

Panu Uusalo ja Teijo Saari

Deksmedetomiinin uudet antamistavat laajentavat käyttöaiheita tehohoitosedaation ulkopuolelle

Laskimoon annettava deksmedetomiini on Suomessa kehitetty alfa-2-adrenergisiä reseptoreja aktivoiva lääkeaine. Sen pääasiallisena käyttöaiheena on ollut aikuispotilaiden tehohoitosedaatio. Lääke sai vuonna 2011 myyntiluvan, joka laajeni vuonna 2018 koskemaan myös aikuispotilaiden toimenpidesedaatiota. Deksmedetomiinilla on potilasta rauhoittavan vaikutuksen lisäksi kipua ja pahoinvointia lieventäviä ominaisuuksia. Muihin sedatiiveihin verrattuna deksmedetomiini vaikuttaa hyvin vähän potilaan hengitystoimintaan. Deksmedetomiinin vaihtoehtoiset antamisreitit ovat viime vuosina herättäneet kiinnostusta, ja lääkkeen käyttöä on tutkittu sekä yleisanestesian että puudutteen tehosteaineena. Näiden tutkimusten tuloksien perusteella deksmedetomiinin käyttömahdollisuuksien voidaan olettaa tulevaisuudessa lisääntyvän.

D eksmedetomiini on eläinrauhotteena yleisesti käytetyn medetomiinin stereoisomeeri, joka on tehokain, spesifisin ja selektiivisin saatavilla oleva alfa-2-agonisti. Deksmedetomiinia annettiin ensimmäisen kerran terveille koehenkilöille Turun yliopiston farmakologian yksikössä jo vuonna 1987, mutta se sai myyntiluvan Euroopassa vasta vuonna 2011 (1).

Nykyään deksmedetomiinin myyntilupa koskee aikuisten tehohoito- ja toimenpidesedaatiota. Vaikka myyntilupa kattaa ainoastaan laskimonsisäisen käytön aikuispotilaille, on lääkkeen off-label- eli poikkeuskäyttö muiden antamisreittien kautta viime vuosina yleistynyt Suomessa ja maailmalla (2,3). Lisäksi deksmedetomiinia on käytetty edullisten ominaisuuksiensa vuoksi jo vuosikymmenen ajan lapsipotilaiden tehohoito- ja toimenpidesedaatiossa sekä esilääkityksenä toimenpiteitä ja kuvantamistutkimuksia varten (TAULUKKO) (4).

Suomessa deksmedetomiinia käytetään tavallisimmin valvonta- ja tehohoitopotilaiden sedaatioon sekä kipua lievittävän vaikutuksen-

sa vuoksi tehosteaineena monissa kivuliaissa tai pitkissä leikkauksissa. Deksmedetomiinin suurin etu verrattuna muihin sedatiiveihin ja opioideihin on sen vähäinen vaikutus potilaan yhteistyökykyyn ja hengitystoimintaan (5,6). Sedaation ja analgesian lisäksi deksmedetomiinilla on diureesia tehostava ja silmänpainetta alentava vaikutus. Lääkkeen haittavaikutuksina voi esiintyä verenkierron lamaa, suun kuivumista sekä suoliston motiliteetin hidastumista (7).

Terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla deksmedetomiinin jakautumisen puoliintumisaika oli kuusi minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika 2,5 tuntia (8). Deksmedetomiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu useissa erityisryhmissä. Lääkkeen annosta tulee pienentää, kun potilaalla on maksan vajaatoiminta (9,10). Munuaisten vajaatoiminnan tai iäkkyyden ei ole todettu vähentävän deksmedetomiinin puhdistumaa, mutta iäkkäillä potilailla deksmedetomiinin sedatiivinen vaikutus saattaa voimistua (10,11). Yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole juuri havaittu, mutta

TAULUKKO. Esimerkkejä deksmedetomidiinin käyttöaiheista ja annoksista.

