



Antero Kallio
LT, Kliinisen lääkekehityksen johtaja
Biotie Therapies Oyj



Riku Aantaa
Dosentti, hallinnollinen oyl
TYKS, ATEK-klinikka

Deksmedetomidinin synty

– molekyylistä apteekkiin



On the rocks -aivoriihi - deksmedetomidiniin tutkijoita 1980-luvulla: vasemmalta Päivi Saari- nen, Byron Bloor, Mervyn Maze, Joan Flacke, Ewen MacDonald, Werner Flacke, Ira (BIS) Segal, Maarit Hillilä, Mika Schei- nin Risto Lammintausta, Antero Kallio, Juha-Matti Savola, Kauko Kurkela, Harry Scheinin, Van Doze, Raimo Virtanen.

Deksmedetomidiini on hieno osoitus suomalaisen lääketieteellisuuden innovatiivisuudesta ja määrätietoisuudesta. Sen kehitysprojekti kertoo myös siitä, kuinka pitkäjänteistä lääkekehitystyö on.

Kuten Kauko Kurkela deksmedetomidiiniin syntyhistoriaa käsitelleessä kirjoituksessaan Finnanestissa (1) jo totesi, Suomen lääketieteellisyys eli 1980-luvun lopulla voimakasta positiivista murrostaikaa. Farmosyhtymä Oy:n pääjohtajana toimi suomalaisen alkuperäislääkekehityksen ”grand old man” Sten-Olof Hansen, joten myönteinen ilmapiiri lääkekehitystyöhön syntyi aivan yhtiön ylimmästä johdosta lähtien. Ja miksi ei olisi kun reseptoreihin tarrautuvia molekyylejä osattiin tehdä omasta takaa. Tutkimuskeskuksen johdossa toimi niin ikään visionäärisiä ja rohkeita johtajia, etunenässä tutkimus- ja tuotekehitysjohtaja Kauko Kurkela ja tutkimusjohtaja Risto Lammintausta. Kliinisen kehitysprojektin alkuaikojen varsinainen primus motor oli kuitenkin tutkimuspäällikkö ja sittemmin lääketieteellinen johtaja Harry Scheinin, jonka henkilökohtainen panos ja inspiroiva johtamistyyli olivat projektin alkuvuosina ratkaisevan tärkeitä. Klinikkaan siirryttyään hän edelleen jatkoi deksmedetomidiiniin parissa kliinisenä tutkijana ohjaten mm. useita deksmedetomidiiniin liittyneitä väitöskirjatöitä.

Tutkimuksia esilääkekäytössä

Vaikka aivan ensimmäiset humaanifarmakologiset tutkimukset Farmoksen alfa-2-agonisteilla tehtiinkin raseemisella medetomidiinilla (MPV 785), päätös siirtymisestä aktiiviseen S-isomeeriin, deksmedetomidiiniin (MPV 1440), tehtiin kaukonäköisesti jo hyvin varhaisessa vaiheessa - merkittävimmät lääkeviranomaiset suosittavat nykyään aina aktiivisen isomeerin jatkokehitystä rasemaatin sijaan. Ensimmäiset deksmedetomidiiniannostelut terveille vapaaehtoisille tehtiin Turun yliopiston farmakologian laitoksella professori Mika Scheininin johdolla joulukuussa 1987. Jo näissä ensimmäisissä kokeissa dokumentoitiin selvä sedatiivinen ominaisuus, alfa-2-agonisteille tyypilliset kardiovaskulaariset vaikutukset ja voimakas sympatolyttinen aktiivisuus plasman noradrenaliinipitoisuuksien laskiessa kutakuinkin nolllille (2). Tutkimus oli osa 1980-luvun lopulla Turun yliopistossa tehtyä hyvin laajaa alfa-2-agonistien ja -antagonistien faasi I -ohjelmaa, johon osallistui suuri joukko farmakologian ja kliinisen farmakologian laitosten tutkijoita. Erikseen tässä

on mainittava silloinen kliinisen farmakologian professori Esko Iisalo, joka toimi tämän ohjelman määrätietoisena tukijana ja fasilitaattorina.

