

Yleisanestesiassa käytetyistä lääkeaineista

Teijo Saari, LT

Professori, ylilääkäri

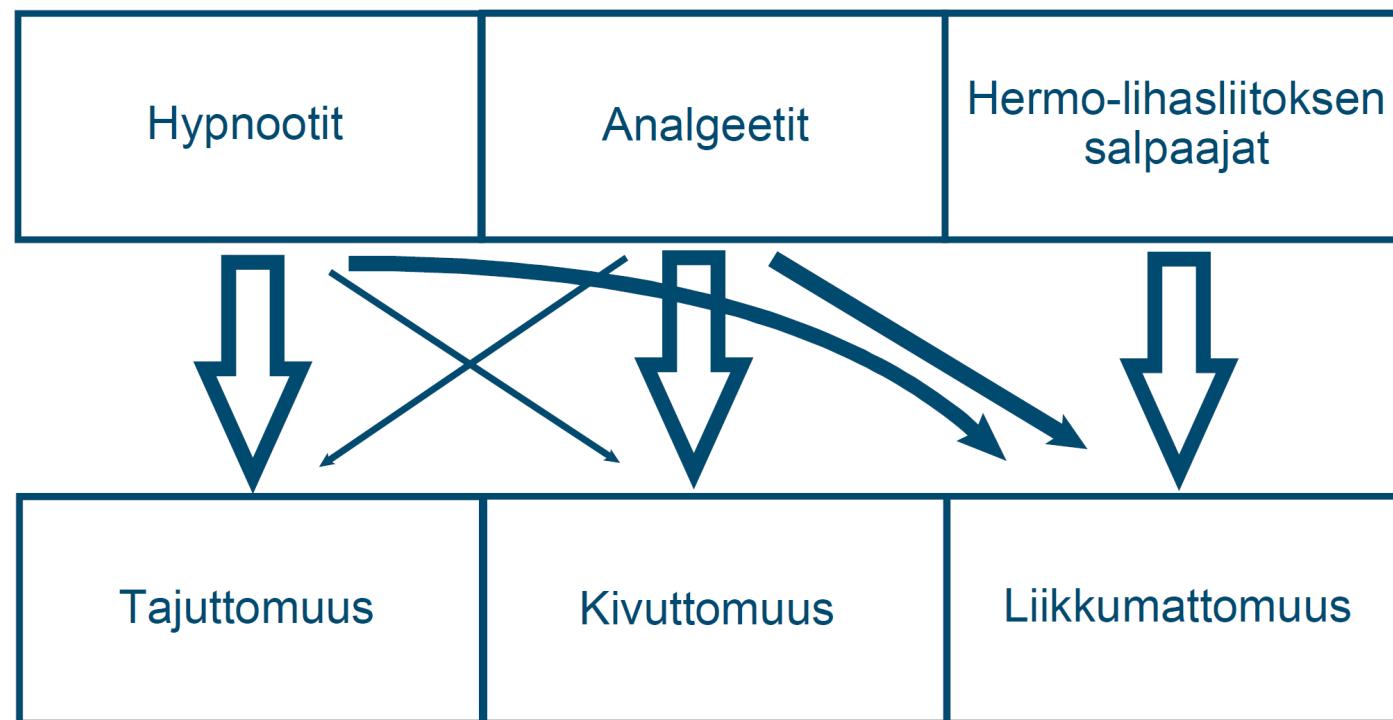
Anestesiologia ja tehohoito

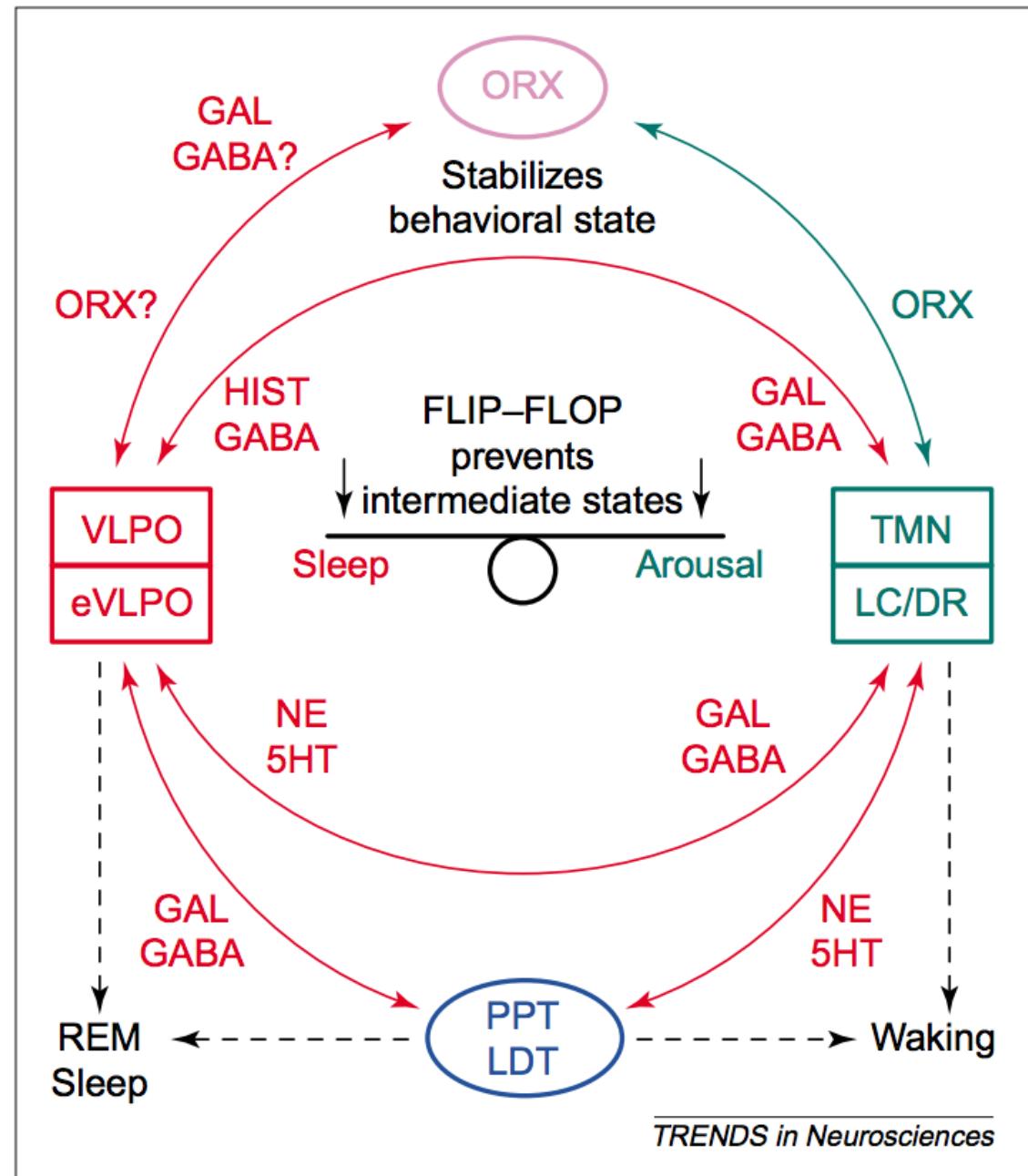
teisaa@utu.fi



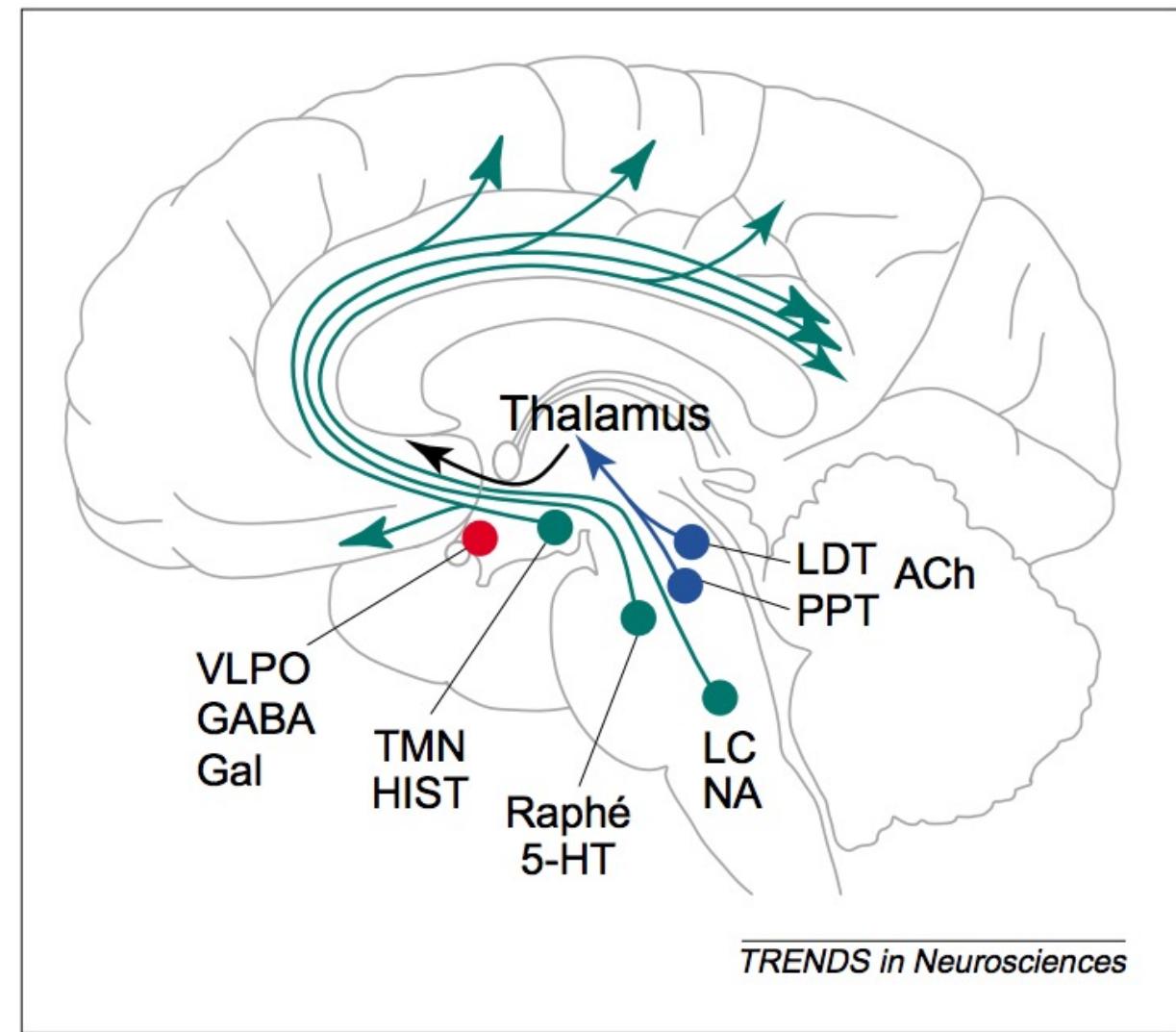
TURUN
YLIOPISTO

Yleisanestesian komponentit





VLPO, Ventrolateral Preoptic Nucleus, PPT/LDT, tegmental nuclei,
TMN Tuberomamillary Nucleus, LC Locus caeruleus, DR Dorsal Raphe Nuclei



Saper et al. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 24:726-31, 2001.

Yleisanestesian kulku

- Induktio
 - Analgeetti + hypnootti + lihasrelaksantti
 - Fentanyl 1-3 µg/kg + propofoli (1)-2-(3) mg/kg + rokroni 0.6 mg/kg
 - Intubaatio
- Ylläpito
 - Inhalaatioanesteetti/propofoli + analgeetti + (lihasrelaksantti)
 - O₂ /ilma + sevofluraani 0-4% + fentanyl + rokroni
- Herättäminen
 - Ylläpitoaineiden "keventäminen"
 - Lihasrelaksaation antagonointi
 - Hypnootin annostelun lopettaminen, 100% O₂, EtCO₂ ylös
 - Odotetaan, kunnes potilas alkaa hengittää, ekstubaatio



Inhalaatioanesteetit

Take home: jakautumisvakio, MAC-konsepti, farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (erit. synergia)!

Ylläpitovaihe: inhalaatioanesthesia

Edut

- Helppo mitata, annostella ja säätää
- Hyvä ennustettavuus
- Ei allergioita
- Vähäinen metabolismi -> toksisuus
- Eliminaatio riippuu vain ventilaatiosta
- Ei tarvetta vastalääkkeille
- Ei polyfarmasiaa
- Synergistiset interaktiot
- Hereilläolo erittäin harvinaista
- Vähäiset kustannukset
- Runsaasti tutkittu lääkemuoto

Haitat

- PONV jnkv yleisempää
- Haju ja maku
- Maligni hypertermia
- Saaste

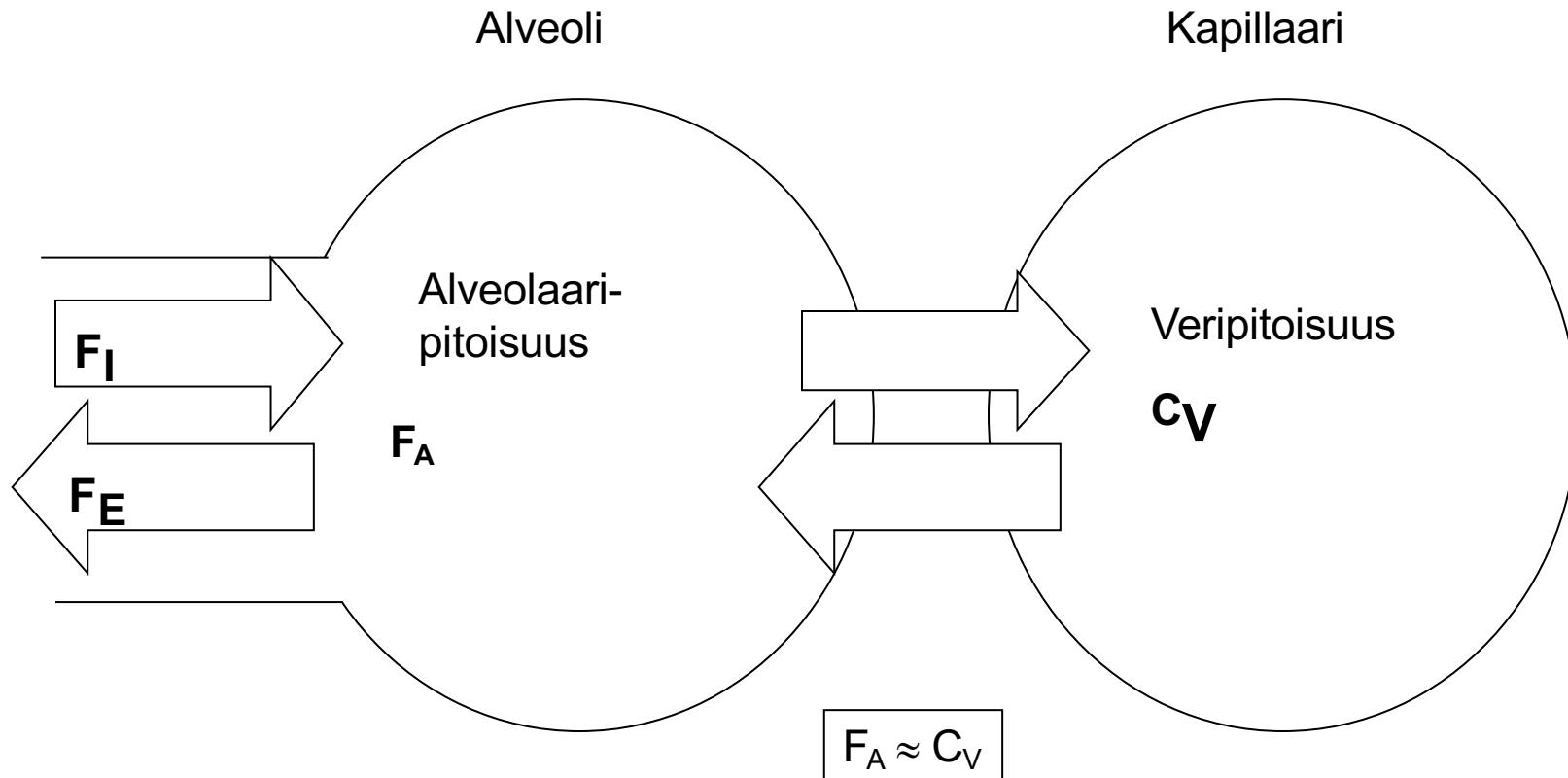


Inhalaatioanesteettien ominaisuuksia

Anesteetti	Jakautumisvakiot (37 °C)					MAC 100% O ₂ :n kanssa (%)
	Veri-kaasu	Aivo-veri	Maksa-veri	Lihas-veri	Rasva-veri	
Desfluraani	0,45	1,3	1,4	2,0	27	6,0
N ₂ O	0,47	1,1	0,8	1,2	2,3	110
Sevofluraani	0,65	1,7	1,8	3,1	48	2,1
Isofluraani	1,4	1,6	1,8	2,9	45	1,15
Enfluraani	1,8	1,4	2,1	1,7	36	1,68
Halotaani	2,5	1,9	2,1	3,4	51	0,75
Dietyylieetteri	12	2,0	1,9	1,3	5	1,92
Metoksifluraani	15	1,4	2,0	1,6	38	0,16



Inhalaatioanesteetit



1. Jakautumisvakio?

Kahdessa eri faasissa (esim. veri ja alveolikaasu) olevien annosmäärien suhde tasapainotilassa. Kummankin faasin volyymi sama, lämpötila vakio

Kuvaan aineen suhteellista liukoisuutta kahteen sekoittumattomaan faasiin, vakio vertaa kaasun määrää faasissa 1, kun osa siitä on liuennut faasiin 2

- Anestesiakaasujen V/K-vakio kuvailee siis inhalaatioanesteetin määrää veressä ja alveoli-ilmassa samassa tilavuudessa, paineessa ja kun lämpötila on 37C.
- Muistisääntö: V/K-vakio heijastaa kaasun liukoisuutta – korkea V/K-vakio = liukenee hyvin
- **MUTTA: Anestesiakaasu on sitä nopeampi, mitä pienempi V/K-vakio on**
 - Inhalaatiokaasun osapaine veressä kuvailee anestesiakaasun nopeutta.
- Inhalaatiokaasun osapaine = kokonaispaine % per tilavuus
- Hyvin liukenevalla anestesiakaasulla on matala osapaine ja siksi hidas vaikutuksen alku ja loppu
- Matalan liukoisuuden anestesiakaasulla on hyvin korkea osapaine ja siksi nopea vaikutuksen alku ja loppu

