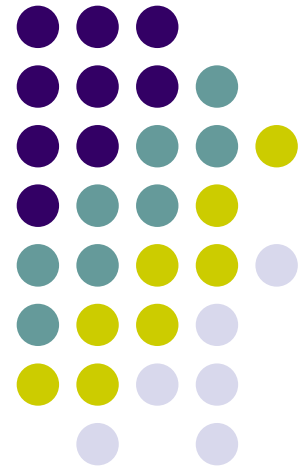
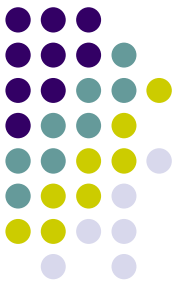


Vanhusten lääkeainemetabolia ja anestesia

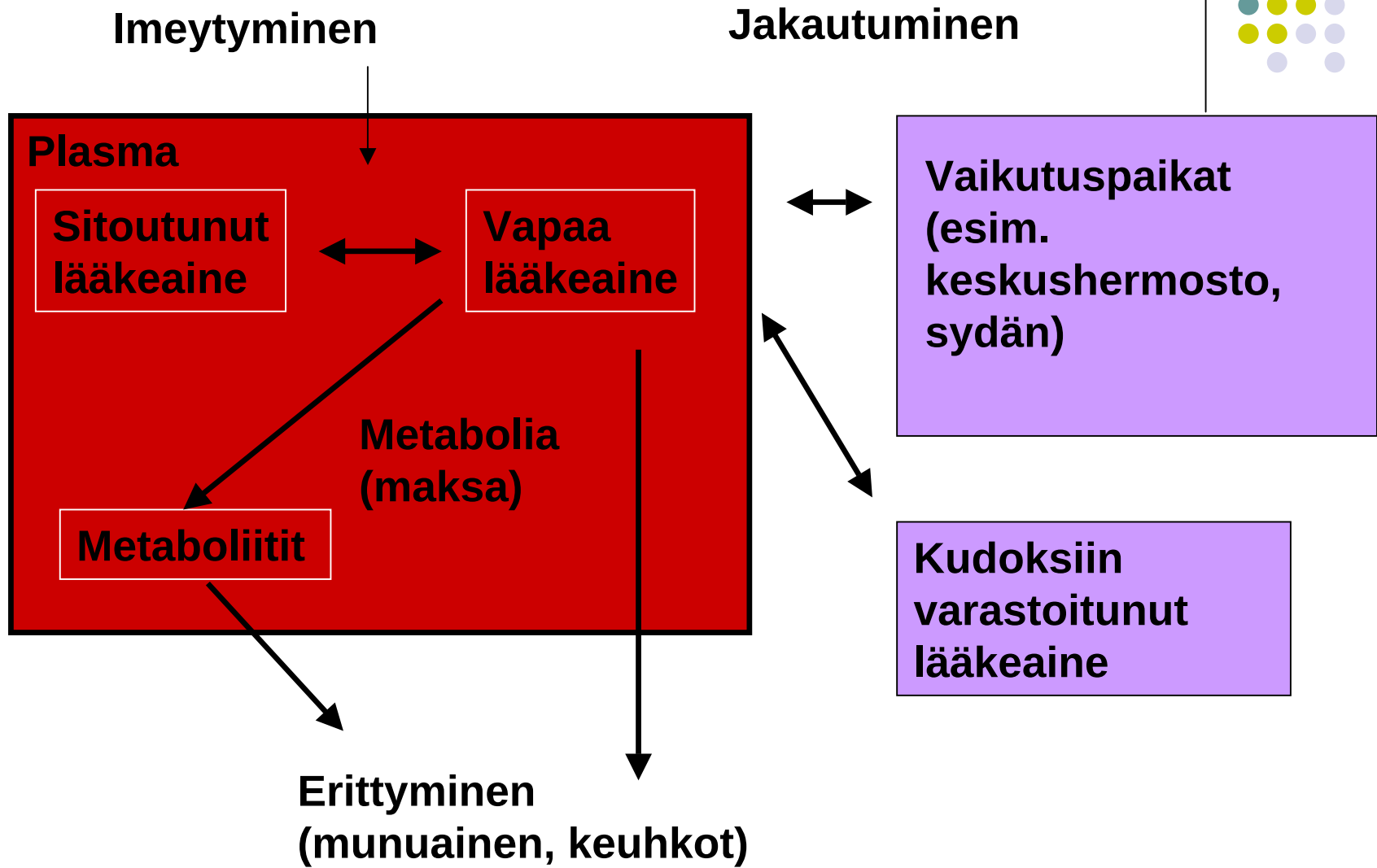
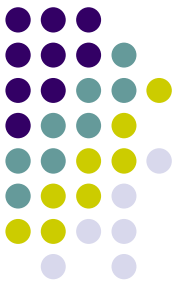
Anestesiakurssi 2007
Ville-Veikko Hynninen

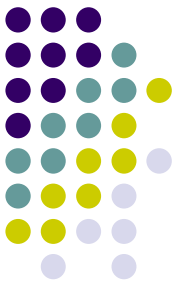




Farmakokinetiikka

- ikääntymiseen liittyen monien lääkeaineiden vaiheet (imeytyminen, jakautuminen, metabolia, erityys) elimistössä (**farmakokinetiikka**) muuttuvat
- farmakokinetiikka selvittää lääkeaineen pitoisuuksia elimistössä

