

Kokemuksia dexmedetomidinin käytöstä tehohoitopotilaiden sedaatiossa

Erkki Kentala

Tehohoitopotilaiden sedaatioon ei ole tällä hetkellä käytettävissä optimaalista valmistetta. Nykyisin käytössä olevien lääkkeiden ongelmia ovat riittämätön teho tai sivuvaikutukset. Suomessa kehitetty dexmedetomidini on tällä hetkellä rekisteröity tehosedaatioon joissakin Euroopan maissa ja USA:ssa. Meillä sitä saa käyttöön erityisluvalla. Kokemukset lääkkeen käytöstä ovat vielä vähäisiä. Se poikkeaa ominaisuuksiltaan bentsodiatsepiineista ja propofolista, jotka ovat yleisimmin käytettyjä lääkkeitä tehohoitopotilailla. Dexmedetomidini näyttää aktivoivan endogeenisiä uniratoja ja sen aikaansaama sedaatio muistuttaa näin normaalia unta enemmän kuin perinteisillä sedatiivoilla aikaansaatua tila. Dexmedetomidini saa aikaan sympaattisen aktivaation alenemisen ja estää kipu-, ym. haitallisia vasteita. Sillä on analgeettista vaikutusta eikä se suurillakaan annoksilla aiheuta hengityslamaa. Sitä on käytetty sedatiivojen ja opioidien vierotusoireiden hoitoon ja on mahdollista, että sille ei kehity toleranssia samalla tavalla kuin bentsodiatsepiineille ja propofolille. Vähäisen käytön vuoksi dexmedetomidinin haittavaikutusprofiili ei ole vielä täysin selvillä, mutta teho-osastot saavat siitä varmasti merkittävän lisän lääkearsenaaliinsa.

Tehohoitopotilaan sedaatiohoito on monesti ongelmallista. Potilaat ovat entistä iäkkäämpiä ja monisairaampia. Heidän hemodynaamiikkansa on usein epävakaata. Yleisimmin käytetyt valmisteet, eli bentsodiatsepiinit ja propofoli, eivät aina ole optimaalisia valmisteita kliinisissä hoitotilanteissa. Bentsodiatsepiinien ongelma on usein riittämätön teho, lääkkeen kumuloituminen ja toleranssin kehittyminen. Propofoli voi romauttaa ennestään epävakaan hemodynamiikan. Toleranssin kehittyminen on myös propofolin ongelma. Tehohoitolääkärit ovat kaivanneet lisää vaihtoehtoja sedaatiohoitoon.

Dexmedetomidini on uusi klonidiinia selektiivisempi ja kahdeksan kertaa potentimpi α_2 -reseptoriagonisti. Se kehitettiin alun perin anestesian esilääkkeeksi, mutta tällä hetkellä sitä käytetään lähinnä tehohoitopotilaiden sedaatiossa. Sillä on myyntilupa tällä indikaatiolla useissa maissa, mut-

ta Suomessa dexmedetomidinia saa käyttöön vain erityisluvalla.

Farmakologiaa

Dexmedetomidinin sitoutuminen presynaptisiin reseptoreihin sympaattisissa hermopäätteissä ehkäisee noradrenaliinin eritystä. Sitoutuminen postsynaptisiin α_2 -reseptoreihin keskushermostossa johtaa sympaattisen aktivaation alenemiseen. Dexmedetomidini laskee verenpainetta ja hidastaa sydämen sykettä aktivoimalla α_2 -reseptoreita suoraan verenpaineen kontrollikeskuksessa ventroralateraalissa ydinjatkoksessa. Locus ceruleus on keskeinen vireystilan säätelykeskus. Se on myös merkittävin adrenerginen tumake keskushermostossa. Siellä sijaitsevien α_2 -reseptoreiden aktivaatio aiheuttaa spontaanisti aktivoituvien neuronien hyperpolarisaation ja sedaation. Sedaatio näyttää välittyvän

endogeenisten uniratojen kautta. Dexmedetomidii-
nin analgeettinen vaikutus välittyy sekä aivoissa et-
tä selkäytimen takasarvessa sijaitsevien α 2-adrenore-
septoreiden kautta. Korkeat perifeeriset pitoisuudet
aktivoivat endoteelin α 2-reseptoreita, mistä puoles-
taan seuraa vasokonstriktio ja verenpaineen nousu.
Verenpaineen nousua ei havaita annoksilla, jotka
noudattavat annossuosituksia.

