

HELSINGIN YLIOPISTO  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
UNIVERSITY OF HELSINKI

---

# Medetomidiini/MK-467- lääkeaineyhdistelmän vaikutukset kardiovaskulaarisiin muuttujiin koirilla

Emmi Mikkola

Lisensiaatin tutkielma 2015

Helsingin yliopisto

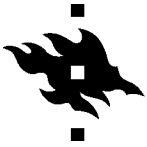
Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Farmakologian oppiaine



Tiedekunta -- Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen		Osasto - - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - - Författare – Author Emmi Mikkola			
Työn nimi - - Arbetets titel – Title Medetomidiini/MK-467-lääkeaineyhdistelmän vaikutukset kardiovaskulaarisiin muuttujiin koirilla			
Oppiaine - - Läroämne – Subject Farmakologian oppiaine			
Työn laji - - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - - Datum – Month and year 04/2015	Sivumäärä - - Sidoantal – Number of pages 39
<p>Tiivistelmä - - Referat – Abstract</p> <p>Deksmedetomidiini ja medetomidiini ovat alfa-2-agonistien luokkaan kuuluvia pieneläinlääketieteessä yleisesti rauhoitusaineena käytettyjä lääkkeitä. Alfa-2-agonistien hyödylliset vaikutukset aiheutuvat keskushermostossa sijaitsevien alfa-2-adrenoreseptorien aktivaatiosta. Alfa-2-reseptoreita on myös perifeerisesti verisuonten sileissä lihassoluissa. Näiden reseptorien aktivaatiosta seuraa verisuonten supistuminen, joka johtaa äkilliseen verenpaineen nousuun ja edelleen refleksivälitteeseen sydämen syketiheyden laskuun.</p> <p>MK-467 (L-659,0669) on kokeellinen, perifeerisesti vaikuttava alfa-2-reseptorien antagonist, josta on useissa tutkimuksissa saatu lupaavia tuloksia edellä kuvattujen haitallisten sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvien vaikutusten lieventämiseen. MK-467:n ei ole koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittu heikentävän rauhoitusvastetta. Lähes kaikissa aiemmissä tutkimuksissa, joissa on havainnoitu (deks)medetomidiinin ja MK-467:n yhteisvaikutuksia, lääkkeitä on käytetty suonensisäistä antoreittiä. Rauhoitusaineille tarkoituksenmukaisin antoreitti olisi kuitenkin lihaksensisäinen pistos.</p> <p>Tutkielmani kirjallisuuskatsauksen pääpainopiste on (deks)medetomidiinin sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvissa haittavaikutuksissa. Lisäksi aiempien tutkimusten pohjalta kuvaillaan (deks)medetomidiinin ja MK-467:n yhteisvaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaa kuvaaviin muuttujiin. Tutkimuksemme medetomidiini ja MK-467 annettiin samassa ruiskussa yhtenä lihaksensisäisenä pistoksena ja kokeiltavana oli pelkän medetomidiinin lisäksi kolme erilaista medetomidiini/MK-467-lääkeaineyhdistelmän sekoitussuhdetta. Tutkimukseen osallistui kahdeksan tavoitekasvatettua koira, joista jokainen sai kaikki hoidot satunnaisessa järjestyksessä. Tutkielmassani raportoin medetomidiinin (20 µg/kg) vaikutusta yksin ja yhdessä MK-467:n (400 µg/kg) kanssa tiettyihin sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaa kuvaaviin muuttujiin (keskiverenpaine, keskulaskimopaine, syketiheys ja sydämen minuuttitilavuus). Hypoteesina oli aiempien tutkimusten perusteella, että MK-467 lieventäisi medetomidiinin haitallisina pidettyjä vaikutuksia.</p> <p>Tulokset olivat hypoteesin mukaiset. Hoitojen välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero kaikissa mitatuissa muuttujissa 30 minuutista alkaen. Medetomidiini/MK-467-lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla muuttujien arvot olivat lähempänä lähtötasoa kuin pelkkää medetomidiinia saaneilla koirilla.</p> <p>Tuloksissamme oli yhtäläisyyksiä aiempien tutkimusten tulosten kanssa, mutta myös eroavaisuuksia. Niiden selittämisen tueksi kaivataan uusia tutkimustuloksia etenkin MK-467:n farmakokineettisistä ominaisuuksista.</p>			



HELSINGIN YLIOPISTO  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
UNIVERSITY OF HELSINKI

Avainsanat – Nyckelord – Keywords MK-467, medetomidiini, deksmedetomidiini, alfa-2-agonisti, koira, bradykardia, verenpaine, minuuttitulavuus
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Johtaja: Outi Vainio. Ohjaajat: Marja Raekallio ja Flavia Restitutti.

1 JOHDANTO .....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	3
2.1 Alfa-2-agonistit.....	3
2.2 Medetomidiini ja deksmedetomidiini .....	4
2.2.1 Farmakologiaa .....	4
2.2.2 Hemodynaamiset vaikutukset.....	5
2.3 Alfa-2-antagonistit .....	12
2.4 MK-467.....	12
2.4.1 Kardiovaskulaariset vaikutukset.....	13
2.5 (Deks)medetomidiinin ja MK-467:n yhteisvaikutukset .....	13
2.5.1. Verenpaine .....	13
2.5.2 Bradykardia .....	16
2.5.3 Sydämen minuuttitilavuus .....	17
3 AINEISTO JA MENETELMÄT .....	18
3.1 Eläimet .....	18
3.2 Hoidot .....	18
3.3 Instrumentaatio .....	18
3.4 Mittausten suorittaminen.....	19
3.5 Tilastolliset menetelmät.....	20
4 TULOKSET .....	21
4.1 Verenpaine .....	21
4.2 Keskuslaskimopaine .....	22
4.3 Syke .....	23
4.4 Minuuttitilavuus.....	24
5 POHDINTA .....	25
6 KIRJALLISUUSLUETTELO .....	28

# 1 JOHDANTO

Deksmedetomidiini ja sen raseeminen seos medetomidiini ovat selektiivisimpiä eläinlääketieteessä käytetyistä alfa-2-adrenoreseptorin agonisteista (Virtanen ym. 1988, katsauksessa Sinclair 2003). Tämän lääkeaineryhmän lääkkeitä on pieneläinlääketieteessä käytetty sedaatioon eli rauhoitukseen sekä anestesian esilääkityksenä (katsauksessa Murrell & Hellebrekers 2005). Niiden sedatiiviset vaikutukset perustuvat alfa-2-reseptorien aktivaatioon keskushermostossa (Virtanen ym. 1988, Doze ym. 1989, Correa-Sales ym. 1992). Alfa-2-agonistien käyttöön liittyy kuitenkin myös riskejä, sillä niillä on epätoivottuja vaikutuksia kardiovaskulaariseen systeemiin eli sydämen ja verisuoniston muodostamaan järjestelmään (Bergström 1988, Vainio 1989, Vainio & Palmu 1989, Vähä-Vahe 1989, Pypendop & Verstegen 1998). Alfa-2-reseptoreita on myös perifeerisesti verisuonten sileissä lihassoluissa (kirjassa Sjaastad ym. 2010). Näiden reseptorien aktivaatiosta seuraa voimakas vasokonstriktio eli verisuonten supistuminen (Link ym. 1996). Tämä nostaa äkillisesti verenpainetta (Link ym. 1992) ja laskee refleksivälitteisesti sydämen syketiheyttä (Bloor ym. 1992). Tästä edelleen seuraa sydämen minuuttitulavuuden huomattava väheneminen sekä heikentynyt hapenkuljetus kudoksiin (Pypendop & Verstegen 1998, Ko ym. 2007, Enouri ym. 2008).

MK-467 (L-659,0669) on kokeellinen perifeerisesti vaikuttava alfa-2-antagonisti (Clineschmidt ym. 1988). MK-467:stä on yhdessä (deks)medetomidiinin kanssa käytettynä saatu useissa tutkimuksissa lupaavia tuloksia edellä kuvattujen haitallisten hemodynaamisten muutosten lieventämiseen (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012). MK-467:n ei ole havaittu heikentävän alfa-2-agonistien rauhoitusvastetta koirilla (Honkavaara ym. 2008, Restitutti ym. 2011, Rolfe ym. 2012).

Lähes kaikissa aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa on selvitetty (deks)medetomidiinin ja MK-467:n yhteisvaikutuksia, on lääkeaineille käytetty suonensisäistä antoreittiä (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011). Rauhoitukseen käytettyjen lääkeaineiden soveltuvin antoreitti on kuitenkin lihaksensisäinen injektio (Rolfe ym. 2012). Rolfe ym. (2012) tutkimus lienee tähän mennessä ainoa, jossa medetomidiini ja MK-467 on annettu injektiona lihakseen. Tässä tutkimuksessa medetomidiini ja MK-467 annettiin käytännössä samaan aikaan erillisinä pistoksina ja tutkimuksessa käytettiin vain yhdenlaista medetomidiini/MK-467-yhdistelmän sekoitussuhdetta (1:20). Käytännöllisin tapa lääkkeiden antoon olisi kuitenkin lääkeaineiden antoseoksena samassa ruiskussa. Tärkeää olisi myös havainnoida erilaisten medetomidiini/MK-467-yhdistelmän annossuhteiden vaikutuksia kliinisesti tärkeisiin muuttujiin. Tällöin voitaisiin arvioida, mikä annossuhteista olisi klinisiin käyttötarpeisiin optimaalisin. Suhdetta voitaisiin pitää sopivana silloin, kun medetomidiinilla aikaansaadun sedaation laatu säilyisi, mutta potilaan hemodynaamiikka pysyisi mahdollisimman stabiilina. Tämän tiedon tuottaminen oli lähtökohtana tutkimusprojektille (kesä-elokuu 2013), jonka osana tutkielmani kokeellinen osuus toteutettiin. Tutkielmassani raportoin vain yhtä medetomidiini/MK-467 annossuhdetta (1/20). Aiempien tutkimusten perusteella hypoteesina oli, että se olisi annossuhteista toimivin (Pagel ym. 1998, Honkavaara ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012).

Tutkielmani kirjallisuuskatsauksen pääpainopiste sekä kokeellisen osuuden tulosten raportointi rajattiin koskemaan kardiovaskulaarisia eli sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaa kuvaavia muuttujia. Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa keskitytään pääosin koirilla tehtyihin tutkimuksiin.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Alfa-2-agonistit

Adrenergiset reseptorit ovat tärkeä osa autonomista hermostoa (Ahlquist 1948). Näitä adrenaliinille ja noradrenaliinille herkkiä reseptoreita on elimistössä neljää erilaista tyyppiä: alfa-1, alfa-2, beeta-1 ja beeta-2 (kirjassa Nelson & Cox 2012). Jako perustuu reseptorien vaihtelevaan herkkyyteen ja vasteeseen eri agonisteille ja antagonisteille (kirjassa Nelson & Cox 2012). Alfa-2-agonistit stimuloivat nimensä mukaisesti alfa-2-reseptoreita (kirjassa Riviere & Papich 2009). Eläinlääketieteessä yleisesti käytettyjä alfa-2-agonisteja ovat muun muassa ksylatsiini, detomidiini sekä medetomidiini (kirjassa Riviere & Papich 2009). Alfa-2-reseptorit ovat G-proteiinivälitteisiä ja sijaitsevat transmembraanisesti (katsauksessa Khan ym. 1999). Niitä on keskushermostossa ja lähes kaikissa perifeerisissä kudoksissa (katsauksessa Khan ym. 1999). Alfa-2-reseptorit on jaoteltu farmakologisten ja molekyylibiologisten tutkimusten mukaan edelleen alatyypeiksi alfa-2a, alfa-2b, alfa-2c ja alfa-2d (Ruffolo ym. 1994). Presynaptisten alfa-2a-reseptorien stimulaatio keskushermostossa inhiboi noradrenaliinin vapautumista synapsirakoon (Langer 1974). Noradrenaliini on sentraalisesti tärkeä vireyttä ylläpitävä välittäjäaine (katsauksessa Berridge ym. 2012). Noradrenaliinin vapautumisen estymisestä seuraa alfa-2-agonistien sedatiivinen vaikutus (Scheinin ym. 1987, kirjassa Riviere & Papich 2009), joka on syvyyden ja keston suhteen annosriippuvainen (Hamlin & Bedranski 1989). Alfa-2-agonisteilla on myös muita hyödyllisinä pidettyjä vaikutuksia, kuten kivunlievitys sekä luotettava lihasrelaksaatio (kirjassa Riviere & Papich 2009). Alfa-2-agonistien käyttö anestesian esilääkityksenä perustuu sedatiivisten ja kipua lieventävien vaikutuksien lisäksi muiden anesteettien tarpeen vähenemiseen (Ewing ym. 1993, Hammond & England 1994). Vaikka alfa-2-agonistien haitallisten kardiovaskulaarivaikutusten taustalla on myös sentraalisia mekanismeja (kirjassa Riviere & Papich 2009), akuutisti kehittyvän haitallisen vasokonstriktion taustalla on ensi sijassa postsynaptisten alfa-2b-reseptorien aktivoituminen (Link ym. 1996). Kardiovaskulaarivaikutusten lisäksi muita alfa-2-agonistien käytöstä mahdollisesti aiheutuvia haitallisia vaikutuksia ovat muiden

muassa hengityksen lamaantuminen ja ruuansulatuskanavan motiliteetin sekä ruumiinlämmön lasku (kirjassa Riviere & Papich 2009).

