

Mikko Ahola

Dexmedetomidinin farmakologisiin ominaisuuksiin perustuva käyttö

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Mikko Ahola

Dexmedetomidiniin farmakologisiin ominaisuuksiin perustuva käyttö

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Teijo Saari

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

MIKKO AHOLA: Dexmedetomidiinin farmakologisiin ominaisuuksiin perustuva käyttö

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16 sivua.
Anestesiologia ja tehohoito
Huhtikuu 2019

Dexmedetomidiini on erityisesti teho-hoidossa käytetty rauhoittava lääke. Sen rauhoittava vaikutus muistuttaa luonnollista unta josta potilaat ovat helposti herätettävissä. Sillä on lisäksi kipua lievittävä vaikutus ja se vähentää sympaattisen hermoston aktiivisuutta. Verenpaineeseen sillä on kaksivaiheinen vaikutus eli korkeilla pitoisuuksilla havaitaan verenpaineen kohoamista ja matalilla pitoisuuksilla verenpaineen laskua. Sillä on myös sykettä alentava vaikutus joka riippuu sen pitoisuudesta elimistössä.

Tämä syventävien opintojen kirjallinen työ on kirjallisuuskatsaus, jossa käsitellään julkaistun kirjallisuuden pohjalta dexmedetomidiinin farmakokinetiikkaa, vaikutuksia ja suonenulkaisia antotapoja.

Kirjallisuuden valossa dexmedetomidiini imeytyy hyvin ihonalaisesti ja nenään annosteltuna. Se on siten käyttökelpoinen myös potilailla joilla suonensisäinen annostelu ei ole paras annostelumuoto. Suun kautta annosteltuna dexmedetomidiini ei ole erityisen käyttökelpoinen lääke, sillä vain pieni osa annostellusta lääkkeestä saavuttaa kohdekudokset.

Avainsanat: dexmedetomidiini, farmakokinetiikka

SISÄLLYSLUETTELO

TUTKIELMAN NIMI: Dexmedetomidinin farmakologisiin ominaisuuksiin perustuva käyttö

1. JOHDANTO

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

- 2.1 Farmakokinetiikan perusteet ja käsitteet
- 2.2 Dexmedetomidinin farmakologiset ominaisuudet
- 2.3 Dexmedetomidinin ekstravaskulaarinen annostelu
- 2.3 Dexmedetomidinin farmakokinetiikka
- 2.4 Dexmedetomidinin vaikutukset
- 2.6 Dexmedetomidinin verenkiertoaikutukset

3. PÄÄTELMÄT

LÄHTEET

1. Johdanto

Syventävien tutkielmani käsittelee dexmedetomidiniin farmakokinetiikkaa ja vaikutuksia julkaistun kirjallisuuden pohjalta tarkasteltuna. Erityisesti keskityn ekstravaskulaariseen antoon liittyviin kysymyksiin.

Kriittisesti sairaat potilaat tarvitsevat usein voimakasta sedaatiota kivun, ahdistuneisuuden ja kiihtyneisyyden lievittämiseksi. Perinteiset sedaatioissa käytetyt lääkkeet saattavat kuitenkin lisätä deliriumin esiintyvyyttä, pidentää hoitoaikaa ja lisäävät kuolleisuutta. Syvä sedaatio lisäksi hidastaa ventilaattorista vieroittautumista ja mobilisaatiota. (Wunsch 2012).

Dexmedetomidini kehitettiin Suomessa 70–80-luvuilla ja se sai Suomessa myyntiluvan ihmiskäyttöön 16.9.2011 kauppanimellä Dexdor®. Yhdysvalloissa dexmedetomidini on saanut myyntiluvan kauppanimellä Precedex® jo vuonna 1999. Lääke on eläinlääketieteessä sedatiivina käytetyn medetomidiniin S-enantiomeeri (Kurkela 2012). Dexmedetomidiniin valmisteyhteenvedon mukainen käyttöaihe on tehohoidossa aikuispotilaiden sedaatio niillä potilailla joille riittää sedaatio josta potilas on herätettävissä puhuttelemalla. Lisäksi sedaatio intuboimattomilla aikuispotilailla toimenpiteissä, jotka vaativat sedaatiota. (Pharmaca Fennica 2.8.2018).

Dexmedetomidinilla on kipua lievittävä ja sympatolyttinen vaikutus. Lisäksi se aiheuttaa luonnollista unta muistuttavan sedaation, josta potilaat ovat heräteltävissä ilman merkittävää hengitysvajauksen riskiä. (Uusalo 2018). Sen pääasiallisia haittavaikutuksia ovat kohonnut verenpaine, hidassykkeisyys ja alhainen verenpaine (M.A.S Weerink et al 2017).

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Farmakokinetiikan perusteet ja käsitteet

Farmakokinetiikka käsittelee lääkeaineen imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erityistä, eli sitä miten elimistö vaikuttaa lääkeaineeseen.