Varsin nopeasti siirryttiin kliinisiin potilastutkimuksiin. Tässä alkuvaiheessa deksmedetomidiinin tavoiteprofiili muistutti lähinnä ”laajakirjoista” anestesiaesilääkettä (sedaatio, suun kuivuminen, sympatolyysi, haitallisten verenkierron ja endokriinisten vasteiden vaimeneminen). Työt aloitettiin gynekologisilla potilailla TYKS:ssa professori Jussi Kannon johdolla ja käytännön työt teki lähinnä Riku Aantaa. HYKS:n Naistenklinikassa vastikään USA:sta palanneen professori Kari Korttilan johdolla tehtiin rinnakkainen tutkimussarja, jota olivat toteuttamassa mm. Olli Erkola, Martina Aho (nyk. Bachmann) ja tutkimushoitaja Kaarina Backas (nyk. Korttila). Myös Markku Salonen tutki Turussa deksmedetomidiinin käyttöä esilääkkeenä viisaudenhampaan poistoleikkauksessa. Niin Martina kuin Rikukin tekivät myös väitöskirjansa noista alkuvaiheen potilastöistä (3,4).

Muitakin farmakologisia vaikutuksia tutkittiin: silmäkirurgisilla potilailla tehtiin TYKS:ssa useita tutkimuksia, joissa Timo Ali-Melkkilä ja Markku Virkkilä selvittelivät deksmedetomidiinin käyttöä esilääkkeenä ja mm. kartoittivat sen silmänpainetta alentavaa vaikutusta. Tulokset olivat suotuisia. Marja-Leena Jaakola teki useita tutkimuksia esilääkekäytöstä niin gynekologisilla, silmäkirurgisilla kuin käsikirurgisilla potilailla. Deksmedetomidiinitutkimukset olivat myös keskeisessä osassa sekä Markun että Marja-Leenan väitöskirjoissa (5,6). Deksmedetomidiinin vaikutuksia intubaatiovasteeseen karakterisoitiin Helsingin Vanhalla Kirralla Barbro Scheininin ja Leena Lindgrenin johdolla (7).

Suurimmassa osassa alkuvaiheen tutkimuksia deksmedetomidiini annosteltiin lihakseen, ja esilääkekäyttöä ajatellen relevanttina aktiivisena vertailuvalmisteena näissä tutkimuksissa käytettiin lähinnä midatsolaamia. Varsin aktiivisena sivuprojektina selvitettiin myös deksmedetomidiinin annostelumahdollisuuksia transdermaalisesti; niin aineen fysiokemialliset ominaisuudet kuin hyvin pienet >>

Kirjoittajien saate

Pyydämme huomioimaan, että kirjoitus perustuu lähinnä henkilökohtaisiin muistikuviin, joten poikkeamat historiallisesta totuudesta voivat olla osin merkittäviä. Pahoittelumme jo etukäteen niille, joita emme muista mainita tai jotka yhdistämme tapahtumiin väärin. Yhteisesti on myös mainittava ne lukuisat asiantuntevat ja projektille omistautuneet Farmoksen ja sittemmin Orionin työntekijät, joiden panos projektin etenemisessä ja onnistumisessa oli luonnollisesti aivan olennainen. Onnittelut ja kollegiaaliset terveiset heille kaikille!

Alkuvaiheen tutkimuksissa deksmedetomidiini annosteltiin lihakseen.

Lääkekehityksen vaiheet

Prekliininen vaihe = karakterisoidaan molekyylin absorptio, distribuutio, metabolia ja erityis (ADME), toksikologia sekä kliiniset vaikutukset koe-eläinmalleissa

Faasi I = tutkimuksia, joiden avulla pyritään saamaan käsitys molekyylin vaikutuksista antamalla sitä terveille vapaaehtoisille

Faasi II = nk. "proof of concept" -tutkimukset, jotka tehdään potilailla ja oletettuun käyttöaiheeseen

Faasi III = tutkimuksia, jotka dokumentoivat lääkkeen tehon ja turvallisuuden viranomaisten vaatimassa laajuudessa

