

Deksmedetomidiini ja lapset

Sanna Vilo

Sedatoiva alfa₂-agonistien ryhmään kuuluva deksmedetomidiini (Precedex®) on ollut kliinisessä käytössä jo muutamia vuosia lähinnä aikuisten tehohoitopotilaiden sedaatioissa. Myös lapsilla sitä on käytetty menestyksekkäästi mm. tehohoitosedatioissa.

Yleisesti tehohoitosedatioissa käytössä oleviin lääkkeisiin liittyy varsinkin lapsilla toleranssin kehittyminen, ja lääkemääriä joudutaan usein nostamaan enimmäisannoksiin. Tilanne, jossa lapsella on jo käytössä kaikki tutut sedaatiolääkkeet, mutta lapsi on suurista annoksista huolimatta rauhaton ja sopeutumaton esim. hengityskonehoitoon, lienee jokaiselle lasten kanssa töitä tekeväälle anesthesiologille tuttu. Deksmedetomidiinille ei toleranssia näyttäisi kehittyvän. Deksmedetomidiinilla näyttäisi olevan myös monia muita varteenotettavia käyttökohteita, vaikka lääkkeen ainoa käyttöindikaatio tällä hetkellä onkin aikuisen tehohoitopotilaan lyhytaikainen sedaatio ja lääke on Suomessa saatavilla vain erityisluvalla.

Alfa₂-agonistit

Alfa₂-agonistien ryhmään kuuluvat deksmedetomidiini (Precedex®) ja klonidiini (Catapresan®), joista klonidiini lienee kliinisessä käytössä anesthesiologeille tutumpi. Samaan alfa₂-agonistien kategoriaan kuuluvat eläinlääkinnän puolella erittäin laajassa käytössä olevat eläinrauhoitteet detomidiini (Domosedan®) ja medetomidiini (Domitor®), jonka isomeeri deksmedetomidiini on. Alfa₂-agonisteille on olemassa myös spesifinen vastavaikuttaja atipametsoli (Antisedan®), joka eläinpuolella onkin rutiinikäytössä kumoamassa nukutusta ja sedaatiota. Atipametsolia on tutkittu myös ihmisillä alfa₂-agonistien aiheuttaman sedatiivisen ja sympatolyttisen vaikutuksen kumoamiseen¹.

Alfa₂-reseptoreja on aivoissa, selkäytimessä, pe-

rifeerisissä hermoissa, verisuonten sileässä lihaksessa ja sydämessä. Ydinjatkoksen adrenerginen tumake, locus coeruleus, on tärkeä vireystilan ylläpitäjä, ja deksmedetomidiinin sedatoiva vaikutus välittyykin sentraalisesti locus coeruleus -tumakkeen kautta². Ydinjatkoksen verenpaineen säätelykeskuksen alfa₂-reseptorien stimulaatio laskee syketasoa ja verenpainetta. Analgeettinen vaikutus välittyy selkäytimen reseptoreiden kautta. Mahdollinen verenpaineen nousu välittyy perifeerisesti verisuonten alfa₂-reseptorien aktivaation aiheuttaman vasokonstriktion seurauksena.

Deksmedetomidiinin kliiniset ominaisuudet

Deksmedetomidiini lamaa sympaattisen hermoston toimintaa, vähentää stressivastetta, laskee sydämen sykettä ja verenpainetta (noin 10–15 % lähtötasosta), vähentää syljen eritystä ja sedatoi³⁻⁷. Silällä on myös analgeettista vaikutusta^{8,9}. Anestesian yhteydessä annettuna deksmedetomidiini vähentää anesteettien ja analgeettien tarvetta^{10,11}. Käytännön anesthesiologiassa huomionarvoinen seikka on, että deksmedetomidiini ei lamaa hengitystä^{9,12} ja potilaat ovat heräteltävissä ja ko-opeeroivia¹³. Tätä on käytetty hyväksi mm. kraniotomioissa, jotka tehtiin kasvaimen tai epileptogeenisen fokuksen operoimiseksi ja vaadittiin potilaan herättämistä kesken toimenpiteen¹⁴.

Sivuvaikutuksina sedaatiokäytössä nähdään lähinnä verenpaineen ja pulssitason laskua (esiintyy 27 %:lla potilaista)¹¹. Korkeisiin veripitoisuuksiin liittyvää lyhytkestoista verenpaineen nousua ilme-

nee käytännössä latausannoksen aikana. Muutokset hemodynaamikassa vaativat harvoin lääkkeellistä hoitoa.