Alfa-2-agonistit sitoutuvat myös jossain määrin alfa-1-reseptoreihin (kirjassa Riviere & Papich 2009). Lääkeaineen kykyä sitoutua alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin suhteessa sen kykyyn sitoutua alfa-1-adrenergisiin reseptoreihin kutsutaan alfa-2:alfa-1-suhteeksi (kirjassa Riviere & Papich 2009). Alfa-1-agonismi lieventää joidenkin alfa-2-reseptoreiden välittämiä vaikutuksia sekä aiheuttaa joskus sedaation yhteydessä havaittavaa paradoksaalista käytöstä, kuten vireystilan ja valppauden nousua sekä lisääntynyttä motorista aktiivisuutta (kirjassa Riviere & Papich 2009). Joillakin alfa-2-agonisteilla, kuten medetomidiinilla on lisäksi rakenteessaan imidatsoli-rengas, jonka on myös arveltu aiheuttavan joitakin alfa-2-agonistien vaikutuksista (katsauksessa Khan ym. 1999).

## **2.2 Medetomidiini ja deksmedetomidiini**

### **2.2.1 Farmakologiaa**

Medetomidiini ja deksmedetomidiini ovat selektiivisimpiä nykyisin kliinisessä käytössä olevista alfa-2-agonisteista (Virtanen ym. 1988, katsauksessa Sinclair 2003). Sitä kuvastaa niiden korkea alfa-2:alfa-1-suhde (Virtanen ym. 1988). Medetomidiinin alfa-2:alfa-1- suhde on 1620, mikä on 5-10 kertaa suurempi kuin monilla muilla paljon käytetyillä alfa-2-agonisteilla, kuten ksylatsiinilla tai detomidiinilla (Virtanen ym. 1988).

Deksmedetomidiini on raseemisen yhdisteen medetomidiinin aktiivinen dekstro-isomeeri (MacDonald ym. 1991, Kuusela ym. 2000). Sen optisella enantiomeerillä, levomedetomidiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä farmakologisia vaikutuksia (MacDonald ym. 1991, Kuusela ym. 2000). Medetomidiini sisältää yhtä paljon molempia enantiomeerejä (1:1) (kirjassa Riviere & Papich 2009).

Kuusela toteaa väitöskirjatyössään (2004) deksmedetomidiinin olevan vähintään yhtä turvallinen ja tehokas sedatiivi sekä anestesian esilääke kuin medetomidiini vastaavalla annoksella. Kuuselan ym. (2001) tutkimuksessa korkeat levomedetomidiiniannokset



vähensivät deksmedetomidiniin sedatiivisia ja analgeettisia vaikutuksia sekä voimistivat deksmedetomidiniin aikaansaamaa bradykardiaa. Nämä havainnot viittaavat siihen, että deksmedetomidini voisi medetomidiniin sijaan olla jopa suositeltavampi vaihtoehto koirilla (Kuusela 2004). Toisaalta eräässä uudemmassa tutkimuksessa medetomidinilla ja deksmedetomidinilla ei havaittu eroja niiden sedatiivisissa eikä sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvissa haittavaikutuksissa (Granholm ym. 2007).

### 2.2.2 Hemodynaamiset vaikutukset

Muiden alfa-2-agonistien tapaan (deks)medetomidinilla on kardiovaskulaariseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia (Bergström 1988, Vainio 1989, Vainio & Palmu 1989, Vähä-Vahe 1989, Pypendop & Verstegen 1998, katsauksessa Sinclair 2003). Erityisen tärkeää on ottaa nämä haittavaikutukset huomioon käytettäessä kyseisiä lääkkeitä huonokuntoisilla tai kardiovaskulaarisysteemin sairauksista kärsivillä potilailla (katsauksessa Sinclair 2003). Valmisteyhteenvedon mukaan medetomidiniin käyttö tällaisille potilaille onkin kontraindikoitua. Alfa-2-agonistit aiheuttavat akuutin verenpaineen nousun, mistä seuraa huomattava bradykardia eli sydämen syketiheyden aleneminen sekä sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen (Pypendop & Verstegen 1998). Alfa-2-agonistien johdosta heikentynyt kardiovaskulaarijärjestelmän toiminta laskee laskimoveren happiosapainetta (Ko ym. 2007, Enouri ym. 2008, Rolfe ym. 2012). Tämä voi viitata hapensaannin olevan riittämätöntä joissakin perifeerisissä kudoksissa (Enouri ym. 2008). Sydänlihaksen heikentynyt hapensaanti on mahdollisesti eräs alfa-2-agonistien käyttöön liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden taustatekijä (Clarke & Hall 1990).

Pypendop ja Verstegenin (1998) tutkimuksessa medetomidini aiheutti suhteellisen samanlaatuiset hemodynaamiset muutokset suonensisäisellä antoreitillä annosvälillä 1-20 µg/kg. Muutokset olivat kuitenkin vähäisempiä annosvälillä 1-2 µg/kg. Lähes maksimaaliset kardiovaskulaariset vaikutukset saatiin aikaiseksi jo annoksella 5 µg/kg, joka on pienempi kuin tavanomainen sedaatioon käytetty annos. Korkeammilla annoksilla vaikutukset olivat kestoaltaan pidempiä (Pypendop & Verstegen 1998). Alle 5 µg/kg:n annoksella medetomidiniin aikaansaama sedaatio on kuitenkin epäluotettava

(Muir ym. 1999). Johtopäätöksenä voidaan sanoa, ettei medetomidiniin annoksen alentaminenkaan ole kliinisesti soveltuvaa haittavaikutusten ehkäisemiseksi (Muir ym. 1999).

## **Verenpaine**

Alfa-2-agonistit aiheuttavat valtimoverenpaineeseen kaksivaiheisen vasteen, jossa alun hypertensiivistä vaihetta seuraa hypotensiivinen vaihe (kirjassa Riviere & Papich 2009). Normaalin verenpaineen viiterajoina pidetään koirilla systoliselle paineelle 100-140 mmHg, diastoliselle paineelle 60-100 mmHg ja keskiverenpaineelle 80-120 mmHg (Haskins 2007). Alle 80 mmHg:n systolista painetta tai alle 60 mmHg keskiverenpainetta pidetään liian alhaisena (Haskins 2007). Ylärajana pidetään 140 mmHg:n keskiverenpainetta (Haskins 2007).

Alfa-2-agonistien aiheuttamat vaiheet verenpaineessa johtuvat sentraalisen ja perifeerisen säätelyn eroista (kirjassa Riviere & Papich 2009). Alkuvaiheessa perifeeriset postsynaptiset alfa-2b-reseptorit aktivoituvat ja seuraa vasokonstriktio sekä systeeminen verisuonten vastuksen kasvaminen (Link ym. 1996, Pagel ym. 1998). Tämä havaitaan kliinisesti valtimoverenpaineen nousuna (katsauksessa Sinclair 2003).

(Deks)medetomidiniin aiheuttama alkuvaiheen verenpaineen nousu on muiden kardiovaskulaarivaikutusten tapaan jossain määrin annosriippuvainen (Pypendop & Verstegen 1998). Pypendop ja Verstegen (1998) tutkivat suonensisäisesti annettun medetomidiniin hemodynaamisia vaikutuksia. Tutkimusasetelmassa oli viisi eri annosta suuruudeltaan 1-20 µg/kg (1,2,5,10 ja 20 µg/kg). Annoksella 1 µg/kg keskiverenpaine nousi alussa hieman ennen hypotensiivisen vaiheen alkua. Annoksella 2 µg/kg ei havaittu edes lievää hypertensiivistä vaihetta (Pypendop & Verstegen 1998). Kaikilla annoksilla keskiverenpaine saavutti korkeimman arvonsa noin kolmen minuutin kuluttua medetomidiniin annosta. Systolinen verenpaine oli korkein (yli 200 mmHg) suurimman annoksen (20 µg/kg) jälkeen. Näin korkea verenpaine voi olla kohtalokas potilaille, jotka kärsivät sydänviasta (Pypendop & Verstegen 1998).

Hypertensiivisen vaiheen jälkeen seuraa sentraalinen sympatolyysi eli sympaattisen tonuksen lamaaneminen, joka johtaa hypotensiiviseen vaiheeseen (kirjassa Riviere & Papich 2009). Sentraalisen hypotensiivisen vaikutuksen taustalla olevia reseptoreja ja niiden tarkkaa sijaintia ei tiedetä (kirjassa Fox ym. 2014). Keskiverenpaine laskee vähitellen kohti lähtötasoa ja usein jopa sitä alhaisemmaksi (Pypendop & Verstegen 1998). Esimerkiksi käytettäessä medetomidiniä (10 µg/kg) keskiverenpaine oli alussa 140-160 mmHg ja aleni tunnin sisällä keskimäärin lukemiin 90-110 mmHg (Pypendop & Verstegen 1998). Alfa-2-agonistien ei ole kuitenkaan havaittu aiheuttavan hypotensiota (keskiverenpaine < 60 mmHg) kliinisissä tutkimuksissa koirilla (katsauksessa Murrell & Hellebrekers 2005).

Pypendop'n & Verstegenin (1998) tutkimuksessa kaikki käytetyt annokset (1-20 µg/kg) nostivat myös keskuslaskimopainetta. Keskuslaskimopaine kuvastaa yläonttolaskimossa vallitsevaa painetta (kirjassa Sjaastad ym. 2010). Tavanomainen keskuslaskimopaine terveillä keskikokoisilla koirilla on noin 2,3-3 mmHg (Haskins 2007). Alhaisimmalla annoksella (1 µg/kg) nousu oli lievempi kuin suuremmilla annoksilla ja vain suurin annos (20 µg/kg) tuotti selvästi suuremman nousun keskuslaskimopaineeseen kuin muut käytetyt annokset (Pypendop & Verstegen 1998). On epäilty, että alfa-2-agonistien välittämä keskuslaskimopaineen nousu aiheutuisi sydämen minuuttitilavuuden pienenemisestä ja laskimoiden vasokonstriktion johdosta alentuneesta laskimoiden kapasitanssista (Haskins 1986). Kapasitanssilla tarkoitetaan laskimoiden kykyä venyä elastisesti ja varastoida verta (kirjassa Koeppen & Stanton 2008).