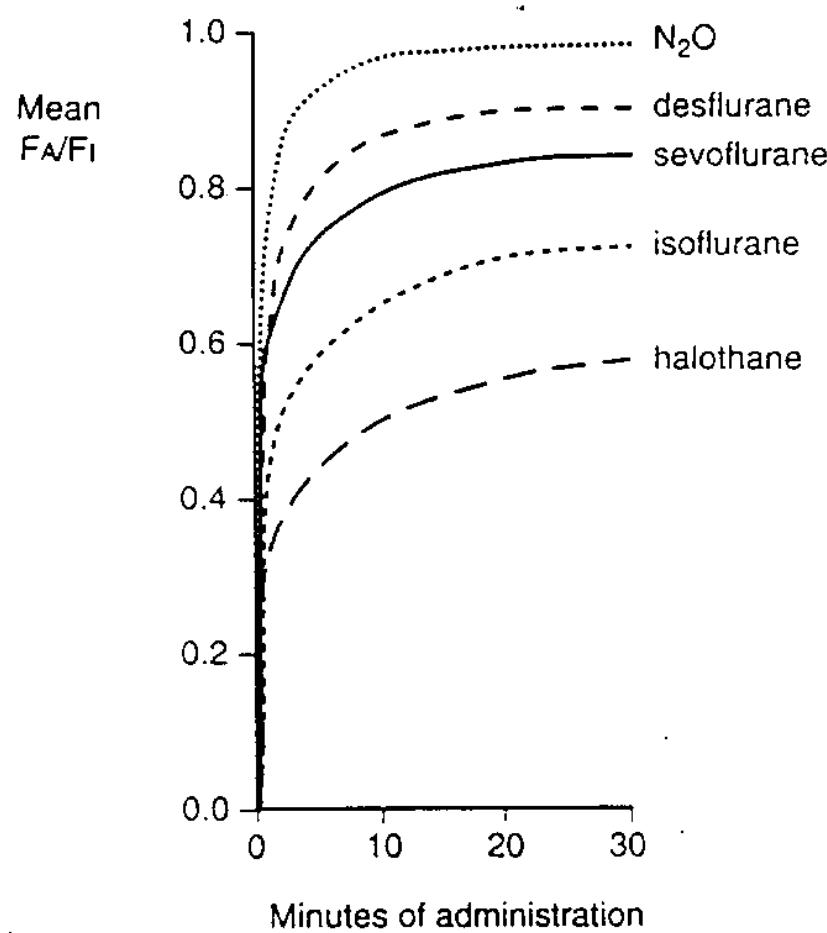
Inhalaatioanesteettien ominaisuuksia

Anesteetti	Jakautumisvakiot (37 °C)					MAC 100% O ₂ :n kanssa (%)
	Veri-kaasu	Aivo-veri	Maksa-veri	Lihas-veri	Rasva-veri	
Desfluraani	0,45	1,3	1,4	2,0	27	6,0
N ₂ O	0,47	1,1	0,8	1,2	2,3	110
Sevofluraani	0,65	1,7	1,8	3,1	48	2,1
Isofluraani	1,4	1,6	1,8	2,9	45	1,15
Enfluraani	1,8	1,4	2,1	1,7	36	1,68
Halotaani	2,5	1,9	2,1	3,4	51	0,75
Dietyylieetteri	12	2,0	1,9	1,3	5	1,92
Metoksifluraani	15	1,4	2,0	1,6	38	0,16

-> Mitä pienempi jakautumisvakio, sitä nopeampi vaiketus



Alveolaarinen pitoisuus (Fa) vs. sisäänhengityspitoisuus (Fi)



Vaikutus \approx pitoisuus aivoissa \approx veripitoisuus

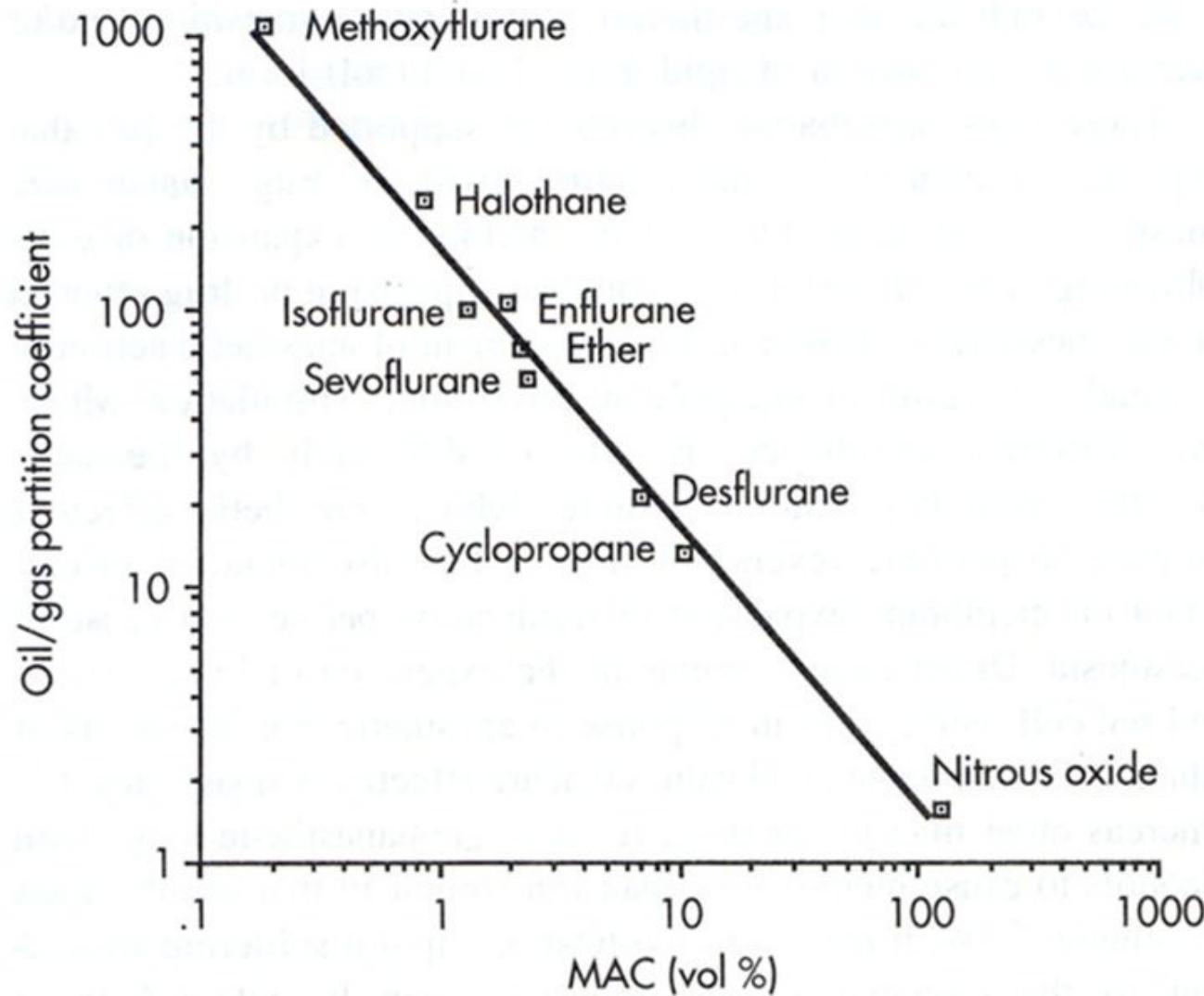
Veri/kaasujakautuvuus

- pieni \rightarrow veripitoisuus \uparrow nopeasti
- suuri \rightarrow veripitoisuus \uparrow hitaasti



Öljy-kaasuvakio

- Indeksi anestesiakaasun potenssille
- Näitä laskettiin, koska anestesiakaasujen vaikutuksen ajateltiin perustuvan rasvaliukoisuuteen (Meyer-Overtonin lipiditeoria)



Merkitys

- Kun anesteetin alveolaariosapaine pidetään vakiona, anesteetin alveolaarinen ja vereen liuennut osapaine tasoittuvat – sitä nopeammin mitä pienempi veri:kaasu liuketenemisvakio on
- Verestä anesteetti kulkeutuu vaikutuskohtaansa keskushermostoon – taas sitä nopeammin, mitä pienempi aivo:veri liuketenemisvakio on.

2. MAC-konsepti

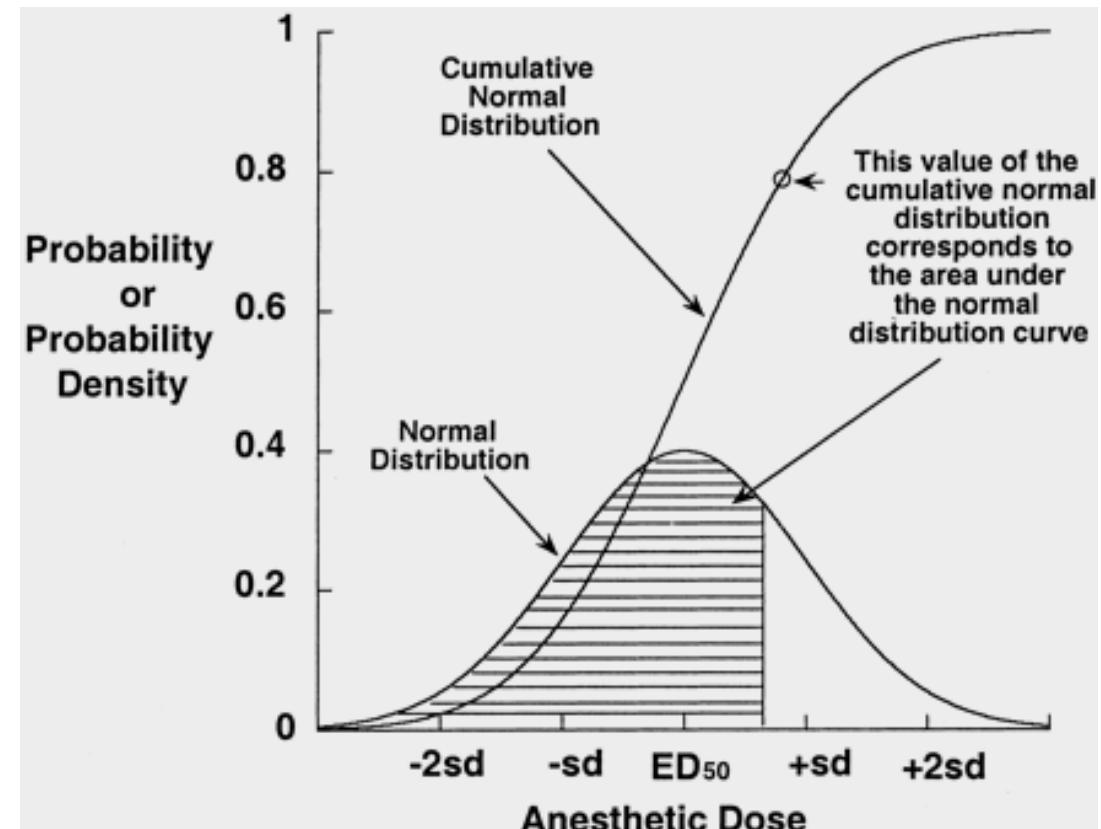
- Minimal alveolar concentration
 - 50 % ei reagoi kipuärskytykseen (ihoviihtoon)
 - 1,3 MAC → yli 95 % ei reagoi
 - muut anestesia-aineet ↓ voimakkaasti
 - typpioksiduuli N₂O
 - opioidit
 - sedatiivat

	Halotaani	Isofluraani	Desfluraani	Sevofluraani
100 % O ₂	0,7	1,7	6,0	2,1
70 % N ₂ O + 30 % O ₂	0,3	0,6	1,7-3,7	0,7

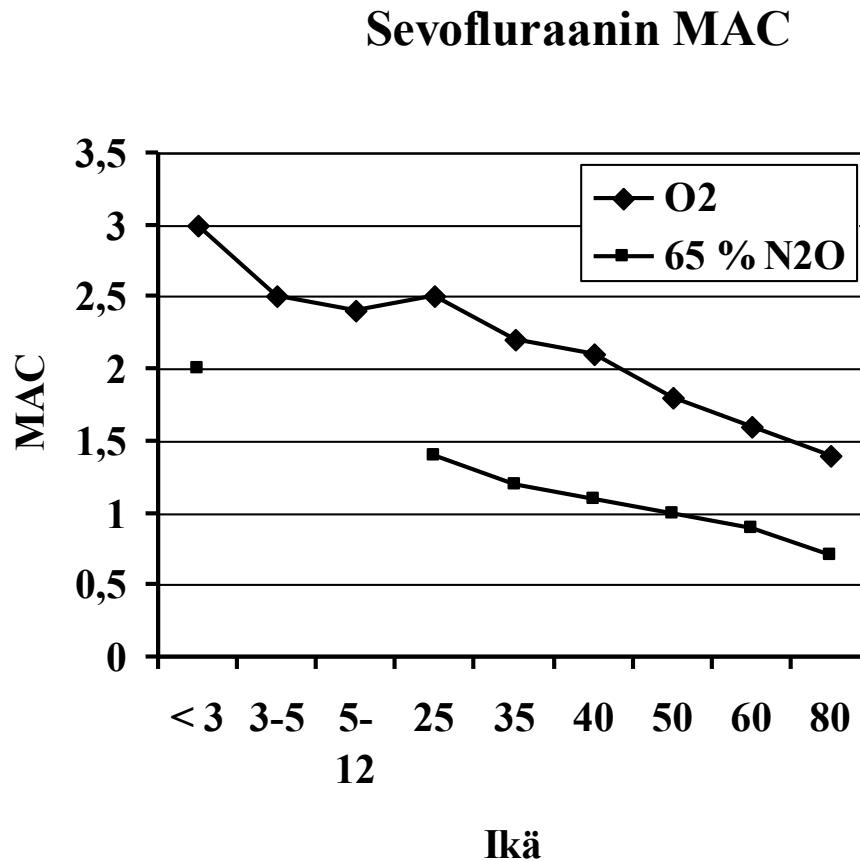
Vrt. öljy-kaasuvakio, joka on käänneinen MAC:lle

MAC ja Anestesian riittävyyden arviointi

- MAC on populaatioluokitus eikä siis sellaisenaan soveltu anestesian riittävyyden arvioimiseen
- Tietoa yksittäisen anesteetin MAC-arvosta voi tietenkijn hyödyntää päätelyssä anestesian riittävyydestä
- Jos anestesiaytöaseman MAC-laskurilla mitattuna anestesiakaasu(je)n pitoisuus vastaa 1 MAC:ia, anestesian hypnottinen komponentti riittää useimille potilaille



Ikä ja MAC



- Ikä - voimakas vaikutus
- Muita tekijöitä, jotka ↓ MAC
 - hypoksia
 - anemia
 - hypotermia
- Tekijöitä, jotka ↑ MAC
 - kuume
 - runsas alkoholin käyttö

Tärkeimmät inhalaatioanesteetit

- Sevofluraani
 - Veri/kaasu-jakaantumisvakio pieni -> nopea induktio ja herääminen
 - Ei ärsytä hengitysteitä -> soveltuu maski-induktioon
- Desfluraani
 - Veri/kaasu-jakaantumisvakio pieni
 - Ärsyttää hengitysteitä
- Isofluraani
 - V/K-jakaantumisvakio 2-3 x edellisiin verrattuna -> hidas
 - Pistävän hajuinen



Anesteetin antomenetelmät

- Anesteettihaihduttaja
 - höyrystymislämpö 22-60 °C
 - mekaaniset tai sähköiset
- Minuuttiventilaatio MV
 - 0,1 l/kg/min
- Tuorekaasuvirtaus
 - Tuorekaasuvirtaus < MV
 - >takaisinhengittävä järjestelmä
 - I. kiertojärjestelmä



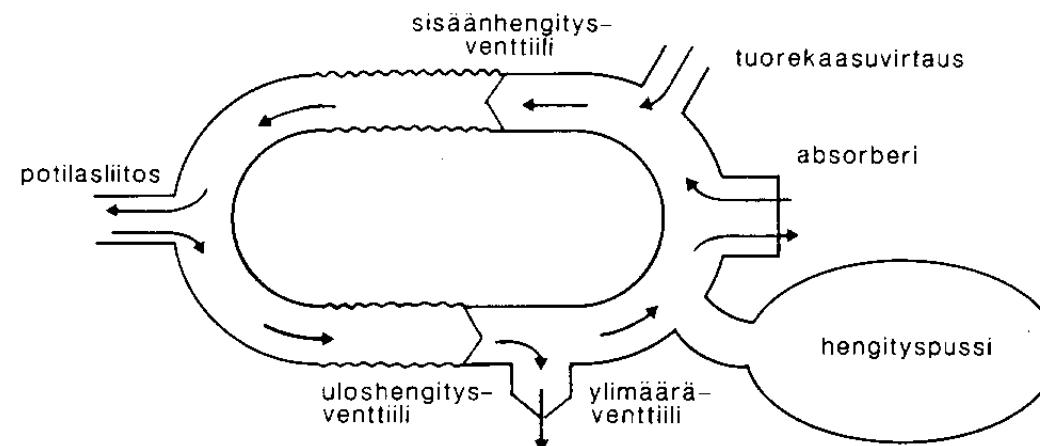
Takaisinhengittävä järjestelmä

Kiertojärjestelmä

- osa uloshengityskaasusta uudelleen sisäänhengitykseen
- edellyttää CO₂-poiston
- NaOH- tai KOH-”absorberi” poistaa hiilidioksidin
- CO₂-tuotto 250 ml/min

