

Farmakokinetikk og farmakodynamikk ved bruk av intranasal deksmedetomidin hos voksne



Helene Laastad og Sandra Margrethe Mowinckel-Amundsen

Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

Veileder: Prof. Torgeir Bruun Wyller

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2021

Forord

Når det gjelder valg av prosjektoppgave hadde vi et ønske om å jobbe med en veileder som viste engasjement for faget sitt. Etter forelesninger med Prof. Torgeir Bruun Wyller skjønnte vi raskt at dette var en mann som besitter mye kunnskap og en som virkelig brenner for geriatri-faget. Vi tok derfor kontakt og ble enige om å gjøre en litteraturstudie innenfor et av hans forskningsfelt: delirium, med fokus på en forhåpentligvis fremtidig behandlingsmulighet, nemlig intranasal deksmedetomidin.

I en verden hvor den eldre generasjonen øker er geriatri et enormt viktig fagfelt innenfor medisin, og et fag som dessverre ofte får for lite oppmerksomhet. Vi ville derfor bruke vår prosjektoppgave til å lære mer og forhåpentligvis bidra i det viktige arbeidet Prof. Wyller og hans kollegaer gjør.

Abstract

Background: Delirium is a common and potentially fatal condition, especially seen in elderly patients. Despite the high morbidity, mortality and economic cost associated with delirium, no drug is yet found to be approved, neither as treatment nor as prevention of delirium.

Dexmedetomidine, a highly selective α_2 -agonist, is proven by several studies to reduce the number of cases with delirium. As of now, for adults, the drug is only used intravenously at ICU and PO. This owing to the fact that dexmedetomidine in addition to have a sedative, analgesic and anxiolytic effect, gives hemodynamics changes such as hypotension, hypertension and bradycardia. Intranasally administrated dexmedetomidine is proven in studies to be a safe method of premedication in children and it would be likely that this administration route would be a better option for elderly patients to avoid serious hemodynamic changes. **Objectives:** To present the evidence of existing studies which have investigated how the intranasal administration route of dexmedetomidine affects hemodynamics compared to placebo and intravenous administration. Blood pressure and heart rate are the main factors studied in our selection. **Methods:** A systematic literature search was performed in the PubMed database using MeSH terms and search words in “title/abstract”. The purpose of the search was to identify studies which included the use of intranasal dexmedetomidine and studies investigating the relationship between intranasal dexmedetomidine and its effects on hemodynamics. Studies focusing on animal studies and pediatric patients were excluded. **Results:** A total of 11 studies were found eligible and included in this review. All studies were RCTs. With one exception, all studies were limited to patients aged < 60 years. The majority of the studies observed a significant reduction of blood pressure and heart rate in patients receiving intranasal dexmedetomidine compared to placebo, though these reductions were modest. Only one study reported a patient with symptomatic hypotension and bradycardia that had to be treated. **Conclusion:** Based on most of the findings in this literature review, the use of intranasal dexmedetomidine in adults appears to be safe considering the modest hemodynamic effects. However, it exists significant knowledge gaps regarding how the effects differs in the elderly population. Future research should focus on the effects of intranasal dexmedetomidine together with multimorbidity and polypharmacy in a larger age range. The medical and economical value of a drug that can prevent and possibly treat delirium in elderly patients is immense.

Innholdsfortegnelse

Forside	1
Forord	2
Abstract	3
Ordforklaringer	6
1. Bakgrunn	7
1.1 Hva er delirium?	7
1.2 Behandling av delirium.....	7
1.3 Hva er deksmedetomidin?	8
1.4 Bruk av deksmedetomidin	8
1.4.1 Administrasjonsveier.....	9
1.5 Farmakodynamikk	10
1.6 Farmakokinetikk.....	11
1.7 Farmakologiske aspekter ved deksmedetomidin	11
1.7.1 Effekter av deksmedetomidin – farmakodynamikk	12
1.7.2 Farmakokinetikk.....	13
1.8 Bruk av deksmedetomidin mot delirium	14
1.9 Mål med oppgave.....	15
2. Metode	16
2.1 Formulering av PICO-spørsmål.....	16
2.2 Litteratursøk.....	17
3. Resultater	18
3.1 Eksklusjon av studier	18
3.2 Studier som omhandler farmakokinetikk og farmakodynamikk ved bruk av intranasal og intravenøs deksmedetomidin	20
Iriola et al., European journal of clinical pharmacology 2011(41).....	20
“Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration”.....	20
Yoo et al., European Journal of Clinical Pharmacology 2015 (42).....	21
“Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects”	21
Li et al., British Journal of Anaesthesia 2018 (43).....	24
“Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine.”	24
3.3 Studier som sammenligner bruk av intranasal vs. intravenøs deksmedetomidin	25
Zhang et al., J Oral Maxillofac Surg. 2013 (44).....	25
«The Safety and Efficacy of Intranasal Dexmedetomidine During Electrochemotherapy for Facial Vascular Malformation: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial.».....	25
Han et al., International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2014 (45)	28

<i>"A randomized study of intranasal vs. intravenous infusion of dexmedetomidine in gastroscopy."</i>	28
Niyogi et al., Indian Journal of Anaesthesia 2019 (46)	29
<i>"Attenuation of haemodynamic responses to laryngoscopy and endotracheal intubation with dexmedetomidine: A comparison between intravenous and intranasal route"</i>	29
3.4 Studier som omhandler bruk av intranasal deksmedetomidin	32
Cheung et al., Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2015 (47)	32
<i>"Intranasal dexmedetomidine in combination with patient-controlled sedation during upper gastrointestinal endoscopy: a randomised trial"</i>	32
Nooh et al., International journal of oral and maxillofacial surgery 2013 (48)	34
<i>"Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction"</i>	34
Tang et al., Mediators of Inflammation 2015 (49)	36
<i>"Intranasal Dexmedetomidine on Stress Hormones, Inflammatory Markers, and Postoperative Analgesia after Functional Endoscopic Sinus Surgery."</i>	36
3.5 Studier som sammenligner effekten av forskjellige doser av intranasal deksmedetomidin	38
Barends et al., British Journal Of Anaesthesia 2019 (50)	38
<i>"Intranasal dexmedetomidine in elderly subjects with or without beta blockade: a randomised double-blind single-ascending-dose cohort study"</i>	38
Yuen et al., Anesthesia & Analgesia 2007 (19)	41
<i>"A Double-Blind, Crossover Assessment of the Sedative and Analgesic Effects of Intranasal Dexmedetomidine"</i>	41
4. Diskusjon	44
Farmakokinetiske aspekter	44
Effekt på hjerterefrekvens	46
Effekt på blodtrykk	47
Er intranasal deksmedetomidin trygt?	48
Konklusjon	50
Litteraturliste	51

Ordforklaringer

PK: Farmakokinetikk

PD: Farmakodynamikk

IV: Intravenøs

IN: Intranasal

SBT: Systolisk blodtrykk

DBT: Diastolisk blodtrykk

MAP: Middelblodtrykk / Mean arterial pressure

HF: Hjerterefrekvens

RF: Respirasjonsfrekvens

SpO₂: Kapillær oksygenmetning/-saturasjon

PAP: Lungearterietrykk / Pulmonary artery pressure

SNS: Sentralnervesystemet

C_{max}: Maksimal serumkonsentrasjon

T_{max}: Tidsrommet C_{max} kan observeres

AUC: Arealet under grafen

SD: Standardavvik

RCT: Randomisert kontrollert studie / Randomized controlled trial

ICU: Intensivavdeling / Intensive care unit

PO: Postoperativ avdeling

1. Bakgrunn

1.1 Hva er delirium?

Delirium er en akutt endring i oppmerksomhet, bevissthet og kognisjon hvor hjernens funksjoner svikter (1). Delirium utløses ofte av interkurrent sykdom, bruk av legemidler, kirurgi eller traume. Mest sett hos eldre og skrøpelige mennesker da både alder og kognitiv svikt er risikofaktorer, men delirium kan ramme alle aldre (2). Felles for alle utløsende faktorer er at de endrer homeostasen i kroppen. Infeksjoner i luftveier eller urinveier er de hyppigste årsakene, men legemidler, metabolske avvik, hjerneslag og elektrolyttforstyrrelser er også andre vanlige faktorer (1)(3).

Norske studier viser at nær halvparten av alle eldre pasienter med hoftebrudd vil få delirium i forløpet (4) og 17% av pasienter > 75 år som ankommer akuttmottak har funn forenlig med delirium (2). Tilstanden er svært vanlig både på palliative enheter og intensivavdelinger. Delirium er en alvorlig tilstand og kan være dødelig, det er derfor viktig at det blir anerkjent og at underliggende sykdom behandles (2). Hvis akutt delirium forblir ubehandlet i flere dager eller uker, vil risikoen for død eller alvorlig funksjonstap øke (3).

1.2 Behandling av delirium

Det viktigste ved behandlingen av delirium er å behandle underliggende sykdom og årsak. Det er ikke holdepunkter for å behandle delirium, men å dempe symptomene. Videre effektive tiltak mot selve deliriet er å sikre adekvat væskebehandling og oksygenering for å unngå dehydrering og hypoksemi. Miljøet må tilrettelegges med riktig belysning, smertestillende og god pleie, slik at pasienten føler seg så trygg som mulig. En normal døgnrytme burde tilstrebes (5). Medisinering kan være nødvendig for underliggende tilstand, selv om polyfarmasi i seg selv kan forsterke deliriet. Seponering av legemidler som ikke er viktig for det akutte kan derfor være nødvendig, spesielt legemidler med antikolinerg effekt og kjent deliriogen virkning burde elimineres (6). Videre vil det i noen tilfeller være nødvendig med medisinering for å roe ned pasienten og dempe symptomer som uttalt agitasjon, irritasjon, aggressivitet og hallusinasjoner (7). I dag er antipsykotika og benzodiazepiner de mest brukte legemidlene ved behandling av delirium, men begge har potensielt alvorlige bivirkninger og kontraindikasjoner. Haloperidol er et lavdoseantipsykotika og er det legemiddelet som blir brukt mest – det gir lite hemodynamiske

endringer og kan derfor brukes til alvorlig syke pasienter uten stor risiko. Selv om dette er det mest brukte legemiddelet, er det lite dokumentasjon med tanke på helbredende eller forebyggende effekt (6). Det er nok også en økende bruk av nyere antipsykotiske midler som olanzapin, risperidon og kvetiapin. Ved søvnevansker og mye uro, hvor en ikke kommer i mål med Haloperidol, benyttes benzodiazepiner. Her må man dog vise forsiktighet, særlig hos somatisk syke eldre, da de er særlig utsatt for alvorlige bivirkninger som respirasjonsdepresjon og blodtrykksfall (7)(6).

1.3 Hva er deksmedetomidin?

Deksmedetomidin er en svært selektiv α_2 -reseptoragonist (8). Virkningsmekanismen går ut på å redusere frisetting av noradrenalin i sympatiske nerveender (9) og senke sympatisk aktivitet fra sentralnervesystemet (SNS) (8) ved at det blir redusert aktivering av locus coeruleus i hjernestammen. Dette gir en sedativ effekt. Deksmedetomidin har en analgetikum- og anestetikumsparende effekt og påvirker i liten grad respirasjonen. Hemodynamiske effekter er doseavhengig og bifasisk, men samlet sett ser man en senket sympatikuseffekt. Ved høye doser vil man se en perifer vasokonstriksjon og økt blodtrykk, samt en forsterket bradykardi. Ved lav infusjonshastighet vil den sentrale effekten dominere. Blodtrykket og hjertefrekvensen senkes, minuttvolumet og oksygenbehovet reduseres (9). Det er økende evidens for at deksmedetomidin har en organbeskyttende effekt med tanke på hypoksi og iskemi for hjertet, nervesystemet og nyrer (8).

1.4 Bruk av deksmedetomidin

Deksmedetomidin brukes i dag hovedsakelig på intensivavdelinger og som premedikasjon ved kortere kirurgiske inngrep. Innen intensivbehandling brukes det for å oppnå ønsket sedasjonsnivå hos voksne pasienter (9), samtidig som det senker opioidbehovet med > 50% . Flere studier har også vist at deksmedetomidin kan redusere tilfeller av delirium (10) (11) (12). Som premedikasjon er det vist å gi sedasjon og analgetisk effekt av ikke-intuberte pasienter før/under kortere kirurgiske inngrep. Det blir trygt brukt ved transøsofageal ekkokardiografi, koloskopi og hos pediatriske pasienter under tonsillektomi (12).

Deksmedetomidin vil ikke være egnet i de tilfellene man vil ha en kontinuerlig dyp sedasjon, da den sedative effekten ikke er effektiv nok. På grunn av den sympatolytiske virkningen burde det vises forsiktighet hos pasienter med eksisterende hypotensjon, bradykardi,

hypovolemi og hjertesvikt. Personer med god kondisjon og lav hvilepuls kan være sensitive for bradykardieffekten (9). Oppsummert har dermed deksmedetomidin sedative, analgetiske og hemodynamiske effekter.

1.4.1 Administrasjonsveier

Administrasjonsrute	Dose	Biotilgjengelighet	Tid til Cmax	Bruk
Oral	0,5 mg/kg	16%	132 min (102-162 min)	Brukes ikke
Buccal	1-2 µg/kg	82%	90 min (78-102min)	Brukes ikke
Intranasal	0,5 - 1,0 µg/kg	82%	90-110 min	Premedikasjon før kirurgi og prosedyrer hos pediatriske pasienter. Brukes ikke på voksne i Norge
Intravenøs	Støt dose: 1µg/kg i 10-20 min Vedlikeholdningsdose: infusjonsdose på 0,7 µg/kg/time	100%	0 min	Sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling
Intramuskulært	2,5 µg/kg	73%	12 min (2-60 min)	Brukes ikke

Tabell: Administrasjonsveier for deksmedetomidin (13)(9)(14)(15)(16)

Oral administrasjon forenkler behandling, den er knyttet til mindre risiko og den er billigere. Men denne administrasjonsveien avhenger av flere faktorer som avgjør absorpsjonsraten; legemiddelets kjemiske sammensetning, mengden spytt og varigheten av legemiddelets kontakt med slimhinnen er her avgjørende (13). Deksmetomidin blir godt absorbert gjennom den orale slimhinnen, og den buccale biotilgjengeligheten har vist seg å være 82% med en maksimal konsentrasjon etter 90 min (15). Den buccale administrasjonen krever dog at pasienten holder legemiddelet i munnen i 5 min uten å svelge, noe som gjør dette til en krevende administrasjonsform (17). I motsetning er biotilgjengeligheten etter per oral administrasjon 16%, grunnet den omfattende første-passasje metabolismen til deksmedetomidin (15).

Intranasal administrasjon er den mest brukte ekstravaskulære administrasjonsveien av deksmedetomidin klinisk og brukes hovedsakelig som premedikasjon hos barn (18). Intranasal administrasjon unngår injeksjoner som ved intravenøs behandling og den vonde smaken som er ved oral administrering, noe som gjør den gunstig for pediatriske pasienter. Kort sagt er intranasal administrasjon enkel, trygg, effektiv og ikke-invasiv (13).

Biotilgjengeligheten har vist seg å være 82%, hvor effekten inntreer 30-45 min etter inntak og den maksimale effekten ses etter 90-110 minutter (19)(15).

Intravenøs administrasjon er den klart mest brukte administrasjonsveien for deksmedetomidin. Effekten inntreer etter 15-20 min, distribusjonshalveringstiden er 6 min og eliminasjonshalveringstiden 2-2,5 timer. Den raske distribusjonen og korte eliminasjonskinetikken gjør at deksmedetomidin intravenøst administrert er mottakelig for hyppig titrering, slik at dosen og effekten kan justeres (20). Bolusdose kan gis med påfølgende kontinuerlig infusjon som kan justeres trinnvis innenfor gitte doser (9).