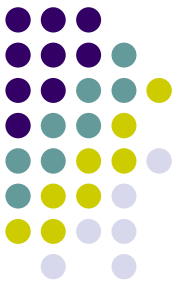




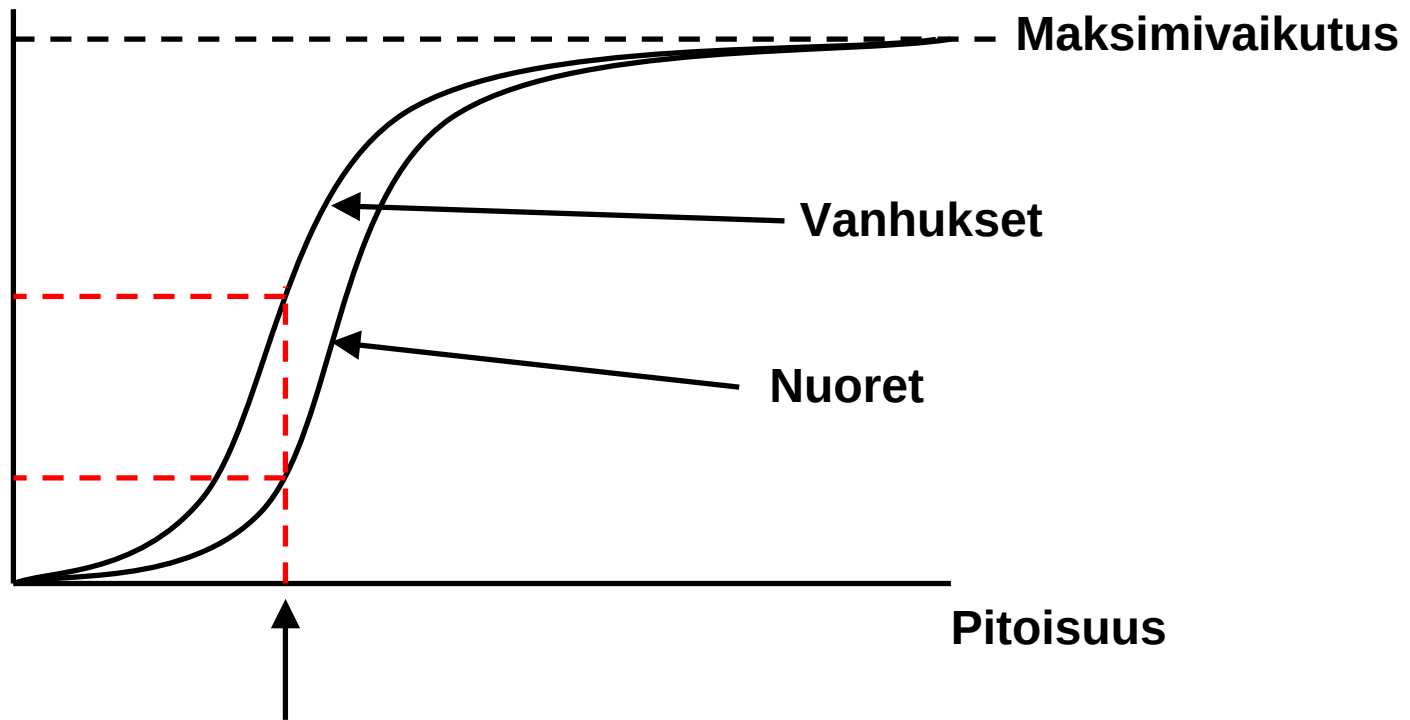
Farmakodynamiikka

- selvittää lääkeainepitoisuuden ja vaikutuksen suhdetta
- sama lääke - oikein annosteltuna ja samoina lääkepitoisuuksina -saattaa aiheuttaa erilaisia vaikutuksia vanhuksille kuin nuoremmille

Farmakodynamiikka vanhuksilla

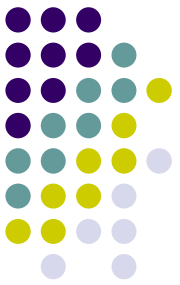


Vaikutus



Sama pitoisuus (plasmassa), suuri ero vaikutuksessa

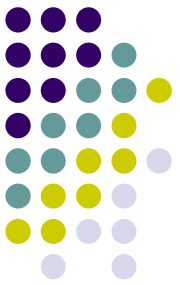
Vanhus ja anestesia



- yleensä vanhukseksi luokitellaan yli 65-vuotiaat
- yksilölliset erot suurempia kuin itse iän aiheuttamat muutokset
- oheissairaudet
- lääkkeet



Elimistön koostumus



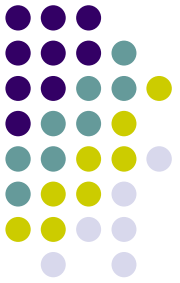
- vanhus

- lihasmassa laskee (lean body mass)
- vesipitoisuus vähenee
- rasvakudoksen määrä kasvaa
- verivolyyymi pienenee

- seuraus

- lääkeaine jakautuu aluksi pienempään tilaan
- plasmapitoisuudet aluksi korkeat
- rasvaliukoiset lääkeaineet kertyvät rasvaan
- vaikutusaika pitenee
- vaikutus ”häntii”

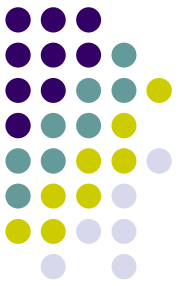
Keskushermosto



- vanhus
 - neuronien määrä vähenee n. 50000 päivässä
 - välittäjäaineiden toiminta heikkenee
- seuraus
 - anesteettien tarve vähenee



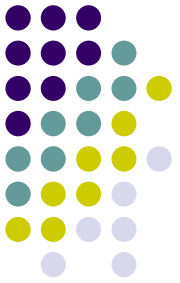
Sydän ja verisuonet



- vanhus
 - valtimoiden elastisuus laskee
 - kammioden hypertrofia
 - heikentynyt adrenerginen vaste
 - pienentynyt sydämen minuuttitilavuus
- seuraus
 - lääkkeiden pääsy vaikutuspaikalle viivästyy
 - vaikutuksen alku viivästyy
 - alttius anesteettien verenkiertoa lamaaville vaikutuksille lisääntyy



Keuhkot

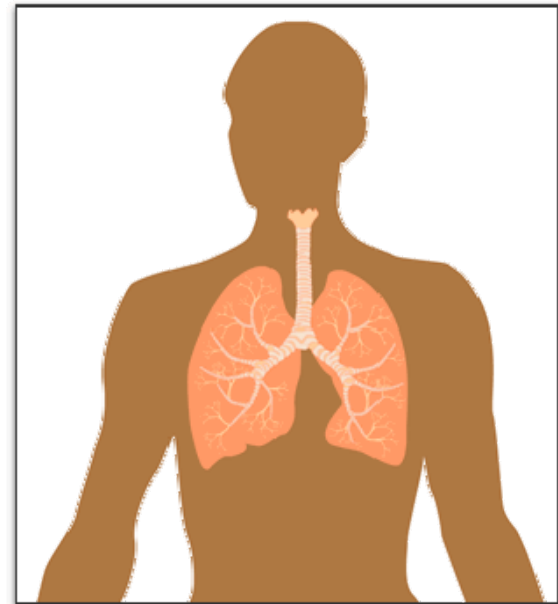


- vanhus

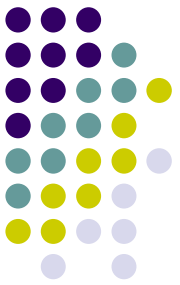
- elastiinin määrä laskee
- rintakehä jäykistyy
- ventilaatio-perfuusiosuhteessa muutoksia