Tuorekaasuvirtaus

- 1,0-3,0 l/min - matalavirtaus
- 0,5-1,0 l/min - minimivirtaus



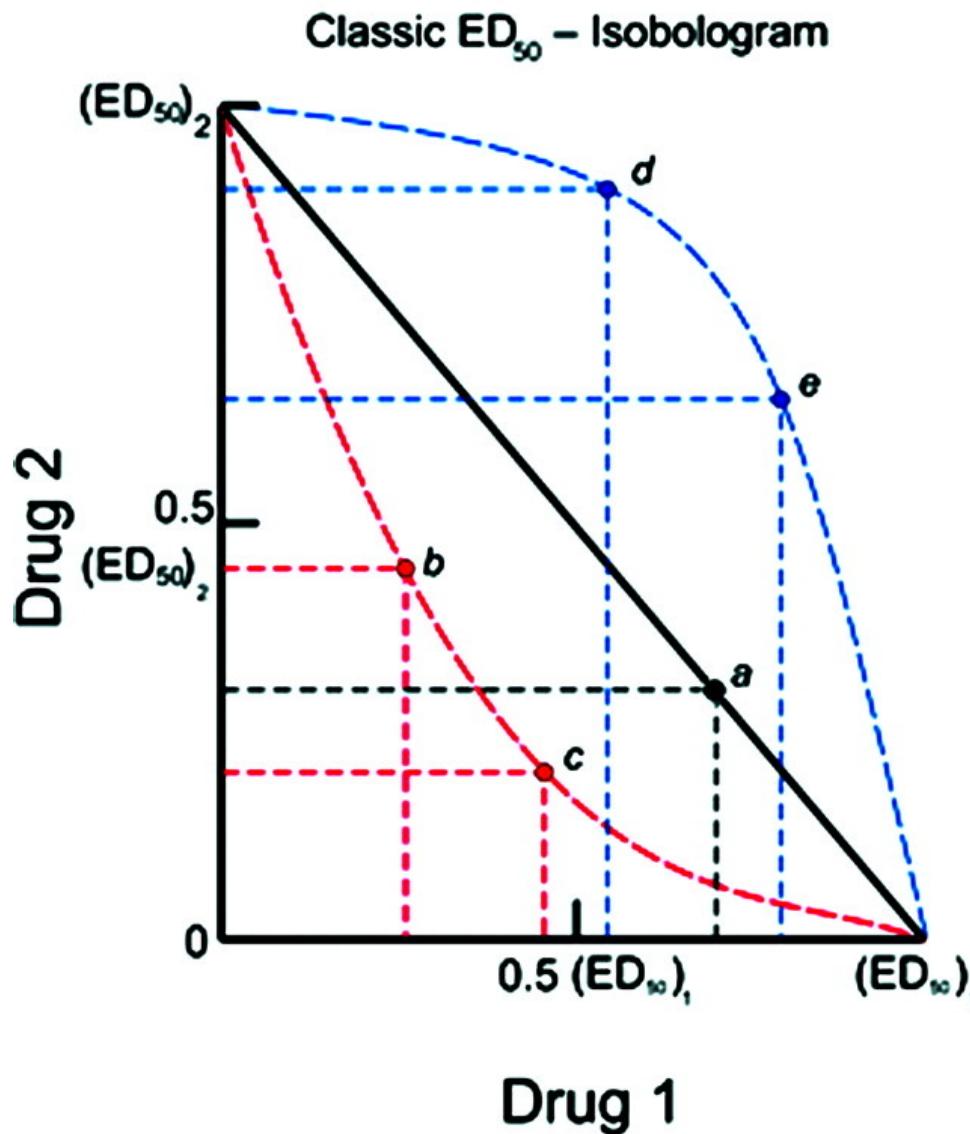
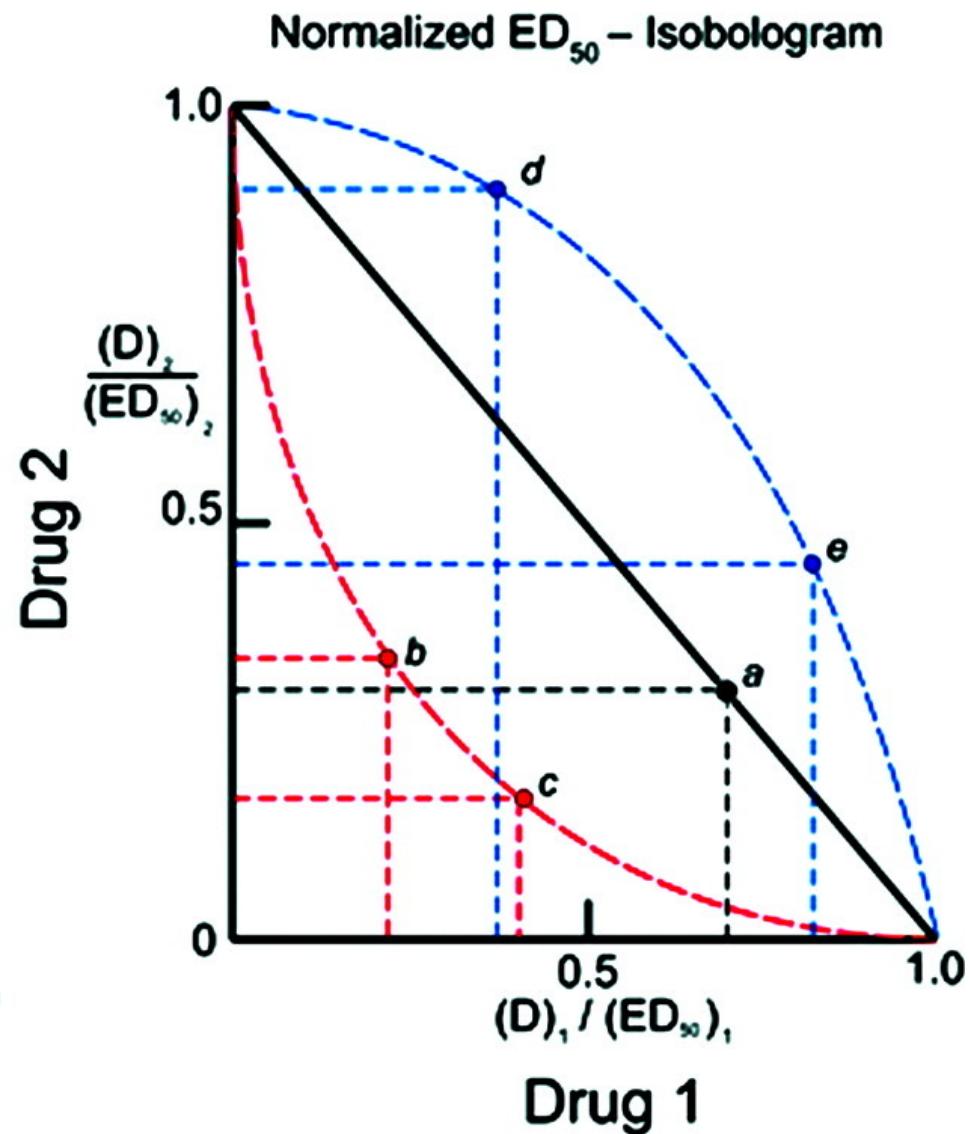
Laskimoanesteetit

Laskimoanestesiassa käytetyt lääkeaineet

- Aidot hypnootit: Tiopentaali, metoheksitaali, propofoli, etomidiaatti
- α_2 -agonistit: dexmedetomiini
- Bentsodiatsepiinit: midatsolaami, diatsepaami, loratsepaami
- S-ketamiini

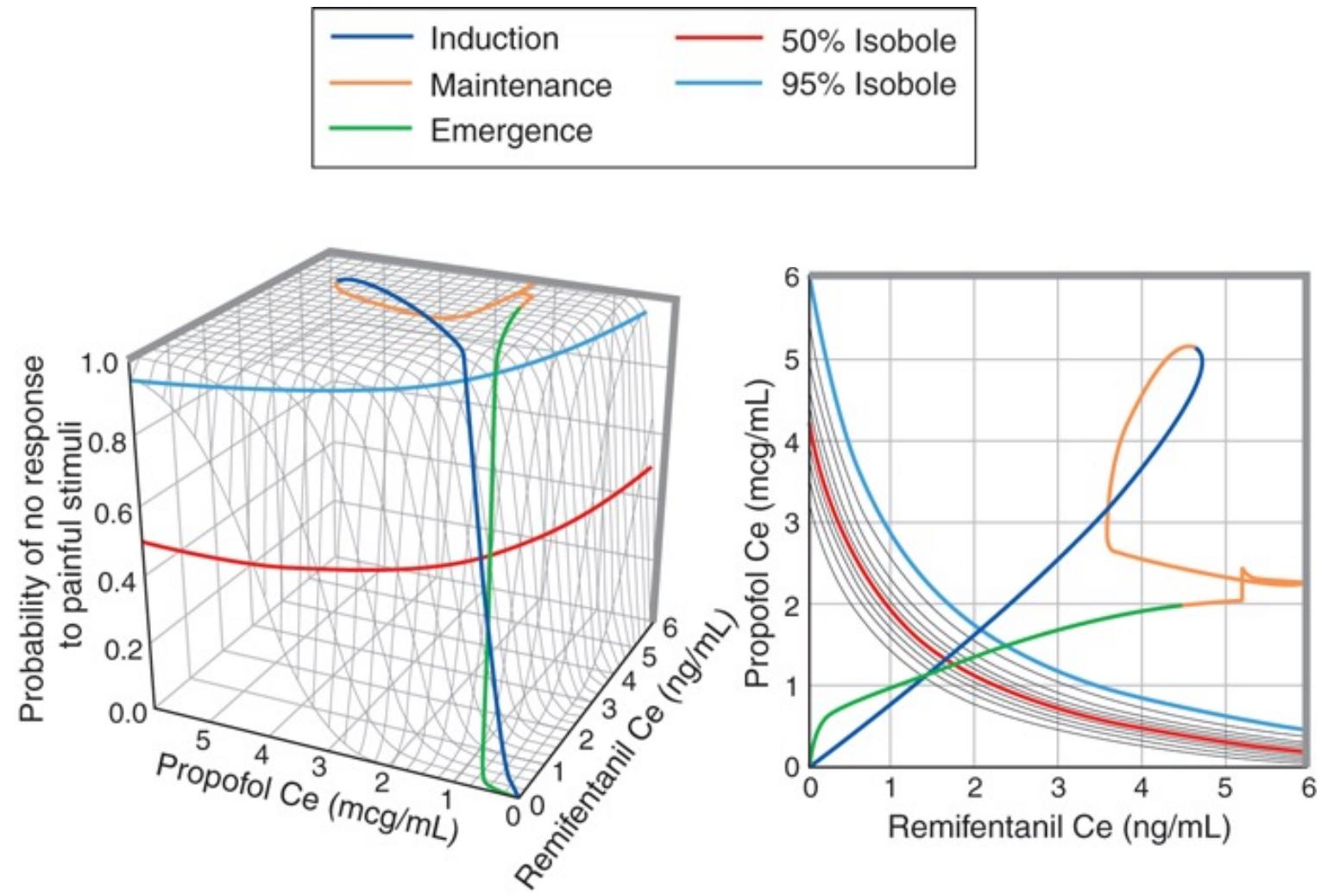
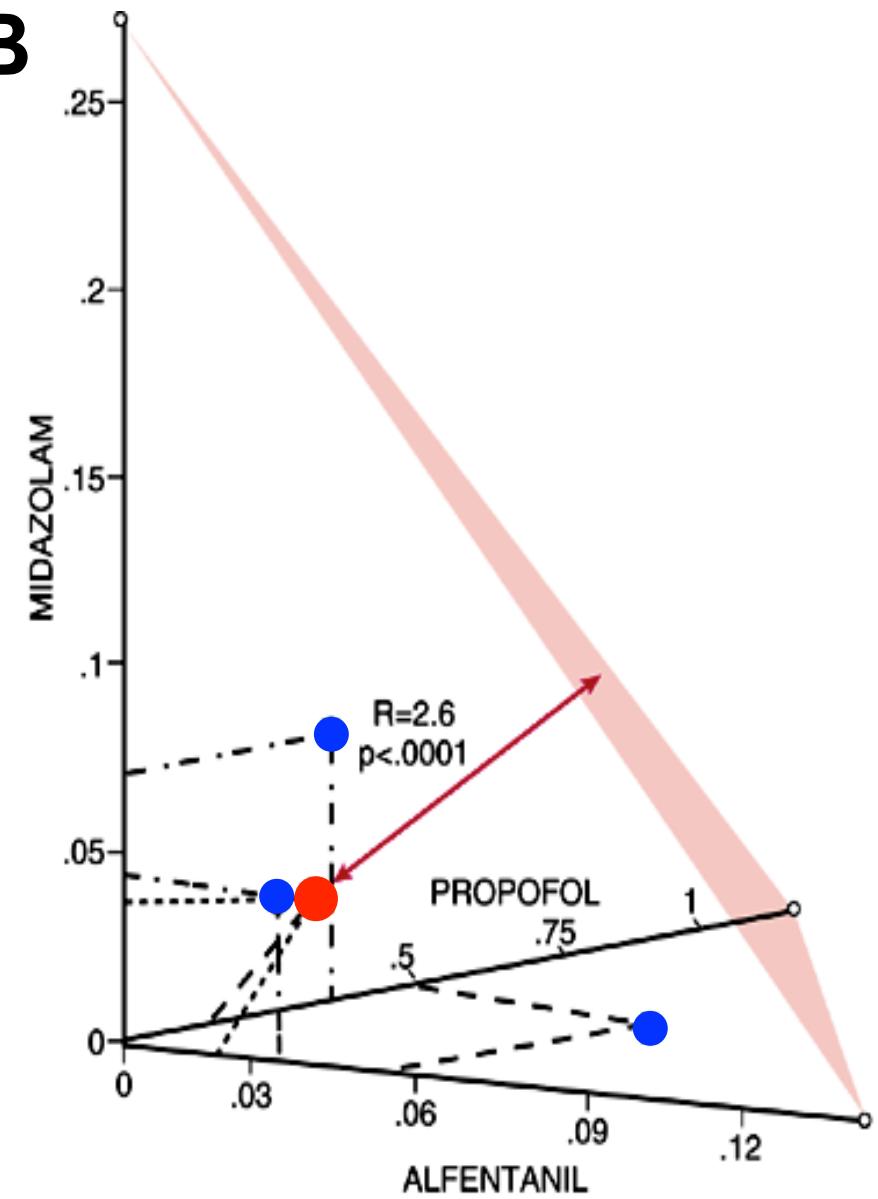
- + Opioidit: fentanyl, alfentaniili, sufentaniili, remifentaniili

Miksi näin paljon lääkkeitä?

a**b**

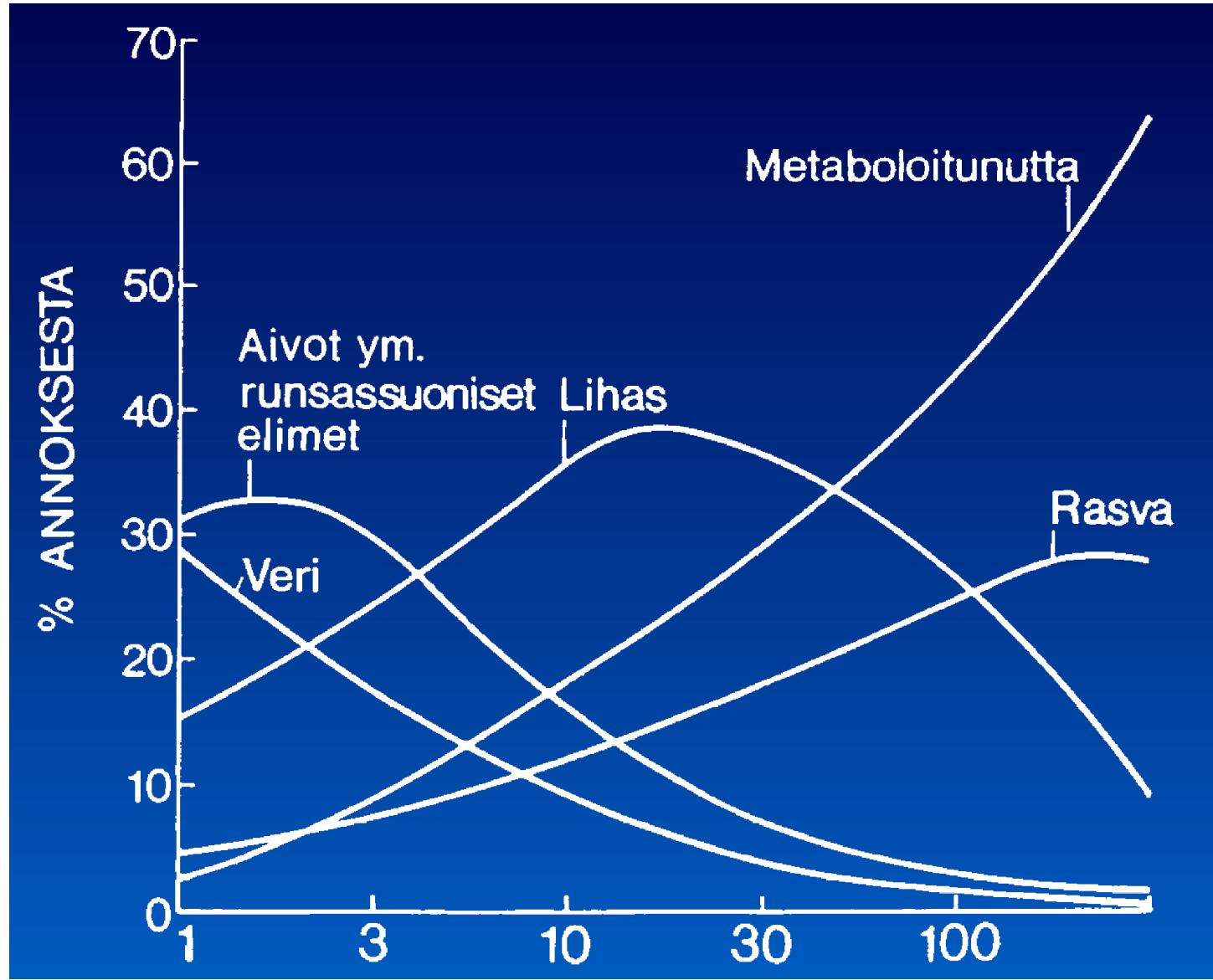
$$CI = \frac{D_1}{(D_x)_1} + \frac{D_2}{(D_x)_2}$$

- $CI < 1$ **Synergism**
- $CI = 1$ **Additive Effect**
- $CI > 1$ **Antagonism**

A**B**

Propofoli

- Kinetiikka: $T_{1/2} \sim 4$ h -> vaikutuksen loppuminen perustuu lähinnä uudelleenjakautumiseen
- Dynamiikka: erittäin nopea vaikutus (1-2 min) ja toipuminen (5-10 min); nopeahko toipuminen myös infuusion jälkeen
- Verenpaineen lasku ja hengityslama
- Laskimoärsytys, allergia, rasvan haitat
- Tällä hetkellä Suomen eniten käytetty hypnootti
- Annos (1)-2-(3) mg/kg



Miten annostella?

- Empiirinen tapa: Anna annos, tarkkaile vaikutusta ja annostelevaraisuutta tarpeen vaatiessa lisää
- Uusi tapa: Malleihin perustuva (Model-based) annostelu (TCI)

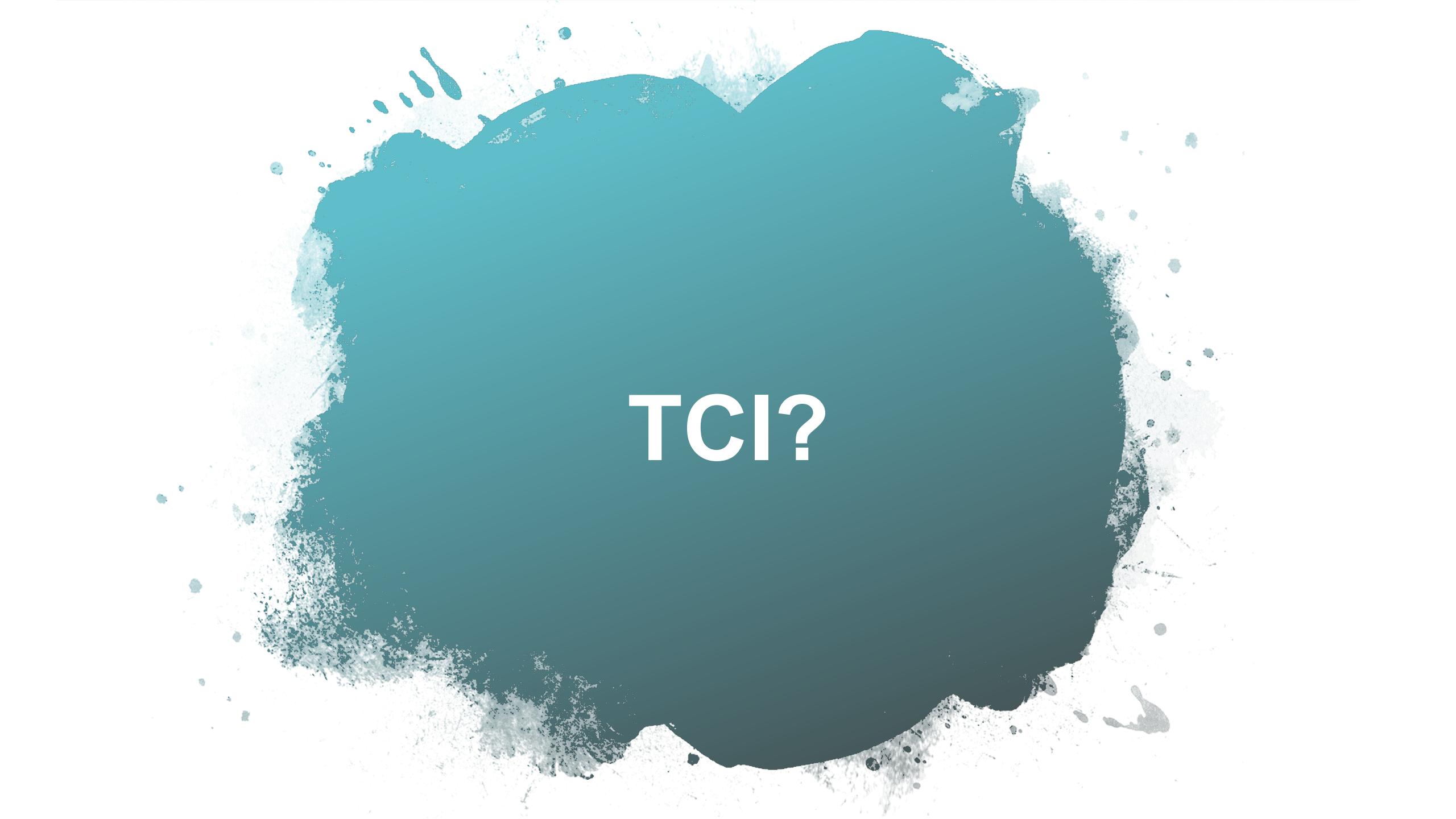
■ REVIEW ARTICLE

CME The History of Target-Controlled Infusion

Michel M. R. F. Struys, MD, PhD, FRCA (Hon),*† Tom De Smet, PhD,‡
John (Iain) B. Glen, BVMS, PhD, FRCA,§ Hugo E. M. Vereecke, MD, PhD,*
Anthony R. Absalom, MBChB, FRCA, MD,* and Thomas W. Schnider, Prof Dr Med||

