup>9</sup> Käytännössä sitä kuitenkin käytetään myös syvempää sedaatiota vaativilla potilailla yhdessä muiden rauhoittavien kuten propofolin kanssa. Toimenpiteissä deksmedetomidiniä käytetään virallisesti vain intuboitamattomilla potilailla, jotka vaativat toimenpiteen ajaksi sedaatiota, mutta toisinaan sitä käytetään myös intuboiduilla potilailla lisälääkkeenä vähentämään muiden rauhoittavien tarvetta. Sen käyttö on tällä hetkellä hyväksytty virallisesti vain aikuisille, mutta lapsipotilailla sitä käytetään kuitenkin paljon off label.

Deksmetomidiniin ainoa virallinen annostelutapa on jo pitkään ollut laskimonsisäinen annostelu, mutta vuonna 2022 FDA (U.S. Food and Drug Administration) hyväksyi Yhdysvalloissa sublinguaalisen valmistein, jota käytetään akuutin agitaation hoitoon kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa sairastavilla potilailla. EMA (European Medicines Agency) ei ole kuitenkaan hyväksynyt kyseisen valmistein käyttöä vielä Euroopassa.

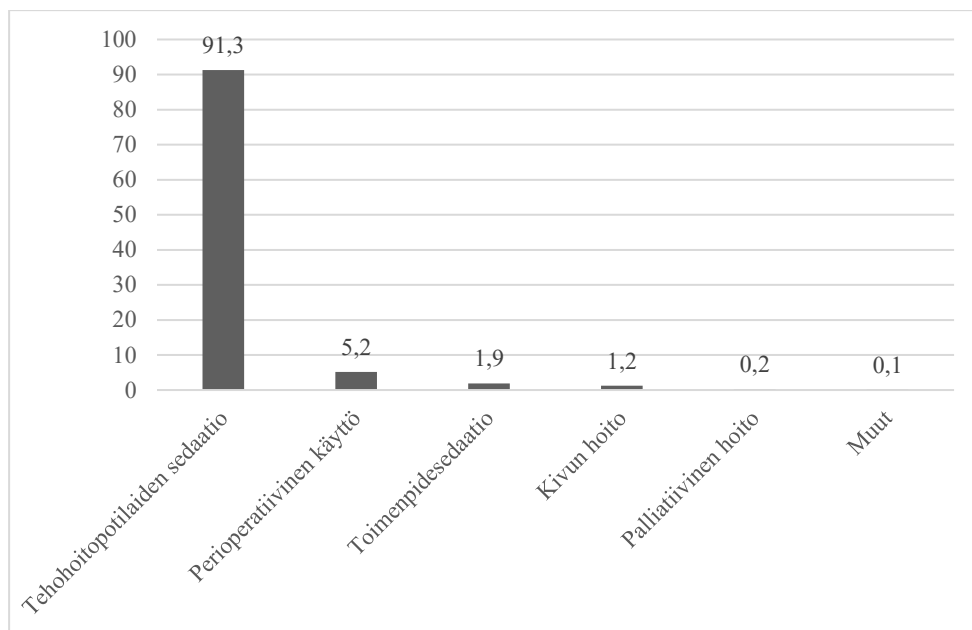
Suomessa käytössä olevan Dexdor-valmistein aloitusinfuusionopeus on 0,7 µg/kg/h tehohoitopotilailla, jotka ovat jo intuboituja ja sedatoituja. Tämän jälkeen annosta voidaan muuttaa annosvälillä 0,2–1,4 µg/kg/h, jotta saavutetaan haluttu sedaatiotaso. Tehohoitopotilailla ei suositella käytettäväksi kyllästysannosta. Toimenpidepotilailla annetaan aloitusinfuusiona 1,0 µg/kg 10 minuutin aikana, jonka jälkeen ylläpitoinfuusio aloitetaan annoksella 0,6–0,7 µg/kg/h. Tämän jälkeen ylläpitoinfuusio titrataan annoksella 0,2–1 µg/kg/h halutun sedaatiotason saavuttamiseksi. <sup>9</sup> Käytännössä usein kuitenkin aloitetaan suoraan ylläpitoannoksella, koska aloitusinfuusion antoon voi liittyä hemodynaamisia vaikutuksia. Deksmetomidiniin käyttöä yli 14 vuorokauden ajan ei ole tutkittu riittävästi, ja siksi pitkäaikaisempaa käyttöä on arvioitava yksilöllisesti <sup>9</sup>.

Voimakkaan maksametabolian vuoksi maksan vajaatoimintapotilailla deksmedetomidiniä on käytettävä varoen ja ylläpitoannoksen pienennystä on harkittava. Vaikka ikä ei juurikaan vaikutakaan

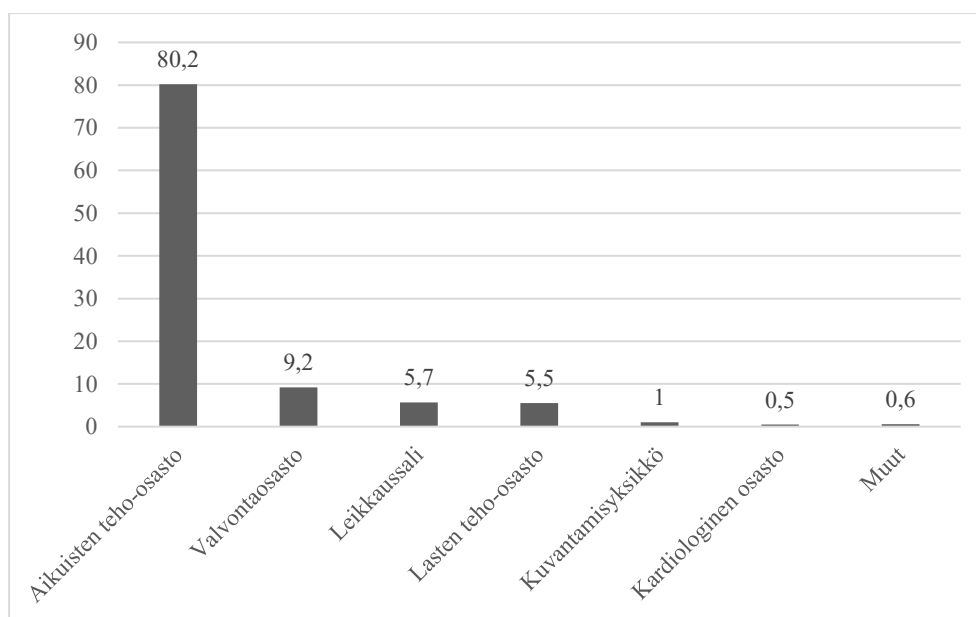


deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan, voivat lääkkeen vaikutukset olla iäkkäillä voimakkaammat ja haittoja esiintyä useammin <sup>5</sup>. Iäkkäillä annoksen pienentäminen on tämän vuoksi suositeltua. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan, mutta sen sedatoivan vaikutuksen on todettu olevan tällöin hieman pidempi <sup>5</sup>. Munuaisten vajaatoimintapotilailla annoksen pienentäminen ei ole tarpeen. Vasta-aiheita deksmedetomidiinin käytölle ovat II–III asteen AV-katkos ilman tahdistinta, kontrolloimaton hypotensio ja akuutit aivoverenkiertohäiriöt. Sitä ei suositella käytettäväksi yhdessä digoksiinin kanssa, ja epilepsialääkkeiden kanssa käytettäessä on huomioitava niiden deksmedetomidiinin poistumista nopeuttava vaikutus <sup>8</sup>. Deksmetomidiinilla ei juurikaan ole yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa, mikä mahdollistaa sen turvallisen yhteiskäytön muiden rauhoittavien ja kipulääkkeiden kanssa.

Deksmetomidiinin käyttöä Euroopassa tutkittiin vuonna 2017 julkaistussa DexDUS-tutkimuksessa, jonka mukaan sen selvästi yleisin käyttöaihe on tehohoitopotilaiden sedaatio ja 86 % käytöstä aikuisilla tapahtuukin tehohoito-osastolla. Agitaatio käynnissä olevasta sedaatiosta huolimatta on yleisin syy käyttää deksmedetomidiinia tehohoitopotilaan sedaatioon, mutta myös delirium ja ventilaattorista vieroittumisen vaikeus ovat yleisiä käyttöaiheita. Deksmetomidiinia käytetään paljon myös perioperatiivisesti ja toimenpidepotilaiden sedaatioon. Aikuisten teho-osastojen lisäksi sitä käytetään paljon leikkaussaleissa, lasten teho-osastoilla ja jonkun verran myös kuvantamisyksiköissä ja kardiologisilla osastoilla. Tutkimuksessa kaikki potilaat saivat deksmedetomidiinia laskimonsisäisesti pääosin ilman kyllästysannosta. Tutkituista 2000 potilaasta 5,9 % oli lapsia. <sup>10</sup> Tutkimuksessa on eritelty myös deksmedetomidiinin yleisimmät käyttöaiheet ja -paikat Suomessa, ja käyttö on samankaltaista kuin muuallakin Euroopassa, mutta lapsipotilailla sitä käytetään Suomessa enemmän kuin muualla Euroopassa <sup>10</sup>. Kuvassa 1 on esitetty deksmedetomidiinin yleisimmät käyttöaiheet Suomessa, ja kuvassa 2 on esitetty sen yleisimmät käyttöpaikat Suomessa. Tutkimuksen tekemisestä on kuitenkin kulunut jo kuusi vuotta, ja uusien käyttöaiheiden keksimisen myötä deksmedetomidiinin käyttö on todennäköisesti jonkin verran muuttunut tutkimuksen jälkeen.



Kuva 1. Deksmetomidiniin käyttö Suomessa käyttöaiheen mukaan (%) <sup>10</sup>



Kuva 2. Deksmetomidiniin käyttö Suomessa käyttöpaikan mukaan (%) <sup>10</sup>

## 4 Kivun hoito

Kivun hoito on yksi tärkeimpiä näkökulmia, jotka kriittisesti sairaan potilaan hoidossa täytyy ottaa huomioon. Kivun hoito on tärkeää, koska kipua aiheuttaa elimistössä haitallisia sympaattisia vasteita, jotka voivat lisätä esimerkiksi sydäntapahtumia. Deksmetomidinilla on havaittu olevan sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävää vaikutusta, jota voidaan hyödyntää näiden haittojen ehkäisemiseksi. Sydänleikatuilla potilailla deksmedetomidiniin on muun muassa todettu vähentävän leikkauksen jälkeisen eteisvärinän syntyä verrattuna propofoliin. <sup>4</sup> Huonosti toteutettu kivunhoito

toimenpiteen aikana voi lisätä leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita (esimerkiksi leikkauskivun kroonistuminen, pahoinvointi, sydäninfarkti), ja siksi kivunhoidon on oltava riittävää toimenpiteen aikana. Ensisijaisesti tehohoito- ja leikkauspotilailla käytetään kipulääkkeenä opioideja, mutta niiden käyttöön liittyy monia ongelmia, kuten hengityslamaa, ummetusta ja toleranssin kehittymistä. Opioidien on havaittu myös aiheuttavan herkistynyttä kivuntuntoa, jolloin kipulääkityksen tarve luonnollisesti kasvaa.

Deksmedetomidinilla on itsessään kipua lievittävää vaikutusta ja lisäksi deksmedetomidinilla ja opioideilla on todettu olevan synergistinen vaikutus, jolloin opioideja tarvitaan vähemmän<sup>4,8</sup>. Lisäksi se vähentää opioidien aiheuttamaa kivuntunnon herkistymistä vähentämällä N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptorien määrää selkäytimen takasarvessa<sup>8</sup>.

Eräässä tutkimuksessa todettiin toimenpiteen aikana annetun deksmedetomidiniin vähentävän PCA-menetelmällä (Patient Controlled Analgesia) annostellun morfiinin määrää leikkauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa potilaille annettiin propofolin ja remifentaniilin lisäksi Ringerin liuosta (R-ryhmä) tai deksmedetomidiniin (D-ryhmä), ja leikkauksen jälkeisen kivun vaikeusastetta arvioitiin NRS-pisteytyksellä (Numeric Rating Scale). D-ryhmällä todettiin leikkauksen jälkeen matalampi NRS-pisteytys, matalampi morfiinin kulutus ja lisäksi aika ensimmäisen morfiiniannoksen saamiseen oli pidempi.<sup>11</sup>

Vaikka deksmedetomidiniin puoliintumisaika onkin lyhyt, sen kipua lievittävän vaikutuksen on havaittu kestävän pitkään. Mekanismi tämän pitkän vaikutusajan taustalla on kuitenkin vielä epäselvä, mutta mahdollisia syitä on esimerkiksi, että kipua lievittävä vaikutus välittyy eri  $\alpha_2$ -reseptorien signalointiketjun kautta tai se välittyy täysin  $\alpha_2$ -reseptoreista riippumattomasti<sup>11</sup>. Deksmedetomidiniin on myös ajateltu pidentävän muiden kipulääkkeiden vaikutusta, mikä voi olla ilmiön taustalla<sup>11</sup>. Sitä voitaisiin käyttää sekä tehostamaan kivunhoitoa, että vähentämään leikkauksen jälkeistä opioidien käyttöä ja siten niiden haittavaikutuksia. Deksmedetomidiniin voitaisiin käyttää esimerkiksi esilääkityksenä, jolloin sen kipua lievittävä ja opioideja säästävä vaikutus saataisiin jo leikkauksen aikana. Suonensisäisesti ennen toimenpidettä annostellun deksmedetomidiniin onkin todettu vähentävän opioidien tarvetta niin toimenpiteen aikana kuin sen jälkeenkin<sup>4</sup>. Tällä hetkellä deksmedetomidiniin käytetään jo jonkin verran korvaamaan opioideja leikkausten aikana.