- seuraus

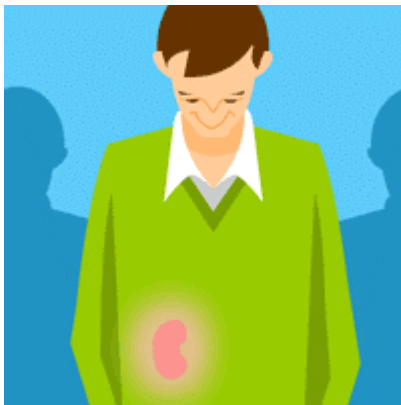
- inhalaatioanesteettien vaikutuksen alku viivästyy



Munuaiset

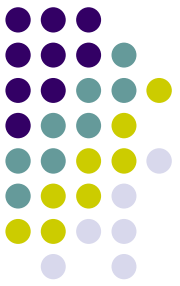


- vanhus
 - kudosatrofia
 - verenvirtaus vähenee



- seuraus
 - munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden eliminaatio hidastuu
 - metaboliittien eliminaatio hidastuu
 - lääkeaine kertyy elimistöön

Maksa

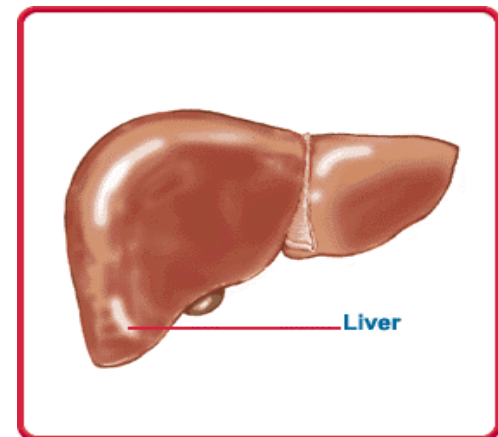


- vanhus

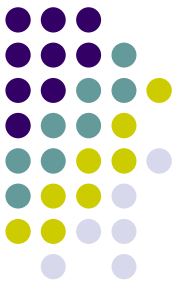
- kudoksen määrä vähenee ja verenvirtaus pienenee
- maksametaboliasta vastaavien entsyymien toiminta yleensä säilyy riittävänä (CYP-entsyymit, konjugaatioentsyymit)

- seuraus

- maksan kautta metaboloituvien lääkeaineiden eliminaatio hidastuu
- lääkeaine kertyy elimistöön



Sitoutuminen plasman proteiineihin



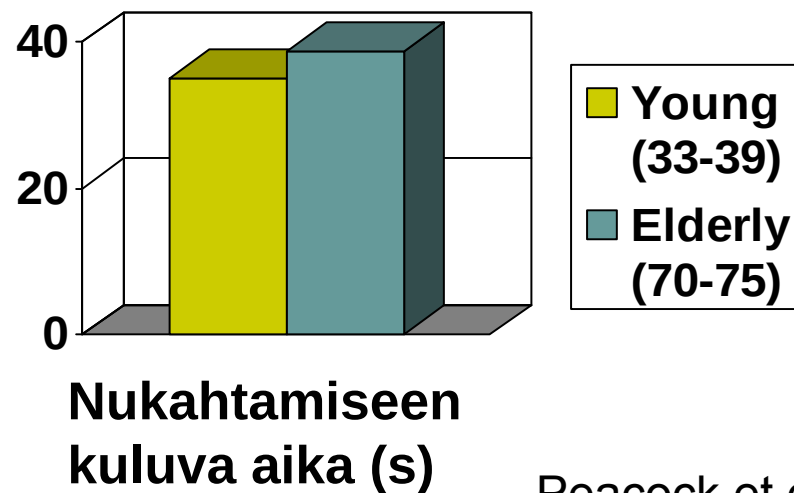
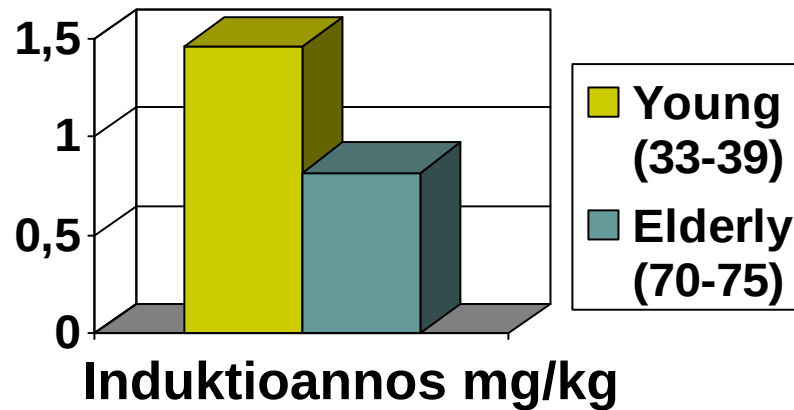
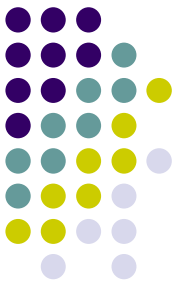
- plasman albumiinin määrä vähenee
 - vapaan lääkeaineen pitoisuus kasvaa
 - enemmän vaikuttavaa vapaata lääkeainetta verenkierrossa
 - anesteettien kannalta merkitys vähäinen