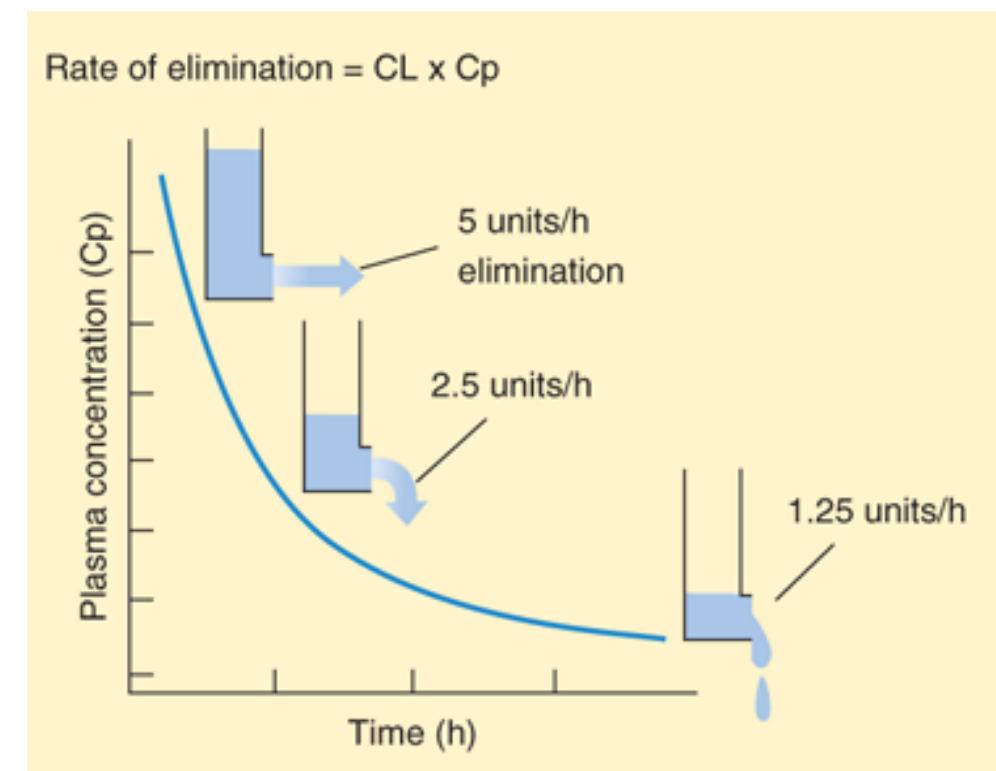
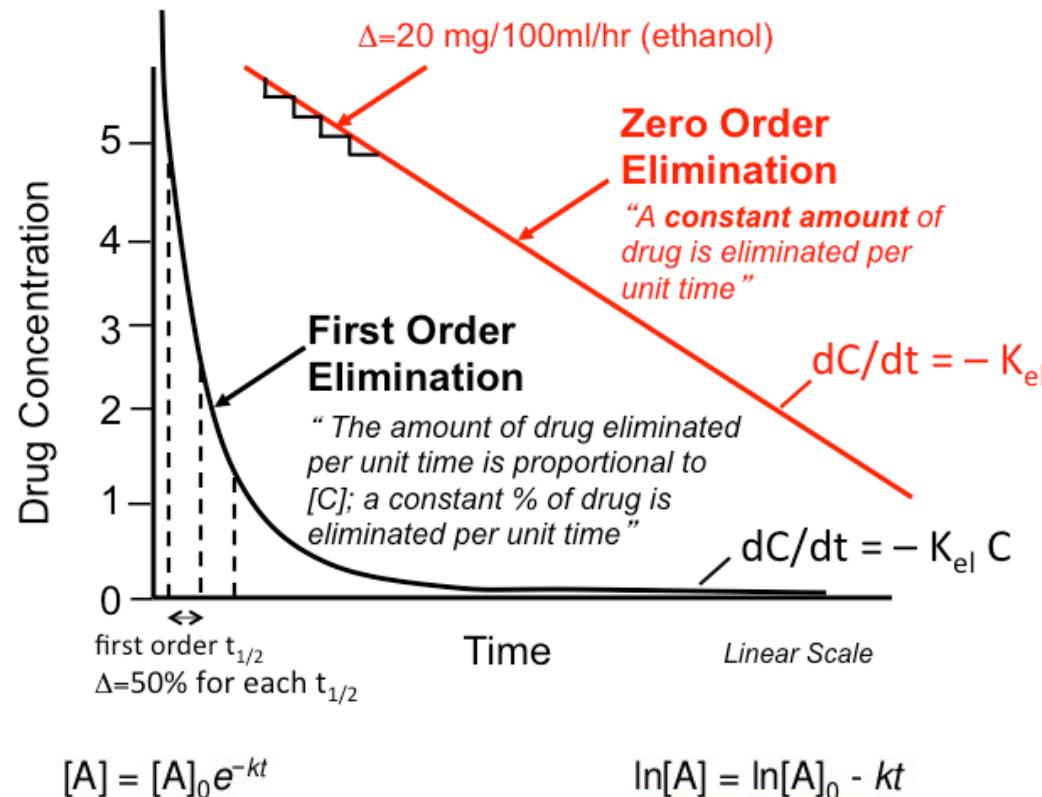
Target-controlled infusion (TCI) is a technique of infusing IV drugs to achieve a user-defined predicted ("target") drug concentration in a specific body compartment or tissue of interest. In this review, we describe the pharmacokinetic principles of TCI, the development of TCI systems, and technical and regulatory issues addressed in prototype development. We also describe the launch of the current clinically available systems. (Anesth Analg 2016;122:56–69)

Anesth&Analg 122:56, 2016



TCI?

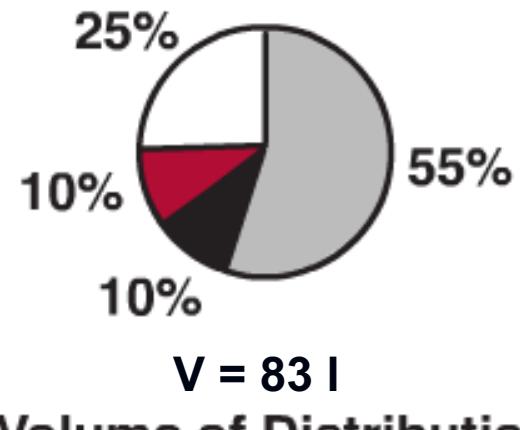
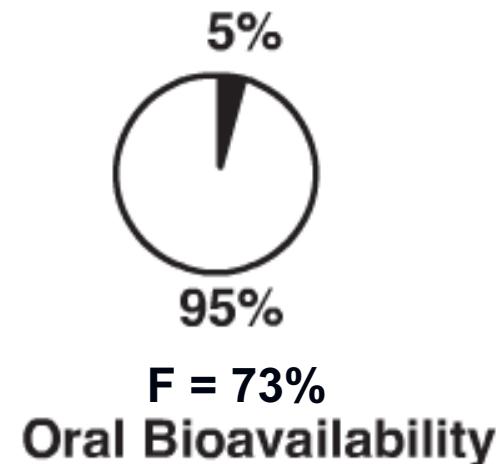
Puhdistuma (Clearance, CL)



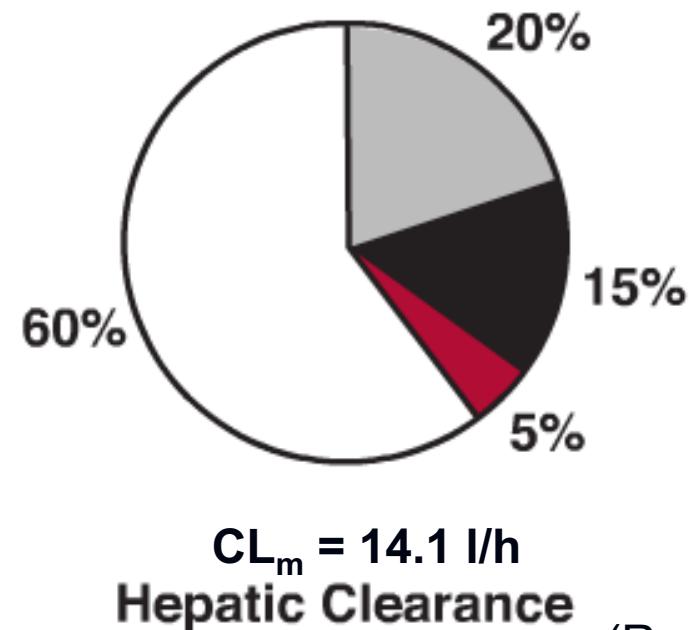
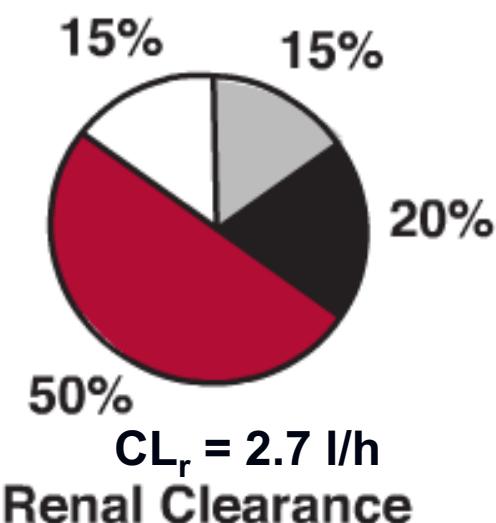
Jakautumistilavuus (Volume of distribution, V)

- Näennäinen tilavuus, johon lääkeaineen ajatellaan jakautuvan tasaisesti.
- $V = \text{elimiston lääkeainemäärä (annos)} / \text{lääkeaineen pitoisuus plasmassa}$
- Heti annoksen jälkeen V on eri (V_z) kuin vakaassa tilassa (steady state, V_{ss})
- Kuinka suuri annos tarvitaan, jotta elimistössä saavutetaan haluttu lääkeaineen plasmapitoisuus?
- Mille tasolle pitoisuudet nousevat yhden annoksen jälkeen?

Pharmacokinetic variability



Unexplained



Body weight

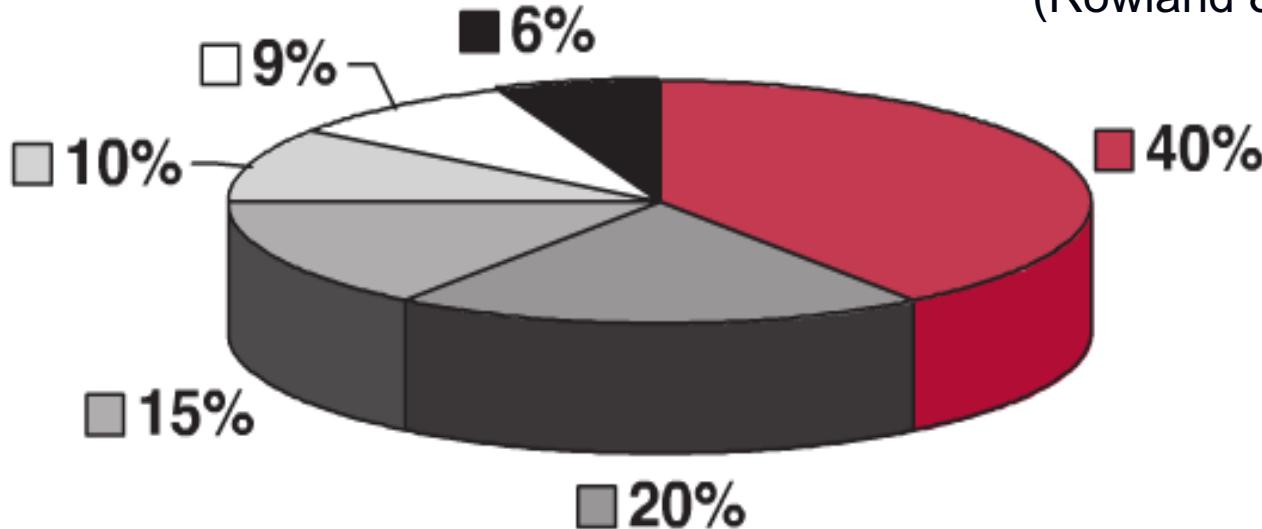
Age

Renal function
TURUN
YLIOPISTO

(Rowland & Tozer 2011)

Pharmacodynamic variability

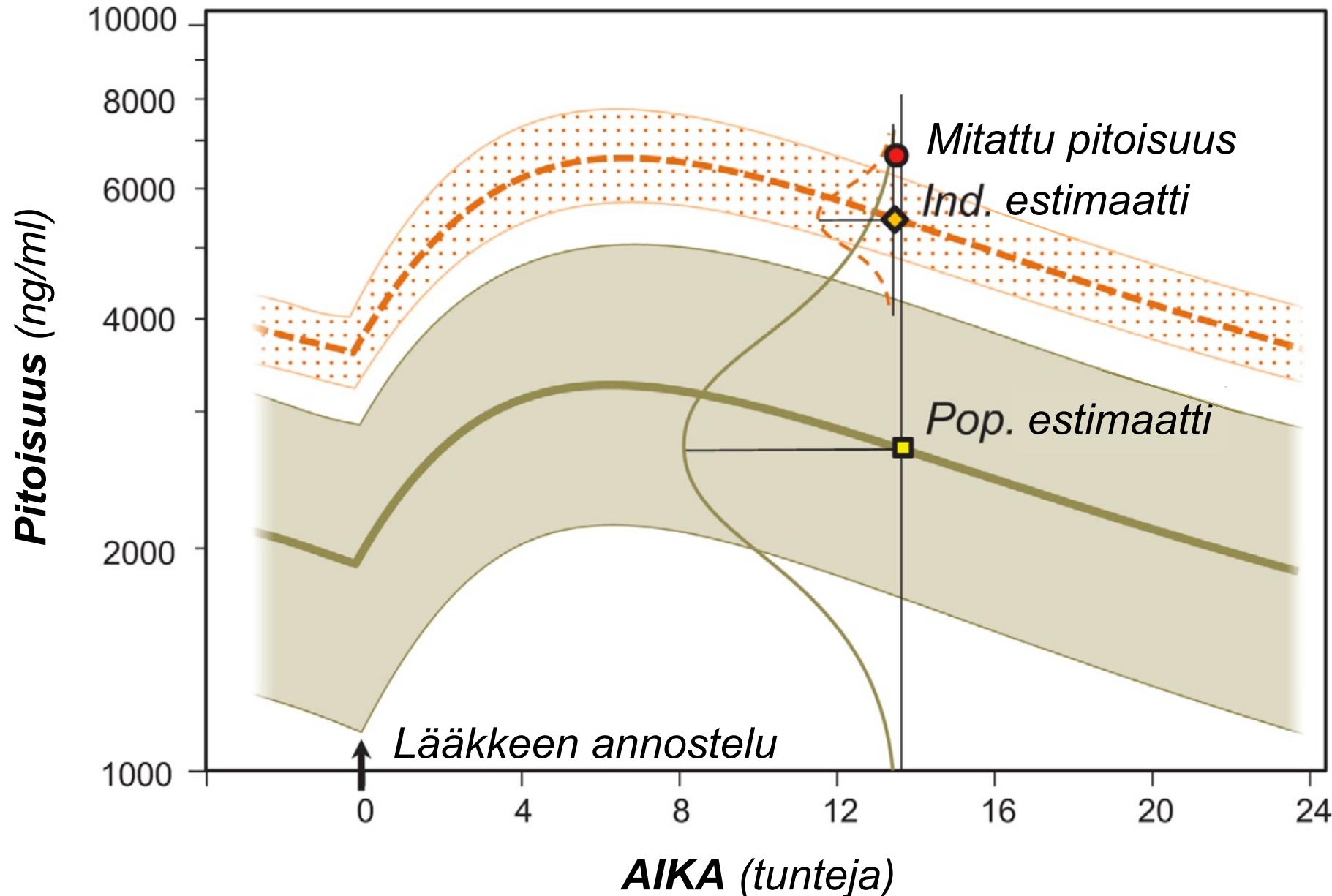
(Rowland & Tozer 2011)



- Gene(s) encoding for receptor and/or endogenous system affected by drug** ■ 40%
- Other genes affecting response to drug** ■ 20%
- Age** ■ 15%
- Concurrent drugs and diseases** ■ 10%
- Environmental factors** ■ 9%
- Error in response measurement and unknown causes** ■ 6%

Kohti TCI:tä

- Annostelun jälkeen lääke jakautuu elimistön keskeisiin osiin, sitten perferiaan
- Vakaan tilan saavuttaminen vie aikaa
- Oletetaan aluksi jakautumistilavuudeksi V_c ja halutuksi plasmapitoisuudeksi C_p
 - Latausannos = $C_p \cdot V_c$
- Samalla lailla voidaan laskea pitoisuuden nostamiseksi tarvittava bolusannos:
 - Bolus = $(C_{\text{uusi}} - C_{\text{nykyinen}}) \cdot V_c$
- Infuusionopeus vakaassa tilassa riippuu puhdistumasta:
 - Infuusionopeus = $C_p \cdot Cl$



Miten TCI-pumppu tämän tekee?

► Kruger Thiemer, 1968:

- “A target controlled infusion is an infusion controlled in such manner as to attempt to achieve a user defined drug concentration in a body compartment of interest or tissue of interest.”

A General Method for Calculating the Dosage Scheme in Linear Pharmacokinetics

H. Schwilden

Institute for Anaesthesiology, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn, Bonn, Federal Republic of Germany

Summary. The problem of correctly administering drugs is considered with respect to pharmacokinetics. A general method for calculating the dosage scheme for any linear model is presented, if the desired blood level or amount of drug in any other compartment is given.