Lääkeaineen imeytymiseen keskeisesti liittyvä käsite on hyötyosuus, jolla tarkoitetaan sitä suhteellista osuutta annostellusta lääkkeestä, joka saavuttaa systeemiverenkierron aktiivisessa

muodossa. Hyötyosuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat lääkevalmisteen kemialliset ominaisuudet, kuten lääkeaineen liukoisuus ja lääkeaineen kemiallinen pysyvyys. Monien lääkkeiden imeytymiseen vaikuttaa lisäksi suolen seinämässä ja maksassa tapahtuva ensikierron metabolia.

Lääkeaineen imeytymiseen ja hyötyosuuteen vaikuttaa sen annostelureitti. Annostelureitit voidaan jakaa kolmeen pääryhmään, joita ovat parenteraalinen, enteraalinen ja muut antotavat. Parenteraalinen antotapa tarkoittaa muita kuin ruuansulatuskanavan kautta tapahtuvia lääkeaineen antotapoja, joka yleensä tarkoittaa annostelua neulalla suoneen, ihon alle tai lihakseen. Parenteraalista annostelua käytetään yleensä, jos annostelu ruuansulatuskanavan kautta ei ole potilaasta tai lääkeaineesta johtuen mahdollista tai jos halutaan saavuttaa tavoiteltu lääkeainepitoisuus nopeasti ja varmasti. Suonensisäisessä annostelussa imeytyminen on täydellistä, eli lääkeannos saavuttaa kokonaisuudessaan systeemiverenkierron. Muut parenteraaliset antotavat ovat ekstravaskulaarisia. Enteraalinen antotapa tarkoittaa lääkeaineen annostelua ruuansulatuskanavan kautta, eli suun kautta, kielen alle tai peräsuoleen. Suun kautta tapahtuva, eli oraalinen annostelu on yleisin lääkeaineiden antotapa. Tällöin lääkeaine joko imeytyy suun limakalvolta ohittaen alkureitin metabolian tai kulkeutuu mahalaukun kautta ohutsuoleen. Osa lääkeaineista imeytyy osittain jo mahalaukussa, mutta useimpien lääkeaineiden pääasiallinen imeytymiskohde on ohutsuoli, jossa on voimakkaasta poimuttumisesta johtuen suuri imeytymispinta-ala. Peräsuoleen annostelua voidaan käyttää esimerkiksi oksentelevalle tai tajuttoman potilaalle tai pienille lapsille ja sen etuna on osittainen porttiverenkierron ohittuminen. Peräsuoleen annostellun lääkkeen imeytyminen jää kuitenkin usein epätäydelliseksi ja imeytyneen lääkkeen määrä vaihtelee antokertojen välillä. Lääkeaineet imeytyvät ruuansulatuskanavasta joko passiivisen diffuusion, aktiivisen kuljetuksen tai endosytoosin ja eksosytoosin välityksellä.

Lääkeaineen jakautumisella tarkoitetaan prosessia, jossa lääkeaine siirtyy verenkierrosta soluvälitilaan tai kudosten soluihin. Plasmassa osa lääkeaineesta on usein proteiiniin sitoutuneena ja vapaan ja sitoutuneen lääkeaineen välillä vallitsee dynaaminen tasapaino. Siirtyäkseen verenkierrosta solukalvon läpi lääkeaineen tulee olla vapaassa muodossa. Lääkeaineen jakautumiseen vaikuttaa myös verenkierron jakautuminen eri elimiin, esimerkiksi veren virtaus maksaan, munuaisiin ja aivoihin on nopeampaa kuin lihaksiin ja rasvakudokseen. Päästäkseen verenkierrosta soluvälitilaan tai soluihin lääkeaineen on läpäistävä kapillaarisuonen seinämä. Kapillaarisuonten rakenne vaihtelee eri elimissä, esimerkiksi munuaisissa ja maksassa endoteelisolujen välissä on huokosia, jotka päästävät

läpi helpommin vesiliukoisiakin molekyyliä, kun taas aivojen kapillaarien tiiviin endoteelisolukon ja ympäröivien gliasolujen muodostama veri-aivoeste rajoittaa useiden lääkeaineiden pääsemistä keskushermostoon. Rasvaliukoiset lääkeaineet läpäisevät ionisoitumattomassa muodossaan kapillaarin seinämän ja veri-aivoesteen usein helposti ja nopeasti, kun taas vesiliukoiset molekyylit heikommin. Jakaantumistilavuus V_d kuvaa sitä tilavuutta, johon lääkeaine on elimistössä jakautunut, jos pitoisuus olisi kaikissa kudoksissa sama. Jakaantumistilavuus voidaan laskea seuraavasta kaavasta, jossa D on annostellun lääkkeen kokonaismäärä ja C lääkeaineen pitoisuus:

$$V_d = \frac{D}{C}$$

Lääkeaineen vaikutus riippuu yleensä lääkeaineen pitoisuudesta kohde-elimen kohdemolekyyliessä. Lääkeaineen pitoisuutta yksittäisissä kudoksissa on usein vaikea mitata, joten lääkeaineen pitoisuutta määritetään yleensä niistä kudoksista, joista on helpompi saada näytteitä, kuten plasmasta, virtsasta ja syljestä.