Laskimoanesteetit



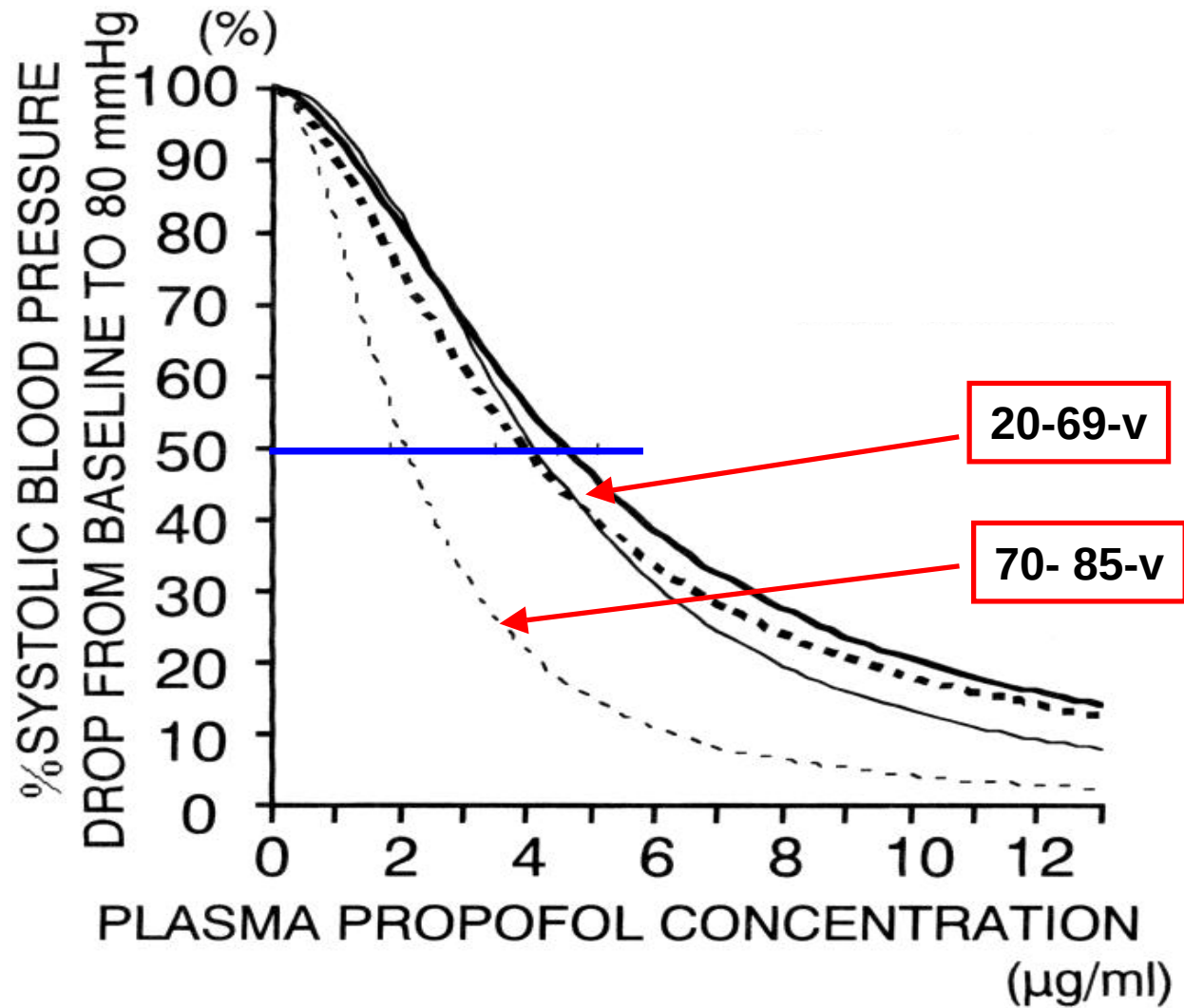
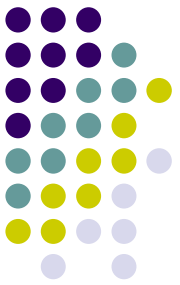
<i>Lääkeaine</i>	<i>Induktioannos aikuisille (mg/kg)</i>	<i>T_½ (h) (eliminaatio)</i>	<i>Herääminen kerta-annoksen jälkeen</i>	<i>Verenkier- ron lamaus</i>	<i>Hengityk- sen lamaus</i>
Propofoli	2-2.5	4-24	5-10 min Uudelleenja- kautuminen	+	+
Tiopentaali	3-5	7-15	15-30 min Uudelleenja- kautuminen	+	+
Ketamiini	1.5-2	2-3	5-15 min Uudelleenja- kautuminen	-	-
Etomidaatti	0.2-0.3	3-5	10-20 min Uudelleenja- kautuminen	-	+

Propofoli



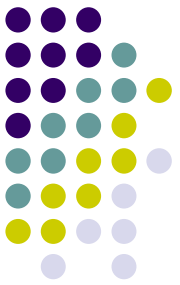
- propofolin vaikutus on tehokkaampi vanhuksilla (dynamiikka)
 - nukahtamiseen tarvittava plasmapitoisuus (kuten myös annos) on n. puolet vanhuksilla kuin nuoremmilla
 - saman suuruinen verenpaineen lasku tapahtuu n. puolet pienemmällä plasmapitoisuudella

Propofolin vaikutus verenpaineeseen eri ikäisillä



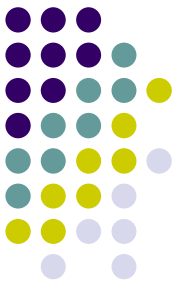
Kazama: Anesthesiology, 1999; 90: 1517-1527

Propofoli (kinetiikka)

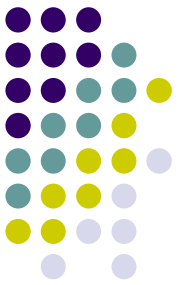


- propofoli-infuusiossa plasmapitoisuudet kohoavat 20-30 % korkeammiksi vanhuksilla
 - pienentynyt perifeerinen jakautumistilavuus
 - puhdistuma pienempi (maksan verenvirtaus ↓)
- yli 4 h kestäväen infuusion jälkeen plasmapitoisuuden puoliintuminen kestää kaksi kertaa kauemmin kuin nuoremmilla
 - kertyminen rasvakudokseen

Tiopentaali

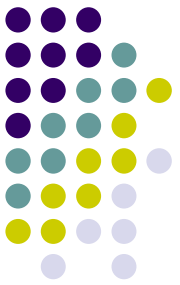


- vaikutuksen ei ole todettu olevan voimakkaampi vanhuksilla (dynamiikka ei muutu)
- sama annos aiheuttaa sen sijaan huomattavasti korkeammat plasmapitoisuudet vanhuksilla (kinetiikka)
 - pienentynyt sentraalinen jakautumistilavuus
 - induktioannos puolet normaalista
- infuusion aikana tiopentaali kertyy elimistöön ja infuusionopeutta on laskettava 20-30 prosenttia vanhuksilla



