



Panu Uusalo

LL, erikoislääkäri
TYKS, TOTEK
panu.uusalo@tyks.fi



Teijo Saari

Apulaisprofessori, yl
Turun yliopisto
TYKS, TOTEK
teijo.saari@tyks.fi

Deksmedetomidiniin intranasaalinen annostelu

Deksmedetomidinia on mahdollista annostella myös muualle kuin laskimoon.

Alfa-2-reseptoriagonisti deksmedetomidini on Euroopassa vuonna 2011 aikuisten tehohoito-tilaisten sedaatioon hyväksytty lääke, joka on vakiinnuttanut paikkansa maamme teho- ja valvontaosastoilla. Sedatiivisen vaikutuksen lisäksi deksmedetomidinilla on merkittäviä analgeettisia, anksiolyyttisiä ja antiemeettisiä vaikutuksia. Verrattuna opiaatteihin ja muihin sedatiiveihin deksmedetomidiniin vaikutus hengitykseen on vähäinen.

Eräissä maissa deksmedetomidiniin käyttöaiheena on tehohoitosedaatation lisäksi toimenpitepotilaiden sedatio, ja Suomessakin deksmedetomidiniin perioperatiivinen käyttö on lisääntynyt osana multimodaalista anestesiaa ja analgesiaa. Useita vaihtoehtoisia deksmedetomidiniin annostelureittejä on tutkittu ja lääkkeen intranasaalista käytöstä (annostelusta nenän limakalvolle) on saatu hyviä kokemuksia.

Vaikutusmekanismi

Alfa-2-reseptorit kuuluvat G-proteiinikytkentäisiin adrenergisiin reseptoreihin, joiden tehtävänä on välittää endogeenisten katekolamiinien adrenaliinin ja noradrenaliinin vaikutuksia elimistössä. Myös monet lääkeaineet toimivat substraatteina näille reseptoreille. Presynaptisesti sijaitsevat alfa-2-reseptorit ovat inhibitorisia reseptoreja, joiden aktivaatio aiheuttaa negatiivisen palautevaikutuksen vähentäen noradrenaliinin eritystä synapsirakoon. Alfa-2-reseptoreja sijaitsee lisäksi postsynaptisesti ja keskushermoston ulkopuolisissa elimistön osissa (1,2).

Deksmedetomidiniin sedatiivinen vaikutus välittyy aivorungon sinitumakkeessa (locus coeruleus, LC), joka on aivoissa eniten noradrenaliinia erittävä alue. LC säätelee fysiologista valvetilaa vaikuttamalla ventrolateraalisen preoptisen tumakkeen GABAergisten neuronien aktiivisuuteen hypotalamuksen etuosassa. Alfa-2-reseptorien

aktivaatio sinitumakkeessa aiheuttaa spontaania neuronien hyperpolarisaatiota, joka näkyy EEG:ssä luonnollisen kaltaisen nREM-unen kaltaisena toimintana. Käytännössä ilmiö näkyy siten, että potilaat ovat herätettävissä ja yhteistyökykyisiä. (3)

Alfa-2-reseptorien analgeettisen vaikutuksen on todettu välittyvän sekä selkäytimen takasarvessa että aivoissa. Alfa-2-agonisti klonidiinin on todettu eläinmalleissa vähentävän kipustimuluk-

Deksmedetomidiinia voidaan annostella nenään laimentamattomana.

sen aiheuttamaa hyperpolarisaatiota ja eksitaatiota selkäytimen takasarven ganglioissa (4,5). Lisäksi klonidiinin on todettu estävän tehokkaasti tällä hetkellä kipututkimuksen erityisen kiinnostuksen kohteena olevia hyperpolarisaation aktivoimia syklistä nukleotidivälitteisiä kanavia (HCN) eri hermosoluissa, kuten aivojen etulohkon kuorikerroksella (6) ja ventraalisen tegmentumin dopamiinivälitteisissä hermosoluissa (7). Pre- tai intraoperatiivisesti annostellun deksmedetomidiinin on todettu niin ikään vähentävän merkittävästi leikkauksen jälkeistä opiaattien tarvetta, mikä selittää osittain myös lääkettä saaneiden heräämöttilaisten vähäisempää pahoinvointia.

