

**Timo Iirola**

LT, erikoislääkäri
TYKS, ATEK-klinikka
Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri,
Ensihoidon ja päivystyksen liikelaitos
timo.irola@tyks.fi

HAVAINTOJA DEKSMEDETOMIDIINIIN FARMAKOKINETTIKASTA JA FARMAKODYNAMIIKASTA. KLIININEN TUTKIMUS TERVEILLÄ VAPAAEHTOISILLA JA TEHOHOITOPOTILAILLA

Timo Iirola**Yliopisto ja väitöspäivä**

Turun yliopisto 16.3.2012

Vastaväittäjä

professori *Esko Ruukonen*, Kuopion yliopisto

Esitarkastajat

dosentti *Anne Kuitunen*, TAYS
dosentti *Minna Tallgren*, HYKS

► Tehohoitopotilaat tarvitsevat rauhoitusta ja kivunlievitystä, ja useimmiten tähän tarkoitukseen käytetään bentsodiatsepiinejä, propofolia ja opioideja (1,2). Rauhoittavilla lääkkeillä on myös haitallisia vaikutuksia, joiden seurauksena hoitoaika saattaa pidentyä ja sairastavuus voi lisääntyä (3), eikä yksittäistä ideaalista lääkettä näiden potilaiden hoitamiseen ole olemassa.

Deksmedetomidiini on selektiivinen α_2 -adrenoseptorin agonisti, joka oli viime syksyyn saakka rekisteröity noin 40 maassa aikuisten tehohoitopotilaiden rauhoittamiseen tarkoitettuna lääkkeenä. Tehohoitopotilaiden rauhoittamisessa suurin virallisesti hyväksytty annos oli 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ja infuusion kesto oli rajoitettu 24 tuntiin. Syyskuussa 2011 deksmedetomidiini sai myyntiluvan Euroopassa sellaisten aikuisten tehohoitopotilaiden sedatoimiseksi, jotka eivät tarvitse syvempää sedaatiota kuin tasoa, jossa potilas on heräteltävissä

puhuttelemalla (4). Uuden myyntiluvan myötä virallisen annoksen yläraja nousi tasolle 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ja annostelun pituutta koskeva rajoitus korvattiin varoituksella, jonka mukaan yli 14 vuorokautta kestäneestä annostelusta ei ole kokemusta (5). Teho-osastokäytön lisäksi deksmedetomidiinia käytetään joissakin maissa myös toimenpidepotilaiden rauhoittamiseen.

Deksmedetomidiinin käyttö myös muihin kuin virallisesti hyväksytyihin indikaatioihin on ollut hyvin yleistä. Sitä on käytetty paljon lapsilla (6), ja virallinen annossuositus on ylitetty moninkertaisesti niin annoksen suuruuden kuin annostelun kestonkin suhteen (7). Deksmedetomidiinia on käytetty mm. noninvasiivisessa ventilaatiossa olevilla potilailla (8), spontaanisti hengittävien lasten rauhoittamiseen kuvantamistutkimusten aikana (9) sekä nenän limakalvolle annosteltuna esilääkkeenä ennen toimenpiteitä (10).

Vaikka deksmedetomidiinin annostelu on virallisesti hyväksyttyä ainoastaan suonensisäisesti, on muitakin annostelureittejä tutkittu ja myös käytetty. Deksmedetomidiinin huippupitoisuus saavutetaan 12–100 minuuttia, 6 tuntia, 1,5 tuntia ja 2,2 tuntia lihaksensisäisen, transdermaalisen, posken limakalvolta tapahtuneen ja suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen. Vastaavia annostelureittejä käytettäessä deksmedetomidiinin hyötöosuus on 73–104 %, 88 %, 82 % ja 16 % (11–14).

Sekä kaksi- että kolmitilamalleja on käytetty deksmedetomidiinin farmakokinetiikan kuvaamisessa. Puoliintumisaika on jakautumisvaiheessa 6–9 minuuttia ja eliminaatiovaiheessa 2–3 tuntia. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 100–170 litraa ja puhdistuma 40–50 l/h (14–16).

Deksmedetomidiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (94 %). Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta deksmedetomidiinin proteiiniin

sitoutumiseen, mutta maksan vajaatoiminta pienentää proteiiniin sitoutuneen deksmedetomidiinin osuutta (15).

Deksmedetomidiinin metabolia tapahtuu maksassa. Alkuvaiheen metabolia voi tapahtua useampaa eri reittiä – mahdollisia vaihtoehtoja ovat konjugaatio [glukuronidaatio (15,17)], metylaatio (18,19) sekä oksidaatio (5). Suora N-glukuronidaatio vastaa noin kolmanneksesta deksmedetomidiinin metaboliasta, ja glukuronidit ovat tärkeimpiä virtsassa ja verenkierrossa tavattavia deksmedetomidiinin aineenvaihduntatuotteita. Deksmedetomidiinin aineenvaihduntatuotteet erittyvät lähes kokonaan (95 %) virtsaan, ja loppuosa päätyy ulosteeseen (15). Ainoastaan noin 1 % deksmedetomidiinista päätyy muuttumattomana virtsaan (5).