Kuten aiemmin todettiin, opioidit ovat tehokkaita kivunhoidossa, mutta niiden käyttöön liittyy monia haittoja. Eräässä tutkimuksessa todettiin, että opioiditon anestesia deksmedetomidiniin hyödyntäen saattaa olla yhtä tehokasta kuin opioidipohjainen anestesia<sup>12</sup>. Tässä tutkimuksessa 102 potilaalle tehtiin radikaali paksusuolenpoistoleikkaus tähytyksellisesti. Kivunhoidoksi potilaille laitettiin molemminpuolinen paravertebraalipuudutus ropivakaiinilla. Puudutuksen lisäksi osa potilaista sai deksmedetomidiniin (OFA-ryhmä, opioid free anesthesia) ja osa potilaista (OA-ryhmä, opioid anesthesia) sai remifentaniilia. Kivun aistimisen arviointiin toimenpiteen aikana käytettiin PTI-

indeksiä (Pain Threshold Index), joka mittaa kivunhoidon riittävyyttä yleisanestesian aikana EEG (elektroenkefalografia)-analyysin avulla. Tutkimuksessa ryhmien PTI-lukemat eivät eronneet merkittävästi toisistaan, joten ilman opioideja voidaan myös saavuttaa riittävä kivunlievityksen taso. Deksmetomidiniin sopisikin hyvin osaksi multimodaalista kivunhoitoa, joka voidaan turvallisesti toteuttaa ilman opioideja ja siten vähentää niiden aiheuttamia haittavaikutuksia.<sup>12</sup>

Deksmetomidiniin käyttöä leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon on tutkittu myös PCA-pumpulla, jossa potilas voi itse ottaa lääkeannoksia nappia painamalla. Tutkimuksissa oli verrattu deksmetomidiniin ja opioidien käyttöä PCA-pumpussa ja deksmetomidiniä käyttäneillä leikkauksen jälkeisen kivun todettiin olevan vähäisempää kuin opioidien käyttäjillä<sup>4</sup>. Deksmetomidiniä voitaisiinkin käyttää PCA-pumppuhoidossa joko yksinään tai opioidiin yhdistettynä.

Vaikka deksmetomidiniin soveltuvuus leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon onkin useissa tutkimuksissa todistettu, sen itsenäinen kipua lievittävä vaikutus leikkauksenaikaisesti on kuitenkin vielä osittain epäselvä. Deksmetomidiniä käytetään toimenpiteissä yleensä muiden kipulääkkeiden lisänä, ja siksi sen itsessään aiheuttamaa kipua lievittävää vaikutusta on leikkauksenaikaisesti ollut haastava selvittää. Eräässä satunnaistetussa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin deksmetomidiniin itsenäistä kipua lievittävää vaikutusta toimenpiteen aikana<sup>13</sup>. Tutkimukseen valittiin 181 murtumapotilasta, joiden vamma oli polven alapuolella ja hoidettiin kirurgisesti. Kaikille potilaille tehtiin reisi- ja lonkkahermon puudutukset, jonka jälkeen potilaille annettiin deksmetomidiniä (DEX-ryhmä) tai midatsolaamia (MID-ryhmä). Kivunlievityksen tasoa arvioitiin toimenpiteen aikana IOC2-indeksillä (Index of Consciousness 2), joka on tarkoitettu sedaatiotason arviointiin, mutta mittaa hyvin myös kivun vaikeusastetta. Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli IOC2 <90, joka vastaa riittävää kipua lievittävää vaikutusta. DEX-ryhmässä 95,45 % potilaista saavutti IOC2-tavoitteen, kun taas MID-ryhmässä vastaava osuus oli 40,91 %. Deksmetomidiniinilla on siis merkittävää kipua lievittävää vaikutusta myös leikkauksenaikaisesti, ja se voisikin soveltua hyvin käytettäväksi puudutteen kanssa paikallisanestesiassa. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin deksmetomidiniin aiheuttavan merkittävästi vähemmän hypoksemiaa kuin midatsolaamin, mikä on huomattava etu rauhoittavia lääkkeitä vertailtaessa.<sup>13</sup> Deksmetomidiniin itsenäisen kipua lievittävän vaikutuksen mekanismiksi on esitetty useita eri teorioita, joista merkittävimpänä on ajateltu olevan sen sympaattista tonusta vähentävä vaikutus, jolloin noradrenaliinin vapautumisen väheneminen aiheuttaa ahdistusta vähentävät ja kipua lievittävät vaikutukset. Sen on myös ajateltu hillitsevän kivun taustalla olevia tulehdusvasteita ja estävän perifeeristen nosiseptoreiden toimintaa. Lisäksi se myös estää gliasolujen ja astrosyyttien toimintaa ja estää niitä siten tuottamasta haitallisia aineita, jotka osallistuvat kivun syntyyn.<sup>13</sup>

## 5 Neurologisten komplikaatioiden esto ja hoito

### 5.1 Delirium

Leikkauksen jälkeisen sekavuuden eli deliriumin etiologia on monitekijäinen, ja siksi sen hoito ja ennaltaehkäisy on yleensä haastavaa. Leikkauksen jälkeisen deliriumin esiintymisen tiedetään liittyvän vahvasti potilaan yleistilaan ja leikkauksen tyyppiin, ja tällä hetkellä tunnetuimmat riskitekijät ovatkin korkea ikä (yli 65 vuotta) ja ortopedinen leikkaus<sup>14</sup>. Vanhemmilla potilailla leikkauksen jälkeisen deliriumin tiedetään olevan dementian riskitekijä.

Eräissä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa haluttiin selvittää, vähentääkö deksmedetomidiniin käyttö toimenpiteen aikana leikkauksen jälkeistä deliriumia propofolin käyttöön verrattuna. 732 yli 65-vuotiasta potilasta, joille tehtiin alaraajan ortopedinen leikkaus, jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai toimenpiteen aikaiseen sedaatioon propofolia ja toinen deksmedetomidiniä. Leikkauksen jälkeisen deliriumin ilmenemistä arvioitiin kolmen päivän ajan leikkauksen jälkeen CAM-testillä (Confusion Assessment Method), joka on deliriumin tunnistamiseen käytetty testi. Tutkimuksessa leikkauksen jälkeisen deliriumin todettiin olevan merkittävästi vähäisempää potilailla, jotka olivat saaneet leikkauksen aikana deksmedetomidiniä.<sup>14</sup> Deksmedetomidiniä on useissa tutkimuksissa myös verrattu muun muassa bentsodiatsepiineihin ja opioideihin. Näissä tutkimuksissa deksmedetomidiniä saaneilla potilailla deliriumia ilmeni vähemmän, joten sen voidaan todeta olevan bentsodiatsepiineihin ja opioideihin verrattuna tehokkaampi vähentämään leikkauksen jälkeisen deliriumin kehittymistä<sup>15</sup>.

Mekanismi, jolla deksmedetomidini vähentää leikkauksen jälkeistä deliriumia on vielä epäselvä. GABA-järjestelmä liittyy voimakkaasti deliriumin patogeneesiin, ja deksmedetomidinin deliriumia ehkäisevän vaikutukset onkin ajateltu perustuvan osittain siihen, että se vähentää GABA-järjestelmään vaikuttavien aineiden, kuten bentsodiatsepiinien ja propofolin tarvetta. Deksmedetomidini itse ei vaikuta GABA-järjestelmään ollenkaan, ja lisäksi sillä on vain vähäisiä vaikutuksia kolinergiseen järjestelmään, jonka on ajateltu olevan myös deliriumin taustalla. Toisaalta se voi ehkäistä deliriumia myös, koska se aiheuttaa luonnollisen unen kaltaisen sedaation eikä siten häiritse unen rakennetta, mikä voi olla myös deliriumin taustalla.<sup>15</sup>

Myös tehohoitopotilailla deksmedetomidinin vaikutusta deliriumin ilmenemiseen on tutkittu. Useissa tutkimuksissa sen on todettu vähentävän deliriumin esiintymistä teho-osastoilla.<sup>16</sup> Viime vuosina on kuitenkin julkaistu myös päinvastaisia tutkimustuloksia, joissa deksmedetomidinin deliriumia ehkäisevää vaikutusta ei ole havaittu<sup>16-18</sup>. Potilaiden ikä voi vaikuttaa tuloksiin, sillä etenkin iäkkäillä deliriumia esiintyy yhtä paljon deksmedetomidinista huolimatta<sup>18</sup>. Toisaalta on ajateltu myös, että deliriumin esiintymisen väheneminen ei johtuisikaan deksmedetomidinin suojaavasta vaikutuksesta vaan bentsodiatsepiinien käytön vähentämisestä<sup>17</sup>. Nämä ristiriitaiset tulokset huomioon ottaen

deksmedetomidiinin vaikutusta deliriumin ehkäisyyn tehohoitopotilailla tulisi tutkia lisää, vaikkakin näyttöä sen puolesta on jo enemmän. Tehohoitopotilailla haittavaikutuksia, kuten sydämen harvalyöntisyyttä ja hypotensiota, ei havaittu, toisin kuin toimenpidepotilailla <sup>16</sup>.

Paitsi deliriumin ehkäisyssä, myös deliriumin hoidossa deksmedetomidiinin roolia on tutkittu. Deliriumin hoito vähentää potilaan ahdistusta, epämukavuutta ja stressiä, mutta lisäksi se lisää toimenpiteiden turvallisuutta, kun potilas on rauhallinen ja yhteistyökykyinen. Toistaiseksi deliriumin hoitoon ei ole vakiintunut yhtä tiettyä lääkeaineryhmää. Monilla lääkeaineilla ongelmaksi muodostuu vaikutuksen alkamisen tai loppumisen hitaus, haittavaikutukset tai kallis hinta. Nykyään yleisin deliriumin hoitoon käytetty lääkeaine on haloperidoli, mutta sen käyttöön liittyy merkittäviä haittoja, kuten neuroleptisyndrooma ja QT-ajan pidentyminen. Deliriumin hoitoa on tutkittu vähemmän kuin deliriumin ehkäisyä, mutta vuonna 2018 tehdyssä meta-analyysissä on esitetty tulokset kolmesta tutkimuksesta, joissa deksmedetomidiinia on verrattu toiseen aineeseen deliriumin hoidossa. Lumelääkkeeseen verrattuna deksmedetomidiinin todettiin nopeuttavan deliriumin häviämistä, kun taas midatsolaamiin verrattuna deksmedetomidiini vähensi deliriumia, mutta vasta 60 tuntia leikkauksen jälkeen. Deksmetomidiinia verrattiin myös haloperidoliin, mutta kyseisen pilottitutkimuksen tavoitteena oli lähinnä testata tutkimusasetelman sopivuutta ja tutkittujen hoitomuotojen turvallisuutta eikä deksmedetomidiinin tehosta haloperidoliin verrattuna voi siten tutkimuksen perusteella päätellä mitään. Meta-analyysin tulosten perusteella ei siis voida tehdä johtopäätöksiä deksmedetomidiinin soveltuvuudesta deliriumin hoitoon, joten tutkimusta aiheesta tulisi tehdä lisää. <sup>15</sup>

## 5.2 Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio (POCD)

Postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio (POCD) on etenkin vanhuksilla yleinen leikkauksen jälkeinen komplikaatio, johon liittyy kuukausien tai jopa vuosien ajan kognitiivisten toimintojen heikentymistä, kuten muistin ja tarkkaavuuden häiriöitä. POCD:n ajatellaan liittyvän anesteettien ja itse leikkaustoimenpiteen aiheuttamiin vasteisiin ja etenkin intubaatioon, joka laukaisee elimistössä erilaisia hemodynaamisia muutoksia ja stressivasteita, joita iäkkäiden ihmisten elimistö ei kykene kompensoimaan yhtä tehokkaasti kuin nuorilla. Deksmetomidiinilla tiedetään olevan hermostoa suojaavia ja tulehdusta hillitseviä vaikutuksia, jotka voivat olla hyödyllisiä POCD:n ehkäisyä ajatellen. Eräässä tutkimuksessa tutkittiin sen vaikutusta POCD:n kehittymiseen vanhuksilla: 100 potilasta jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai leikkauksen aikana deksmedetomidiinia ja toinen ei. Deksmetomidiinin todettiin parantavan leikkauksen jälkeen tehdyn muistin ja tiedonkäsittelyn arviointiin käytettävän MMSE-testin (Mini-Mental State Examination) tuloksia. Lisäksi se laski stressireaktioon liittyvien noradrenaliinin ja kortisolipitoisuuksia seerumissa. S100 $\beta$ -proteiinia ja neuronispesifistä enolaasia (NSE) käytetään aivovaurion ja hermosolujen apoptoosin merkkiaineina, ja tässä tutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin laskevan molempien pitoisuuksia postoperatiivisesti.

Myös tulehdusta edistävien sytokiinien interleukiini-6:n (IL-6) ja tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- $\alpha$ ) pitoisuudet laskivat merkittävästi deksmedetomidiinia saaneilla. Toimenpiteen aikana annosteltuna deksmedetomidiini siis lievittää POCD:ta, ja lisäksi hillitsee leikkauksen aiheuttamia stressi- ja tulehdusreaktioita.<sup>19</sup>

## 6 Puudutteiden apuaine

Puudutteiden vaikutusajat ovat usein suhteellisen lyhyitä, ja niiden suuriannoksiseen käyttöön liittyy haittoja (muun muassa neurotoksisuutta). Apuaineilla pyritään pidentämään puudutteiden vaikutusta, pienentämään käytettyjä puuduteannoksia ja vähentämään haittavaikutuksia. Deksmetomidiinin on todettu synergistisen vaikutuksensa ja kipua lievittävän vaikutuksensa vuoksi sopivan hyvin käytettäväksi paikallisanestesiassa puudutteiden apuaineena.<sup>20</sup> Mekanismin, jolla deksmedetomidiini pidentää puudutusten kestoa, ajatellaan olevan monitekijäinen, mutta se ei ole kuitenkaan täysin tunnettu. Sen on ajateltu muun muassa lisäävän hermoa ympäröivien verisuonten supistumista, ja myös sen noradrenaliinin vapautumista locus coeruleuksessa vähentävän vaikutuksen on ajateltu vaikuttavan tähän.<sup>21</sup>

Vuonna 2014 julkaistussa meta-analyysissä tarkasteltiin neuraksiaalisen deksmedetomidiinin vaikutuksia puudutteiden apuaineena leikkauksen jälkeiseen kipuun ja kivunlievityksen kestoon verrattuna pelkkään puuduteeseen. Sen todettiin merkittävästi lievittävän leikkauksen jälkeistä kipua 24 tuntia ja pidentävän kivunlievityksen kestoa noin seitsemän tuntia, vaikkakin potilaat olivat leikkauksen jälkeen sedatoidumpia<sup>20</sup>. Neuraksiaalinen deksmedetomidiini myös vähensi leikkauksen jälkeisen kipulääkityksen tarvetta pelkkään puuduteeseen verrattuna<sup>20,22</sup>, ja pidensi aikaa ensimmäisen kipulääkitysannoksen saamiseen<sup>22,23</sup>. Myös laskimonsisäisen deksmedetomidiinin on spinaalianestesian yhteydessä todettu lievittävän leikkauksen jälkeistä kipua, vähentävän kipulääkkeiden kulutusta ja pidentävän aikaa ensimmäiseen kipulääkeannokseen<sup>24</sup>. Neuraksiaalisen deksmedetomidiinin kipua lievittävän vaikutuksen ajatellaan johtuvan sen voimakkaasta sitoutumisesta selkäytimen  $\alpha_2$ -reseptoreihin, mikä johtaa C-hermosyiden välittäjäaineiden ja substanssi P:n vapautumisen vähenemiseen sekä selkäytimen takasarven postsynaptisten hermojen hyperpolarisaatioon<sup>25</sup>.

