

Ella Rinne

INTRANASAALISEN DEKSMEDETOMIDIININ FARMAKOKINETIIKKA  
YLEISANESTESIAN AIKANA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2025

Ella Rinne

INTRANASAALISEN DEKSMEDETOMIDIININ FARMAKOKINETIIKKA  
YLEISANESTESIAN AIKANA

Anestesiologian ja tehohoidon kliininen laitos

Syyslukukausi 2025

Vastuuhenkilöt: Panu Uusalo, Suvi-Maria Tiainen

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

Tämä syventävä työ koostuu kahdesta osasta: kirjallisuuskatsauksesta, joka käsittelee deksmedetomidiinia ja sen intranasaalista käyttöä, sekä tutkimusryhmämme tekemän tutkimuksen esittelystä.

Intranasaalisen deksmedetomidiinin käyttö on yleistymässä, mutta sen farmakokinetiikasta on vielä vain vähän tietoa. Tehdyssä tutkimuksessa tarkasteltiin makuuasennossa intranasaalisesti annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa elektiiviseen polven tai lonkan tekonivelleikkaukseen tulevilla potilailla.

Tutkimukseen osallistui 28 aikuista, jotka kaikki saivat 100µg deksmedetomidiinia (Dexdor® 100 µg/ml, Orion Pharma, Espoo, Suomi) intranasaalisesti annosteltuna. Potilaat olivat 35–80-vuotiaita, painoivat 50–100 kg ja olivat ASA-luokkaa (American Society of Anesthesiologists) 1, 2 tai 3. Deksmedetomidiinin annosteluun käytettiin 1 ml:an ruiskua ja atomisaattoria (Teleflex MAD Nasal) ja annostelu suoritettiin 5 minuutin kuluessa yleisanestesiainduktiosta. Anestesiaannosteluna oli laskimonsisäinen anestesia propofolilla ja remifentaniililla. Laskimoverinäytteitä otettiin yhteensä kuudessa aikapisteessä. Deksmedetomidiinin plasmapitoisuudet mitattiin Turun yliopiston biolääketieteen laitoksella käyttäen validoitua nestekromatografis-massaspektrometristä menetelmää.

Intranasaalisesti annostellun deksmedetomidiinin biologinen hyötösuus oli 80 %. Plasman deksmedetomidiinin huippupitoisuus saavutettiin keskimäärin 98 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta ja huippupitoisuuden mediaani oli 0,273 µg/l.

Tutkimuksen perusteella intranasaalinen deksmedetomidiini imeytyy nenän limakalvolta hyvin, mutta sekä imeytyy että eliminoituu hitaammin kuin potilailla, vertailtuna aikaisempiin tutkimuksiin, joissa potilaat ovat saaneet lääkettä hereillä ja puoli-istuvassa asennossa.

Tutkimuksesta hyväksyttiin kesäkuussa 2024 julkaisu kansainväliseen vertaisarvioituun anestesiologian alan lehteen: *Suvi-Maria Tiainen, Brian J Anderson, Ella Rinne, Alekski Tornio, Marica T Engström, Teijo I Saari, Panu Uusalo. Absorption pharmacokinetics and feasibility of intranasal dexmedetomidine in patients under general anaesthesia. Acta Anesthesiologica Scandinavica.*

Asiasanat: deksmedetomidiini, intranasaalinen, farmakokinetiikka, yleisanestesia

# INTRANASAALISEN DEKSMEDETOMIDIININ FARMAKOKINETIIKKA YLEISANESTESIAN AIKANA

## Sisällysluettelo

<b>JOHDANTO</b> .....	<b>5</b>
<b>DEKSMEDETOMIDIINI</b> .....	<b>5</b>
VAIKUTUSMEKANISMI .....	5
KÄYTTÖTARKOITUKSET .....	6
HAITTAVAIKUTUKSET .....	6
FARMAKOKINETIIKKA .....	6
<i>Imeytyminen ja jakautuminen</i> .....	6
<i>Metabolia ja erittyminen</i> .....	7
YHTEISVAIKUTUKSET .....	7
FARMAKODYNAMIIKKA.....	8
INTRANASAALINEN KÄYTTÖ .....	8
<b>OMA TUTKIMUS</b> .....	<b>9</b>
TUTKIMUKSEN TARKOITUS .....	9
AINEISTO JA MENETELMÄT .....	9
TULOKSET.....	10
POHDINTA.....	10
<b>LÄHTEET</b> .....	<b>12</b>

## Johdanto

Deksmedetomidiini on alfa-2-adrenoseptoriagonisti, jonka pääasiallinen käyttötarkoitus on tehohoito- ja toimenpidepotilaiden sedaatio (Keating 2015). Deksmedetomidiinilla on kuitenkin sedaation lisäksi useita muita kiinnostavia vaikutuksia, kuten leikkauksen jälkeisen deliriumin väheneminen (Su et al. 2016). Lisäksi deksmedetomidiinin on osoitettu vähentävän leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua sekä vaikuttavan analgeettisesti ja täten vähentävän leikkauksen jälkeistä opioiditarvetta (Grape et al. 2019).