Käyttöaihe	Antamisreitti	Esimerkkiannos	Off-label-käyttö
Tehohoitosedaatio			
Aikuispotilaat	Laskimoon	0,2–1,4 µg/kg/tunti	
Lapsipotilaat	Laskimoon	0,2–2,0 µg/kg/tunti	x
Toimenpidesedaatio			
Aikuispotilaat	Laskimoon	0,2–1,0 µg/kg/tunti ¹	
Lapsipotilaat	Laskimoon	0,2–1,0 µg/kg/tunti	x
Esilääkitys			
Aikuispotilaat	Nenän limakalvolle	1–2 µg/kg	x
Lapsipotilaat	Nenän limakalvolle	1–3 µg/kg	x
Palliativinen hoito			
Aikuispotilaat	Ihon alle	0,5–2 µg/kg/tunti	x
	Nenän limakalvolle	1–2 µg/kg	x
Lapsipotilaat	Nenän limakalvolle	1–3 µg/kg	x

¹ Aloitusinfuusio 0,5–1,0 µg/kg/10 min

epilepsialääkkeet nopeuttavat deksmedetomidiinin poistumista elimistöstä (12). Yhteiskäyttöä digoksiinin kanssa ei suositella (4).

Sedaatio ja analgesia

Tavanomaiseen alfa-2-agonistiin klonidiiniin verrattuna deksmedetomidiinin hakuisuus eli affiniteetti alfa-2-reseptoreihin on kahdeksankertainen. Laskimoon annettaessa deksmedetomidiini aiheuttaa klonidiiniin nähden nopeamman, tehokkaamman ja lyhytkeisemmän sedaation sekä tehokkaamman analgesian. Tämä sedatiivinen vaikutus alkaa kuitenkin viiveellä, aikaisintaan noin 15 minuuttia lääkkeen antamisesta (7,13). Deksmetomidiinin sedatiivinen vaikutus välittyy nykyäsiteksen mukaan sinertävässä aivotäplässä (locus caeruleus, LC) (KUVA) (14,15).

Deksmetomidiinin aiheuttama sedaatio näkyy EEG:ssä normaalin non-REM-univaiheen eli perusunen kaltaisena toimintana (16). Käytännön kliinisessä työssä deksmedetomidiinin luonnollista unta muistuttava vaikutus mahdollistaa potilaiden heräteltävyyden ja yhteistyön heidän kanssaan sedaation aikana (17). Sedaatiota havaitaan, kun plasman deksmedetomidiinipitoisuudet ovat suurempia kuin 0,3 ng/ml, eivätkä lukemaa 0,7 ng/ml pienemmät pitoisuudet aiheuttaneet merkittävää am-

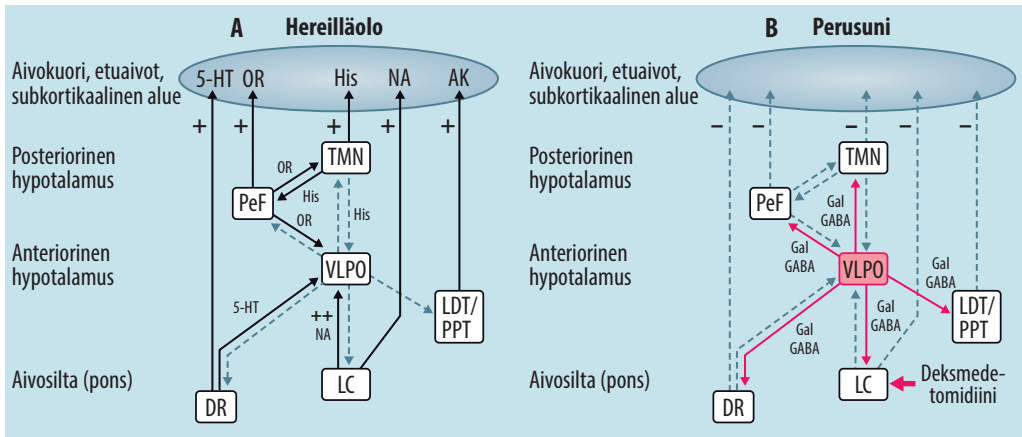
nesiaa terveille vapaaehtoisille. Joissakin tutkimuksissa jo pienten deksmedetomidiiniannosten on kuitenkin havaittu aiheuttavan amnesiaa (18).