Koska lääkeaineiden käyttäytyminen elimistössä on usein hyvin monimutkaista, joudutaan farmakokineettisessä tutkimuksessa usein tekemään yksinkertaistuksia, jotta lääkeaineen käyttäytymistä elimistössä voidaan tarkastella matemaattisesti. Tämä tarkoittaa yleensä elimistön tarkastelua yksinkertaistettuna mallina, joista yleisimmin farmakokineettisessä tutkimuksessa käytetään erilaisia tilamalleja. Tilamalleja on erilaisia riippuen tilojen lukumäärästä, joita tarvitaan lääkeaineen käyttäytymisen tarkasteluun, kuten yksitila-, kaksitila- ja monitilamallit. Yksinkertaisin näistä on yksitilamalli, joka riittää useimpien lääkeaineiden tarkasteluun. Yksitilamallissa elimistöä käsitellään yhtenä tilana, johon lääkeaine jakautuu välittömästi ja josta se eliminoituu metabolian tai erityksen kautta. Kaikki lääkeaineet eivät kuitenkaan jakaudu elimistön kaikkiin tiloihin ilman viivettä edes suonensisäisen kerta-annoksen jälkeen, vaan niiden ajatellaan ensin jakautuvan nopeasti verenkiertoon ja runsasverisiin kudoksiin kuten, maksaan ja munuaisiin, jonka jälkeen ne jakautuvat muualle elimistöön. Tällaista jakautumista voidaan tarkastella kaksitilamallin avulla.

Lääkeaineiden eliminaatio tapahtuu joko aineenvaihdunnan eli metabolian avulla tai

erittymällä. Metabolian seurauksena rasvaliukoiset lääkeaineet muutetaan vesiliukoisemmiksi herkemmin erittyviksi muodoiksi. Tärkein lääkeaineiden aineenvaihduntaan osallistuva elin on maksa, mutta joidenkin lääkeaineiden eliminaatiota esiintyy myös muissa elimissä, kuten suolistossa ja munuaisissa.

Yleensä lääkkeen eliminaatio noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa, eli poistuminen verenkierrosta on sitä suurempaa, mitä suurempi on lääkeaineen pitoisuus. Nolla-asteen kinetiikka kuvaa lääkeaineen eliminaatiota lääkepitoisuuden saavutettua täyden kyllästeisyysasteen, eli lääkkeen eliminoitumisnopeus ei kasva lääkeaineen pitoisuuden kasvaessa.

Puhdistuma eli clearance(Cl) kuvaa aikayksikössä lääkeaineesta kokonaan puhdistuvaa veritilavuutta. Sen yksikkö on tilavuus/aika, eli yleensä ml/min tai l/h. Lääkkeen kokonaispuhdistuma Cl_{tot} on eri lääkeainetta erittävien ja eliminoivien elinten puhdistumien summa. Eliminaatiovakio k_e kuvaa lääkeaineen poistumisnopeutta verenkierrosta. Kokonaispuhdistuma voidaan vakaassa tilanteessa laskea eliminaatiovakion ja jakaantumistilavuuden avulla seuraavasta kaavasta:

$$Cl_{tot} = k_e \times V_d$$

Lääkkeen puoliintumisaika $t_{1/2}$ tarkoittaa aikaa, jossa lääkeaineen pitoisuus elimistössä puolittuu. Se voidaan laskea eliminaatiovakion tai jakaantumistilavuuden ja kokonaispuhdistuman avulla seuraavista kaavoista:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{\ln 2 \times V_d}{Cl_{tot}}$$

Tärkein lääkeaineiden eritysureitti on munuaisten kautta tapahtuva eritysvirtsaan. Munuaisissa vapaa lääkeaine erittyy glomeruluksista suodattamalla eli filtoitumalla ja proksimaalisissa tubuluksissa tapahtuvan erityksen kautta eli sekreetiolla. Useimmat lääkeaineet imeytyvät kuitenkin virtsasta osittain takaisin verenkiertoon distaalisissa tubuluksissa. Lisäksi lääkeaineita voi erittyä esimerkiksi keuhkojen kautta uloshengitysilmaan ja imettävillä äideillä

rintamaitoon. Osa lääkeaineista erittyy sappien konjugaatteina, jotka saattavat edelleen metaboloitua suolen entsyymien vaikutuksesta. Vapaa lääkeaine voi konjugaattien hajoamisen seurauksena tällön imeytyä uudelleen verenkiertoon. Ilmiötä kutsutaan myös enterohepaattiseksi kierroksi.

Dexmedetomidinin farmakologiset ominaisuudet

Dexmedetomidini on kemialliselta nimeltään 1H-imidatsoli, 4-[1-(2,3-dimetyylifenyyl)-etyyli]-, (S)-, hydrokloridi tai (+)-4-[(S)- α ,2,3-trimetyylibentsyyli]-imidatsoli-hydrokloridi, joka vastaa molekyylikaavaa $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCL$. Dexmedetomidini on erittäin selektiivinen α_2 -reseptorin agonisti, jonka α_2/α_1 -suhde on noin 1600/1. Se ei ole selektiivinen millekään α_2 -reseptorin alatyypille. (European Medicines Agency: Dexdor Public Assessment Report 2011).