Faasi IV = myyntiluvan jälkeinen teho- ja turvallisuusseuranta sekä käyttöaihetta laajentavat tutkimukset (kohde-ryhmä, esim. vanhuksent ja lapset, käyttötapa, annostelumuodot)

Erityisenä tavoitteena oli päästä hyödyntämään Yhdysvaltojen markkinoiden valtava potentiaali.

käyttöannoksethan olisivat olleet transdermaalista käyttöä ajatellen erittäin suotuisia. Ajatus kehittää lihaksensisäisesti annosteltua deksmedetomidiniä esilääkkeeksi eteni 1990-luvun alussa jo varsin laajoihin, satoja potilaita käsittäneisiin tutkimuksiin, joita (ennenaikaisesti) pidettiin riittävinä faasi III -tutkimuksiksi. Samalla evaluoitavaa profilia laajennettiin esilääkekäytöstä myös intraoperatiivisiin infuusioihin. Ajatuksena oli toisaalta pyrkiä paremmin hyödyntämään deksmedetomidinin sedatiivis-anesteettista, sympatolyttista ja analgeettista vaikutusta intraoperatiivisesti, ja päästä osittain eroon koko ajan keskustelua herättäneestä, vanhanaikaiseksi ja hankalaksi ja kivuliaaksi koetusta annostelusta lihakseen.

Tutkimuksia intraoperatiivisessa käytössä

Laskimonsisäisen deksmedetomidini-infusion vaikutuksia koronaarikirurgisilla potilailla arviointiin TYKS-HYKS yhteistyönä Jouko Jalosen johdolla yhdessä Markku Hynysen ja Markku Salmenperän kanssa (8). Deksmetomidiniin vaikutukset kaikissa tutkimuksissa olivat hyvin pitkälle odotusten mukaisia ja periaatteessa edullisia; avainkysymyksenä oli, mikä on se tärkeä "unmet need", joka osoittamalla ja ratkaisemalla taattaisiin deksmedetomidiniin viranomaishyväksyntä ja kaupallinen läpimurto. Profilia pohditettiin laajoissa asiantuntijakokouksissa mm. New Orleansissa lokakuussa 1989 ja Suomessa 1990 ja 1991. Vaikka kokouksiin osallistuivat tuon ajan kansainväliset huippuasiantuntijat, deksmedetomidiniin lukuisten vaikutusten paketointi jonkinlaiseksi yksinkertaiseksi käyttöaiheeksi säilyi pitkään todellisena viisastenkivenä.

Tutkimuksia käynnistettiin myös eri Euroopan maissa ja 1990-luvun alkuvuosina aktiivisia tutkimusryhmiä oli ainakin Englannissa (professori Cedric Prys-Roberts), Hollannissa (professori Simon de Lange), Saksassa ja Sveitsissä. Ehkä tuolle aikakaudelle tyypilliseen tapaan tutkimukset olivat yleensä pienehköjä, deksmedetomidiniin eri farmakologisia ominaisuuksia profiloineita yhden keskuksen tutkimuksia.

Kliinisen ohjelman rinnalla pyöri koko ajan erittäin aktiivinen non-kliininen yhteistyö useiden akateemisten ryhmien kanssa, ja parhaimmillaan deksmedetomidini oli käytössä eräänlaisena a₂-malliaineena useissa kymmenissä tutkijaryhmissä ympäri maailmaa.