Deksmedetomidiinin virallisia annostelureittejä ovat laskimonsisäinen sekä sublinguaalinen annostelu. Lääkettä käytetään myös intranasaalisesti, mutta se luokitellaan off-label-käytöksi. Intranasaalisesta käytöstä ja sen tehosta, turvallisuudesta ja hyödyistä on kuitenkin useita tutkimuksia (Iirola, Vilo, et al., 2011; Tervonen et al., 2020). Suurimmat hyödyt intranasaalisella deksmedetomidiinilla ovat non-invasiivinen ja helppo annostelu sekä nopeaan laskimonsisäiseen annosteluun verrattuna stabiilimpi hemodynaamikka (Li et al., 2018).

Syventävissä opinnoissani keskityttiin intranasaalisen deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan aikuisilla, nukutetuilla potilailla. Tarkoituksena oli määrittää plasmapitoisuuksia useammassa aikapisteessä ja tarkastella mm. asennon ja yleisanestesian vaikutuksia tuloksiin. Samalla tarkastelimme myös intranasaalisen deksmedetomidiinin vaikutuksia potilaiden hemodynaamikkaan.

## Deksmedetomidiini

### Vaikutusmekanismi

Alfa-2-adrenoseptorit kuuluvat G-proteiinireseptoriperheeseen, johon em. lisäksi kuuluvat esimerkiksi hormonireseptorit sekä hajua- ja näköreseptorit. Adrenergisten reseptorien tehtävä on välittää katekoliamiinien, adrenaliinin ja noradrenaliinin, vaikutuksia elimistössä. (Uusalo ja Saari 2018; Uusalo ja Saari 2020). Alfa-2-adrenoseptoreita sijaitsee presynaptisesti, postsynaptisesti sekä elimistössä keskushermoston ulkopuolella. Presynaptisesti sijaitsevien reseptorien aktivoituessa seuraa negatiivinen palautevaikutus, jolloin noradrenaliinin erityis synapsirakoon vähenee. Täten presynaptiset alfa-2-adrenoseptoriagonistit toimivat inhibitorisesti. (Langer 1980)

Useat lääkeaineet sitoutuvat adrenergisiin reseptoreihin. Deksmedetomidiini sekä kemiallisesti samankaltainen aine, klonidiini, ovat molemmat selektiivisiä alfa-2-adrenoseptoriagonisteja. Deksmedetomidiinilla on kuitenkin jopa kahdeksan kertaa suurempi affiniteetti reseptoreihin verrattuna klonidiiniin, mikä antaa sille suuremman tehon sedaatiossa ja kivunlievityksessä (Afonso ja Reis, 2012). Deksmedetomidiini vaikuttaa aivorungon alueella sijaitsevassa sinitumakkeessa (lat. Locus Coeruleus), jolla on merkittävä rooli fysiologisen valvetilan sekä kivun aistimisen säätelyssä (Khan, Ferguson ja Jones, 1999). Deksmedetomidiinin sedatiivinen ja analgeettinen vaikutus on seurausta sinitumakkeen alfa-2-adrenoseptoreiden hyperpolarisaatiosta, joka estää hermovälittäjäaineiden, kuten noradrenaliinin ja asetyylikoliinin, vapautumista (Maze, Scarfini ja Cavaliere, 2001). Seurauksena on nREM-unen kaltainen tila, josta potilas on helposti herätettävissä tarpeen vaatiessa (Huupponen et al. 2008).

## Käyttötarkoitukset

Deksmedetomidiniin viralliset käyttöaiheet ovat sedaatio aikuisilla tehohoitopotilailla, sekä intuboitamattomilla aikuispotilailla sedaatiota vaativissa diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä (Pharmaca Fennica. DEXDOR infuusiokonsentraatti, liuosta varten 100 mikrog/ml. 2022.) Yhdysvalloissa käyttöön on hyväksytty myös sublinguaalisesti käytettävä deksmedetomidinivalmiste, jonka käyttöaiheena on akuutin agitaation hoito. Sublinguaalista annostelumuotoa ei ole vielä hyväksytty Euroopassa.

## Haittavaikutukset

Deksmedetomidiniin haittavaikutukset ovat vähäisiä ja liittyvät pääasiassa hemodynamiikan muutoksiin. Kliinisesti merkittävimmät hemodynaamiset vaikutukset ovat hypotensio ja bradykardia, jotka ovat seurausta deksmedetomidiniin sympatolyttisestä vaikutuksesta, mikä puolestaan johtuu vähentyneestä katekoliamiinien määrästä. Suuria annoksia saavilla potilailla tavataan ohimenevää hypertensiota, jonka ajatellaan olevan seurausta perifeeristen alfa-2b-reseptorien kautta välittyvästä vasonkonstriktiosta. (Bloor et al. 1992) Tämä voidaan kuitenkin välttää antamalla lääkettä pienempinä kerta-annoksina tai hitaana infuusiona (Hall ym. 2000). Deksmedetomidiniin aiheuttama lievä bradykardia ei useimmiten vaadi hoitoa, mutta mikäli potilaalla on rakenteellinen sydänsairaus tai johtumishäiriö, tai hänen tilansa vaatii korkeaa sympatikotoniaa verenkierron takaamiseksi (esim. sepsis tai vuotosokki), on deksmedetomidiniin käyttöä harkittava tarkemmin (Mason ja Lönnqvist, 2015).

## Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka tarkoittaa farmakologian eli lääkeopin sitä osaa, joka tutkii lääkeaineiden imeytymistä, jakautumista elimistöön sekä eliminaatiota, joka sisältää metabolian eli aineenvaihdunnan ja erittymisen.

Imeytymistä voidaan tarkastella ainakin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja sen saavuttamiseen kuluneen ajan ( $T_{max}$ ) avulla. Lääkeaineen biologisella hyötyosuudella tarkoitetaan suun kautta ja laskimoon annettujen lääkemäärien suhdetta ja se kuvastaa sitä prosenttiosuutta, mitä alkuperäisestä annoksesta pääsee systeemiseen verenkiertoon. Eliminaatiota kuvaa havainnollistavasti puoliintumisaika ( $T_{1/2}$ ), joka kertoo lääkeaineen plasmapitoisuuden puoliintumiseen kuluvaan ajan. Eliminaationopeuteen vaikuttaa metabolinen tai renaalinen puhdistuma sekä näennäinen jakautumistilavuus. Kokonaispuhdistumalla tarkoitetaan sitä plasman tilavuutta, josta lääkeaine eliminoidaan aikayksikössä.

## Imeytyminen ja jakautuminen

Vaikka deksmedetomidiniin viralliset antoreitit ovat edelleen laskimonsisäinen ja sublinguaalinen, on sen todettu imeytyvän myös nenän ja suun limakalvoilta varsin hyvin; biologinen hyötyosuus on vaihdellut välillä 65-82 %. Intranasaalisesti annostellun

deksmedetomidiinin  $C_{max}$  on vaihdellut välillä 0.31-0.56 µg/l ja  $T_{max}$  on ollut keskimäärin 30 minuuttia. (Anttila et al. 2003; Iriola, Vilo, et al. 2011; Yoo et al. 2015)

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa on aiemmin kuvattu kaksitilamallin mukaisesti (Talke et al., 1997; Iriola et al., 2012). Sekä nopeana boluksena että pitkänä infuusiona annosteltuna deksmedetomidiinilla on havaittu nopea jakautumisvaihe, jonka keskimääräinen jakautumisen puoliintumisaika on 6 minuuttia (Gertler et al. 2001).

Deksmedetomidiini sitoutuu 94 %:sti seerumin kahteen proteiiniin: happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Eläinkokeissa deksmedetomidiinin on todettu läpäisevän veriaivoesteen ja istukan. (Weerink et al. 2017). Lääkeaineen näennäisellä jakautumistilavuudella tarkoitetaan tilavuutta, johon elimistössä oleva lääkeainemäärä olisi jakautunut, mikäli sen pitoisuus olisi kaikkialla elimistössä sama kuin plasmassa. Potilaan painon on todettu vaikuttavan deksmedetomidiinin jakautumistilavuuteen; terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa tämän todettiin olevan noin 1.31-2.46 l/kg (Dyck et al. 1993; De Wolf et al. 2001; Yoo et al. 2015).

### Metabolia ja erittyminen

Deksmedetomidiinin metabolia tapahtuu pääsääntöisesti maksassa tapahtuvan täydellisen biotransformaation kautta, johon sisältyy sekä suora N-glukuronidaatio että CYP2A6:n välittämä hydroksylaatio (Wang et al. 2019). Suora N-glukuronidaatio kattaa noin 34 % deksmedetomidiinin metaboliasta ja vain alle 1 % lääkeaineesta erittyy metaboloitumatta ollenkaan. (Weerink et al. 2017). Biotransformaatioissa syntyneet metaboliitit erittyvät n. 95 %:sti virtsaan ja 4 %:sti ulosteeseen (Gertler et al. 2001).

Laskimonsisäisesti annoksilla 0.2-1.4 µg/kg/h lääkeaine noudattaa ns. lineaarista farmakokinetiikkaa eli eliminaatio on suoraan verrannollinen pitoisuuteen (Keating, 2015). Eliminaation puoliintumisaika ( $T_{1/2}$ ) terveillä vapaaehtoisilla on tutkimusten mukaan 126-186 minuuttia (Anttila et al. 2003; Yoo et al. 2015) ja puhdistuma noin 0.6-0.7 l/min (Weerink et al. 2017). Tehohoitopotilailla tulokset olivat samaa luokkaa; puoliintumisajat vaihtelivat 132 ja 222 minuutin välillä ja puhdistumaksi laskettiin 0.53-0.80 l/min (Venn, Karol ja Grounds, 2002; Iriola et al. 2011; Zhang et al. 2015). Hypoalbuminemiapotilailla on tavattu sekä pidentynyttä (Iriola et al. 2011; Väliatalo et al. 2013) että lyhentynyttä (Zhang et al. 2015) puoliintumisaikaa, mutta puhdistuma pysyi lähes samana (Iriola et al. 2011; Zhang et al. 2015).