Etomidaatti ja ketamiini

- etomidaatin induktioannos vanhuksilla on noin puolet vastaavasta nuorempien annoksesta
 - pienentynyt sentraalinen jakautumistilavuus
- ketamiinin kohdalla tiedot puutteellisia
 - varoen vanhuksille, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai epäily siitä

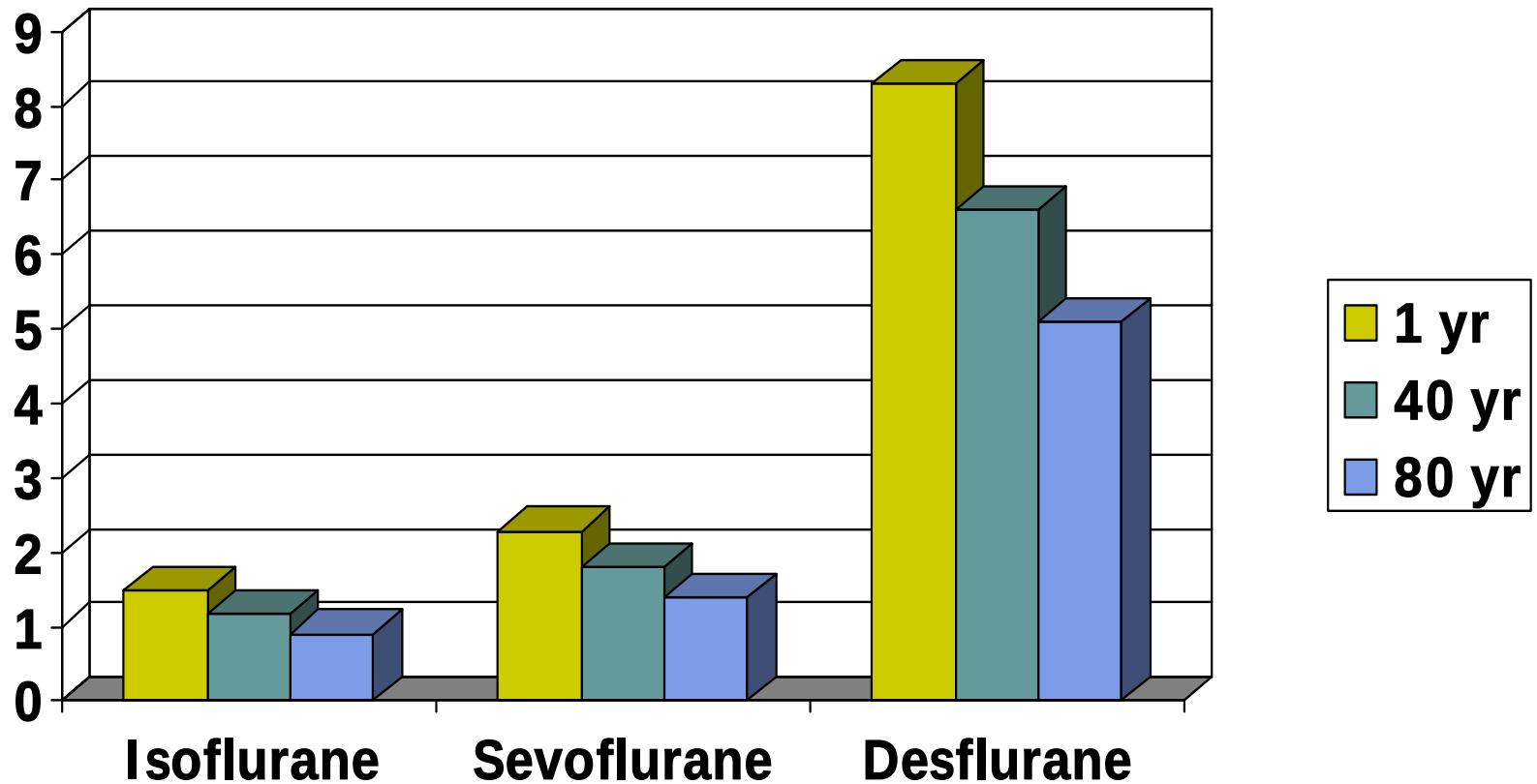
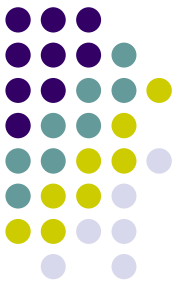


Inhalaatioanesteetit

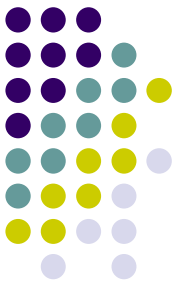
- inhalaatioanesteettien tarve vähenee n. 6 %/10 ikävuotta
- hitaampi vaikutuksen alku
 - ventilaatio-perfuusio epäsuhta
 - laskenut sydämen minuuttitilavuus
- hitaampi herääminen
- sevofluraani ja desfluraani suositeltavia nopeutensa vuoksi

MAC & Age

Nickalls. *Br J Anaesth* 2003; 91:170

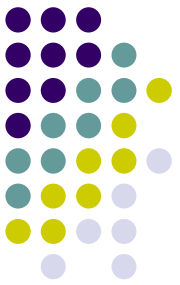


Desfluraani- vs sevofluraani vanhuksilla (Br J Anaesth. 2003 Oct;91(4):502-6)



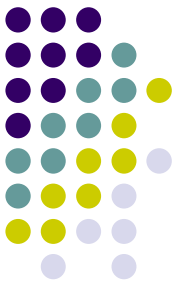
<i>Anestesiasta toipuminen</i>	<i>Desfluraani (min)</i>	<i>Sevofluraani (min)</i>
Silmien avaus	5*	11
Käden puristus	7*	12
Ekstubaatio	5*	9
Orientaatio	7*	16
Heräämöstä poistuminen	56	71

*merkitsevä ero



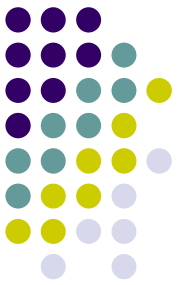
Lihassetilaxantit

- vaikutuksen alku on hidastunut vanhuksilla
 - pientynyt sydämen minuuttitilavuus
- lihasrelaksanttien, joiden eliminaatio on maksasta tai munuaisista riippuva, vaikutus on pitenee vanhuksilla
- hypotermia ja pienempi lihasmassa
 - pidentynyt vaikutusaika