Tavoitteena Yhdysvaltojen markkinat

Alusta lähtien oli selvää, että valmistetta kehitetään globaaleille markkinoille ja erityisenä tavoitteena oli päästä hyödyntämään Yhdysvaltojen markkinoiden valtava potentiaali. Pää olikin Yhdysvaltoihin jo suotuisasti auki Farmoksen tutkimusjohtaja Risto Lammintaustan Kalifornian-vuosien ajalta, ja hankkeen sikäläisinä voimahahmoina toimivat alusta lähtien professori Mervyn Maze Stanfordin yliopistossa sekä professoripariskunta Joan ja Werner Flacke ja farmakologi Byron Bloor UCLA:ssa. Ensimmäinen amerikkalainen faasi I -tutkimus aloitettiin UCLA:ssa vuonna 1988, ja vuosikymmenen vaihtuessa useitakin faasi I -tutkimuksia oli käynnissä myös Stanfordinissa. Yhdysvaltojen IND-koelupakäytäntö tuli Farmoksen tutkimus- ja rekisteröintiosastoille hyvinkin tutuksi, ja projektin sikäläisenä "tukihenkilönä" ja Farmoksen IND agenttina toimi ansiokkaasti lääkealan todellinen veteraani, tri Daniel Azarnoff, joka ennen konsulttiuraansa oli toiminut mm. Searlen tutkimusjohtajana. FDA:n kanssa toimimisesta oli Farmoksella kertynyt runsaasti kokemusta jo eläinlääkeprojektien aikana, mutta deksmedetomidiniinprojekti oli varmasti yksi ensimmäisistä suomalaisista ihmislääkeprojekteista, joissa lännen ihmemaassa toimimista todella aktiivisesti opittiin (samoihin aikoihin olivat kuitenkin Yhdysvalloissa liikkeellä myös Leiras ja Orion, joten historiankirjoittajat aikanaan päättäköt tämän kisan voittajan). Sen sijaan kanssakäymisen eurooppalaisten viranomaisten kanssa oli vähäistä ennen kaikkea sen vuoksi, että EMEA oli tuolloin vasta järjestäytymässä eikä kunnan keskustelukumppania ollut olemassa.

Tutkimuksia perioperatiivisen iskemian estossa

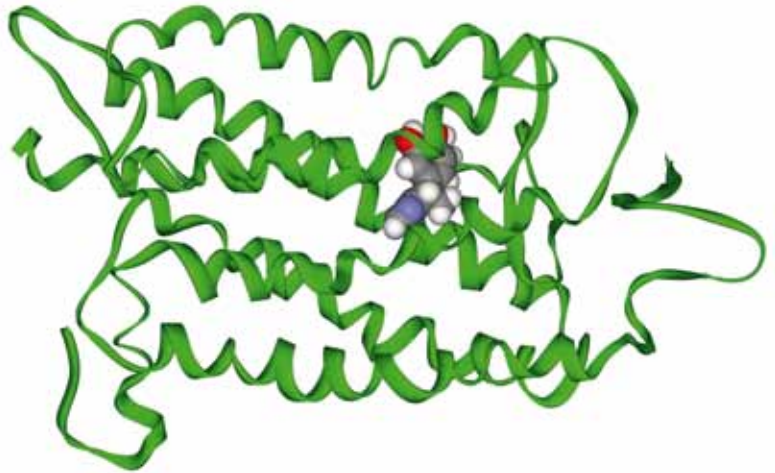
Faasi II -tutkimuksiin ei USA:ssa ehditty ennen kuin vuoden 1991 aikana tuli uutena ajatuksena mukaan deksmedetomidiniin käyttö perioperatiivisen iskemian estämiseen. Kehitysjatituksen takana oli deksmedetomidiniin voimakas sympatolyttinen vaikutus: rauhoittunut sydämen syke, stabiili verenpaine ja vähentynyt katekoliamiineritys saattaisivat yhdessä johtaa vähentyneeseen sydänlihaksen hapentarpeeseen ja vähentyneeseen sydäntapahtumien riskiin. Tämän alueen suuri mielipidevaikuttaja tuohon aikaan oli UCSF:n professori Dennis Mangano, joka oli jopa perustanut erityisen säätiön (Ischemia Research and Education Foundation; IREF) ja sen alla toimineen itsenäisen tutkimusryhmän (Multicenter Study of Perioperative Ischemia; McSPI)

tukemaan perioperatiivisia iskemiatutkimuksia. Tästä käyttöaiheesta oli tuolloin kiinnostunut useampikin kansainvälinen lääkeyritys, joten kehitystyötä tehtiin melkoisessa kilpailutilanteessa. Vakavimpina kilpailijoina mainittakoon amerikkalaisen Gensian adenosiinianalogi akadesiini ja belgialaisen UCB:n alfa-2-agonisti mivatseroli. Näiden molempien kehitystyö keskeytettiin sittemmin, koska tehtyjen tutkimusten tulokset eivät tähän käyttöindikaatioon olleet sittenkään riittävän lupaavia, vaikka näyttöä iskemiasuojasta kyllä saatiin.