Useat tutkimukset ja meta-analyysit ovat osoittaneet deksmedetomidiinin vähentävän opioiditarvetta leikkauksen jälkeisen akuutin kivun hoidossa (19,20). Eläinkokeissa on niin ikään pystytty osoittamaan deksmedetomidiinin synergistinen yhteisvaikutus opioidien kanssa (21). Analgeettinen vaikutus näyttää välittyvän pääasiassa selkäytimen takasarvessa, jossa alfa-2-adrenergisen reseptorin aktivoinnin on osoitettu vähentävän kipuimpulssin aiheuttamaa eksitaatiota (22).

Deksmetomidiinin on osoitettu vähentävän kipuaistimuksen aiheuttamaa P-aineen (substance P) ja glutamaatin aktiivisuutta verrattuna verrokkiryhmään. Eläinmalleissa, joissa koe-eläimille on aiheutettu remifentaniililla hyperalgesiaa, deksmedetomidiinin on osoitettu vähentävän NMDA-reseptorien määrää selkäytimen takasarvessa (23). Optimaaliset analgeettiset deksmedetomidiiniannokset ovat kuitenkin vielä määrittelemättä.

Vaikutukset verenkiertoon

Deksmetomidiinin käyttöä valvontaosaston ulkopuolella rajoittavat lääkkeen aiheutta-



KUVA. Alfa-2-agonistien aiheuttaman sedaation hermostomekanismit (14,15). **A.** Aivorungossa sijaitseva sinervä aivotäplä (LC) säätelee hereilläoloaikana fysiologista valvetilaa erittämällä noradrenaliinia (NA) aivokuorelle, etuaivoihin ja subkortikaalisille alueille sekä hypothalamuksen etuosassa sijaitsevaan ventrolateraaliseen preoptiseen tumakkeeseen (VLPO) vähentämällä sen aktiivisuutta. Tuberomamillaarinen tumake (TMN) tuottaa vireystilan aktiivisuudelle hyvin tärkeää histamiinia (His). Lisäksi dorsaalista saumatumakkeesta (nuclei raphe pontis) (DR) erittyy serotoniinia (5-HT), laterodorsaalista ja pedunkulopontisesta tegmentaalisesta tumakkeesta (LDT ja PPT) asetyylikoliinia (AK) sekä perifornikaaliselta alueelta (PeF) oreksiinia (OR), jotka kaikki tehostavat vireystilan säilymistä. **B.** Syvän perusunen (non-REM-uni) aikana VLPO estää muiden tumakkeiden aktiivisuutta gammaaminovoihapon (GABA) ja galaniinin (Gal) välityksellä. Deksmetomidini edistää VLPO:n GABAergistä toimintaa estämällä NA:n eritystä LC:sta, minkä seurauksena potilas sedatoituu.

mat vaikutukset verenkiertoelimistöön. Alfa-2-adrenergisten reseptorien aktivoituminen aiheuttaa sympatolyysin, jonka seurauksena noradrenaliinin vapautuminen sympaattisista hermopäätteistä vähenee. Lisäksi alfa-2-adrenergisten reseptorien aktivoituminen estää endogeenisten katekoliamiinien adrenaliinin ja noradrenaliinin erittymistä lisämunuaisesta verenkiertoon. Edellä mainitut mekanismit johtavat sykkeen harvenemiseen ja verenpaineen laskuun.

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoittaa, että terapeuttisilla plasman deksmedetomidinipitoisuuksilla (0,5–2,5 ng/ml) syke harvenee 15–20 % lähtötilanteesta, mikä on myös kliinisessä käytössä tyypillinen löydös. Suuremmilla pitoisuuksilla sykkeen harveneminen ei näyttäisi kuitenkaan jatkuvan.