Hemodynaamiset vaikutukset tulee tuntea

Deksmedetomidiinin tunnetuin ja myöskin pelätyin sivuvaikutus on bradykardia. Alfa-2-agonistien aiheuttama keskushermoston kautta välittyvä sympatolyysi vähentää lisämunuaisytimestä erittyvien katekolamiinien pitoisuuksia verenkierrossa, josta seuraa muun muassa verenpaineen ja syketaajuuden laskua. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt

tutkimukset osoittavat, että tavanomaisilla laskimonsisäisessä annostelussa tavattavilla deksmedetomidiinin plasmapitoisuuksilla (0,5–3,0 ng/ml) syketaajuuden lasku oli noin 15–20% lähtötasosta, mikä on myös kliinisessä käytössä tyypillinen löydös (8). Suuremmilla pitoisuuksilla syketaajuuden lasku ei kuitenkaan jatkunut yhtä voimakkaana.

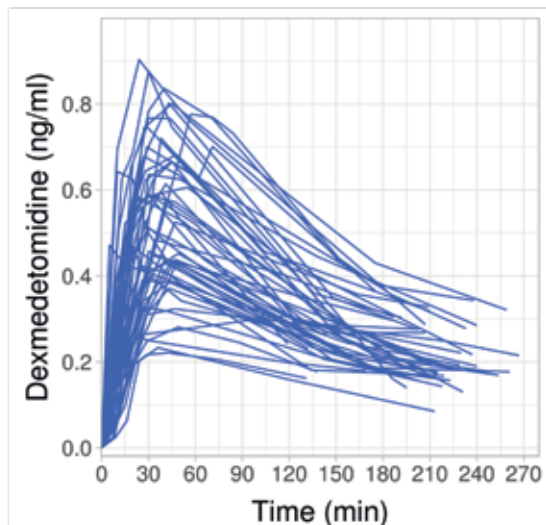
Deksmedetomidiinilla on myös verisuonten sileän lihaksen alfa-2b-reseptorien kautta välittyvä vasokonstriktiovaikutus, joka on yksi syy sille, miksi deksmedetomidiinin bolus-annostelua ei suositella käytettäväksi. Annosteltaessa deksmedetomidiinia terveille vapaaehtoisille nousevin tavoitepitoisuuksin nähtiin pienillä pitoisuuksilla verenpaineen laskua, mutta plasman deksmedetomidiini-pitoisuuden ylittäessä 1,2 ng/ml verenpaine kääntyi nousuun ja nousu jatkui yli lähtötason. Vastaava verenpainetta suurentava vaikutus on todettu lapsipotilailla jo pienemmillä deksmedetomidiini-pitoisuuksilla (9).

Deksmedetomidiinin käytössä on annostelureitistä huolimatta hyvä varautua lievään syketaajuuden laskuun, jolloin tämä ei tule yllätyksenä. Jos deksmedetomidiinin aiheuttamaa bradykardiaa hoidetaan antikolinergeillä, hoidosta saattaa

Kuva 2. Deksmedetomidiinia voidaan annostella nenään injektio-ruiskun päähän kiinnitettävällä sumuttimella (MAD-nasal®).

>>





Kuva 1. Nenän limakalvolle annostellun deksmedetomidiniin (2–4 ug/kg) plasmapitoisuudet viidelläkymmenellä lapsipotilaalla ajan funktiona.

seurata voimakkaita verenpaineen nousuja, minkä vuoksi verenpaineen monitorointi on antikolinergisiä annostellessa aina aiheellista. Jos on syytä odottaa poikkeavia hemodynaamisia vasteita, on ensimmäinen annostelukerta hyvä toteuttaa tarkemmassa monitoroinnissa. Erityisesti iäkkäimmiltä potilailta EKG tulisi arvioida johtumishäiriöiden varalta. Kriittisesti sairaiden potilaiden hemodynamiikan tulisi olla stabiloitu deksmedetomidiniä käytettäessä.