Deksmedetomidiini lisäsi koirilla systeemistä vaskulaarista resistenssiä enemmän kuin ihmisillä, kun taas ihmisillä deksmedetomidiinin aikaansaama hypotensio oli voimakkaampi (katsauksessa Khan ym. 1999). Ihmisillä alfa-2-agonisteja onkin käytetty verenpainetaudin hoitoon (Bloor ym. 1992). Nämä havainnot saattavat viitata koirien olevan ihmistä herkempiä alfa-2-agonistien vasokonstriktiivisille vaikutuksille (katsauksessa Khan ym. 1999). Toisaalta ihmisille käytetyt deksmedetomidiinin annokset ovat paljon pienempiä kuin koirilla käytetyt, joten deksmedetomidiinin annos-vaste riippuvuus voi olla syynä todettujen hemodynaamisten muutosten

eroavaisuuksiin koirilla ja ihmisillä (katsauksessa Murrell & Hellebrekers 2005). Kuitenkin annoksella 1 µg/kg suonensisäisesti annettuna deksmedetomidiini ei muuttanut merkitsevästi systeemistä verisuonten vastusta kuvaavaa indeksiä ihmisillä (Ebert ym. 2000), kun taas koirilla vastaava annos nosti indeksiä ohimenevästi (Pypendop & Verstegen 1998).

Ihmisillä deksmedetomidiinin aiheuttama verenpaineen muutos riippuu annoksen suuruuden lisäksi myös lääkkeen antoreitistä siten, että lihaksensisäisiä injektioita seuraa yleensä lievempi muutos verenpaineeseessa (Dyck ym. 1993). Koirilla medetomidiini aiheutti suonensisäisesti annettuna ohimenevästi 26 %:n nousun keskiverenpaineeseen, kun taas sama annos lihakseen annettuna johti 18 %:n nousuun (Vainio & Palmu 1989). Eräissä vanhemmassa tutkimuksessa medetomidiini annoksilla 10, 30 ja 60 µg/kg lihaksensisäisesti annettuna ei aiheuttanut lainkaan hypertensiivistä vaihetta vaan keskiverenpaine laski kaikilla annoksilla alle 110 mmHg:n 20 minuutin sisällä lääkkeen annosta (Bergström 1988). Antoreittien väliset erot voivat selittyä esimerkiksi lääkeaineen imeytymisnopeuden ja huippupitoisuuden eroilla (Vainio & Palmu 1989).

### **Bradykardia**

(Deks)medetomidiini laskee sydämen syketiheyttä alle normaalina pidettyjen rajojen (Pypendop & Verstegen 1998). Koirilla liian alhaisen sykkeen rajana pidetään 60 lyöntiä minuutissa (Haskins 2007). Alfa-2-agonistien aiheuttamaan bradykardiaan voi liittyä myös arytmioita, kuten 1. ja 2. asteen eteis-kammiokatkoksia (kirjassa Riviere & Papich 2009), jotka johtuvat sähköisen signaalin johtumisen häiriintymisestä sydämessä (kirjassa Sjaastad ym. 2010). Sydämen syke alenee 20-63 %:lla medetomidiinin annon jälkeen; yleensä syke laskee noin puoleen lähtötasosta (Clarke & England 1989, Vainio & Palmu 1989, Vähä-Vahe 1990, Cullen & Reynoldson 1993, Pettifer & Dyson 1993, Venugopalan ym. 1994). Pypendop & Verstegen (1998) havaitsivat bradykardian olevan muiden kardiovaskulaarivaikutusten tapaan annosriippuvainen. Pienimmillä medetomidiinin annoksilla (1-2 µg/kg suonensisäisesti) bradykardia oli lievempi kuin

suuremmilla annoksilla (5-20 µg/kg) (Pypendop & Verstegen 1998). Sydämen syke saavutti alhaisimman arvonsa jo annoksella 5 µg/kg, ja suuremmat annokset ainoastaan pidensivät bradykardian kestoa (Pypendop & Verstegen 1998).

(Deks)medetomidiniin aiheuttaman bradykardian taustalla on kaksi eri mekanismia (katsauksessa Sinclair 2003). Perifeeristen alfa-2b-reseptorien välittämä huomattava yhtäkkinen valtimoverenpaineen nousu laskee akuutisti sydämen syketiheyttä (Bloor ym. 1992). Bloor ym. (1992) havaitsivat, että sydämen sykkeen muutokset olivat kääntäen verrannollisia verenpaineen muutoksiin; sykkeen suurin aleneminen nähtiin samanaikaisesti suurimman valtimoverenpaineen nousun kanssa. Tämä havainto viittaa nk. baroreseptoreiden välittämään refleksikaareen, jossa päänvaltimon poukamassa sekä aortankaaressa sijaitsevat verenpainetta havainnoivat baroreseptorit välittävät tiedon verenpaineen muutoksesta ydinjatkeen kardiovaskulaariseen keskukseen (kirjassa Sjaastad ym. 2010). Kardiovaskulaarinen keskus välittää informaation sydän- ja verenkiertoelimistölle autonomisen hermoston välityksellä parasympaattista aktiivisuutta lisäämällä sekä sympaattista aktiivisuutta vähentämällä (kirjassa Sjaastad ym. 2010). Tällöin sydämen syke laskee vasteena verenpaineen nousulle (kirjassa Sjaastad ym. 2010).

Myöhempään hypotensiiviseen vaiheeseen kuuluu pidentynyt bradykardia siitä huolimatta, että perifeeristen alfa-2-reseptorien vaikutusten vähetessä systeeminen verisuonten vastus alkaa laskea, jolloin edellä kuvatun refleksikaaren vaikutus sydämen syketiheyteen vähenee (kirjassa Riviere & Papich 2009). Bradykardian taustalla onkin tässä vaiheessa sentraalinen sympatolyysi eli sympaattisen hermoston aktiivisuuden aleneminen ja/ tai parasympaattisen tonuksen nouseminen (Schmeling ym. 1991, Bloor ym. 1992, Xu ym. 1998, Hogue ym. 2002).

(Deks)medetomidini myös alentaa muiden alfa-2-agonistien tapaan veren katekoliiniamiinipitoisuuksia, mitä on myös pidetty yhtenä bradykardiaan johtavana syynä (Flacke ym. 1993, Roekaerts ym. 1997). Alfa-2-agonisteilla ei ole sydänlihakseen suoraa inhibitorista vaikutusta (Flacke ym. 1992).

## Minuuttitulavuus

Sydämen minuuttitulavuus pienenee alfa-2-agonistien vaikutuksesta huomattavasti pääosin barorefleksin aiheuttaman bradykardian vuoksi (Bloor ym. 1992, Pypendop & Verstegen 1998). Minuuttitulavuudella tarkoitetaan sydämen yhden kammion minuutin aikana eteenpäin pumppaamaa verimäärää (kirjassa Sjaastad ym. 2010). Terveillä keskikokoisilla koirilla minuuttitulavuus on  $3360 \pm 1356$  ml/min (katsauksessa Haskins ym. 2005).

Minuuttitulavuuden pienenemistä ei pidetä täysin refleksivälitteisenä, vaikka alkuvaiheen verenpaineen nousu ja sydämen minuuttitulavuuden pieneneminen tapahtuvat samaan aikaan (Flacke ym 1990). Deksmetomidiniin vaikutuksia on tutkittu koirilla kirurgisen autonomisen denervaation jälkeen (Flacke ym. 1990). Minuuttitulavuus pieneni siitä huolimatta, että barorefleksin välittämä bradykardia estyi (Flacke ym. 1990).

Alfa-2-agonistien aiheuttaman minuuttitulavuuden pienenemisen taustalla on syketiheyden alenemisen lisäksi muiden muassa sydämen vähentynyt iskutilavuus (Bloor 1992). Iskutilavuudella tarkoitetaan sydämen yhden kammion yksittäisen supistuksen aikana pumppaamaa verimäärää (kirjassa Sjaastad 2010). Mahdollisina tekijöinä minuuttitulavuuden pienenemiseen on pidetty myös alfa-2-agonistien välittämää lisääntyntä virtausvastusta sekä sepelvaltimoiden vasokonstriktiota (Schmeling ym. 1991, Bloor ym. 1992, Flacke ym. 1993). Anestesoiduilla koirilla deksmedetomidini ( $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ :n annoksilla) ylläpiti endokardiumin eli sydämen sisimmän kerroksen perfuusiota sekä vähensi sydänlihaksen hapentarvetta pienentäen sen hapenvajausta (Lawrence ym. 1996). Kokeellisesti aiheutetun sydänlihaksen iskemian aikana deksmedetomidini-infuusio vähensi sydänlihaksesta vapautuvan laktaatin määrää koirilla (Willigers ym. 2003). Havainto viittaa siihen, että deksmedetomidinilla saattaisi olla sydänlihaksen hapenvajaukseen liittyvää sietokykyä parantavia ominaisuuksia (Willigers ym. 2003).

Pypendop'n & Verstegenin (1998) tutkimuksessa suonensisäisesti annettu medetomidini alensi sydämen minuuttitilavuutta noin 50 %:lla lähtötasosta. Aleneminen oli vähäisempi annoksilla 1 ja 2 µg/kg, ja annoksen suurentaminen 5 µg/kg:sta ei enää voimistanut vastetta (Pypendop & Verstegen 1998).

### **Antikolinergiset lääkeaineet bradykardian estossa**

Alfa-2-agonistien aiheuttaman bradykardian estämiseksi on aiemmin etsitty ratkaisua muun muassa antikolinergisista lääkeaineista, kuten atropiinista ja glykopyrrolaatista (Short 1991, Alibhai ym. 1996, Ko ym. 2001, Alvaides ym. 2008). Antikolinergiset lääkeaineet estävät asetyylikoliinin vaikutuksia postganglionaaristen parasympaattisten hermojen hermottamissa rakenteissa (kirjassa Riviere & Papich 2009). Niiden vaikutus sydämeen on vagolyttinen eli ne heikentävät parasympaattisen vagushermon vaikutusta, mikä johtaa syketiheyden nousuun (kirjassa Riviere & Papich 2009). Antikolinergisten lääkeaineiden onkin todettu estävän alfa-2-agonistien aikaansaamaa bradykardiaa (Short 1991, Alibhai ym. 1996, Ko ym. 2001, Alvaides ym. 2008). Niiden aiheuttama syketiheyden nousu kuitenkin myös korostaa alfa-2-agonistien välittämää hypertensiota johtaen yhä suurempaan sydämen työmäärään ja hapenkulutukseen (Alibhai ym. 1996, Alvaides ym. 2008). Antikolinergit myös lisäävät arytmioiden riskiä (Short 1991). Arytmiat aiheutuvat todennäköisesti sykkeen nousun ja kohonneen verenpaineen välityksellä lisääntyneistä sydänlihaksen työmäärästä sekä hapenkulutuksesta (Short 1991, kirjassa Riviere & Papich 2009). Antikolinergisten lääkeaineiden käyttö voi olla tarpeen potilaan hengen pelastamiseksi sykkeen laskiessa liian alhaiseksi (Short 1991, Alibhai ym. 1996, katsauksessa Sinclair ym. 2003). Siltikään niiden käyttö rutiininomaisesti alfa-2-agonistien kanssa ei ole suositeltavaa (Short 1991, Alibhai ym. 1996, katsauksessa Sinclair ym. 2003).

## 2.3 Alfa-2-antagonistit

Alfa-2-antagonisteja on eläinlääketieteessä käytetty pääosin alfa-2-agonistien vaikutusten kumoamiseen (kirjassa Riviere & Papich 2009). Ne ovat alfa-2-adrenergisten reseptoreiden ligandeja, muistuttavat kemiallisesti hyvin paljon alfa-2-agonisteja ja ovat niin kutsuttuja kompetitiivisia eli kilpailevia antagonisteja (kirjassa Riviere & Papich 2009). Yleisesti käytettyjä tämän luokan lääkeaineita ovat johimbiini, tolatsoliini sekä atipametsoli (kirjassa Riviere & Papich 2009).

Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvien haittavaikutusten estossa alfa-2-antagonisteista on aiemmin ollut tutkimuksen kohteena muun muassa nykyään myyntiluvallinen atipametsoli, joka on sekä sentraalinen että perifeerinen alfa-2-adrenoreseptorin antagonisti (Virtanen 1989, Savola 1989, Vainio 1990, Short 1991, Alibhai ym. 1996, Ko ym. 2001, Alvaides ym. 2008). Atipametsoli kumoaa alfa-2-agonistien haitallisia kardiovaskulaarivaikutuksia, mutta myös haluttuja sentraalisia vaikutuksia, kuten sedaatiota (Vainio 1990) ja analgesiaa (Vähä-Vahe 1990). Tämä tekee atipametsolin kliinisestä käytöstä haastavaa esimerkiksi invasiivisten toimenpiteiden aikana (Vainio 1990).

## 2.4 MK-467

MK-467 (L-659,0669) on kokeellinen perifeerisesti vaikuttava alfa-2-antagonisti (Clineschmidt ym. 1988, Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Restitutti ym. 2009, Rolfe ym. 2012). MK-467:n on havaittu lieventävän tai estävän alfa-2-agonistien käyttöön liittyvää akuuttia vasokonstriktiota ja siitä seuraavia epätoivottuja hemodynaamisia muutoksia koirilla (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2008, Honkavaara ym. 2011). Rotilla ja marmoseteilla se läpäisee veri-aivoestettä erittäin vähän lääkeaineen heikon rasvaliukoisuuden vuoksi (Clineschmidt ym. 1988). MK-467:n ei ole todettu vaikuttavan deksmedetomidinilla aikaansaadun sedaation laatuun rotilla (Doze ym. 1989). Myöskään koirilla tehdyissä tutkimuksissa MK-467 ei ole vaikuttanut sedaation syvyyteen (Honkavaara ym. 2008, Restitutti ym. 2009, Rolfe ym. 2012). Näiden



tutkimustulosten valossa MK-467:sta voisi olla hyötyä alfa-2-agonistien käyttöturvallisuuden parantamisessa (Honkavaara ym. 2011).

### **2.4.1 Kardiovaskulaariset vaikutukset**

Pelkkä MK-467 lisää suonensisäisenä infuusiona annosriippuvaisesti sydämen syketiheyttä sekä minuuttitulavuutta (Pagel ym. 1998).

MK-467:lla oli samanlaisia vaikutuksia myös suonensisäisenä boluksena (Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011). Yksinään annettuna MK-467:lla ei ollut merkittävää vaikutusta verenpaineeseen (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011). MK-467 (250 µg/kg suonensisäisenä boluksena) nosti akuutisti sydämen syketiheyttä (Honkavaara ym. 2011). Korkein yksittäinen havaittu syketiheys oli 208 lyöntiä minuutissa (Honkavaara ym. 2011). MK-467:lla ei kuitenkaan ole havaittu suoranaisesti haitallisia hemodynaamisia vaikutuksia (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011). Rotilla MK-467:n laajensi verisuonia (Szemerédi ym. 1989), mikä saattaa johtua MK-467:n kyvystä sitoutua perifeerisiin alfa-1-reseptoreihin (Clineschmidt ym. 1988, Vargas & Gorman 1995). MK-467:n alfa-2:alfa-1- selektiivisyys on 105 (Clineschmidt ym. 1988). Todennäköisesti MK-467 nostaa syketiheyttä fysiologisena vasteena systeemiselle verisuonten laajenemiselle (Honkavaara ym. 2011). Tämä voi olla mahdollinen vasta-aihe MK-467:n käytölle hypovoleemisille tai muuten hemodynaamisesti epästabiileille koirille (Honkavaara ym. 2011).

## **2.5 (Deks)medetomidinin ja MK-467:n yhteisvaikutukset**

### **2.5.1. Verenpaine**

Pagel ym. (1998) havaitsivat, että MK-467:n lievensi annosriippuvaisesti deksmedetomidinin aiheuttamaa alkuvaiheen verenpaineen nousua. Ihmisillä hyödyllisinä pidetyt deksmedetomidinin verenpainetta (hypotensiivisessä vaiheessa) alentavat vaikutukset säilyivät kaikilla käytetyillä MK-467:n annoksilla. Käytetty deksmedetomidinin annos oli 5 µg/kg ja MK-467 annettiin 30 minuuttia ennen deksmedetomidinia. Tutkimuksessa kokeiltiin kolmea erilaista MK-467:n annosta: 100, 200 ja 400 µg/kg, joista keskimmaisella verenpaine pysyi tasaisimpana

deksmedetomidiniin antoa seuraavana tunnin pituisena tarkkailujaksona (Pagel ym. 1998).

Enouri ym. (2008) havaitsivat antagonistin läsnäololla samansuuntaisen vaikutuksen verenpaineeseen. Koirille annettiin MK-467:ää (200 µg/kg) ja kymmenen minuutin kuluttua tästä ne saivat suonensisäisesti medetomidiniä (10 µg/kg). Systolinen ja diastolinen verenpaine pysyivät koko tarkkailuajan eli 5- 60 minuuttia medetomidiniin annosta suhteellisen tasaisina medetomidiniä ja antagonistia saaneilla koirilla. Keskuslaskimopaine kuitenkin nousi selvästi lähtötasosta ja oli koholla vielä tunnin kuluttua medetomidiniin annosta. Keskuslaskimopaine oli kuitenkin selvästi matalampi antagonistin annon jälkeen verrattaessa pelkkää medetomidiniä saaneisiin koiriin. Enouri ym. (2008) tutkivat lisäksi antikolinergisen glykopyrrolaatin (5 µg/kg) sekä MK-467:n yhteisvaikutuksia medetomidiniin käytön yhteydessä. Glykopyrrolaatti mitätöi MK-467:n hyödyllisen vaikutuksen alkuvaiheen verenpaineen nousun estossa. Havainto oli yhdenmukainen aiempien antikolinergisten lääkeaineiden ja alfa-2-agonistien yhteiskäytöstä tehtyjen tutkimusten kanssa (Vainio & Palmu 1989, Alibhai ym. 1996, Alvaides ym. 2008).

Rolfen ym. (2012) lähtökohtana oli tutkia samaan aikaan annettujen medetomidiniin ja MK-467:n vaikutuksia heidän kliinisesti tärkeinä pitämiinsä muuttujiin. Suonensisäisesti annettu medetomidiniin annos oli 10 µg/kg, lihaksensisäistä antoreittiä annos oli 20 µg/kg. Välittömästi medetomidiniin antoa seurasi MK-467:n anto. MK-467:n annokset olivat suonensisäisesti 200 µg/kg ja lihaksensisäisesti 400 µg/kg eli molemmilla antoreiteillä lääkeaineiden annossuhteet olivat samat. Medetomidini nosti oletetun mukaisesti alkuvaiheessa keskiverenpainetta jyrkemmin suonensisäisesti kuin lihaksensisäisesti annettuna. Keskiverenpaine palautui kuitenkin lähtötasolle nopeammin suonensisäisesti annetun medetomidiniin jälkeen. Kumpikaan medetomidini/MK-467- yhdistelmä ei muuttanut merkitsevästi keskiverenpainetta lähtötasoon verrattuna. Lihakseen annettuna MK-467/medetomidini-yhdistelmällä keskiverenpaine sekä diastolisen verenpaine olivat merkitsevästi matalampia viiden minuutin aikapisteestä tarkkailujakson loppuun (90 min) asti verrattaessa vaihtoehtoon, jossa koirat saivat pelkkää medetomidiniä. Systolinen verenpaine oli

molempia antoreittejä käytettäessä huomattavasti matalampi MK-467/medetomidiini lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla kuin pelkkää medetomidiinia saaneilla koirilla 15 minuutista alkaen 90 minuuttiin asti. Keskuslaskimopaine oli myös selvästi matalampi medetomidiini/MK-467-yhdistelmää saaneilla kuin pelkän medetomidiinin annon jälkeen. Suonensisäisesti annettuna antagonistin hyödylliset vaikutukset keskuslaskimopaineeseen olivat lyhyemmän aikaa havaittavissa kuin lihaksensisäistä antoreittiä käytettäessä. Kaiken kaikkiaan erot kardiovaskulaarijärjestelmän toimintaa kuvaavissa muuttujissa pelkän medetomidiinin ja medetomidiini/MK-467-yhdistelmän välillä olivat samansuuntaiset kummallakin antoreitillä. Lihaksensisäinen antoreitti piti verenpaineen hieman tasaisempaan, mikä saattaa viitata MK-467:n imeytymisen lihaksensisäisesti annettuna olevan nopeampaa kuin medetomidiinin. Myös eri antoreiteille valitut erilaiset annokset saattoivat vaikuttaa näihin havaittuihin eroihin (Rolfe ym. 2012).

Honkavaara ym. (2011) tutkivat erilaisten deksmedetomidiinin ja MK-467:n annossuhteiden vaikutuksia kardiopulmonaariin muuttujiin. Käytetty deksmedetomidiinin annos oli 10 µg/kg ja kokeiltavana oli kolme erilaista MK-467:n annosta: 250, 500 ja 750 µg/kg. Antoreitti oli kaikille lääkeaineille suonensisäinen, ja lääkkeet annettiin samassa ruiskussa. Jo alhaisin annos antagonistia esti alkuvaiheen huomattavan keskiverenpaineen nousun, mutta keskuslaskimopaine nousi kuitenkin selvästi. Keskiverenpaine oli kaikilla MK-467/dexmedetomidiini-yhdistelmillä selvästi lähtötasoa matalampi 20 minuutista tarkkailujakson loppuun (90 min). MK-467/dexmedetomidiini-yhdistelmillä huippuvaikutus keskiverenpaineeseen oli havaittavissa 45 minuutista eteenpäin ja alhaisin yksittäinen mitattu arvo oli 59 mmHg. Suuremmat MK-467:n annokset torjuivat myös keskuslaskimopaineen nousun, mutta niilläkin oli havaittavissa huomattava verenpaineen lasku ja yksittäisiä alle 60 mmHg:n meneviä verenpaine-arvoja. Kaiken kaikkiaan MK-467:n annos 500 µg/kg, jolloin deksmedetomidiinin ja MK-467:n annossuhde oli 50:1, säilytti koirien verenpaine-arvot kaikista stabiileimpina (Honkavaara ym. 2011).

## 2.5.2 Bradykardia

Pagel ym. (1998) tarkkailivat deksmedetomidiinin (5 µg/kg) vaikutuksia 5 ja 60 minuutin kuluttua annosta. MK-467 (100 µg/kg, 200 µg/kg tai 400 µg/kg) annettiin 30 minuuttia ennen deksmedetomidiinia. Pelkkä deksmedetomidiini annoksella 5 µg/kg aiheutti tyypilliset hemodynaamiset muutokset, vaikkakin 5 minuutin kuluttua annosta havaittiin vain kohtuullisen pieni syketiheyden aleneminen. Vain suurin MK-467:n annos 400 µg/kg esti deksmedetomidiinin aikaansaaman syketiheyden alenemisen kokonaan. Yllättäen deksmedetomidiinin vaikutukset syketiheyteen olivat vähäisimmät ilman antagonistia. Koirilla, joille oli ennen deksmedetomidiinin antoa annettu MK-467:ää (100 tai 200 µg/kg), syketiheys oli matalampi 5 minuutin kohdalla kuin pelkkää deksmedetomidiinia saaneiden koirien. MK-467 lievensi kuitenkin kaikilla annoksilla deksmedetomidiinin aiheuttamaa myöhäisempää tunnin kohdalla havaittua bradykardiaa (Pagel ym. 1998). Taustalla saattaa olla se, että barorefleksin on havaittu vastaavan alhaiseen verenpaineeseen MK-467:n ja deksmedetomidiini annon yhteydessä, joten niiden antoa seuraava hypotensiivinen vaihe voi johtaa syketiheyden myöhempään nousuun (Szemerédi ym. 1989, Devčić ym. 1994).