Deksmetomidiniin vaikutukset verenpaineeseen ovat kaksisuuntaiset. Jo pieni annos aiheuttaa sympatolyysin sekä sykkeen harvenemisen seurauksena verenpaineen laskua, mutta suuremmat annokset aiheuttavat vasokonstriktiota, joka nostaa verenpainetta. Vasokonstriktiivinen vaikutus johtuu deksmedetomidiniin

suorasta vaikutuksesta verisuonten sileän lihaskudoksen alfa-2b-adrenergisiin reseptoreihin, mikä suuria annoksia käytettäessä nostaa verenpaineen lähtötilannetta korkeammaksi (5).

Potilaat sietävät deksmedetomidiniin aiheuttamat kardiiovaskulaariset vaikutukset yleensä hyvin, mutta antamisreiteistä huolimatta kannattaa varautua sykkeen lievään harvenemiseen. Suuret pitoisuudet verenkierron aiheuttavat vasokonstriktiota ja verenpaineen nousua, joten deksmedetomidiniin antamista boluksina laskimoon ei suositella (24).

Laskimon ulkopuolisia antamisreittejä käytettäessä imeytyminen on hitaampaa, eikä verenpaineen merkittävää kohoamista ole kertanosten yhteydessä kuvattu. Sykkeen harveneminen ilmenee jo pieniä lääkeannoksia käytettäessä mutta vaatii harvoin hoitoa. Olennaista niin aikuis- kuin lapsipotilaidenkin osalta on seurata, ettei sykkeen harvenemisesta aiheudu riittämätöntä verenpainetta (25,26).

Mikäli deksmedetomidiniin aiheuttamaa bradykardiaa hoidetaan antikolinergeilla, saatavaa hoidosta seurata verenpaineen voimakas nousu, minkä vuoksi verenpaineen tarkka seu-

ranta on antikolinergien antamisen yhteydessä aina aiheellista (25). Vaikka deksmedetomidiniin on joissain tutkimuksissa havaittu pidentävän QT-aikaa, asia näyttäisi olevan päinvastoin. Tuoreet tutkimukset osoittavat lääkkeen itse asiassa lyhentävän korjattua QT-aikaa (27). Potilaille, joiden riittävä verenkierto riippuu voimakkaasta sympatoniasta (esimerkiksi sepsistä, vuotosokkia tai sydämen vajaatoimintaa sairastavat), tulee deksmedetomidiniä antaa hyvin varoen.

Vaikutus hengitykseen

Deksmedetomidini mielletään tavallisesti lääkkeeksi, joka ei vaikuta hengitykseen. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin deksmedetomidiniä siten, että pitoisuudet verenkierrossa olivat jopa kymmenkertaisia verrattuna terapeuttiseen pitoisuuteen, säilyivät valtimoveren happi- ja hiilidioksidiasapaineet muuttumattomina eikä merkkejä hengityslamasta havaittu (5). Myös eläinkokeissa saadut tulokset osoittavat, ettei deksmedetomidiniin käyttö heikennä valtimoveren hiilidioksidin säätelämää ventilaatiovastetta verrattuna lumelääkkeeseen (6). Kuitenkin tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille aiheutettiin hallittu hypoksia, deksmedetomidini heikensi hypoksian indusoimaa hengitysvastetta (28).

Näiden tutkimusten perusteella deksmedetomidiniin vaikutus hengitykseen vaikuttaa turvallisemmalla kuin opioidien, bentsodiatsepiinien ja propofolin vaikutus, mutta erityisesti uniapneapotilaat tulee sedatoida varoen.

Antamisreitit

Deksmedetomidiniin vaihtoehtoisista antamisreiteistä on tutkittu muun muassa antamista lihakseen, ihon alle, suun ja nenän limakalvolle sekä suun kautta (3,29,30). Vaihtoehtoisten reittien etuna on mahdollisuus kerta-annoksiin ja nopeaan antamiseen. Lisäksi laskimoon antamiseen liittyvät vaikutukset verenkiertoon jäävät laskimon ulkopuolisessa antamisessa lievemmiksi.