Sensorinen salpaus saavutetaan nopeammin ja vaikutus kestää pidempään, kun apuaineena käytetään deksmedetomidiinia. Intratekaalisesti annosteltuna se nopeuttaa sensorisen salpauksen alkua, mutta epiduraalisesti annosteltuna vaikutusta ei havaittu<sup>20</sup>. Toisaalta vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä, jossa tarkasteltiin subaraknoidaalisesti ja epiduraalisesti annostellun deksmedetomidiinin vaikutusta anestesian jälkeiseen vapinaan, sen todettiin molempien reittien kautta annosteltuna nopeuttavan sensorisen salpauksen alkua<sup>22</sup>. Sensorisen salpauksen kestoa deksmedetomidiini kuitenkin pidensi riippumatta siitä, annosteltiinko se spinaalisesti vai epiduraalisesti<sup>20,22,23</sup>. Motorisen salpauksen alkuun taas vuoden 2014 meta-analyysissä deksmedetomidiinilla ei ollut vaikutusta<sup>20</sup>,

mutta vuoden 2019 meta-analyysissä vaikutus havaittiin<sup>22</sup>. Deksmetomidini pidentää motorisen salpauksen kestoa niin intratekaalisesti kuin epiduraalisesti annosteltuna<sup>20,22,23</sup>. Myös laskimonsisäisesti annostellun deksmedetomidinin on todettu pidentävän sekä sensorisen että motorisen salpauksen kestoa<sup>23,24</sup>.

Anestesian jälkeinen vapina (postanesthetic shivering, PAS) ilmenee luurankolihaksen tahattomana värinä anestesian jälkeen, mikä lisää toipuvien potilaiden epämukavuutta, ja voi lisätä leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden riskiä. Subaraknoidaalisesti ja epiduraalisesti yhdessä bupivakaiinin tai ropivakaiinin kanssa annostellun deksmedetomidinin on havaittu vähentävän värinän ilmenemistä leikkaustyyppistä riippumatta. > 5 µg annoksilla vaikutuksen huomattiin olevan tehokkaampi kuin ≤ 5 µg annoksilla. Deksmetomidiniä voitaisiin käyttää siis puudutteen apuaineena vähentämään anestesian jälkeisen vapinan ilmaantumista.<sup>22</sup>

Deksmetomidinin käyttöön puudutteen apuaineena liittyy myös haittavaikutuksia. Sydämen harvalyöntisyyttä todettiin enemmän potilailla, jotka olivat saaneet deksmedetomidiniä, mutta hypotensiota taas ei havaittu enempää kuin lumelääkeryhmässäkään.<sup>20,22,23</sup> Deksmetomidinin intratekaaliseen annosteluun liittyy myös merkittävä sykkeen nousu ja valtimopaineen lasku. Verenpaineen laskun todettiin liittyvän etenkin pieniin annoksiin (≤ 5 µg), kun taas suuremmilla annoksilla (> 5 µg) sykkeen nousu oli tavallisempaa.<sup>20</sup> Muiden haittavaikutusten välillä ei todettu eroa deksmedetomidinin ja pelkän puudutteen käytön välillä<sup>20,23</sup>.

## 7 Palliatiivinen hoito

Elämän loppuvaiheen hoidossa tärkeää on hoitaa potilaan kipua ja oireita. Hoito toteutetaan usein olosuhteissa, joissa suonensisäisen lääkkeiden annostelu voi olla haastavaa, ja lääkkeitä joudutaan antamaan muita reittejä. Lisäksi palliatiivisessa hoidossa tarvitaan usein rauhoittavia lääkkeitä, ja deksmedetomidini onkin lievän rauhoittavan ja kipua lievittävän vaikutuksensa vuoksi erinomainen vaihtoehto perinteisesti palliatiivisessa hoidossa käytettyjen lääkkeiden rinnalle. Deksmetomidinin muita kuin suonensisäisiä annostelutapoja on tutkittu paljon, ja etenkin intranasaalinen ja ihon alle annostelu ovat potentiaalisia tapoja käytettäväksi palliatiivisessa hoidossa. Etenkin ihonalaisesti annostellun deksmedetomidinin on havaittu vähentävän palliatiivisten potilaiden kipuja<sup>4</sup>.

Deksmetomidinin etuna on myös sen vähäiset vaikutukset hengitykseen, mikä tekee siitä muita rauhoittavia ja opioideja turvallisemman vaihtoehdon<sup>4</sup>. Sitä voitaisiinkin käyttää palliatiivisessa hoidossa etenkin, jos muut lääkkeet aiheuttavat merkittäviä haittavaikutuksia tai niiden tarve on lisääntynyt merkittävästi<sup>8</sup>.

Yleisin indikaatio deksmedetomidinin käytölle palliatiivisilla potilailla on kivun hoito.

Deksmetomidinin on todettu lievittävän palliatiivista hoitoa saavien potilaiden kipuja, vähentävän opioidien tarvetta ja lisäksi lievittävän myös ahdistusta<sup>26</sup>. Eräessä satunnaistetussa, kontrolloidussa



tutkimuksessa intranasalisesti annostellun deksmedetomidiinin todettiin olevan ihon alle annosteltujen opioidien vertainen lievittämään saattohoitopotilaiden kipuja, vaikkakin tutkimuksen otoskoko oli pieni, eikä sen perusteella voi siis tehdä tarkkoja päätelmiä<sup>27</sup>. Deksmetomidiini voisi kuitenkin ihonalaisesti tai intranasalisesti annosteltuna sopia osaksi palliativisten potilaiden kivunhoitoa.

Deksmetomidiinin aiheuttama kevyt sedaatio sopii hyvin käytettäväksi palliativisilla potilailla. Muun muassa intranasalisen deksmedetomidiinin on kuvattu aiheuttavan riittävää sedaatiota siten, että potilas on kuitenkin edelleen yhteistyökykyinen<sup>28</sup>. Tämä on edullista etenkin, kun halutaan suorittaa erilaisia toimenpiteitä. Deksmetomidiinin on todettu myös rauhoittavan hengitystä ja lievittävän oireita hoitoon reagoimattoman hengenahdistuksesta kärsivillä syöpäpotilailla aiheuttamalla lievää sedaatiota<sup>29</sup>. Ihon alle annostellun deksmedetomidiinin on todettu myös vähentävän deliriumin ilmenemistä saattohoitopotilailla<sup>30</sup>.

Palliativisen hoidon alkuvaiheessa joudutaan usein myös äkillisesti lopettamaan aiemmin pitkään käytössä olleita lääkkeitä, ja tästä voi aiheutua vieroitusoireita. Eräässä tapauselostuksessa ihon alle annostellun deksmedetomidiinin on kuvattu helpottavan baklofeenin aiheuttamaa vieroitusoireyhtymää, johon liittyy muun muassa spastisuutta ja dystoniaa<sup>31</sup>. Sen voisikin sopia käytettäväksi muiden lääkeaineiden aiheuttamien vieroitusoireiden hoitoon, mutta aihetta pitäisi tutkia lisää.

Deksmetomidiinin monipuoliset vaikutukset tekevät siitä erinomaisen vaihtoehdon käytettäväksi elämän loppuvaiheessa olevilla potilailla. Sen käytöstä palliativisessa hoidossa on kuitenkin vielä vähän tutkimustietoa, eikä suuria kliinisiä tutkimuksia ole juurikaan tehty. Ennen laajempaa käyttöä tulisivatkin tutkia enemmän sen turvallisuutta ja soveltuvuutta palliativisille potilaille. Monissa potilasselostuksissa ja pienissä retrospektiivisissä tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu deksmedetomidiinin omaavan potentiaalia käytettäväksi palliativisessa hoidossa.

## 8 Vieroitusoireiden ja yliannostuksien hoito

### 8.1 Alkoholivieroitusoireyhtymän hoito

Perinteisesti alkoholin vieroitusoireita on hoidettu bentsodiatsepiineillä, joilla muun muassa pyritään ehkäisemään deliriumia ja kouristuskohtauksia, sekä vähentämään kuolleisuutta. Alkoholi aiheuttaa kuitenkin ristitoleranssia bentsodiatsepiinien vaikutuksille, ja tämän vuoksi niitä joudutaan annostelemaan enenevässä määrin alkoholivieroituspotilaille. Bentsodiatsepiinien suuriannoksiseen käyttöön liittyy muun muassa hengitysvajauksen ja ylisedaation riski sekä deliriumin pahentuminen.<sup>16,32</sup> Deksmetomidiinin käyttöä alkoholivieroituspotilailla on tutkittu, ja eräässä tutkimuksessa sen todettiin vähentävän bentsodiatsepiinien kulutusta vakavasta alkoholivieroitusoireyhtymästä kärsivillä

potilailla. Alkoholivieroitusoireita arvioitiin pisteetyksellä, jossa otettiin huomioon kymmenen parametria, jotka mittasivat potilaiden vitaaliarvoja sekä fyysisiä ja psyykkisiä löydöksiä. Kyseisen pisteetyksen perusteella tutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin vähentävän myös alkoholivieroitusoireita. Alkoholivieroituspotilailla ongelmana on usein sydämen tiheälyöntisyys ja korkea verenpaine, mutta tutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin vähentävän etenkin näitä. Deksmetomidiinin alkoholivieroitusoireita vähentävän vaikutuksen ajatellaankin perustuvan sen rauhoittaviin, kipua lievittäviin ja sympaattisen hermoston aktiivisuutta estäviin mekanismeihin.<sup>32</sup>

Useissa muissa tutkimuksissa deksmedetomidiinin on todettu vähentävän muun muassa loratsepaamin ja diatsepaamin kulutusta, mutta eräässä tutkimuksessa myös vaikean agitaation ja hallusinaatioiden hoitoon käytettävän haloperidolin tarve väheni deksmedetomidiinia saaneilla potilailla<sup>16</sup>. Sen edulliset vaikutukset tekevätkin siitä erinomaisen lisän alkoholivieroitusoireyhtymän hoitoon. Sen ei kuitenkaan ole todettu estävän kouristuksia, ja siksi se ei sovellu käytettäväksi ainoana lääkkeenä alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa<sup>16,32</sup>.

Eräässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa verrattiin deksmedetomidiinia ja bentsodiatsepiinejä vakavan alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa. Tutkimukseen otetuista 61 intuboitamattomasta potilaasta 33 sai tavallisen hoitoprotokollan lisäksi loratsepaamia tai midatsolaamia (BZD-ryhmä) ja 28 sai lisälääkkeenä deksmedetomidiinia (DEX-ryhmä) jatkuvana infuusiona. Endotrakeaalista intubaatiota vaativa hengitysvajaus ja alkoholin vieroitukseen liittyvät kouristukset olivat tässä tutkimuksessa päätetapahtumia. Ryhmien välillä ei havaittu olevan merkittävää eroa päätetapahtumien ilmaantumisessa, ja lisäksi tutkimuksessa havaittiin myös deksmedetomidiinin bentsodiatsepiinejä säästävä vaikutus. DEX-ryhmässä havaittiin kuitenkin enemmän haittatahtumia (hypotensio, sydämen harvalyöntisyys), minkä vuoksi tutkimuksen tulosten tulkinnassa tulee käyttää harkintaa.<sup>33</sup>

Myös deksmedetomidiinin vaikutus alkoholivieroituspotilaiden sairaalahoitajakson pituuteen on jäänyt kiistanalaiseksi. Joissain tutkimuksissa sen on todettu lyhentävän sairaalahoitajakson pituutta, mutta useissa tutkimuksissa hoitajakso on pidentynyt deksmedetomidiinin käytön yhteydessä. Tällä hetkellä sen käyttö alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa onkin muun muassa Yhdysvalloissa suositeltua vain, jos vaikeita oireita ei saada yksinään bentsodiatsepiineillä hallintaan. On kuitenkin huomioitava, että suurin osa aihetta käsittelevistä tutkimuksista ovat olleet retrospektiivisiä, ja tulevaisuudessa tulisivatkin tehdä enemmän prospektiivisiä tutkimuksia, jotta voidaan arvioida deksmedetomidiinin soveltuvuutta alkoholivieroitusoireyhtymän hoitoon.<sup>16</sup>

## 8.2 Muut aineet

Deksmetomidiinia voidaan käyttää myös muiden kuin alkoholista johtuvien vieroitusoireiden hoidossa. Pitkäaikainen opioidien käyttö aiheuttaa toleranssia ja hermostomuutoksia, joiden seurauksena syntyy vieroitusoireita, jos lääkkeiden vaikutus loppuu. Yleisimpiä opioidien aiheuttamia

vieroitusoireita ovat muun muassa ahdistuneisuus, lisääntynyt kipuherkkyys, ärtyvyys, unettomuus, kohonnut hengitystiheys ja verenpaine sekä lihaskrampit ja ripuli. Deksmetomidiniin on todettu vähentävän opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden esiintymistä. Eläinkokeissa sen on muun muassa todettu ehkäisevän kivuntunnon herkistymistä ja lievittävän vieroitusoireita<sup>34</sup>. Kliinisissä kokeissa deksmedetomidiniin on todettu muun muassa vähentävän teho-osastoilla hoidettujen potilaiden korvaushoitona käytettyjen opioidien määrää. Lumelääkkeeseen verrattuna sen onkin todettu olevan tehokkaampi opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden hoidossa. Metadonihoitoon verrattuna vieroitus ja oireiden lievitys saavutetaan nopeammin, mutta korkean relapsiriskin potilailla metadonihoito on kuitenkin suositeltavampaa.<sup>34</sup> Eräessä satunnaistetussa vertailututkimuksessa myös sublinguaalisen deksmedetomidiniin todettiin lievittävän opioidien aiheuttamia vieroitusoireita aiheuttaen vain lieviä hemodynaamisia vaikutuksia<sup>35</sup>. Deksmetomidiniin voitaisiin sopia opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden hoitoon, ja lisäksi sublinguaalinen antotapa mahdollistaisi potilaalle helpon annostelun, mikä voisi lisätä hoitomyöntyvyyttä. Deksmetomidiniin käyttöä opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden hoitoon on kuitenkin tutkittu hyvin vähän, joten lisää tutkimuksia tarvittaisiin, jotta voitaisiin arvioida sen turvallisuutta ja soveltuvuutta.