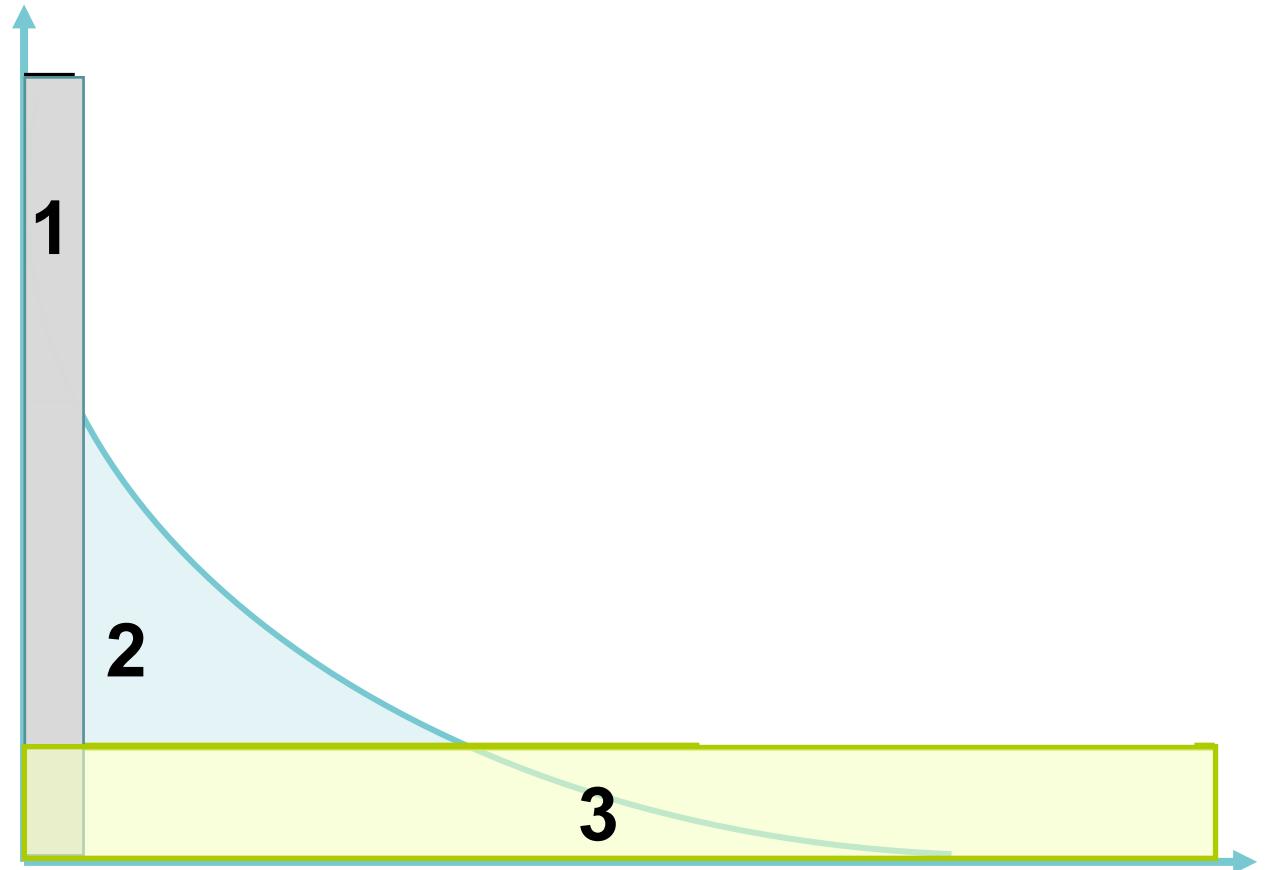
Key words: linear system theory; linear pharmacokinetics, dosage regimen calculations, theoretical analysis

BET-periaate

1 – Alkubolus

2 – Jakautumista
korvaava infuusio

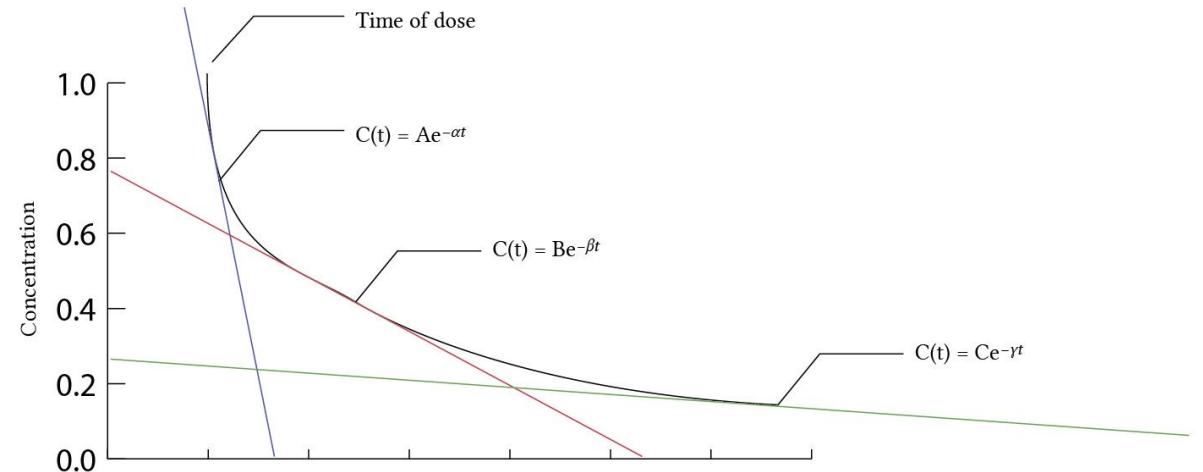
3 – Eliminaatiota
korvaava bolus



BET-periaate

- Bolus – Eliminaatio – Jakautuminen (Transfer)
- Annostelu koostuu:
 - Boluksesta, jolla täytetään keskeinen (veri)tilavuus
 - Jatkuva infusio eliminaatiossa poistuneen lääkkeen korvaamiseksi
 - Jatkuva infusio kompensoimaan jakautuminen periferisiin kudoksiin





$$c(t') = V_1 C p_D \left\{ \sum_{i=1}^n A_i e^{-\lambda_i t'} \left[e^{-\lambda_i T} + \frac{k_{10}}{\lambda_i} (1 - e^{-\lambda_i T}) + \sum_{j=2}^n \frac{k_{1j}}{k_{j1} - \lambda_i} (e^{-\lambda_i T} - e^{-k_{j1} T}) \right] \right\}$$

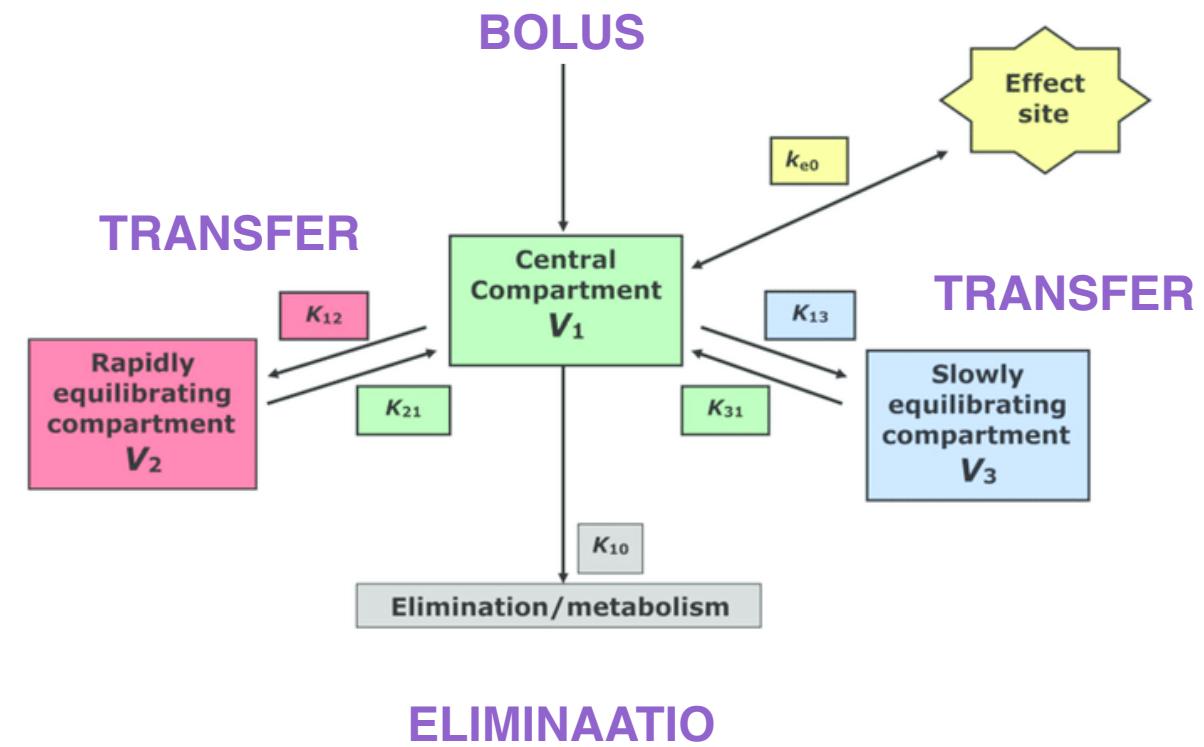
Bolus keskeisen tilan (~veritilavuus) täyttämiseksi

Eliminaatio keskeisestä tilasta

Transfer I. jakautuminen elimistön muihin tiloihin (vakaassa tilasssa tasapainossa)

Lisää jakautumisesta: Effect-site

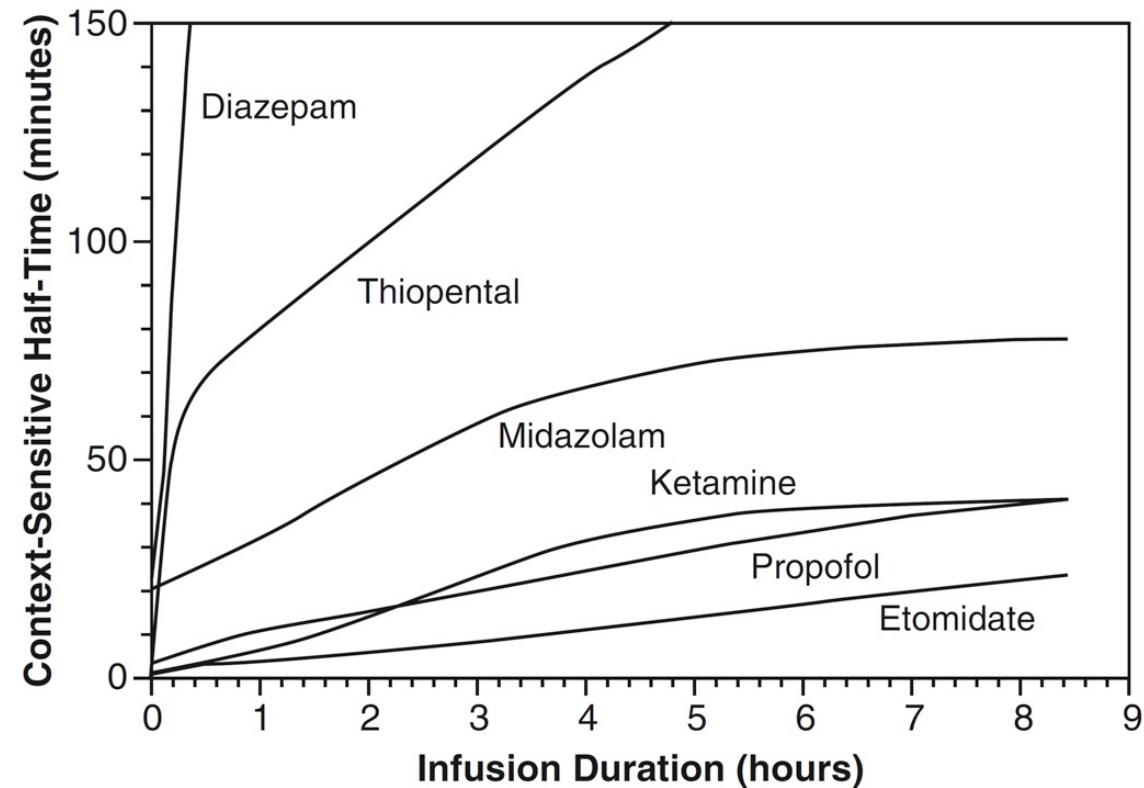
- Laskimoanesteettien vaikutuspaikka on aivoissa
- Aivopitoisuksia (effect site) ei voida luonnollisesti määrittää
- Malleissa on hypoteettinen effect site-compartment, joka kuvaaa vaikutuspaikkaa
- Kliinisessä käytännössä annostelu kohdennetaan effect site compartmenttiin



Yhteenvetö edellisistä

- Farmakokineettisellä mallilla kuvataan annoksen ja plasmapitoisuuden suhdetta ajan funktiona
- Mallin avulla voidaan ennustaa tyypillisen lääkeannostelun jälkeen saatava plasmapitoisuus
- Mallit tuotetaan kliinisissä lääketutkimuksissa kerätystä annostelu ja pitoisuusmääritystiedosta
- Malli kertoo jakautumistilavuudet ja puhdistumat, joiden avulla voidaan laskea annostelukaavio

Annostelusta riippuva puoliaika



Tietokone- ohjatut mallit

- Kone laskee malliin pohjautuen BET-periaatetta käyttäen infuusionopeuden, jolla tavoitepitoisuus saadaan ylläpidettyä
- Tyypillisesti muutaman sekunnin välein
- Infusiopumppua käytetään ikääneksi höyrystimenä
- Huomaa
 - Mallista riippuu, miten yksilöllistä annostelu on
 - Tavoitepitoisuus ei vastaa annostelunopeutta!

Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation

D. J. Eleveld^{1,*}, P. Colin^{1,2}, A. R. Absalom¹ and M. M. R. F. Struys^{1,3}

¹Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands,

²Department of Bioanalysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium and ³Department of Anesthesia and Peri-operative Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium

*Corresponding author. E-mail: d.j.eleveld@umcg.nl



This article is accompanied by an editorial: Increasing the utility of target-controlled infusions: one model to rule them all by Short, Campbell & Egan, Br J Anesth 2018;120:887–890, doi: [10.1016/j.bja.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.012).

$$f_{\text{ageing}}(x) = \exp(x \cdot (\text{AGE} - \text{AGE}_{\text{ref}}))$$

$$f_{\text{sigmoid}}(x, E50, \lambda) = \frac{x^\lambda}{(x^\lambda + E50^\lambda)}$$

$$f_{\text{central}}(x) = f_{\text{sigmoid}}(x, \Theta_{12}, 1)$$

$$f_{\text{CLmaturation}} = f_{\text{sigmoid}}(\text{PMA}, \Theta_8, \Theta_9)$$

$$f_{Q3\text{maturation}} = f_{\text{sigmoid}}(\text{AGE} + 40\text{weeks}, \Theta_{14}, 1)$$

$$f_{\text{opiates}}(x) = \begin{cases} 1, & \text{absence of opiates} \\ \exp(x \cdot \text{AGE}), & \text{presence of opiates} \end{cases}$$

$$V1_{\text{arterial}}(\text{litre}) = \Theta_1 \cdot \frac{f_{\text{central}}(\text{WGT})}{f_{\text{central}}(\text{WGT}_{\text{ref}})} \cdot \exp(\eta 1)$$

$$V1_{\text{venous}}(\text{litre}) = V1_{\text{arterial}} \cdot (1 + \Theta_{17} \cdot (1 - f_{\text{central}}(\text{WGT})))$$

$$V2(l) = \Theta_2 \cdot \frac{\text{WGT}}{\text{WGT}_{\text{ref}}} \cdot f_{\text{aging}}(\Theta_{10}) \cdot \exp(\eta 2)$$

$$V3(l) = \Theta_3 \cdot \frac{f_{\text{Al-Sallami and colleagues}}}{f_{\text{Al-Sallami and colleagues, ref}}} \cdot f_{\text{opiates}}(\Theta_{13}) \cdot \exp(\eta 3)$$

$$CL\left(\text{litre} \cdot \text{min}^{-1}\right) = \begin{cases} \Theta_4, & \text{male} \\ \Theta_{15}, & \text{female} \end{cases} \cdot \left(\frac{\text{WGT}}{\text{WGT}_{\text{ref}}}\right)^{0.75} \cdot \frac{f_{\text{CLmaturation}}}{f_{\text{CLmaturation, ref}}} \cdot f_{\text{opiates}}(\Theta_{11}) \cdot \exp(\eta 4)$$

$$Q2_{\text{arterial}}\left(\text{litre} \cdot \text{min}^{-1}\right) = \Theta_5 \cdot \left(V2 / V2_{\text{ref}}\right)^{0.75} \cdot (1 + \Theta_{16} \cdot (1 - f_{Q3\text{maturation}})) \cdot \exp(\eta 5)$$

$$Q2_{\text{venous}}\left(\text{litre} \cdot \text{min}^{-1}\right) = Q2_{\text{arterial}} \cdot \Theta_{18}$$

$$Q3\left(\text{litre} \cdot \text{min}^{-1}\right) = \Theta_6 \cdot \left(V3 / V3_{\text{ref}}\right)^{0.75} \cdot \frac{f_{Q3\text{maturation}}}{f_{Q3\text{maturation, ref}}} \cdot \exp(\eta 6)$$

$$\ln(C_{\text{observed}}) = \ln(C_{\text{predicted}}) + \Theta_7 \cdot \varepsilon \cdot \exp(\eta 7)$$

CORE PRINCIPLES IN RESEARCH

JORGE CHAM © 2009



OCCAM'S RAZOR

"WHEN FACED WITH TWO POSSIBLE EXPLANATIONS, THE SIMPLER OF THE TWO IS THE ONE MOST LIKELY TO BE TRUE."



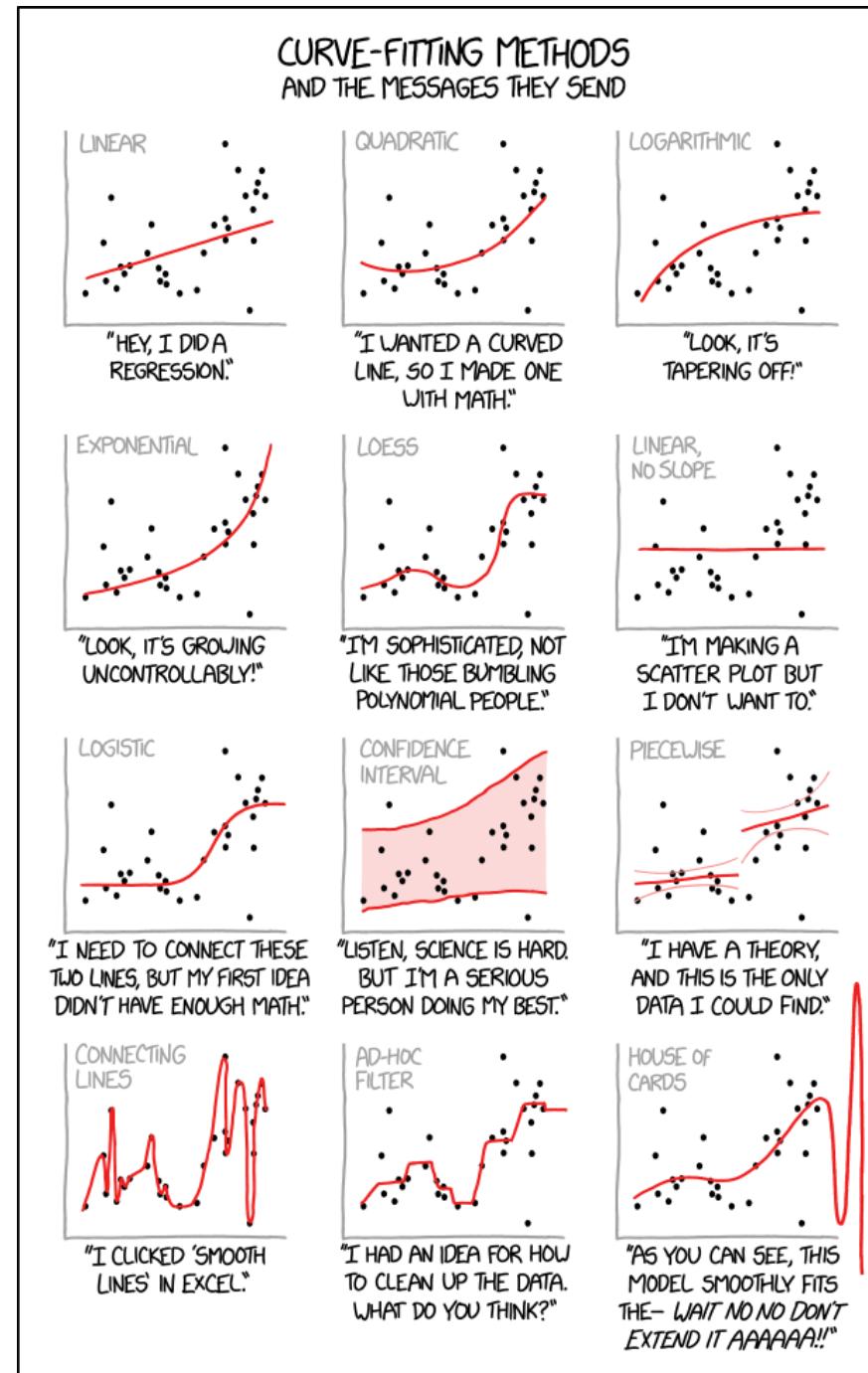
OCCAM'S PROFESSOR

"WHEN FACED WITH TWO POSSIBLE WAYS OF DOING SOMETHING, THE MORE COMPLICATED ONE IS THE ONE YOUR PROFESSOR WILL MOST LIKELY ASK YOU TO DO."