Dexmedetomidii-
nin terminaalinen puoliintumisaika on 2–3 tuntia, jakaantumistilavuus 118–173 l ja poistuma 39–48,3 l/t^{1,2}. Lääke metaboloituu faasi 1 ja 2 reaktioissa maksassa ja erittyy sekä munuaisten (95 %) että ulosteen kautta (4 %). Maksan toiminnan vajauksen yhteydessä lääkkeen annoksia suositellaan pienennettäväksi. Vaikka sytokromi P450 osallistuu dexmedetomidii-
ninin metaboliaan, sillä ei ole merkittäviä interaktioita muiden lääkkeiden kanssa tavallisilla plasmakonsentraatioilla. Dexmedetomidii-
ni ei estä steroidisynteesiä, eli sillä ei ole samanlaisia haittavaikutuksia kuin etomidatilla³. Potilaan iällä ei ole merkittävää vaikutusta dexmedetomidii-
ninin farmakokinetiikkaan. Munuaissairail-
la eliminaatiopuoliintumisaika lyhenee (113 vs 136 min) ilmeisesti lääkkeen vähäisemmän proteiineihin sitoutumisen takia. Toisaalta näillä potilailla vaikutus kasvaa samasta syystä. Dexmedetomidii-
ninin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla².

Keskushermostovaikutukset

GABA-systeemiin vaikuttavien bentsodiatsepiinien ja propofolin sijasta dexmedetomidii-
ni aktivoi endogeenisiä uniratoja. Ilmeisesti tästä syystä dexmedetomidii-
ninin aiheuttama sedaatio muistuttaa normaalia unta⁴. Normaaleilla tehosedatioannoksilla dexmedetomidii-
nilla on vähäiset kognitiiviset vaikutukset, ja potilaat ovat helposti herätettävissä puhuttelulla, jolloin hoitohenkilökunnan helpompi kommunikoida potilaan kanssa⁵. Potilaat valittavat vähemmän unen puutetta tehohoidon jälkeen. Korkeammat annokset aiheuttavat selvän muisti- ja tunnistushäiriön, mutta ei ilmeisesti retrogradista amnesiaa. Sedaation loppuminen infuusion jälkeen on verrattavissa propofolin vaikutuksen päättymiseen⁶.

Vapaaehtoisilla koehenkilöillä on todettu selvä annosriippuvainen kipuaistimusta vähentävä vaikutus⁷. Postoperatiivisilla- ja tehohoitopotilailla se vähentää merkittävästi morfiinin ja alfentaniilin tarvetta^{6,8}.

Muut vaikutukset

Lääkkeen ainutlaatuinen ominaisuus on, että se ei

edes korkeilla annoksilla aiheuta hengityslamaa^{7,9,10}. Tämä on todettu sekä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tavanomaista suuremmilla annoksilla että postoperatiivisilla tehopotilailla. Tästä syystä lääkkeen annostelua voidaan jatkaa ekstubaation yli, jolloin tämän potilasta rasittavan vaiheen vaikutukset jäävät vähäisemmiksi.

Koska dexmedetomidii-
ninin vaikutus ei välity suoraan GABA-systeemiin kautta, on mahdollista, että lääkkeen pitkäaikainen annostelu ei johda samalla tavoin toleranssiin ja vieroitusoireiden kehittymiseen kuin bentsodiatsepiineja tai propofolia käytettäessä. Tosin kokemukset lääkkeen pitkäaikaisesta käytöstä ovat vielä vähäisiä. Lääkettä on käytetty myös opioidien ja sedatiivien aiheuttamien vieroitusoireiden hoitoon^{11,12}.

Annostelu

Sedaation alussa käytetään yleensä latausannosta (1–2,5 μ g/kg/t 10 minuutissa), ja hoitoa jatketaan tavallisesti annoksella 0,2–0,7 μ g/kg/t. Tällä annoksella 60–90 % postoperatiivisista tehopotilaista ei tarvitse muuta sedaatiota^{8,13}. Myös suurempia annoksia on käytetty ilman ongelmia. Dexmedetomidii-
ni-infusiota on käytetty myös yhdessä propofoli- ja midatsolaami-infuusion kanssa ja se vähentää merkittävästi näiden lääkkeiden tarvetta.