Nenän limakalvolle annettu deksmedetomidini on kliinisesti ylivoimaisesti käytetyin ja

tutkituin vaihtoehtoisista antamisreiteistä (**TAULUKKO**). Nenän limakalvo tarjoaa kivuttoman ja miellyttävän mutta tehokkaan tavan deksmedetomidiniin käyttämiseen (30,31). Suurin etu nenän limakalvolta käytettäessä on lääkkeen antamisen helppous verrattuna laskimoon antamiseen. Deksmedetomidiniä voidaan antaa nenään laimentamattomana, sillä lääke ei haise, maistu tai kirvele. Sopiville potilasryhmille sitä voidaan antaa jopa vuodeosasto-olosuhteissa. Antaminen nenän limakalvolle vaatii kuitenkin potilaan paikallaanoloa ja oikean teknisen suorittamisen.

Deksmedetomidiniä voidaan antaa nenään tippoina tai injektioruiskuun liitettävällä sumuttimella. Tätä käytettäessä potilaan kannattaa olla puoli-istuvassa asennossa, jolloin lääkkeen nieluun tai ulos nenästä valumisen riski on pieni. Deksmedetomidiniin käyttämistä nenään antamalla rajoittaa riittävän vahvan deksmedetomidiniinivalmisteen puuttuminen markkinoilta, sillä nenään sumutettavan lääkeannoksen optimaalinen tilavuus on alle 0,2 ml (32). Nenään annettava deksmedetomidini kannattaakin jakaa kahteen yhtä suureen osaan ja antaa molempiin sieraimiin, jotta annoksen tilavuus pysyisi pienenä ja lääkettä valuisi ulos mahdollisimman vähän. Tipputuksena annettaessa potilaan tulee luonnollisesti olla enemmän makuu- kuin istuma-asennossa.

Antamista ihon alle on tutkittu toistaiseksi varsin vähän. Tämä reitti vaikuttaa kuitenkin lupaavalta palliatiivista hoitoa saaville potilaille. Deksmedetomidiniä voidaan antaa ihon alle siipineulan ja infuusiopumpun avulla. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa deksmedetomidiniin hyötöosuus on ihon alle annettaessa ollut jopa 80 % (3).

Kliininen käyttö

Kivunhoito ja puudutukset. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että deksmedetomidini vähentää leikkauksenjälkeistä opioiditarvetta eri potilasryhmissä. Verrattuna yleisesti laskimoanestesian osana käytettävään lyhytvaikutteiseen opioidiin remifentaniiliin leikkauksen aikana annettava deksmedetomidini näyttäisi vähentävän leikkauksenjälkeistä kipua ensim-

mäisen vuorokauden ajan (20). Seitsemän tutkimusta käsittävässä meta-analyysissä osoitettiin, että verrattuna pelkkää opioidia saavaan verrokkiryhmään leikkauksenjälkeisen opioidin tarve väheni morfiniekvivalentteina ensimmäisen vuorokauden aikana 7–30 mg, kun deksmedetomidiinia annettiin yhdessä opioidin kanssa leikkauksenjälkeiseen kipuun (19). Deksmedetomidiinin on osoitettu vähentävän lapsipotilaidenkin leikkauksenjälkeistä kipua ja opioiditarvetta (4).

Klonidiinia on käytetty pitkään tehosteaineena sentraalisissa puudutuksissa, minkä vuoksi myös deksmedetomidiinin käyttöä spinaali- ja epiduraalipuudutusten tehosteaineena on tutkittu. Verrattuna pelkkään puudutteeseen deksmedetomidiini pidentää merkittävästi niin motorisen kuin sensorisenkin puudutuksen vaikutusta. Deksmedetomidiini näyttäisi tässä käyttöaiheessa kuitenkin lisäävän sedaatiota ja aiheuttavan syketaajuuden harvenemista (33,34). Puudutuksen kesto vaikuttaa pitenevän myös silloin, kun deksmedetomidiinia annetaan laskimoon (35).