UCSF:ssa tehtiin aluksi vaskulaarikirurgisilla potilailla pilottitutkimus, jossa deksmedetomidiniä annosteltiin tietokoneohjatulla infuusiopumpulla leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Tutkimus toteutettiin suomalaissyntyisen anestesiologin Pekka Talken johdolla, ja se saatiinkin Pekan tiiviissä ohjauksessa valmiiksi hyvin tehokkaasti. Pienestä aineistosta huolimatta deksmedetomidini näytti annosriippuvaisesti vähentävän sydämen iskeemistä kuormaa näillä korkean riskin potilailla (9). Tutkimustulosten innoittamana vuonna 1993 käynnistettiin sitten suurempi monikeskustutkimus, johon osallistui toistakymmentä keskusta ympäri Yhdysvaltoja. Tutkimuksessa kerättiin jatkuvan Holter-EKG:n lisäksi myös verenpaine- ja sykedata jatkuvana, joten tiedon keruuseen käytetty laitteisto oli varsin monimutkainen, laitteiden ylläpito sekä tietojen siirtäminen ja keskitetty purkaminen IREF:llä erittäin intensiivinen operaatio, ja tutkimusprotokolla muutenkin erittäin raskas. Tutkimuksen päämuuttuja oli sydämen syke- ja verenpainevaihtelun väheneminen ja sekundaarimuuttuja sydänlihaskemia. Rohkeasti etenevä suomalainen alkuperäislääkeprojekti herätti kiinnostusta useissa kansainvälisissä lääkealan yhtiöissä. Yhteistyömahdollisuuksia evaluoitiin Orionilla myös sen vuoksi, että kliininen tutkimus leikkaussali- ja tehohoitoympäristössä osoittautui hyvin kalliiksi. Vuoden 1994 syksyllä Orion ja Abbott ilmoittivatkin deksmedetomidiniä koskevasta yhteistyösopimuksesta.

Käyttöaiheeksi tehosedaatio Abbottin suojissa

Edellä mainittu tutkimus deksmedetomidiniin kardiovaskulaaristabiliteettia lisäävästä vaikutuksesta etenikin lopulta nimenomaan Abbottin työnjohdon alla ja siihen rekrytoitiin kaikkiaan yli 1300 potilasta. Tutkimuksen protokollaa ja tietojen keruutapaa arvioitaessa kävi kuitenkin ilmi, ettei kaikki ollut niin kuin piti. Tietojen keruun ketju ei ollut aukottomasti dokumentoitu

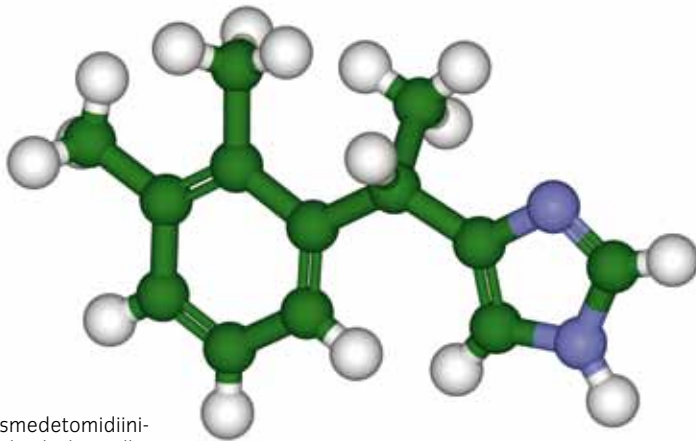


Deksmedetomidini-molekyylillä kiinnittyneenä alfa-2-reseptoriin.