1.5 Farmakodynamikk

Farmakodynamikk er legemidlers virkningsmekanisme, altså deres kjemiske interaksjon med ulike molekyler i en levende organisme. Poenget med farmakodynamikk er å forklare hvorfor et legemiddel oppfører seg som det gjør når det virker på et mottakerprotein i kroppen og utløser en eller flere effekt(er) (21). Interaksjonen mellom et legemiddel og protein er selektiv og spesifikk. Spesifisitet kan forklares ved at bindingssetet på et mottakerprotein har en bestemt aminosyresammensetning og form, som gjør at kun spesifikke ligander, for eksempel spesifikke legemidler, kan binde seg til mottakerproteinet. Ved å ha kunnskap om strukturen og sammensetningen til mottakerproteinet, kan man da lage legemidler som er spesifikt for dette. Likevel kan det være flere mottakerproteiner av samme type som har likhetstrekk, og kan føre til enten ønskede eller uønskede effekter ved binding. Selektivitet blir da et mål på hvor godt et legemiddel binder seg til en liten gruppe ønskede mottakerproteiner uten å virke på andre liknende proteiner. Selektivitet kan også være doseavhengig. Mottakerproteinene er hovedsakelig reseptorer, enzymer, transportproteiner og ionekanaler. For eksempel vil et legemiddel binde seg til en reseptor, og i passende konsentrasjon utløse en kaskadereaksjon (22). Denne virkningen kan fremstilles i oversiktlige grafer, oftest i form av *dose-virkningskurver* der man vil kunne se sammenhengen mellom dose og virkning for det aktuelle legemiddelet. Kurvene brukes for å sammenligne ulike legemidler i en legemiddelgruppe i de forskjellige kroppsvevene. Vi støter da på ulike farmakologiske variabler som blant annet *effekt, potens og terapeutisk bredde*.

- *Effekt* er det legemiddelet utøver på kroppen, i form av for eksempel hemodynamiske endringer. Det er her viktig at legemiddelet har en høy spesifisitet mot målorganet for å oppnå ønsket effekt.
- Konsentrasjonen som må til for å utløse virkningen beskrives som *potens*, og dette avhenger av bindingsaffinitet og antall aktive bindings seter for liganden (legemiddelet).
- *Den terapeutiske bredden* er avstanden mellom det doseområdet som gir en ønsket virkning, og det området som gir en uønsket eller uakseptabel virkning, altså en bivirkning. (21) (22)

1.6 Farmakokinetikk

Farmakokinetikk er beskrivelsen av hvordan kroppen selv omsetter legemidler i form av absorpsjon, distribusjon, eliminasjon og ekskresjon (23).

- *Absorpsjonen* handler om legemiddelets vei til den systemiske sirkulasjonen, og hvor stor andel som kommer seg hit uttrykkes som biologisk tilgjengelighet. Selve graden av absorpsjon vil avhenge av legemiddelets fysikalsk-kjemiske egenskaper og administrasjonsmetode (24). Et legemiddel som administreres intravenøst blir per definisjon fullstendig absorbert (25).
- Etter opptaket kommer *distribusjonsfasen*. Her skal legemidler fraktes fra blodbanen og distribueres rundt i kroppen til sine respektive virkesteder. Varigheten av legemiddelets effekt og bivirkninger, samt styrken, vil være avhengig av denne distribusjonsfasen.
- De fleste legemidler er i aktiv form ved administrasjon, og vil så brytes ned til inaktive metabolitter i leveren eller skilles ut via nyrene uten å bli metabolisert først. Det er derfor svært viktig å tilpasse dosen til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (26). Selve *utskillelsen* av et legemiddel skjer hovedsakelig via nyrer eller galle, men kan også elimineres via blant annet utånding, svette, spytt, tårer og brystmelk. Hvor et legemiddel skilles ut avhenger av dens kjemiske egenskaper (27).

1.7 Farmakologiske aspekter ved deksmedetomidin

Deksmedetomidin er et potent legemiddel og har en høy selektivitet for α_2 -reseptorer.

Sammenlignet med andre mye brukte α_2 -reseptoragonister, som for eksempel klonidin, har deksmedetomidin høyere selektivitet, med en α_2 : α_1 ratio på 1620:1 vs. 220:1. I og med at en

aktivering av sentrale α_1 -reseptorer motvirker den beroligende α_2 -effekten betyr dette at deksmedetomidin er et mer potent sedasjonsmiddel enn klonidin. De mest sentrale bivirkningene ved bruk av deksmedetomidin går ut på hemodynamiske forandringer, som på grunn av pre- og postsynaptisk α_2 -reseptoraktivering fører til vasokonstriksjon, vasodilatasjon og refleks-bradykardi. Dette kan medføre hypertensjon, bradykardi og hypotensjon hos pasienten (18).

1.7.1 Effekter av deksmedetomidin – farmakodynamikk

Sedasjonseffekt

Deksmedetomidin er vist å hemme noradrenerg nevronal aktivitet i hjernestammen, som via en søvnfremmende signalvei fører til tap av våkenhet. Den unike sederende effekten av deksmedetomidin kan sammenlignes med naturlig søvn og kan omtales som «cooperative sedation», hvilket muliggjør samarbeid og kommunikasjon med pasienten ved stimulering under sedasjon (28). Dette legemiddelet er derfor hensiktsmessig og mye brukt ved blant annet nevrokirurgi. Den beroligende virkningen av deksmedetomidin er doseavhengig. Ved små doser oppnås en signifikant og «cooperative sedation». Dersom det administreres store nok doser, vil deksmedetomidin kunne føre til en dyp sedasjon. Imidlertid vil de kardiovaskulære effektene av deksmedetomidin kunne begrense administrasjon av slike mengder (18) (28).

Analgetisk/smertestillende effekt

Den analgetiske effekten ved bruk av deksmedetomidin er omdiskutert og fortsatt noe uklar. Likevel viser deksmedetomidin en opioid-sparende effekt i flere kliniske studier (28). Det tenkes at den analgetiske effekten medieres ved binding til α_2 -reseptorer sentralt og i ryggmargen som modulerer smertesignalveier. De hemmes ved hyperpolarisering av internevroner og reduksjon av transmitterutslipp (18). Ifølge studien til Yang et al. fra 2020 ble det vist en signifikant reduksjon av smerteopplevelse de første 24 timene etter kne- eller hofteprotesekirurgi ved bruk av deksmedetomidin sammenlignet med kontrollgruppen. Disse funnene antyder altså at den analgetiske effekten ved deksmedetomidin strekker seg utover dens biologiske halveringstid på 2 timer, men mekanismen for dette kan ikke forklares noe dypere (29).

Kardiovaskulære effekter

Den hemodynamiske effekten av deksmedetomidin er en typisk bifasisk respons hvor det oppstår hypotensjon ved lave plasmakonsentrasjoner og hypertensjon ved høye plasmakonsentrasjoner. I de fleste tilfeller, hvor legemiddelet administreres intravenøst med en bolusdose, får man en rask økning i plasmakonsentrasjonen som resulterer i økt blodtrykk kombinert med en markant reduksjon av hjerterefrekvens. Samtidig sees det økt systemisk vaskulær motstand. Forklaringen på disse første hemodynamiske forandringene tenkes mest sannsynlig å være aktivering av perifere α_2 -reseptorer i vaskulær glatt muskulatur som fører til økt blodtrykk. Den raskt ledsagende reduksjonen av hjerterefrekvens er trolig forårsaket av baroreseptor-refleksen(18).

Noen minutter etter bolusdose vil plasmakonsentrasjonen av deksmedetomidin synke, vasokonstriksjonen reduseres samtidig som deksmedetomidin aktiverer sentrale α_2 -reseptorer i vaskulære endotelceller og dette resulterer i vasodilatasjon. Inhibering av sympatiske katekolaminutslipp og økt vagal aktivitet samt den vasodilaterende effekten resulterer i en hypotensiv fase som varer i lengre tid etter støtdosen (18).

Respiratoriske effekter

Deksmedetomidin, selv i store doser, fører i motsetning til andre sedasjons- og anestesipreparater til minimal respirasjonsdepresjon (28). Årsaken til dette er deksmedetomidin sin høye selektivitet for α_2 -reseptorer, som ikke spiller en aktiv rolle i det respiratoriske senteret i hjernestammen (30).

1.7.2 Farmakokinetikk

Kroppens opptak av deksmedetomidin avhenger av administrasjonsmetode. Ved å tilføre legemiddelet ekstravaskulært vil man unngå den høye plasmakonsentrasjonstoppen man ser like etter IV-administrasjon. Absorpsjonen av deksmedetomidin er høy ved både intranasal og buccalt administrasjon, mens den ved per oral administrasjon er relativt lav på grunn av omfattende førsteordens metabolisme. I plasma vil 94% av deksmedetomidin være bundet til albumin og α_1 -glykoprotein, noe som gjør at distribusjonsvolumet er relatert til albuminnivået i plasma. Imidlertid er også kroppsstørrelse en relevant faktor med tanke på distribusjonsvolumet. Distribusjonshalveringstiden er omtrent 6 minutter, som betyr at legemiddelet blir raskt spredt rundt om til hele kroppen (18).

Metabolismen og eliminasjonen av deksmedetomidin i kroppen skjer hovedsakelig gjennom biotransformasjon i leveren (18), ved glukuronidering, N-metylering og CYP2A6 (9) (31). Av denne grunn er leverfunksjonen til pasienten svært viktig å kartlegge før bruk av deksmedetomidin. Videre utskillelse av metabolittene er 95% i urin og 4% i feces, mens < 1% utskilles umetabolisert i urin (9).

1.8 Bruk av deksmedetomidin mot delirium

På tross av høy morbiditet, dødelighet og økonomiske kostnader assosiert med delirium, har ingen farmakologisk terapi blitt godkjent for behandling eller forebygging (10). På bakgrunn av dette og et utbredt problem internasjonalt, har det i nyere tid kommet flere studier som viser at bruk av deksmedetomidin kan redusere antall tilfeller av delirium. Mekanismen bak deksmedetomidin sin virkning på delirium er ikke fullt forstått. Selv om det i dyremodeller er vist at det gir en nevrobeskyttende effekt, er det uklart om det gir liknende effekter hos mennesker. Andre mekanismer som kan forklare reduksjon av delirium ved bruk av deksmedetomidin er dens GABA-reseptorsparende egenskaper, som kan gi bedre smertelindring. På en annen side kan en tilsynelatende effekt av deksmedetomidin på delirium også skyldes at middelet erstatter andre legemidler som er sterkere assosiert med delirium, som antikolinerge midler, GABA-agonister og benzodiazepiner (10).

Li et al. viste i en randomisert, kontrollert studie fra 2020 at adjuvant behandling med IV deksmedetomidin pre-operativt hos eldre pasienter som gjennomgikk ikke-kardiell kirurgi, reduserte tilfeller av postoperativt delirium. Insidensen av delirium innen 5 dager i gruppen som mottok deksmedetomidin var halvparten av insidensen i kontrollgruppen – henholdsvis 5,5% og 10,3%. I tillegg var komplikasjonsraten etter 30 dager ca. 5% lavere hos gruppen som fikk deksmedetomidin (11).

En europeisk studie av Pereira et al. fra 2020 viste at bruk av deksmedetomidin hos eldre pasienter på intensivavdelingen var assosiert med en lavere insidens av delirium sammenlignet med bruk av propofol. Det var ingen signifikant økning i risiko for utvikling av hypotensjon eller bradykardi ved bruk av deksmedetomidin (10).

Deksmedetomidin har anxiolytiske, analgetiske og sedative egenskaper hos pasienter pre- og postoperativt. Studier tyder på at pasienter som har blitt behandlet med deksmedetomidin har redusert middelblodtrykk (MAP), hjertefrekvens (HF), lungearterietrykk (PAP) og kortere opphold på intensivavdelingen til sammenligning med pasienter som har fått andre legemidler enn deksmedetomidin. Det er indikasjon for at pasienter som har blitt behandlet med deksmedetomidin har redusert risiko for takykardi, hypotensjon og delirium til sammenligning med pasienter som er behandlet med andre legemidler. Bradykardieffekten av deksmedetomidin intravenøst er velkjent, og Wang et al. fant i 2018 at det var 3,4 ganger større sjanse for å få bradykardi ved bruk av deksmedetomidin i forhold til å bruke andre preparater. Dette viser derfor at pasienter som får deksmedetomidin bør overvåkes nøye (32).

1.9 Mål med oppgave

Sett bort fra å sanere utløsende årsak, er det som nevnt få behandlingsalternativer i dag når det kommer til å kurere og forebygge delirium, spesielt på geriatrisk sengepost. Både Pereira et al. og Li et al. viser gjennom sine studier at deksmedetomidin har god effekt på forebygging av delirium hos pasienter på intensivavdelinger. Dog er det kjent at de hemodynamiske effektene, spesielt bradykardi-responsen, er uttalt når deksmedetomidin blir administrert intravenøst. Det faktum at deksmedetomidin intravenøst kan gi hypertensjon, hypotensjon og bradykardi gjør det umulig å bruke på sengepost, da pasienten vil kreve overvåkning med hyppig eller kontinuerlig monitorering av vitalia og telemetri.

Deksmedetomidin har flere administrasjonsveier hvorav intravenøst og intranasalt viser seg å være mest effektive. På grunn av at den intravenøse behandlingen er forbundet med mye risiko, spesielt hos eldre pasienter, er vårt spørsmål om intranasal deksmedetomidin er forbundet med mindre risiko og trygt nok til bruk på geriatrisk sengepost.

Målet med denne studien er å se på om farmakokinetikken/farmakodynamikken ved intranasal deksmedetomidin skiller seg fra intravenøs farmakokinetikk/farmakodynamikk slik at de hemodynamiske effektene blir mindre. Vil det være sikkert å bruke intranasal deksmedetomidin i behandlingen av deliriske pasienter > 65 år på sengepost?

2. Metode

2.1 Formulering av PICO-spørsmål

Vi startet arbeidet med å utforme en PICO for å komme frem til en presis problemstilling:

P:	Population/patient/problem	Adult inhospital patients
I:	Intervention	Intranasal dexmedetomidine
C:	Comparison	Intravenous therapy dexmedetomidine
O:	Outcome	Hemodynamics Pharmacokinetics safety

PICO-spørsmål: *Hvordan påvirkes hemodynamikken hos en voksen pasient ved bruk av intranasal deksmedetomidin sammenliknet med intravenøs deksmedetomidin?*

For å komme nærmere svar på problemstillingen i denne studien, har vi gjort et litteratursøk. Søket ble gjort systematisk i PubMed med søkeordene som kommer frem i tabell under. Det ble brukt både “MeSH Terms” og “title/abstract” for å få opp alle studier som inkluderte søkeordene.

Hensikten med litteratursøket var å finne studier av deksmedetomidin intranasalt og hvilken effekt det ville ha på hemodynamikken til pasienten, sammenlignet med bruk av deksmedetomidin intravenøst. Dessuten så vi også på om bruken av deksmedetomidin intranasalt ville være tryggere med tanke på de hemodynamiske effektene.

Studiene vi satt igjen med ble selektert på grunnlag av inklusjons- og eksklusjonskriterier som vist ved tabellen under:

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none">• Alder > 19 år• Studier på norsk eller engelsk	<ul style="list-style-type: none">• Dyrestudier

<ul style="list-style-type: none"> Studier som omhandler bruk av deksmedetomidin IN og hemodynamiske virkninger av dette 	
---	--

2.2 Litteratursøk

MeSH Terms:	Synonymer (Title/Abstract):	MeSH term OR Synonym
Dexmedetomidine	Dexmedetomidine MPV-1440 MPV 1440 MPV1440 Precedex Dexdor	#1
Administration, intranasal	Intranasal Intranasal administration Intranasal drug administration Nasal administration Nasal drug administration Intranasal medication Nasal medication Intranasal instillation	#2
Adult	Adult Adults	#3
Elderly	Elderly	#4
Hemodynamics	Hemodynamic Hemodynamics	#5
Pharmacokinetics	Drug kinetics Drug kinetic Pharmacokinetic Pharmacokinetics	#6
Administration, intravenous	Intravenous administrations Intravenous administration	#7

Tabell: Søkeord brukt i PubMed

Siste søk i PubMed gjort 11.01.21:

- #1 (fra tabell) ga 6517 artikler
- #1 AND #2 (fra tabell) ga 195 artikler
- #1 AND #2 AND #3 (fra tabell) ga 28 artikler = #9
- #1 AND #2 AND #4 (fra tabell) ga 4 artikler = #10
- #9 OR #10 ga 30 artikler = #11. Leste abstraktet til disse studiene
- #11 AND #5 (fra tabell) ga 15 artikler. Leste alle studiene i sin helhet
- #11 AND #5 AND #6 (fra tabell) ga 4 artikler – duplikater fra søk 6
- #11 AND #5 AND #7 ga 6 artikler – duplikater fra søk 6

3. Resultater

Det siste søket ble gjort i PubMed 11.01.21 og ga oss følgende resultater: I søk nummer 2 kom det opp 195 studier, her ble overskriftene lest for å finne eventuelt aktuelle studier og så grovsortert, før vi i søk nummer 5 korrigererte for alder og endte opp med 30 artikler. Her ble abstraktene lest for å se på aktuelle studier. Deretter la vi til hemodynamikk som søkeord og dette ga oss 15 studier. Disse 15 studiene ble alle lest i sin helhet, hvorav 9 av studiene ble ekskludert grunnet manglende relevans som forklart i tabellen under. Tilbake i søk nummer 5 valgte vi ut ytterligere 5 studier som var relevante og ble inkludert i vår litteraturstudie. Videre søk viste bare duplikater fra søk 6. Vi endte dermed opp med totalt 11 studier som vi har tatt for oss i denne oppgaven.