Iäkkäiden potilaiden deliriumin esto. Deksmedetomidiinin on todettu estävän iäkkäiden potilaiden leikkauksenjälkeistä deliriumia (36). Deksmedetomidiinia käytetään deliriumilta suojaavan vaikutuksensa vuoksi myös tehovalvontapotilaiden vuorokausirytmien tukemiseen (37). Se saattaa kuitenkin muiden sedatiivien tavoin aiheuttaa iäkkäille sekavuutta, ja voimakkaamman sedatiivisen vaikutuksensa vuoksi sitä tulee antaa iäkkäille varovaisemmin kuin nuoremmille (10). Alkoholideliriumia tulee hoitaa ensisijaisesti bentso-diatsepiineilla, ja deksmedetomidiinia voidaan harkita vasta toisen vaiheen lääkkeenä.

Palliativinen hoito. Deksmedetomidiinin käytöstä palliativisessa hoidossa on toistaiseksi esitetty vain muutamia tapausselostuksia, joiden perusteella lääkkeen on todettu soveltuvan tähän tarkoitukseen hyvin. Palliativisessa hoidossa olevat potilaat hyötyvät deksmedetomidiinin lisäämisestä lääkitykseen erityisesti silloin, kun muiden kipulääkkeiden tarve on lisääntynyt suhteettoman suureksi tai niiden käytöstä ilmaantuu merkittäviä haittavaikutuksia, esimerkiksi hyperalgesiaa tai deliriumia

Ydinasiat

- ▶ Deksmedetomidiini vähentää kipua ja vahvan opioidilääkityksen tarvetta leikkauksen jälkeen.
- ▶ Ihanteellinen annos kipua lievittävän vaikutuksen aikaansaamiseksi on vielä vakiintumatta.
- ▶ Deksmedetomidiinia voidaan antaa myös nenän limakalvolle ja ihon alle.
- ▶ Kun deksmedetomidiinia annetaan muualle kuin laskimoon, on toimenpiteitä suunniteltaessa otettava huomioon vaikutuksen kesto ja hidas alkua.

(38). Varsinaisia kontrolloituja tutkimuksia deksmedetomidiinin käytöstä palliativisessa hoidossa ei juuri ole.

Ihon alle antaminen vaikuttaa lupaavalta reitiltä palliativisessa hoidossa, ja deksmedetomidiinin on todettu siten imeytyvän hyvin (3). Ihon alle antamisesta on kokemusta joissakin Suomen saattohoitoyksiköissä, mutta tämän antamisreitin käyttöä tulisi tutkia lisää. Antamista nenän limakalvolle voidaan käyttää läpilyöntikivun hoitoon, mutta jatkuvaan antamiseen se soveltuu huonommin.

Lapsipotilaat. Vaikka deksmedetomidiinilla ei ole virallista käyttöaihetta lapsipotilaiden hoitoon, sen käyttö lasten ja nuorten tehohoitosedaatiossa on yleistä (4). Deksmedetomidiinia käytetään leikkauksen tulevien lapsipotilaiden esilääkityksenä ja heidän rauhoittamisessaan muita tutkimuksia kuten magneettikuvausta tai sydämen kaikukuvausta varten.

Nenän limakalvolle annettavaa deksmedetomidiinia voidaan käyttää esimerkiksi magneettikuvaukseen tulevien lapsipotilaiden rauhoittamiseen. Annoksella 2–3 µg/kg huippuvaikutus saadaan eri ikäryhmissä 45 minuutin kuluttua lääkkeen antamisesta ja lapset sedatoituvat merkittävästi (30).