Ikä ja sukupuoli eivät aikuisilla vaikuta deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan (15). Myöskään munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta farmakokinetiikkaan, mutta deksmedetomidiinin sedatoiva vaikutus saattaa pidentyä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (20). Sen sijaan lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla deksmedetomidiinin puhdistuma on vain 74 %, 64 % ja 53 % terveillä henkilöillä todetusta puhdistumasta ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on pidentynyt 3,9, 5,4 ja 7,4 tuntiin (15). Deksmedetomidiinin valmistaja suosittelee annoksen pienentämisen harkitsemista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (5).

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka on lapsilla yleispiirteiltään samanlaista kuin aikuisillakin (21–24). Kuitenkin deksmedetomidiinin puhdistuma muuttuu lapsilla iän myötä, mikäli puhdistumaa tarkastellaan painokiloa kohden (25).

Väitöskirjatyön tavoitteet

Väitöskirjatyön tavoitteena oli vertailla suonensisäisesti ja nenän limakalvolle annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa sekä selvittää nenän limakalvolle annosteltavan deksmedetomidiinin optimaalinen annosteluajankohta

ja deksmedetomidiinin vaikutukset mahasuolikanavan toimintaan terveillä vapaaehtoisilla. Tehohoitopotilailla haluttiin karakterisoida deksmedetomidiinin farmakokinetiikka suuriannoksisen ja pitkäkestoisen annostelun aikana sekä etsiä deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan vaikuttavia taustamuuttujia.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksiin osallistui 19 tervettä vapaaehtoista miestä sekä 34 tehohoitopotilasta. Tehohoitopotilaiden ikien keskiarvo (variaatiokerroin) osatöissä III ja IV oli 57 (32 %) ja 59 (28 %) vuotta sekä sairauden vakavuutta kuvaava SAPS II -pistemäärä 45 (32 %) ja 43 (31 %) pistettä.

Osatyössä I vertailtiin suonensisäisesti ja nenän limakalvolle

annostellun deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa sekä selvitettiin nenän limakalvolle annosteltavan deksmedetomidiinin optimaalinen annosteluajankohta. Seitsemälle terveelle vapaaehtoiselle miehelle annosteltiin vaihtovuoroisesti 84 µg deksmedetomidiinia nenän limakalvolle sekä suonensisäisesti. Havaittujen deksmedetomidiinipitoisuuksien perusteella laskettiin tavanomaiset farmakokineettiset parametrit, ja farmakodynamiikkaa arvioitiin sykkeen, verenpaineen, plasman adrenaliini- ja noradrenaliinipitoisuuksien, Mad-doxin siipitestin, BIS-rekisteröinnin >>

Nenän limakalvolle annosteltava deksmedetomidiini on tehokasta ja hyvin siedettyä.

Väitöskirja ja osatyöt

Observations on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Clinical Studies on Healthy Volunteers and Intensive Care Patients. <https://www.doria.fi/handle/10024/74514>

Osatyöt

- I Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:825–31.
- II Iirola T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, Olkkola KT. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and orocaecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2011; 106: 522–7.
- III Iirola T, Aantaa R, Laitio R, Kentala E, Lahtinen M, Wighton A, Garratt C, Ahtola-Sätälä T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R257.
- IV Iirola T, Ihmsen H, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen J-P, Scheinin M, Schwilden H, Schüttler J, Olkkola KT. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth* 2012; 108: 460–8.
- V Iirola T, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen J-P, Scheinin M, Olkkola KT. Highly variable pharmacokinetics of dexmedetomidine during intensive care: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010; 4: 73 (25 February 2010).



sekä koehenkilöiden subjektiivisten tuntemusten perusteella.

Osatyössä II selvitettiin deksmedetomidiinin vaikutus maha-suolikanavan toimintaan. Kahdelletoista terveelle vapaaehtoiselle miehelle annettiin vaihtovuoroisesti deksmedetomidiinia (latausannos 1 µg/kg 20 minuutin aikana, jatkoinfuusio 0,7 µg/kg/h 190 minuutin ajan), morfiinia (0,10 mg/kg 20 minuutin aikana, 190 minuuttia kestävä lumeinfuusio) sekä lumetta (20 ja 190 minuuttia kestävät infuusiot). Eri hoitojen vaikutusta arvioitiin mahan tyhjenemisnopeutta mittaavalla parasetamolitestillä (26) ja oro-kekaaliaikaa mittaavalla uloshengitysilman vetytestillä (27,28).