3.1 Eksklusjon av studier

Studier som har blitt ekskludert fra resultater	Årsak
Wu et al., Yonsei Med J. 2016 <i>“Intranasally administered adjunctive dexmedetomidine reduces perioperative anesthetic requirements in general anesthesia”</i> (33)	Studien ser på sedasjonsbehovet og det analgetiske behovet hos voksne pasienter perioperativt ved bruk av intranasal deksmedetomidin. Studien tar ikke for seg hemodynamiske effekter av legemiddelet og er derfor ikke aktuell i denne litteraturstudien.
Weerink et al., Clin Pharmacokinet. 2017 <i>“Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of dexmedetomidine”</i> (18)	Dette er en litteraturstudie. Vi har brukt denne i innledningen og som et verktøy til å finne andre studier. Men den egner seg ikke som en del av resultatene da den ikke omhandler intranasal administrasjon av deksmedetomidin
Uusalo et al., The Journal of Arthroplasty 2019 <i>“Intranasal Low-Dose dexmedetomidine reduces postoperative opioid requirements in patients undergoing hip arthroplasty under general anesthesia”</i> (34)	Studien undersøker om intranasal deksmedetomidin reduserer postoperativ opioidbruk hos pasienter som har gjennomgått hofteprotesekirurgi. De ser noe på hemodynamikken, men det er mange konfunderende faktorer her som bruk av fentanyl og oksykodon. Studien er derfor ikke passende for denne litteraturstudien.

Spalink et al., Clin Auton Res. 2017 <i>"Intranasal dexmedetomidine for adrenergic crisis in familial dysautonomia"</i> (35)	Studien ser på bruken av intranasal deksmedetomidin som akutt medikament ved adrenerg krise hos pasienter med familiær dysautonomi. Denne studien blir for spesifikk og ser på pasienter som har en sjelden lidelse, derfor ikke relevant.
Menon et al., Journal of American College of Cardiology 2007 <i>"Central sympatholysis as a novel countermeasure for cocaine-induced sympathetic activation and vasoconstriction in humans"</i> (36)	Studien er ikke relevant da de ser på om deksmedetomidin IV kan blokkere den sympatiske effekten til kokain.
Kontak et al., Hypertension 2013 <i>"Dexmedetomidine as a novel countermeasure for cocaine-induced central sythoexcitation in cocain-addicted humans"</i> (37)	Studien ser på hvordan deksmedetomidin kan brukes ved kokain-indusert akutt hypertensjon. Studien er derfor ikke relevant for denne litteraturstudien.
Lu et al., PLoS One 2016 <i>"Intranasal dexmedetomidine as a sedative premedication for patients undergoing suspension laryngoscopy: A randomized double-blind study"</i> (38)	Studien er en randomisert dobbelt-blind studie som ser på effekten som intranasal deksmedetomidin har på anestesi hos pasienter som gjennomgår laryngskirurgi.
Tenney et al., Journal of Clinical Neurophysiology 2019 <i>"Intransal dexmedetomidine for sedation during magnetoencephalography"</i> (39)	Studien ser på bruken av deksmedetomidin intranasalt som sedetiva hos voksne og barn som har epilepsi og som må gjennom en MR-undersøkelse.
Vlerick et al, PLoS One 2020 <i>"Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs"</i> (40)	Studien er ekskludert da dette er en dyrestudie

Tabell: De 9 studiene som ble ekskludert fra søk nummer 6 og årsak til eksklusjon

3.2 Studier som omhandler farmakokinetikk og farmakodynamikk ved bruk av intranasal og intravenøs deksmedetomidin

Iirola et al., European journal of clinical pharmacology 2011(41)

“Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration”

Metode: En randomisert overkrysningsstudie, hvor det ble sett på farmakodynamikk og farmakokinetikk ved intranasal (IN) og intravenøs (IV) administrering av deksmedetomidin. En dose på 84 µg deksmedetomidin ble gitt én gang intravenøst og én gang intranasalt tilfeldig til 7 friske voksne menn > 18 år. Det ble ikke spesifisert alder. Det gikk minst 7 dager mellom hvert forsøk. Hemodynamiske effekter ble målt med et arteriekateter i a. radialis for blodprøvetaking og blodtrykksmonitorering. EKG ble brukt for å monitorere hjerteaktivitet og pulsoksymeter ble brukt for å måle saturasjon (SpO₂), og dette ble gjort kontinuerlig.

Den intravenøse administrasjonen av 84 µg deksmedetomidin (0,84 ml deksmedetomidin hydroklorin 118 µg/ml, som korresponderer til 100 µg/ml Precedex) ble administrert ved bruk av en infusjonspumpe og ble gitt i løpet av 10 minutter med konstant hastighet. Den andre dosen av 84 µg deksmedetomidin som ble administrert intranasalt, var en mer konsentrert formulering. Det ble brukt 0,2 ml deksmedetomidin hydroklorid 500 µg/ml, som korresponderer til 420 µg/ml Dexdomitor som blir brukt av veterinærer. Denne ble administrert ved bruk av en neseppray hvor det ble gitt en dose i hvert nesebor.

Resultater: Den intranasale administrasjonen feilet hos en deltaker på grunn av handlingsfeil ved bruk av neseprayen. Denne deltakeren ble ekskludert fra analysen og det ble derfor totalt 6 deltakere som fullførte forsøket.

Farmakokinetikk: C_{max} medianverdiene var 0,34 (0,23-0,70) og 3,48 (2,70-3,72) ng/ml etter henholdsvis intranasal og intravenøs administrasjon. Medianverdien for T_{max} var 38 (15-60) min etter intranasal administrasjon. Eliminasjonshalveringstiden (t_{1/2}) var 114 (107-151) min for intranasal deksmedetomidin og 115 (99-145) min for intravenøs deksmedetomidin, og arealet under grafen (AUC) var 74,1 (45,7-114,4) og 123,6 (92,2-138,4) min ng/ml for henholdsvis IN deksmedetomidin og IV deksmedetomidin.

Farmakodynamikk: Hjerterefrekvens, systolisk og diastolisk blodtrykk ble monitorert i 10 timer. Basert på verdier for arealet under effektkurven (AUEC), var hjerterefrekvensen signifikant ($P=0,046$) lavere i løpet av de første 30 min etter intravenøs administrasjon i forhold til intranasal administrasjon, men denne forskjellen holdt seg ikke statistisk signifikant gjennom de 10 timene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i systolisk og diastolisk blodtrykk med tanke på administrasjonsrute. Biotilgjengeligheten (F) til IN deksmedetomidin var svært varierende hos deltakerne fra 35,3% - 93,3%, som tyder på store individuelle forskjeller selv om 5 av 6 deltakere hadde en biotilgjengelighet på over 50%. Det var ingen tegn på lokal irritasjon, inflammasjon, blødning eller ulcerasjon etter intranasal administrasjon hos noen av deltakerne.

Konklusjon: Biotilgjengeligheten til intranasal administrert deksmedetomidin er god, administrasjonsmåten er effektiv og det ser ut til at den er godt tolerert. Dette gjør at intranasal deksmedetomidin kan være godt egnet til kliniske situasjoner som krever lett sedasjon. Ifølge denne studien skal deksmedetomidin administreres intranasalt 45-60 min før ønsket tidspunkt for maksimal effekt.

[Yoo et al., European Journal of Clinical Pharmacology 2015 \(42\)](#)

[“Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects”](#)

Metode: En to-periodisk, randomisert overkrysningsstudie. Studien utarbeider farmakodynamiske og farmakokinetiske modeller for effekten av intravenøs (IV) og intranasal (IN) administrasjon av deksmedetomidin på sentralnervesystemet (SNS) og det kardiovaskulære systemet. Deltakerne i studien var 6 friske kaukasiske menn i alderen 18-25 år. En dose på 84 µg deksmedetomidin ble gitt én gang IV og én gang IN. Det gikk minst 7 dager mellom hver dose av deksmedetomidin.

Den intravenøse administrasjonen av 84 µg deksmedetomidin (0,84 ml deksmedetomidin hydroklorin 118 µg/ml, korresponderer til 100 µg/ml base, Precedex) ble gitt over 10 min med konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe. Den andre dosen av 84 µg deksmedetomidin som ble administrert intranasalt, var en mer konsentrert formulering. Det

ble brukt 0,2 ml deksmedetomidin hydroklorid 500 µg/ml som korresponderer til 420 µg/ml Dexdomitor som blir brukt av veterinærer. Denne ble administrert ved bruk av en neseppray.

Et arteriekateter ble satt inn i a. radialis for blodprøvetaking og blodtrykksovervåkning. EKG ble brukt for å måle hjerteaktiviteten og pulsoksymeter ble brukt for å måle oksygensaturasjonen (SpO₂). Blodprøver ble tatt for å måle konsentrasjonen av deksmedetomidin, noradrenalin og adrenalin i plasma.

Resultater

Farmakokinetikk: Deksmedetomidin administrert intravenøst viste en biekspontiell kurve med en eliminasjonshalveringstid på 114 minutter. Intranasalt administrert deksmedetomidin viste en absorpsjonsfase med en gjennomsnittlig C_{max} på 0,314 ng/ml med en T_{max} på 0,5t og en clearance på 44 L/t. Absorpsjonen ved IN administrasjon var noe forsinket og hadde rundt 90% lavere C_{max} enn deksmedetomidin administrert IV. Biotilgjengeligheten for IN deksmedetomidin ble estimert til å være 82%.

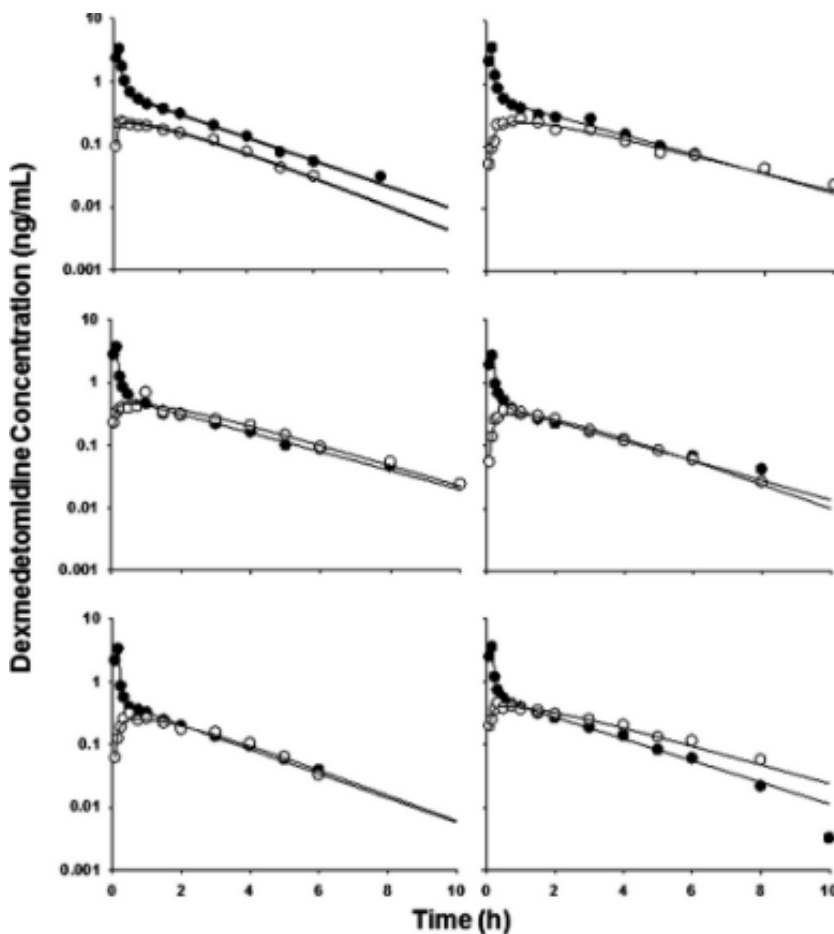


Fig: Konsentrasjon av deksmedetomidin i plasma etter IV (●) og IN (○) administrasjon hos seks friske menn

Farmakodynamikk: Som vist i tabellen under ble plasmakonsentrasjonen av både noradrenalin og adrenalin redusert signifikant etter både IV og IN administrasjon av deksmedetomidin. Dette på bakgrunn av deksmedetomidin sin egenskap som en α_2 -agonist som inhiberer utslippet av noradrenalin.

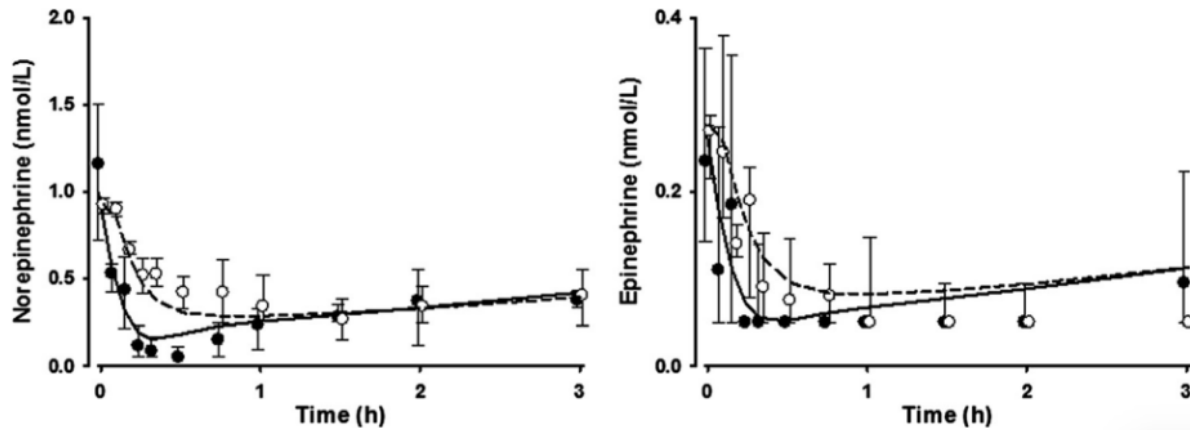


Fig: Plasmakonsentrasjonen av noradrenalin og adrenalin etter administrasjon av IV og IN deksmedetomidin. IV (●) IN (○).

Gjennomsnittlig ble det laveste målte systolisk blodtrykket (SBT) målt til 79,6 mmHg og diastolisk blodtrykk (DBT) til 47,3 mmHg. Gjennomsnittlig var den laveste hjerterefrekvensen (HF) på 50,5 slag/min. Dette for både deksmedetomidin IV og IN.

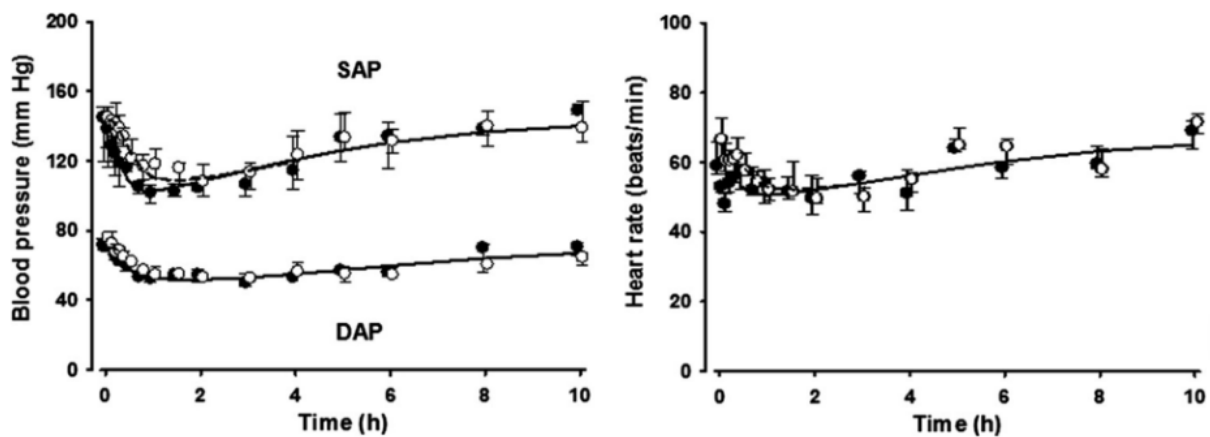


Fig: Blodtrykk og hjerterefrekvens målt per time etter administrasjon av deksmedetomidin. IV (●) IN (○).