Miksi deksmedetomidiniä kannattaa annostella intranasalisesti?

Deksmedetomidiniin vaihtoehtoisista annostelu- reiteistä on tutkittu muun muassa transdermaalista, lihaksensisäistä, bukkalista, oraalista, inhaloitavaa, intranasaalista ja ihonalaista reittiä (10–14). Ihonalaisesti annosteltu deksmedetomidini voisi vaikuttaa lupaavalta vaihtoehdolta palliatiiviseen hoitoon, mutta se imeytyy hitaasti eikä sovellu pistopaikan mahdollisen kivun vuoksi esimerkiksi hereillä oleville lapsipotilaille (14). Sen sijaan nenän limakalvo tarjoaa nopean ja miellyttävän

annostelureitin niin aikuisille kuin lapsillekin. Deksmedetomidiniä voidaan annostella nenään laimentamattomana (100 ug/ml), eikä se haise, maistu tai kirvele (12).

Deksmedetomidiniin sedatiivisen vaikutuksen on todettu alkavan intranasalisessa annostelussa eri lähteiden mukaan jo 10–30 minuutissa, ja kestävänn annoksesta riippuen 1,5–3 tuntia (12,15). Deksmedetomidiniin on esitetty kulkeutuvan nenän limakalvolta hajuhermoa (n.olfactorius), hajukämiä (bulbus olfactorius) ja kolmoishermaa (n. trigeminus) pitkin suoraan keskushermostoon, minkä vuoksi vaikutuksen alku on nopeampi kuin esimerkiksi annosteltaessa sitä suun limakalvolle (16,17). Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että intranasalisesti annostellun deksmedetomidiniin huippupitoisuus plasmassa saa-

Intranasalisessa annostelussa kannattaa panostaa huolelliseen lääkkeenantoon.

vetetaan keskimäärin 45 minuutissa sekä aikuisilla että lapsilla (12,18). Omissa tutkimuksissamme 1 kk – 11 v. ikäisten lasten huippupitoisuudet saavutettiin intranasalisen annoksen (3 ug/kg) jälkeen hieman aiemmin (38 minuutissa) ja deksmedetomidiniin plasmapitoisuudet palautuivat sedatiivisen tason (noin 0.3 ng/ml) alapuolelle keskimäärin kolmen tunnin kuluttua lääkkeen annostelusta (19, kuva 1).

Intranasaalisen deksmedetomidiinin tehoa lasten esilääkkeenä ja sedatiivina on verrattu midatsolaamiin yli kymmenessä tutkimuksessa. Suurin osa tutkimuksista on osoittanut esilääkkeenä annetun deksmedetomidiinin (1–2 µg/kg intranasaalisesti annosteltuna) vähentävän lasten eroahdistusta vanhemmistaan midatsolaamia paremmin. Lisäksi joidenkin tutkimusten mukaan intranasaalisesti esilääkkeenä annosteltu deksmedetomidiini vähentää lasten heräämögitaatiota midatsolaamia paremmin. Hiljattain tehty systemaattinen katsaus kuitenkin osoitti, ettei lasten postoperatiivisessa deliriumissa ollut tilastollisesti merkittävää eroa, kun potilaat saivat esilääkkeenä deksmedetomidiinia tai midatsolaamia (20).