[WWW.PHDCOMICS.COM](http://phdcomics.com)

***footnote: Thanks to the guys (and girl) at the Dutch Phys. Soc. conference for this comic idea!*

$$f_{\text{Al-Sallami and colleagues}} = \begin{cases} \left[0.88 + \frac{1 - 0.88}{1 + (\text{AGE}/13.4)^{-12.7}} \right] \cdot \left[\frac{9270 \cdot \text{WGT}}{6680 + 216 \cdot \text{BMI}} \right], & \text{males} \\ \left[1.11 + \frac{1 - 1.11}{1 + (\text{AGE}/7.1)^{-1.1}} \right] \cdot \left[\frac{9270 \cdot \text{WGT}}{8780 + 244 \cdot \text{BMI}} \right], & \text{females} \end{cases}$$



<https://xkcd.com/2048/>

Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia

Remco Vellinga^{1,*}, Laura N. Hannivoort¹, Michele Introna², Daan J. Touw^{3,4},
Anthony R. Absalom¹, Douglas J. Eleveld¹ and Michel M. R. F. Struys^{1,5}

¹Department of Anesthesiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, ²Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy, ³Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, ⁴Department of Pharmaceutical Analysis, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands and ⁵Department of Basic and Applied Medical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

*Corresponding author. E-mail: r.vellinga@umcg.nl

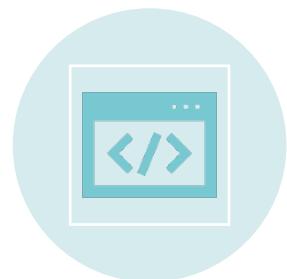
Tulokset (mediaaneja)

- PK, Eleveldin mallissa oli $< \pm 20\%$ bias lapsilla, aikuisilla ja ylipainoisilla aikuisilla.
- Vanhuksilla bias oli suurempi 27%
- Mallin täsmällisyys (Precision) $< 30\%$ kaikissa ryhmissä.
- PD: Bias ja huojunta < 5 BIS-yksikköä ja precision 10 BIS-yksikköä.
- Intraoperativinen BIS-tavoite (40-60) Ce-targetilla onnistui 85-140%:n ikävakiodulla C_{e50}

Yhteenvetö edellisistä

- Terveillä normaalipainoisilla aikuisilla käytää Eleveldiä
- Obeesit? Schnider painoa säätämällä?
- Lapset: The game is on

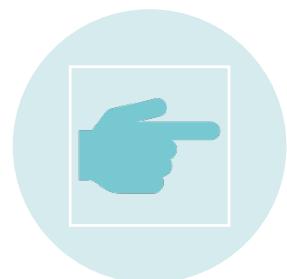
TCI-systeemin osat



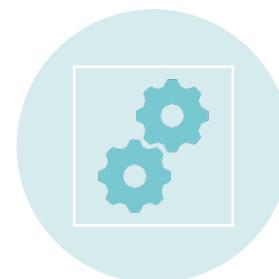
Käyttöliittymä
(osattava käyttää!)



Ohjelmisto PK-mallin
ennusteiden
laskemiseksi



Pumpun mekaanisia
osia ohjaava
kontrolliyksikkö



Pumpun mekaaniset
osat

Ongelmia

- Toimii tyydyttävästi lähellä normaalipainoa olevilla aikuisilla
- Potilaan saamaa laskimoanesteetin määrää ei kyetä mittaamaan (vrt. Inhalaatioanesteetit)
- Anestesiasyvyyden mittaaminen!
- Infusioreittien toimivuus, kuollut tila
 - Takaisiniskuventtiilit, huuhtelu

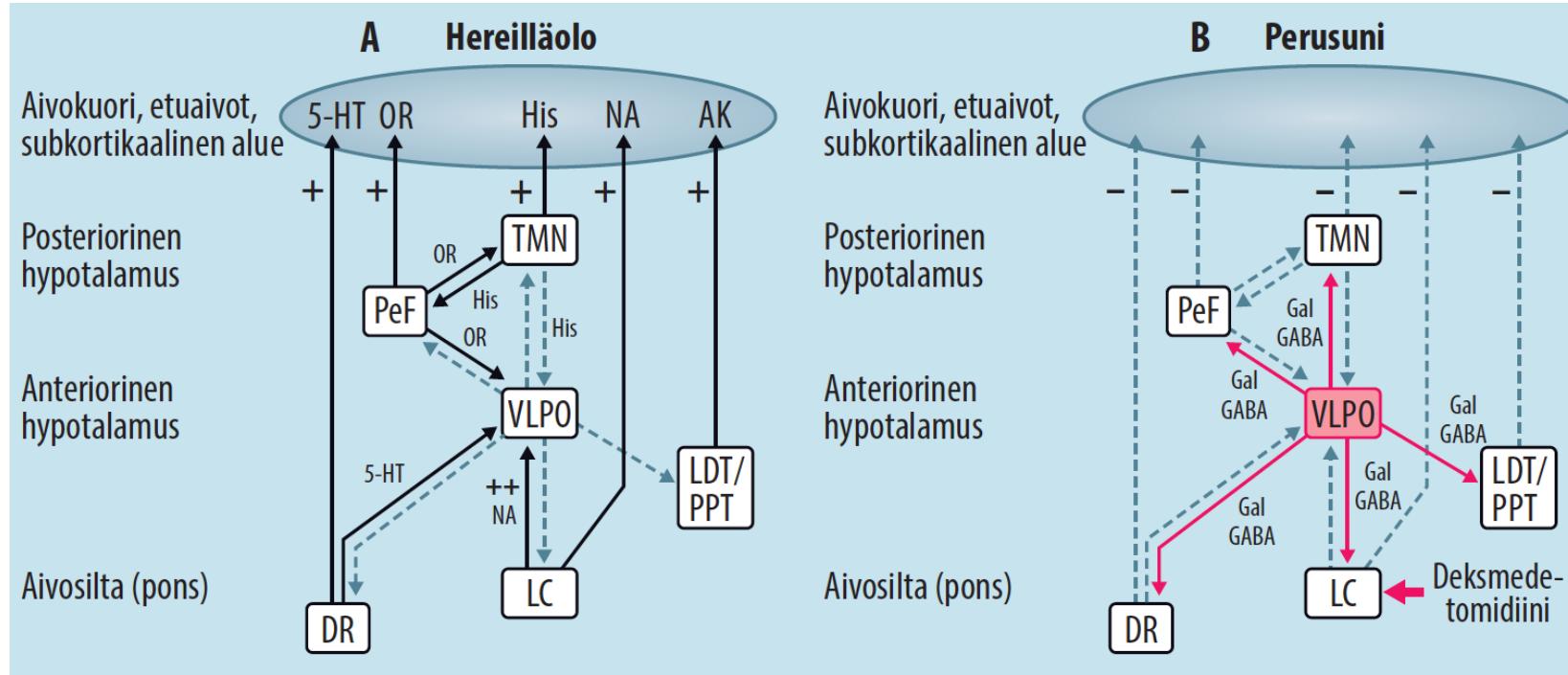
Monitorointi on välittämätöntä!

- ”The interaction between these drugs result in additive, supra-additive, infra-additive, or even antagonist effects making **clinical monitoring alone unreliable** leading to the chances of “Awareness or Delayed awakening””

TAUKO!

Dexmedetomidiini

α_2A -agonistien neurobiologiaa

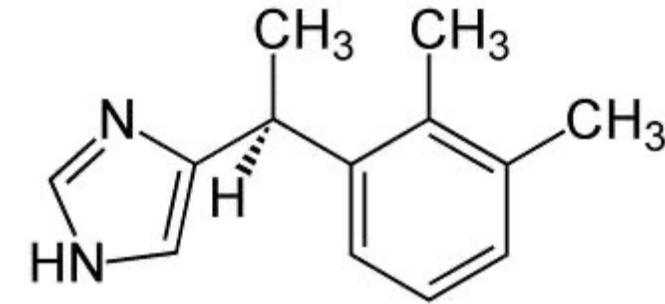


- Dex estää noradrenergistä viestintää Locus caeruleulussa (LC)
- GABAerginen sähkötyys kasvaa hereilläolokeskuksissa (tuberomamillaarinen nukleus, TMN)
- Hereilläololle välittämätön histamiinineritys vähenee

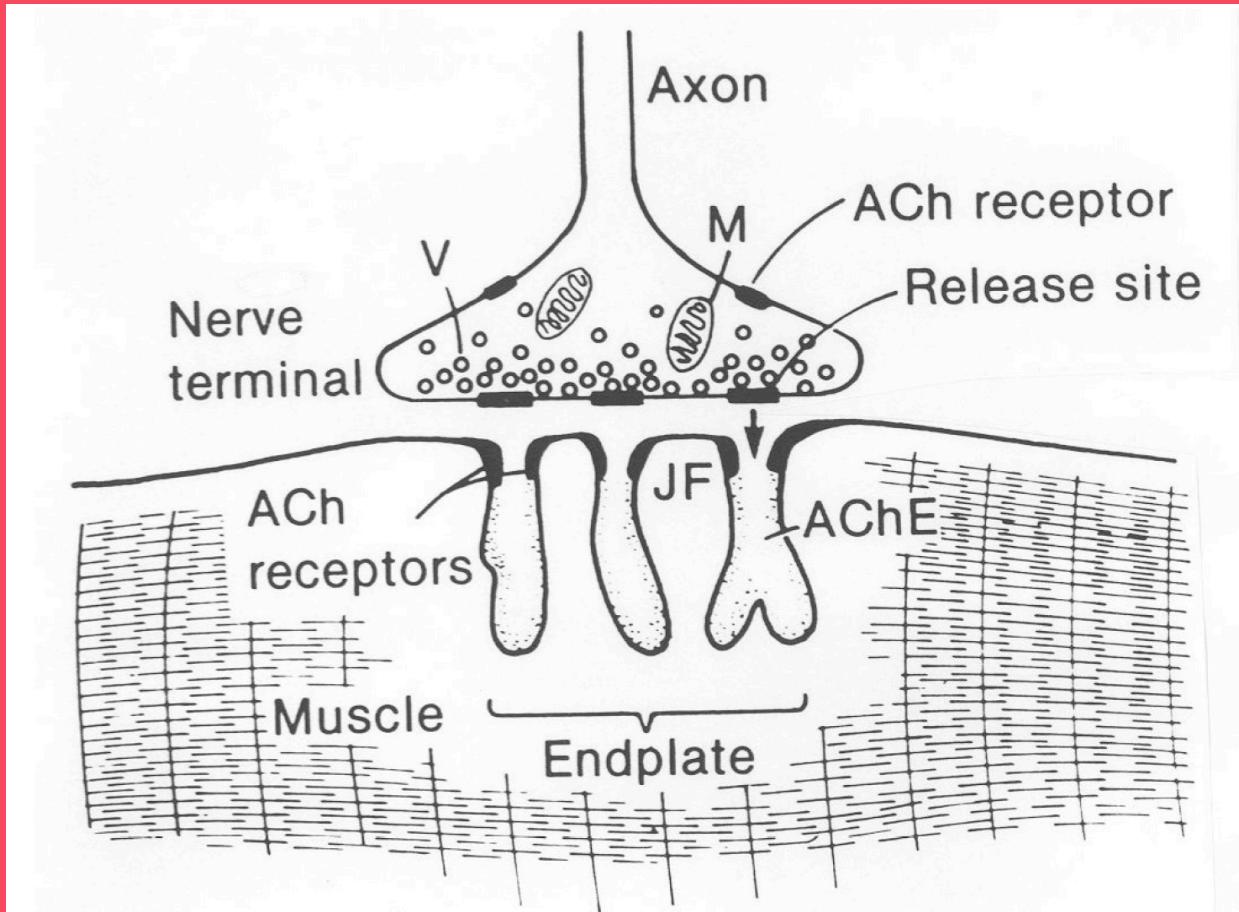
Dexmedetomidine: key elements

- Sedation → Anesthesia
 - Rousability: "co-operative sedation"
 - Additive interaction with hypnotics
 - No respiratory depression
- Analgesia (moderate)
 - Synergistic analgesic interaction with opioids
 - No respiratory depression

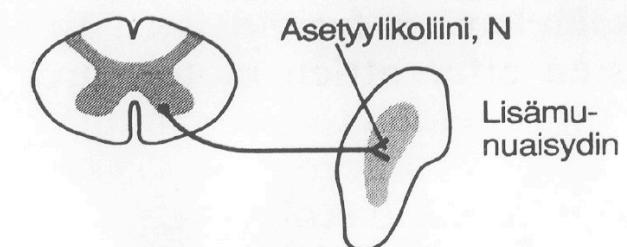
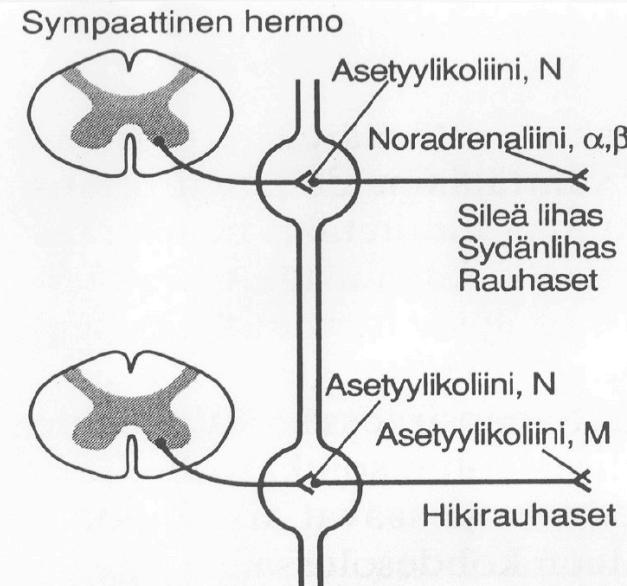
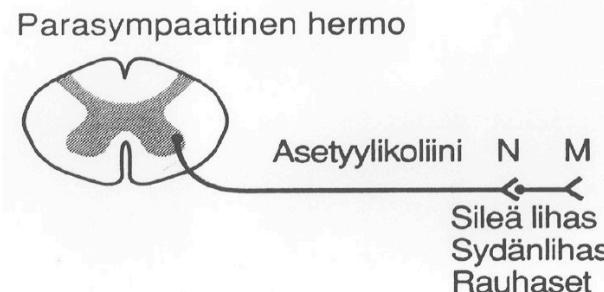
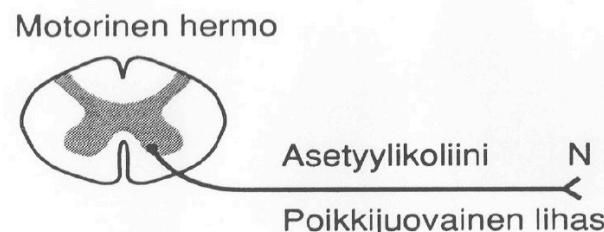
→ **Co-operative sedation, hypnosis and analgesia with preserved respiratory function and less myocardial load**



Lihasrelaksantit

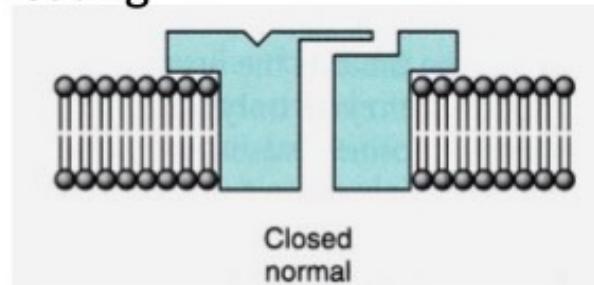


Autonomiset reseptorit

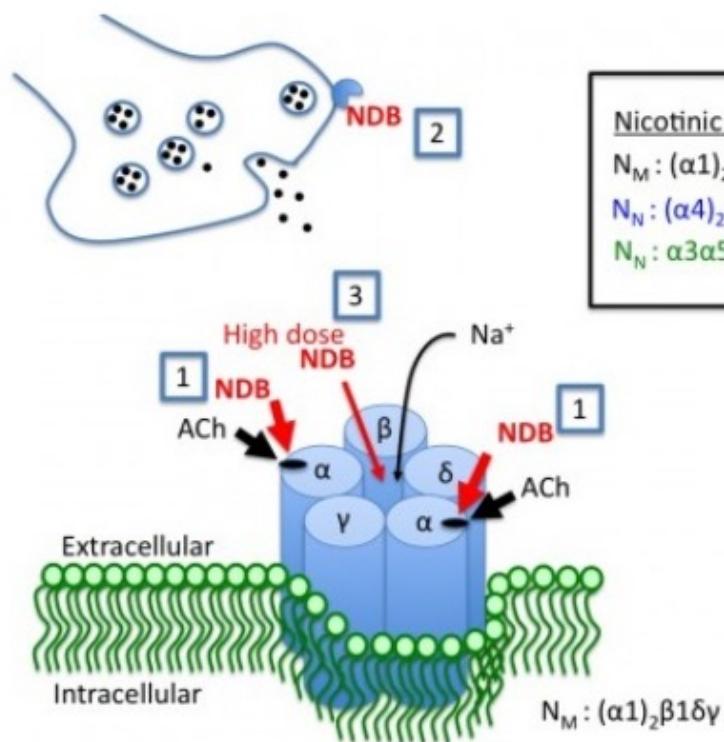
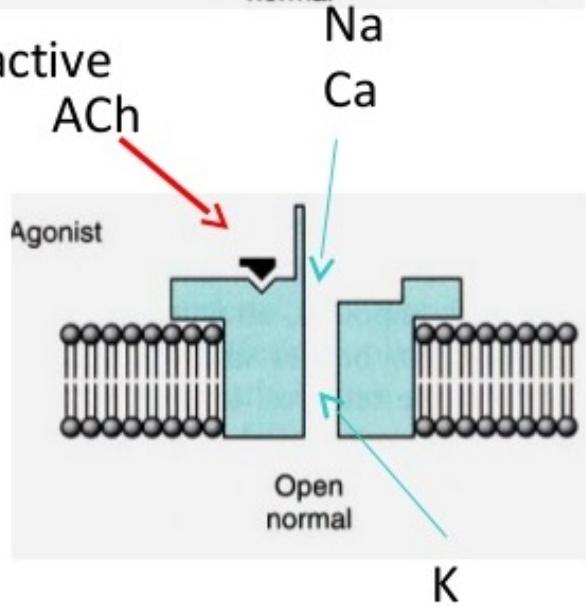


Vaikutusmekanismi

1- resting

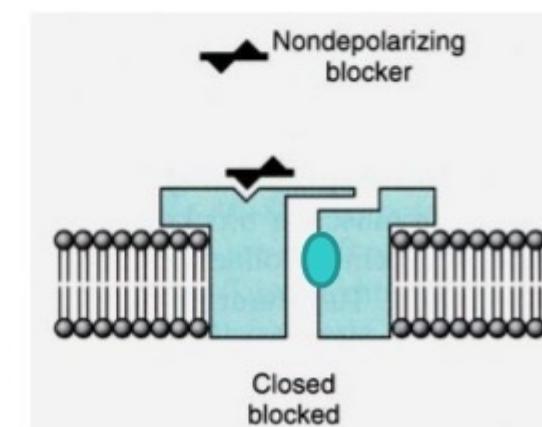
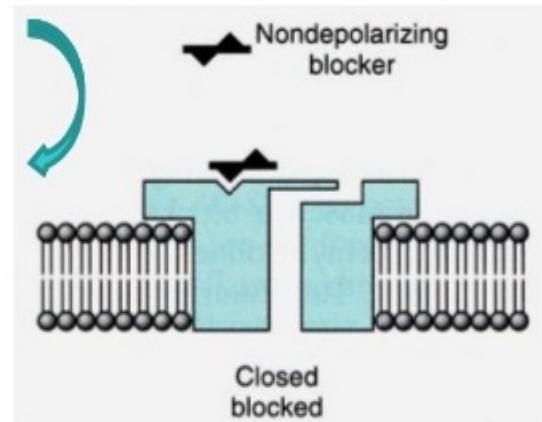