Konklusjon: Studien har sett på at deksmedetomidin fører til inhibisjon av katekolaminutslipp i hjernen og i det perifere nervesystemet. De viste at plasmakonsentrasjonen til både noradrenalin og adrenalin ble redusert markant etter inntak av deksmedetomidin, noe som påvirket det kardiovaskulære systemet slik at SBT, DBT og HF

gikk ned. I gjennomsnitt var de laveste målingene 79,6 mmHg og 47,3 mmHg av henholdsvis SBT og DBT.

Li et al., *British Journal of Anaesthesia* 2018 (43)

“Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine.”

Metode: Prospektiv, tre-periodisk, dobbeltblind, overkrysningsstudie som undersøkte farmakokinetikken (PK) og farmakodynamikken (PD) ved intravenøs (IV) administrasjon av deksmedetomidin sammenlignet med intranasal (IN) administrasjon, enten ved spray (MAD Nasal™) eller dråper. Det var totalt 8 deltakere med i studien, syv menn og en kvinne, i alderen 29-42 år. Studien var delt opp i tre behandlingsperioder hvor alle deltakerne for hver gang fikk tilført IV deksmedetomidin/placebo og én av de to intranasale metodene med deksmedetomidin/placebo. Deltakerne fikk deksmedetomidin hver gang, enten som IV, IN spray eller IN dråper, hvor mengden deksmedetomidin var på 1 µg/kg.

Legemiddelet ble administrert etter målinger av baseline hjertefrekvens (HF), systolisk blodtrykk (SBT), diastolisk blodtrykk (DBT), oksygensaturasjon (SpO₂) og bestemmelse av sedasjonsstatus. Disse variablene ble kontinuerlig registrert de neste 8 timene etter administrasjon, samtidig som venøse blodprøver ble tatt like etter administrasjon og hyppig de påfølgende timene etter for bestemmelse av konsentrasjonen av deksmedetomidin.

De farmakokinetiske variablene for legemiddelet som ble analysert var absorpsjon, eliminasjon og plasmakonsentrasjon. For farmakodynamikk ble graden av sedasjon brukt som mål på legemiddelets effekt, og sedasjonsstatus ble bestemt ved bruk av *Ramsey sedation score*. I tillegg ble vitalia som HF, SBT, DBT og SpO₂ registrert for å undersøke de hemodynamiske effektene av legemiddelet.

Resultater: Både IN og IV deksmedetomidin ble godt tolerert av alle deltakerne. Det ble observert nedgang i blodtrykk og hjertefrekvens etter administrasjon i alle de tre behandlingsgruppene, men dette var ikke assosiert med subjektive symptomer og krevde heller ingen intervensjon eller behandling.

Statistiske analyser av data viste at mediantiden for sedasjonsstart etter administrasjon av legemiddelet var 15, 47,5 og 60 minutter for henholdsvis IV, IN spray og IN dråper. IV har dermed en signifikant raskere effekt sammenlignet med de intranasale metodene. Median varighet for sedasjon var 202,5, 147,5 og 170 minutter for IV, IN spray og IN dråper.

Utrekninger viste at biotilgjengeligheten var 40,6% og 40,7% for henholdsvis intranasal spray og intranasale dråper.

IN deksmedetomidin var assosiert med en tregere og mer gradvis effekt enn IV administrasjon. Til tross for at IV administrasjon resulterte i en mye høyere plasmakonsentrasjonstopp (Cmax) og raskere effekt, var graden av sedasjon den samme når den først inntraff.

Konklusjon: Hovedfunnet i denne studien er at biotilgjengeligheten av IN deksmedetomidin ved spray og dråper er omtrent 40% hos friske, voksne mennesker. Den viste at farmakokinetikken og farmakodynamikken for de to IN-administrasjonsmetodene er lignende og begge er like effektive til å inducere adekvat sedasjon.

Studien poengterer også at den mer gradvise effekten, som sees ved IN administrasjon, kan være ønskelig for å unngå α_1 -agonisteffekten som sees ved rask IV administrasjon (hypertensjon og bradykardi).

3.3 Studier som sammenligner bruk av intranasal vs. intravenøs deksmedetomidin

Zhang et al., J Oral Maxillofac Surg. 2013 (44)

«The Safety and Efficiency of Intranasal Dexmedetomidine During Electrochemotherapy for Facial Vascular Malformation: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial.»

Metode: Prospektiv, randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert klinisk studie av pasienter mellom 18 og 35 år som undergikk elektrokjemoterapi for vaskulære

malformasjoner i ansiktet. Det var totalt 59 pasienter med i studien. Pasientene ble tilfeldig fordelt i én av tre ulike grupper:

IN (20): Intranasal deksmedetomidin 1 µg/kg og intravenøs 0,9% saltvann (20 mL)

IV (19): Intravenøs deksmedetomidin 1 µg/kg og 0,9% saltvann (0,8 mL) intranasalt

C (20): Kontrollgruppe, 0,9% saltvann intranasalt (0,8 mL) og intravenøst (20 mL)

Alle mottok legemiddel eller placebo ca. 45 minutter før operasjonen.

15 minutter før operasjonen ble det gitt Ropivacain (0,5%) lokalt til alle pasientene, og det anvendte volumet ble notert. Supplerende oksygen ble også rutinemessig administrert underveis.

Variablene som ble studert og registrert gjennom denne studien var sedasjonsnivå og vitalia som hjertefrekvens (HF), systolisk blodtrykk (SBT), diastolisk blodtrykk (DBT), respirasjonsfrekvens (RF) og oksygensaturasjon (SpO₂). Baseline HF, SBT, DBT, RF og SpO₂ ble målt før det ble gitt premedikasjon. Videre ble HF og SpO₂ målt kontinuerlig, mens SBT, DBT og RF ble målt hvert 5. minutt. Blodtrykk, HF og SpO₂ ble målt og analysert ved følgende tidspunkt: Baseline, 15 og 30 minutter etter administrasjon av legemiddel eller placebo, før operasjon og 15 min etter operasjonsstart.

Resultater: Studien rapporterer at intranasal administrasjon av deksmedetomidin ble godt tolerert av alle pasientene. Det var ingen synlige tegn til lokal irritasjon, inflammasjon, blødning eller ulcerasjon i neseslimhinnen i noen av gruppene. Heller ingen ugunstige hendelser ble observert eller rapportert. Deksmetomidin hadde ingen effekt på SpO₂-nivåer eller respirasjonsfrekvens. Det ble ikke registrert alvorlige tilfeller av hypotensjon eller bradykardi som krevde vasopressor eller antikolinerg støtte, og det ble ikke rapportert ledningsforstyrrelser ved EKG-måling.

Målingene av det systoliske blodtrykket i de ulike gruppene er representert i tabellen under. Den maksimale reduksjonen i SBT var 9,0% og 11,7% for henholdsvis gruppene IN og IV. Post hoc analyser viste at SBT hadde en signifikant reduksjon i IV-gruppen sammenlignet med IN-gruppen. Pasientene i IN-gruppen fikk ingen signifikant reduksjon av SBT under observasjonsperioden sammenlignet med baseline. Derimot ble det sett en signifikant reduksjon i SBT i IV-gruppen 15 og 30 min etter administrasjon, og 15 min etter operasjonsstart sammenlignet med baseline. Ved sammenligning med C-gruppen hadde både

IN- og IV-gruppene en signifikant reduksjon i SBT 30 minutter etter administrasjon og like før operasjonsstart.

Time Point	Predictor Variables			P Value		
	Group IN	Group IV	Group C	IN vs C	IV vs C	IN vs IV
Baseline	119.5 ± 13.6	122.3 ± 15.2	117.2 ± 15.6	>.05	.395	>.05
15 min	120.2 ± 16.1	108.0 ± 12.1	116.1 ± 12.1	>.05	.187	.023
30 min	111.7 ± 13.0	108.4 ± 11.2	120.3 ± 15.7	.040*	.006*	>.05
Before surgery	110.6 ± 13.8	117.4 ± 11.9	133.4 ± 17.7	<.001*	<.001*	.272
IntraOp 15 min	108.7 ± 12.1	110.1 ± 12.1	115.2 ± 13.4	.318	.524	>.0

Figur: Sammenligning av SBT-verdier mellom gruppene IN, IV og C. * P < 0,05.

IntraOP 15 min: 15 min etter operasjonsstart

Målingene av hjerterefrekvensen er representert i tabellen under. Den laveste målte HF blant alle gruppene var 50 slag/min hos en av pasientene i IV-gruppen 15 minutter etter administrasjon. Den maksimale gjennomsnittlige reduksjonen i HF var 12,9% og 18,4% for henholdsvis gruppene IN og IV. Det ble sett en signifikant reduksjon i HF 15 minutter etter operasjonsstart sammenlignet med baseline i gruppen IN (P = 0,008). HF i IV-gruppen viste signifikante forskjeller fra baseline ved 15 minutter (P < 0,001) og 30 minutter (P < 0,001) etter administrasjon. Ved sammenligning med C-gruppen, ble det sett en signifikant reduksjon i HF like før operasjonsstart og 15 minutter etter operasjonsstart i IN-gruppen. Likedan hadde IV-gruppen en signifikant reduksjon i HF 15 og 30 minutter etter administrasjon og like før operasjonsstart sammenlignet med C-gruppen.

Time Point	Predictor Variables			P Value		
	Group IN	Group IV	Group C	IN vs C	IV vs C	IN vs IV
Baseline	74.4 ± 7.9	72.2 ± 8.7	72.5 ± 9.0	>.05	>.05	>.05
15 min	71.2 ± 8.2	58.9 ± 5.0	72.5 ± 9.9	>.05	<.001*	<.001*
30 min	68.7 ± 8.6	61.5 ± 5.4	72.1 ± 8.2	.359	<.001*	.039*
Before surgery	70.2 ± 12.0	71.5 ± 13.1	81.3 ± 11.5	<.001*	.002*	>.05
IntraOp 15 min	64.8 ± 7.5	70.2 ± 8.6	73.3 ± 9.2	.007*	.612	.205

Figur: Sammenligning av HF-verdier mellom gruppene IN, IV og C. * P < 0,05.

IntraOp 15 min: 15 min etter operasjonsstart

Konklusjon: Studien ville undersøke sikkerheten og effektiviteten ved bruk av intranasal deksmedetomidin, og om denne administrasjonsmetoden ville gi en tilfredsstillende sedasjon sammen med lokal anestesi. Resultatene viste at deksmedetomidin, både administrert intranasalt og intravenøst, var effektivt for sedasjon uten tegn til klinisk signifikante hemodynamiske forandringer eller andre ugunstige effekter under operasjonen. Likevel diskuteres det i studien ulike konfunderende faktorer og at kunnskapen om bivirkningene deksmedetomidin kan gi, som bradykardi ved høyere doser, fortsatt ikke er godt nok studert.

Han et al., *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2014 (45)

“A randomized study of intranasal vs. intravenous infusion of dexmedetomidine in gastroscopy.”

Metode: Prospektiv, randomisert klinisk studie av 59 pasienter mellom 20 og 60 år som undergikk elektiv gastroskopi. De ble tilfeldig fordelt i to grupper – D1 og D2:

	40 min før anestesi:	10 min før anestesi:
D1	1 mL 0,5 µg/kg deksmedetomidin intranasalt (IN)	20 mL normalt saltvann intravenøst (IV)
D2	1 mL normalt saltvann intranasalt (IN)	20 mL deksmedetomidin (0,5 µg/kg) intravenøst (IV)

Propofol (1,5-2 mg/kg) ble så brukt for induksjon av anestesi, og den eksakte mengden ble notert for hver pasient. Under inngrepet ble det gitt ren oksygen (3 L/min).

Hjertefrekvens (HF), middelblodtrykk (MAP), oksygensaturasjon (SpO₂) og respirasjonsfrekvens (RF) ble monitorert gjennomgående i de to gruppene. Tidspunktene for registrering av de ulike variablene var: Før IN deksmedetomidin/saltvann (T0), før IV deksmedetomidin/saltvann (T1), før propofol-induksjon (T2), like etter administrert propofol (T3), like etter innsetting av gastroskop (T4), like etter fjerning av gastroskop (T5) og like etter oppvåkning (T6).

Resultater: Studien ville sammenligne de respiratoriske og sirkulatoriske effektene mellom intranasal og intravenøs deksmedetomidin ved gastroskopi. Forfatterne fant ingen signifikant forskjell i MAP i tidsrommet fra intravenøs administrasjon til oppvåkning mellom de to gruppene D1 og D2. HF og SpO₂ var signifikant lavere i gruppe D2 enn D1, mens RF var signifikant høyere i D2 enn D1 (P < 0.05). HF, RF og SpO₂ var mer stabil i gruppen hvor intranasal deksmedetomidin ble brukt (D1).

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
HF (slag/min)	D1: 83,3 ± 18,5 D2: 83,7 ± 18,9	80,4 ± 10,3* 83,3 ± 18,6	80,7 ± 13,0 * 72,1 ± 10,6	75,1 ± 16,3* 68,7 ± 13,6	78,0 ± 13,2* 71,2 ± 13,3	76,7 ± 13,1* 70,2 ± 15,8	80,7 ± 13,1* 73,2 ± 12,8
MAP (mmHg)	D1: 88,6 ± 16,7 D2: 88,4 ± 17,3	86,3 ± 17,5 88,3 ± 18,4	86,5 ± 16,3 85,2 ± 18,4	82,5 ± 14,2 81,3 ± 18,3	84,5 ± 16,2 83,4 ± 16,5	83,8 ± 16,3 82,9 ± 17,2	85,8 ± 15,3 83,2 ± 16,6
RF (/min)	D1: 16,3 ± 1,4 D2: 16,5 ± 1,3	16,2 ± 1,2 16,6 ± 1,4	16,1 ± 1,3 * 15,6 ± 1,7	15,5 ± 2,9* 17,0 ± 3,5	15,4 ± 2,3* 16,8 ± 2,6	15,2 ± 1,3* 16,6 ± 1,8	16,3 ± 1,7 16,2 ± 1,9
SpO₂ (%)	D1: 96,8 ± 1,3 D2: 97,1 ± 1,2	96,7 ± 1,3 96,9 ± 1,2	96,2 ± 0,9* 95,3 ± 1,3	95,0 ± 2,6* 93,7 ± 3,5	95,8 ± 2,4* 94,3 ± 2,6	95,3 ± 1,7* 94,7 ± 2,1	95,8 ± 1,8* 95,0 ± 2,2

Figur: * P < 0,05 etter sammenligning mellom de to gruppene D1 og D2. Tall hentet fra studiet Han et al

Konklusjon: Studien konkluderer med at IN deksmedetomidin i en dose på 0,5 µg/kg resulterte i sedasjon, og ikke hadde noen ugunstig effekt på respirasjon eller sirkulasjon under gastroskopen. Ved sammenligning med IV-administrasjon kom forfatterne frem til at IN deksmedetomidin er en mer sikker metode, hvor man kan unngå sinusbradykardi og hypertensjon som kan oppstå ved rask administrasjon av intravenøs deksmedetomidin.

Niyogi et al., Indian Journal of Anaesthesia 2019 (46)

“Attenuation of haemodynamic responses to laryngoscopy and endotracheal intubation with dexmedetomidine: A comparison between intravenous and intranasal route”

Metode: Prospektiv, randomisert, dobbeltblind studie som sammenlignet bruken av intranasal (IN) og intravenøs (IV) deksmedetomidin for å dempe de hemodynamiske stressresponsene ved laryngoskopi og endotrakeal intubasjon. 70 voksne mennesker i alderen 29-55 år som skulle gjennomgå elektiv korsryggkirurgi under generell anestesi med endotrakeal intubasjon var med i studien. Deltakerne ble tilfeldig delt opp i to ulike grupper:

IV: Deksmetomidin 0,50 µg/kg intravenøst. 4 µg/ml

IN: Deksmetomidin 1,00 µg/kg intranasalt. 1 ml i hvert nesebor

Alle pasientene mottok premedikasjon i form av 150 mg ranitidin og 0,5 mg alprazolam per oralt kvelden før operasjonen.

2 timer før operasjonen ble deltakerne plassert i preoperative rom, hvor instrumenter for måling av oksygensaturasjon (SpO₂), blodtrykk (BP) og EKG ble koblet opp og registrering av baseline for de hemodynamiske variablene ble notert.

Den intravenøse administrasjonen av deksmedetomidin ble utført via en infusjonspumpe over 40 minutter før induksjon av anestesi. Den intranasale administrasjonen av deksmedetomidin i form av nese dråper i hvert nesebor ble også gitt 40 minutter før induksjon av anestesi. Deksmetomidin IV var fortynnet i en 50 ml sprøyte med normalt saltvann. Den tilsvarende mengden saltvann ble administrert intravenøst til IN-gruppen.