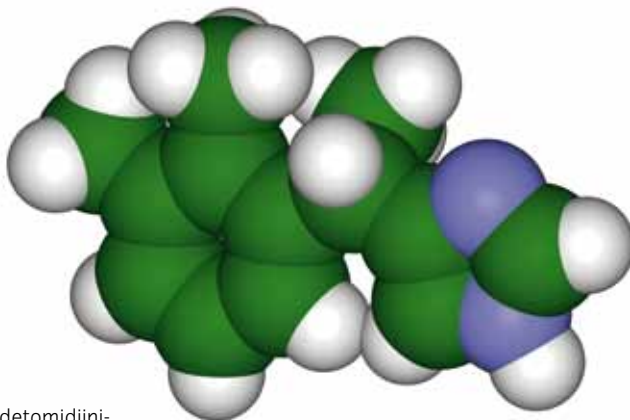
ja validoitu, eikä viranomaisenaan (FDA) ollut innostunut päämuuttujan valinnasta. Abbott keskeytti tutkimuksen ja koko deksmedetomidiniin kehitysprojekti oli vaakalaudalla alkuvuodesta 1996.

Lopulta Abbott antoi deksmedetomidiniin vielä yhden mahdollisuuden ja nimesi projektille kokeneen projektijohtajan, sisätautilääkäri Romeo Bachandin. Bachand sai tiukan budjetin ja aikarajat projektin loppuun saattamiselle. Hän keräsi ympärilleen taas asiantuntijoita, jotka pohtivat deksmedetomidiniin farmakologista profiilia ja sitä, mikä siinä olisi sellaista, joka olisi kliinisesti hyödynnettävissä ja viranomaisten hyväksyttävissä. Myös Orionilla pohdittiin samaa. Jo muutama vuosi aiemmin 1990-luvun alussa Riku Aantaa oli esittänyt Orionin sisäisissä muistioissa, että deksmedetomidiniin voimakas sympatolyttinen vaikutus saattaisi olla hyödyllinen tehohoitopotilailla eritoten kun lääke oli myös sedatiivinen ja analgeettinen. Tämä ajatus jalostuikin yhdessä Bachandin ja tuolloin Orionin keskushermostolääkekehityksen johtajan Esa Heinosen kanssa oivallukseksi dokumentoida nimenomaan tehohoitopotilaiden sedaatio deksmedetomidiniin käyttöaiheeksi (10). Käytössä olleilla ja edelleen olevilla tehosedatiivoillahan on omat haittansa eikä optimaalista tehosedatiivaa ollut käytettävissä.

Bachand sai tiukkojen aikataulujen avulla ryhmänsä toteuttamaan koko dokumentaation mukaan lukien vapaaehtoistutkimukset, proof-of-concept -tutkimukset ja faasi III -tutkimukset alle kahdessa vuodessa. Varsin poikkeuksellisesti FDA ei esittänyt sille osoitetusta myyntilupahakemuksesta ainuttakaan kysymystä ja deksmedetomidini sai myyntiluvan Yhdysvalloissa >>



Deksmedetomidiini-
molekyylin kemiallinen
rakenne.



Deksmedetomidiini-
molekyyli.

**Tutkimatta ovat
vaihtoehdot
annostelureitit kuten
transdermaalinen ja
intranasaalinen reitti.**

pikavauhtia joulukuussa 1999. Käyttöaihe oli aluksi ”intuboitujen aikuispotilaiden sedaatio teho-osastolla alle 24 h ajan”. Yhdysvaltojen myyntiluvan jälkeen deksmedetomidiinille myönnettiin pika pikaa myyntilupa useissa Väli- ja Etelä-Amerikan maissa, Aasiassa, Australiassa ja Uudessa Seelannissa. Japanissa myyntiluvan saaminen kesti hitusen kauemmin (2004) kuin muissa maissa, sillä Japani edellyttää historiallisista syistä muita seikkaperäisemmät toksikologiset tutkimukset ja osan kliinisestä dokumentaatiosta nimenomaan aasialaisella rodulla. Vuonna 2010 FDA myönsi deksmedetomidiinille indikaation laajennuksen: deksmedetomidiinia voi käyttää aikuispotilaiden lyhytaikaiseen (alle 24 h) sedaatioon myös teho-osaston ulkopuolella.