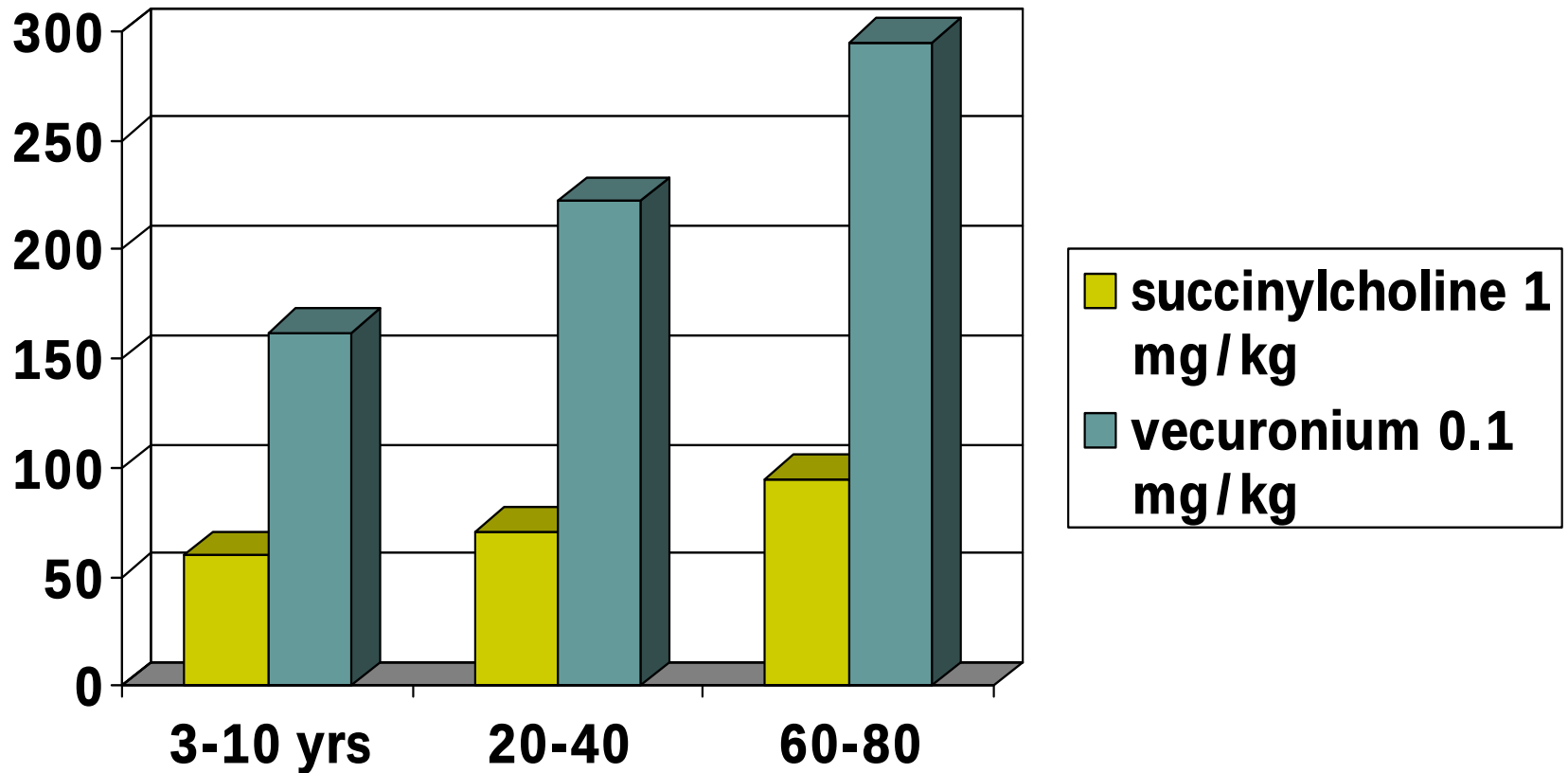
Lihassetilaxantit

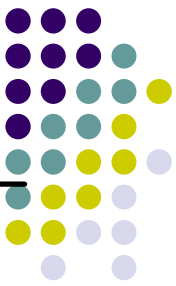
- rokuroni, vekuroni ja pankuroni (steroidirakenteisia)
 - maksan ja munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio
→vaikutusaika pitenee
- atrakuuri ja sisatrakuuri (bentsyyli-isokinoliini-johdoksia)
 - maksasta riippumaton eliminaatio
→vaikutusajassa ei muutosta
- suksinyylikoliini ja mivakuuri hajoavat plasman koliiniesteraasin avulla
 - vanhuksilla määrä vähentynyt, mutta yleensä riittävä → vaikutusaika ei yleensä pitene merkittävästi



Onset Time (sec) Increases with Advancing Age

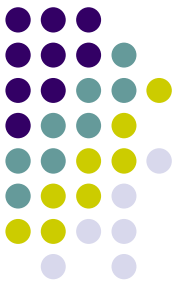
Koscielniak-Nelson. *Anesthesiology* 1993; 79:229





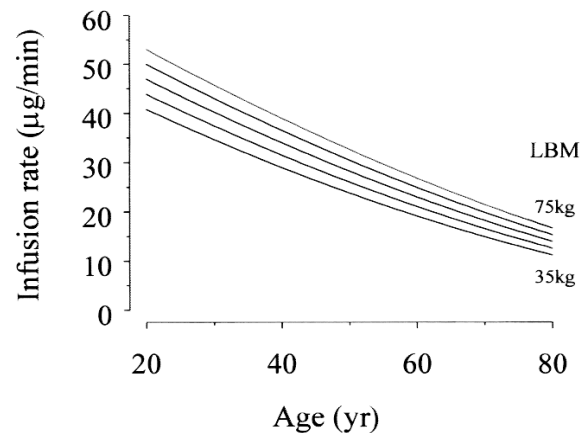
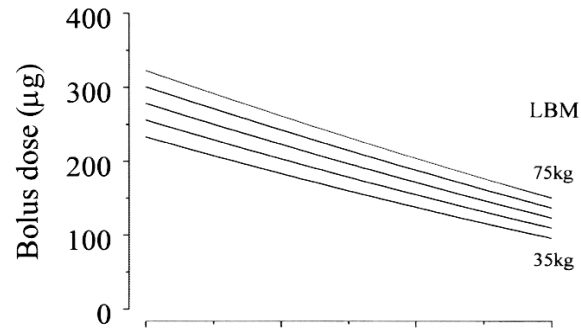
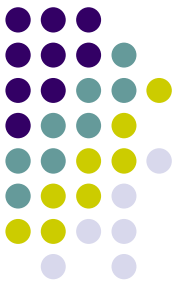
Lihasrelaksantti	Eliminaatioreitti	Aika 25 % toipumiseen intubaatioannoksen jälkeen	
		Nuoret aikuiset (min)	Vanhukset (min)
Rokuroni	Munuaiset (20 %) Maksa (75 %)	27.5	42.4**
Vekuroni	Munuaiset (30 %) Maksa (55 %)	36	50**
Atrakuuri	Hydrolyysi Hofmannin reaktio Munuaiset	47	46
Sisatrakuuri	Hofmannin reaktio (85 %) Munuaiset (16 %)	55.6	61
Mivakuuri	Plasman koliiniesteraasi	17	22