Variablene som ble studert var hjertefrekvens (HF), middelblodtrykk (MAP), systolisk blodtrykk (SBT), diastolisk blodtrykk (DBT) og SpO₂. Disse ble registrert hvert 10. minutt før induksjon av anestesi, ved oppstart av intubasjon, hvert minutt de første 5 minuttene etter intubasjon, og deretter ved 5 og 7 minutter etter intubasjon. Sedasjonsstatus ble ved bruk av Ramsey sedation scale (RSS) registrert ved baseline og 40 minutter etter administrasjon av legemiddel hos både IV- og IN-gruppen.

Resultater: I perioden før induksjon av anestesi, etter administrert deksmedetomidin, ble det observert en gradvis nedgang i SBT, DBT og MAP fra baseline i både IV- og IN-gruppen. I begge gruppene var den maksimale reduksjonen av BT registrert ved 40 minutter etter administrasjon av legemiddelet. Det ble sett at BT var litt lavere i IV-gruppen sammenlignet med IN-gruppen ved alle registreringstidspunkt, men ved statistisk sammenligning mellom de to gruppene var forskjellene i SBT, DBT og MAP ikke statistisk signifikant.

Det ble observert en nedgang i HF i tiden før induksjon av anestesi i begge grupper, sammenlignet med baseline. HF var lavere i IV-gruppen enn i IN-gruppen og det var en statistisk signifikant forskjell ved 30 og 40 minutter etter administrert deksmedetomidin, og ved start av laryngoskopi og intubasjon (L-I).

Time in min	Group D _{IV} HR (Mean±SD)	Group D _{IN} HR (Mean±SD)	P
Basal	82.43±8.46	87.06±11.33	0.05
10 min	78.80±8.21	82.31±10.71	0.12
20 min	73.09±7.35	76.80±10.23	0.08
30 min	69.86±6.72	73.86±9.37	0.04
40 min	66.60±5.55	71.23±9.48	0.01
Induction	65.40±5.77	68.23±9.16	0.12
L-I	79.03±5.87	84.40±9.43	0.00
1 min	80.54±6.48	82.06±8.73	0.41
2 min	77.94±6.06	79.74±9.08	0.33
3 min	76.29±5.45	78.54±9.93	0.24
4 min	75.60±5.32	77.94±10.83	0.25
5 min	74.63±5.32	76.46±9.66	0.33
7 min	75.09±5.88	76.09±9.63	0.60
10 min	76.09±5.40	76.71±9.16	0.72

Tabell: Sammenligning av pre- og postinduksjon HF mellom gruppene IV og IN. P<0,05 – signifikant.

Med tanke på sedasjonsstatus, forble mesteparten av pasientene (57,1%) i IN-gruppen i RSS grad II (orientert, samarbeidsvillig, rolig), mens 77,14% av pasientene i IV-gruppen forble i RSS grad III (responderer kun på tiltale) ved 40 minutter etter administrert deksmedetomidin. Ved sammenligning mellom de to gruppene, var sedasjonsstatus signifikant høyere i IV-gruppen enn i IN-gruppen 40 minutter etter administrert deksmedetomidin.

Det var ingen tilfeller av signifikant bradykardi, takykardi, hyper- eller hypotensjon i noen av gruppene. Ingen av pasientene opplevde kvalme, oppkast eller respirasjonsdepresjon under studieperioden.

Konklusjon: Studien konkluderer med at intravenøs infusjon av deksmedetomidin (0,5 µg/kg i 40 min) og intranasal deksmedetomidin (1,00 µg/kg) administrert 40 minutter før induksjon

av anestesi, er like effektive for å dempe den hemodynamiske variasjonen som oppstår under laryngoskopi og intubasjon. Derfor kan intranasal deksmedetomidin bli brukt som et sikrere alternativ for premedikasjon under laryngoskopi og endotrakeal intubasjon, som gir adekvat kontroll av hemodynamiske responser.

3.4 Studier som omhandler bruk av intranasal deksmedetomidin

Cheung et al., *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2015 (47)

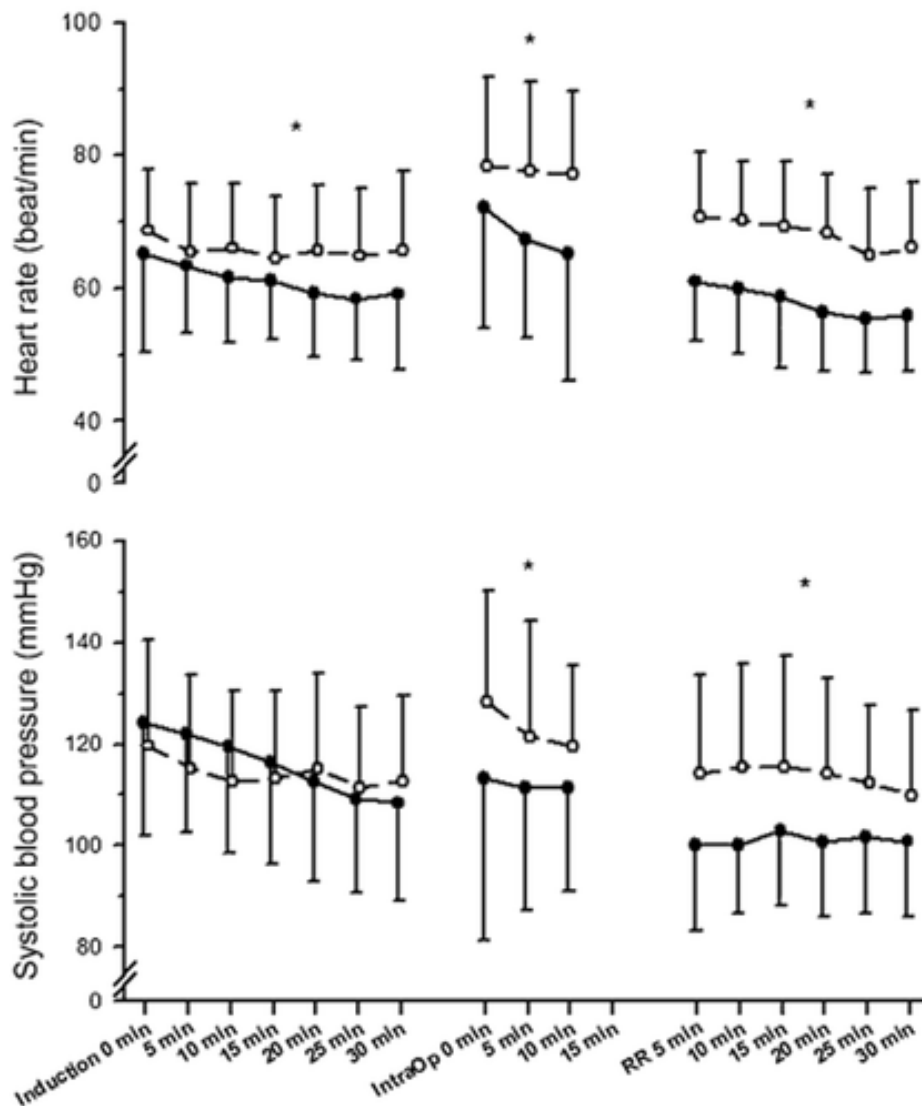
“Intranasal dexmedetomidine in combination with patient-controlled sedation during upper gastrointestinal endoscopy: a randomized trial”

Metode: En dobbeltblind, randomisert kontrollert studie. 50 deltakere i alderen 18 – 60 år som skulle gjennom gastroskopi var med i studien. Pasientene ble tilfeldig delt opp i to grupper på 25, hvor den ene gruppen fikk 1,5 µg/kg deksmedetomidin og den andre gruppen 0,9% isoton saltvannsløsning. Begge gruppene fikk stoffet administrert intranasalt (IN) i begge nesebor 1 time før gastroskopien. Pasientene fikk ikke annen premedikasjon. Propofol og alfentanil ble gitt i tillegg ved prosedyrestart for å optimalisere sedasjonen. Hjerterefrekvens (HF), blodtrykk (BT), saturasjon (SpO₂) og respirasjonsfrekvens (RF) ble registrert ved baseline (før administrasjon) og deretter hvert 5. min. Sedasjonsnivået ble målt med OAA/S (observers assesment of alertness/sedation) hvert 5. min. Propofol og alfentanil ble avsluttet når endoskopet ble fjernet. Pasientene ble så overført til postoperativ, hvor vitalia og OAA/S fortsatt ble monitort hvert 5. min i 30. min.

Resultater: Studien viste at bruk intranasal deksmedetomidin sammen med propofol og alfentanil ga en signifikant dypere perioperativ sedasjon og reduserte bruken av tilleggssedasjon.

De hemodynamiske forandringene var forskjellige i de to gruppene. Det ble vist at HF hos gruppen som fikk deksmedetomidin IN var signifikant lavere enn hos placebogruppen før prosedyren (median forskjell på -6,7 med 95% CI -11,6 til -1,3; P=0,0015), under prosedyren og etter prosedyren (median forskjell på -12,5 med 95% CI -16,7 til -6,6; P<0,001). Det ble også vist at systolisk blodtrykk hos pasientene som fikk intranasal deksmedetomidin var lavere under operasjonen (median forskjell på -13,5 med 95% CI -25,5 til -2; P=0,022) og

etter operasjonen (median forskjell på -11,9 med 95% CI -21,1 til -2,7; P=0,018) i forhold til pasientene som fikk placebo. Dog var ikke forskjellen klinisk signifikant, og ingen hadde behov for vasopressorer eller antikolinerg behandling.



Figur: Hjerterefrekvens (HF) og systolisk blodtrykk (SBT) hos pasienter som fikk intranasal deksmedetomidin 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (deksmedetomidin gruppe, svart prikk \bullet) og 0,9% isoton saltvannsløsning (placebogruppe, hvit prikk \circ) før (induction), under (intraOp) og etter (RR) gastroskopi. Data som er vist er gjennomsnitt \pm standardavvik (SD). *AUCw signifikant forskjell mellom deksmedetomidin gruppen og placebogruppen.

Åtte pasienter fra deksmedetomidin gruppen og fem pasienter fra placebogruppen hadde oksygenmetning under 92% (i romluft) under prosedyren, men denne reduksjonen i SpO_2 var ikke statistisk signifikant. Alle pasientene responderte på oksygen (O_2 3 L/min i nesegrime) umiddelbart og fikk saturasjon over 95%. Det var ingen forskjeller i vanlige bivirkninger etter prosedyren, dette inkluderer hodepine, svimmelhet og kvalme.

Konklusjon: Studien konkluderer med at pasienter som fikk intranasal deksmedetomidin i tillegg til propofol og alfentanil opplevde en betydelig dypere sedasjon før prosedyren enn gruppen som kun fikk placebo, samt bruk av mindre tilleggssedativa. Ved å tillate lavere doser av hvert legemiddel kan det potensielt også gi mindre bivirkninger ved generell anestesi. Dessuten var sjansen for takykardi og hypertensjon mindre for pasienter som fikk intranasal deksmedetomidin sammenlignet med gruppen som fikk placebo. Bortsett fra den beroligende effekten, ble det sett en beskjeden reduksjon i HF og BT hos pasientene som fikk 1,5 µg/kg deksmedetomidin intranasalt. Ingen av pasientene trengte behandling for bradykardi eller hypotensjon. Studien diskuterer også at det kan være hensiktsmessig for pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom å få en reduksjon i katekolaminutslipp og stressresponser under prosedyrer og operasjoner.

Nooh et al., *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2013 (48)

“Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction”

Metode: En dobbeltblind randomisert overkrysningsstudie hvor det ble evaluert effekten av intranasal (IN) deksmedetomidin for sedasjon hos pasienter som skulle få fjernet en visdomstann. 18 pasienter fikk fjernet visdomstann i løpet av to inngrep. Deltakerne var alle friske voksne i alderen 20-28 år. Deltakerne var randomisert i to grupper før begge inngrepene:

P: Placebo (vann 1,5ml) intranasalt

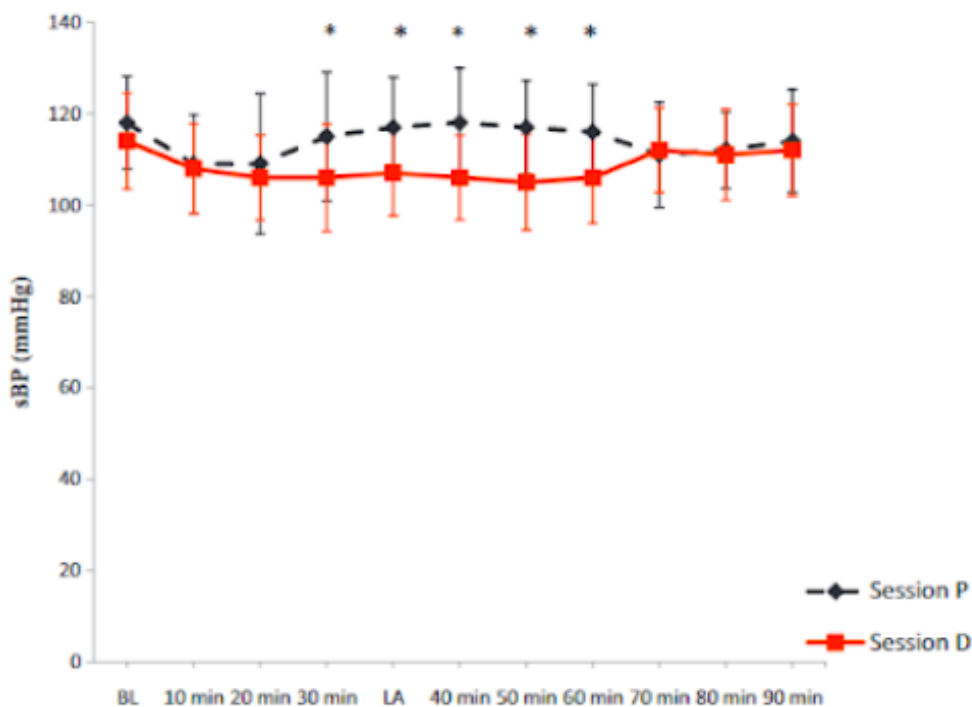
D: Deksmetomidin 1,5 µg/kg, 1,5ml intranasalt

Den intranasale administrasjonen av 1,5 µg/kg deksmedetomidin og placebo ble gitt med nesensprayen MAD (mucosal atomization device). Anestesilegen administrerte deksmedetomidin eller placebo, og begge gruppene ble gitt et volum på 1,5 ml intranasalt. Deltakerne fikk placebo eller legemiddelet 30 min før prosedyren sittende oppreist og i begge nesebor. Pasienten, operatøren og observatøren var alle blindet for legemiddeladministreringen. 30 min etter legemiddel eller placebo ble gitt ble det satt lokalanestesi med standard protokoll.

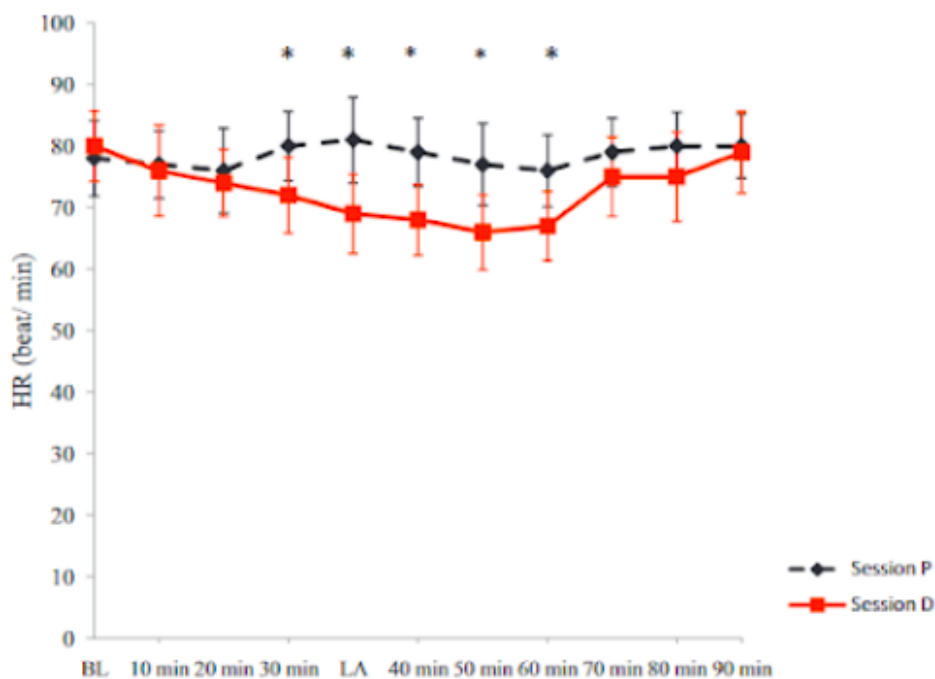
Sedasjonsstatus ble målt med OAA/S (observers assesment of alertness/sedation) og bispektral indeks (BIS), en måte å måle søvndybde ved bruk av EEG, hvert 10. min gjennom studien. Pasientene ble monitorert med en ikke-invasiv blodtrykksmansjett, 3-avlednings

EKG, BIS og pulsoksymetri gjennom hele studien. Initial hjertefrekvens (HF), oksygensaturasjon (SpO₂), respirasjonsfrekvens (RF) og systolisk blodtrykk (SBT) ble målt før intranasal administrasjon av legemiddel eller placebo som en baseline. Videre ble HF og SpO₂ kontinuerlig målt, mens SBT og RF ble målt hvert 10. min gjennom studien. Etter inngrepet ble de fysiologiske variablene målt hvert 10. min. Pasientene kom tilbake for det andre inngrepet tidligst 10 dager etter første inngrep.