Pieniannoksisen (1 µg/kg) intraoperatiivisesti laskimoon annostellun deksmedetomidiinin on todettu useassa tutkimuksessa vähentävän postoperatiivista kipua verrattuna plaseboon. Vastikään tehdyssä tutkimuksessa hysterektomiaan tuleville potilaille annosteltiin 30 minuuttia ennen induktiota 2 ug/kg deksmedetomidiinia intranasaalisesti tai induktion jälkeen 1 ug/kg 10 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Potilaat, jotka saivat intranasaalista deksmedetomidiinia, tarvitsivat leikkauksen aikana vähemmän laskimoanesteetteja ja pysyivät heräämössä myöhemmin kipulääkettä kuin potilaat, jotka saivat deksmedetomidiinia laskimoon. (21)

Suurin etu deksmedetomidiinin nenäannostelusta on lääkkeen annon helppous verrattuna laskimonsisäiseen annosteluun. Sopivilla potilasryhmillä annostelu voidaan toteuttaa vuodeosasto-olosuhteissa. Erityisesti tilanteissa, joissa kivunhoito on haasteellista tai riski muiden rauhoittavien lääkkeiden, anesteettien tai kipulääkkeiden aiheuttamalle hengityslamalle on suuri, voi deksmedetomidiinin intranasaalisesta käytöstä olla hyötyä. Lisäksi laskimoannosteluun liittyvät hemodynaamiset vaikutukset, erityisesti la-
tausannokseen liittyvä verenpaineen nousu, jäävät intranasaalisessa annostelussa lievemmiksi.

Miten nenäannostelu tapahtuu?

Deksmedetomidiinin intranasaalinen annostelu tapahtuu joko injektioruiskun päähän liitettävän sumuttimen (kuva 2) avulla tai tippoina. Kun tippa-annostelun ja sumutinannostelun imeytymistä verrattiin keskenään, ei annostelutapojen hyötyosuksissa voitu osoittaa tilastollisesti merkittävää eroa, mutta vaikutuksen alku oli nopeampi sumuttimen kautta annosteltuna. Sumutteen on ajateltu leviävän suuremmalle alueelle nenän limakalvolla, jolloin myös imeytyminen saattaa olla ripeämpää. (18)

Annosteltaessa intranasaalista deksmedetomidiinia huonosti ko-
operoivalle tai pystyasennossa olevalle potilaalle lääke valuu herkästi ainakin osittain ulos; toisaalta selinmakuulla olevilla potilailla osa lääkkeestä valuu nieluun. Kun 2–6-vuotiaille lapsipotilaille annosteltiin 40 minuuttia ennen pientoimenpidettä esilääkkeenä 1 µg/kg deksmedetomidiinia joko nenän limakalvolle tai bukkalisesti, lääke vaikutti molemmilla tavoil-

**Deksmedetomidiinin
on esitetty kulkeutuvan
hajuhermoa, hajukäämiä ja
kolmoishermaa pitkin suoraan
keskushermostoon.**

la annosteluna hyvin, mutta potilaat, jotka saivat lääkettä nenän limakalvolle sedatoituivat paremmin. Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa suun limakalvolle annostellun deksmedetomidiinin hyötyosuuden on todettu olevan jopa 82%, mutta intranasaalisen deksmedetomidiinin nopeampi vaikutus selittyy lääkkeen osittaisella kulkeutumisella nenän limakalvalta

>>

suoraan keskushermostoon. Lisäksi, jos osa deksmedetomidinista tulee nieltyä mahalaukkuun, on hyötysuhde ensikierron metabolian vuoksi varsin huono (16%) (11).

Kokemustemme mukaan deksmedetomidini kannattaa annostella puoli-istuvassa asennossa, jolloin riski lääkkeen valumiselle ulos tai nieluun on pieni. Jos annosteltavan lääkkeen tilavuus on yli 0,5 ml (> 50 ug), kannattaa annos jakaa kah-

**Se ei haise,
maistu tai kirvele.**

teen yhtä suureen osaan ja annostella molempiin sieraimiin. Mitä pienempi volyyymi lääkettä annostellaan, sitä tärkeämpää olisi, ettei lääkeainetta jää ruiskun tai sumuttimen sisälle. Asia voidaan ratkaista vetämällä pieni ilmakupla injektoriruiskun mäntäpäähän, jolloin kaikki lääke menee potilaaseen. Tämä onnistuu hyvin ainakin ohuella 1 ml:n ruiskulla. Tippa-annostelussa potilaan tulee luonnollisesti olla (lähes) makuulla.