Ihmisen α_2 -reseptorista on kloonattu kolmea eri alatyyppeä jotka ovat α_{2A} (α_2 -C10), α_{2B} (α_2 -C2) ja α_{2C} (α_2 -C4). Useimmat tunnetut α_2 -reseptorin agonistit sitoutuvat näihin kolmeen reseptoriin yhtä suurella affiniteetilla. Selkein toiminnallinen ero näiden alatyyppeiden välillä perustuu niiden paikantumiseen soluissa ja kudoksissa. α_2 -adrenoseptorit kuuluvat laajaan G-proteiinikytkentäisten solukalvoseptorien perheeseen. G-proteiinit yhdistävät solukalvoseptorit solunsisäisiin vaikutusmekanismeihin, vahvistavat signaalia ja muuntavat ulkoisen kemiallisen ärsykkeen solunsisäiseksi vasteeksi. Useiden solunsisäisten toimintojen säätelijä cAMP:in eli syklisen adenosiinimonofosfaatin muodostumisen väheneminen on tärkeä α_2 -adrenoseptorien aktivaation vaikutus. Vähentynyt solunsisäinen cAMP-aktiivisuus ei kuitenkaan yksin tai lainkaan selitä useita α_2 -reseptorien aktivaation fysiologisia vaikutuksia, ja ne pystytään osoittamaan myös soluissa, joissa keinotekoisesti ylläpidetään korkeaa cAMP- pitoisuutta. (Aantaa, Marjamäki ja Scheinin 1995).

2.3 Dexmedetomidinin ekstravaskulaarinen annostelu

Suonensisäinen annostelu on ainoa virallisesti hyväksytty dexmedetomidinin annostelureitti. Tutkimuksissa suun limakalvolle annostelussa huippupitoisuus saavutetaan noin 1,5 tunnissa ja hyötyosuus on noin 82 % (Iirola 2012). Suun kautta annosteltuna dexmedetomidinin huippupitoisuus 0.11 ng/ml saavutetaan noin 2,2 tunnissa noin 0,6 tunnin viiveen jälkeen. Suun kautta annostelussa saavutettu hyötyosuus on vain noin 15.6%. (Anttila et al 2003). Lihaksensisäisen annostelun jälkeen huippupitoisuus 0.3 ng/ml saavutetaan 15 minuutissa ja

hyötyosuus on ollut 81 %. (Uusalo 2018). Nenän kautta annostelussa huippupitoisuus saavutetaan noin 38 minuutissa ja hyötyosuus on noin 65%. Nenän kautta annostelussa vaikutus on samankaltainen kuin suonensisäisessä annostelussa mutta vaikutus saavutetaan hitaammin. (T. Iirola, S. Vilo et al 2011).

2.4 Dexmedetomidinin farmakokinetiikka

Suonensisäinen annostelu on ainoa virallisesti hyväksytty dexmedetomidinin annostelureitti. Tutkimuksissa lihaksensisäisessä annostelussa huippupitoisuus on saavutettu 12–100 minuutissa ja absoluuttinen hyötyosuus on ollut 73–104 %, suun limakalvolta vastaavat arvot 1,5 tuntia ja 82 % ja suun kautta annosteltuna 2,2 tuntia ja 16 %. (Iirola 2012).

Dexmedetomidini on voimakkaasti proteiineihin sitoutuva lääke, ja plasmassa noin 94 % lääkeaineesta onkin sitoutuneena albumiiniin tai α_1 -glykoproteiiniin. Sen jakaantumisen puoliintumisajaksi on havaittu 6 minuuttia ja eliminaation puoliintumisajaksi 2,1–3,1 tuntia terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla. Eläinkokeissa dexmedetomidini on läpäissyt veri-aivoesteen ja istukan. (M.A.S. Weerink et al 2017).

Dexmedetomidinin jakautumistilavuus on noin 100–170 l ja puhdistuma 40–50l/h. Se metaboloituu maksassa konjugaation, metylaation ja oksidaation kautta. Oksidisoitujen metaboliittien muodostumiseen vaikuttaa useat sytokromi P450-entsyymit, etenkin CYP2A6 ja lisäksi CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1. Suonensisäisen annostelun jälkeen noin 95 % aineesta erittyy virtsaan ja 4 % ulosteeseen. Pääasialliset dexmedetomidinin virtsaan erittyvät metaboliitit ovat sen N-glukuronidi ja 3-hydroksyyli-N-metyyli-dexmedetomidinin glukuronidi. Alle 1 % lääkeaineesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Aikuisilla ei ole havaittu eroa farmakokinetiikassa sukupuolten välillä. Munuaisten vajaatoiminnassa farmakokinetiikan ei ole havaittu muuttuvan merkittävästi, mutta sedatiivinen vaikutus saattaa pidentyä, joka mahdollisesti johtuu vähentyneestä proteiineihin sitoutumisesta. Dexmedetomidinin puhdistuma hidastuu maksan vajaatoiminnassa riippuen sen vaikeusasteesta, ollen lievässä 74 %, keskivaikeassa 64 % ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa 53 % terveiden verrokkien puhdistumasta. (Iirola 2012).