Resultater: Både objektive og subjektive resultater viser at 1,5 µg/kg deksmedetomidin ga en effektiv sedasjon med minimale bivirkninger. Ingen av pasientene opplevde lokal irritasjon ved intranasal administrering. Ingen av pasientene opplevde angst under behandlingen. Både SBT og HF var signifikant lavere i gruppe D enn i gruppe P både 30 og 60 min etter intranasal administrasjon, men disse normaliserte seg til placebonivåer innen 70 min. Hemodynamiske effekter ble sett ved bruk av 1,5 µg/kg deksmedetomidin, men de var klinisk ikke signifikante og nedgangen i HF og SBT overskred aldri 20% av baseline.



Figur: Systolisk blodtrykk (SBT) i deksmedetomidin gruppen (D) og i placebogruppen (P). (BL, baseline; LA, lokal anestesi). Dataene er vist som gjennomsnitt +/- SD; P* < 0,05



Figur: Hjerterefrekvens (HF) i deksmedetomidin gruppen (D) og placebogruppen (P). (BL, baseline; LA, lokal anestesi) Dataene vises som gjennomsnitt +/- SD; P* < 0,05

Konklusjon: Studien konkluderer med at intranasal administrering av 1,5 µg/kg deksmedetomidin var klinisk effektiv, praktisk og trygg ved bruk for sedasjon under inngrep for å fjerne visdomstann. Den viser at deksmedetomidin gir en hemodynamisk endring, men at denne ikke er klinisk signifikant. Studien er dog inkonklusiv med tanke på den mulige smertestillende effekten av intranasal deksmedetomidin.

Tang et al., *Mediators of Inflammation* 2015 (49)

“Intranasal Dexmedetomidine on Stress Hormones, Inflammatory Markers, and Postoperative Analgesia after Functional Endoscopic Sinus Surgery.”

Metode: Prospektiv, randomisert dobbeltblind klinisk studie av pasienter mellom 18 og 60 år som gjennomgikk funksjonell endoskopisk sinuskirurgi (FESS). Totalt 60 pasienter var med i studien etter eksklusjon. De ble tilfeldig fordelt i to grupper – 30 i placebogruppen (P-gruppen) og 30 i deksmedetomidin gruppen (D-gruppen). Alle pasientene ble sendt til et preoperativt rom 60 min før operasjon uten å få noe premedikasjon. Det ble her administrert følgende:

D-gruppen: Ufortynnet deksmedetomidin 1,5 µg/kg i hvert nesebor

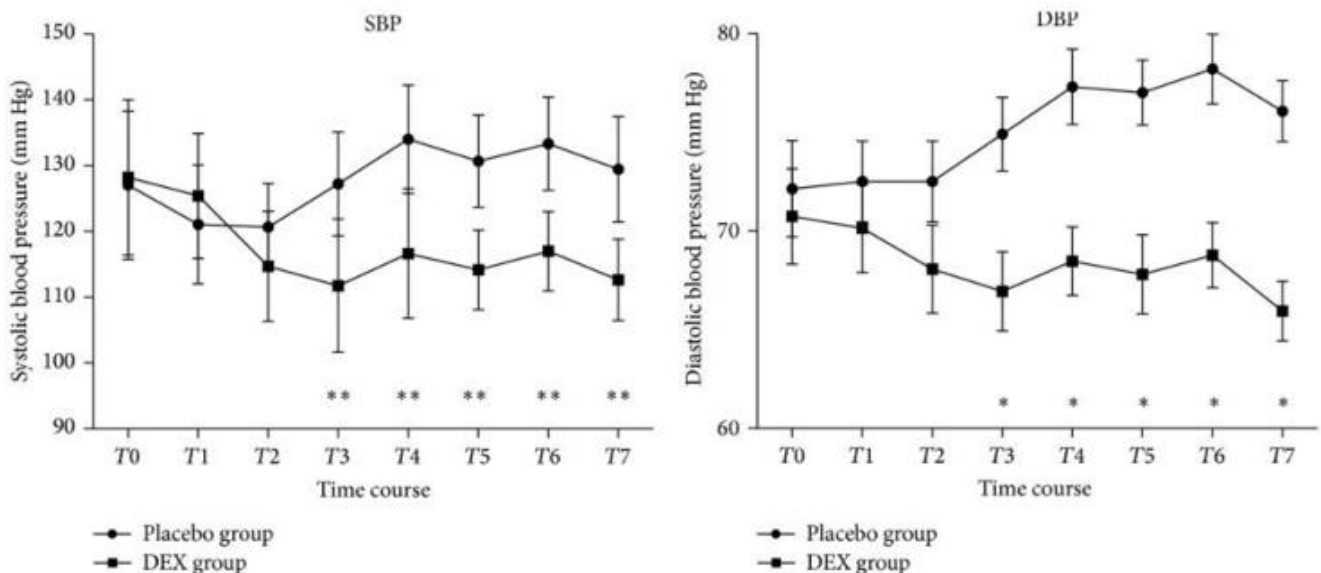
P-gruppen: 0,9% normalt saltvann i hvert nesebor

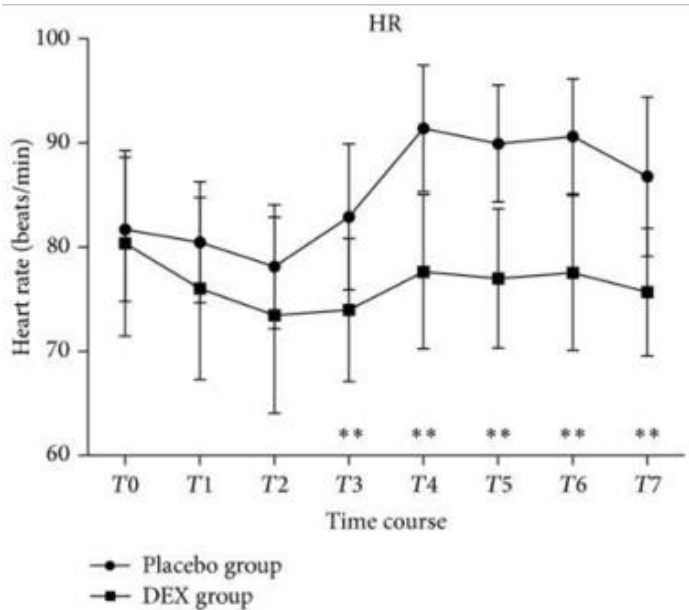
Legemiddelet eller placebo ble administrert i form av nesedråper. Etter en time ble pasientene overført til operasjonsrommet, og det ble gitt infusjon av 8~10 mL/kg Ringer-løsning IV. Ingen ytterligere sederende premedikasjon ble brukt. Alle operasjonene ble utført etter standard FESS kirurgisk teknikk som inkluderer standard lokalanestesi med lidokain og adrenalin.

Systolisk blodtrykk (SBT), diastolisk blodtrykk (DBT), hjerterefrekvens (HF) og oksygensaturasjon (SpO₂) ble målt ved syv ulike tidspunkt: T0, baseline; T1, 5 min etter intranasal installasjon; T2, 30 min etter intranasal installasjon; T3, før lokalanestesi; T4, ved start av operasjon; T5, 30 min etter operasjonsstart; T6, slutten av operasjonen; T7, ute av postoperativ.

Gjennom studien ble flere faktorer vurdert og registrert. Disse var de hemodynamiske variablene, stresshormoner, inflammasjonsmarkører, postoperativ smertelindring, blodtap, pasientens bevegelser under operasjonen, det kirurgiske feltet og tilfredshet hos pasient og kirurg.

Resultater: Det var ingen forskjell i SBT, DBT og HF ved baseline mellom de to gruppene. Begge fikk først en nedgang av SBT, DBT og HF, og deretter en økning over tid gjennom operasjonen (T3-T6). Ved sammenligning av de hemodynamiske variablene mellom de to gruppene i tiden etter administrasjon (T3-T7), viser studien at D-gruppen ligger generelt lavere enn P-gruppen.





Figur: Hemodynamiske variabler for pasienter som mottok intranasal deksmedetomidin og placebo ved hvert registreringstidspunkt. Verdier er oppgitt som gjennomsnitt \pm SD. * $P < 0,05$; ** $P < 0,0001$.

Plasmakonsentrasjoner av stresshormonene adrenalin, noradrenalin og blodglukose hadde en økning i begge grupper etter operasjonen sammenlignet med før operasjonen. Endringen i konsentrasjon av adrenalin, noradrenalin og blodglukose var signifikant hos P-gruppen i motsetning til en signifikant endring i kun blodglukose hos D-gruppen. Ved sammenligning av stresshormonene mellom de to gruppene etter operasjon, var plasmakonsentrasjonene lavere i D-gruppen enn i P-gruppen.

Konklusjon: Hovedfunnene ved studien var at bruk av intranasal deksmedetomidin under FESS var sikkert og effektivt. Det førte til signifikant svake hemodynamiske forandringer, perioperativt stress og inflammatorisk respons, mindre postoperativt ubehag og smerte og bedre kirurgisk felt og tilfredshet blant pasientene og kirurgene.

3.5 Studier som sammenligner effekten av forskjellige doser av intranasal deksmedetomidin

Barends et al., *British Journal Of Anaesthesia* 2019 (50)

“Intransal dexmedetomidine in elderly subjects with or without beta blockade: a randomised double-blind single-ascending-dose chort study”

Metode: En dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie som hadde til hensikt å studere hvordan eldre tolerer intranasal deksmedetomidin og hvor trygt administreringen av legemiddelet er. 48 kirurgiske pasienter > 65 år ble tilfeldig fordelt i fire grupper som skulle motta ulike doser deksmedetomidin. Hver dose-kohort bestod av 6 deltakere som brukte β -blokker (BB) og 6 deltakere som ikke brukte det (NB). To deltakere fra hver av de fire gruppene ble flyttet til en 5. gruppe som kun mottok placebo.

Gruppe 1 – 0,5 μ g 2ml Dexdor (n= 10)

Gruppe 2 – 1,0 μ g 2ml Dexdor (n=10)

Gruppe 3 – 1,5 μ g 2ml Dexdor (n=10)

Gruppe 4 – 2,0 μ g 2ml Dexdor (n=10)

Gruppe 5 – Placebo, 0,9% saltvann 2ml (n=8)

Før administrering av legemiddel eller placebo ble vitale variabler målt: 3-avledning EKG, ikke-invasivt blodtrykk (BT) og pulsoksymetri (SpO₂). I tillegg ble det målt bispektral indeks (BIS), en måte å måle søvndybe på ved bruk av EEG, modified observers assessment of alertness/sedation (MOAA/S) og endetidal CO₂ med kapnograf på nesegrime. Variablene ble målt automatisk med 15s intervall, bortsett fra BT som ble målt hvert 2,5 min de første 45 minuttene og deretter hvert 5. minutt og MOAA/S som ble skåret hvert 5. min. Venøse blodprøver ble tatt 10, 15, 20, 30, 40 og 90 min etter administrasjon av legemiddel eller placebo. Deksmetomidin eller placebo ble administrert intranasalt i begge nesebor ved hjelp av en MAD atomizer (nesespray).

	All	Dexmedetomidine	Placebo
Total number of subjects	48	40	8
Sex (male/female) (n/n (%))	25/23 (52%/48%)	22/18 (55%/45%)	3/13 (38%/62%)
Age (Mean (SD) [range])	71.0 (4.9) [65-83]	71.0 (5.0) [65-83]	71.1 (4.4) [65-78]
ASA physical status 1 (n(%))	6 (17.5%)	4 (10%)	2 (25%)
ASA physical status 2 (n (%))	42 (87.5%)	36 (90%)	6 (75%)
Weight (kg, mean, SD)	78.1 (12.2)	79.3 (12.2)	72.2 (10.4)
Height (cm, mean, SD)	171 (9)	172 (9)	168 (7)
BMI (mean, SD)	26.5 (3.0)	26.7 (2.8)	25.5 (3.3)
Subjects using antihypertensive medication other than β -blockers	27	23 (57.5%)	4 (50%)
β-blocker use: Mean dose (mg.day⁻¹ and range)			
[% of subjects (n)]			
Metoprolol	78.85 (25-200) [54.2 (13)]		
Bisoprolol	3.33 (2.5-7.5) [25 (6)]		
Nebivolol	5 (5) [8.3 (2)]		
Carvedilol	25 (25) [4.2 (1)]		
Propranolol	10 (10) [4.2 (1)]		
Sotalol	80 (80) [4.2 (1)]		

Tabell: Karakteristika ved studiepopulasjonen

Resultater: Studien viste at det var en tendens til at hjertefrekvensen (HF) og blodtrykket (BT) gikk ned over tid hos alle gruppene. 37,5% (n=15) av deltakerne som fikk deksmedetomidin opplevde en nedgang i systolisk blodtrykk (SBT) med > 30% fra baseline, og for 27,5% (n=11) varte denne nedgangen i > 5 minutter. I tillegg hadde 47,5% (n=19) av deltakerne som fikk deksmedetomidin en nedgang i middelblodtrykket (MAP) på > 30% fra baseline og for 27,5% (n=11) varte denne nedgangen i > 5 min.

En deltaker som mottok 1,0 µg deksmedetomidin fikk symptomatisk hypotensjon, bradykardi, kraftig kvalme og svimmelhet 73 minutter etter administrasjon av legemiddelet. Deltakeren ble behandlet med efedrin (5mg bolus IV) og en rask infusjon av 500ml ringer. Etter behandling gikk hypotensjonen, bradykardien og andre symptomer over og kom ikke tilbake, men deltakeren ble tatt ut fra studien. Ingen andre deltakere hadde kliniske tegn til hypoperfusjon. I placebogruppen opplevde ingen deltakere nedgang av BT på > 30 % fra baseline.

Tre av deltakerne mottok en engangsdose av 5 mg efedrin IV, dette inkluderer deltakeren som er beskrevet over, samt to andre deltakere som fikk hypotensjon og som hadde en historie med cerebrovaskulære hendelser fra tidligere. Dog hadde disse ingen tegn på klinisk hypoperfusjon og de ble med videre i studien.

Respirasjon og arteriell oksygensaturasjon (SpO₂) var relativt uaffisert hos alle deltakerne. En deltaker fikk SpO₂ < 90% i > 5 min, men saturasjonen gikk opp ved verbal stimulering. Fire deltakere viste tegn til snorking med en liten nedgang i SpO₂, men dette var benignt og selvbegrensende.

Studien viste at det bare var deksmedetomidin som var en signifikant faktor med tanke på nedgangen i MAP (P< 0,001). Bruk av β-blokkere eller andre anti-hypertensiva, kjønn eller alder var ikke signifikante faktorer. Deltakere som mottok deksmedetomidin hadde også en signifikant større nedgang i HF (P=0,03) sammenlignet med de som fikk placebo, med ingen signifikant effekt av β-blokkere (P=0,89). Gjennomsnittlig tid til laveste verdi av MAP var hos deksmedetomidin gruppen etter 73 min (72min for gruppe BB og 72 min for gruppe NB).

Når det gjelder plasmakonsentrasjonen av deksmedetomidin, ble det sett at tid til C_{max} ikke var signifikant forskjellig mellom deltakerne som tok β-blokkere og deltakerne som ikke tok β-blokkere: 66 min (BB) og 71min (NB) (P=0,39).

Alle deltakerne tolererte administrasjonen av deksmedetomidin eller placebo godt, og ingen opplevde ubehag fra den intranasale administrasjonen. Tre deltakere klagde over tørr munn, og tre andre opplevde mild kvalme, men de kastet ikke opp og krevde ikke antiemetisk behandling.