Usein saatetaan joutua antamaan pieni määrä toista sedatiivia, kuten propofolia tai tiopentaa, jotta lapset pysyvät paikallaan koko magneettikuvausajan. Nenän limakalvolle an-

nettava deksmedetomidiini vaikuttaa kuitenkin tavanomaisia rauhoittavia aineita turvallisemmalta keinolta sedatoida lapsia magneettikuvaukseen (31). Lapsipotilaat, joille annettiin ennen magneettikuvausta esilääkityksenä deksmedetomidiinia nenän limakalvolle, happeutuivat kuvantamisen aikana paremmin kuin potilaat, jotka sedatoitiin pelkällä tiopentaalilla (31).

Leikkaukseen tulevien lapsipotilaiden esilääkityksenä annetun deksmedetomidiinin on todettu vähentävän leikkauksenjälkeistä heräämögitaatiota sekä reagointia intubaatioputkeen verrattuna esilääkityksenä annettuun midatsolaamiin (39). Deksmetomidiinia voidaan käyttää adjuvanttina myös lapsipotilaiden sentraalisissa puudutuksissa (40).

Lopuksi

Deksmetomidiinin antaminen muualle kuin laskimoon ja sen antaminen lapsipotilaille on off-label-käyttöä. Lääkettä annetaan lapsipo-

tilaille ja sen käyttöä heidän hoidossaan tutkitaan kuitenkin erittäin aktiivisesti, ja nenän limakalvolle annettava deksmedetomidiini on todettu hyväksi lapsipotilaiden esilääkitykseksi. Varminta on antaa lääke 45 minuuttia ennen haluttua huippuvaikutusta ja varautua 2–3 tunnin sedatiiviseen vaikutukseen.

Antamisreitit nenän kautta ja ihon alle vaikuttavat palliatiivista hoitoa saavien potilaiden kannalta hyödyllisiltä. Erityisesti tilanteissa, joissa opioidin tarve on runsasta tai kivunhoito riittämätöntä, on hyvä muistaa deksmedetomidiini mahdollisena lisäapuna kivunhoidossa.

Deksmetomidiinin sedatiiviset vaikutukset ja annokset ovat hyvin tutkittuja. Jatkossa on odotettavissa lisää tutkimustietoa deksmedetomidiinin tehosta ja annosvasteesta leikkauksenjälkeisen kivun ja deliriumin estossa. Myös kiinnostus deksmedetomidiinin vaikutuksesta ihmisen glymfaattiseen järjestelmään lisääntyy, ja tältä saralta tutkimustieto on vasta karttumassa. ■

PANU UUSALO, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri

Toimenpide-, tehohoidon ja kivunhoidon toimialue, TYKS Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine, Turun yliopisto
Twitter: @panupantteri

TEIJO SAARI, apulaisprofessori, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, sydänanestesiologian lisäkoulutus

Toimenpide-, tehohoidon ja kivunhoidon toimialue, TYKS Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine, Turun yliopisto
Twitter: @tsaari1

VASTUUTOIMITTAJA

Annikka Kalliokoski

SIDONNAISUUDET

Panu Uusalo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion Pharma)

Teijo Saari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma Ltd, MSD Oy), luottamustoimet (Potilasvakuutuskeskus, Fimea)