Deksmedetomidiini lapsilla

Myös lapsilla deksmedetomidiinia käytetään tehohoitosedaatiossa, vaikka virallista indikaatiota ei ole. Käytännössä sopiva latausannos on 0,5–1 µg/kg/10 min ja infuusionopeus 0,2–1 µg/kg/h, mutta usein joudutaan infuusionopeutta nostamaan korkeammaksikin. Tutkimuksissa hengityskonehoitoa tarvitsevilla lapsilla deksmedetomidiini annoksella 0,25 µg/kg/h vastaa teholtaan midatsolaamia 0,22 mg/kg/h. Deksmedetomidiinin teho oli heikompi, jos potilas oli iältään alle 12 kk, eli vauva-ikäiset tuntuivat tarvitsevan suurempaa annosta⁴.

Deksmedetomidiinia voi annostella myös perorallisesti esilääkkeenä⁶. Sevofluraanin aiheuttama agitaatio nukutuksen jälkeen on yleinen ongelma lapsilla, ja tutkimusten mukaan deksmedetomidiini ehkäisee merkittävästi agitaatiota ja deliriumia^{15–17}. Deksmedetomidiinia on myös kuvattu käytettävän menestyksekkäästi vieroitettaessa lapsia pitkäaikaisesta opioidi- ja bentsodiatsepiinilääkityksestä¹⁸. Tämä vaikutus olisi omiaan pediatriassa tehosedaatiossa, jossa nopeasti kehittyvän lääkeaineresistenssin vuoksi ajaudutaan läkehoidoissa herkästi korkeisiin annoksiin ja polyfarmasiaan.

Deksmedetomidiini on ihanteellinen lääke myös kuvantamistutkimuksissa ja hoidoissa, joissa kipustimulus on vähäinen, mutta potilaan liikumattomuus ja spontaanihengityksen pysyminen on välttämätöntä (esim. MRI, sädehoidot)⁷. Esimerkkinä tapausselostus 21 kk:n ikäisestä lapsesta, joka sai sädehoitoa postoperatiivisesti takakuopan malignin kasvaimen vuoksi. 12 sädehoitokerrasta yhdeksän hoidettiin pelkällä deksmedetomidiinilla (latausannos 1 µg/kg/10 min ja infuusionopeus 0,7–0,8 µg/kg/h) ja kolmella kerralla annettiin lisäksi propofolia. Yhdeksällä kerralla pulssi laski tasolle 90/min ja potilas sai atropiinia 0,1–0,2 mg. Muita sivuvaikutuksia, kuten vakavaa bradykardiaa, hypotensiota, apneaa, hypoventilaatiota tai hypoksemiaa, ei esiintynyt¹⁹. Deksmedetomidiinia on kuvattu käytettävän myös palovamman saaneiden lasten hoidossa (65 lasta), joiden sedaatio opioideilla ja bentsodiatsepiineilla oli riittämätön. Lääkitykseen lisättiin deksmedetomidiini, jonka jälkeen kaikkien sedaatio oli riittävä. Keskimääräinen sedaation kesto oli 11 vrk. Kliinisesti mer-

kittävä hypotensiota tai bradykardiaa ei esiintynyt²⁰.

Omia potilaita

POTILAS 1 Potilaamme on 35+1 raskausviikolla sektiolla syntynyt lapsi. Äiti hakeutui sairaalaan vedenmenon, supistusten ja vatsakipujen vuoksi. Sektioon päädyttiin sydänäänten laskujen vuoksi. Syntyi huonokuntoinen 2300 g painava poika (apgar 1, napa-arterian pH 7,07), joka intuboitiin välittömästi ja kytkettiin respiraattoriin. Röntgenkuvissa todettiin vasemman puoleinen palleatyrä ja vauva siirrettiin yliopistolliseen sairaalaan jatkohoitoon. Sedaatiolääkkeinä annettiin fentanyyliä ja midatsolaamia. Palleatyrä operoitiin neljän vrk:n ikäisenä, ja lapsi ekstuboitiin viidentenä postoperatiivisena päivänä, jonka jälkeen hän pärjaili lisähapella. Lapsi siirrettiin jatkohoitoon keskussairaalaan runsaan kahden viikon ikäisenä.