### Yhteisvaikutukset

Deksmedetomidiinilla on todettu vain vähän farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Samanaikaisen käytön CYP-entsyymejä inhiboivien epilepsialääkkeiden, kuten karbamatsepiinin ja fenytoiinin kanssa on todettu johtavan suurentuneeseen deksmedetomidiinin puhdistumaan (Flexman et al., 2014). Myös takrolimuusipitoisuuksien on todettu suurentuvan yhdessä deksmedetomidiinin kanssa (Stiehl et al., 2016).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu isofluraanin, propofolin, alfentaniilin ja midatsolaamin kanssa. Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia sen sijaan on todettu yhdessä anestesia-aineiden, sedatiivien, unilääkkeiden ja opioidien kanssa, joten samanaikaisesti näiden kanssa käytettynä deksmedetomidiinin annosta voi olla tarpeen pienentää. Lisäksi hypotension ja bradykardian voimistuminen yhdessä muiden näitä

aiheuttavien lääkeaineiden kanssa on otettava huomioon deksmedetomidiniä annostellessa. (Pharmaca Fennica. DEXDOR infuusiokonsentraatti, liuosta varten 100 mikrog/ml. 2022.)

## Farmakodynamiikka

Deksmedetomidiniin hemodynaamiset vaikutukset riippuvat lääkkeen pitoisuudesta plasmassa. Matalammilla pitoisuuksilla verenpaine laskee, kun taas korkeammilla pitoisuuksilla vaikutus on hypertensiivinen. Nopeasti annosteltu laskimonsisäinen bolus nostaa verenpainetta, kun verisuonten seinämien sileälihassolujen alfa-2-reseptorit aktivoituvat aiheuttaen perifeeristä vasokonstriktiota. Samalla sydämen syke laskee johtuen baroseptorirefleksistä, joka pyrkii pitämään verenpaineen tasaisena. Muutaman minuutin kuluttua deksmedetomidiniin plasmapitoisuus laskee ja vasokonstriktio lievenee, kun verisuonten endoteelisolujen alfa-2-reseptorit aktivoituvat ja aiheuttavat vasodilataatiota. Samalla presynaptisissa alfa-2-reseptoreissa deksmedetomidini toimii inhibitorisesti estäen katekoliamiinien vapautumista. Näiden kahden mekanismin yhteisvaikutuksena on keskivaltimopaineen (MAP = mean arterial pressure) lasku keskimäärin 13-27% lähtötilanteesta. (Bloor et al. 1992; Ebert et al. 2000) Vertaillen remifentaniilia ja deksmedetomidiniä terveillä vapaaehtoisilla, jälkimmäisellä lääkeaineella ei todettu vaikutusta hengitykseen tavoiteannoksella ad. 2.4 ng/ml (Hsu et al. 2004).

Laskimonsisäisen deksmedetomidiniin perioperatiivisen käytön on todettu vähentävän myös tarvetta opioideille (Unlugenc et al. 2005; Peng et al. 2015; Song et al. 2016). Vastaava vaikutus todetaan myös intranasaalisella deksmedetomidinilla (Uusalo et al. 2019; Seppänen et al. 2021).

Sydänanestesiassa deksmedetomidiniin on todettu olevan hyödyllinen apuaine, mm. lyhentämällä aikaa potilaiden ekstubaatioon sekä tehohoitojaksojen pituutta (Ickeringill et al. 2004). Lääkeaineella saavutetaan myös riittävän tehokas ja turvallinen analgeettinen ja sedatiivinen vaikutus potilaan yhteistyötä ja kommunikaatiota vaativissa toimenpiteissä, kuten neurokirurgiassa (Frost ja Booij, 2007; Rozet 2008). Sedaation lisäksi deksmedetomidiniin on havaittu selvästi vähentävän sekä postoperatiivista että tehohoitojakson jälkeistä deliriumia (Su et al. 2016; Skrobik et al. 2018)

Lapsilla deksmedetomidiniin käyttöä sedaatioon on tutkittu useaan otteeseen ja sen on todettu olevan hyvä vaihtoehto sen vähäisten hemodynamiikkaan ja hengitykseen vaikuttavien ominaisuuksiensa vuoksi (Walker et al. 2006; Shukry ja Kennedy, 2007; Tobias, 2007). Lasten kuvantamistutkimuksissa sedaatio erityisesti intranasaalisen deksmedetomidiniin avulla on todetusti hyvin siedettyä ja vaikutus tutkimustulokseen on vain minimaalista (Karlsson et al. 2023).

## Intranasaalinen käyttö

Tällä hetkellä deksmedetomidiniä voi virallisesti annostella laskimonsisäisesti, sekä kielen alle eli sublinguaalisesti (ei vielä hyväksytty Euroopassa). Nenän limakalvolle eli intranasaalinen annostelu luokitellaan vielä off-label-käytöksi, vaikka tutkimuksissa sen on todettu olevan turvallista ja tehokasta (Li et al. 2018; Tervonen et al. 2020).

Intranasaalinen deksmedetomidiini on helppo ja potilaan näkökulmasta mukavampi annostelutapa verrattuna laskimonsisäiseen annosteluun. Lääke annostellaan laimentamattomana injektioruiskun päähän asetettavan sumuttimen avulla eikä se maistu, haise tai kirvele. Lisäksi nenän limakalvolle annostelu on kivuttomampaa eikä siihen liity samanlaista infektoriskiä kuin laskimonsisäiseen annosteluun.