Osatyössä III karakterisoitiin deksmedetomidiinin farmakokinetiikka pitkäkestoisen ja suuriannoksen annostelun aikana. Kolmelletoista tehohoitopotilaalle annosteltiin deksmedetomidiinia 0,1–2,5 µg/kg/h korkeintaan 14 päivän ajan pitäen sedaatiosyvyyden tavoitteena Richmond Agitation-Sedation Scale -asteikon arvoja 0–3. Farmakokiineettinen analyysi tehtiin yksitilamallia soveltaen.

Osatyössä IV sovellettiin populaatiofarmakokineettista mallinnusta ja etsittiin deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaan vaikuttavia taustamuuttujia (29). Deksmedetomidiinia annettiin 21 tehohoitopotilaalle kliinisen tarpeen mukaan 0,1–2,5 µg/kg/h niin pitkään kuin hoitava lääkäri piti deksmedetomidiinilääkitystä tarpeellisenä. Osatyössä V laskeettiin osatyöhön IV kuuluneen potilaan deksmedetomidiinipuhdistuma lähes 24 vuorokautta kestäneen deksmedetomidiini-infuusion kolmessa eri vaiheessa.

Tulokset

Nenän limakalvolle annostellun deksmedetomidiinin hyötöosuus oli hyvä (65 %), mutta yksilöiden välinen vaihtelu oli suurta (35–93 %).

Deksmedetomidiinin farmakologiset vaikutukset olivat yhtä suuret kumpaakin annostelureittiä käyttäen, mutta nenän limakalvolle annostellun deksmedetomidiinin vaikutus ilmeni vasta noin 30–45 minuuttia annostelun jälkeen.

Plasman parasetamolin huippupitoisuudet todettiin tutkimuksen lume-, deksmedetomidiini- ja morfiinivaiheissa 60, 240 ja 80 minuuttia parasetamoliannostelun jälkeen. Suun kautta annostellun laktuloosin kulkeutuminen paksusuoleen kesti 90, 383 ja 203 minuuttia lume-, deksmedetomidiini- ja morfiinivaiheissa. Deksmedetomidiinivaiheen arvot erosivat tilastollisesti merkitsevästi sekä lume- että morfiinivaiheen arvoista, mutta morfiini- ja lumevaiheen arvot eivät eronneet toisistaan.

Tehohoitopotilaiden deksmedetomidiini-infuusioiden kestivät keskimäärin 92 h. Keskimääräinen deksmedetomidiinin puhdistuma oli 39,7 l/h, eliminaatiovaiheen puoliintumisaika oli 3,7 h ja jakautumistilavuus 223 l. Vakaan tilan aikana deksmedetomidiinipuhdistuma oli 53 l/h. Kumulatiivisten deksmedetomidiiniannosten ja pitoisuus-aikakäyrän pinta-alojen välillä oli voimakas lineaarinen riippuvuus.

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikkaa saatiin kuvattua parhaiten kaksitilamallilla. Deksmedetomidiinin puhdistuma pieneni sydämen minuuttivirtauksen pienentyessä sekä iän kasvaessa, ja jakautumistilavuus kasvoi plasman albumiinipitoisuuden pienentyessä.

Yksittäisen tehohoitopotilaan deksmedetomidiinipuhdistuma vaihteli suuresti 24 vuorokautta kestäneen annostelun aikana johtaen yllättäviin deksmedetomidiinipitoisuuden vaihteluihin.

Johtopäätökset

Nenän limakalvolle annosteltu deksmedetomidiini on tehokasta ja hyvin siedettyä. Deksmedetomidiini tulisi annostella nenän limakalvolle 45–60 minuuttia ennen maksimaalisen vaikutuksen toivottua ajankohtaa.

Deksmedetomidiini hidastaa morfiiniin ja lumeeseen verrattuna merkittävästi maha-suolikanavan toimintaa terveillä vapaaehtoisilla.

Deksmedetomidiinin farmakokinetiikka on lineaarista tutkitulle annostasolle 2,5 µg/kg/h saakka. Farmakokineettisten parametrien arvot eivät oleellisesti eroa kriittisesti sairailta potilailla pitkäkestoisen ja suuriannoksen annostelun aikana lyhyempien infuusioiden aikana ja vähemmän sairailta potilailla tai terveillä vapaaehtoisilla havaituista arvoista.

Eliminaatiovaiheen puoliintumisaika ja annostelun kestosta riippuva puoliintumisaika pitenevät iäkkäillä ja hypoalbumineemisilla potilailla. Yksittäisen potilaan deksmedetomidiinipuhdistuma voi vaihdella tehohoitojakson aikana.

