

Adrenergiset α_2 -agonistit: Roolin löytyminen kliinisessä anesthesiologiassa

Martina Bachmann

Adrenergiset reseptorit säätelevät neurotransmitteiden adrenaliinin ja noradrenaliinin vapautumista hermopäätteistä. Prototyyppi α_2 -adrenergisistä reseptoriagonisteista on klonidiini, joka tuli käyttöön hypertension hoidossa jo noin 30 vuotta sitten. Anestesiologinen mielenkiinto tämän ryhmän lääkkeisiin syntyi, kun xylatsiini toimi eläinlääketieteessä sedatiivisena ja rauhoittavana aineena jo 60-luvulla. Myöhemmin Suomen Turussa kehitettiin detomidiini (Demosedan[®]) isojen eläinten nukutusaineeksi. Kehitystyö jatkui maassamme ja 1986 käyttöön tuli puhtaampi ja selektiivisempi α_2 -reseptoriin kiinnittyvä lääke medetomidiini (Domitor[®]). Tämä on erittäin laajassa kliinisessä käytössä hypnoottina pieneläinpraktiikassa Euroopassa (osuus anestesiatuotteista 85%) ja spesifinen vasta vaikuttaja atipametsoli (Antisedan[®]) on mahdollistanut nukutuksen kumoamisen (1,2). Enää ei tarvitse eläinlääkärin vastaanotolta kantaa oksentelevaa koira autoon, vaan lemmikit siirtyvät omin tassuin häntäänsä heiluttaen!

Näin ollen myös humaanianestesiologien mielenkiinto on kohdistunut α_2 -adrenergisiin agonisteihin. Toiveena on ollut parantaa perioperatiivista hemodynaamiikkaa, potentoida opioideja ja vähentää sympaattista tonusta. Perioperatiivisia kliinisiä tutkimuksia on sekä klonidiinista että Orionin alkuperäismolekyylistä dexmedetomidiinista. Klonidiini on käytössä epiduraalisessa ja intratekaalisessa kivun hoidossa yksinään tai yhdistettynä opioideihin tai puudutteisiin. Uuden sukupolven selektiivisiä ja reseptorialatyypispezifisiä α_2 -agonisteja on kehitteillä, toistaiseksi vain koe-eläinkokeissa (3).

Adrenergiset α_2 -reseptorit

α_2 -adrenergisiä reseptoreita löytyy keskushermostosta, perifeerisistä hermoista (somaattisista ja autonomisista) sekä autonomisista ganglioista. α_2 -reseptorin aktivaatio johtaa monenlaisiin vasteisiin. Presynaptisen reseptorin stimuloituminen sympaattisen hermon päätteessä vähentää noradrenaliinin vapautumista. Postsynaptisen reseptorin stimuloituminen keskushermostossa puolestaan vähentää sympaattista aktivaatiota, laskee verenpainetta ja sydämen sykettä, sedatoi sekä vähentää jännittyneisyyttä (4). Sen sijaan verisuonen seinämässä perifeerinen α_2 -reseptori välittää suonen supistumista. Tämä bifaasinen vaikutus näkyy annettaessa α_2 -adrenerginen agonisti nopeana iv-boluksena, jolloin alkuvaiheessa verenpaine lyhytaikaisesti nousee. Sentraalinen hypotensiivinen vaikutus tulee näkyviin vasta lääkkeen ylitettyä veri-aivoesteen. Sentraalisen hypotensiivisen vaikutuksen arvellaan välittyvän reseptorin A-alatyypin välityksellä ja perifeerisen verisuonen supistumisen puolestaan B-alatyypin välityksellä.

α_2 -reseptoriaktivaatio myös lisää diureesia vähentämällä reniinin ja antidiureettisen hormonin eritystä sekä lisäämällä eteisperäistä natriureettista tekijää.

Dexmedetomidiini

Dexmedetomidiini on noin 10 kertaa selektiivisempi adrenerginen α_2 -reseptoriagonisti kuin klonidiini, ja toimii farmakologisissa testeissä täydellisenä

reseptoriagonistina (2). Se on sedatiivis-hypnoottinen, analgeettinen, anksiolyyttinen, sympatolyyttinen ja vähentää muiden anesteettien tarvetta. Poikkeuksena muihin analgeetteihin ja sedatiivoihin se ei lamaa hengitystä.

α_2 -agonistien vaikutus stressireaktioon

Sekä klonidiinin (5) että dexmedetomidiinin (6) on havaittu lieventävän laryngoskopian ja trakeaalisen intubaation hemodynaamista vastetta. Myöskin katekolamiinipitoisuudet jäivät pienemmiksi näissä ryhmissä. Koronaaritauteja sairastavilla verisuonikirurgisilla potilailla dexmedetomidiini madalsi sydämen syketilheyttä ja verenpainetta, lisäksi perioperatiivista takykardiaa esiintyi vähemmän. Sen sijaan inotroppeja tarvittiin enemmän. Vaikutti myös siltä, että dexmedetomidiinilla lääkityillä esiintyi vähemmän vakavaa perioperatiivista iskemiaa (7).