Alle 11-vuotiailla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vaihtelua eri-ikäisten lasten farmakokinetiikassa. Kokonaispuhdistuma oli eri-ikäisillä lapsilla samankaltainen, mutta jakautumistilavuus ja eliminaation puoliintumisaika olivat alle 2-vuotiailla suuremmat kuin

vanhemmilla lapsilla. Tämän johdosta nuoremmat lapset tarvitsevat yleensä suuremman aloitusannoksen dexmedetomidiinia saavuttaakseen vastaavan plasmapitoisuuden kuin vanhemmat lapset ja aikuiset, mutta ylläpitoannokset ovat yleensä vastaavia. (Vilo et al 2008). Nenään annosteltuna farmakokinetiikka näyttää varsin samankaltaiselta (Taulukko 1).

Taulukko 1. Nenän kautta annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa eri ikäisillä lapsilla.

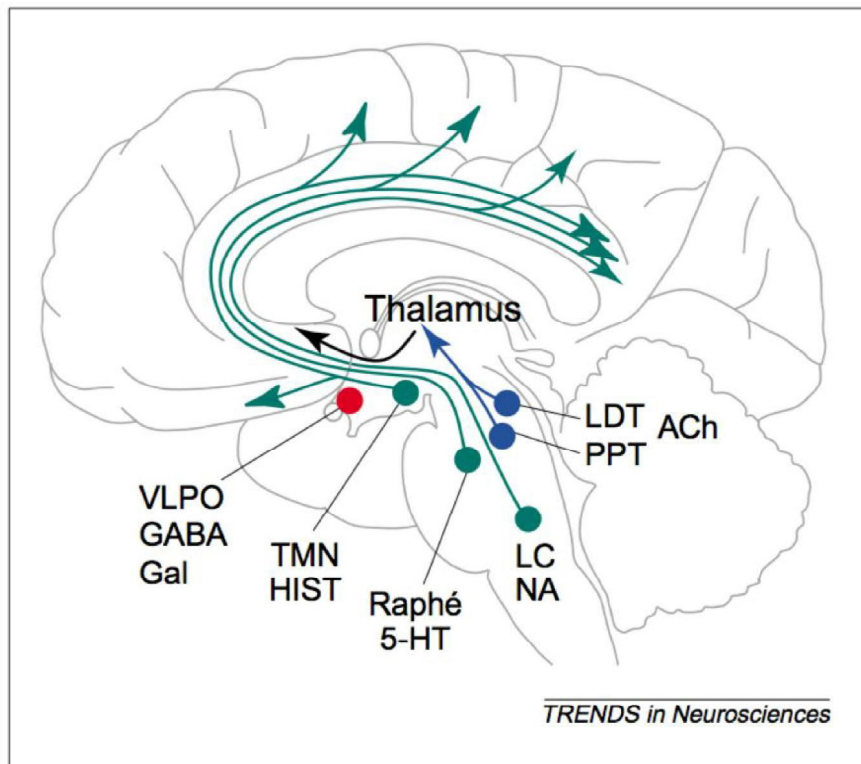
	1-12 kk	1-2 v	2-6 v	6-11 v
n	2	8	35	20
Ikä (v)	0,58 (0,42-0,75)	1,61 (1,08-2,00)	4,34 (2,67-5,67)	7,63 (6,25-10,67)
Paino (kg)	9,2 (8,8-9,6)	11,3 (9,9-13,4)	18,1 (11,9-23,9)	26,9 (18,6-40,0)
BMI	17,8 (15,6-20,1)	17,1 (14,0-23,1)	15,9 (13,2-20,3)	16,6 (13,8-23,4)
Sukupuoli (M/F)	1/1	2/6	14/11	11/9
D (ug/kg)	2,72 (2,62-2,82)	2,71 (1,97-3,03)	2,87 (1,79-3,68)	2,78 (1,78-3,20)
T _{max} (min)	21,5 (5-38)	34 (19-45)	40 (10-156)	45 (10-156)

BMI, painoindeksi; D, annos; T_{max} aika huippupitoisuuteen

2.5 Dexmedetomidiinin vaikutukset

Dexmedetomidiinin pääasiallinen vaikutus on sedatoiva ja se indusoi unta vähentämällä noradrenergista vaikutusta locus coeruleuksen neuroneissa ja aktivoimalla NREM-unta edistävien ratojen toimintaa (Kuva 1). Dexmedetomidiinin aiheuttama uni muistuttaa läheisesti fysiologista vaiheen 2 unta. Dexmedetomidiinia saavat potilaat ovat olleet helposti herätettävissä osallistuakseen testeihin ja yhteistyöhön toimenpiteiden yhteydessä. Dexmedetomidiinilla on havaittu analgeettista vaikutusta terveillä tutkimushenkilöillä ja opioidien tarvetta vähentävä vaikutus teho-hoitopotilailla. Dexmedetomidiinilla on myös sympatolyttistä aktiivisuutta ja tilastollisesti merkitseviä plasman noradrenaliinin ja/tai adrenaliinin pitoisuuksien alenemista on havaittu dexmedetomidiinia saavilla tutkimushenkilöillä.