Intranasaalisesti annosteltuna lääkeaine imeytyy nenän runsaan verisuonituksen kautta suoraan verenkiertoon ja täten ohittaa maksan ensikierron metabolian. On esitetty teoria että nenän kautta annostellut lääkeaineet päätyisivät nopeammin keskushermostoon haju- ja kolmoishermon välityksellä (ns. nose-to-brain-reitti), vaikkakin tarkkaa mekanismia ei vielä tunneta (Z. Wang et al., 2019). Sublinguaalisesti annosteltuna deksmedetomidiinin on todettu vaikuttavan nopeammin kuin intranasaalisesti annosteltuna (Shaaf et al. 2022).

Laskimonsisäisesti nopeasti annosteltuna deksmedetomidiinin vaikutus verenpaineeseen on kaksivaiheinen (Talke and Anderson, 2018) ja täten hemodynamiikan vaihtelu suurempaa, kuin hitaammin vaikuttavalla intranasaalisella muodolla.

## Oma tutkimus

### Tutkimuksen tarkoitus

Intranasaalisen deksmedetomidiinin käyttö on yleistymässä kovaa vauhtia, mutta sen farmakokinetiikasta on vielä vain vähän tietoa. Aikaisemmin sitä on tutkittu lähinnä lapsipotilailla (Miller et al. 2018; Wang et al. 2019; Uusalo et al., 2020). Muutamassa tutkimuksessa intranasaalisen deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu myös aikuisilla (Irola, Vilo, et al. 2011; Yoo et al. 2015; Li et al. 2018; Kuang et al. 2022; Wu et al. 2022), mutta näissä tutkimuksissa potilaat ovat olleet lääkkeen annostelun aikana hereillä ja pysty- tai puoli-istuvassa asennossa.

Tutkimuksemme tavoitteena on tarkastella intranasaalisesti annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa nukutetuilla aikuispotilailla, kun lääkkeen annostelu tapahtuu makuuasennossa.

### Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen aineisto kerättiin Salon sairaalassa marras-joulukuussa 2021. Tutkimukseen rekrytoitiin yhteensä 32 potilasta, mutta kaksi heistä jouduttiin jättämään tutkimuksen ulkopuolelle hemolysoituneiden verinäytteiden vuoksi ja kaksi riittämättömän verinäytteenoton vuoksi. Yhteensä 168 plasmanäytettä kerättiin 28 potilaalta. Potilaat olivat 35–80-vuotiaita, heidän ASA-luokkansa (American Society of Anesthesiologists) oli 1-3 ja he painoivat 50-100 kg. Kahdelletoista potilaista oli suunniteltuna lonkan kokotekonivel ja kuudelletoista polven kokotekonivel.

Deksmedetomidiinia (Dexdor® 100 µg/ml, Orion Pharma, Espoo, Suomi) annosteltiin nenän limakalvolle 100µg käyttäen 1 ml ruiskua ja atomisaattoria (Teleflex MAD Nasal). Annostelu suoritettiin makuuasennossa 5 minuutin kuluessa yleisanestesiainduktiosta. Anestesiassa käytettiin laskimoanestesiaa (TIVA; Total intravenous anesthesia) propofolilla ja remifentaniililla. Hengitystiet varmistettiin larynxmaskilla.

Laskimoverinäytteitä otettiin yhteensä kuudessa aikapisteessä. Ensimmäinen näyte otettiin ennen deksmedetomidiinin annostelua, jotta se voi toimia ns. "nollapisteenä" pitoisuuden määrittelyssä. Seuraavat kaksi näytettä otettiin oletetun imeytymisvaiheen aikana, 5 ja 15 minuutin kohdalla lääkkeen annostelusta. Tämän jälkeen näytteitä otettiin 45 ja 60 minuutin kohdalla, oletetun jakautumisvaiheen aikana. Viimeinen näyte otettiin oletetun eliminaatiovaiheen aikana, 240 minuutin kohdalla deksmedetomidiinin annostelusta. Näytteet jäähdytettiin jäässä heti keräämisen jälkeen ja sentrifugoitiin, jotta plasma saatiin eroteltua. Analysointia varten erotellut plasmanäytteet säilytettiin -40 asteessa. Plasmanäytteet analysoitiin Turun yliopiston farmakologian laitoksella käyttäen validoitua nestekromatografista/massaspektrometristä menetelmää.

## Tulokset

Keskimääräinen painokorjattu deksmedetomidiiniannos potilailla oli 1,22 µg/kg. Plasman deksmedetomidiinipitoisuudet nousivat vähitellen ja laskivat hitaasti. Huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) mediaani oli 0,273 µg/l ja se saavutettiin keskimäärin 98 minuutissa ( $T_{max}$ ). Plasmapitoisuudet pysyivät tämän  $C_{max}$  -arvon tuntumassa yli 2 tuntia. Deksmedetomidiinin imeytymisen puoliintumisaika oli 120 minuuttia ja biologinen hyötyosuus 80 %. Puhdistumaksi arvioitiin 0.677 l/min.