2- active



Nicotinic Subunit Composition:
N_M: (α1)₂β1δγ (Motor Endplate)
N_N: (α4)₂(β2)₃ (CNS)
N_G: α3α5(β2)₃ (Ganglia)

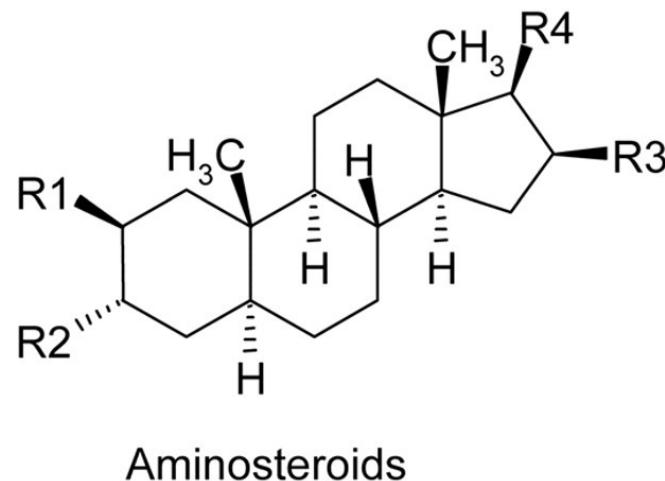
ACh



Turun yliopisto
University of Turku

Perifeeriset lihasrelaksantit

- Nondepolarisoivat
 - Aminosteroidit
 - Bentsyyli-isokinoliinit



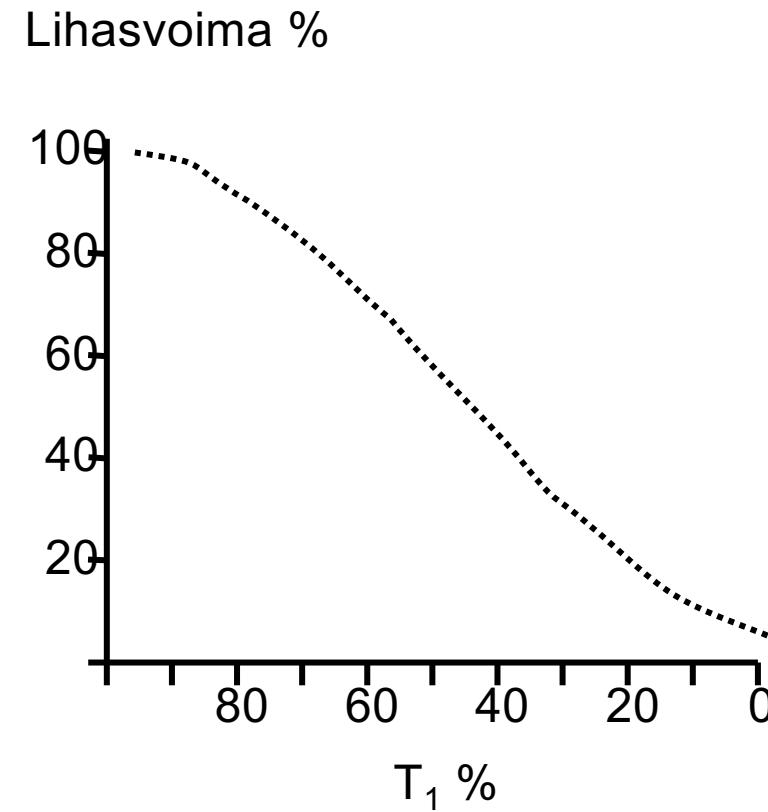
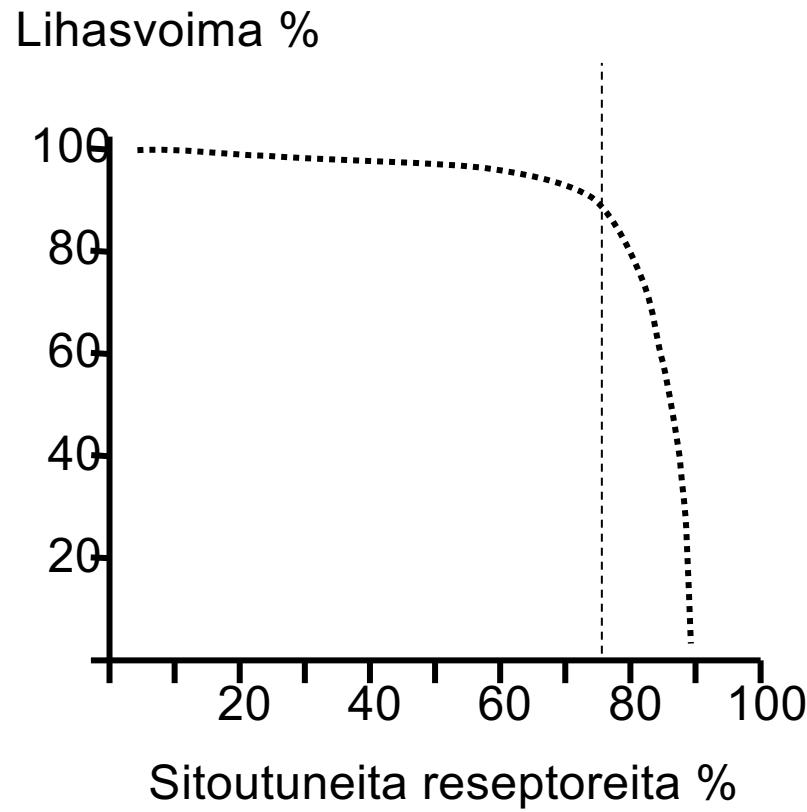
	R1	R2	R3	R4
Pan				
Vec				
Roc				

Lihasrelaksanttien ominaisuuksia

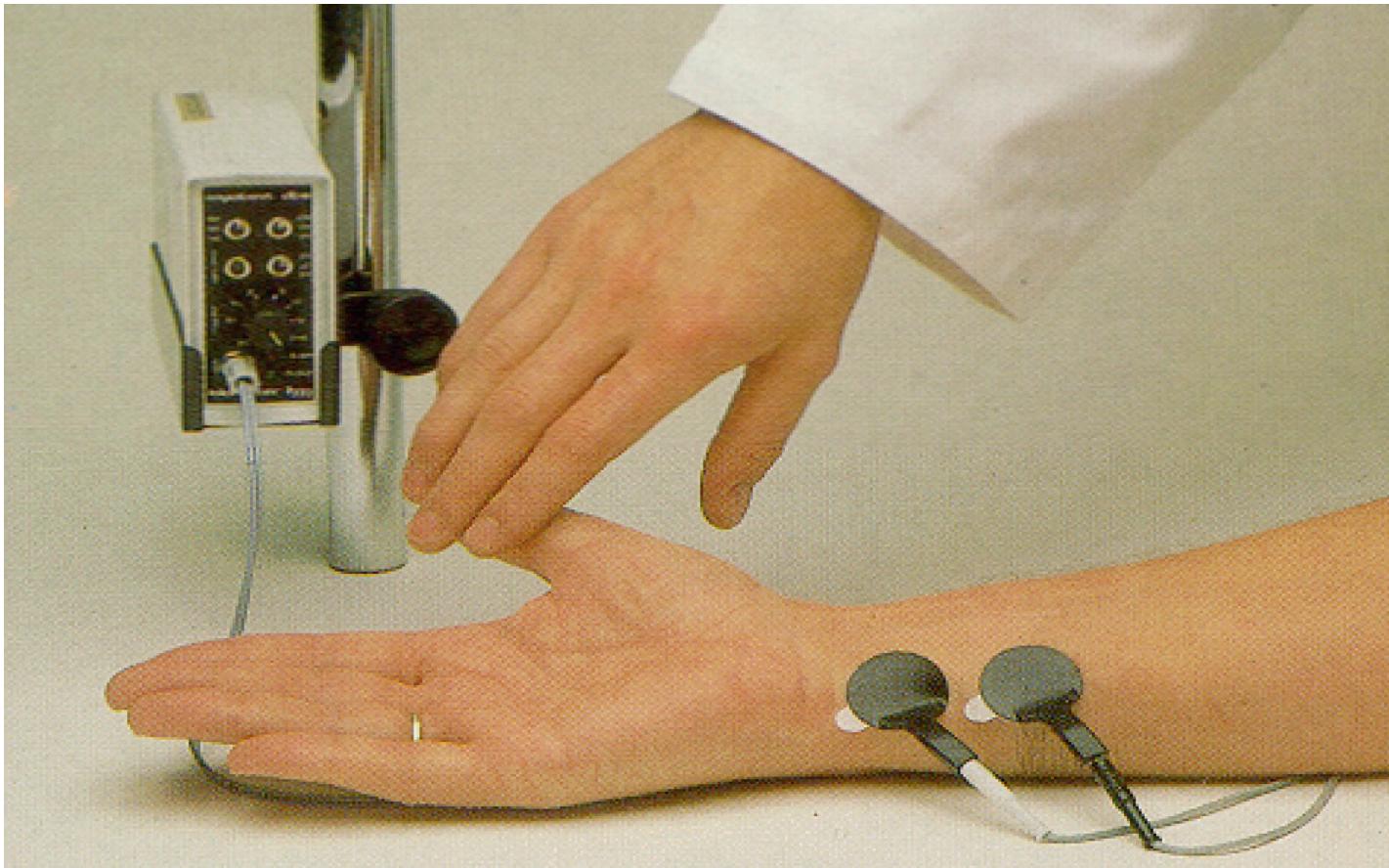
Lääke	T ^{1/2} (min)	CLren (%CLtot)	Vaikutusaika
Cis-atrakuuri	20	<5	25
Mivakuuri	10-15	<10	15
Pankuroni	120	60-80	50
Suksinyylikoliini	2-4	0	5
Rokuroni	73	10-20	25



Reseptorit vs. relaksaatio

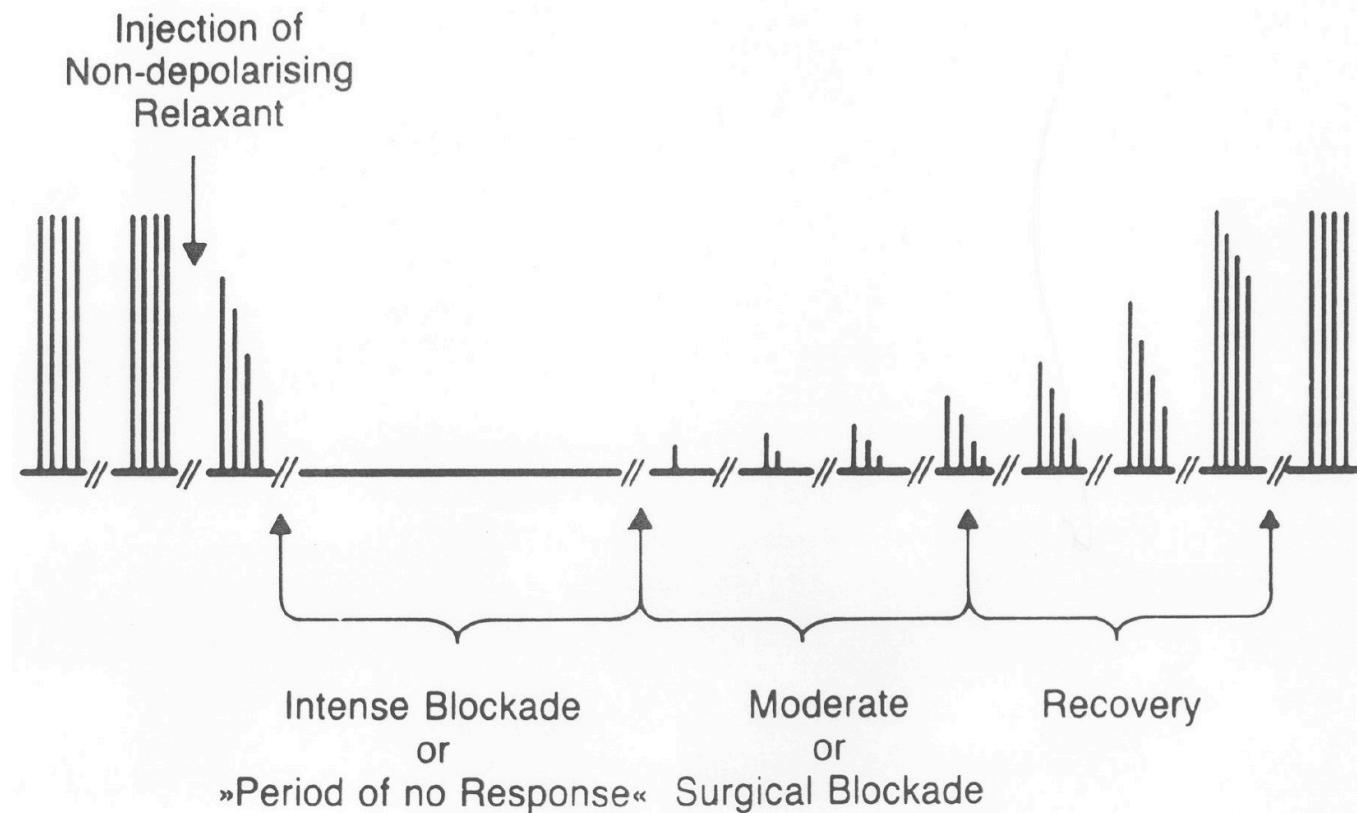


Lihasrelaksaation mittaaminen



Turun yliopisto
University of Turku

Lihasvoiman mittaaminen

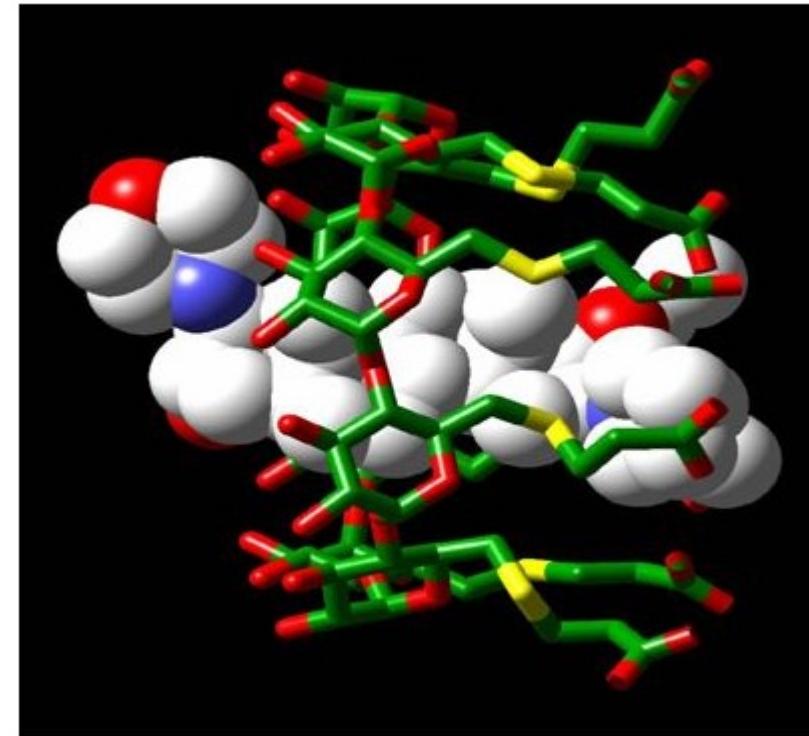
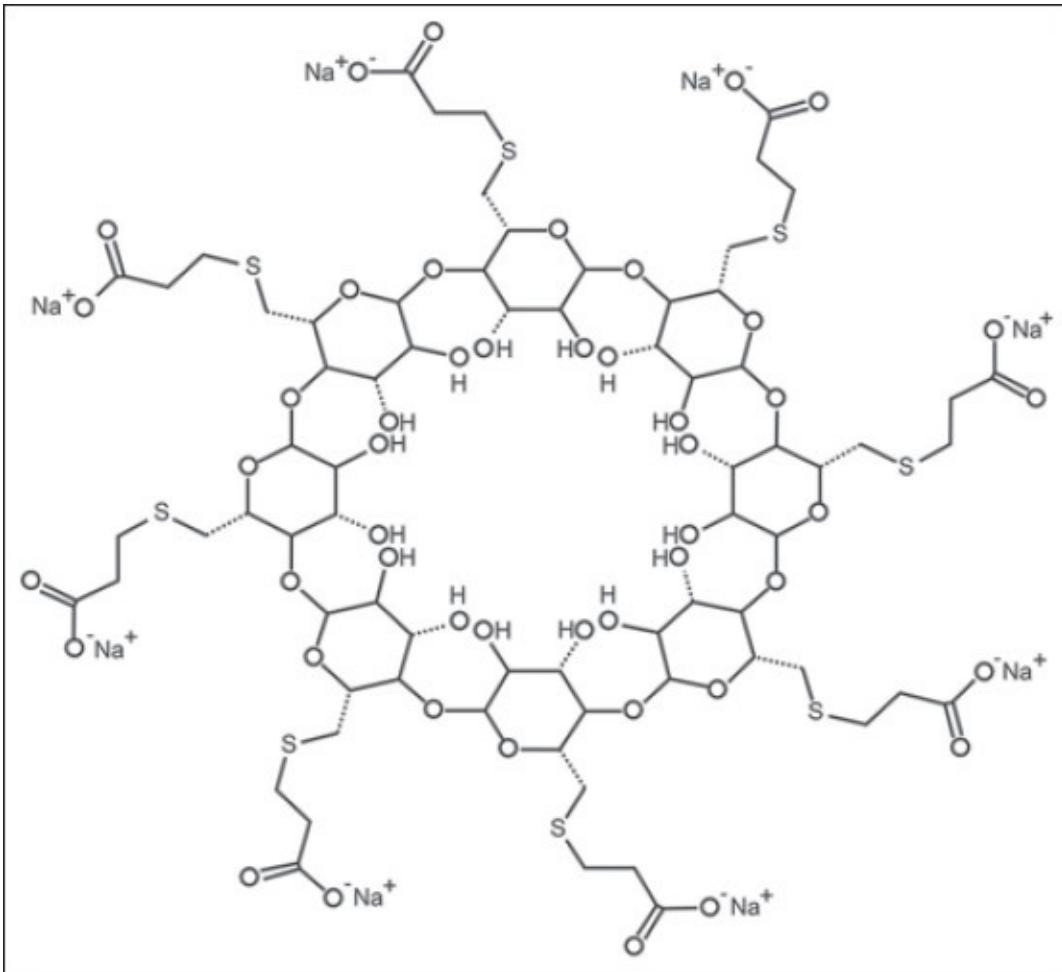


Lihasrelaksaation antagonistointi

- Nondoparalisoivien relaksantien vaikutuksen kumoaminen
 - Antikolinesteraaseilla
- Muskariinistimulaation estäminen antikolinergeillä
- Neostigmiini 2.5 mg + glykopyrrolaatti 0.5 mg iv (5:1)
- Rokuronin jälkeen voidaan käyttää spesifistä syklodekstriinijohdosta sugammadeksia