Deksmedetomidiinilla on bifaasinen vaikutus verenpaineeseen, jossa matalilla pitoisuuksilla on havaittu verenpaineen madaltumista ja korkeilla pitoisuuksilla verenpaineen nousua. Dexmedetomidiinilla on myös sykettä alentava vaikutus joka on riippuvainen sen pitoisuudesta. Sen ei ole havaittu aiheuttavan hypertensiota tai takykardiaa lääkkeenannon lopettamisen jälkeen. Dexmedetomidiinin ei ole havaittu aiheuttavan kliinisesti merkittävää hengitysvajausta käytön yhteydessä. (Keating 2015).



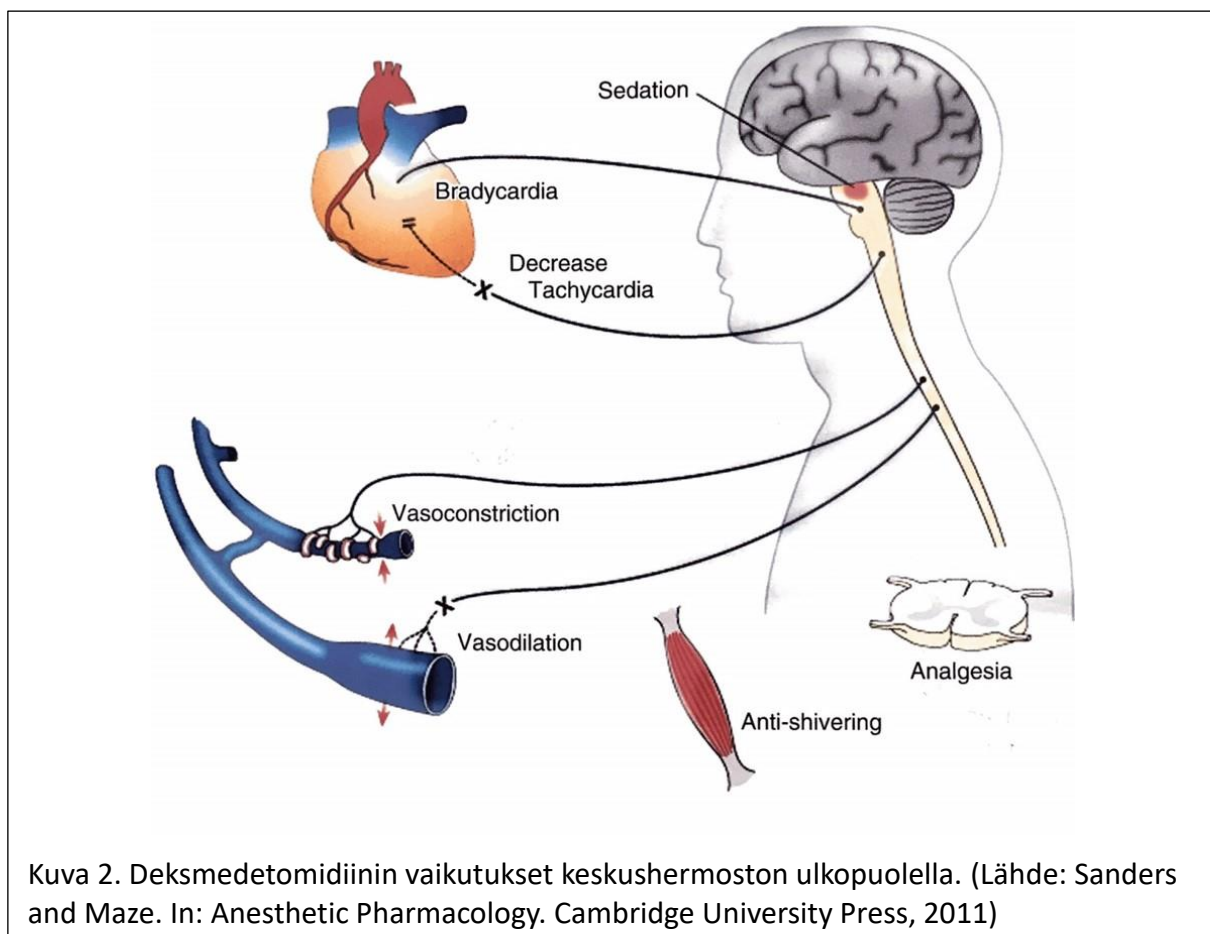
Kuva 1. Univalve-rytmiin osallistuvat keskushermoston syvien osien tumakkeet. Deksmetomidiini estää locus coeruleuksen (LC) toimintaa, jonka seurauksena GABA-erginen neuronitoiminta lisääntyy ventrolateraalissa preoptisessa tumakkeessa (VLPO). Tällöin vireillölokeskusten (esim tuberomamillaarinen tumake, TMN ja Raphen tumake), tuottaman histamiinin erityis vähenee. Lopputuloksena on vireillöloa ylläpitävän vaikutuksen väheneminen aivokuorella ja NREM-unta muistuttava sedaatio. (Lähde: Saper et al. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci. 24:726-31, 2001.)