Hengitystilanteen vaikeutumisen vuoksi lapsi tuli takaisin yliopistosairaalaan kuuden viikon ikäisenä. Tällä toisella hoitojaksoilla hän tarvitsi kaksi viikon mittaista hoitojaksoa respiraattoris- sa. Sedaatiolääkkeinä annettiin infuusioidena oksikodonia ja midatsolaamia. Keuhkojen TT-tutkimuksessa todettiin vasen keuhko hypoventiloituvaksi ja oikean keuhkon yläosa emfysemaattiseksi ja huonosti ventiloituvaksi. Potilas saatiin vieroitettua koneesta ja hänet siirrettiin keskussairaalaan kahden kuukauden ikäisenä.

Deksmedetomidiiniin liittyvä hoitojakso alkoi, kun potilas tuli kahden ja puolen kuukauden ikäisenä hiilidioksidiretention vuoksi takaisin yliopistosairaalaan ja tarvitsi hapetusongelmien vuoksi respiraattorihoitoa. Keuhkokuvassa vasen keuhko oli hypoplastinen, huonosti ilmastoituva ja oikea keuhko emfysemaattinen. Viikon midatsolaamisedaation jälkeen respiraattorihoidon keventyessä tilalle vaihdettiin deksmedetomidiini-infuusio (alkubolus 1 µg/kg/10 min, infuusio 0,45 µg/kg/h) ja aloitettiin vieroittelu. Keuhkotilanne kuitenkin vaikeutui, ja lääkitukseen jouduttiin lisäämään fentanyyli-infuusio. Sydämen ultraäänitutkimuksen perusteella ja kliinisesti epäiltiin keuhkovaltimopaineen kohoamista. Hapetuksen ja ventilaation suhteen tilanne oli kriittinen, ja päädyttiin aloittamaan typpimonoksidihoito sekä milri- noni- ja dopamiinitukihoito. ECMO-hoidosta pidättäytyttiin. Oikean keuhkon emfyseema paheni ja mediastinum siirtyi vasemmalle. Oikean emfysemaattisen keuhkon ylälohkon poistamista suunniteltiin, mutta potilas ei ollut siirtokuntoinen, jo-

ten leikkaus- ja anestesiaryhmä tuli Helsingistä Turkuun, ja 3,5 kk:n ikäiseltä potilaalta poistettiin oikean keuhkon ylälohko. Postoperatiivisesti lapsi tarvitsi jonkin aikaa noradrenaliini- ja milrinoni-infuusiota. Viikon kuluttua typpimonoksidihoito lopetettiin, ja lapsi ekstuboitiin kahden viikon kuluttua leikkauksesta.

Tämän kolmannen hoitojakson aikana deksmedetomidiini- ja fentanyl-infuusiot jatkuivat yli kuukauden ajan. Deksmetomidiniin annostus vaihteli 0,45 µg/kg/h – 2,5 µg/kg/h. Infuusiota nopeudella 2,5 µg/kg/h tarvittiin usean päivän ajan. Fentanyl-infuusion annostus oli suurimmillaan 5 µg/kg/h. Lisäksi potilas tarvitsi useasti lisälääkitystä: kerta-annoksina annettiin oksikodonia, midatsolaamia, tiopentaalia, propofolia, sketamiinia ja rokuronia. Hapetustilanteen ollessa erittäin huono (valtimoveren happiosapaine 4,5 kPa), potilas tuli bradykardiseksi ja syketaso kävi hetkellisesti arvossa 67/min. Syketaso palautui kuitenkin normaalitasolle eikä syketasoa nostavaa lääkitystä annettu. Tällöin myös deksmedetomidiniin annostusta pienennettiin. Oletamme, että huono hapetustilanne oli syketason laskulle kuitenkin merkittävämpi syy kuin deksmedetomidinilääkitys. Potilas siirtyi runsaan neljän kuukauden ikäisenä keskussairaalaan jatkohoitoon.

POTILAS 2 12-v. poika ”veti leukoja” rautakehikossa, kehikko antoi periksi ja raskas rautakehikko jysähti pojan otsaan. Poika valitti päätään ja menetti tajuntansa. Ensihoitoyksikön tultua paikalle poika intuboitiin lääkkeellisesti. Potilas tuotiin sedatointuna sairaalaan, jossa aivojen TT:ssä todettiin sekä vasemmalla että oikealla frontaalilohkoissa pienet kontuusiotyyppiset IC-hematoomat. Potilaille laitettiin aivopainemittari. Aivopaine oli sedaatioissa 6–10 mmHg:n luokkaa.