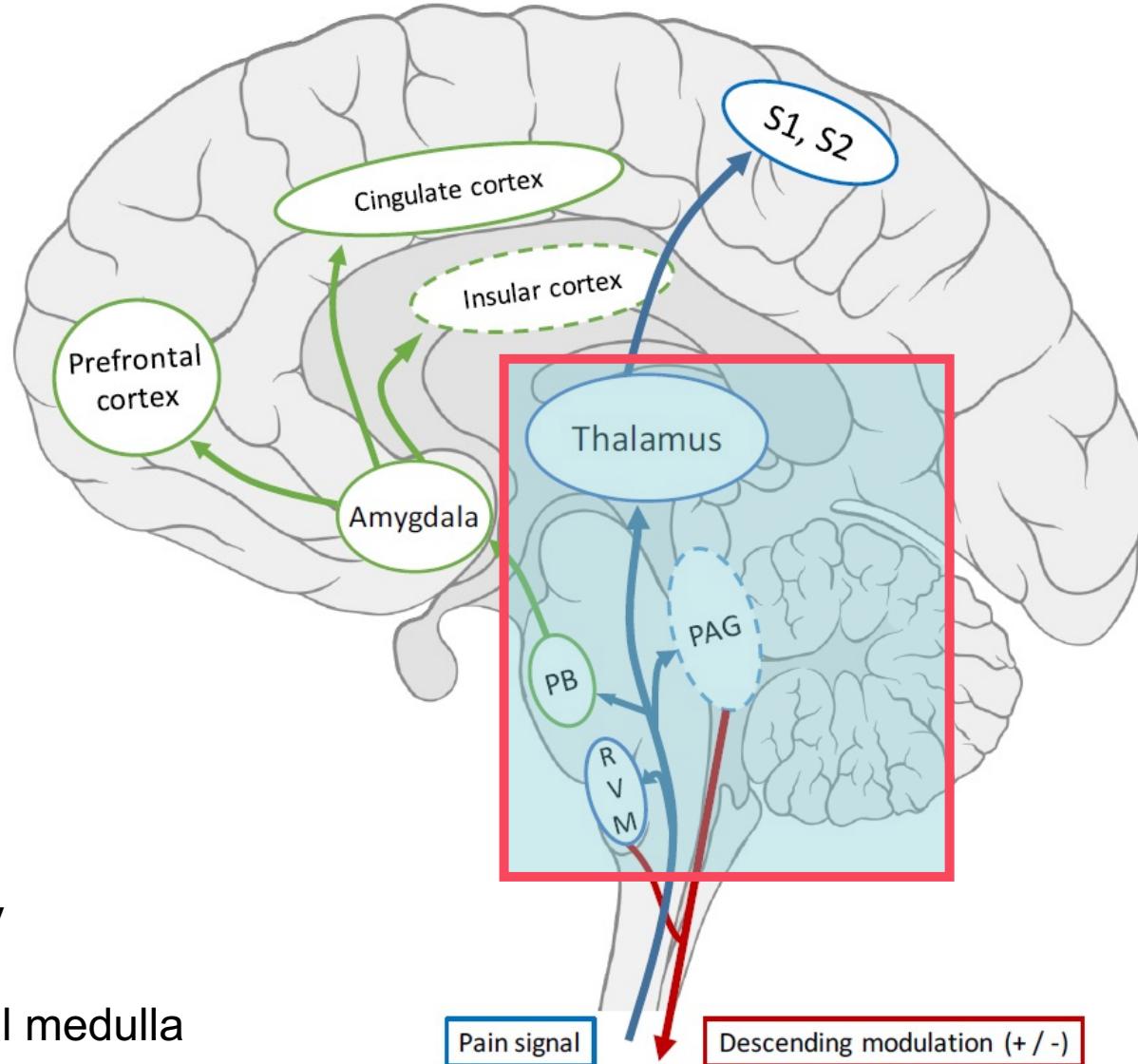
Sugammadex



TURUN
YLIOPISTO

Opioidit balansoidun anestesian osana

- The nociceptive pathways have **strong connections with arousal pathways** and administering anti-nociceptive agents decreases arousal
- Hypnotic state will be affected by stronger or weaker stimuli, depending on the adequacy of the analgesic component of the anesthetic
 - Not measured by the Bispectral Index or any other monitor currently available and that is most likely responsible for
- **Opioids** act as the primary agents of antinociception and **decrease arousal** by acting on receptors at several levels



PAG, periaqueductal gray

PB, parabrachial nuclei

RVM, rostral ventromedial medulla

Inhalaatio vai iv- anesthesia?

Anesteetin valinnalla saavutettavia etuja

- # Voimmeko estäää komplikaatioita (esim. DVT)?
- # Voimmeko parantaa hoitomyöntyvyyttä (erit. lapset)?
- # Voimmeko vaikuttaa hoitotuloksia ja ennustetta (syöpäleikkaukset)
- # Taloudelliset seikat
- # Ilmastonmuutoksen estäminen

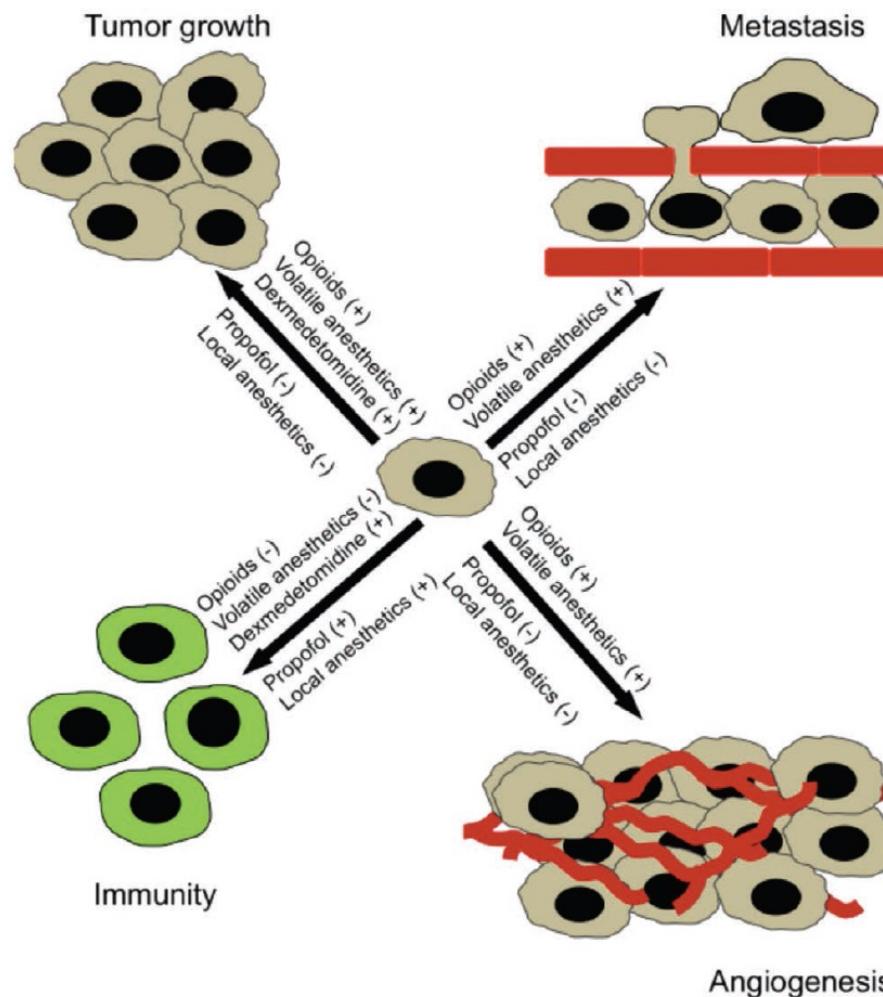
Komplikaatioiden estäminen

- # Paljon pieniä tutkimuksia, joiden metodologiassa puutteita
- # Valtava määrä koeasetelmia
- # Syvä laskimotromboosi, postoperatiivinen kognitiivinen dysfunktio, hapenkuljetus, ...

Miellyttävyys anestesiamuodon kriteerinä

- ★ Ei nykykäsityksen mukaan ole indikaatio maskianestesian antamiseen
 - ★ EMLA toimii hyvin ja mahdollistaa miellyttävän tipanlaiton
 - ★ Kysymys lienee enemmänkin kompetenssista?

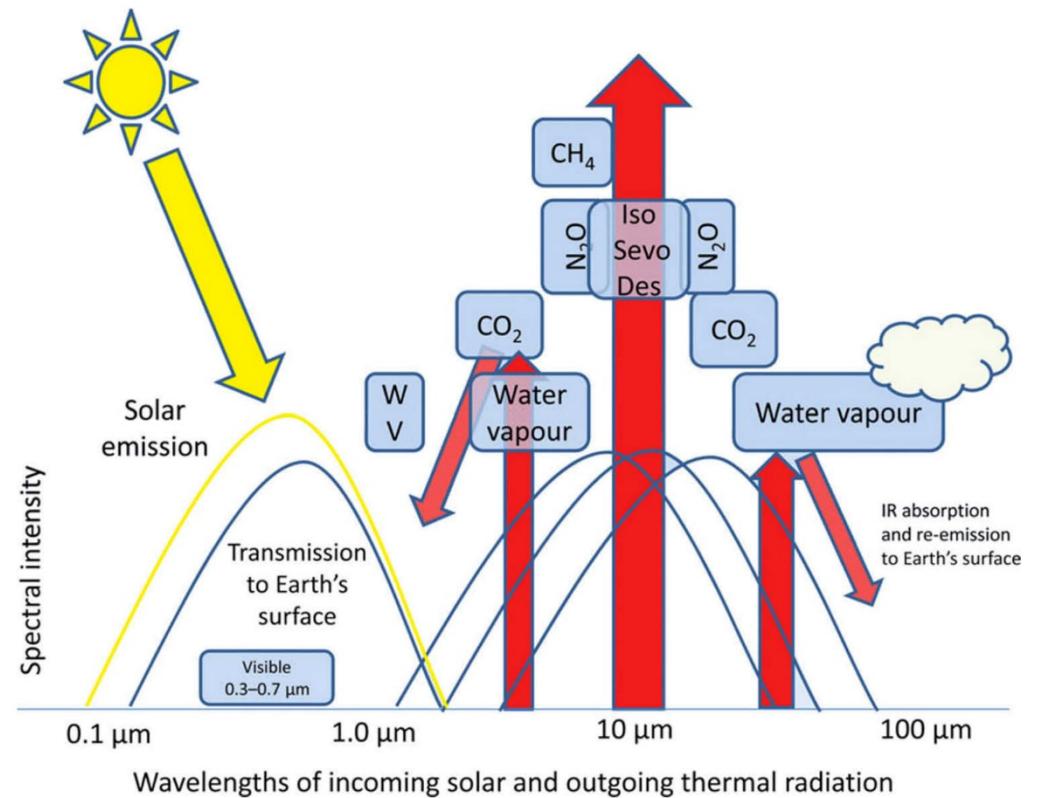
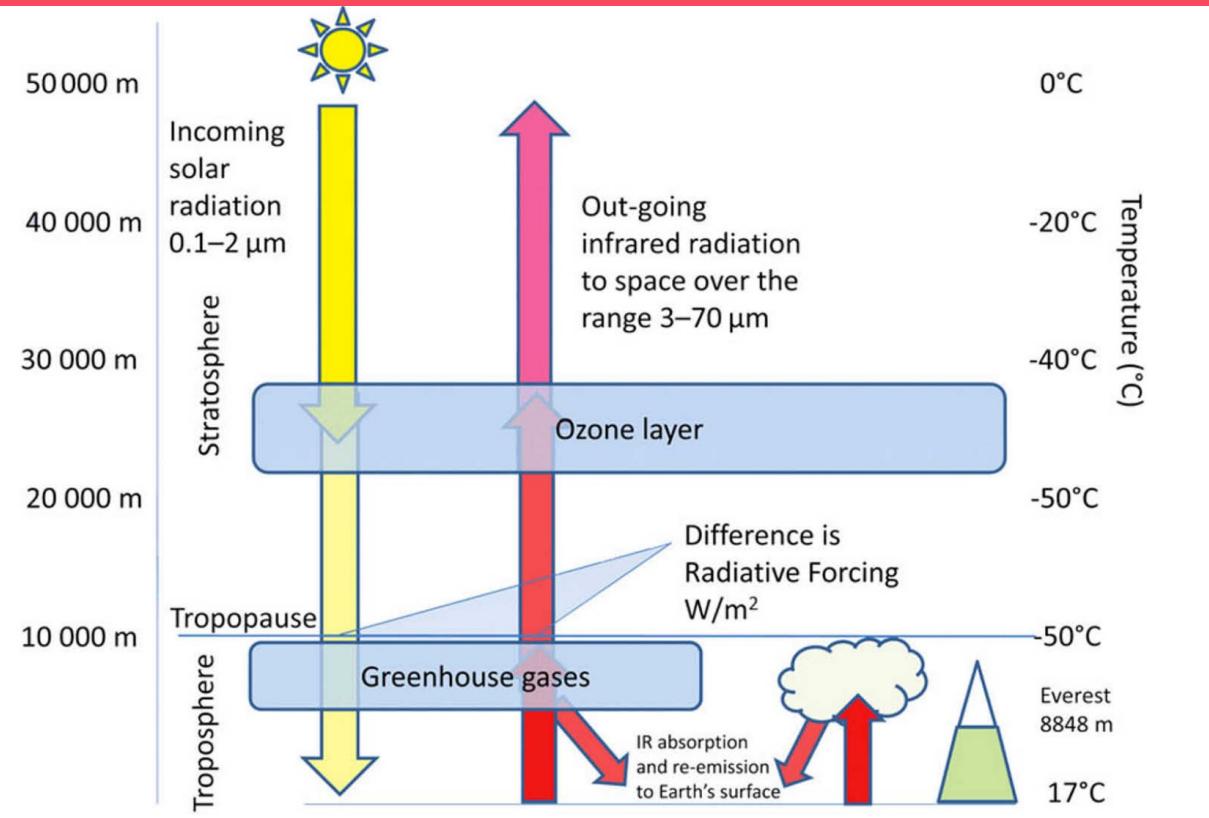
Entä hoitotulokset?



Entä hoitotulokset?

- # Samat ongelmat kaikissa
- # Yllättävän "huonolla" designilla saa jutun läpi kun n-luku on iso? (peer review?, lehtien kilpailu klikeistä?)
- # Propofilin hyödyistä vaikuttaisi olevan näyttöä
- # Prospektiiviset kontrolloidut tutkimukset?

Ilmastonmuutos



	Isoflurane	Sevoflurane	Desflurane
Tropospheric lifetime (yr)	3.2	1.1	14
IR absorption peak (μm)	8.5	8	8.1
IR absorption range (μm)	7.5–9.5	7–10	7.5–9.5
Radiative efficiency ($\text{W m}^{-2} \text{ ppb}^{-1}$)	0.453	0.351	0.469
GWP ₁₀₀	510	130	2540
CO ₂ e of a vaporized bottle of the agent=mass×GWP	190 kg per 250 ml	49 kg per 250 ml	886 kg per 240 ml

GWP, kasvihuonekaasun ilmastonlämpenemispotentiaali (global warming potential)
Määritetään yleensä 100 vuoden aikajänteellä (GWP₁₀₀)

Johtopäätökset: voimmeko vaikuttaa anesteetin valinnalla?

#Estää komplikaatioita

EMME TIEDÄ

#Parantaa hoitomyöntyvyyttä

ANESTEETISTA RIIPPUMATTA

#Vaikuttaa hoitolulosiin ja ennusteeseen

TODENNÄKÖISESTI KYLLÄ

#Taloudelliset seikat

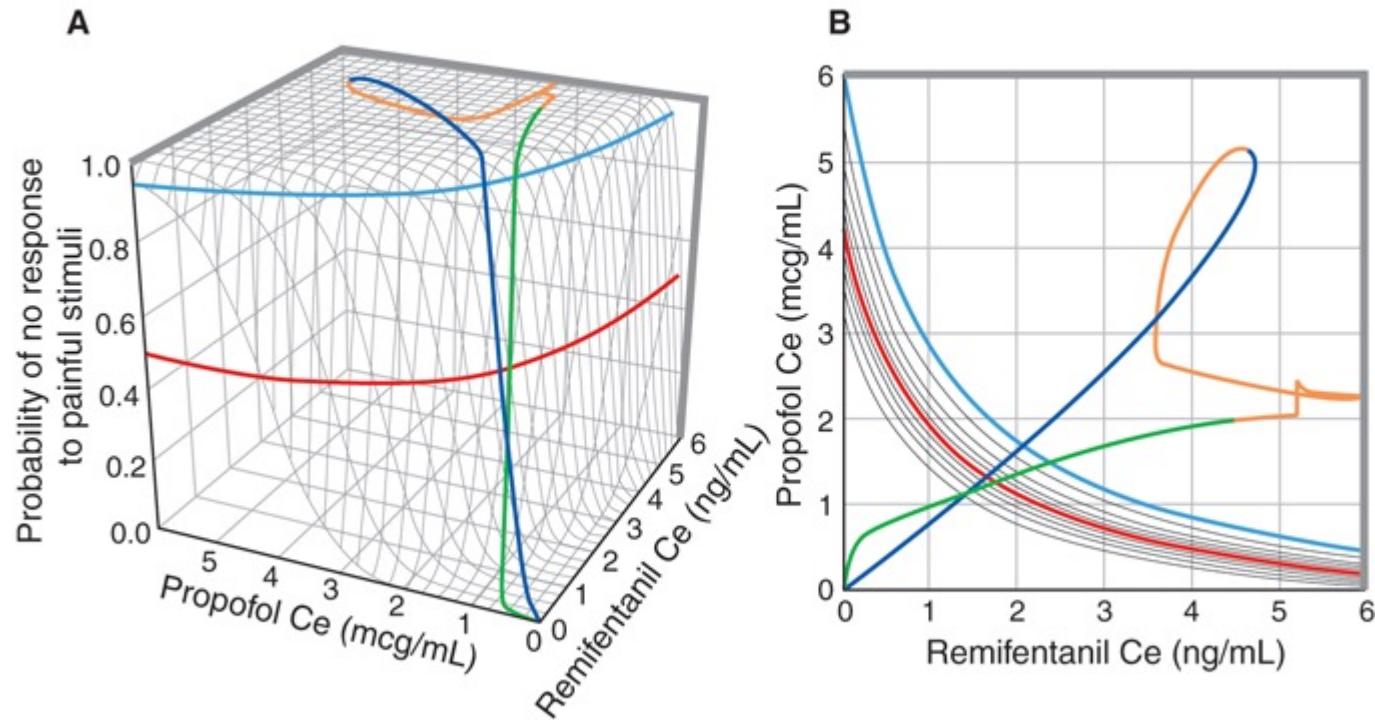
EMME TIEDÄ

#Ilmastonmuutoksen estäminen

VOIMME

Yleisanestesian kulku

- Induktio
 - Analgeetti + hypnootti + lihasrelaksantti
 - Fentanyl 1-3 µg/kg + Propofoli (1)-2-(3) mg/kg + Rokuroni 0.6 mg/kg
 - Intubaatio
- Ylläpito
 - Inhalaatioanesteetti/propofoli + analgeetti + (lihasrelaksantti)
 - O₂/ilma + sevofluraani 0-4% + fentanyl + rokuroni
 - TAI: propofoli + remifentaniili TCI-pumpulla
- Herättäminen
 - Ylläpitoaineiden "keventäminen"
 - Lihasrelaksaation antagonisointi
 - Hypnootin annostelun lopettaminen, 100% O₂, EtCO₂ ylös
 - Odotetaan, kunnes potilas alkaa hengittää, ekstubaatio



Potilas kuoli rutiinitoimenpiteessä – Otkes aloitti tutkinnan

Terveydenhoito | Otkes selvittää, miten turvallisuus on huomioitu leikkaussalin ulkopuolella tehtävissä nukutuksissa.



Potilaalle annettiin laskimonisäisesti nukutusainetta magneettikuauksen aikana. Tämä johti potilaan kuolemaan. Kuva: Akseli Muraja



TURUN
YLIOPISTO

teisaa@utu.fi