Kliinisiä näkökohtia

Koska nenän limakalvolle annosteltava deksmedetomidiini oli tehokasta ja hyvin siedettyä, olisi mielekästä etsiä sille uusia käyttöaiheita. Tällaisia voisivat olla mm. esilääkitys, päivä-yörytmin ylläpito sekä hoitoresistentin kivun hoito terminaalivaiheen sairauksissa.

Arvioitaessa deksmedetomidiinin maha-suolikanavan toimintaa hidastavan vaikutuksen kliinistä merkitystä pitää huomioida, että tehohoitopotilaat saavat samanaikaisesti myös muita lääkkeitä, joilla voi olla erilaisia vaikutuksia maha-suolikanavan toimintaan. Mikäli potilaalla on selkeä mahan vetovaikeus, kannattaneekin kuitenkin harkita deksmedetomidiinilääkityksen keskeyttämistä.

Deksmedetomidiinin aineenvaihdunta oli lineaarista tutkitulle annostasolle 2,5 µg/kg/h saakka. Tämä merkitsee sitä, että annosteltaessa deksmedetomidiinia suuriakin annoksia ei sen pitoisuus muutu yllätyksellisellä tavalla.

Sekä potilaan korkea ikä että matala plasman albumiinipitoisuus aiheuttivat annostelun kestosta riippuvan puoliintumisaajan pitenevän. Tämän löydöksen kliininen merkitys ei kuitenkaan ole itsestään selvä, koska deksmedetomidiinia

Suurillakaan annoksilla deksmedetomidiinin pitoisuus ei muutu yllätyksellisellä tavalla.

tulee annostella vasteen mukaan. Todennäköisesti potilaan korkea ikä ja hypoalbuminemia tulee erityisesti huomioida ainoastaan äärimmäisissä tapauksissa. ■

Viitteet

1. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, ym. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med* 2009; 37: 3031–9.
2. O'Connor M, Bucknall T, Manias E. Sedation management in Australian and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. *Am J Crit Care* 2010; 19: 285–95.
3. Devlin JW, Mallow-Corbett S, Riker RR. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38: S231–43.
4. Orion Corporation. Orion Corporation Stock exchange releases September 21st 2011. Espoo, Finland: Orion Corporation; 2011.
5. Orion Corporation. Dexdor® [summary of product characteristics]. Espoo, Finland: Orion Corporation; 2011.
6. Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 55–66.
7. Guinter JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 1246–53.
8. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, ym. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008; 107: 167–70.
9. Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, ym. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 403–11.
10. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, ym. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008; 106: 1715–21.
11. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, ym. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537–46.
12. Dyck JB, Maze M, Haack C, ym. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813–20.
13. Kivistö KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 345–9.
14. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, ym. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 691–3.
15. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14: 261–9.
16. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88: 669–75.
17. Ji QC, Zhou JY, Gonzales RJ, ym. Simultaneous quantitation of dexmedetomidine and glucuronide metabolites (G-Dex-1 and G-Dex-2) in human plasma utilizing liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004; 18: 1753–60.
18. ISalonen JS. Tissue-specificity of hydroxylation and N-methylation of arylalkylimidazoles. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 1–4.
19. Hui YH, Marsh KC, Menacherry S. Analytical method development for the simultaneous quantitation of dexmedetomidine and three potential metabolites in plasma. *J Chromatogr A* 1997; 762: 281–91.
20. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, ym. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001; 93: 1205–9.
21. Potts AL, Warman GR, Anderson BJ. Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 722–30.
22. Diaz SM, Rodarte A, Foley J, ym. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 419–24.
23. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, ym. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008; 100: 697–700.
24. Petroz GC, Sikich N, James M, ym. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology* 2006; 105: 1098–110.
25. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, ym. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care - a pooled analysis. *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 1119–29.
26. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, ym. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1973; 47: 415–21.
27. Read NW, Al-Janabi MN, Bates TE, ym. Interpretation of the breath hydrogen profile obtained after ingesting a solid meal containing unabsorbable carbohydrate. *Gut* 1985; 26: 834–42.
28. Eisenmann A, Amann A, Said M, ym. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res* 2008; 2: 046002.
29. Ranta V-P, Väitalo P, Kokki M, Kokki H. Populaatiofarmakokinetiikan perusteita anestesia- ja tehohoitolääkäreille. *Finnaest* 2012; 45: 128–35.

SAY:n Seniorikillan syyskokous

10. – 11.9.2012 Tuohilammella

OHJELMASSA MM.

- **Leena Janhunen**
Leikkaussalien muutos 30 vuoden aikana
- **Sirpa Asko-Seljavaara**
Ajankohtaista Helsingin terveydenhuollosta
- SATEL:n edustajan puheenvuoro
- M.A.K. Mattilan kuva- ja videomuisteloita

Ilmoittautuminen

karjalainenhelena@hotmail.com

Tervetuloa!

Seniorikillan toimikunnan puolesta
Olli Takkunen