Enourin ym. (2008) tutkimuksessa syketiheys pysyi huomattavasti korkeampana koko tarkkailujakson ajan eli 5-60 minuuttia medetomidiinin annon jälkeen koirilla, joille oli 10 minuuttia ennen medetomidiinia annettu MK-467:ää, vaikkakin lasku lähtötasosta oli huomattava. MK-467:ää ja glykopyrrolaattia saaneiden koirien syketiheys oli selvästi korkeampi kuin pelkkää MK-467:ää saaneilla 5 minuutin aikapisteen kohdalla. 15 minuutista eteenpäin näiden kahden ryhmän syketiheydet pysyivät samalla tasolla, huomattavasti korkeammalla kuin pelkkää medetomidiinia saaneilla koirilla (Enouri ym. 2008).

Rolfen ym. (2012) tutkimuksessa pelkkä medetomidiini sekä medetomidiini/MK-467-yhdistelmä laskivat syketiheyttä huomattavasti lähtötasoon verrattuna. Medetomidiini/MK-467-yhdistelmällä syketiheys laski kuitenkin merkitsevästi vähemmän lihaksensisäisellä antoreitillä. Suonensisäisen annon jälkeen syketiheys oli

suhteellisen samalla tasolla huolimatta siitä saivatko koirat antagonistia vai eivät (Rolfe ym. 2012).

Honkavaaran ym. (2008) tutkimuksessa MK-467 (250 µg/kg) lievensi deksmedetomidiniin (5 µg/kg) aiheuttamaa syketiheyden vähenemistä. Vaikka syketiheys laski selvästi lähtötasosta, se oli koko tutkimuksen ajan yli 60 lyöntiä minuutissa (Honkavaara ym. 2008). Honkavaaran ym. (2011) myöhemmässä tutkimuksessa havaittiin, että MK-467:n suuremmat annokset (500 ja 750 µg/kg) estivät kokonaan bradykardian kehittymisen. Annoksella 250 µg/kg syketiheydessä oli havaittavissa alkuvaiheen bradykardia. Syketiheys kuitenkin nousi yli 60 lyöntiin minuutissa jo viiden minuutin kuluttua lääkkeiden annosta. Tämä saattaa viitata eroihin deksmedetomidiniin ja MK-467:n jakaantumisessa (Honkavaara ym. 2011)

### 2.5.3 Sydämen minuuttitulavuus

MK-467 lievensi deksmedetomidiniin aiheuttamaa sydämen minuuttitulavuuden pienenemistä kaikilla annoksilla 100, 200 ja 400 µg /kg. Suurimmalla MK-467:n annoksella deksmedetomidini ei juurikaan muuttanut sydämen minuuttitulavuutta (Pagel ym. 1998). Honkavaara ym. (2011) havaitsivat minuutti-indeksin, joka kuvastaa minuuttitulavuuden suhdetta kehon pinta-alaan, pysyvän lähtötason arvoissa suuremmilla MK-467:n annoksilla, pienimmällä käytetyllä annoksella (250 µg/kg) oli havaittavissa selvä lasku.

Kahdessa muussa tutkimuksessa, joissa käytetty medetomidiniin ja MK-467:n annosten suhde oli sama (1:20) on raportoitu samansuuntaisia tuloksia (Enouri ym. 2008, Rolfe ym. 2012). MK-467 lievensi minuuttitulavuuden pienenemistä, lasku lähtötasoon verrattuna oli kuitenkin selvä (Enouri ym. 2008, Rolfe ym. 2012). Enourin ym. (2008) tutkimuksessa glykopyrrolaatin anto MK-467:n rinnalla ei tuonut merkittävää etua minuuttitulavuuden säilymisen kannalta.

## 3 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 3.1 Eläimet

Tutkimuksella oli eläinlupa ESAVI/7187/04.10.03/2012 (Fimean ennakoilmoitus Vetkl-nro 10/2012). Tutkimuksessa käytettiin kahdeksaa nuorta ja tervettä, säännöllisesti rokotettua ja madotettua beaglea (6 urosta ja 2 narttua). Koirien painot olivat välillä 11-15,6 kg. Koirat asuivat ryhmänä kennelissä ja niille syötettiin kaupallista koiranruokaa. Ruuan saantia rajoitettiin 12 tuntia ennen tutkimuksen alkamista. Tuoretta vettä koirilla oli saatavilla jatkuvasti.

### 3.2 Hoidot

Jokainen koira osallistui satunnaistetussa järjestyksessä neljään tutkimuskertaan. Kahden tutkimuskerran välillä oli vähintään kahden viikon pituinen jakso. Eri tutkimuskerroilla käytetyt lääkeaineet/lääkeaineyhdistelmät olivat: 1) medetomidiini 20 µg/kg 2) medetomidiini 20 µg/kg + MK-467 200 µg/kg 3) medetomidiini 20 µg/kg + MK-467 400 µg/kg 4) medetomidiini 20 µg/kg + MK-467 600 µg/kg. Tutkielmassani raportoin vain hoitojen 1) ja 3) vaikutuksia. Kaikki lääkkeet annettiin samassa ruiskussa lihaksensisäisesti boluksena takareiden lihaksistoon. MK-467 laimennettiin juuri ennen antoa 0,9 % NaCl:iin, jolloin konsentraatioksi saatiin 10 µg /ml. Tutkimuksen aikana koirat saivat Ringerin asetaattia suonensisäisesti nopeudella 5 ml/kg/tunnissa. Tarvittaessa koirille annettiin tutkimuksen jälkeen atipametsolia sedaation kumoamiseksi. Tutkimuksen lopuksi koirille annettiin tulehduskipulääkkeenä meloksikaamia (Meloxicam, annos: 0,2 mg/kg) suonensisäisesti.

### 3.3 Instrumentaatio

Ennen instrumentaation aloittamista koirilta ajeltiin karvat kanylointikohdista sekä EKG-liuskojen kiinnitysalueilta. Niille laitettiin laskimokanyyli V. cephalicaan (etujalassa). Anestesian induktioon koirille annettiin propofolia laskimokanyylin kautta vasteen mukaisesti kunnes intubointi oli mahdollista. Anestesian ylläpitoon käytettiin

isofluraania vasteen mukaisesti. Instrumentaation aikana koirien tilaa seurattiin elektrokardiografian (EKG) eli sydänsähkökäyrän, isofluraanin- ja hiilidioksidin pitoisuutta, happisaturaatiota ja hengitystiheyttä mittaavan hengityskaasuanalysointilaitteen sekä pulssioksimetrin avulla. Lisäksi verenpainetta seurattiin epäsuorasti Dopplerin menetelmällä. Ruumiinlämpö mitattiin rektaalisesti ennen anestesian induktiota sekä anestesian jälkeen. Lämmönmenetystä pyrittiin ehkäisemään lämpöpatjaa käyttämällä. Instrumentaatiossa koirille laitettiin valtimokanyyli A. dorsalis pedalikseen (takajalassa). Lisäksi koirille laitettiin keskuslaskimokanyyli V. jugulariksen kautta. Sopivan kokoinen kanyyli valittiin mittaamalla etäisyys kaulalta kanylointikohdasta toiseen kylkiluuväliin. Valittavana oli joko 13 tai 16 cm pituiset kanyylit. V. jugulariksen yläpuolelle injisoitiin subkutaanisesti lidokaiinia puudutteeksi ennen kanyloinnin suorittamista. Keskuslaskimokanyyli ommeltiin viereiseen ihoon kiinni kolmesta eri kohdasta.

### 3.4 Mittausten suorittaminen

Ekstubaation jälkeen koirien annettiin toipua vähintään tunnin ajan ennen lähtötason mittauksia. Tänä aikana koirat saivat liikkua vapaasti tutkimushuoneessa. EKG-liuskat kiinnitettiin johdoilla EKG-monitoriin (S/5 Compact Critical Care Monitor; Datex-Ohmeda, Hatfield, UK), jolta voitiin seurata sydänsähkökäyrää sekä sydämen syketiheyttä. Valtimokanyyliin laitettiin kolmitiehana, joka liitettiin verenpaineanturiin (Gabarith PMSET; Becton Dickinson, UT, USA) suoran valtimoverenpaineen sekä keskiverenpaineen mittaamiseksi. Valtimokanyyliin laitettun kolmitiehanan sivuportti kiinnitettiin iskutilavuutta mittaavan laitteen litiumsensoriin (LidCO™ Plus Hemodynamic Monitor; LidCO Ltd, Cambridge, UK). Laitteen toiminta perustuu litiumin konsentraation määrittämiseen. Menetelmässä litiumkloridia injisoidaan keskuslaskimokanyylin kautta laskimoon ja perifeerisestä valtimosta saadusta näytteestä lasketaan litiumille herkän sensorin avulla laimentunut pitoisuus, jonka avulla voidaan määrittää sydämen iskutilavuus (Mason ym. 2001). Myös keskuslaskimokanyylin distaalinen portti kiinnitettiin kolmitiehanaan, joka kiinnitettiin verenpainemuuntajaan keskuslaskimopaineen mittaamiseksi. Muuntajat kalibroitiin (X-Caliber; Datex-Ohmeda) ennen jokaisen tutkimuskerran alkua ja nollassa käytettiin

korkeutta, jolla koirien rintalasta oli niiden kyljellään maatessa. Tutkimuksen aikana kerättiin valtimokanyylin kautta valtimoverinäytteitä heparinisoituihin ruiskuihin, joita säilytettiin jäistä vettä sisältävässä astiassa, kunnes ne analysoitiin verikaasuanalysointilaitteella (ABL 855; Radiometer). Analyseistä saatuja hemoglobiinin ja natriumin konsentraatioita käytettiin myöhemmin sydämen minuuttitulavuuden laskemiseksi. Keskuslaskimokanyylin kautta otettiin laskimoverinäytteitä, joista myöhemmin määritettiin lääkeaineiden plasmakonsentraatioita. Koirien sedaatiotaso arvioitiin subjektiivisesti. Sedaatiotason arviointi perustui viiden eri muuttujan (silmän asento, palpebraalirefleksi, leuan ja kielen relaksaatio, vastustus kyljelleen asettamiselle sekä olemus) pisteyttämiseen, ja mitä korkeammaksi yhteenlaskettu pistemäärä arvioitiin sitä syvemmäksi sedaatio tulkittiin. Lisäksi koirien hengitystiheyttä laskettiin visuaalisesti rintakehän liikkeitä laskemalla ja sydämen syketiheys määritettiin EKG:n lisäksi myös auskultoimalla.

i

Lähtötason mittausten jälkeen yksi neljästä lääkeaineesta/lääkeaineyhdistelmästä injisoitiin koirien takareiden lihaksistoon. Mittauksia tehtiin ja verinäytteitä kerättiin 5, 10, 15, 20, 30, 45 ja 60 minuutin kuluttua lääkeaineen annosta (kaikkia muuttujia ei mitattu jokaisessa aikapisteessä). Verinäytteitä kerättiin vielä 90 ja 120 minuutin kohdalla. Ruumiinlämpötila mitattiin ennen tutkimuksen aloittamista muiden lähtötason mittausten yhteydessä sekä tunnin aikapisteen kohdalla.

Tutkimuksen tulosten analysointi päädyttiin rajaamaan kardiovaskulaarisen järjestelmän toimintaa kuvaaviin muuttujiin eli sykkeeseen, iskuvoimaan sekä verenpaineisiin (keskiverenpaine ja keskuslaskimopaine). Tulosten käsittelyyn otettiin lähtötason lisäksi aikapistet 5, 10, 15, 30, 45 ja 60 min.