Dose cohort ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	0.5 (n=10)	1.0 (n=10)	1.5 (n=10)	2.0 (n=10)	Placebo (n=8)
Number of subjects experiencing: (per dose cohort)	n (BB/NB)	n (BB/NB)	n (BB/NB)	n (BB/NB)	0
MAP decrease >30%	1 (0/1)	5 (4/1)	6 (3/3)	7 (3/4)	0
- Lasting more than 5 min	1 (0/1)	2 (2/0)	5 (3/2)	3 (2/1)	0
- Requiring an intervention	0	1 (1/0)	1 (0/1)	1 (1/0)	0
Heart rate (max%decr; mean(SD))	16.2 (9.2)	21.7 (7.9)	24.9 (10.0)	16.9 (9.1)	12.9 (6.2)
Time to nadir (min)	62	64	60	64	23
SBP (max%decr; mean(SD))	19.1 (10.3)	27.9 (12.2)	28.3 (11.3)	33.1 (8.8)	9.3 (7.9)
MAP (max%decr; mean(SD))	19.8 (11.6)	28.0 (11.6) [§]	31.3 (11.5) [§]	34.3 (6.4) [§]	11.5 (6.5)
Time to nadir MAP (min)	75	68	65	80	39
DBP (max%decr; mean(SD))	19.2 (12.3)	29.5 (10.1)	33.8 (13.4)	34.1 (5.1)	19.1 (12.3)

Tabell: Effekten på blodtrykk og hjertefrekvens ved administrasjon av deksmedetomidin eller placebo. BB: n deltakere som tar β -blokkere; NB: n deltakere som ikke tar β -blokkere; max % decrease: maksimum prosent nedgang, kohort gjennomsnitt (SD); MAP: middelblodtrykk. §: signifikant forskjell fra placebo; SBT: systolisk blodtrykk; DBT: diastolisk blodtrykk.

Deltakere som fikk deksmedetomidin var mer sederte (målt med BIS) enn deltakerne som fikk placebo (P=0,01).

Konklusjon: Studien konkluderer med at intranasal deksmedetomidin forårsaket en høy forekomst av hypotensjon hos deltakerne uavhengig av bruk av β -blokker. En kunne tenkt seg at β -blokkere forsterker de hemodynamiske effektene av deksmedetomidin, men studien støtter ikke denne hypotesen da forekomsten av hypotensjon og bradykardi ikke var forskjellig mellom de som tok β -blokkere og de som ikke gjorde det. Det var heller ikke signifikante forskjeller med tanke på forekomst av hypotensjon mellom pasienter som brukte anti-hypertensiva i forhold til de som gikk på β -blokkere vs. ikke β -blokkere.

Til slutt konkluderer studien med at intranasal deksmedetomidin ikke egner seg i rutinebruk hos eldre.

Yuen et al., *Anesthesia & Analgesia* 2007 (19)

“A Double-Blind, Crossover Assessment of the Sedative and Analgesic Effects of Intranasal Dexmedetomidine”

Metode: En dobbeltblind overkrysningsstudie hvor det ble sett på den sederende og analgetiske effekten av intranasal (IN) deksmedetomidin. 18 friske frivillige i alderen 18 til 38 år var med i studien. Deltakerne ble delt inn i 3 grupper og fikk 2 av 3 behandlinger over to perioder:

A: Placebo (vann 2,5ml) intranasalt

B: Deksmetomidin 1,0 µg/kg 2,5ml intranasalt

C: Deksmetomidin 1,5 µg/kg 2,5 ml intranasalt

På denne måten ble det seks mulige behandlingsskjemer: AB, AC, BA, BC, CA, CB. De 18 deltakerne ble tilfeldig fordelt til en av disse kombinasjonene. Det var minst 1 uke mellom hver behandling. Deltakerne var sittende da de fikk deksmedetomidin eller placebo. Alle ble observert i 180 min etter administrasjon. Oksygensaturasjon (SpO₂) ble målt med et pulsoksymeter, hjerterefrekvens (HF) ble kontinuerlig målt med en 3-avlednings elektrokardiografi (EKG), systolisk og diastolisk blodtrykk (SBT og DBT) og respirasjonsfrekvens ble målt hvert 5. min gjennom forsøket. Vitalia ble målt rett før og rett etter IN deksmedetomidin eller placebo og dannet baseline. Sedasjonsstatus ble målt objektivt av en «blindet» observatør (OAA/S) og ved hjelp av bispektral indeks (BIS). Visuell analog skala (VASsedation) ble også brukt for å måle sedasjonsnivå. Smertelindring ble målt ved hjelp av “pain pressure threshold” (PPT), hvor trykk ble lagt på deltakerens arm inntil smerte ble observert, hvert 15. min. Når observasjonstiden på 180 min var over, fikk deltakerne slappe av før de følte at de var klare til å dra hjem.

Resultater: Studien rapporterer at intranasal administrasjon av deksmedetomidin ble godt tolerert. Ingen av studiens deltakere fikk lokale irritasjoner eller smerte ved bruk av deksmedetomidin i nesen. Det ble ikke sett alvorlig bradykardi eller ledningsfeil ved EKG monitorering. Ingen opplevde subjektive symptomer på de hemodynamiske forandringene. En av deltakerne rapporterte at hun hadde følt seg svimmel på offentlig transport en varm dag omtrent 60 min etter endt studie. Hun hadde fått 1,5 µg/kg intranasal deksmedetomidin, men ikke hatt symptomer gjennom de 3 timene av observasjon.

SBT og DBT for gruppe B og gruppe C ble signifikant lavere enn gruppe A 45-60 minutter etter administrasjon av intranasal deksmedetomidin og dette resultatet var gjennomgående ved alle forsøkene. Det var ingen forskjell i SBT og DBT mellom gruppe B og C. Gruppe B og C

hadde lavere HF enn gruppe A 60-75 min etter administrering av medikamentet. Forskjellene var små, men forble statistisk signifikant gjennom hele studien mellom gruppe C som fikk deksmedetomidin 1,5 µg/kg og gruppe A som fikk placebo. Den gjennomsnittlige reduksjonen i SBT var 6%, 23% og 21% og for HF 16%, 22% og 26%, for henholdsvis gruppe A, B og C. Studien diskuterer at det tidligere er vist at en høy plasmakonsentrasjon av deksmedetomidin vil føre til en α_1 -mediert vasokonstriksjon. Det ble derimot ikke observert noen økning av blodtrykk hos verken de som fikk 1,0 µg/kg eller 1,5 µg/kg i denne studien. Forklaringen mener de kan være at intranasal administrasjon fører til en gradvis økning i plasmanivåer av deksmedetomidin som gjør at man unngår den hypertensive responsen.

Konklusjon: Studien konkluderer med at intranasal administrasjon av deksmedetomidin er et gunstig og sikkert alternativ til parenteral administrasjon. De har demonstrert at 1,0 og 1,5 µg/kg deksmedetomidin administrert intranasalt gir signifikant sedasjon og ikke ugunstige hemodynamiske forandringer som ga symptomer hos friske individer.

4. Diskusjon

I arbeidet med denne litteraturstudien har vi gjennom et systematisk litteratursøk innhentet eksisterende kunnskap om deksmedetomidin og dens farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper, herunder hemodynamiske egenskaper, og formålet har vært å kunne si noe om hvor trygt legemiddelet er å bruke på en sengepost, spesielt med tanke på behandling av delirium hos eldre pasienter. Vi har gjennom arbeidet med denne litteraturstudien i hovedsak sett på hvordan deksmedetomidin administrert intranasalt påvirker blodtrykk og hjerterefrekvens, om legemiddelet var godt tolerert og om det hadde effekt.

Det er store likheter mellom mange av studiene hva gjelder pasientpopulasjon, studieoppsett med randomiserte overkrysningsstudier og hvordan målinger av de hemodynamiske variablene ble gjennomført. Alle studiene måler blodtrykk, enten i form av middelblodtrykk (MAP) og/eller systolisk blodtrykk (SBT), og hjerterefrekvens. Enkelte studier benytter også blodprøver for å se på plasmakonsentrasjonen av deksmedetomidin for å kunne avgjøre de farmakokinetiske egenskapene, mens andre studier ser på tilstedeværelsen av katekolaminer i blod som et mål på eksponering av legemiddelet. Generelt har vi sett på studier som enten sammenligner intranasal administrert deksmedetomidin med intravenøs administrert deksmedetomidin og placebo, eller intranasal administrert deksmedetomidin sammenlignet kun med placebo. Alle studiene er relativt små og bare 1 av 11 studier har deltakere > 65 år, noe som gjør det vanskelig å trekke konklusjoner for en eldre populasjon kun basert på disse studiene. Likevel, har alle studiene vist at både blodtrykk og hjerterefrekvens reduseres noe ved bruk av intranasal deksmedetomidin hos voksne.

Farmakokinetiske aspekter

Det kan tenkes at intranasal administrasjon av deksmedetomidin er en mer tilgjengelig, ikke-invasiv og trygg administreringsmetode, spesielt hos eldre. I de tre studiene vi har sett på som omhandler farmakokinetikk har biotilgjengeligheten vist seg å være varierende. Yoo et al. (42) viste at biotilgjengeligheten til intranasal (IN) deksmedetomidin var 82% hos voksne, mens Iirola et al. (41) observerte at biotilgjengeligheten varierte mye mellom deltakerne fra 35%-93%, dog hadde fem av seks deltakere biotilgjengelighet på > 50%. Li et al. (43) observerte en gjennomsnittlig biotilgjengelighet på 40,7%, uavhengig om deksmedetomidin ble gitt som dråper eller ved hjelp av et atomiseringsapparat intranasalt. Biotilgjengeligheten

som Li et al. observerte var lavere enn det som ble estimert av både Iirola og Yoo, men det påpekes i studien at dette kan være på bakgrunn av at Iirola og Yoo brukte en veterinærformulering av deksmedetomidin som er mye mer konsentrert og fører til en bedre absorpsjon. Videre diskuteres også at en administrasjonsvinkel på $> 60^\circ$ kan være en kritisk faktor for å optimalisere opptaket av intranasal deksmedetomidin. Videre påpeker både Yoo og Iirola viktigheten av en god applikasjonsmetode for å få maksimal effekt av den intranasale administrasjonen. Imidlertid har disse farmakokinetiske studiene få deltakere (6-8), som gjør at estimatene blir usikre. På en annen side er det vist at den absolutte biotilgjengeligheten til deksmedetomidin administrert buccalt er 82% (95% konfidensintervall 73-92) hos voksne (13)(15). Og fordi både buccalt og intranasalt administrert deksmedetomidin absorberes av en slimhinne, er det sannsynlig at biotilgjengeligheten til disse to administrasjonsmåtene er relativt like. I tillegg kan biotilgjengeligheten av intranasal administrert deksmedetomidin påvirkes av individuelle tilstander som endrer neseslimhinnens mulighet til å absorbere, som infeksjoner, allergi, sigarettøyking og tidligere strålebehandling (51). Ingen av deltakerne i disse studiene opplevde ubehag eller lokal irritasjon i forbindelse med den intranasale administreringen av deksmedetomidin.

Sammen med biotilgjengelighet er det viktig å ha kunnskap om C_{max} for kunne si noe om legemiddelets effekt. Iirola (41), Yoo (42) og Li (43) observerte alle som forventet at intranasal administrert deksmedetomidin hadde en noe forsinket absorpsjon i forhold til intravenøs administrert deksmedetomidin. Iirola et al. observerte en C_{max} på 0,34 ng/ml for intranasal deksmedetomidin, mens intravenøs deksmedetomidin hadde en C_{max} på 3,48 ng/ml. Yoo et al. gjorde også lignende observasjoner da de så at intranasal deksmedetomidin ga rundt 90% lavere C_{max} til sammenligning med intravenøs administrert deksmedetomidin. Effekten ble i alle studiene observert fra 30-50 minutter etter administrering av deksmedetomidin intranasalt. Fremtidige farmakokinetiske studier vil være nyttige for å kunne bestemme hvorvidt en økt dose av intranasal deksmedetomidin vil kunne øke den systemiske absorpsjonen til den grad at det vil etterligne konsentrasjonen som følge av en IV-infusjon. Selv om intravenøs administrasjon resulterer i en mye høyere plasmakonsentrasjonstopp og en rask virkning, kan det være mer fordelaktig å ha en mer gradvis effekt for å unngå hypertensjon og bradykardi som sees ved rask intravenøs administrasjon

Effekt på hjertefrekvens

Faren for bradykardi ved bruk av deksmedetomidin er velkjent. Alle de 11 studiene vi har tatt for oss i denne oppgaven viste en reduksjon av hjertefrekvens (HF) etter administrert deksmedetomidin, men ingen med symptomatisk bradykardi utenom ett tilfelle i studien Barends et al. (50) som var behandlingstrengende. Zhang (44), Cheung (47), Nooh (48), Tang (49), Barends (50) og Yuen (19) fant alle en signifikant lavere HF i gruppene som fikk intranasal deksmedetomidin sammenlignet med gruppen som fikk placebo. Det essensielle ved disse funnene er at selv om studiene viste en reduksjon av HF etter administrert IN deksmedetomidin, var likevel denne reduksjonen såpass beskjeden at det kun ble sett ett tilfelle av deltakerne som fikk behandlingstrengende og symptomatisk bradykardi. Majoriteten av studiene konkluderte derfor med at IN deksmedetomidin var en sikker og effektiv metode som kun ga svake hemodynamiske forandringer (44)(47)(48)(49)(19).

I motsetning til de andre studiene, konkluderte Barends et al. (50), som har gjennomført den eneste studien med deltakere over 65 år, at IN deksmedetomidin ikke egner seg i rutinebruk hos eldre. I denne studien inntraff et relativt kraftig fall i HF hos alle deltakerne som fikk intranasal deksmedetomidin, uavhengig av dose. Men kun én av deltakerne opplevde en klinisk signifikant og symptomatisk bradykardi. Størst nedgang i HF ble sett i gruppen som mottok 1,5 µg deksmedetomidin, mens reduksjonen i gruppene som mottok enten 0,5 µg eller 2,0 µg var ganske lik og ikke mye mer enn reduksjonen i placebogruppen. En ville heller forventet at en økning i dose ville gitt større kardiovaskulære forandringer, da man har forskning som viser sammenheng mellom økt plasmakonsentrasjon av deksmedetomidin og økte kardiovaskulære forandringer (30)(18)(52). Dog tyder resultatene fra Barends et al. på at det ikke nødvendigvis er en klar sammenheng mellom dose og respons når det gjelder HF. Yuen et al. (19) fant derimot at administrasjon av 1,5 µg deksmedetomidin IN ga en større reduksjon i HF enn administrasjon av 1,0 µg IN, noe som taler for at det er en dose-respons-sammenheng. En stor forskjell mellom disse to studiene er alderen på deltakerne, hvor Barends har tatt for seg en eldre populasjon enn Yuen. Om alder, og eventuelt komorbiditet, kan være en avgjørende og forklarende årsak for disse motstridende funnene har vi ikke nok grunnlag til å anta. Da må det gjøres flere randomiserte kontrollerte studier, med større populasjoner i et større aldersspenn, hvor man ser på sammenhengen mellom dose og respons. Kanskje ville det også vært fornuftig å undersøke flere doser av deksmedetomidin IN og deres virkning.

Zhang et al.(44), Iirola et al. (41), Han et al. (45) og Niyogi et al.(46) sammenlignet intranasal med intravenøs administrasjon av deksmedetomidin. I alle fire studiene ble det funnet en signifikant lavere HF i IV-gruppene enn i IN-gruppene. Gjennomgående ble den største forskjellen i HF mellom IN og IV observert i tidsrommet fra 15-40 minutter etter administrasjon av deksmedetomidin. Han et al. bemerket også at HF i IN-gruppen holdt seg mer stabil gjennom hele forsøket enn i IV-gruppen hvor svingningene var større. Resultatene fra disse studiene kan tyde på at den største forskjellen mellom IV og IN deksmedetomidin med tanke på HF opptrer innenfor de første 40 minuttene etter administrasjon, og at IN generelt sett er et sikrere alternativ hvor sannsynligheten for alvorlig bradykardi er mindre.

Effekt på blodtrykk

På bakgrunn av studiene som fant en lavere C_{max} -verdi for intranasal administrert deksmedetomidin, kan det tenkes at de hemodynamiske effektene også er mindre ved bruk av en intranasal administrasjonsrute. Fem studier, Han et al. (45), Iirola et al. (41), Yoo et al. (42), Li et al. (43) og Niyogi et al. (46), har alle sammenlignet IV deksmedetomidin og IN deksmedetomidin med placebo og studert effekten av administrasjonsmåten på blodtrykket. Disse fem studiene konkluderer alle med at det ikke er signifikante forskjeller i BT mellom de som fikk legemiddelet IV og de som fikk det IN. Dog viste alle studiene at deksmedetomidin som ble administrert IV og IN ga en større reduksjon av BT enn placebo, og generelt sett var BT noe lavere i IV-gruppene i forhold til IN-gruppen. Selv om det ble observert fall i BT, var det ingen av deltakerne i de overnevnte studiene som opplevde symptomer eller trengte behandling for hypotensjon.