Euroopan oikeudet takaisin Orionille

Myyntilupahakemus Euroopassa tuotti kuitenkin karvaan pettymyksen. Euroopan lääkeviranomainen ei FDA:n tavoin hyväksynyt lumelääkettä verrokiksi deksmedetomidiinin faasi III -tutkimuksiin. Niinpä myyntilupahakemus vedettiin pois ja Abbott luopui deksmedetomidiinin rekisteröinnistä Eurooppaan. Abbott myös virtaviivaisti liiketoimintaansa ja luovutti 2000-luvun alussa deksmedetomidiinin myyntioikeudet tytäryhtiölleen Hospiralle. Hospira ei ollut kiinnostunut Euroopan myyntiluvan edellyttämistä kalliista faasi III -tutkimuksista vaan luovutti jonkin ajan kuluttua Euroopan deksmedetomidiinioikeudet takaisin Orionille.

Deksmedetomidiinin myynnin suotuisan kehityksen innoittamana Orion päätti 2000-luvun puolivälissä sittenkin pyrkiä dokumentoimaan deksmedetomidiinin sedatiiviset vaikutukset myös tavalla, joka olisi EMEA:n hyväksyttävissä. Professorit Jukka Takala ja Esko Ruokonen olivat jo aiemmin esittäneet ajatuksen tehdä deksmedetomidiinilla tehosedatiotutkimusta ja olikin luonnollista kääntyä heidän puoleensa jatkotutkimusten suunnittelua ja suorittamista varten. Orionin Englannin tytäryhtiöstä tutkimuslääkärit Raymond Bratty ja Chris Garratt olivat vastuussa deksmedetomidiiniprojektin toteuttamisesta. Oli ennen kaikkea Raymond Brattyn ajatus, että faasi III -tutkimuksissa päädyttiin nk. ”non inferiority” -tutkimusasetelmaan ts. pyrittiin osoittamaan, että deksmedetomidiini on yhtä hyvä tehosedatiiva kuin käytössä oleva hoito ts. joko midatsolaami tai propofoli. Niinpä dokumentaatiota varten suunniteltiin kaksi protokollaa: toisessa verrokkina oli midatsolaami (Midex) ja toisessa propofoli (Prodex). Koska

käyttökokemukset muualta maailmasta osoittivat, että FDA:n hyväksymä annos (0,2 – 0,7 µg/kg/h) oli pienehkö, päädyttiin näissä tutkimuksissa suurempaan (1,4 µg/kg/h) maksimiannokseen. Deksmetomidiniin myyntiluvassa USA:ssa on myöskin 24 tunnin käyttörajoitus, joka on perua myyntilupaa varten tehdyistä tutkimuksista. Eurooppaa varten haluttiin pitempi käyttöaika, koska deksmedetomidiniä käyttävät lääkärit olivat todenneet, että deksmedetomidiniin edut korostuvat nimenomaan pitkään sedaatiota tarvitsevilla potilailla. Tutkimukset tehtiin vuosina 2007–2010. Midex-tutkimusta varten rekrytoitiin 44 tutkimuskeskusta yhdeksässä Euroopan maassa ja Prodex-tutkimusta varten 31 keskusta kuudessa maassa. Professori Takalan laaja eurooppalainen yhteistyöverkosto helpotti huomattavasti yhteistyökumppanien löytämistä näihin monikeskustutkimuksiin. Sekä Midexin että Prodexin tulos oli deksmedetomidiniin kannalta suotuista: se tuotti tehopotilaille verrokkilääkkeiden vertaisen sedaation (tavoite RASS-asteikolla 0 – -3), mutta potilaiden kanssa kommunikointi oli verrokkia helpompaa ja aikaa ekstubaatioon kului vähemmän. Näihin tutkimuksiin perustuen myyntilupa myönnettiin deksmedetomidinille keskitetyksi Euroopassa syyskuussa 2011. Joissakin maissa tosin paikallinen viranomaiskeskustelee vielä myyntihinnasta eikä myynti aivan kaikissa Euroopan maissa ole päässyt alkamaan. Tutkimustulokset on vastikään julkaistu JAMA:ssa (11).