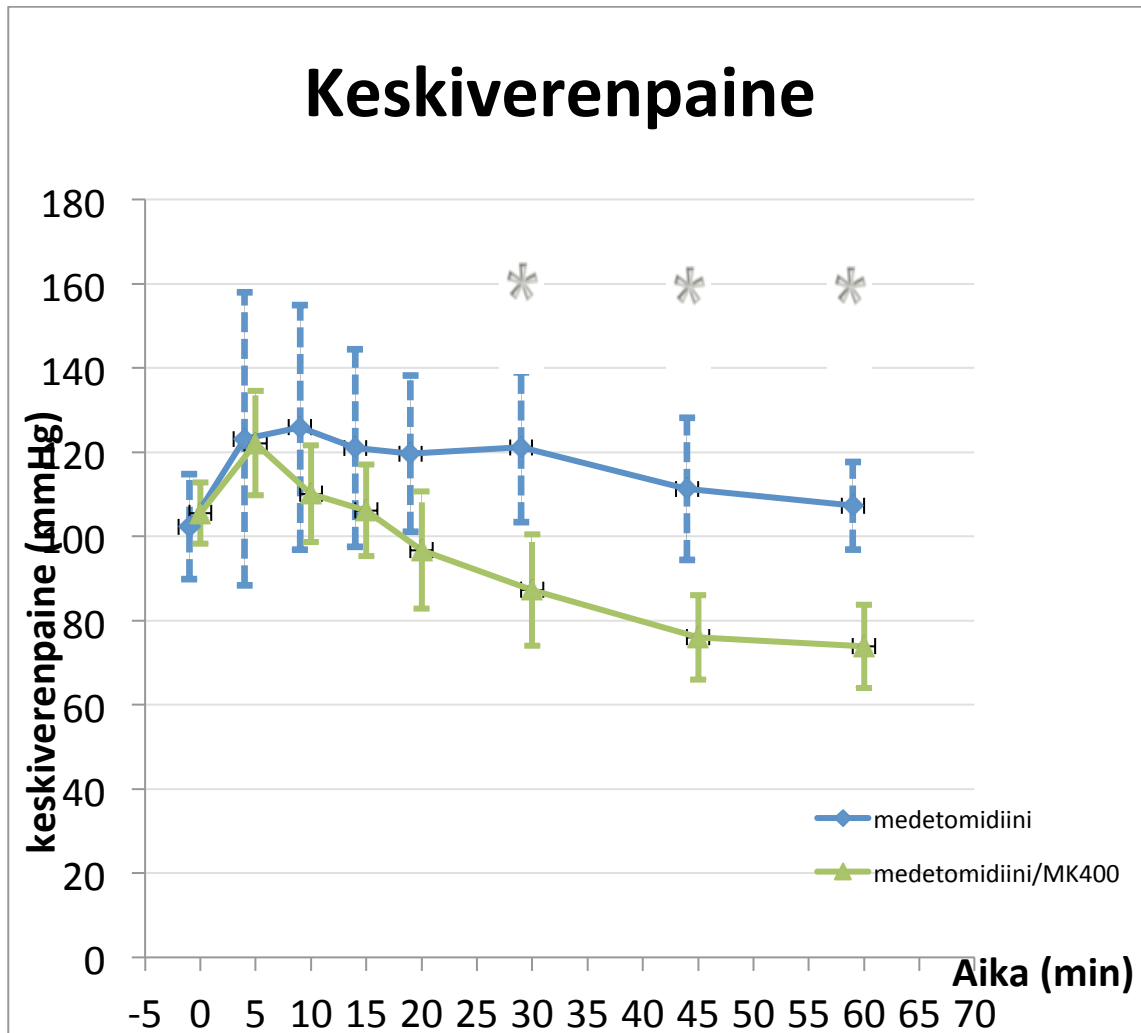
### **3.5 Tilastolliset menetelmät**

Muuttujien normaalisuus testattiin Shapiro-Wilkin testillä. Muuttujat testattiin toistetulla varianssianalyysillä. Hoitoja verrattiin aikapisteittäin parittaisella t-testillä ja lisäksi tehtiin Bonferroni korjaus. Tulosten katsotaan olevan tilastollisesti merkitseviä, kun  $p < 0,05$ .



## 4 TULOKSET

### 4.1 Verenpaine



Kuva 1. Keskimääräiset keskiverenpainearvot keskihajontoineen ajan funktiona.

\* tarkoittaa merkitsevää eroa hoitojen välillä.

Keskiverenpaineissa havaittiin samankaltainen alkuvaiheen nousu sekä medetomidiniä että medetomidini/MK-467-yhdistelmää saaneilla koirilla (Kuva 1).

Medetomidini/MK467-lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla keskiverenpaine alkoi laskea nopeammin pelkkää medetomidiniä saaneisiin koiriin verrattuna. 30 minuutista lähtien hoitojen välillä havaittiin keskiverenpaineissa merkitsevä ero hoitojen välillä.

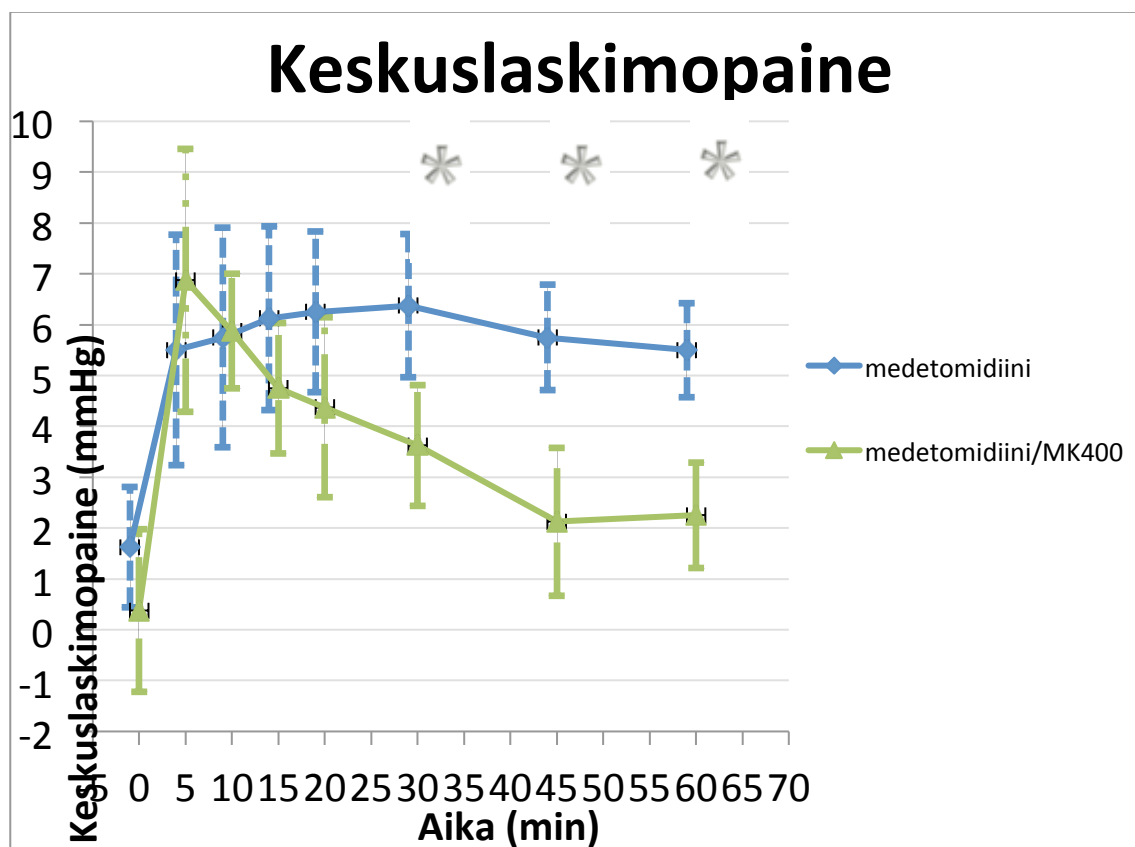
Pelkkää medetomidiniä saaneilla koirilla keskiverenpaine laski 60 minuutin pituisen

havaintojakson aikana lähelle lähtötasoa. Medetomidiini/MK467-lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla keskiverenpaine laski havaintojakson aikana lähtötason arvoja alhaisemmaksi (Kuva 1).

## 4.2 Keskuslaskimopaine

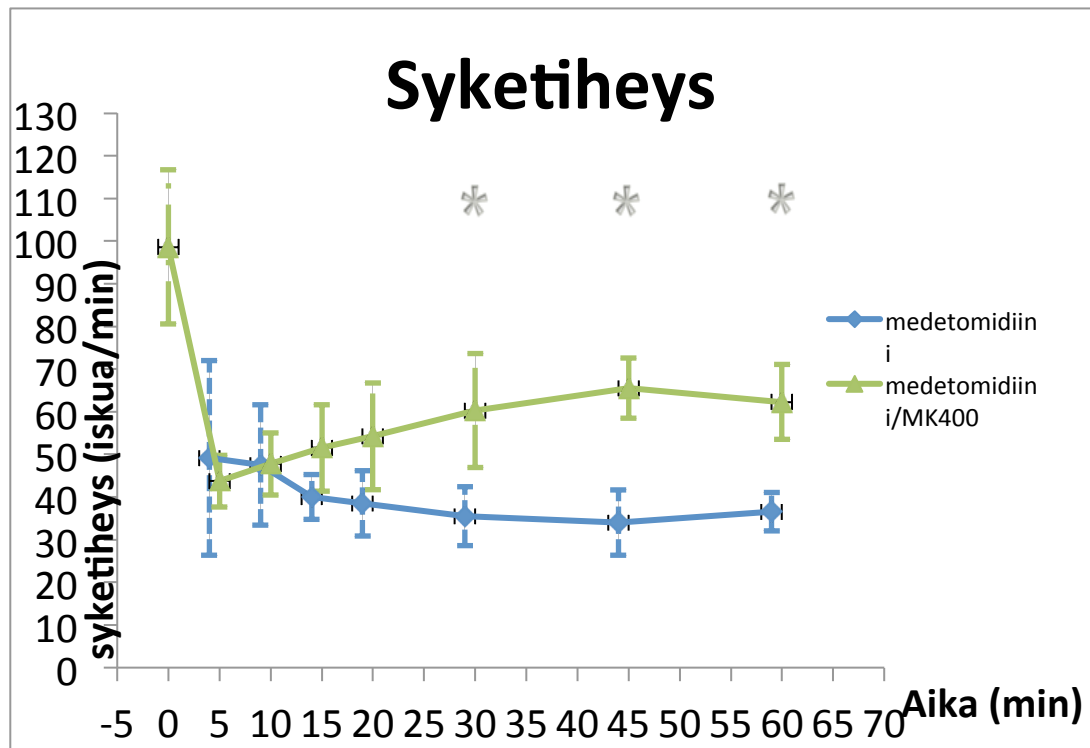
Keskuslaskimopaineissa havaittiin sekä medetomidiinia että medetomidiini/MK-467-lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla jyrkkä alkuvaiheen nousu (Kuva 2).

Medetomidiini/MK-467-lääkeaineyhdistelmää saaneiden koirien keskuslaskimopaine kuitenkin lähti laskemaan nopeammin kohti lähtötasoa verrattuna pelkkää medetomidiinia saaneisiin koiriin. Pelkkää medetomidiinia saaneilla koirilla keskuslaskimopaine jatkoi loivaa nousua 5 minuutin aikapisteen jälkeen ja pysyi koko havaintojakson ajan huomattavan korkeana. Hoitojen välillä oli merkitsevä ero 30 minuutin aikapisteestä lähtien (Kuva 2).



Kuva 2. Keskimääräiset keskuslaskimopaineet keskihajontoineen ajan funktiona.\* tarkoittaa merkitsevää eroa hoitojen välillä.