Intranasaalinen deksmedetomidiini oli hemodynaamisesti hyvin siedetty. Sydämen syke ja verenpaine laskivat merkittävästi lääkkeen annostelun jälkeen. Sykettä nostavaa lääkettä, kuten atropiinia, vaativaa bradykardiaa ei raportoitu. Yli puolet potilaista tarvitsi jossain vaiheessa efedriiniannoksia verenpaineiden nostamiseksi, mutta yksikään potilas ei tarvinnut noradrenaliini-infuusiota.

## Pohdinta

Taulukkoon 1 on koottu aikaisempia intranasaalisen deksmedetomidiinin farmakokineettisiä tuloksia. Tutkimuksessamme todettiin intranasaalisesti annostellun deksmedetomidiinin imeytyvän hyvin; biologinen hyötyosuus oli 80 %, mikä on linjassa aikaisempiin tutkimuksiin (Iirola, Vilo, et al., 2011; Yoo et al., 2015; Kuang et al., 2022). Muut farmakokineettiset tulokset erosivat kuitenkin huomattavasti verrattuna aikaisempiin tutkimuksiin, joissa intranasaalisen deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuispotilailla. Deksmedetomidiinin plasman huippupitoisuudessa ( $C_{max}$ ) ei ollut suurta eroa aikaisempiin tutkimuksiin, mutta sen saavuttamiseen kulunut aika ( $T_{max}$ ) oli selvästi pidempi. Tähän voi vaikuttaa esimerkiksi se, että lääkeaine annosteltiin aikaisempiin tutkimuksiin eroten makuuasennossa, jolloin sitä saattaa valua ja kertyä osittain suun ja nielun limakalvolle, josta imeytyminen on hitaampaa kuin nenän limakalvolta (Anttila et al., 2003; Iirola, Vilo, et al., 2011).

Potilaan asennolla voi olla myös muita vaikutuksia deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan. Esimerkiksi kaulalaskimopaluun on todettu hidastuvan makuuasennossa (Kosugi et al., 2020), jolloin lääkeaineen plasmapitoisuudet voivat suurentua ja eliminaation puoliintumisaika pidentyä. Tämä voisi selittää myös deksmedetomidiinipitoisuuksien pysymisen  $C_{max}$  - arvon tuntumassa yli 2 tunnin ajan, mikä erosi merkittävästi aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna.

Taulukko 1. Intranasaalisen deksmedetomidiinin farmakokineettiset tulokset aikaisemmissa tutkimuksissa. Muokattu artikkelista Absorption pharmacokinetics and feasibility of intranasal dexmedetomidine in patients under general anaesthesia. Tiainen et al. Acta Anesthesiologica Scandinavica.2024.

	Oma tutkimus	Li et al. (2018)		Kuang et al. (2022)	lirola et al. (2011)	Yoo et al. (2015)
Annostelutapa	Atomisaattori	Atomisaattori	Nenätipat	Nenäsuihke	Spray Pump VP7/100S	Spray Pump VP7/100S
F(%)	80	40,6	40,7	85	65	82
T <sub>max</sub> (min)	98	47,5	60	30	30	30
C <sub>max</sub> (µg/l)	0,273	0,28	0,25	0,556	0,34	0,314

Selitteet: C<sub>max</sub>, huippupitoisuus; F, biologinen hyötysuhde; T<sub>max</sub>, huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika

Sydämen syke ja verenpaine laskivat merkittävästi deksmedetomidiinin annostelun jälkeen. Täytyy kuitenkin huomioida se, että deksmedetomidiinin lisäksi potilaat olivat saaneet muita sykkeeseen ja verenpaineeseen laskevasti vaikuttavia lääkkeitä, kuten propofolia ja remifentaniilia. Kuten aiemmin mainitsin, varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia deksmedetomidiinilla ja anestesia-aineilla ei ole todettu. Niiden aiheuttamat hemodynaamiset muutokset voivat kuitenkin vaikuttaa deksmedetomidiinin eliminaatioon esimerkiksi hidastuneen maksan verenvirtauksen vuoksi (Weerink et al., 2017). Tutkimuksessamme lääkeaineen puhdistuman tosin arvioitiin olevan samaa tasoa, kuin aikaisemmissa tutkimuksissa.

Tutkimuksessamme otettiin liian vähän näytteitä, jotta deksmedetomidiinin imeytymisvaihetta voitaisiin kattavasti tutkia. Emme osanneet ennakoida, että deksmedetomidiinin eliminaatio olisi niin paljon hitaampaa verrattuna aikaisempiin tutkimuksiin, ja että pitoisuudet eivät ehtisi laskea nolnaan viimeisissä näytteissä.

Huolimatta sen hitaammasta vaikutuksesta intranasaalinen deksmedetomidiini on hyvin siedetty ja käyttökelpoinen annostelumuoto myös nukutetuilla aikuispotilailla. Lisätutkimuksia sen farmakokinetiikasta kuitenkin tarvitaan; esimerkiksi ensihoidossa intranasaaliset lääkkeet annostellaan usein makuuasennossa oleville potilaille.