Opioidit

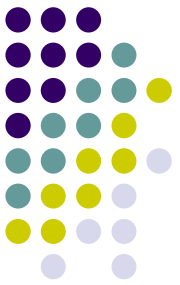


- fentanyylin, alfentaniilin, sufentaniilin ja remifentaniilin vaikutus on voimakkaampi vanhuksilla
 - mittarina käytetty EEG:tä
- fentanyylilla ja alfentaniililla maksasta riippuva eliminaatio
 - heikentynyt maksan toiminta vanhuksilla
- arvioitu opioidin tarve on vanhuksilla puolet normaalista annoksesta yleisanestesiassa

län vaikutus remifentaniilin tarpeeseen



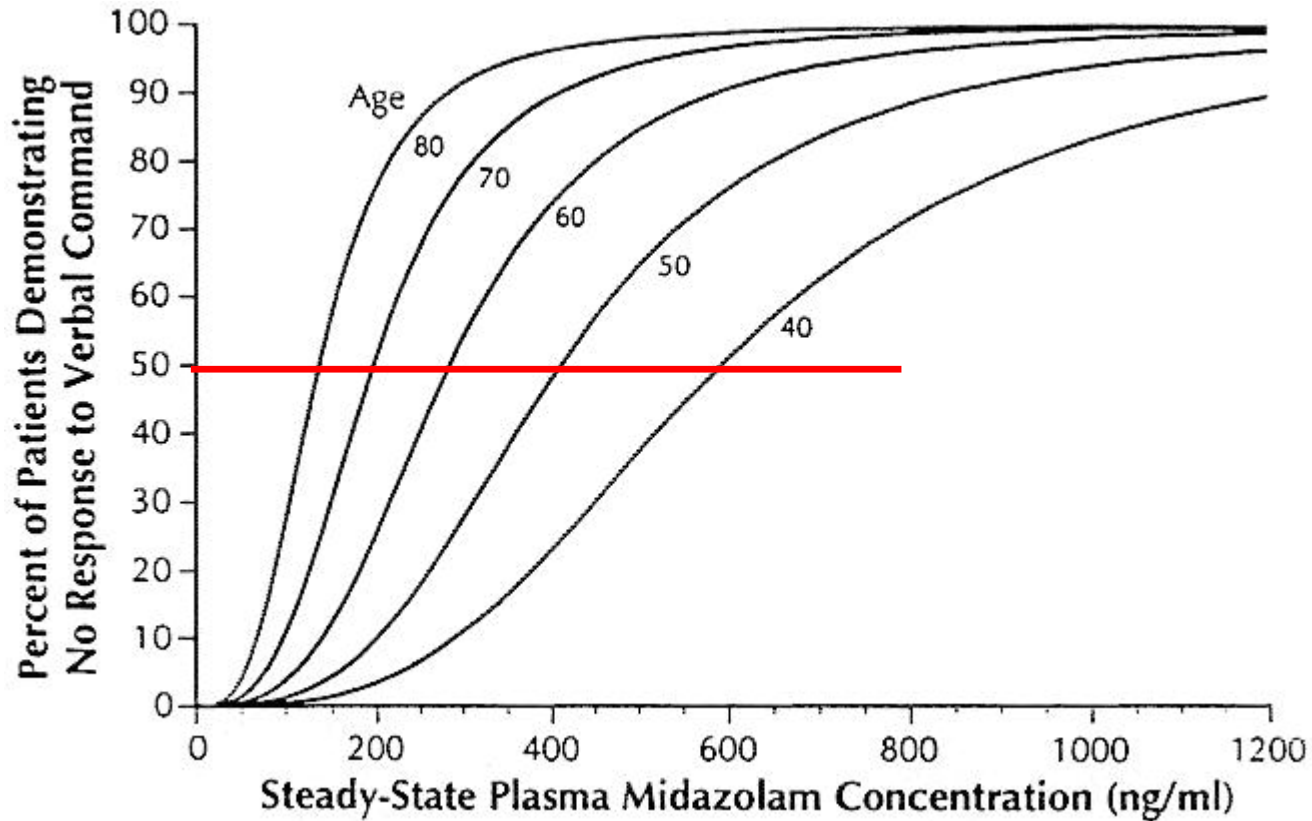
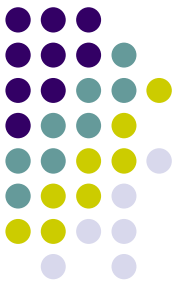
- tarve puolet pienempi vanhuksilla
- alkuboluksen vaikutus myöhemmin
- herääminen infuusion jälkeen vaihtelee vanhuksilla



Bentsodiatsepiinit

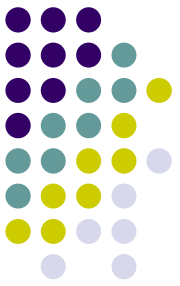
- vanhuksset erityisen herkkiä bentsodiatsepiinien vaikutuksille
- eliminoituvat lähinnä maksan kautta
 - heikentynyt maksan toiminta vanhuksilla
- vaikutusaika pitenee
- interaktiot (sienilääkkeet, epilepsialääkkeet)
- annos puolet verrattuna nuorempiin

Midatsolaami

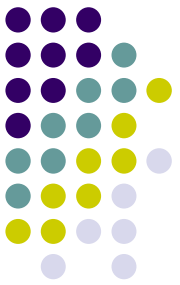


Jacobs et al. Anesthesia & Analgesia, 1995; 80: 143-148

Pitkittynyt herääminen vanhuksilla



- matalampi MAC_{awake} , korkeampi kipukynnys?
- alttius hypotermialle
- lääkkeitten vaikutus pidentynyt
- suhteellinen lääkkeiden yliannostus
- lääkkeiden yhteisvaikutukset



Tapaus

- 95-vuotias nainen
- kaulan alueen syöpäleikkaus
- 162 cm, 58 kg
- RR-tauti, pernisiöösianemia
- Coversyl 4 mg x ½, Cohemin depot 1/kk, Para-tabs tarv.