Myös yliannostuksissa deksmedetomidiniin käyttöä on tutkittu. Sen rauhoittava ja keskushermoston sympaattista aktiivisuutta estävä vaikutus tekee siitä erinomaisen vaihtoehdon erilaisten yliannostuksien hoitoon. Deksmetomidiniin on muun muassa muutamissa tapausselesteissa todettu vähentävän amfetamiinin aiheuttamaa agitaatiota ja liiallisen adrenaliinin vapautumisen aiheuttamia oireita<sup>36</sup> sekä vähentävän kokaiinimyrkytyksen aiheuttamaa kohtausalttiutta<sup>37</sup>. Yliannostuksiin liittyy usein myös sydämen tiheälyöntisyyttä ja hypertensiota, joiden kannalta deksmedetomidiniin hemodynaamiset vaikutukset ovat edullisia. Sen on muun muassa todettu lievittävän kokaiinin aiheuttamaa hypertensiivistä kriisiä sekä vähentävän kokaiinin käytön lisäämää sympaattista tonusta ja ihoverisuonten supistumista<sup>37</sup>. Keskushermoston ylistimulaatiota lievittävät ja stimulanttien aiheuttamia sydän- ja verisuonivaikutuksia kumoavat vaikutukset tekevätkin deksmedetomidiniinista oivallisen lääkkeen yliannostuksien hoitoon, mutta havainnot perustuvat vielä pääosin tapausselesteihin, ja aiheesta pitäisi vielä tehdä varsinaisia tutkimuksia.

## 9 Tulehduksen hillitseminen ja elinten suojaus

Leikkauksen aiheuttama vaurio käynnistää elimistössä erilaisia stressireaktioita ja tulehdusvasteita, jotka voivat johtaa muun muassa elinvaurioihin. Tähän liittyy esimerkiksi katekoliamiinien ja kortisolin erityksen lisääntyminen, tulehdusta edistävien tekijöiden tuotto sekä puolustussolujen toimintahäiriöt. Jotta leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita ja kuolleisuutta voidaan vähentää, on perioperatiivisessa hoidossa tärkeä pyrkiä vähentämään tulehdusta ja haitallisia stressivasteita.<sup>38</sup> Deksmetomidiniinilla on todettu olevan tulehdusta hillitsevää vaikutusta, joka välittyy G-proteiinikytkentäisten  $\alpha_2$ -reseptorien kautta<sup>39</sup>. Vaikutukset perustuvat muun muassa tulehdusta

edistävien sytokiinien, kuten TNF- $\alpha$ :n ja IL-6:n, ilmenemisen vähentämiseen monia eri signalointireittejä säätelemällä, kolinergisen signaloinnin voimistamiseen lisäämällä asetyylikoliinin vapautumista sekä vähentämällä apoptoosia ja oksidatiivista stressiä<sup>16,39</sup>. Deksmetomidiini on potentiaalinen lääkeaine käytettäväksi tulehduksen hillitsemiseen ja elinten suojaukseen, ja sen vaikutuksia onkin tutkittu paljon.

Vuonna 2019 tehdyssä meta-analyysissä tutkittiin deksmedetomidiinin vaikutuksia perioperatiiviseen tulehdukseen ja stressiin. Stressihormoneista adrenaliinin ja kortisolin pitoisuuksien havaittiin laskevan, kun deksmedetomidiinia annosteltiin laskimoon infuusiona, mutta boluksina annosteltaessa vaikutusta ei havaittu. Noradrenaliinin ja verensokerin pitoisuudet taas olivat matalammat, kun deksmedetomidiinia annosteltiin sekä infuusiona että boluksina annettuna.<sup>38</sup> Meta-analyysissä havaittiin vaikutuksia myös tulehdusta edistävien sytokiinien pitoisuuksissa. Sekä IL-6:n että TNF- $\alpha$ :n pitoisuuksien todettiin laskevan leikkaustyyppistä huolimatta, kun deksmedetomidiinia annosteltiin infuusiona, mutta vaikutusta ei havaittu bolusannostelussa. IL-6:n pitoisuuden lasku huomattiin verrattaessa deksmedetomidiinia moniin eri aineisiin, mutta toisin kuin IL-6:n pitoisuus, TNF- $\alpha$ :n pitoisuus laski vain verrattaessa deksmedetomidiinia lumelääkkeenä käytettyyn suolaliuokseen. Myös C-reaktiivisen proteiinin (CRP) todettiin laskevan vain, kun deksmedetomidiinia verrattiin suolaliuokseen. Tulehdusta hillitsevän interleukiini-10:n (IL-10) pitoisuuden taas todettiin nousevan deksmedetomidiinin vaikutuksesta.<sup>38</sup>

Deksmedetomidiinin vaikutusta puolustussolujen toimintaan on tutkittu huomattavasti vähemmän kuin hormoni- ja sytokiini-vaikutuksia. Yhdessä meta-analyysissä havaittiin sekä luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) että B-solujen ilmenemisen olevan korkeampi deksmedetomidiinia saaneilla potilailla. T-soluja vertaillen sen ei kuitenkaan todettu muuttavan CD3<sup>+</sup>-solujen ilmenemistä, mutta toisaalta CD4<sup>+</sup>-solujen ilmeneminen kasvoi ja CD8<sup>+</sup>-solujen ilmeneminen väheni deksmedetomidiinia saaneilla potilailla. Lisäksi verratessa Th1:Th2-suhdetta deksmedetomidiinin todettiin kasvattavan sitä, ja siten siirtävän tasapainon Th1-painotteiseksi.<sup>38</sup> Tässä tutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin siis monipuolisesti vaikuttavan sekä sytokiineihin, hormoneihin että puolustussoluihin, ja siten hillitsevän perioperatiivista stressiä ja tulehdusta<sup>38</sup>.

Deksmedetomidiinin elimiä suojaavan vaikutuksen ajatellaan liittyvän sen tulehdusta hillitsevään ja sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävään vaikutukseen<sup>39</sup>. Nämä vaikutukset ovat hyödyllisiä myös sepsispotilailla, joilla deksmedetomidiinin onkin todettu vähentävän kuolleisuutta<sup>40</sup>. Sepsiksessä immuunivastetta muuntavan vaikutuksen lisäksi siitä tekee edullisen sen hemodynaamiset vaikutukset, koska sepsiksessä  $\alpha_2$ -reseptorien aktivointi aiheuttaa niiden määrän lisääntymisen, mikä taas johtaa katekoliamiinien vaikutusten voimistumiseen ja siten muun muassa verenpaineen nousuun ja mikroverenkierron tehostumiseen.<sup>16</sup>

Deksmedetomidiinin elimiä suojaavan vaikutuksen on todettu olevan annosriippuvainen. Annokset ovat prekliinisissä kokeissa olleet huomattavasti suurempia kuin sedaatioon käytetyt annokset. Esimerkiksi septisillä rotilla tehdyssä tutkimuksessa suurella (10 µg/kg/h) ja keskisuurella (5 µg/kg/h) annoksella deksmedetomidiinin todettiin vähentävän tulehdusta edistävien sytokiinien TNF- $\alpha$ :n ja IL-6:n plasmapitoisuuksia, mutta matalalla annoksella (2,5 µg/kg/h) vaikutusta ei havaittu<sup>39</sup>. Eräissä tutkimuksissa pienen deksmedetomidiiniannoksen (1 µmol/l) havaittiin estävän tulehdusreaktioon vaikuttavien sytokiinien ilmenemistä, kun taas erittäin suurella annoksella (100 µmol/l) sen todettiin lisäävän typpioksidin synteesiä, mikä taas johtaa sytokiinien lisääntymiseen. Kyseisen ilmiön ajatellaan liittyvän siihen, että pitoisuudesta riippuen deksmedetomidiini voi sitoutua reseptorissa toiseen G-proteiinin alayksikköön, mikä johtaa kaksisuuntaiseen adenyylaattisyklaasin säätelyyn, ja tämä taas vaikuttaa vasteeseen.<sup>39</sup>

Myös antoajankohdalla on havaittu olevan merkitystä deksmedetomidiinin elimiä suojaavan vaikutuksen kannalta. Erityisesti ennakoivasti annettuna sen on todettu vähentävän tulehdusreaktioita ja suojaavan elimiä, mutta esimerkiksi leikkauksen jälkeen annettuna vaikutus ei ole yhtä voimakas. Tämän on ajateltu liittyvän  $\alpha_2$ -reseptoreihin ja niiden aiheuttamaan adenyylaattisyklaasin aktiivisuuden säätelyyn. Muun muassa  $\alpha_2$ -reseptorien tiheys ja adenyylaattisyklaasin sen hetkinen aktiivisuus, jotka taas ovat riippuvaisia elimistön tilasta, vaikuttavat  $\alpha_2$ -reseptorien kykyyn säädellä adenyylaattisyklaasin aktiivisuutta. Näin ollen  $\alpha_2$ -reseptorien tiheys ja adenyylaattisyklaasin aktiivisuus vaihtelevat, riippuen siitä, onko elimistö tulehdistilassa, ja tällöin myös  $\alpha_2$ -reseptorien kyky säädellä adenyylaattisyklaasia vaihtelee. Tällöin deksmedetomidiinin vaikutukset voivat siis olla erilaisia riippuen, annetaanko sitä ennen tulehdusvasteen käynnistymistä vai sen jälkeen.<sup>39</sup>

Vaikka deksmedetomidiinin vaikutuksesta perioperatiivisen stressin ja tulehdusreaktion lievittäjänä on vahvaa näyttöä<sup>38</sup>, tällä hetkellä näyttö sen elimiä suojaavasta vaikutuksesta perustuu lähinnä eläinkokeisiin, ja enemmän kliinisiä tutkimuksia tulisikin tehdä, jotta saataisiin näyttöä sen elimiä suojaavasta vaikutuksesta ihmisillä. Lisäksi annostuksiin ja antoajankohtiin liittyy vielä paljon epäselvyyksiä, joita tulisi tutkia lisää. Deksmedetomidiinilla on tutkitusti potentiaalia käytettäväksi suojaamaan elimiä ja vaikka monia mekanismeja tunnetaankin jo hyvin, sen suojaavista vaikutuksista on kuitenkin jonkun verran ristiriitaista tietoa, ja tarkempia tutkimuksia tulisikin tehdä mekanismien selvittämiseksi.<sup>39</sup>

## 9.1 Keskushermosto

Deksmedetomidiinin on todettu suojaavan hermostoa muun muassa niin iskeemiseltä aivovauriolta kuin anesteettien aiheuttamalta neurotoksisuudelta. Sen suojaavan vaikutuksen on ajateltu välittyvän etenkin välittäjäaineiden säätelyn sekä tulehdusta ja apoptoosia hillitsevien mekanismien kautta. Iskeemisessä aivovauriossa katekoliamiineilla ja glutamaatilla on tärkeä rooli. Katekoliamiinit aiheuttavat aivoverisuonten voimakkaita spasmeja, mikä kiihdyttää aivovaurion syntyä, ja glutamaatti

taas aiheuttaa hermosolujen vaurioita. Deksmetomidiniin on todettu vähentävän molempien välittäjäaineiden vapautumista ja siten suojaavan aivovauriolta.<sup>39</sup>

Aivovaurioihin, kuten myös postoperatiiviseen kognitiiviseen dysfunktiioon, liittyy vahvasti hermosolujen tulehdusreaktio tulehdusta edistävien sytokiinien vaikutuksesta ja apoptoosi, joita deksmedetomidini vähentää useilla mekanismeilla<sup>39,41,42</sup>. Apoptoosia hillitsevä vaikutus perustuu pääosin sisäisen eli mitokondrionaalisen reitin estämiseen<sup>42</sup>. Iskemia-reperfuusiovaurioissa apoptoosia hillitsevän vaikutuksen on ajateltu välittyvän muun muassa HIF-1 $\alpha$ -sääteilytekijän (Hypoxia inducible factor 1-alpha) aktivoinnin kautta<sup>41,42</sup>. Reperfuusiovaurioihin liittyy myös oksidatiivisen stressin lisääntyminen, mutta deksmedetomidiniin on todettu poistavan happiradikaaleja sekä estävän reperfuusiovaurion syntymistä vähentämällä malonialdehydiä sekä tehostamalla superoksididismutaasin aktiivisuutta<sup>39,42</sup>. Lisäksi sen on havaittu suojaavan iskeemiseltä aivoinfarktilta lisäämällä Sox11:n (SRY-Box transcription factor 11) ilmenemistä, ja siten edistävän hermosolujen lisääntymistä ja vähentävän niiden apoptoosia<sup>43</sup>. Deksmetomidini vähentää myös aivovaurioihin liittyvää kiihtynyttä autofagiaa sekä suojaa veriaivoestettä lisäämällä liitosproteiinien ilmenemistä, ja siten vähentää aivoödeemaa<sup>42</sup>. Eläinkokeissa deksmedetomidiniin on todettu myös pienentävän infarktiluetta ja vähentävän neurologisia vajuusoireita hiirillä<sup>41</sup>.