Sivuvaikutukset

Lääkkeellä on vaikutusmekanismiinsa pohjautuvia, lähinnä kardiovaskulaarisia sivuvaikutuksia. Vapaaehtoisilla koehenkilöillä lääke aiheuttaa plasmakonsentraatiosta riippuvan pulssitason, iskuilavuuden ja sydämen minuuttitilavuuden laskun sekä bifaasisen verenpainereaktion, jossa pieni plasmapitoisuus laskee verenpainetta ja korkeampi plasmapitoisuus nostaa verenpainetta progressiivisesti maksimissaan 12 %⁷. Kliinisillä sedaatioannoksilla tämä verenpainetta kohottava ja pulssitasoa laskeva vaikutus tulee esiin latausannoksen aikana⁸. Propofoliin verrattuna hemodynaamiset vaikutukset ovat olleet samankaltaisia, mutta dexmedetomidii-
niin saavilla potilailla pulssitaso on alhaisempi⁶.

Omat kokemukset

Olemme käyttäneet dexmedetomidii-
niä syyskuusta alkaen vuoden 2004 loppuun mennessä 31 potilaalla. Lääkekustannukset olivat aika suuret propofoliin verrattuna (0,7 μ g/kg/t noin 220 €/vrk, propofoli 3 mg/kg/t 25 €/vrk). Lääkeinfuusion kesto vaihte-

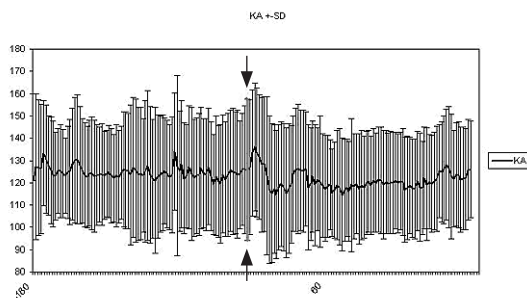
li melkoisesti erilaisista hoitotilanteista johtuen (2–370 tuntia, ka 76 t).

Suurin osa potilaista oli hengityskoneessa infuusion aikana, mutta käytimme dexmedetomidiniä myös kolmella levottomalla potilaalla, jotka olivat joko non-invasiivisessa ventilaatioissa tai omalla hengityksellä. Näillä potilailla ei esiintynyt hengityslamaa, vaikka yhdellä potilaalla käytettiin annossuositusta suurempaa $>0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ annosta ja lisäksi loratsepaami-infuusiota.

16 potilaalla käytimme $>0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ annosta, näistä 7:llä dexmedetomidini oli ainoana sedaatiolääkkeenä. Kuudella potilaalla dexmedetomidini riitti yksinään alle $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ annoksella. Yhteensä siis 42 %:lla potilaista dexmedetomidini riitti yksinään halutun sedaatioasteen saavuttamiseen. Tämä on selvästi pienempi prosentti kuin julkaistuisa tutkimuksissa. Käyttämämme maksimiannos oli $1,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$.

Suurimpia potilasryhmiä, joilla käytimme dexmedetomidiniä, oli sydänleikkauksen jälkeinen vaikea pumppausvajaus (5 kpl). Näille potilaille propofoli aiheutti liian voimakkaat hemodynaamiset vaikutukset, ja bentsodiatsepiinit eivät riittäneet potilaan rauhoittamiseen. Toinen selkeä potilasryhmä olivat potilaat, joiden rauhoittamiseen suositellut annokset propofolia tai bentsodiatsepiineja tai näitä yhdesä eivät riittäneet. Kolmas potilasryhmä, joilla dexmedetomidiniä käytettiin, olivat ei-intuboidut potilaat, joiden sedaatioon ei yleensä voi käyttää propofolia sen aiheuttaman hengityslaman vuoksi.

Dexmedetomidini oli hemodynaamisesti yllättävän hyvin siedetty. Sen hemodynaamisia vaikutuksia on tutkittu melko vähän tehohoitopotilailla, ja niitä on pidetty propofolin kaltaisina, mutta omien kokemustemme mukaan se näyttäisi aiheuttavan vähemmän hypotensiota. Kuvassa 1 on esitetty 31 potilaan systolinen verenpaine 3 t ennen lääkeinfuusiota aina 3 tuntiin asti lääkeinfuusion alusta ($\downarrow =$



Kuva 1. 31 potilaan systolinen verenpaine 3 t ennen dexmedetomidini-infuusiota 3 tuntiin asti lääkeinfuusion alusta ($\downarrow =$ infuusion alku)

infuusion alku). Kuvassa nähdään selvästi latausannoksen aiheuttama lievä verenpaineen nousu, joka on käytännössä vähämerkityksellisempi ongelma kuin esimerkiksi propofolin aiheuttama hypotensio. Osalta potilaista vasopressorilääkitystä päästiin vähentämään tai jopa lopettamaan. Dexmedetomidinin annoksen lisääminen ei huonontanut hemodynaamiikkaa kuten propofolilla usein tapahtuu.