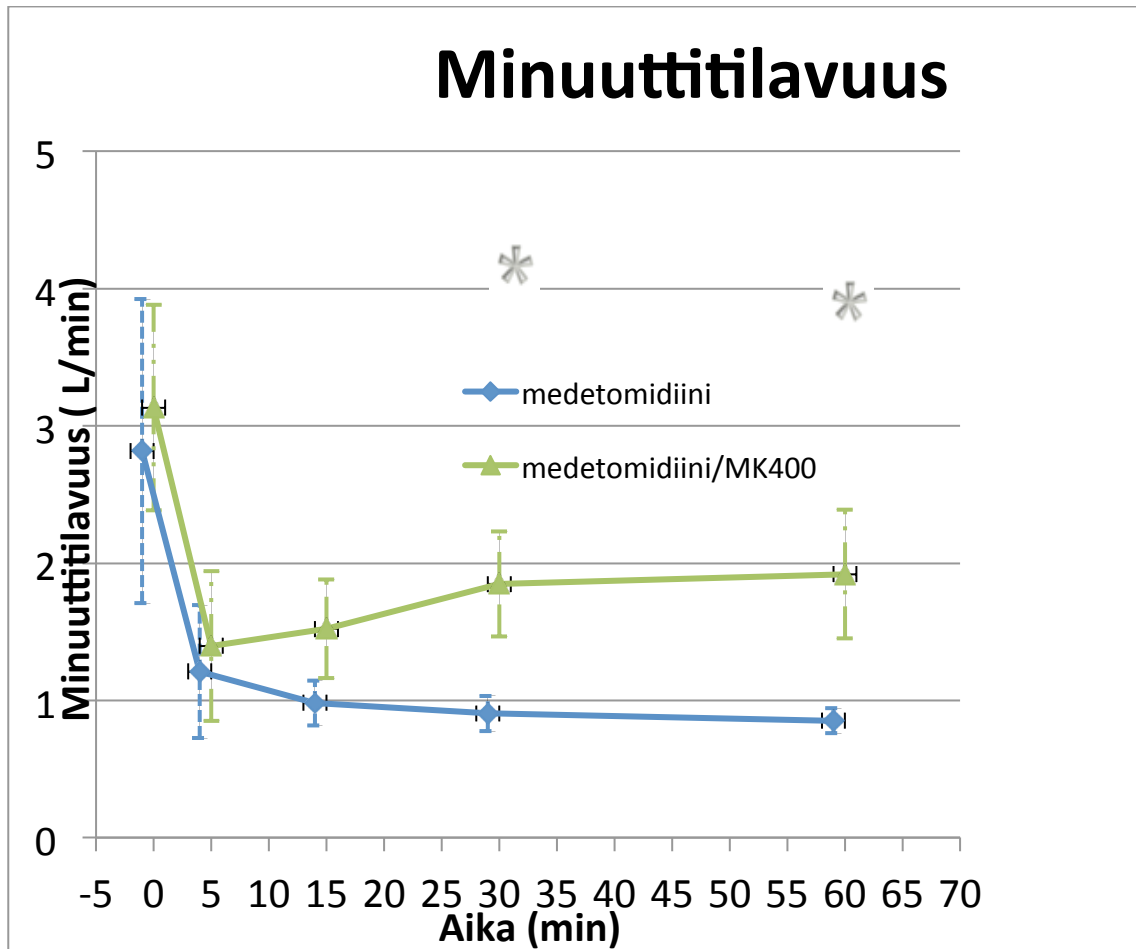
### 4.3 Syke



Kuva 3. Keskimääräiset syketiheydet keskihajontoineen ajan funktiona. \* tarkoittaa merkitsevää eroa hoitojen välillä.

Jyrkimmän laskun jälkeen, 15 minuutin kohdalla, medetomidini-MK-467-lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla syke lähti palautumaan kohti lähtötasoa kun taas medetomidiniä saaneilla koirilla syketiheys pysyi koko havaintojakson ajan matalana (Kuva 3). Hoitojen välillä oli tilastollinen ero 30 minuutista lähtien (Kuva 3).

#### 4.4 Minuuttitilavuus



Kuva 4. Keskimääräiset minuuttitilavuuden arvot keskihajontoineen ajan funktiona. \* tarkoittaa merkitsevää eroa hoitojen välillä.

Minuuttitilavuudessa molemmilla hoidoilla havaittiin alkuvaiheessa jyrkkä lasku (Kuva 4). Pelkkää medetomidiniä saaneen ryhmän koirilla minuuttitilavuus ei 60 minuutin havaintojakson aikana lähtenyt palautumaan kohti lähtötasoa vaan lasku jatkui koko havaintojakson ajan. Medetomidini/MK467-lääkeaineyhdistelmää saaneilla koirilla iskutilavuus lähti palautumaan kohti lähtötasoa jo 5 minuutin kohdalla ja merkitsevä ero hoitojen välille saatiin 30 minuutin aikapisteen kohdalta eteenpäin (Kuva 4).

## 5 POHDINTA

Tutkimuksessamme, jossa molempien lääkeaineiden antoreitti oli lihaksensisäinen ja ne annettiin samassa ruiskussa, MK-467 ei lieventänyt medetomidiinin aiheuttamaa alkuvaiheen keskiverenpaineen nousua, kuten joissakin aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011). Kuitenkin, jos keskiverenpaineen ylärajana pidetään 140 mmHg:n arvoa, tutkimuksessamme kummallakaan hoidolla keskiverenpaine ei noussut kovin korkeaksi. Esimerkiksi Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa pelkkää (deks)medetomidiinia suonensisäisesti saaneilla koirilla keskiverenpaineet nousivat huomattavasti korkeammiksi kuin Rolfen ym. (2012) tai omassa tutkimuksessamme lihaksensisäisellä antoreitillä, kun medetomidiinin annos vastasi Honkavaaran ym. (2011) käyttämää. Toisaalta keskiverenpaineen nousun on todettu olevan lievempi, kun (deks)medetomidiini annetaan lihaksensisäisesti verrattaessa suonensisäiseen antoreittiin (Vainio & Palmu 1989). Rolfen ym. (2012) tutkimuksessa medetomidiinille tai medetomidiini/MK-467-lääkeaineyhdistelmälle lihaksensisäistä antoreittiä käyttäen keskiverenpaine nousi korkeimmillaan suurin piirtein samalle tasolle kuin tutkimuksessamme mitatut korkeimmat arvot. Tuloksemme ovat myös siltä osin yhteneväisiä Rolfen ym. (2012) tulosten kanssa, että alkuvaiheen lievän keskiverenpaineen nousun jälkeen MK-467/medetomidiini-yhdistelmä sai lihakseen annettuna aikaiseksi merkitsevästi matalamman keskiverenpaineen kuin pelkkää medetomidiinia lihaksensisäisesti saaneilla koirilla.

Myös MK-467:n keskuslaskimopaineen nousua lieventävät vaikutukset olivat samankaltaiset kuin aiemmissa tutkimuksissa (Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012). Tutkimuksessamme MK-467 lievensi (deks)medetomidiinin aiheuttamaa keskuslaskimopaineen nousua; keskuslaskimopaineessa havaittiin kuitenkin selvä alkuvaiheen nousu.

Kuten useissa aiemmissakin tutkimuksissa (Pagel ym. 1998, Enouri ym. 2008, Rolfe ym. 2012), syketiheydet pysyivät tutkimuksessamme medetomidiini/MK467-

lääkeaineyhdistelmällä korkeampina verrattaessa pelkkään medetomidiiniin; molemmilla hoidoilla havaittiin kuitenkin jyrkkä alkuvaiheen lasku. Vain Pagel'n ym. (1998) sekä Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksissa käytetyt suhteessa suuret MK-467:n annokset (Pagel ym. 1998: MK-467 400 µg/kg & deksmedetomidiini 5 µg/kg, Honkavaara ym. 2011: MK-467 500 µg/kg ja 750 µg/kg & deksmedetomidiini 10 µg/kg) estivät syketiheyden laskun lähtöarvoista.

MK-467 ehkäisi tutkimuksessamme medetomidiinin aiheuttamaa minuuttivilavuuden laskua. Enourin ym. (2008) ja Rolfen ym. (2012) tutkimuksissa MK-467 lievensi minuuttivilavuuden laskua, mutta lasku lähtötasoon verrattuna oli selvä. Pagel ym. (1998) ja Honkavaara ym. (2011) totesivat, että suuremmat käytetyt MK-467:n annokset ovat pitäneet minuuttivilavuuden lähes muuttumattomana.

Tutkimuksessamme tunnin havaintojakson aikana alhaisimmat havaitut minuuttivilavuudet molemmilla hoidoilla olivat selvästi matalammat kuin vastaavat luvut Rolfen ym. (2012) tutkimuksessa lihaksensisäisellä antoreitillä. Toisaalta tutkimuksessamme minuuttivilavuudet lähtivät nopeammin palautumaan kohti lähtötasoa; Rolfen ym. (2012) tutkimuksessa minuuttivilavuus pysyi alhaisena koko 90 minuutin pituisen tarkkailujakson ajan.

Verrattaessa eri tutkimusten tuloksia toisiinsa tulee myös huomioida erot esimerkiksi tutkimusasetelmissa, kuten erilaiset lääkkeiden antoreitit ja lääkeaineiden annokset. Aikaisemmat tutkimukset, kuten esimerkiksi Honkavaaran ym. (2011) ja Rolfen ym. (2012) tutkimukset sekä omat tuloksemme, antavat viitteitä siitä, että MK-467 ehkäisisi (deks)medetomidiinin aiheuttamia haitallisia hemodynaamisia muutoksia paremmin silloin, kun lääkeaineet annostellaan suonensisäisesti. Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa MK-467 esti deksmedetomidiinin vaikutuksia useisiin sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaa kuvaaviin muuttujiin. Esimerkiksi keskiverenpaine, keskuslaskimopaine, syketiheys tai sydämen minuutti-indeksi eivät juurikaan laskeneet lähtötasosta käytetyillä suuremmilla MK-467:n annoksilla (Honkavaara ym. 2011). Rolfen ym. (2012) sekä omassa tutkimuksessamme käytettiin suurin piirtein vastaavia annoksia lihaksensisäisesti kuin Honkavaara ym. (2011) suonensisäisesti. MK-467 ei lieventänyt medetomidiinin vaikutuksia yhtä tehokkaasti kuin Honkavaaran ym. (2011)

tutkimuksessa (Rolfe ym. 2012). Toisaalta kaikissa vanhemmissa tutkimuksissa, kuten Pagel'n ym. (1998) ja Enourin ym. (2008) tutkimuksissa MK-467 ei ehkäissyt (deks)medetomidiinin haittavaikutuksia yhtä tehokkaasti kuin Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa, vaikka lääkeaineet annettiin suonensisäisesti. Näissä tutkimuksissa lääkeaineiden annokset olivat kuitenkin pienempiä kuin Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa käytetyt annokset. Pagel'n ym. (1998) ja Enourin ym. (2008) tutkimuksissa MK-467:n ja (deks)medetomidiinin annon välillä on myös ollut selvä ajallinen ero, joten tästäkin syystä nämä tulokset eivät ole suoraan vertailukelpoisia uudempien tutkimusten, kuten Honkavaaran ym. (2011) ja Rolfen ym. (2012) tutkimusten tulosten kanssa.