Esimerkkejä deksmedetomidinin intranasaalisesta käytöstä

TYKSissä olemme siirtyneet syksyllä 2016 annostelemaan deksmedetomidinia esilääkkeenä magneettikuvaukseen (MRI) meneville lapsipotilaille. Annos on painoon suhteutettu, ja vaihtelee potilaasta sekä aiemmista sedaatiokerroista riippuen 2–4 µg/kg:n välillä, ollen kuitenkin pääsääntöisesti 3 µg/kg. Lääke annostellaan noin tunti ennen magneettikuvausta. Suurin osa lapsipotilaistamme saa kuvauksen aikana lisäsedaatioksi tiopentaalia

laskimoon, mutta tarvittava tiopentaalin määrä on laskenut murto-osaan aiemmasta, ja sedaatioprotokolla on toiminut hyvin. Tiopentaali voi voimistaa deksmedetomidinin aiheuttamaa syketaajuuden hidastumista, mikä tulee ottaa huomioon täydentävän sedaation annostelussa. Esilääkkeenä annetun deksmedetomidinin on todettu vähentävän lasten MRI-sedaatioissa käytettävien muidenkin anesteettien määrää ja sedaation aiheuttamia haittavaikutuksia, kuten ilmatieongelmia (22).

Aikuisille hammasanestesiaissa 45 minuuttia ennen toimenpidettä annostellun pieniannoksisen (1 µg/kg) intranasaalisen deksmedetomidinin on todettu vähentävän sekä intraoperatiivista propofolin tarvetta että postoperatiivista kipua verrattuna plaseboon (23). Vastaavia kipututkimuksia on tehty enimmäkseen laskimoon annostellulla deksmedetomidinilla, mutta intranasaalisen deksmedetomidinin vaikutuksesta postoperatiiviseen kipuun on odotettavissa lähitulevaisuudessa lisää tutkimuksia.

Palliativisessa hoidossa olevat potilaat hyötyvät deksmedetomidinin kombinoimisesta lääkitykseen erityisesti silloin, kun muiden kipulääkkeiden tarve on noussut suhteettoman suureksi tai ilmenee merkittäviä sivuvaikutuksia kuten hyperalgesiaa tai deliriumin oireita (24). Olemme aloittaneet joillekin potilaille hoidoksi vaikeassa kiputilanteessa 1 ug/kg deksmedetomidinia intranasaalisesti annosteltuna 4–6 kertaa päivässä annosta tarvittaessa nostaen. Deksmedetomidinin käytöstä palliativisessa hoidossa on olemassa lähinnä tapauselostuksia, mutta sen analgeettinen ja opioideja säästävä vaikutus on osoitettu vakuuttavasti muilla potilasryhmillä (25).

Lopuksi

Deksmedetomidinin annostelu muualle kuin laskimoon on toistaiseksi off-label käyttöä. Intranasaalinen annostelureitti on kuitenkin saavuttanut lisääntyvää suosiota, ja aiheesta löytyy PubMed-haulla kahden viimeisen vuoden ajalta

yli 60 julkaisua, kun vuosina 2013–2014 julkaisuja oli alle kymmenen.

Annosteltaessa deksmedetomidiniä intranasalisesti kannattaa panostaa huolelliseen lääkkeen antoon, jolloin imeytyminen on mahdollisimman tehokasta. Farmakokinetiikan tunteminen auttaa ymmärtämään, mitkä potilaat hyötyvät intranasalisen antomuodon käytöstä parhaiten. Varminta on antaa lääke vähintään 45 minuuttia ennen haluttua huippuvaikutusta; lisäksi on syytä varautua kahdesta kolmeen tuntia kestävään sedatiiviseen vaikutukseen.