Dexmedetomidinin aiheuttama uni/sedaatio poikkesi laadullisesti propofolin ja bentsodiatsepiinien aiheuttamasta. Se, että potilaat heräävät syvältä vaikuttavasta unesta hoitotoimenpiteiden aikana, herätti alkuun hämmästyystä ja epäluuloa, mutta loppujen lopuksi tämä ominaisuus katsottiin eduksi, koska potilaan kanssa oli helpompi kommunikoida. Tarvittaessa hoitotoimenpiteiden aikana voitiin käyttää lisälääkitystä.

Lopuksi

Kokemukset dexmedetomidinin kliinisestä käytöstä tehohoitopotilaiden sedaatioissa ovat vielä tois-taiseksi vähäisiä. Tutkimukset ovat olleet pääasias-sa kuvailevia. Tarvitaan vielä lisää tutkimuksia lääkkeen käytöstä eri potilasryhmillä. Kokemukset mm. sydänleikkauspotilaiden sedaatiosta ovat olleet roh-kaisevia⁸. Sen sijaan käyttö neurokirurgisilla poti-lailla vaatii lisää tutkimuksia, sillä dexmedetomidii-nin on todettu laskevan merkittävästi aivoverenkier-toa sedaation aikana¹⁴. Toisaalta dexmedetomidini-la on todettu olevan neuroprotektiivisiä vaikutuksia ($\alpha 2\text{A}$ -alatyypin)¹⁵. Lääkkeen aiheuttaman sympaatisen aktiivisuuden alenemisen edulliset vaikutukset tehohoitopotilailla ovat vielä osoittamatta, mutta hyvinkin mahdollisia, koska lyhyellä esilääkeinter-ventiolla $\alpha 2$ -reseptoriagonistilla on todettu suotuisa vaikutus potilaan ennusteeseen. Tiedot toleranssin tai vierotusoireiden kehittymisestä pitkäaikaisen sedaatiohoidon aikana puuttuvat, mutta lääkkeen vai-kutusmekanismin vuoksi on mahdollista, että dex-medetomidinilla voi olla tulevaisuudessa jopa mer-kittävä rooli näiden ongelmien ehkäisyssä ja hoidos-sa. Omien kokemustemme perusteella annoksen $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{t}$ voi turvallisesti ylittää, ja se on melko usein tarpeenkin. Lääkkeen hinta on tällä het-kellä merkittävä käyttöä rajoittava tekijä ja sen mer-kitys korostuu, kun käytetään suuria annoksia. \square

Kirjallisuutta:

1. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth.* 2002 May; 88(5): 669–75
2. data on file. ABBOTT LABORATORIES, NORTH CHICAGO, IL 60064, USA
3. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of

- dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2001 May; 86(5): 650–6.
4. Nelson LE, Lu J, Guo T ym. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003 Feb; 98(2): 428–36.
 5. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R ym. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia.* 1999 Dec; 54(12):1136–42
 6. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth.* 2001 Nov; 87(5): 684–90
 7. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA ym. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000 Aug; 93(2): 382–94
 8. Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Oct; 17(5): 576–84
 9. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care.* 2000; 4(5): 302–8
 10. Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM ym. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part I Crossover Comparison of the Respiratory Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1066–76
 11. Multz AS. Prolonged dexmedetomidine infusion as an adjunct in treating sedation-induced withdrawal. *Anesth Analg.* 2003 Apr; 96(4): 1054–5
 12. Maccioli GA. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003; 98: 575–7.
 13. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2003 Jan–Feb; 18(1): 29–41
 14. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR ym. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg.* 2002 Oct; 95(4): 1052–9
 15. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N ym. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol.* 2004 Oct 11; 502(1–2): 87–97.
 16. Wallace AD, Galindez D, Salahieh A ym. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 284–93.

Erkki Kentala

LT, anesthesiologian erikoislääkäri

TYKS Anesthesiologian ja tehohoidon yksikkö

Aikuisten teho-osasto 950

erkki.kentala@tyks.fi