Mikroglia-solut ovat keskushermoston immuunipuolustussoluja, jotka tuottavat tulehdusta edistäviä sytokiineja, kuten IL-6 ja IL-8, ja aiheuttavat siten hermoston tulehdusta muun muassa infektioiden ja kudovaurioiden yhteydessä<sup>44,45</sup>. Mikroglion aiheuttama tulehdusreaktio on keskeisessä roolissa myös hermoston rappeumasairauksien ja leikkauksen jälkeisen deliriumin patogeneeseissä. Etenkin korkeiden IL-6-pitoisuuksien ja leikkauksen jälkeisen deliriumin välillä on todettu olevan yhteys. Vuonna 2022 tehdyssä prekliinisessä tutkimuksessa tutkittiin deksmedetomidiniin vaikutuksia mikroglioihin. Sen havaittiin estävän mikroglion IL-6:n ja IL-8:n tuotantoa LPS (lipopolysakkaridi)-stimuloiduissa ja stimuloimattomissa HMC3 (Human microglial clone 3)-soluissa. Lisäksi se vähentää syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) ilmenemistä LPS-stimuloiduissa HMC3-soluissa, ja siten vähentää tulehdusta edistävien prostaglandiinien synteesiä.<sup>44</sup> Vastaavia tuloksia saatiin myös toisessa tutkimuksessa, jossa deksmedetomidiniin todettiin lisäävän arginaasi 1:n (Arg1) ilmenemistä M2-mikrogliaissa ja vastaavasti vähentävän indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) ilmenemistä M1-mikrogliaissa, mikä johtaa tulehdusreaktion hillitsemiseen osallistuvien M2-mikroglion lisääntyneeseen aktiivisuuteen ja toisaalta tulehdusta edistävien M1-mikroglion aktiivisuuden vähenemiseen. Samalla havaittiin myös tulehdusta lisäävien IL-1 $\beta$ :n, TNF- $\alpha$ :n ja IL-6:n pitoisuuksien väheneminen.<sup>41</sup> Deksmetomidiniin on todettu aktivoivan myös Nfr2-transkriptiotekijää (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), jonka on todettu edistävän mikroglion ilmiasun muutosta M1:stä M2:ksi<sup>42</sup>. Deksmetomidini siis hillitsee hermoston tulehdusta muun muassa vaikuttamalla mikroglion ilmiasuun, ja siten estää tulehdusta edistävien tekijöiden tuotantoa<sup>41,42,44,45</sup>.

Tulehdusta edistävien sytokiinien vapautumista keskushermostossa säätelee myös NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains containing protein 3) -inflammasomi, joka aktivoi tiettyjä tulehdusreaktion osallistuvia geenejä. NLRP3-inflammasomi aktivoi kaspasi-1-proteiinin, joka osallistuu tulehdusta edistävien sytokiinien aktivoimiseen. Deksmetomidiniin on todettu estävän NLRP3-inflammasomin toimintaa, ja siten vähentävän tulehdusta aiheuttavien tekijöiden vapautumista ja lievittävän hermoston tulehdusta. NLRP3:n estymisen on ajateltu johtuvan Nrf2-transkriptiotekijän aktivoitumisesta, jota deksmedetomidiini aiheuttaa. Nrf2:n aktivoitumisen on osoitettu myös lievittävän oksidatiivista stressiä osallistamalla antioksidanttien säätelyyn. Lisäksi se aktivoi antioksidantteina toimivia NQO-1 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate quinone oxidoreductase-1)- ja HO-1 (Heme oxygenase-1)-entsyymejä, joilla on hermostoa suojaavia vaikutuksia.<sup>42</sup>

Myös muilla immuunijärjestelmän soluilla on merkitystä aivovaurioiden kehittymisen kannalta. Vaurioituneessa hermokudoksessa deksmedetomidiini vähentää neutrofiilien ja mikroglion määrää. Mikroglia tuottavat tekijöitä, jotka houkuttelevat vauriopaikalle T-soluja ja makrofageja perifeerisistä kudoksista, ja mikroglion toiminnan heikentäminen vähentää myös näiden solujen kertymistä. Deksmetomidiniin on havaittu vähentävän makrofagin pinnalla olevien ja niiden aktivaatioon vaikuttavien CD40- ja CD86-molekyylien ilmenemistä, mikä johtaa niiden toiminnan estymiseen. T-solut taas ovat myöhäisten aivovaurioiden kannalta tärkeitä, koska ne saapuvat vauriopaikalle vasta useiden päivien jälkeen ja aktivoituessaan aiheuttavan hermoston tulehdusta. Prekliinisissä tutkimuksissa deksmedetomidiinin on todettu vähentävän T-solujen liikkumista ja pääsyä vauriopaikalle vielä kolmekin päivää vaurion jälkeen, ja siten se ehkäisee myöhäisten aivovaurioiden syntyä.<sup>42</sup>

Deksmetomidiniin hermostoa suojaavan vaikutuksen on todettu välittyvän myös astrozyttien kautta<sup>42,45</sup>. Astrozytit ovat tärkeitä hermosolujen tukisoluja, joiden tuhoutumista on todettu tapahtuvan hermovaurion yhteydessä tumasta vapautuvien histonien seurauksena. Deksmetomidiniin on havaittu vähentävän solulimaan vapautuvien histonien määrää hermovaurion yhteydessä, ja siten estävän astrozyttien tukirangan tuhoutumisen.<sup>42</sup> Deksmetomidini estää myös astrozyttien apoptoosia, ja lisäksi sen on havaittu lievittävän sepsiksen aiheuttamaa keskushermoston tulehdusta ja enkefalopatiaa vähentämällä MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)-tekijän ilmenemistä astrozyteissa. Se lievittää hermoston tulehdusta myös vähentämällä astrozyttien tulehdusta edistävien sytokiinien tuotantoa. Astrozytit ovat tärkeitä tekijöitä tulehduskivun taustalla, koska ne esittelevän antigeenejä Th1-soluille, jotka taas tuottavat tulehduskivun aiheuttavaa gamma-interferonia (IFN- $\gamma$ ). Koska deksmedetomidiini estää astrozyttien ja Th1-solujen toimintaa, voitaisiin sitä mahdollisesti käyttää tulehduskivun hoidossa.<sup>45</sup>

Useilla anesteeteilla on havaittu olevan neurotoksisia vaikutuksia. Esimerkiksi yleisesti puudutuksissa käytetyn ropivakaiinin on havaittu aiheuttavan neurotoksisuutta. Vuonna 2022 tehdyssä tutkimuksessa

tutkittiin deksmedetomidiniin vaikutusta ropivakaiinin aiheuttamaan neurotoksisuuteen käyttäen hiiren hippokampuksen hermosoluja (HT22) ja ihmisen neuroblastoomasoluja (SH-SY5Y). Solut käsiteltiin ropivakaiinilla, jonka todettiin muun muassa lisäävän laktaattidehydrogenaasin (LDH) vapautumista ja apoptoosia. Osa soluista käsiteltiin myös deksmedetomidinilla, jonka todettiin vähentävän LDH:n vapautumista ja apoptoosia. Sen suojaavan vaikutuksen havaittiin perustuvan miR-10b-5p:n ilmenemisen vähentämiseen, mikä johtaa BDNF:n (Brain-derived neurotrophic factor) ilmenemisen kasvuun. BDNF vähentää hermosolujen apoptoosia sekä lisää solujen kasvua ja synapsien muovautuvuutta. Tulosten perusteella deksmedetomidinilla voisikin olla ropivakaiinin neurotoksisuudelta suojaava vaikutus, mutta teoria tulisi varmistaa eläinkokeilla. Deksmetomidiniin on kuitenkin jo todettu BDNF:n ilmenemistä lisäämällä estävän muun muassa sevofluraanin ja propofolin aiheuttamaa neurotoksisuutta, ja siten se sopisikin hyvin käytettäväksi muiden anesteettien kanssa vähentämään niiden myrkyllisiä vaikutuksia.<sup>46</sup>

## 9.2 Sydän ja verenkiertoelimistö

Leikkausten aikana potilaiden sympaattinen hermosto aktivoituu, mikä johtaa sykkeen nousuun, verenpaineen kohoamiseen ja voi jopa aiheuttaa sydän- ja verisuonikomplikaatioita. Sympaattinen aktiivisuus aiheuttaa muun muassa sydänlihaksen hapen saannin epätasapainon, mikä voi johtaa sydäninfarktiin. Kuten aiemmin on todettu, deksmedetomidinilla on sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävää vaikutusta, joka vähentää elimistön stressivasteita ja stabiloi hemodynaamiikkaa, mutta sen on havaittu myös hillitsevän sydämen iskemia-reperfuusioaurion aiheuttamaa tulehdusreaktiota, ja siten pienentävän sydänlihaksen infarktialuetta.<sup>39</sup> Sen on lisäksi todettu suoraan vähentävän sydänlihassolujen apoptoosia, ja siten parantavan niiden elinvoimaa<sup>45</sup>. Locus coeruleuksen noradrenaliiniaktiivisuuden vähentämisen lisäksi deksmedetomidini vähentää suoraan noradrenaliinin vapautumista sydämessä, mikä vähentää suuren riskin potilaiden riskiä saada rytmihäiriöitä<sup>39</sup>.

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa deksmedetomidiniin perioperatiivisen käytön on todettu vähentävän sydän- ja verisuonileikkausten riskejä, eläinkokeissa sen on toisaalta havaittu suurentavan sydänlihaksen infarktialuetta iskemia-reperfuusioauriossa. Näyttöä deksmedetomidiniin sydäntä suojaavista vaikutuksista on paljon, mutta nämä ristiriitaiset tulokset huomioon ottaen sen käyttöä tässä indikaatiossa tulisi tutkia vielä lisää.<sup>39</sup>

## 9.3 Keuhkot

Deksmedetomidiniin on havaittu suojaavan keuhkoja useilla mekanismeilla, kuten vähentämällä tulehdusta, apoptoosia ja oksidatiivista stressiä säätelemällä solunsisäisiä signaalireittejä ja vaikuttamalla sytokiinien vapautumiseen. Munuaisperäisen iskemia-reperfuusioaurion aiheuttamassa akuutissa keuhkovauriossa sen on muun muassa todettu vähentävän keuhkoödeemaa ja heikentävän



tulehdusvastetta vähentämällä myeloperoksidaasin aktiivisuutta ja ICAM-1:n (Intercellular adhesion molecule-1) ja TNF- $\alpha$ :n ilmenemistä<sup>39</sup>. Eläinkokeissa sen on todettu vähentävän tulehdusta myös sepsikseen liittyvässä keuhkojen tulehdusreaktiossa sekä lipopolysakkaridien aiheuttamassa akuutissa keuhkovauriossa<sup>39,45</sup>. Lisäksi sen on havaittu rotilla suojaavan keuhkokudosta ruhjevamman yhteydessä vähentämällä tulehdusta edistävien sytokiinien tuotantoa ja parantavan ventilaattorihoidon aiheuttamaa keuhkovauriota<sup>39</sup>.

Yhden keuhkon ventilaatiota (OLV) käytetään tiettyjen leikkausten aikana, ja tällöin mahdollistetaan ventilaatio vain toisen keuhkon kautta. Ventilaation heikentyessä elimistö pyrkii estämään hypoksemiaa vähentämällä myös keuhkoverenkiertoa, mutta monet anesteetit, kuten propofoli, isofluraani ja sevofluraani, häiritsevät tätä kompensaatiomekanismia. Deksmetomidiniin on kuitenkin todettu suoraan parantavan keuhkoverisuonten supistumista sekä vähentävän muiden anesteettien vaikutusta tähän. Lisäksi se parantaa ventilaatiota vähentämällä oksidatiivista stressiä ja lisäämällä typpioksidin vapautumista.<sup>39</sup>

#### 9.4 Munuaiset

Munuaiset ovat verkkäitä elimiä ja ovat erityisen herkkiä verenkierron muutoksille. Munuaisten iskemia-reperfuusiovauriota voivat aiheuttaa monet tekijät, kuten sokki tai verisuoniin vaikuttavat lääkkeet. Tällöin munuaisten kuorikerroksen verisuonet supistuvat voimakkaasti ja elimistön sympaattinen aktiivisuus lisääntyy. Deksmetomidini aiheuttaa munuaisverisuonten laajenemisen ja lisää glomerulusten suodatusta, mikä ehkäisee munuaisvaurion syntymistä. Lisäksi se estää muiden lääkeaineiden kumuloitumista, ja ehkäisee siten akuutin munuaisvaurion syntyä. Myös munuaisissa deksmedetomidinilla on tulehdusta, apoptoosia ja oksidatiivista stressiä hillitseviä vaikutuksia, mikä suojaa myös munuaisvauriolta.<sup>39</sup>

Endoteelivaurio, joka voi syntyä esimerkiksi sepsiksen tai iskemia-reperfuusiovaurion kautta, aiheuttaa tulehdusta edistävien välittäjäaineiden ja hyytymistä edistävien molekyylien vapautumisen verenkiertoon. Tulehdusvaste kiihdyttää hyytymisjärjestelmää, mikä johtaa hyperkoagulaatioon, ja hyytymiskaskadin käynnistymiseen, minkä seurauksena glomeruluksiin voi päätyä mikrohyytymiä, jotka aiheuttavat glomerulusten suodatuksen heikkenemisen ja myrkyllisten aineenvaihduntatuotteiden kertymisen kautta munuaisvaurion.<sup>39</sup> Sepsiksessä munuaisvaurio ja mikroverenkierron toimintahäiriöt johtavatkin usein akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan<sup>47</sup>. Deksmetomidini hillitsee tulehdusta, mikä toisaalta hidastaa myös hyperkoagulaatiota ja siten ehkäisee munuaisvaurion syntyä. Lisäksi se parantaa munuaisten verenkiertoa ja vähentää panasolujen kasautumista.<sup>39</sup>

Sepsikseen liittyy usein akuutti munuaisvaurio, joka on merkittävä kuolinsyy vakavassa sepsiksessä. Vuonna 2022 julkaistussa laajassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin deksmedetomidiniin vaikutusta sepsiksen aiheuttamaan akuuttiin munuaisvaurioon. 2192 potilaasta

759 sai hoitojakson aikana deksmedetomidiinia (DEX-ryhmä) ja 1433 ei (non-DEX-ryhmä). Tutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin nopeuttavan munuaisvaurion paranemista, ja DEX-ryhmässä sairaalakuolleisuus oli vähäisempää. Vasopressoritarpeessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä, vaikkakin niiden kulutus oli DEX-ryhmässä vähäisempää. Deksmetomidiinilla ajatellaankin olevan vasopressoreita säästävä vaikutus, mutta kyseinen mekanismi on vielä epäselvä. Deksmetomidiinin munuaistoimintaa parantavan vaikutuksen havaittiin olevan annosriippuvainen, jolloin suuremmilla annoksilla kuolleisuus laski, mutta hyötyä ei havaittu enää, jos deksmedetomidiini-hoito kesti yli 48 h. Tutkimuksessa kuitenkin todettiin deksmedetomidiinin olevan hyödyllinen sepsiksen aiheuttaman akuutin munuaisvaurion hoidossa.<sup>47</sup> Myös useissa muissa tutkimuksissa sen on todettu sepsiksen yhteydessä muun muassa vähentävän munuaiskorvaushoidon tarvetta ja kestoja, sekä ehkäisevän akuutin munuaisvaurion syntyä. Myös kreatiniinitasojen on havaittu olevan deksmedetomidiinia sepsiksen aikana saaneilla potilailla matalampia.<sup>16</sup>