Valoisa tulevaisuus

Deksmedetomidini on hieno osoitus suomalaisen lääketeollisuuden innovatiivisuudesta ja määrätietoisuudesta. Sen kehitysprojekti kertoo myös siitä, kuinka pitkäjänteistä lääkekehitystyö on. Tärkeää on myös yhteistyö lääketeollisuuden ja yliopiston tutkijoiden välillä. Tämäkään lääke ei olisi varmaankaan koskaan tullut markkinoille ilman yliopistojen farmakologien ja anestesiologien tietämystä. Edesmennyt Turun anestesiologian ja tehohoidon professori Jussi Kanto tokaisi eräässä karonkkapuheessaan: ”Jos ei deksmedetomidinista muuta jää jäljelle, on sen avulla tehty ainakin muutama tohtori, dosentti ja professori”. Tuo ennustus on toteutunut (2–6), mutta nyt näyttää vakuuttavasti siltä, että deksmedetomidini on tullut jäädäkseen myös kliiniseen työhön. Tätä kirjoitettaessa deksmedetomidiniä arvioidaan annetun jo miltei kahdelle miljoonalle potilaalle. Se on jo nyt mullistanut monia hoitokäytäntöjä ja on ilmeistä, että sen kaikkia käyttöaiheita ei ole vielä edes oivallettu. Tutkimatta ovat vaihtoehdot

annostelureitit kuten transdermaalinen ja intranaaalinen reitti. Jos lääke toimii luotettavasti näitä annostelureittejä käytettäessä, avaa se aivan uusia mahdollisuuksia esim. (lasten) esilääkekäyttöön, vieroitusoireiden hoitoon tai vaikkapa palliatiiviseen sedaatioon ja analgesiaan itsehoitona. Oikeastaan vain mielikuvitus on rajana deksmedetomidiniin uusia käyttöaiheita pohdittaessa. ■

Antero Kallio väitteli 1989 medetomidiniin ja deksmedetomidiniin kliinisfarmakologisista tutkimuksista. Vuosina 1988–1995 hän toimi Farnos-yhtymä Oy:ssä ja sittemmin Orion-yhtymä Oy:ssä deksmedetomidiniinprojektin projektipäällikkönä ja 1993–1994 Orion-Farnos Inc:n kliinisen tutkimuksen johtajana yhtiön Palo Alton toimipisteessä.

Riku Aantaa väitteli 1991 deksmedetomidiniin käytöstä esilääkkeenä. Vuosina 1992–1994 hän toimi Orion Oy:ssä kokopäivätoimisesti ja 1992–2002 osa-aikaisesti asiantuntijatehtävissä deksmedetomidiniinprojektissa. Deksmetomidiniin indikaatiopatentti (tehosedaation) on hänen, Romeo Bachandin ja Esa Heinosen nimissä. ■

Viitteet

1. Kurkela K. Dexmedetomidiniin synty – ideasta molekyyliksi. *Finnanest* 2012; 45: 34-6.
2. Kallio A. Human pharmacology of medetomidine, a selective alpha₂-adrenoceptor agonist. Thesis. Turun yliopisto, 1989.
3. Aho M. Alpha₂-adrenergic agonists, clonidine and dexmedetomidine, as anesthesia adjuvants. Thesis. Helsingin yliopisto, 1993.
4. Aantaa R. Dexmedetomidine, an alpha₂-adrenoceptor agonist, as premedication for minor surgery. *Annales Universitatis Turkuensis* No 76. Turun Yliopisto, 1991.
5. Virkkilä M. Anesthesia for day-case cataract surgery. *Annales Universitatis Turkuensis* No 135. Turun Yliopisto, 1993.
6. Jaakola M-L. Dexmedetomidine as a preanesthetic agent – phase I-III studies with a novel, specific alpha₂-adrenoceptor agonist. *Annales Universitatis Turkuensis* No 268. Turun Yliopisto, 1997.
7. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, ym. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31.
8. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, ym. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-45.
9. Talka P, Li J, Jain U, ym. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 620-33.
10. Aantaa R, Bachand R, Heinonen E. Use of Dexmedetomidine for ICU sedation, *EP* 1069893 B1, 31.03.1999.
11. Jakob M, Ruokonen E, Grounds MR, ym. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-60.