Tulevaisuus näyttää, saako intranasaalinen deksmedetomidini jossakin vaiheessa virallisen käyttöindikaation. Sitä odotellessa voimme kuitenkin jo hyödyntää tätä lupaavaa annostelureittiä sopivan potilaan ja tilanteen kohdatessamme. ■

Viitteet

1. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1988;150:9-14.
2. Sanders RD, Maze M. Alpha2-adrenoceptor agonists. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007;8:25-33.
3. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology.* 1996;84:873-881.
4. Yagi J, Sumino R. Inhibition of a hyperpolarization-activated current by clonidine in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol.* 1998;80:1094-1104.
5. Wolff M, Heugel P, Hempelmann G, Scholz A, Mühlhng J, Olschewski A. Clonidine reduces the excitability of spinal dorsal horn neurones. *Br J Anaesth.* 2007;98:353-361.
6. Carr DB, Andrews GD, Glen WB, Lavin A. alpha2-Noradrenergic receptors activation enhances excitability and synaptic integration in rat prefrontal cortex pyramidal neurons via inhibition of HCN currents. *J Physiol.* 2007;584:437-450.
7. Inyushin MU, Arencibia-Albite F, Vázquez-Torres R, Vélez-Hernández ME, Jiménez-Rivera CA. Alpha-2 noradrenergic receptor activation inhibits the hyperpolarization-activated cation current (I_h) in neurons of the ventral tegmental area. *Neuroscience.* 2010;167:287-297.
8. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382-394.
9. Mason KP, Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg.* 2011;113:1129-1142.
10. Kivistö KT, Kallio A, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:345-349.
11. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:691-693.
12. Irola T, Vilo S, Manner T et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:825-831.
13. Zanaty OM, El Metainy SA. A comparative evaluation of nebulized dexmedetomidine, nebulized ketamine, and their combination as premedication for outpatient pediatric dental surgery. *Anesth Analg.* 2015;121:167-171.
14. Uusalo P, Al-Ramahi D, Tilli I, Aantaa RA, Scheinin M, Saari TI. Subcutaneously administered dexmedetomidine is efficiently absorbed and is associated with attenuated cardiovascular effects in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* Huhtikuu 2018, sähköinen julkaisu edeltävä versio.
15. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yao TJ, Wong GL, Yuen MK. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia.* 2010;65:922-929.
16. Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release.* 2017;268:364-389.
17. Fantacci C, Fabrizio GC, Ferrara P, Franceschi F, Chiaretti A. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:217-222.
18. Miller JW, Balyan R, Dong M et al. Does intranasal dexmedetomidine provide adequate plasma concentrations for sedation in children: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth.* 2018;120:1056-1065.
19. Uusalo P, Siren S, Manner T, Vilo S, Scheinin M, Saari TI. Intranasalisesti annosteltu deksmedetomidini magneettitutkimukseen tulevilla lapsipotilailla (abstrakti). *Finnanest* 2017; 50 (4).
20. FitzSimons J, Bonanno LS, Pierce S, Badaux J. Effectiveness of preoperative intranasal dexmedetomidine, compared with oral midazolam, for the prevention of emergence delirium in the pediatric patient undergoing general anesthesia: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2017;15:1934-1951.
21. Wu X, Hang LH, Wang H et al. Intranasally Administered Adjunctive Dexmedetomidine Reduces Perioperative Anesthetic Requirements in General Anesthesia. *Yonsei Med J.* 2016;57:998-1005.
22. Boriosi JP, Eickhoff JC, Klein KB, Hollman GA. A retrospective comparison of propofol alone to propofol in combination with dexmedetomidine for pediatric 3T MRI sedation. *Paediatr Anaesth.* 2017;27:52-59.
23. Cheung CW, Ng KF, Liu J, Yuen MY, Ho MH, Irwin MG. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011;107:430-437.
24. Coyne PJ, Wozencraft CP, Roberts SB, Bobb B, Smith TJ. 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;24:384-386.
25. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2013;154:1140-1149.