## 9.5 Maksa

Eläinkokeissa deksmedetomidiinin on todettu suojaavan maksaa iskemialta ja lipopolysakkaridien aiheuttamalta maksavauriolta. Vaikutukset perustuvat muun muassa entsyymeiden aktiivisuuksien muutoksiin ja solunsisäisten signaalintireittien säätelyyn, jotka johtavat tulehduksen, apoptoosin ja oksidatiivisen stressin vähenemiseen.<sup>39</sup> Lisäksi deksmedetomidiini voisi olla hyödyllinen myös muissa maksasairauksissa, ja esimerkiksi maksakirroosissa sen on todettukin vähentävän tulehdusvasteita ja stabiloivan hemodynamiikkaa.<sup>45</sup>

Vuonna 2023 tehdyssä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin suojaavan maksan toimintaa postoperatiivisesti hepatosellulaarisen karsinooman vuoksi tehdyn maksanpoistoleikkauksen jälkeen. Maksan toimintaa mittaavat alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja LDH olivat leikkauksen jälkeen merkittävästi matalammat potilailla, jotka olivat leikkauksen aikana saaneet deksmedetomidiinia. Myös albumiinin pitoisuus oli DEX-ryhmässä merkittävästi korkeampi leikkauksen jälkeen. Tulosten perusteella deksmedetomidiini siis suojaa maksaa kudosvauriolta, mutta lisäksi korkea albumiini viittaa maksan tuotantoa ylläpitävään vaikutukseen. Tutkimuksessa deksmedetomidiinin ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan tulehdusmerkkiaineisiin eikä potilaiden kokonaiselinaikaan.<sup>48</sup>

## 9.6 Suolisto

Suoliston muodostama este mikrobeille on tärkeä elimistön immuunipuolustuksen kannalta, ja siksi suoliston kunnosta on tärkeä pitää huolta. Eläinkokeissa deksmedetomidiinin on todettu suojaavan suolistoa vähentämällä tulehdusta, apoptoosia ja antioksidatiivista stressiä, mutta lisäksi kliinisissä tutkimuksissa on saatu näyttöä sen suolta suojaavasta vaikutuksesta etenkin vatsan alueen leikkausten

jälkeen.<sup>39</sup> Sen on todettu myös lievittävän paksusuolitulehdukseen liittyvää tulehdusreaktiota muun muassa lisäämällä tulehdusta hillitsevien IL-4:n ja IL-10:n eritystä, vähentämällä tulehdusta edistävien IL-23:n eritystä sekä heikentämällä Th17-välitteistä tulehdusreaktiota lisäämällä Th2-välitteistä signalointia<sup>45</sup>.

Vaikka deksmedetomidiinilla on todettu olevan suoliston toimintaa hidastava vaikutus, sen on kuitenkin havaittu stressitilanteessa lisäävän suolen liikkuvuutta. Esimerkiksi leikkauksessa se vähentää elimistön stressireaktioita ja tulehdusvasteita, lievittää leikkauksen jälkeistä kipua ja stabiloii hemodynaamiikkaa, minkä ajatellaan olevan tämän päinvastaisen vaikutuksen taustalla. Suolen limakalvolla deksmedetomidiini taas lisää mikroverenkiertoa sekä vähentää limakalvon tulehdusvasteita ja apoptoosia, ja tämän taas ajatellaan liittyvän sen suolen limakalvoa suojaavaan vaikutukseen.<sup>39</sup>

## 9.7 Radioprotektiiviset vaikutukset

Sädehoitoa käytetään paljon syövän hoidossa, mutta syöpäkudoksen lisäksi säteily vaurioittaa terveitä kudoksia. Säteily aiheuttaa happiradikaalien määrän lisääntymisen kudoksissa, mikä johtaa oksidatiivisen stressin lisääntymiseen ja lipidien peroksidaatioon solukalvoilla. Etenkin munuaiset ja kivekset ovat alttiita oksidatiivisen stressin lisääntymisen aiheuttamille vaurioille. Lantion alueen sädehoito voikin aiheuttaa vaurioita ja toimintahäiriöitä lisääntymiselimissä, ja aiheuttaa siten jopa hedelmättömyyttä. Deksmetomidiinin on todettu vähentävän lipidien peroksidaatiota ja oksidatiivista stressiä sekä lisäävän antioksidanttien määrää. Eräässä rotilla tehdyssä kokeessa haluttiin selvittää, suojaako deksmedetomidiini röntgensäteilyn aiheuttamalta kivesvauriolta. Tutkimuksessa tutkittiin röntgensäteilyn ja deksmedetomidiinin vaikutuksia malonidialdehydin (lipidien hapettumisen seurauksena muodostuva molekyyli) ja antioksidantti glutationin pitoisuuksiin, joiden avulla voidaan arvioida oksidatiivista stressiä. Röntgensäteilyä annettiin kiveksen alueelle, minkä todettiin nostavan malonidialdehydin ja laskevan glutationin pitoisuuksia vertailuryhmään verrattuna.

Deksmetomidiinin taas todettiin nostavan glutationin ja laskevan malonidialdehydin pitoisuuksia sädetyksen jälkeen. Deksmetomidiinia saaneilla spermatoogeneesin solujen todettiin lisäksi olevan normaaleja, kun taas pelkästään sädetetyillä rotilla solut olivat apoptoottisempia ja niiden määrä oli vähentynyt.<sup>49</sup> Tutkimuksen tulokset tukevat aiempaa käsitystä siitä, että deksmedetomidiini vähentää oksidatiivista stressiä ja lipidien peroksidaatiota vähentämällä malonidialdehydin pitoisuutta<sup>39,42,49</sup>. Tulokset osoittavat myös, että deksmedetomidiinilla on säteilyltä kudoksia suojaava vaikutus ainakin kiveksissä<sup>49</sup>.

## 10 Masennuksen hoito

Deksmetomidiinin käyttöä masennuksen hoitoon on myös tutkittu. Stressin aiheuttamalla masennuksella on todettu olevan yhteys aivorungon locus coeruleuksen hermosolujen

yliaktiivisuuteen ja epänormaaliin noradrenaliinin vapautumiseen, minkä toisaalta on todettu liittyvän synnytyksen jälkeisen masennuksen patofysiologiaan. Eräessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vertailututkimuksessa tutkittiin deksmedetomidiniin käyttöä heti synnytyksen jälkeen annettuna ennakoivasti estämään synnytyksen jälkeistä masennusta. Tutkimuksessa 600 naista, joille tehtiin elektiivinen keisarinleikkaus, jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai fysiologista suolaliuosta ja toinen sai deksmedetomidiniä (DEX) heti synnytyksen jälkeen laskimoon. Leikkauksen jälkeinen kivunhoito toteutettiin PCIA-menetelmällä (Patient Controlled Intravenous Analgesia), jossa DEX-ryhmä sai sufentaniilia ja deksmedetomidiniä, ja vertailuryhmä sai pelkästään sufentaniilia. Synnytyksen jälkeisen masennuksen oireiden kartoitukseen käytettiin EPDS-pisteystystä (Edinburgh Postnatal Depression Scale), jossa pisteet kymmenen tai enemmän viittaa synnytyksen jälkeiseen masennukseen. Tutkimuksessa todettiin, että DEX-ryhmässä EPDS-pisteet olivat huomattavasti alhaisemmat, joten synnytyksen jälkeisen masennuksen esiintyvyys deksmedetomidiniä saaneilla oli merkittävästi vähäisempää kuin vertailuryhmässä. DEX-ryhmässä todettiin myös merkittävästi vähemmän synnytyksen jälkeistä alakuloa. Deksmedetomidiniin ennakoivalla käytöllä todettiin olevan suojaava vaikutus synnytyksen jälkeistä masennusta ja alakuloa vastaan. Lisäksi tutkimuksessa todettiin deksmedetomidiniin välittömän annon synnytyksen jälkeen vähentävän masennusta ja itsetuhoisuutta, jos potilas oli toisesta tai molemmista kärsinyt jo raskausaikana.<sup>50</sup>

Tutkimuksessa tarkasteltiin vielä erikseen kahden synnytyksen jälkeisen masennuksen voimakkainta riskitekijää, raskauden aikaista stressiä ja raskauden aikaista masennusta, ja deksmedetomidiniin vaikutusta näiden riskiryhmien riskiin sairastua synnytyksen jälkeiseen alakuloon tai masennukseen. Tutkimukseen ei kuitenkaan otettu mukaan potilaita, joilla oli psykoositaustaa. Lievää tai voimakasta stressiä raskausaikana kokeneilla potilailla deksmedetomidinilla ei havaittu olevan vaikutusta riskiin sairastua synnytyksen jälkeiseen masennukseen, mutta lievää stressiä raskausaikana kokeneiden potilaiden todettiin olevan pienemmässä riskissä sairastua raskauden jälkeiseen alakuloon DEX-ryhmässä. Naisilla, jotka raskauden aikana kokivat masennusta, synnytyksen jälkeisen alakulon ja masennuksen ilmaantuvuus oli kuitenkin merkittävästi matalampaa DEX-ryhmässä. Tehokkain synnytyksen jälkeiseltä masennukselta suojaava vaikutus saavutettiin potilailla, jotka kokivat raskauden aikana kohtalaista stressiä.<sup>50</sup>

Unen puute vaikuttaa myös synnytyksen jälkeisen masennuksen syntyyn, ja deksmedetomidiniin on todettu parantavan unen laatua synnytyksen jälkeen. Luonnollisesti myös leikkauksen jälkeinen kipu vaikuttaa äitien uneen ja mielialaan, ja deksmedetomidiniin todettiin olevan tehokas keisarinleikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Riittävä synnytyksen jälkeinen kivunhoito ja hyvä unen laatu vähentävät synnytyksen jälkeisen masennuksen kehittymistä. Synnytyksen jälkeisen masennuksen syntyyn vaikuttavat monet tekijät, eikä mekanismeja, jolla deksmedetomidini suojaaa synnytyksen jälkeiseltä masennukselta, tarkalleen tiedetä. Deksmedetomidiniin on kuitenkin osoitettu

ehkäisevän ja vähentävän synnytyksen jälkeisen masennuksen, alakulon ja itsetuhoisuuden esiintymistä.<sup>50</sup>

Deksmedetomidiinin vaikutusta masennuksen hoitoon ei ole juurikaan tutkittu, mutta eräässä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa sen todettiin vähentävän masennuskäyttäytymistä unettomuudesta kärsivillä hiirillä. Tutkimuksessa unettomuuden havaittiin lisäävän masennuskäyttäytymistä hiirillä, ja toisaalta deksmedetomidiinin huomattiin vähentävän sitä. Masennusoireisiin liittyi myös tryptofaanihydroksylaasin (TPH) ja serotoniinin pitoisuuksien väheneminen dorsaalissa raphetumakeessa ja tyrosiinihydroksylaasin (TH) pitoisuuden nousu, joka johtaa dopamiinituotannon lisääntymiseen. Deksmedetomidiinin havaittiin lisäävän TPH:n aktiivisuutta ja siten serotoniinin määrää sekä vähentävän TH:n ilmenemistä ja hillitsevän siten dopamiinin ylituotantoa. Lisäksi se lisää masennusta lievittävää vaikutusta välittävien D1-dopamiinireseptorien määrää. Tutkimuksessa deksmedetomidiinin todettiin siis vähentävän unettomuudesta johtuvan masennuksen oireita lisäämällä serotoniinin määrää ja säätelemällä dopaminergista signalointia.<sup>51</sup> Sillä voitaisiin olla potentiaalia käytettäväksi etenkin unihäiriöihin liittyvän masennuksen hoidossa, mutta tutkimuksia aiheesta tulisi tehdä lisää.

ECT-hoito (Electroconvulsive therapy) on vaikean masennuksen ja monien psyykkisten häiriöiden hoitoon käytetty hoitomuoto. Hoito toteutetaan yleisanestesiassa, ja lisäksi potilaalle annetaan lihasrelaksanttia ehkäisemään potilaan loukkaantumista kouristuksen aikana. Deksmedetomidiinia on käytetty ECT-hoidossa lisälääkkeen muiden anesteettien rinnalla muun muassa hillitsemään hoidon aiheuttamia hemodynaamisia muutoksia ja vähentämään hoidon jälkeisiä komplikaatioita. ECT-hoito aiheuttaa elimistössä verenpaineen nousun ja sykkeen kiihtymisen, mutta hoidon aikana annetun deksmedetomidiinin on todettu laskevan verenpainetta ja hidastavan sykettä ECT-hoidon aikana<sup>52</sup>. Myös esilääkityksenä annettuna se hillitsee tehokkaasti hemodynaamisia muutoksia vielä hoidon jälkeenkin<sup>53</sup>. ECT-hoito aiheuttaa elimistössä nopean parasympaattisen aktivaation, jota seuraa voimakkaampi sympaattinen aktivaatio, jota taas deksmedetomidiini hillitsee sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävän vaikutuksensa kautta. Aneurysmavuoto on yksi merkittävimpiä ECT-hoidon komplikaatioita, ja siksi on tärkeää ehkäistä liian voimakkaita sympaattisia vasteita hoidon aikana, ja tähän deksmedetomidiini on erinomainen vaihtoehto. Toisaalta tavanomaisilla annoksilla (0,5–1,0 µg/kg) deksmedetomidiinin on todettu aiheuttavan haittavaikutuksia, kuten sydämen harvalyöntisyyttä ja jopa sydänpysähdyksiä, mikä heikentää ECT-hoidon turvallisuutta. Pieniannoksen (0,2 µg/kg) deksmedetomidiinin on kuitenkin tehokkaasti todettu hillitsevän ECT-hoidon aiheuttamia hemodynaamisia muutoksia aiheuttamatta kuitenkaan merkittäviä haittavaikutuksia<sup>54</sup>. Tämä mahdollistaa ECT-hoidon turvallisemman käytön myös potilailla, joilla on sydän- ja verisuoniriskitekijöitä.