Sedaationa meni propofoli-infuusio ja oksikodiboluksia, hemodynamiikan tukena noradrenaliini-infuusio. Mielekkään reagoinnin ja normaalin aivopaineen vuoksi päätettiin sedaatio purkaa ja toisena tehohoitovuorokautena potilas ekstuboitiin. Ekstubaation jälkeen aivopaine lähti kuitenkin nousuun käyden jopa 38 mmHg:ssa, samalla hengitys tuli vinkuvaksi. Aivopaine pysytteli 25–30 mmHg:ssa, ja potilas jouduttiin intuboimaan ja sedatoimaan uudelleen, minkä jälkeen aivopaine pysyi normaalina hetkellisiä nousuja lukuun ottamatta. Riittämättömän sedaation vuoksi propofoli-infuusion rinnalle lisättiin midatsolaami-infuusio. Propofoli-infuusio meni 4 mg/kg/h ja midatsolaami-infuusio 0,15 mg/kg/h, lisäksi

si jouduttiin antamaan toistuvasti kerta-annoksina propofolia, midatsolaamia ja oksikodonia. Kolmantena tehohoitovuorokautena päädyttiin lääkitykseen lisäämään deksmedetomidiini-infuusio, aluksi latausannos 1 µg/kg 10 minuutissa ja sitten infuusio nopeudella 0,2 µg/kg/h. Deksmetomidini-infuusiota nostettiin hoidon aikana korkeimmillaan nopeudelle 0,7 µg/kg/h ja infuusiota jatkettiin kolmen vuorokauden ajan. Midatsolaami-infuusio päästiin purkamaan pian deksmedetomidiniin aloittamisen jälkeen, viidentenä tehohoitovuorokautena lopetettiin propofoli-infuusio ja potilas ekstuboitiin. Deksmetomidini lopetettiin seuraavana päivänä ja kuntoutuminen aivoammasta alkoi.

Lopuksi

Deksmetomidini vaikuttaa ihanteelliselta lääkkeeltä anestesiaan: esilääke, tehohoitovaihtoehto, kuvantamistutkimusten anesteetti... Kun lääkkeen etuihin vielä lisätään kipua poistava vaikutus ja hengityksen lamaantumisen puuttuminen, on kuin tarjottimella ojennettaisiin unelmalääke! Vaikka deksmedetomidini teoriassa laskee verenpainetta ja pulssia, ovat sen hemodynaamiset vaikutukset lapsilla olleet vähäisiä ja harvoin lääkitystä vaativia. Deksmetomidiniin käyttö lapsilla on vielä vähäistä, koska farmakokineettinen ja -dynaaminen tieto siitä lapsipotilailla puuttuu eikä virallista käyttöindikaatiota lasten anestesiologiassa ole ja hintakin on korkea. TYKS:ssä lasten teho-osastolla deksmedetomidini on koettu käytännössä erinomaiseksi lisäksi tehohoitosedatiivien arsenaalin erityisesti silloin, kun muiden lääkkeiden teho on huono ja halutaan välttää hengitysdepressiota. □

1. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, ym. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific α_2 -adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574–84
2. Scheinin M, Schwinn D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of α_2 -adrenoceptor agonists? *Anesthesiology* 1992; 76: 873–5
3. Nichols D, Berkenbosch J, Tobias J. Rescue sedation with dexmedetomidine for diagnostic imaging: a preliminary report. *Pediatric Anaesth* 2005; 15: 199–203
4. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004; 97: 451–5
5. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684–90
6. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 932–8
7. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan, ym. Sedative, haemodynamic and

- respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005; 96: 821–4
8. Angst M, Ramaswamy B, Davies M, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology* 2004; 101: 744–52
 9. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2002; 4: 302–8
 10. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, ym. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126–31
 11. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055–60
 12. Hsu Y, Cortinez L, Robertson K, ym. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1066–76
 13. 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; 54: 1136–42
 14. Ard JL, Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol* 2005; 63: 114–7
 15. Guler G, Akin A, Tosun Z, ym. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 762–6
 16. Ibacache M, Munoz H, Brandes V, Morales A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98: 60–3
 17. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhani U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 1098–104
 18. Finkel JC, Elrefai A. The Use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg* 2004; 98: 1658–9
 19. Shukry M, Ramadhani U. Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 241–2
 20. Walker J, MacCallum M, Fischer C, ym. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 2006; 27: 206–10

Sanna Vilo
erikoistuva lääkäri
TYKS, Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö
sanna.vilo@tyks.fi