## Lähteet

- Afonso, J. and Reis, F. (2012) *Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care*, *Revista Brasileira de Anestesiologia*.
- Anttila, M. *et al.* (2003) 'Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56(6), pp. 691–693. Available at: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2125.2003.01944.X>.
- Bloor, B.C. *et al.* (1992) 'Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: II. Hemodynamic changes', *Anesthesiology*, 77(6), pp. 1134–1142. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-199212000-00014>.
- Dyck, J.B. *et al.* (1993) 'The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers', *Anesthesiology*, 78(5), pp. 813–820. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-199305000-00002>.
- Ebert, T.J. *et al.* (2000) 'The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans', *Anesthesiology*, 93(2), pp. 382–394. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>.
- Flexman, A.M. *et al.* (2014) 'Enzyme-inducing anticonvulsants increase plasma clearance of dexmedetomidine: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study', *Anesthesiology*, 120(5), pp. 1118–1125. Available at: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000141>.
- Frost, E.A.M. and Booij, L.H.D.J. (2007) 'Anesthesia in the patient for awake craniotomy', *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20(4), pp. 331–335. Available at: <https://doi.org/10.1097/ACO.0B013E328136C56F>.
- Gertler, R. *et al.* (2001) 'Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent', *Baylor University Medical Center Proceedings*, 14(1), pp. 13–21. Available at: <https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927725>.
- Grape, S. *et al.* (2019) 'Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis', *Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 793–800. Available at: <https://doi.org/10.1111/anae.14657>.
- Hall, J.E. *et al.* (2000) 'Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions', *Anesthesia and Analgesia*, 90(3), pp. 699–705. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000539-200003000-00035>.
- Hsu, Y.W. *et al.* (2004) 'Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I - Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers', *Anesthesiology*, 101(5), pp. 1066–1076. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-200411000-00005>.
- Huupponen, E. *et al.* (2008) 'Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep', *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 52(2), pp. 289–294. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1399-6576.2007.01537.X>.
- Ickeringill, M. *et al.* (2004) *Original Papers Dexmedetomidine Infusion Without Loading Dose in Surgical Patients Requiring Mechanical Ventilation: Haemodynamic Effects and Efficacy*, *Anaesthesia and Intensive Care*.
- Iirola, T., Vilo, S., *et al.* (2011) 'Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(8), pp. 825–831. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1002-y>.
- Iirola, T., Aantaa, R., *et al.* (2011) 'Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients', *Critical Care*, 15, p. R257. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc10518>.

- Iirola, T. *et al.* (2012) 'Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients', *British journal of anaesthesia*, 108(3), pp. 460–468. Available at: <https://doi.org/10.1093/BJA/AER441>.
- Karlsson, J. *et al.* (2023) 'Intranasal dexmedetomidine sedation for paediatric MRI by radiology personnel: A retrospective observational study', *European Journal of Anaesthesiology*, 40(3), pp. 208–215. Available at: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001786>.
- Keating, G.M. (2015) 'Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting', *Drugs*, 75(10), pp. 1119–1130. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0419-5>.
- Khan, Z.P., Ferguson, C.N. and Jones, R.M. (1999) 'Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role', *Anaesthesia*, 54(2), pp. 146–165. Available at: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2044.1999.00659.X>.
- Kosugi, K. *et al.* (2020) 'Posture-induced changes in the vessels of the head and neck: evaluation using conventional supine CT and upright CT', *Scientific Reports*, 10(1), p. 16623. Available at: <https://doi.org/10.1038/S41598-020-73658-0>.
- Kuang, Y. *et al.* (2022) 'Safety, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, and Absolute Bioavailability of Dexmedetomidine Hydrochloride Nasal Spray in Healthy Subjects: A Randomized, Parallel, Escalating Dose Study', *Frontiers in pharmacology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.871492>.
- Langer, S.Z. (1980) 'Presynaptic regulation of the release of catecholamines.', *Pharmacological Reviews*, 32(4).
- Li, A. *et al.* (2018) 'Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine', *British Journal of Anaesthesia*, 120(5), pp. 960–968. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.100>.
- Li, B.L. *et al.* (2016) 'A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops', *Anaesthesia*, 71(5), pp. 522–528. Available at: <https://doi.org/10.1111/ANAE.13407>.
- Li, L.Q. *et al.* (2018) 'Effects of different doses of intranasal dexmedetomidine on preoperative sedation and postoperative agitation in pediatric with total intravenous anesthesia undergoing adenoidectomy with or without tonsillectomy', *Medicine (United States)*, 97(39). Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012140>.
- Mason, K.P. and Lönnqvist, P.A. (2015) 'Bradycardia in perspective—not all reductions in heart rate need immediate intervention', *Pediatric Anesthesia*, 25(1), pp. 44–51. Available at: <https://doi.org/10.1111/PAN.12584>.
- Maze, M., Scarfini, C. and Cavaliere, F. (2001) 'NEW AGENTS FOR SEDATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT', *Critical Care Clinics*, 17(4), pp. 881–898. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70185-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70185-8).
- Miller, J.W. *et al.* (2018) 'Does intranasal dexmedetomidine provide adequate plasma concentrations for sedation in children: a pharmacokinetic study', *British Journal of Anaesthesia*, 120(5), pp. 1056–1065. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.035>.
- Peng, K. *et al.* (2015) 'Effect of Intraoperative Dexmedetomidine on Post-Craniotomy Pain', *Clinical therapeutics*, 37(5), pp. 1114–1121.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CLINThERA.2015.02.011>.
- Rozet, I. (2008) 'Anesthesia for functional neurosurgery: The role of dexmedetomidine', *Current Opinion in Anaesthesiology*, 21(5), pp. 537–543. Available at: <https://doi.org/10.1097/ACO.0B013E32830EDAFD>.
- Seppänen, S.M. *et al.* (2021) 'Intranasal Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under General Anesthesia',

*Journal of Arthroplasty*, 36(3), pp. 978-985.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.09.032>.