Deksmedetomidiniin on havaittu vähentävän ECT-hoidon jälkeisen agitaation ilmenemistä. Esilääkityksenä annettuna se vähentää agitaation esiintymistä hoidon jälkeen, mutta lisäksi sitä voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman agitaation hoitoon <sup>55</sup>. Myös tuoreesta meta-analyysistä saatiin vahvaa näyttöä ennakoivasti annetun deksmedetomidiniin hyödyllisyydestä ECT-hoidon jälkeisen agitaation hoidossa <sup>56</sup>. Sillä on siis agitaatiota ehkäisevä vaikutus, mutta lisäksi siitä tekee edullisen esimerkiksi propofoliin ja bentsodiatsepiineihin verrattuna sen vähäinen vaikutus hengitykseen.

Deksmedetomidinista tekee ECT-hoidossa edullisen myös se, ettei se vaikuta kouristuksen pituuteen <sup>52</sup>. ECT-hoidossa liian lyhyt kouristus johtaa yleensä heikentyneeseen hoitovasteeseen, minkä vuoksi kohtauksia lyhentäviä lääkkeitä vältetään. Deksmedetomidini ei myöskään yleensä pidennä ECT-hoidon toipumisaikaa, vaikkakin barbituraattien kanssa käytettynä toipumisaika voi pidentyä <sup>52</sup>. Lisäksi sen on todettu vähentävän ECT-hoidon jälkeistä deliriumia <sup>57</sup>, ja eläinkokeissa sen on myös havaittu ehkäisevän ECT-hoitoon liittyvien muisti- ja oppimishäiriöiden kehittymistä <sup>58</sup>. Esilääkityksenä annettu deksmedetomidini olisikin erinomainen lisä muiden ECT-hoidossa käytettyjen lääkkeiden rinnalle. Tuoreessa meta-analyysissä sen laajempaa käyttöä ECT-hoidossa jopa suositellaan agitaatiota ehkäisevän vaikutuksensa vuoksi <sup>56</sup>.

## 11 Vaikutukset glymfaattiseen järjestelmään

Glymfaattisella järjestelmällä tarkoitetaan keskushermoston puhdistusjärjestelmää, joka koostuu gliasolujen verisuonten ympärille muodostamista perivaskulaarituloista ja niissä virtaavasta selkäydinnesteestä. Glymfaattisen kierron aikana selkäydinneste siirtyy valtimoita ympäröivistä perivaskulaarituloista astrozyttien akvaporiini 4 -kanavien läpi huuhtomaan aivoja. Aivokudoksessa selkäydinnesteeseen sekoittuu aineenvaihduntatuotteita, kuten beeta-amyloidia, minkä jälkeen selkäydinneste poistuu laskimoita ympäröivien perivaskulaaritulojen kautta. Toisin kuin aiemman käsityksen mukaan, selkäydinneste pääsee glymfaattisen kierron avulla kosketuksiin aivojen syvien rakenteiden kanssa. <sup>59</sup>

Glymfaattinen järjestelmä on aktiivisimmillaan syvän unen ja anestesian aikana, jolloin EEG:ssä nähdään hidasaaltoaktiivisuutta. Glymfaattisen järjestelmän aktiivisuuteen vaikuttaa myös noradrenaliinisignalointi, joka vähenee unen aikana, mikä saa aikaan aivojen soluvälitilojen laajenemisen ja glymfaattisen nesteen sisäänvirtauksen. <sup>59</sup>

### 11.1 Lääkeaineiden jakautumisen tehostaminen

Lääkkeitä annosteltaessa veriaivoestettä on pyritty kiertämään antamalla lääkeaine suoraan selkäydinnesteeseen. Usein ongelmana on kuitenkin lääkeaineiden huono leviäminen selkäydinnesteen ja keskushermoston solunulkoisen nesteen välillä, jolloin lääkeaine ei saavuta aivojen syviä osia. Tutkijat ovat kuitenkin havainneet, että aktivoimalla glymfaattista järjestelmää, voidaan parantaa

lääkeaineiden kulkeutumista aivokudokseen. Deksmetomidini tarjoutuu tähän tarkoitukseen erinomaiseksi vaihtoehdoksi, koska se lisää aivojen hidasaaltoaktiivisuutta, ja aiheuttaa luonnollista unta muistuttavan sedaation. Se myös vähentää noradrenaliinisignalointia locus coeruleuksen säätelyn kautta. Eläinkokeissa deksmedetomidinin onkin todettu lisäävän joidenkin intratekaalisesti annosteltujen lääkeaineiden konsentraatioita aivokudoksessa. Rotilla tehdyssä kokeessa systemisesti ja intratekaalisesti annetun deksmedetomidinin todettiin lisäävän IgG-luokan vasta-aineiden kokoisten molekyylien ja pienimolekyylisten lääkeaineiden, kuten opioidien, kulkeutumista aivojen syviin osiin ja selkäyttimeen parantamalla glymfaattista kiertoa keskushermostossa. Tässä tutkimuksessa näyttöä saatiin oksikodonin ja naloksonin jakautumisesta, mutta jotta deksmedetomidinia voitaisiin käyttää tulevaisuudessa parantamaan keskushermoston sairauksissa käytettyjen lääkkeiden jakautumista aivoihin, tulisi tutkimuksia tehdä lisää eri lääkeaineilla. <sup>60</sup>

## 11.2 Hermoston rappeumasairauksien ehkäisy

Kroonisilla unihäiriöillä on todettu olevan yhteys hermoston rappeumasairauksien syntyyn. Unihäiriöt altistavat keskushermoston glymfaattisen kierron häiriintymiselle, mikä johtaa heikentyneeseen haitallisten aineenvaihduntatuotteiden poistoon aivoista. Tämä johtaa esimerkiksi beeta-amyloidin ja tau-proteiinin kertymiseen aivoihin, mikä altistaa Alzheimerin taudille. Glymfaattista kiertoa tehostavilla lääkkeillä voitaisiin ehkäistä haitallisten aineenvaihduntatuotteiden kertymistä aivoihin ja siten hermoston rappeumasairauksien syntymistä. Krooniset unihäiriöt ovat yleisiä, ja siksi kiinnostus glymfaattisen järjestelmän toimintaan vaikuttavia lääkkeitä kohtaan on kasvanut. Kuten aiemmin luvussa 11.1 mainittiin, deksmedetomidinin on todettu tehostavan glymfaattista kiertoa, ja siten lisäävän aineenvaihduntatuotteiden poistumista. Sillä on todettu myös olevan hermostoa suojaavaa vaikutusta, ja sen on huomattu hillitsevän unettomuuden aiheuttamia haitallisia tulehdusvasteita. <sup>61</sup>

Hermoston rappeumasairauksissa esiintyy usein myös deliriumia ja agitaatiota, joita deksmedetomidinin on kuitenkin todettu lieventävän. Muun muassa haitallisten aineenvaihduntatuotteiden kertymisen on ajateltu olevan yhtenä tekijänä deliriumin taustalla, joten deksmedetomidinin glymfaattista kiertoa aktivoivan vaikutuksen voidaan ajatella vähentävän myös deliriumia. <sup>61</sup>

Unihäiriöiden hoitoon käytetään yleisimmin bentsodiatsepiineja, joilla ei kuitenkaan ole todettu olevan deksmedetomidinin kaltaisia suotuisia vaikutuksia glymfaattiseen järjestelmään. Päinvastoin bentsodiatsepiinien on todettu pitkään käytettynä altistavan dementialle. Monien hyötyjensä vuoksi deksmedetomidini voisikin soveltua korvaamaan bentsodiatsepiinit unihäiriöiden hoidossa. Intranasaalisesti tai suun kautta annosteltuna deksmedetomidinin haitat ovat pienemmät kuin laskimonsisäisesti annosteltaessa ja lisäksi sen ei ole havaittu aiheuttavan riippuvuutta toisin kuin bentsodiatsepiinien. Unilääkkeenä käytetyllä deksmedetomidinilla voitaisiin parantaa unihäiriöistä kärsivien potilaiden unta ja lisäksi hidastaa hermoston rappeumasairauksien etenemistä.

Deksmedetomidiniin pitkäaikaista käyttöä ei kuitenkaan ole tutkittu, ja jotta sitä voitaisiin käyttää turvallisesti tässä käyttöaiheessa, tulisi sen pitkäaikaisvaikutuksia tutkia ensin. Deksmetomidiniilla on kuitenkin paljon potentiaalia hermoston rappeumasairauksien ehkäisyssä.<sup>61</sup>

## 12 Uni

Unettomuus on yksi yleisimmistä unihäiriöistä, ja siihen liittyykin monien terveysongelmien lisäksi vaikeuksia käydä töissä ja elämän laadun heikkeneminen. Unettomuuden hoitoon on käytetty perinteisesti bentsodiatsepiineja tai muita unilääkkeitä, kuten tsopiklonia tai tsolpideemiä. Nämä kuitenkin heikentävät luonnollisen unen laatua muuttamalla unen rakennetta ja vähentämällä NREM-unen määrää. Lisäksi näihin lääkeaineisiin liittyy toleranssin kehittymistä ja väärinkäyttöpotentiaalia, minkä vuoksi niitä ei suositella käytettävän pitkiä aikoja. Deksmetomidiniin on todettu parantavan unen laatua, eikä sen käyttöön liity samanlaisia haittoja kuin muihin unilääkkeisiin.<sup>62</sup>

Tehohoitopotilailla on vaikea saavuttaa katkeamatonta yhtäjaksoista unta, mikä johtaa syvän ja REM-unen määrän vähenemiseen. Deksmetomidiniä käytetään teho-osastoilla potilaiden sedaatioon muun muassa helpottamaan mekaanista ventilaatiota vähentämällä sen aiheuttamaa epämukavuutta. Deksmetomidiniin on useissa tutkimuksissa todettu parantavan teho-hoitopotilaiden unen laatua, vähentävän sen katkonaisuutta sekä pienentävän torkeunen (N1-uni) määrää ja vastaavasti lisäävän kevyen unen (N2-uni) määrää. Haittavaikutuksia ei ole tässä yhteydessä havaittu, mutta hemodynaamiset vaikutukset ovat vielä epäselviä. Deksmetomidini voisikin sopia käytettäväksi hemodynaamisesti stabiilille teohoitopotilaalle parantamaan unen laatua.<sup>16</sup>

Vuonna 2020 tehdyssä pilottitutkimuksessa tutkittiin PCSL-menetelmän (Patient-Controlled Sleep) sopivuutta vaikean kroonisen unettomuuden hoitoon. PCSL-menetelmä toimii kuten PCA-menetelmä, jolloin potilas saa itse nappia painamalla annostella lääkettä. Kyseisessä tutkimuksessa PCSL-pumpussa käytettiin deksmedetomidiniä. Unen laadun arviointiin käytettiin Pittsburgh Sleep Quality Indexiä (PSQI) heti ensimmäisen hoidon jälkeen, seuraavana aamuna viimeisen hoidon jälkeen ja kuusi kuukautta viimeisen hoidon jälkeen. Hoidon jälkeen PSQI-pisteytys laski merkittävästi. 15 potilaasta 12:n unenlaatu parani hoitojen jälkeen, ja vain viidellä potilaalla unettomuus palasi seuranta-aikana. Seitsemällä potilaalla PSQI-pisteytys oli vielä kuusi kuukautta hoitojen jälkeen matalampi, ja näistä kolmella unenlaatu oli parantunut ja unilääkkeiden tarve vähentynyt merkittävästi. Eräs potilas, joka käytti ennen tutkimusta unettomuuden hoitoon 3–4:ää eri unilääkettä, pääsi kokonaan eroon niiden käytöstä, ja hänen unenlaatunsa parani merkittävästi. Tutkimuksella osoitettiin PCSL-pumppuhoidon, jossa käytetään deksmedetomidiniä, olevan soveltuva hoito vaikean kroonisen unettomuuden hoitoon.<sup>62</sup> Deksmetomidiniilla on siis potentiaalia unettomuuden hoidossa, mutta tutkimuksen pieni otoskoko huomioon ottaen aiheesta tulisi vielä tehdä laajempia tutkimuksia.



## 13 Yhteenveto

$\alpha_2$ -agonisti deksmedetomidiini on monipuolisten vaikutuksiensa vuoksi houkutteleva lääkeaine käytettäväksi myös teho- ja leikkausosastojen ulkopuolella. Sen kipua lievittävä teho tekee siitä erinomaisen vaihtoehdon opioideille, jotka tunnetusti aiheuttavat merkittäviä haittavaikutuksia pitkään käytettyinä. Kivun hoidossa deksmedetomidiinia voitaisiinkin käyttää niin leikkauksen jälkeisen kuin leikkauksen aikaisenkin kivun hoitoon joko yksinään tai opioideihin yhdistettynä, ja esimerkiksi intranasaalisesti annosteltuna sitä olisi helppo käyttää esilääkkeen tavoin. Myös palliatiivisessa hoidossa deksmedetomidiinin kipua lievittävä vaikutus on todettu tehokkaaksi, ja ihon alaisen annostelun onkin todettu tehokkaasti vähentävän muun muassa syöpäpotilaiden voimakkaita kipuja. Myös puudutteiden apuaineena käytettynä deksmedetomidiini parantaa kivunlievityksen tasoa ja pidentää sen kestoa. Lisäksi se pidentää puudutusten kestoa ja nopeuttaa niiden alkua neuraksiaalisen puudutteen kanssa tai laskimonsisäisesti annosteltuna.

Kevyen sedaatiovaikutuksensa ansiosta deksmedetomidiinia käytetään paljon tehohoitopotilaiden ja kevyttä sedaatiota vaativien toimenpidepotilaiden nukuttamiseen. Potilas on puhuttelemalla heräteltävissä sedaation aikana, mikä tekee siitä erityisen edullisen. Deksmetomidiini voisi sopia käytettäväksi palliatiivisten potilaiden sedaatioon etenkin, jos on tarpeen tehdä toimenpiteitä, joissa potilaan tulee olla yhteistyökykyinen. Myös kroonisesta unettomuudesta kärsivillä potilailla deksmedetomidiinin käytöstä unilääkkeenä voisi olla hyötyä, koska se aiheuttaa luonnollista unta muistuttavan sedaation ja parantaa unen laatua, toisin kuin nykyisin unettomuuden hoitoon käytetyt bentsodiatsepiinit. Sillä on todettu olevan edullisia vaikutuksia myös glymfaattiseen järjestelmään, joka voi olla monien unihäiriöiden ja hermoston rappeumasairauksien taustalla. Näin ollen sitä voitaisiin käyttää myös ehkäisemään muun muassa muistisairauksien syntyä korkean riskin potilailla, jotka kärsivät unihäiriöistä.