KIRJALLISUUTTA

1. Kallio A, Aantaa R. Deksmetomidiniin synty. *Finnanest* 2012;45:122–7.
2. Uusalo P, Jätinvuori H, Löytyniemi E, ym. Intranasal low-dose dexmedetomidine reduces postoperative opioid requirement in patients undergoing hip arthroplasty under general anesthesia. *J Arthroplasty* 2019;34:686–92.
3. Uusalo P, Al-Ramahi D, Tilli I, ym. Subcutaneously administered dexmedetomidine is efficiently absorbed and is associated with attenuated cardiovascular effects in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1047–54.
4. Tobias JD. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesia. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:115–31.
5. Ebert TJ, Hall JE, Barney J, ym. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382–94.
6. Chang C, Uchiyama A, Ma L, ym. A comparison of the effects on respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. *Anesth Analg* 2009;109:84–9.
7. Dexdor. European Medicines Agency. Amsterdam: EMA 2018.
8. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2000;14:261–9.
9. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L, ym. Pharmacokinetics of dexmedetomidine (DEX) in patients with hepatic failure (HF). *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:128.
10. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, ym. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:893–913.
11. Zhong W, Zhang Y, Zhang MZ, ym. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered to patients with end-stage renal failure and secondary hyperparathyroidism undergoing general anaesthesia. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:414–21.
12. Flexman AM, Wong H, Riggs KW, ym. Enzyme-inducing anticonvulsants increase plasma clearance of dexmedetomidine: A pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Anesthesiology* 2014;120:1118–25.
13. Kaur S, Gupta K, Singh A, ym. Arousal from sedation in lower abdominal surgeries under spinal anesthesia: Comparison between dexmedetomidine and clonidine. *Anesth Essays Res* 2016;10:98.
14. Nelson LE, Lu J, Guo T, ym. The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428–36.
15. Sanders RD, Maze M. α_2 -Adrenoceptor agonists. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:25–33.
16. Huuopponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, ym. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:289–94.
17. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, ym. Dexmedetomidine vs midazolam propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151–60.
18. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, ym. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699–705.
19. Peng K, Liu H-Y, Wu S-R, ym. Effects of combining dexmedetomidine and opioids for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2015;31:1097–104.
20. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, ym. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019;74:793–800.
21. Meert TF, De Kock M. Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with α_2 -adrenoceptor agonists in rats. *Anesthesiology* 1994;81:677–88.
22. Wolff M, Heugel P, Hempelmann G, ym. Clonidine reduces 354 the excitability of spinal dorsal horn neurones. *Br J Anaesth* 2007;98:353–61.
23. Zheng YG, Cui SQ, Liu Y, ym. Dexmedetomidine prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit. *Brain Res Bull* 2012;87:427–31.
24. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, ym. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2010;20:516–23.
25. Mason KP, Lönnqvist PA. Bradycardia in perspective - Not all reductions in heart rate need immediate intervention. *Paediatr Anaesth* 2015;25:44–51.
26. Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting. *Drugs* 2015;75:1119–30.
27. Gorges M, Whyte SD, Sanatani S, ym. Changes in QTc associated with a rapid bolus dose of dexmedetomidine in patients receiving TIVA: a retrospective study. *Paediatr Anaesth* 2015;25:1287–93.
28. Lodenius Å, Eberlyd A, Hårdemark Cedborg A, ym. 373 sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2016;125:700–15.
29. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, ym. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:691–3.
30. Uusalo P, Guillaume S, Siren S, ym. Pharmacokinetics and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in ambulatory pediatric patients. *Anesth Analg* 2020;130:949–57.
31. Uusalo P, Lehtinen M, Löytyniemi E, ym. Premedication with intranasal dexmedetomidine decreases barbiturate requirement in pediatric patients sedated for magnetic resonance imaging: A retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2019;22.
32. Djupesland PG. Nasal drug delivery devices: Characteristics and performance in a clinical perspective—a review. *Drug Deliv Transl Res* 2013;3:42–62.
33. Wu HH, Wang HT, Jin JJ, ym. Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e93114.
34. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110:915–25.
35. Abdallah FW, Abrishami A, Brull R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2013;117:271–8.
36. Su X, Meng ZT, Wu XH, ym. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:1893–902.
37. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, ym. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1147–56.
38. Coyne PJ, Wozencraft CP, Roberts SB, ym. Dexmedetomidine: exploring its potential role and dosing guideline for its use in intractable pain in the palliative care setting. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010;24:384–6.
39. Sun Y, Lu Y, Huang Y, ym. Is dexmedetomidine superior to midazolam as a premedication in children? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth* 2014;24:863–74.
40. Wiegale M, Marhofer P, Lönnqvist PA. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *Br J Anaesth* 2019;122:509–17.