Tietoa MK-467:n farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista ominaisuuksista lihaksensisäistä antoreittiä käyttäen ei vielä ole saatavilla, joten näiden vaikutusta tuloksiin ei pystytä arvioimaan. Rolfen ym. (2012) tutkimuksessa pohdittiin mahdollisuutta, että MK-467 imeytyisi lihaksensisäisesti annettuna nopeammin kuin medetomidiini, sillä lihaksensisäinen antoreitti piti verenpaineet hieman tasaisempina kuin laskimonsisäinen antoreitti medetomidiinia ja MK-467:ää annettaessa. Toisaalta myös pelkän medetomidiinin vaikutukset esimerkiksi keskiverenpaineeseen ja keskuslaskimopaineeseen ovat voimakkaampia suonen- kuin lihaksensisäisellä antoreitillä (Vainio & Palmu 1989). Kuitenkin tutkimuksemme tulokset, joissa merkitsevä ero hoitojen välille saatiin kaikilla tässä raportoiduilla muuttujilla vasta 30 minuutista lähtien, voisivat selittyä MK-467:n medetomidiiniin verraten hitaammalla imeytymisellä. MK-467:n hitaampi imeytyminen voisi selittää myös sitä, minkä takia MK-467 vaikuttaisi ehkäisevän medetomidiinin haitallisia vaikutuksia paremmin silloin, kun lääkeaineet annetaan suonensisäisesti.

(Deks)medetomidiini aiheuttaa verenpaineeseen lievempiä muutoksia lihaksensisäistä antoreittiä käyttäen todennäköisesti farmakokineettisistä syistä johtuen. Toisaalta (deks)medetomidiinin aiheuttama bradykardia aiheutuu refleksivälitteisesti valtimoverenpaineen äkillisestä noususta. Rolfen ym. (2012) sekä omassa tutkimuksessamme medetomidiini ei lihaksensisäisesti annettuna aiheuttanut voimakasta nousua keskiverenpaineessa, mutta syketiheys väheni voimakkaasti

lähtötasosta heti alkuvaiheessa. Bergstömin (1988) tutkimuksessa medetomidiini lihaksensisäisesti annettuna annoksilla 10, 30 tai 60 µg/kg:lla ei aiheuttanut lainkaan hypertensiivistä vaihetta, mutta voimakas bradykardia kehittyi 10 minuutin sisällä medetomidiinin annosta. Voidaan pohtia, voisiko bradykardia aiheutua hieman eri mekanismeilla riippuen siitä, onko lääkeaine annettu suonen- vai lihaksensisäisesti. Mahdollisesti (deks)medetomidiinin aikaansaama verisuonten perifeerinen vasokonstriktio ei olisi yhtä voimakas lihaksen- kuin suonensisäistä antoreittiä käytettäessä. Siten mahdollisesti myös refleksivälitteisen bradykardian estäminen alfa-2-agonistisella MK-467:llä voisi olla vähäisempää silloin, kun lääkeaineet annetaan lihaksensisäisesti.

Tuloksissamme oli yhtäläisyyksiä aiempien tutkimusten tulosten kanssa, mutta myös eroavaisuuksia, joiden selittämisen tueksi kaivataan uusia tutkimustuloksia etenkin MK-467:n farmakokineettisistä ominaisuuksista. MK-467 lieventää useiden tutkimusten, mukaan lukien tutkimuksemme, tulosten perusteella alfa-2-agonistien haitallisia sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia vaikutuksia. On myös arvioitava, onko saavutettava kliininen hyöty riittävä ja mikä olisi seuraava askel sen arvioimiseksi. Lopulliset tuloksemme, joissa raportoidaan kaikkien kolmen eri medetomidiini/MK-467-sekoitussuhteen vaikutuksia mitattuihin muuttujiin, tuovat lisätietoa esimerkiksi siihen, minkälainen lääkeaineiden sekoitussuhde toimii parhaiten lihaksensisäisellä antoreitillä.

## 6 KIRJALLISUUSLUETTELO

Ahlquist R. A study of the adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology*, 1948, 153: 586-599.

Alibhai HI, Clarke KW, Lee YH, Thompson J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Record* 1996, 138: 11-13.



Alvaides RK, Neto FJ, Aguiar AJ, Campagnol D, Steagall PV. Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Record* 2008, 161: 852-856.

Bergström K. Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1988, 29: 109-116.

Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Medicine Reviews* 2012, 16: 187-197.

Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1992, 263: 690-697.

Clarke K & England G. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice* 1989, 30: 343-348.

Clarke KW, Hall LW. A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 1990, 17: 4-10.

Clineschmidt BV, Pettibone DJ, Lotti VJ, Hucker HB, Sweeney BM, Reiss DR, Lis EV, Huff JR, Vacca J. A peripherally acting alpha-2 adrenoceptor antagonist: L-659'066. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988, 245: 32-40.

Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A Hypnotic response to dexmedetomidine, an alfa2-agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992, 52: 537-546.

Cullen LK & Reynoldson JA. Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. *Veterinary Record* 1993, 132: 378-383.

Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989, 71: 75–79.

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. *Anesthesiology* 1993, 78: 813-320.

Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000, 93: 382-394.

Enouri SS, Kerr CL, McDonnell WN, O'Sullivan ML, Neto FJ. Effects of a peripheral alpha(2)-adrenergic receptor antagonist on the hemodynamic changes induced by medetomidine administration in conscious dogs. *American Journal Of Veterinary Research* 2008, 69: 728-736.

Ewing KK, Mohammed HO, Scarlett JM, Short CE. Reduction of isoflurane anaesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *American Journal Of Veterinary Research* 1993, 54: 294-299.

Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1990, 16: 616-623.

Flacke WE, Flacke JW, Blow KD, McIntee DF, Bloor BC. Effect of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in the isolated heart. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1992, 6: 418-423.

Flacke WE, Flacke JW, Bloor BC, McIntee DF, Sagan M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993, 7: 41-49.

Fox S. Pain management in small animal medicine. 1. p. Taylor & Francis Group, Boca Raton 2014.

Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, Aspegrén JC. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record* 2007, 160: 891-897.

Hamlin RL & Bednarski LS. Studies to determine the optimal dose of medetomidine for the dog. *Acta veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85: 89-95.

Hammond RA & England GCW. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1994, 21: 24-28.

Haskins S, Patz J, Farver T. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1986, 47: 636-641.

Haskins S, Pascoe PJ, Ilkiw JE, Fudge J, Hopper K, Aldrich J. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine* 2005, 55: 156-161.

Hogue C, Talke P, Stein P, Richardson C, Domitrovich P, Sessler D. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002, 97: 592-598.

Honkavaara J, Raekallio MR, Kuusela EK, Hyvärinen EA, Vainio OM. The effects of L-659,066, a peripheral alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor antagonist, on dexmedetomidine-induced sedation and bradycardia in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia* 2008, 35: 409-413.

Honkavaara JM, Restitutti F, Raekallio MR, Kuusela EK, Vainio OM. The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha(2)-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2011, 34: 332-337.

Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999, 54: 146-165.

Ko JC, Fox SM, Mandsager RE. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001, 218: 52-58.

Ko JC, Weil AB, Kitao T, Payton ME, Inoye T. Oxygenation in medetomidine-sedated dogs with and without 100 % oxygen insufflation. *Veterinary Therapeutics* 2007, 8: 51-60.

Kuusela, E. (2004) Dissertation: Dexmedetomidine And Levomedetomidine, The Isomers Of Medetomidine, In Dogs. Department Of Clinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine. Helsinki, Finland, University of Helsinki.

Kuusela, E., Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2000, 23: 15-20.

Kuusela E, Vainio O, Kaistinen A, Kobylin S, Raekallio M. Sedative, analgesic and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2001, 62: 616-621.

Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochemical Pharmacology* 1974, 23: 1793-1800.

Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesthesia and Analgesia* 1996, 82: 544-550.

Link R, Desai K, Hein L, Stevens M, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh G, Kobilka B. Cardiovascular regulation in mice lacking  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996, 273: 803-805.

MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H, Virtanen R. Comparison of the behavioural and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991, 259: 848-854.

Mason DJ, O'Grady M, Woods JP, McDonnell W. Assessment of lithium dilution cardiac output as a technique for measurement of cardiac output in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2001, 62: 1255-1261.

Muir WW 3rd, Ford JL, Karpa GE, Harrison EE, Gadawski JE. Effects of intramuscular administration of low doses of medetomidine and medetomidine-butorphanol in middle-aged and old dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999, 215: 1116-1120.

Murrell JC & Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia* 2005, 32: 117-127.

Nelson D, Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5. p. W.H Freeman and company, New York 2012.

Pagel PS, Proctor LT, Devcic A, Hettrick DA, Kersten JR, Tessmer JP, Farber NE, Schmeling WT, Warltier DC. A novel alpha(2)-adrenoceptor antagonist attenuates the early, but preserves the late cardiovascular effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia* 1998, 12: 429-434.

Pettifer G & Dyson D. Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels *Canadian Journal of Veterinary Research* 1993, 57: 99-105.

Pypendop BH & Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: A dose titration study. *Veterinary Surgery* 1998, 27: 612-622.

Restitutti F, Honkavaara JM, Raekallio MR, Kuusela EK, Vainio OM. Effects of different doses of L-659'066 on the bispectral index and clinical sedation in dogs treated with dexmedetomidine. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia* 2011, 38: 415-422.

Regunathan S & Reis DH. Imidazoline receptors and their endogenous ligands. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1996, 36: 511-544.

Riviere J & Papich M. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 9. p. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa 2009.

Roekaerts PM, Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. Alleviation of the peripheral hemodynamic effects of dexmedetomidine by the calcium channel blocker isradipine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997, 41: 364-370.

Rolfe NG, Kerr CL, McDonnell WN. Effects of a peripheral alpha2 adrenergic receptor antagonist on the hemodynamic changes and quality of sedation associated with medetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2012, 73: 587-594.

Ruffolo R, Stadel J, Hieble J.  $\alpha$ -Adrenoceptors: recent developments. *Medicinal Research Reviews* 1994, 14: 229-270.

Savola J-M. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85: 39-57.

Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1987, 24: 443-451.

Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E. Medetomidine- A novel alfa-2-adrenoceptor agonist: A review of its pharmacodynamic effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1989, 12: 635-651.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. The effects of the stereoisomers of the  $\alpha$ 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991, 75: 499-511.

Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. *Veterinary Record* 1991, 129: 310-313.

Sinclair M. A review of the physiological effects of  $\alpha$ 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal* 2003, 44: 885-897.

Sinclair MD, O'Grady MR, Kerr CL, McDonnell WN. The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2003, 30: 211-219.

Sjaastad O, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. 2. p. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2010.

Szemerédi K, Stull R, Kopin IJ, Goldstein DS. Effects of a peripherally acting alpha 2-adrenoceptor antagonist (L-659,066) on hemodynamics and plasma levels of catechols in conscious rats. *European Journal of Pharmacology* 1989, 170: 53-59.

Haskins SC. Monitoring anesthetized patients. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 533-560.

Roekaerts PM, Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. Alleviation of the peripheral hemodynamic effects of dexmedetomidine by the calcium channel blocker isradipine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997, 41: 364-370.

Rolfe NG, Kerr CL, McDonnell WN. Effects of a peripheral alpha2 adrenergic receptor antagonist on the hemodynamic changes and quality of sedation associated with medetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2012, 73: 587-594.

Ruffolo R, Stadel J, Hieble J.  $\alpha$ -Adrenoceptors: recent developments. *Medicinal Research Reviews* 1994, 14: 229–270.

Vainio O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85: 85-88.

Vainio O. Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Veterinary Record* 1990, 127: 447-450.

Vainio O & Palmu L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 30: 401-408.

Vargas HM & Gorman AJ. Vascular alpha-1 adrenergic receptor subtypes in the regulation of arterial pressure. *Life Sciences* 1995, 57: 2291-2308.

Venugopalan C, Holmes E, Fucci V, Keefe T, Crawford M. Cardiopulmonary effects of medetomidine in heartworm-infected and noninfected dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1994, 55: 1148-1152.

Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1989, 85: 29-37.

Virtanen R, Savola J-M, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alfa-2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 1988, 150: 9-14.



Vähä-Vahe T. The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85: 151-153.

Vähä-Vahe AT. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1990, 13: 198-205.

Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, de Lange S, Duricux ME. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesthesia and Analgesia* 2003, 96: 657-664.

Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K. Effects of dexmedetomidine, an  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1998, 71: 48-54.

---