Dexmedetomidiini vähentää insuliinin eritystä ja nostaa veren sokeripitoisuutta. Sillä on myös yleis- ja spinaalianestesian jälkeistä värinää ehkäisevä vaikutus. Lisäksi dexmedetomidiinin on todettu madaltavan silmänpainetta. (Irola 2012). Dexmedetomidiini vähentää lapsipotilailla toimenpiteen jälkeistä kiihtyneisyyttä (Mahmoud ja Mason 2015).

Dexmedetomidiinin haittavaikutuksia ovat pääasiassa hemodynamiikan muutokset, joita ovat kohonnut verenpaine, hidassykkeisyys ja alhainen verenpaine. Perinteisiin sedatiiveihin verrattuna dexmedetomidiini lyhentää tehohoitopotilaiden mekaanisen ventilaation kestoa 22 % ja tehohoitojakson pituutta 14 % mutta ei aiheuta eroja kuolleisuudessa. Dexmedetomidiini myös vähentää mekaanisesti ventiloiduilla potilailla deliriumin esiintymistä loratsepaami-infuusioon ja propofoliin verrattuna. (M.A.S Weerink et al 2017).

2.6 Dexmedetomidiniin verenkiertovaikutukset

Dexmedetomidini tuottaa bifaasisen hemodynaamisen vasteen, jossa matalilla plasmakonsentraatioilla esiintyy hypotensiota ja korkeilla plasmakonsentraatioilla hypertensiota (Kuva 2). Bolusannostelu tuottaa lisääntyneen verisuonten vastuksen, jonka ajatellaan johtuvan α_2 -reseptorien aktivaatiosta verisuonten sileälihassoluissa. Tästä seuraa verisuonten supistuminen ja verenpaineen kohoaminen. Tähän liittyy sykkeen nopea hidastuminen, joka oletetusti aiheutuu barorefleksistä. Dexmedetomidiniin plasmapitoisuuden laskiessa verisuonten supistuminen vähenee, sillä dexmedetomidini aktivoi myös verisuonten endoteelisolujen α_2 -reseptoreja, mikä aiheuttaa vasodilataatiota. Lisäksi presynaptiset α_2 -reseptorit inhiboivat sympaattisten katekoliamiinien eritystä, mikä alentaa verenpainetta vagaalisen aktiivisuuden lisääntymisen kautta. Noin 60–80 % annosriippuvainen väheneminen plasman katekoliamiineissa on havaittu useissa tutkimuksissa. Keskimääräinen valtimoverenpaineen lasku perustasoon verrattuna on noin 13–27 %. Infuusioannostelussa korkeammilla ylläpitoannoksilla havaitaan verenpaineen kohoamista, kuten kerta-annoksen aiheuttaman korkean huippupitoisuuden aikana. Verenpainetta kohottavat vaikutukset ylittävät verenpainetta laskevat vaikutuksen noin 1.9–3.2 ng/mL pitoisuuksilla.



Kuva 2. Deksmetomidiniin vaikutukset keskushermoston ulkopuolella. (Lähde: Sanders and Maze. In: Anesthetic Pharmacology. Cambridge University Press, 2011)

Transesofageaalissa sydämen ultraäänitutkimuksessa ei ole havaittu heikkenemistä systolisessa tai diastolisessa funktiossa dexmedetomidinia ja remifentanylä saavilla potilailla. Sydämen minuuttitulavuuden on todettu pienenevän sykkeen hidastuessa. Iskutilavuudessa ei kuitenkaan havaittu vähenemistä ennen kuin dexmedetomidinin plasmapitoisuudet ylittivät 5.1 ng/mL. Korkeilla plasmapitoisuuksilla dexmedetomidinilla tiedetään lisäksi olevan merkittävä pulmonaalista veren vastusta lisäävä vaikutus. (MAS Weerink et al 2017).

Terveillä tutkittavilla dexmedetomidini on matalilla pitoisuuksilla vähentänyt sydämen perfuusiota noin 27 % perustasosta ja samanaikaisesti vähentänyt sydänlihaskudoksen hapentarvetta noin 23 % sykepainetulosta arvioituna. Dexmedetomidinipitoisuuden nostaminen ei edelleen lisännyt sydänlihaskudoksen hapentarvetta tai vaikuttanut sykepainetuloon. Dexmedetomidinin ei havaittu aiheuttavan sydänlihasiskemiaa EKG:lla ja transtorakaalisella ultraäänellä tarkasteltuna (Snapir et al 2006). Dexmedetomidinin on havaittu vähentävän aivojen verenkiertoa noin 33 % (Prielipp et al 2002).