Viime vuosina kiinnostus deksmedetomidiinin immuunivastetta muuntavia vaikutuksia kohtaan on ollut suurta, ja sen käyttöä muun muassa elinten suojaukseen, sepsiksen hoitoon ja perioperatiivisen stressin hillitsemiseen on tutkittu paljon. Näyttö elimiä suojaavasta vaikutuksesta perustuu vielä pääosin prekliinisiin tutkimuksiin ja eläinkokeisiin, mutta sillä on kuitenkin havaittu olevan monia hyödyllisiä vaikutuksia useissa elimissä. Etenkin keskushermostoa suojaavasta vaikutuksesta on tehty paljon tutkimusta, ja löydökset ovat olleet lupaavia. Deksmetomidiinilla on myös systeemistä tulehdusta hillitsevää vaikutusta, jota on pyritty hyödyntämään etenkin sepsiksen hoidossa. Sen on todettu vähentävän kuolleisuutta sepsispotilailla ja suojaavan myös sepsikseen liittyvien elinvaurioiden syntymiseltä. Lisäksi deksmedetomidiinin tulehdusta hillitsevän ja sympaattisen hermoston aktiivisuutta estävän vaikutuksien ansiosta se vähentää perioperatiivista stressiä ja edistää siten leikkauspotilaiden paranemista ja vähentää komplikaatioita.

Eräs merkittävä etenkin ikääntyneiden toimenpidepotilaiden yleinen komplikaatio on leikkauksen jälkeinen delirium, joka on liitetty muun muassa dementian kehittymiseen. Deksmetomidiniin käyttöä deliriumin ehkäisyyn ja hoitoon on tutkittu jonkun verran, mutta näyttö etenkin sen soveltuvuudesta deliriumin hoitoon on vielä heikkoa. Sillä on havaittu useissa tutkimuksissa deliriumia ehkäisevä vaikutus, mutta joissain tutkimuksissa vaikutusta ei ole havaittu, ja siksi tarvitaan vielä vahvempaa näyttöä aiheesta. Deksmetomidiniin vaikutus alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa on myös osittain epäselvä, koska joissain tutkimuksissa sen on todettu helpottavan oireita ja vähentävän bentsodiatsepiinien kulutusta, mutta toisaalta se saattaa aiheuttaa enemmän haittatapahtumia eikä se lyhennä sairaalahoitajakson pituutta. Deksmetomidiniä suositellaankin käytettäväksi vain bentsodiatsepiinien kanssa, jos muulla läkehoidolla ei saada oireita hallintaan, ja tällöin se voisikin olla edullinen bentsodiatsepiinien kulutuksen vähenemisen myötä.

Deksmetomidiniin käyttöä masennuksen hoitoon on myös tutkittu, mutta tutkimuksia aiheesta on tehty todella vähän eikä siten päätelmiä sen sopivuudesta voi vielä tehdä. Se voisi kuitenkin sopia synnytyksen jälkeisen masennuksen ehkäisyyn ja unettomuuden aiheuttaman masennuksen hoitoon.

Deksmetomidiniin käyttöä teho-osastojen ulkopuolella rajoittaa kuitenkin sen vaikutukset sydän- ja verisuonijärjestelmään. Useissa tutkimuksissa deksmedetomidiniin on raportoitu aiheuttavan etenkin sydämen harvalyöntisyyttä ja hypotensiota, jotka voivat vaatia lääkkeellistä hoitoa. Sen ei kuitenkaan ole todettu aiheuttavan merkittäviä haittatapahtumia, paitsi alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa ainoana lääkkeenä käytettynä. Pääosin se on turvallinen ja hyvin siedetty lääke, ja sen mahdollisia off label -käyttöaiheita tulisikin tutkia enemmän, jotta sen potentiaalia voitaisiin hyödyntää kliinisessä työssä.

## Viitteet

1. Wittich, C. M., Burkle, C. M. & Lanier, W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* **87**, 982–990 (2012).
2. Van Norman, G. A. Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs: Part 1: Off-Label Use—Patient Harms and Prescriber Responsibilities. *JACC Basic Transl Sci* **8**, 224 (2023).
3. Lehtonen, L. Lääkkeiden off label -käyttö. *Suomen lääkärilehti* **74**, 51–53 (2019).
4. Uusalo, P. Deksmetomidini kivunhoidossa. *Spirium* **51**, 5–8 (2016).
5. Weerink, M. A. S. *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* **56**, 893–913 (2017).
6. Keating, G. M. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs* **75**, 1119–1130 (2015).
7. Hoy, S. M. & Keating, G. M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs* **71**, 1481–1501 (2011).
8. Uusalo, P. & Saari, T. Deksmetomidiniin uudet antamistavat laajentavat käyttöaiheita tehohoitosedaation ulkopuolelle. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **136**, 2385–2391 (2020).
9. Pharmaca Fennica. DEXDOR infuusiokonsentraatti, liuosta varten 100 mikrog/ml. (2022). <https://pharmacafennica.fi/spc/2126203>. Viitattu 15.2.2024.
10. Weatherall, M. *et al.* A multinational, drug utilization study to investigate the use of dexmedetomidine (Dexdor®) in clinical practice in the EU. *Br J Clin Pharmacol* **83**, 2066–2076 (2017).
11. Fan, W. *et al.* Dexmedetomidine Improves Postoperative Patient-Controlled Analgesia following Radical Mastectomy. *Front Pharmacol* **8**, (2017).
12. An, G. *et al.* Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for laparoscopic radical colectomy with pain threshold index monitoring: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* **22**, (2022).
13. Wang, X. H. *et al.* Real-time evaluation of the independent analgesic efficacy of dexmedetomidine. *BMC Anesthesiol* **23**, (2023).
14. Shin, H. J. *et al.* Postoperative Delirium after Dexmedetomidine versus Propofol Sedation in Healthy Older Adults Undergoing Orthopedic Lower Limb Surgery with Spinal Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* **138**, 164–171 (2023).
15. Flükiger, J. *et al.* Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* **8**, (2018).
16. Wiegand, A. *et al.* Niche Roles for Dexmedetomidine in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother* (2023) doi:10.1177/10600280221151170.

17. Stollings, J. L. *et al.* Sedative Plasma Concentrations and Delirium Risk in Critical Illness. *Ann Pharmacother* **52**, 513–521 (2018).
18. Chitnis, S. *et al.* Dexmedetomidine Use in Intensive Care Unit Sedation and Postoperative Recovery in Elderly Patients Post-Cardiac Surgery (DIRECT). *J Cardiothorac Vasc Anesth* **36**, 880–892 (2022).
19. Wang, W., Ma, Y., Liu, Y., Wang, P. & Liu, Y. Effects of Dexmedetomidine Anesthesia on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *ACS Chem Neurosci* **13**, 2309–2314 (2022).
20. Wu, H. H. *et al.* Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **9**, (2014).
21. Xiong, C. *et al.* Comparing the effects of dexmedetomidine and dexamethasone as perineural adjuvants on peripheral nerve block: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* **100**, E27064 (2021).
22. Li, Y. Z., Jiang, Y., Lin, H. & Yang, X. P. Subarachnoid and epidural dexmedetomidine for the prevention of post-anesthetic shivering: A meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther* **13**, 3785–3798 (2019).
23. Niu, X. Y. *et al.* Effects of intravenous and intrathecal dexmedetomidine in spinal anesthesia: a meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* **19**, 897–904 (2013).
24. Abdallah, F. W., Abrishami, A. & Brull, R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* **117**, 271–278 (2013).
25. Sun, S. J., Wang, J. M., Bao, N. R., Chen, Y. & Wang, J. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* **11**, 3413–3424 (2017).
26. Løhre, E. T. *et al.* Emergency Palliative Cancer Care: Dexmedetomidine Treatment Experiences- A Retrospective Brief Report on Nine Consecutive Cases. *Pain Ther* **12**, (2023).
27. Dieudonné Rahm, N. *et al.* Intranasal Dexmedetomidine for Pain Management in Older Patients: A Cross-Over, Randomized, Double-Blinded, Active-Controlled Trial. *Drugs Aging* (2023) doi:10.1007/S40266-023-01027-3.
28. Ferguson, L. & Wilson, M. Intranasal dexmedetomidine: Procedural sedation in palliative care: A case report. *Palliat Med* **35**, 1625–1628 (2021).
29. Li, N., Cui, M. & Wang, Y. Effect of Dexmedetomidine for Palliative Sedation for Refractory Dyspnoea in Patients with Terminal-Stage Cancer. *Cancer Manag Res* **15**, 291–299 (2023).
30. Thomas, B., Lo, W. S. A., 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* **35**, 729–737 (2021).
31. Laroche, J. P. Subcutaneous dexmedetomidine for baclofen withdrawal during palliative sedation. *BMJ Support Palliat Care* **10**, 7–9 (2020).
32. Rayner, S. G., Weinert, C. R., Peng, H., Jepsen, S. & Broccard, A. F. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care* **2**, (2012).

33. Crispo, A. L., Daley, M. J., Pepin, J. L., Harford, P. H. & Brown, C. V. R. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines. *Pharmacotherapy* **34**, 910–917 (2014).
34. Albertson, T. E., Chenoweth, J., Ford, J., Owen, K. & Sutter, M. E. Is it prime time for alpha2-adrenoceptor agonists in the treatment of withdrawal syndromes? *J Med Toxicol* **10**, 369–381 (2014).
35. Jones, J. D. *et al.* Sublingual dexmedetomidine (BXCL501) reduces opioid withdrawal symptoms: findings from a multi-site, phase 1b/2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* **49**, 109–122 (2023).
36. Richards, J. R. *et al.* Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: a systematic clinical review. *Drug Alcohol Depend* **150**, 1–13 (2015).
37. Wong, G. T. C. & Irwin, M. G. Poisoning with illicit substances: toxicology for the anaesthetist. *Anaesthesia* **68 Suppl 1**, 117–124 (2013).
38. Wang, K. *et al.* Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* **123**, 777–794 (2019).
39. Bao, N. & Tang, B. Organ-Protective Effects and the Underlying Mechanism of Dexmedetomidine. *Mediators Inflamm* **2020**, (2020).
40. Zhang, T., Mei, Q., Dai, S., Liu, Y. & Zhu, H. Use of dexmedetomidine in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Ann Intensive Care* **12**, (2022).
41. He, Z. *et al.* Dexmedetomidine treatment prevents cerebral ischemic reperfusion injury through HIF-1 $\alpha$ /Beclin1-mediated autophagy. *Brain Inj* (2022) doi:10.1080/02699052.2022.2158235.
42. Hu, Y. *et al.* The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol* **13**, (2022).
43. Wang, Q. *et al.* Dexmedetomidine ameliorates ischemia-induced nerve injury by up-regulating Sox11 expression. *Ann Transl Med* **11**, 153–153 (2023).
44. Yamazaki, S., Yamaguchi, K., Someya, A., Nagaoka, I. & Hayashida, M. Anti-Inflammatory Action of Dexmedetomidine on Human Microglial Cells. *Int J Mol Sci* **23**, (2022).
45. CHEN, R. *et al.* The role of dexmedetomidine in immune tissue and inflammatory diseases: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **26**, 8030–8038 (2022).
46. Xu, W. *et al.* Dexmedetomidine pretreatment alleviates ropivacaine-induced neurotoxicity via the miR-10b-5p/BDNF axis. *BMC Anesthesiol* **22**, (2022).
47. Hu, H. *et al.* Association between dexmedetomidine administration and outcomes in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *J Clin Anesth* **83**, (2022).
48. Wang, X. *et al.* Dexmedetomidine ameliorates liver injury and maintains liver function in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a retrospective cohort study with propensity score matching. *Front Oncol* **13**, (2023).

49. Dil, E. *et al.* Radioprotective effects of dexmedetomidine on X-ray-induced testicular damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **27**, 673–680 (2023).
50. Yu, H. Y. *et al.* Dexmedetomidine Alleviates Postpartum Depressive Symptoms following Cesarean Section in Chinese Women: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Pharmacotherapy* **39**, 994–1004 (2019).
51. Moon, E. J. *et al.* Dexmedetomidine Ameliorates Sleep Deprivation-Induced Depressive Behaviors in Mice. *Int Neurobiol J* **22**, S139–S146 (2018).
52. Li, X. *et al.* Dexmedetomidine Combined With Intravenous Anesthetics in Electroconvulsive Therapy: A Meta-analysis and Systematic Review. *J ECT* **33**, 152–159 (2017).
53. Subsoontorn, P. *et al.* Premedication with dexmedetomidine for prevention of hyperdynamic response after electroconvulsive therapy: a cross-over, randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* **21**, (2021).
54. Li, X. *et al.* Effects of small-dose dexmedetomidine on hyperdynamic responses to electroconvulsive therapy. *J Chin Med Assoc* **80**, 476–481 (2017).
55. Narang, P., Ianovich, F., Sarai, S. K. & Lippmann, S. Benefits of Dexmedetomidine in Management of Post-ECT Agitation. *J ECT* **33**, 150–151 (2017).
56. Feenstra, T. C. *et al.* Pharmacological prevention of postictal agitation after electroconvulsive therapy-A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* **14**, (2023).
57. Tsujii, T. *et al.* Factors Associated With Delirium Following Electroconvulsive Therapy: A Systematic Review. *J ECT* **35**, 279–287 (2019).
58. Gao, X. *et al.* Dexmedetomidine protects against learning and memory impairments caused by electroconvulsive shock in depressed rats: Involvement of the NMDA receptor subunit 2B (NR2B)-ERK signaling pathway. *Psychiatry Res* **243**, 446–452 (2016).
59. Lohela, T. J., Kiviniemi, V. & Lilius, T. Glymfaattinen järjestelmä avaa aivojen padot. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **136**, 1401–1409 (2020).
60. Lilius, T. O. *et al.* Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs. *J Control Release* **304**, 29–38 (2019).
61. Persson, N. D. Å., Uusalo, P., Nedergaard, M., Lohela, T. J. & Lilius, T. O. Could dexmedetomidine be repurposed as a glymphatic enhancer? *Trends Pharmacol Sci* **43**, 1030–1040 (2022).
62. An, J. X. *et al.* Feasibility of Patient-Controlled Sleep with Dexmedetomidine in Treating Chronic Intractable Insomnia. *Nat Sci Sleep* **12**, 1033–1042 (2020).