Derimot observerte Zhang et al.(44) at intravenøs administrert deksmedetomidin førte til en signifikant reduksjon i SBT sammenlignet med intranasal deksmedetomidin. I tillegg hadde både IN- og IV-gruppene sammenlignet med placebo en signifikant reduksjon i SBT 30 minutter etter administrasjon av legemiddelet, men heller ikke her var det noen som opplevde symptomer eller var behandlingstrengende.

Studiene til Nooh (48), Tang (49), Yuen (19), Cheung (47) og Barends (50) har sett på hvordan de hemodynamiske variablene påvirkes av intranasalt administrert deksmedetomidin sammenlignet med placebo. Alle studiene konkluderte med at IN deksmedetomidin ga et

signifikant lavere blodtrykk enn placebo. Nooh et al. viste at SBT var signifikant lavere hos gruppen som fikk IN deksmedetomidin i forhold til placebo både 30 min og 60 min etter administrasjon, likevel gikk aldri SBT under 20% av baseline-verdien. Tang et al. observerte også signifikant lavere blodtrykk hos deltakerne som fikk IN deksmedetomidin sammenlignet med placebo. Tang et al. diskuterte om det signifikant lavere BT hos deltakerne som fikk IN deksmedetomidin sammenlignet med placebo kunne forklares med at en får en senket sympatikusaktivitet. De bekrefter dette ved å vise at plasmakonsentrasjonen av adrenalin, noradrenalin og glukose var signifikant lavere i gruppen som fikk IN deksmedetomidin, som er et resultat av hemmet sympatikusaktivitet. Kun én studie observerte en klinisk signifikant reduksjon i blodtrykk; i studien Barends et al. fikk én deltaker symptomatisk hypotensjon og to deltakere hypotensjon som varte > 5 min, hvor alle tre var behandlingstrengende og fikk vasopressor.

Basert på dette, og som fem av seks studier påpeker ses det en signifikant forskjell i blodtrykk mellom IN deksmedetomidin og placebo, men dette betyr ikke at forskjellen i blodtrykk mellom disse gruppene er så stor at den er klinisk relevant. En ser i alle studiene at i placebogruppene øker blodtrykket noe. Dette kan også bidra til forskjellen i blodtrykk og kan forklares ved at placebogruppene får en økning av BT på grunn av en stressrespons med påfølgende sympatikusaktivisering. Samtidig, som allerede nevnt, vil de som har fått administrert IN deksmedetomidin få en beskjeden reduksjon av BT. Dette vil igjen gjøre at forskjellen mellom gruppene blir større og dermed statistisk signifikant.

Generelt viser studiene at det ikke er signifikante forskjeller i blodtrykket mellom bruk av IV deksmedetomidin og IN deksmedetomidin. Derimot er det en trend at IV gir lavere blodtrykk enn IN. Selv om dette ikke har vist seg å være signifikant, kan det tyde på at bruk av IN gir mildere hemodynamiske forandringer. Dette er et argument for at man vil oppleve mindre ugunstige hemodynamiske effekter om man gir deksmedetomidin intranasalt enn om man gir det intravenøst. Dette må derimot studeres nærmere, også opp mot placebo, for å kunne gi mer eksakte resultater.

Er intranasal deksmedetomidin trygt?

Av totalt 11 studier som vi har tatt for oss i denne oppgaven konkluderer 10 med at bruk av intranasal deksmedetomidin hos voksne er en effektiv og trygg metode som ikke gir ugunstige

hemodynamiske bivirkninger, som symptomatisk hypotensjon, bradykardi eller hypertensjon. Dog har alle disse studiene blitt gjennomført enten i forbindelse med operasjon eller på en observasjonspost, hvor alle deltakerne har blitt kontinuerlig observert i tiden etter administrasjon av deksmedetomidin. Dette er noe som må tas i betraktning ved vurderingen av tryggheten ved bruk av deksmedetomidin på en sengepost. Sett bort i fra det ene behandlingskrevende tilfellet i studien Barends et al. (50) er det ingen andre deltakere som opplevde kardiovaskulære symptomer i noen av studiene, og samtlige av resultatene peker i retning av at intranasal deksmedetomidin kun gir milde hemodynamiske effekter. Dette kan tale for at sannsynligheten for alvorlige hemodynamiske forandringer er liten, og at bruk på sengepost kan være trygt. Likevel krever dette ytterligere studier med større populasjoner og aldersspredning som ser mer på de hemodynamiske effektene isolert sett og ikke i sammenheng med prosedyrer.

10 av 11 studier vi har tatt for oss undersøkte deltakere som alle var friske og relativt unge voksne. Kun Barends et al. (50) tok for seg en populasjon over 65 år, og som også konkluderte med at intranasal deksmedetomidin ikke egnet seg i rutinebruk hos eldre. De motstridene konklusjonene mellom Barends og de resterende studiene kan dermed tyde på at det er en stor forskjell mellom friske, yngre mennesker og eldre ved bruk av intranasal deksmedetomidin. Dessuten har geriatriske pasienter ofte mange kroniske sykdommer, og polyfarmasi forekommer hyppig. En av de store legemiddelgruppene det er snakk om er β -blokkere og antihypertensiva, og det kan tenkes at disse vil kunne være med på å potensere effekten deksmedetomidin har på blodtrykk og puls. Likevel viste Barends et al. at bruk av β -blokkere eller antihypertensiva sammen med IN deksmedetomidin ikke ga noe signifikant større blodtrykksfall. Dette er positivt med tanke på bruk av IN deksmedetomidin på geriatriske pasienter, men studien har sine begrensninger da den er liten.

Resultatene til Barends et al. (50) skiller seg ut fra de andre studiene vi har tatt for oss. Er det kun alderen som kan forklare dette, eller kan det tenkes at andre forhold også har betydning for de større forskjellene i BT og HF som Barends observerte? Man kan blant annet tenke seg at underliggende tilstander som hjertesvikt og hypertensjon, som opptrer hyppigere i den eldre populasjonen, kan være med å gi større utslag i både BT og HF. Det finnes ikke nok studier som tar for seg den eldre populasjonen og de hemodynamiske effektene av IN deksmedetomidin, og det ville vært fordelaktig med flere randomiserte kontrollerte studier

med et større spekter av multimorbiditet og polyfarmasi for å kunne si noe sikrere rundt bruk på en geriatrisk sengepost.

5. Konklusjon

Majoriteten av studiene finner en signifikant reduksjon i både blodtrykk og hjerterefrekvens ved bruk av intranasal deksmedetomidin, derimot er reduksjonen beskjeden og studiene konkluderer med at bruk av legemiddelet intranasalt er trygt for voksne uten fare for alvorlige hemodynamiske effekter. Det ble funnet kun én studie som tok for seg en populasjon > 65 år, og her ble det funnet store nok fall i blodtrykk og hjerterefrekvens som gjorde at studien konkluderte med at bruk av deksmedetomidin intranasalt ikke burde brukes rutinemessig hos eldre. Basert på disse funnene kan det tyde på at bruk av intranasal deksmedetomidin ikke fører til like store hemodynamiske forandringer som ved intravenøs bruk, derfor kan være et tryggere alternativ og ikke minst gjøre det mulig å bruke deksmedetomidin på sengepost. Likevel er det ikke stor nok evidens for å si noe sikkert om hvordan alder, komorbiditet og polyfarmasi har ytterligere påvirkning ved bruk av legemiddelet. Videre forskning burde ta for seg disse problemstillingene i større populasjoner, gjerne gjennom randomiserte kontrollerte studier. Den medisinske og økonomiske nytten av et legemiddel som kan forebygge og eventuelt behandle delirium hos eldre pasienter er såpass stor at det i fremtiden burde vies mer oppmerksomhet.

Litteraturliste

1. delirium – Store medisinske leksikon [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://sml.snø.no/delirium>
2. Evensen S, Saltvedt I, Ranhoff AH, Myrstad M, Myrstad C, Mellingsæter M, et al. Delirium og kognitiv svikt blant eldre i norske akuttinntak. Tidsskr Den Nor legeförening. 2019;139(6).
3. Fure B. Akutt delirium. Tidsskr Den Nor legeförening. 2019;139(6).
4. Juliebø, V, Bjørø K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk Factors for Preoperative and Postoperative Delirium in Elderly Patients with Hip Fracture. J Am Geriatr Soc. 2009 Aug;
5. Larsson M, Rundgren Å. Geriatriska sjukdomar. 3rd ed. Forfatterna och Studentlitteratur 2010; 2010. 215–220 p.
6. Wyller TB. Geriatri- en medisinsk lärebok. 2nd ed. Gyldendal Akademisk; 2015. 314–319 p.
7. Ranhoff AH. Medikamentell behandling av delirium hos eldre. Tidsskr Den Nor legeförening. 2004 Dec 2;
8. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. Vol. 25, Critical Care Clinics. 2009. p. 451–69.
9. L22.3.1.6 Deksmetomidin | Legemiddelhandboka [Internet]. [cited 2020 Jan 14]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.6/Deksmetomidin>
10. Pereira J V., Sanjanwala RM, Mohammed MK, Le M-L, Arora RC. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU. Eur J Anaesthesiol. 2020 Feb;37(2):121–31.
11. Li C-J, Wang B-J, Mu D-L, Hu J, Guo C, Li X-Y, et al. Randomized clinical trial of intraoperative dexmedetomidine to prevent delirium in the elderly undergoing major non-cardiac surgery. Br J Surg. 2020 Jan;107(2):e123–32.
12. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. J Clin Diagnostic Res. 2014;8(10):GE01–4.
13. Mohite V, Baliga S, Thosar N, Rathi N. Role of dexmedetomidine in pediatric dental sedation. J Dent Anesth Pain Med. 2019;19(2):83.

14. eHåndbok - Deksmetomidin (Dexdor®) nasalt for angstdemping og sedasjon før kirurgi og prosedyrer - Barn [Internet]. [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/129371>
15. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Dec;56(6):691–3.
16. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Vol. 78, Anesthesiology*. 1993. p. 813–20.
17. ZUB D, BERKENBOSCH JW, TOBIAS JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Pediatr Anesth*. 2005 Nov;15(11):932–8.
18. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Vol. 56, Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 2017. p. 893–913.
19. Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, Yuen MK, Lee LHY. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg*. 2007 Aug;105(2):374–80.
20. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Bailliere's Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2000;14(2):261–9.
21. farmakodynamikk – Store medisinske leksikon [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://sml.snl.no/farmakodynamikk>
22. Bernard JP, Opdal MS, Khiabani H. Generelle farmakodynamiske prinsipper | *Tidsskrift for Den norske legeforening*. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2006.
23. farmakokinetikk – Store medisinske leksikon [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://sml.snl.no/farmakokinetikk>
24. Slørdal L, Spigset O. Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon | *Tidsskrift for Den norske legeforening*. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2005.
25. Absorption [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=34>
26. Spigset O, Slørdal L. Grunnleggende farmakokinetikk – eliminasjon | *Tidsskrift for Den norske legeforening*. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2005.

27. Excretion [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from:
<https://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=56>
28. Lee S. Dexmedetomidine: Present and future directions. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Aug 1;72(4):323–30.
29. Yang Q, Ren Y, Feng B, Weng X. Pain relieving effect of dexmedetomidine in patients undergoing total knee or hip arthroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(1):e18538.
30. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colarco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000 Aug 1;93(2):382–94.
31. Precedex, (dexmedetomidine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cited 2020 Jan 17]. Available from:
<https://reference.medscape.com/drug/precedex-dexmedetomidine-342932#10>
32. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H. The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2018.
33. Wu X, Hang LH, Wang H, Shao DH, Xu YG, Cui W, et al. Intranasally administered adjunctive dexmedetomidine reduces perioperative anesthetic requirements in general anesthesia. *Yonsei Med J*. 2016 Jul 1;57(4):998–1005.
34. Uusalo P, Jätinvuori H, Löyttyniemi E, Kosola J, Saari TI. Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia. *J Arthroplasty*. 2019 Apr 1;34(4):686-692.e2.
35. Spalink CL, Barnes E, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Intranasal dexmedetomidine for adrenergic crisis in familial dysautonomia. *Clin Auton Res*. 2017 Aug 1;27(4):279–82.
36. Menon D V., Wang Z, Fadel PJ, Arbique D, Leonard D, Li JL, et al. Central Sympatholysis as a Novel Countermeasure for Cocaine-Induced Sympathetic Activation and Vasoconstriction in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):626–33.
37. Kontak AC, Victor RG, Vongpatanasin W. Dexmedetomidine as a novel countermeasure for cocaine-induced central sympathoexcitation in cocaine-addicted humans. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):388–94.

38. Lu C, Zhang LM, Zhang Y, Ying Y, Li L, Xu L, et al. Intranasal dexmedetomidine as a sedative premedication for patients undergoing suspension laryngoscopy: A randomized double-blind study. *PLoS One*. 2016 May 1;11(5).
39. Tenney JR, Miller JW, Rose DF. Intranasal Dexmedetomidine for Sedation During Magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Sep 1;36(5):371–4.
40. Vlerick L, Devreese M, Peremans K, Dockx R, Croubels S, Duchateau L, et al. Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs. *PLoS One*. 2020 Jan 1;15(1).
41. Iiro T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;67(8):825–31.
42. Yoo H, Iiro T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Oct 13;71(10):1197–207.
43. Li A, Yuen VM, Goulay-Dufaÿ S, Sheng Y, Standing JF, Kwok PCL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2018 May 1;120(5):960–8.
44. Zhang X, Bai X, Zhang Q, Wang X, Lu L. The safety and efficacy of intranasal dexmedetomidine during electrochemotherapy for facial vascular malformation: A double-blind, randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Nov;71(11):1835–42.
45. Han G, Yu WW, Zhao P. A randomized study of intranasal vs. intravenous infusion of dexmedetomidine in gastroscopy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(9):756–61.
46. Niyogi S, Biswas A, Chakraborty I, Chakraborty S, Acharjee A. Attenuation of haemodynamic responses to laryngoscopy and endotracheal intubation with dexmedetomidine: A comparison between intravenous and intranasal route. *Indian J Anaesth*. 2019 Nov 1;63(11):915–23.
47. Cheung CW, QIU Q, LIU J, CHU KM, IRWIN MG. Intranasal dexmedetomidine in combination with patient-controlled sedation during upper gastrointestinal endoscopy: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Feb;59(2):215–23.
48. Nooh N, Sheta SA, Abdullah WA, Abdelhalim AA. Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac*

- Surg. 2013 Jul;42(7):857–62.
49. Tang C, Huang X, Kang F, Chai X, Wang S, Yin G, et al. Intranasal Dexmedetomidine on Stress Hormones, Inflammatory Markers, and Postoperative Analgesia after Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Mediators Inflamm.* 2015;2015.
 50. Barends CRM, Driesens MK, Struys MMRF, Visser A, Absalom AR. Intranasal dexmedetomidine in elderly subjects with or without beta blockade: a randomised double-blind single-ascending-dose cohort study. *Br J Anaesth.* 2020 Apr 1;124(4):411–9.
 51. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration - Focus on opioids. Vol. 134, *Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon; 2012. p. 366–79.
 52. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology.* 1992 Dec 1;77(6):1134–42.

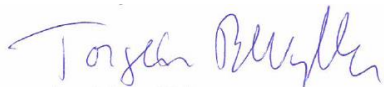
Dato: 4. februar 2021

Bekreftelse i forbindelse med innlevert prosjektoppgave – Sandra Mowinckel-Amundsen og Helene Laastad

Sandra Mowinckel-Amundsen og Helene Laastad leverer oppgaven *Farmakokinetikk og farmakodynamikk ved bruk av intranasal deksmedetomidin hos voksne* som felles prosjektoppgave på medisinstudiet.

De har samarbeidet nært om oppgaven med like stort bidrag fra begge. Det ligger betydelig arbeid bak oppgaven, med gjennomgang og oppsummering av mange originalartikler, slik at det ikke er tvil om at oppgaven fullt ut kan telle som prosjektoppgave for to studenter.

Vennlig hilsen



Torgeir Bruun Wyller

Professor / overlege
Geriatrisk avdeling



Postadresse:
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Geriatrisk avdeling
Bygg 20, 4. etasje
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

E -post: t.b.wyller@medisin.uio.no
Telefon: 22 11 87 02
Mobil: 91 16 66 82

<http://tbwyller.no>