111112-

Tmp-päivä 0.5.07		Läh.yksikkö 355		Tmp-yks. 355		Anest.2 ANESTESIALOMAK	
Pituus 162 cm		Paino 58 kg		Yleistila (ASA) 1 2 3 4 5 6		Anest.yks. 0 Elekt 1 Parv	
Päädg.koodi 1 2 3 4 5 6		Sivutdg.koodi 1 2 3 4 5 6		Päätm.koodi PJD81		Sivutmp.koodi E1030	
Implantti		Pään.koodi WY808		Sivuan.koodi LX 800		Hoitoisuusluokitus	
Hoitoisuusluokitus		Normaali		Lyhki		Päiki	
Timp-sali 103		Timp-osastolle klo 1152		Timp-järi 2		Saliin klo 1153	
Intub		Kuffi		No. 6.0		Oro	
Naso		Larynx.maski		Trakeost		Lowflow < 1L	
Puoliavoin		Puolisuljettu		Leviäminen			

Elulara jingrae maugl. and. CO3,1
Päätös nimenä. 1.5.07.
Lähtöön 1.5.07. et

RE-DISSECTIO CALI MODIFICATA R. SIN.
Ei omia
Ei osil
Kok

Esilääkkeet
Kilo

Tmp-lääkäri
Avustajat
Timp-hoitaja
An-lääkäri
An-hoitaja
Avustava hoitaja
Opiskelijat

RR
187/81
Pulssi
75
Hb
S-Krea
K
B-Gluk
Na

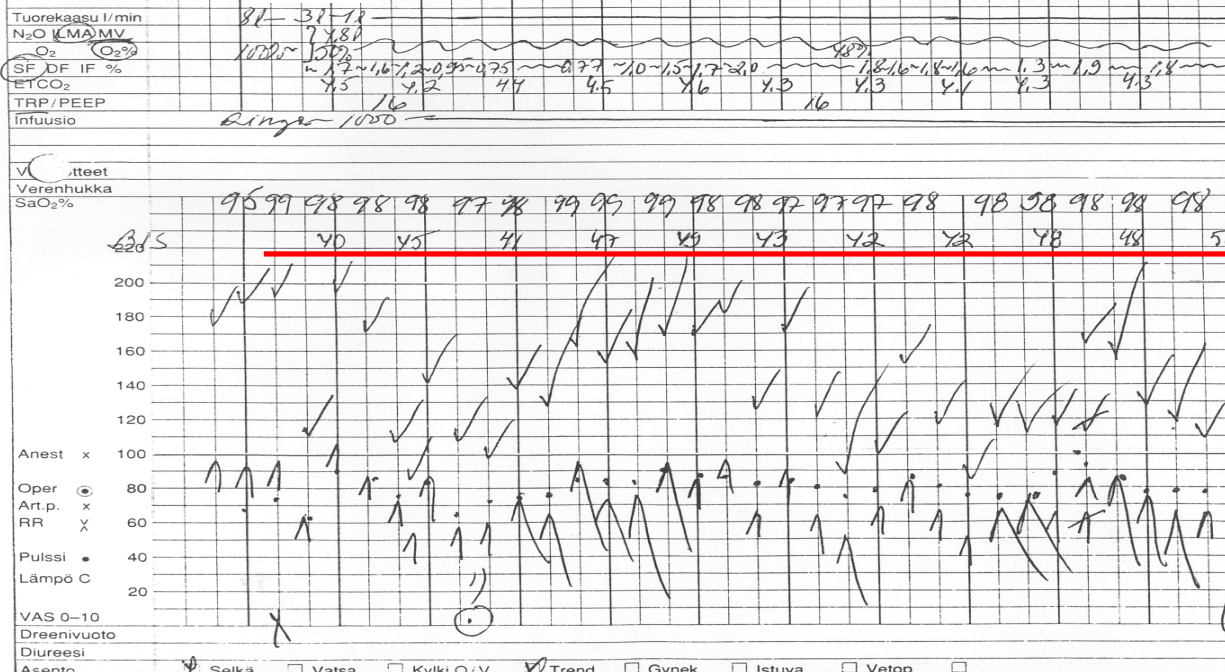
Veriryhmä
Verivaraus

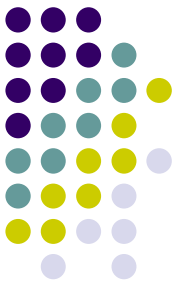
Laitteisto
EKG
ETCO2
Pulssioks (Sa O2%)
RR noninv
RR inv
CVP
Lämpöpatja/ peitto
Nesteenlämm
Neurostim
BIS

PREOP. KÄYNTI /
1. Aik.anestesia 2. Allergia
3. Muut sairaudet 4. Lääkitys
5. Tupakka 6. Irtain
1. YA + PPT
3. RR-TAUTI
PERNISOOSIANEMIA
4. COVERSYL 4 mg x 1/2
TARV. PARA-TABS
COHEMIN DEPOT 1 x KK

Fentanyl
Propofol
Esmeron
Midatsolam

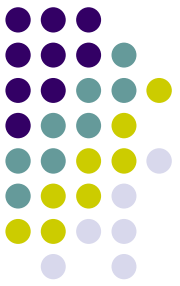
0.05 mg
30 mg
30 mg
2 mg





Yhteenveto

- yksilölliset erot vanhuksilla suuria
- nyrkkisääntö:
 - puolita i.v- anesteettien annos
 - puolita opioidiannos
 - annosteile inhalaatioanesteetit iänmukaisen MAC-arvon mukaan
 - lihasrelaksanttien kohdalla varaudu pitkittyneeseen relaksaatioon



Yhteenveto

- lääkkeiden vaikutus alkaa myöhemmin
 - kärsivällisyyttä, malta odottaa!
- suosi lyhytvaikutteisia anesteetteja
- monitoroi (tärkeitä vanhuksilla)
 - unen syvyys
 - relaksaatio
 - lämpötila