Päätelmät

Dexmedetomidiniin vaikutus alkaa verraten hitaasti ja sillä on melko lyhyt puoliintumisaika. Se aiheuttaa fysiologista unta muistuttavan sedaation, josta potilaat ovat helposti heräteltävissä aiheuttamatta hengitysvajasta. Dexmedetomidiniin hyötyosuus suun kautta annosteltuna jää varsin vaatimattomaksi, mutta se imeytyy hyvin sekä nasaalisesti että subkutaanisesti annosteltuna. Näiden ominaisuuksiensa johdosta se voi olla käyttökelpoinen sedatiivina ja esilääkkeenä myös lapsipotilailla sekä palliatiivisilla potilailla, joilla suonensisäinen annostelu ei aina ole käytännöllinen vaihtoehto. Dexmedetomidiniin farmakokinetiikka lapsilla on kuitenkin edelleen heikosti kuvailtu ja lisätutkimukset sen osalta ovat tarpeen.

Lähteet:

Aantaa, R., Marjamäki, A., & Scheinin, M. (1995). Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Annals of Medicine*, 27(4), 439–49.

Bylund, D. B. (1988). Sub types of α 2-adrenoceptors: Pharmacological and molecular biological evidence converg. *Trends in Pharmacological Sciences*, 9(10), 356–361. [http://doi.org/10.1016/0165-6147\(88\)90254-4](http://doi.org/10.1016/0165-6147(88)90254-4)

Curry SH, Whelpton R. *Introduction to Drug Disposition and Pharmacokinetics*. Chichester, West Sussex: Wiley; 2017

DiPiro, J. T., & Pharmacists, A. S. of H.-S. (2010). *Concepts in Clinical Pharmacokinetics*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved from https://books.google.fi/books?id=vMI_cPtEqdQC

European Medicines Agency: Dexdor Public Assessment Report 2011. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dexdor-epar-public-assessment-report_en.pdf

Finkel, Richard, Michelle Alexia Clark, and Luigi X Cubeddu. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Hall, J. E., Uhrich, T. D., Ebert, T. J., & Barney, J. A. (2000). Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions, 699–705.

Iirola, T. (2012). OBSERVATIONS ON THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DEXMEDETOMIDINE Clinical Studies on Healthy Volunteers and Intensive Care Patients.

Iirola, Timo & Vilo, Sanna & Manner, Tuula & Aantaa, Riku & Lahtinen, Maria & Scheinin, Mika & Olkkola, Klaus. (2011). Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *European journal of clinical pharmacology*. 67. 825-31. 10.1007/s00228-011-1002-y.

Keating, G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, 75(10), 1119–1130. <http://doi.org/10.1007/s40265-015-0419-5>

Koulu, M., Mervaala, E. *Farmakologia ja toksikologia*. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio. 2013.

- Kurkela K. Dexmedetomidinin synty – ideasta molekyyliksi. *Finnanest* 2012; 45: 34-6.
- Mahmoud, M., & Mason, K. P. (2015). Dexmedetomidine : review , update , and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations, 171–182. <https://doi.org/10.1093/bja/aev226>
- Sanders, R., & Maze, M. (2013). Alpha2-agonists and other sedatives and amnestics. In A. Evers, M. Maze, & E. Kharasch (Eds.), *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice* (pp. 478-492). Cambridge: Cambridge University Press.
doi:10.1017/CBO9780511781933.031
- Saper et al. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 24:726-31, 2001.
- Snapir Ph.D. ,Amir, M. D., Posti Jussi, B. M., Kentala Ph.D. ,Erkki, M. D., Koskenvuo Ph.D. ,Juha, M. D., Sundell Ph.D. ,Jan, M. D., Tuunanen Helena, M. D., ... Scheinin Ph.D. ,Mika, M. D. (2006). Effects of Low and High Plasma Concentrations of Dexmedetomidine on Myocardial Perfusion and Cardiac Function in Healthy Male Subjects. *Anesthesiology*, 105(5), 902–910. Retrieved from <http://dx.doi.org/>
- Uusalo, P. (2018). Subcutaneously administered dexmedetomidine is efficiently absorbed and is associated with attenuated cardiovascular effects in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 74:1047–1054.
- Vilo, S., Rautiainen, P., Kaisti, K., Aantaa, R., Scheinin, M., Manner, T., & Olkkola, K. T. (2008). Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *British Journal of Anaesthesia*, 100(5), 697–700. <https://doi.org/10.1093/bja/aen070>
- Weerink, M. A. S., Struys, M. M. R. F., Hannivoort, L. N., Barends, C. R. M., Absalom, A. R., & Colin, P. (2017). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(8), 893–913.
<http://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>
- Wunsch H. Weighing the costs and benefits of a sedative. *JAMA.* 2012;307(11):1195-7.