Shaat, M.A. *et al.* (2022) 'Intranasal versus sublingual route of dexmedetomidine sedation in paediatric dentistry: A randomized controlled clinical trial', *International Journal of Paediatric Dentistry*, 32(2), pp. 232–239. Available at: <https://doi.org/10.1111/IPD.12848>.

Shukry, M. and Kennedy, K. (2007) 'Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants', *Pediatric Anesthesia*, 17(6), pp. 581–583. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1460-9592.2006.02171.X>.

Skrobik, Y. *et al.* (2018) 'Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium a randomized, placebo-controlled trial', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(9), pp. 1147–1156. Available at: [https://doi.org/10.1164/RCCM.201710-1995OC/SUPPL\\_FILE/DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1164/RCCM.201710-1995OC/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF).

Song, J. *et al.* (2016) 'The Opioid-sparing Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion After Craniotomy', *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 28(1), pp. 14–20. Available at: <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000190>.

Stiehl, S.R. *et al.* (2016) 'Tacrolimus interaction with dexmedetomidine—a case report', *Pediatric Transplantation*, 20(1), pp. 155–157. Available at: <https://doi.org/10.1111/PETR.12618>.

Su, X. *et al.* (2016) 'Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.', *The lancet*. North American ed., 388(10054), pp. 1893–1902. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30580-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30580-3).

Talke, P. *et al.* (1997) 'Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine', *Anesthesia and analgesia*, 85(5), pp. 1136–1142. Available at: <https://doi.org/10.1097/0000539-199711000-00033>.

Talke, P. and Anderson, B.J. (2018) 'Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers', *British journal of clinical pharmacology*, 84(6), pp. 1364–1372. Available at: <https://doi.org/10.1111/BCP.13571>.

Tervonen, M. *et al.* (2020) 'Systematic review and meta-analysis found that intranasal dexmedetomidine was a safe and effective sedative drug during paediatric procedural sedation', *Acta Paediatrica*, 109(10), pp. 2008–2016. Available at: <https://doi.org/10.1111/APA.15348>.

Tobias, J.D. (2007) 'Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology', *Pediatric Critical Care Medicine*, 8(2), pp. 115–131. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000257100.31779.41>.

Unlugenc, H. *et al.* (2005) 'The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine', *European journal of anaesthesiology*, 22(5), pp. 386–391. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0265021505000669>.

Uusalo, P. *et al.* (2019) 'Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia', *Journal of Arthroplasty*, 34(4), pp. 686-692.e2. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.12.036>.

Uusalo, P. *et al.* (2020) 'Pharmacokinetics and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in ambulatory pediatric patients', *Anesthesia and Analgesia*, 130(4), pp. 949–957. Available at: <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004264>.

Välitalo, P.A. *et al.* (2013) 'Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients', *Clinical drug investigation*, 33(8), pp. 579–587. Available at: <https://doi.org/10.1007/S40261-013-0101-1>.

Venn, R.M., Karol, M.D. and Grounds, R.M. (no date) *Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care*.

Walker, J. *et al.* (2006) 'Sedation Using Dexmedetomidine in Pediatric Burn Patients', *Journal of Burn Care & Research*, 27(2), pp. 206–210. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000200910.76019.CF>.

Wang, C.-Y. *et al.* (2019) 'Pharmacokinetics of Intranasally Administered Dexmedetomidine in Chinese Children', *Frontiers in Pharmacology*, 10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00756>.

Wang, Z. *et al.* (2019) 'Nose-to-Brain Delivery', *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 370(3), pp. 593–601. Available at: <https://doi.org/10.1124/JPET.119.258152>.

Weerink, M.A.S. *et al.* (2017) 'Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine', *Clinical Pharmacokinetics*, 56. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>.

De Wolf, A.M. *et al.* (2001) 'The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment', *Anesthesia and Analgesia*, 93(5), pp. 1205–1209. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000539-200111000-00031>.

Wu, J. *et al.* (2022) 'Perioperative Low Dose Dexmedetomidine and Its Effect on the Visibility of the Surgical Field for Middle Ear Microsurgery: A Randomised Controlled Trial', *Frontiers in pharmacology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.760916>.

Yoo, H. *et al.* (2015) 'Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(10), pp. 1197–1207. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00228-015-1913-0>.

Zhang, T. *et al.* (2015) 'Effects of mild hypoalbuminemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in patients after major abdominal or thoracic surgery', *Journal of clinical anesthesia*, 27(8), pp. 632–637. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JCLINANE.2015.06.002>.