Adrenergiset α_2 -agonistit sydänanestesiologiassa

α_2 -adrenergiset agonistit eivät ole saavuttaneet sydänanestesiologiassa mitään vakiintunutta asemaa. Klonidiinin ja dexmedetomidiinin opiaattien tarvetta vähentävä vaikutus on jäänyt varsin merkityksättömäksi, koska markkinoille on tullut uusia lyhytvaikutteisia opioideja kuten sufentaniili ja remifentaniili. Samoin anesteettien tarvetta vähentävä vaikutus on turhaa, koska mm. sevofluraanianestesiasta toipuminen on nopeaa. Suomalainen ryhmä tutki 80 koronaariohituspotilasta, joista puolet sai dexmedetomidiini-infusion leikkauksen alussa ja lopussa. Dexmedetomidiinilla lääkityillä verenpaineen nousut leikkauksen aikana jäivät pienemmiksi, samoin intra- ja postoperatiivista takykardiaa esiintyi vähemmän, mutta nämä potilaat tarvitsivat enemmän suonensisäistä nesteytystä. Diureesi oli suurempaa dexmedetomidiinia saaneilla. Lääke ei suojannut perioperatiiviselta iskemialta (8). α_2 -Adrenergiset agonistit stabiloivat hemodynaamiikkaa, mutta varsinaisen anti-iskeemisen tehon näyttö on jäänyt varsin puutteelliseksi, osin pienten kliinisten potilasaineistojen vuoksi.

Klonidiini spinaalisesti ja epiduraalisesti

Intratekaalista ja epiduraalista klonidiinia on käytetty sekä postoperatiivisen kivun (9), synnytyskivun (10), että kroonisen neuropaattisen kivun ja nimenomaan syöpäkivun hoidossa (11). Sivuvaikutuksena on esiintynyt verenpaineen ja pulssitasoon laskua ja sedaatiota, tosin sedaatio on ollut vähäisempää kuin systeemisen annon jälkeen. Sen sijaan motorista blokadia tai hengitysdepressiota ei ole ilmaantunut, eikä klonidiini ole potentoinut morfiinin aiheuttamaa hengityslamaa. Epiduraalisen annon jälkeen sedaatio on ollut vähäisempää verrattuna systeemisesti annettuun lääkkeeseen. Postoperatiiviseen kipuun epiduraalisesti annettu klonidiniibolus on ollut lyhytvaikutteinen. Vastikään julkaistussa tutkimuksessa (12) vatsaleikatuilla potilailla iso annos klonidiinia epiduraalisesti annettuna (alkubolus 10 mg/kg, mitä jatkettiin leikkauksen aikana 6 mg/kg /h infuusiolla) vähensi leikkauksen aikaista anesteetin tarvetta, sekä oli tehokkaasti ja ajallisesti parempi analgeetti kuin bupivakaiini (alkuannos 7 ml 0.5% bupivakaiinia, mitä jatkettiin 0.25%-infusiona 7 ml/h). Tässä tutkimuksessa iso annos klonidiinia ei aiheuttanut hypotensiota, tosin potilaat olivat nuorehkoja, ASA II-luokkaa.

Puudutusaineeseen yhdistettynä klonidiini pidentää puudutteen vaikutusta ja toimii synergistisesti. Samoin opioidi ja klonidiini toimivat synergistisesti niin analgesian tehon kuin keston suhteen. Koska klonidiini toimii eri mekanismeilla kuin opioidit, syöpäpotilailla on morfiinitoleranssin muodostuminen hidastunut yhdistelmä-lääkitystä käytettäessä.

Reseptorispesifinen kumottavissa oleva sedaatio

Kriittisesti sairaan potilaan tehohoidossa ihanteelliselta sedaatiolta toivottavia ominaisuuksia olisivat potilaan ko-operointi, anksiolyyssi, vähentynyt stressireaktio ja se että potilas olisi kuitenkin helposti heräteltävissä. Ideaalinen lääke toimisi hemodynaamisesti vakaasti ilman hengityslamaa. Sekä bentso-diatsepiinit että opioidit lamaavat hengitystä. Näil-

le lääkkeille kehittyä toleranssi, ja opioidit lamaavat suolta. Lisäksi, poiketen muista rauhoittavista lääkkeistä, dexmedetomidiniin tarkka vaikutusmekanismi tunnetaan. Sedatiivinen vaikutus välittyy ydinjatkoksen locus coeruleus-tumakkeen hyperpolarisaation seurauksena ja analgeettinen vaikutus pääasiassa selkäytimen reseptoreiden kautta.

Adrenergiset α_2 -agonistit klonidiini ja dexmedetomidini toimivat siis sedatiiveina, vähentävät muiden anesteettien tarvetta, parantavat hemodynaamista stabiliteettia ja vähentävät sympatoadrenaliinista vastetta (13). Lisäksi dexmedetomidiniinilla sedatoidut potilaat ovat orientoituneita, noudattavat kehoituksia ja ovat kohtalaisen helposti heräteltävissä. Lihaksen sisäisenä esilääkkeenä dexmedetomidini lievensi leikkaukseen liittyvää jännitystä, sedatoi ja vähensi muiden anesteettien tarvetta kirurgian aikana. Dexmedetomidini annoksella 2.5 mg/kg on vastannut kliiniseltä teholtaan 0.08 mg/kg midatsolaamia (14). Lyhytkestoiseen kirurgiaan im-dexmedetomidiniin vaikutukset vain ovat liian pitkäkestoiset. Sen sijaan, kuten pieneläinkirurgiassa laajalti tehdään, dexmedetomidiniin sedatiiviset vaikutukset on mahdollista kumota spesifisellä ja selektiivisellä vasta-aineella, adrenergisellä α_2 -antagonistilla atipametsolilla (1).

Dexmedetomidiniinista on tehty tutkimuksia tehohoidossa, sillä kyseessä on ainoa sedatiiva, jolla on myös analgeettisia ominaisuuksia. Se on ollut helppo titrata sopivalle annokselle ja potilaat ovat kuitenkin olleet hyvin heräteltävissä. Käytetyt infuusioannokset ovat olleet 0.2-0.7 mg/kg/h. Sedaatio on ollut riittävä verrattuna propofoli-morfiinia tai midatsolaami-morfiinia saaneisiin. Dexmedetomidiniin saaneilla esiintyi jonkin verran lievää verenpaineen ja pulssitason laskua, mutta sydämen minuuttivolyymissa ei ollut muutoksia. Mainittavaa on, että hengityslamaa ei esiintynyt, vaan potilaat voitiin extuboida infuusion aikana. Erikoista on ollut potilaiden rauhallisuus ja ko-operointi (15).

Terveillä vapaaehtoisilla suomalaisilla miehillä on tehty tutkimus, missä dexmedetomidiniin tuoma sedaatio kumottiin vastavaikuttajalla atipametsolilla (16). Koehenkilöt saivat lihaksen dexmedetomidiniä 2.5 mg/kg, mikä vähensi vireystilaa, sedatoi ja huononsi psykomotorista suoritusta. Koska atipametsolin eliminaation puoliintumisaika on sama kuin dexmedetomidiniin, se mahdollistaa kliinisesti

merkittävän edun sedaation nopeaan ja täydelliseen kumoamiseen. Atipametsoli- dexmedetomidiniinannossuhde oli 60:1, kun dexmedetomidini annettiin lihakseen ja atipametsoli suonen sisäisenä kahden minuutin infuusiona. Tämä annos oli riittävä, eikä myöhemmin ilmaantunut resedaatiota tai muita dexmedetomidiniin vaikutuksia.

Johtopäätökset

Tällä hetkellä preliminääristen tutkimusten valossa vaikuttaisi, että dexmedetomidini tulee löytämään paikkansa lähinnä lupaavana postoperatiivisena sedaatioaineena tehohoidettavilla potilailla. Se on tasoittanut kriittisesti sairailta potilailla fysiologiseen stressiin liittyviä hemodynaamisia vasteita ja laskenut sympatoadrenaliinista tonusta. Potilaat ovat sietäneet ventilaatiohoidon ilman syvää sedaatiota, eikä spontaani hengitys ole mennyt. Uusi vuosituhat kirkastanee adrenergisten α_2 -agonistien merkityksen kliiniselle anestesia-alueelle.

Kirjallisuusviitteet

1. Vähä -Vahe T: The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 1990;13:198-205.
2. Virtanen R, Savola J-M, Saano V, Nyman L: Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988;150:9-14.
3. Eisenach J, Lavand'homme P, Tong C et al: Antinociceptive and hemodynamic effects of novel α_2 -adrenergic agonist, MPV-2426, in sheep. *Anesthesiology* 1999;91:425-36.
4. Hayashi Y, Maze M: α_2 -Adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108-18.
5. Ghignone M, Quintin L, Duke PC et al: Effects of clonidine on narcotic requirements and haemodynamic response during induction of fentanyl anaesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64:36-42.
6. Scheinin B, Lindgren L, Randell T et al: Dexmedetomidine attenuates sympatoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992;68:126-31.
7. Talke P, Li J, Jain U et al: Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 1995;82:620-33.
8. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al: Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-45.
9. Paech M, Pavy T, Orlikowski C et al: Postoperative epidural infusion: A

- randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg* 1997;84:1323-8.
10. Chiari A, Lorber C, Eisenach J et al: Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor. *Anesthesiology* 1999;91:388-96.
 11. Eisenach J, De Kock M, Klimscha W: Alpha₂-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
 12. De Kock M, Gaultier P, Pavlopoulou A et al: Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1354-62.
 13. Maze M, Tranquilli W: α₂-Adrenergic agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
 14. Erkola O, Korttila K, Aho M et al: A comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994;79:646-53.
 15. Maze M, Morrison P: Redefining sedation. International congress and symposium series 221. The Royal society of medicine press Limited 1998.
 16. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M et al: Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific α₂-adrenoceptor antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1998;89:574-84.

Martina Bachmann
LKT, anesthesiologian erikoislääkäri
Marian sairaala, Helsinki