

Inhalaatioanesteettien farmakokinetiikkaa

Klaus Olkkola

Lääkeaineen vaikutusten ymmärtäminen edellyttää, että sekä kyseisen aineen farmakokinetiikka että farmakodynamiikka tunnetaan. Farmakokinetiikka on se tieteenhaara, joka kuvaa, mitä elimistö tekee lääkeaineelle. Farmakodynamiikka puolestaan kuvaa, mitä lääkeaine tekee elimistölle. Osalle klinikoista lienee tullut sellainen käsitys, että inhalaatioanesteettien farmakokinetiikka poikkeaa suonenensisäisesti annettavien aineiden farmakokinetiikasta. Tämä käsitys on väärä, sillä päästyään systeemiseen verenkiertoon, inhalaatioanesteettien kinetiikkaa voidaan kuvata samoilla malleilla, joita käytetään minkä tahansa muun pienimolekyylisen ja polaarisen yhdisteen kinetiikan kuvaamiseen.

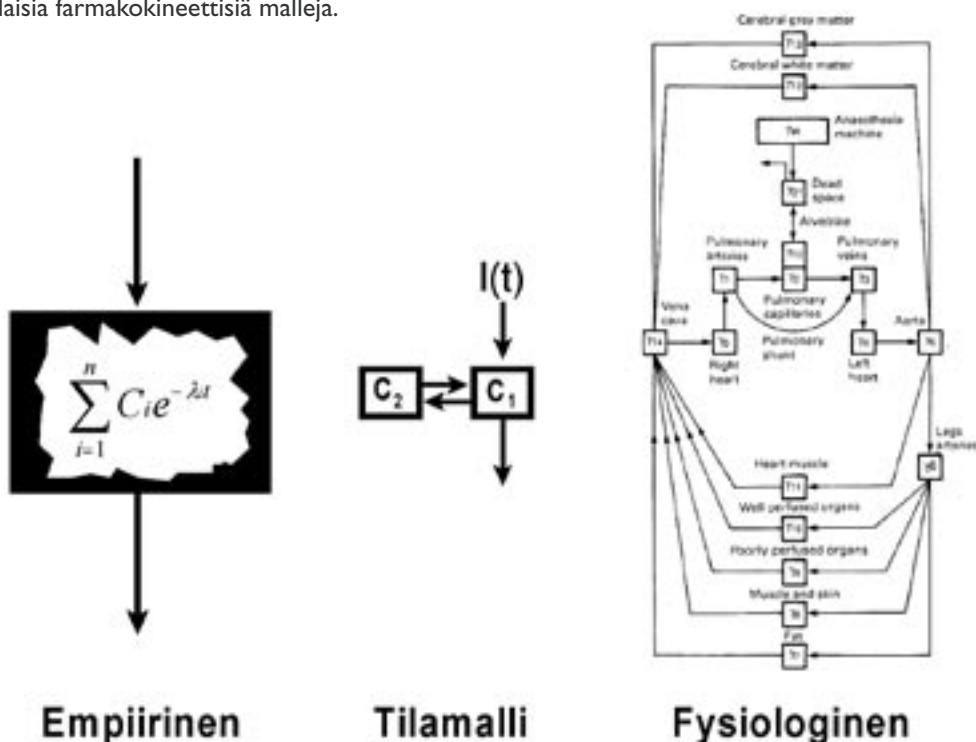
Farmakokineettiset mallit

Inhalaatioanesteettien farmakokinetiikan kuvaamiseen on käytetty monenlaisia malleja (kuva 1). Eritäin havainnollisina voidaan pitää ns. fysiologisia ki-

neettisiä malleja, jotka perustuvat siihen, että farmakokinetiikkaa kuvataan erikseen jokaisen elimen/elinryhmän tai kudostyyppin osalta.

Fysiologiset kineettiset mallit sopivat erityisen hy-

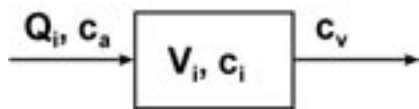
Kuva 1. Erilaisia farmakokineettisiä malleja.



Taulukko 1. Inhalaatioanesteettien ominaisuuksia

Anesteetti	Jakautumisvakiot (37 °C)					MAC 100% O ₂ :n kanssa (%)
	Veri-kaasu	Aivo-veri	Maksa-veri	Lihäs-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

vin inhalaatioanesteettien kinetiikan kuvaamiseen. Kun elintä *i* perfusoidaan verenvirtauksella Q_i ja arteriakonsentraatiolla c_a ,



voidaan kirjoittaa differentiaaliyhtälö

$$\frac{dc_i(t)}{dt} V_i = Q_i [c_a(t) - c_v(t)],$$

jossa V_i = elimen tilavuus, c_i = anesteetin pitoisuus elimessä ja c_v = anesteetin pitoisuus elimestä lähtevässä laskimossa. Kun toisaalta jakautumisvakio $\lambda_i = c_i/c_v$, voidaan mistä tahansa elimestä, elinryhmästä tai kudostyyppistä lähtevän laskimoveren lääkepitoisuus laskea ratkaisemalla integraali

$$c_v(t) = \int_0^t e^{-\frac{Q_i \lambda_i}{V_i} (t-t')} c_a(t') dt'$$

Tämän integraalin avulla voidaan inhalaatioanesteettien farmakokinetiikkaa kuvata riittävän tarkasti ja muun muassa useimmat inhalaatioanesteettien kinetiikkaa kuvaavat simulaatio-ohjelmat perustuvat siihen.

Mitkä tekijät vaikuttavat inhalaatioanesteettien pitoisuuksien nousuun

Inhalaatioanesteettien kertymistä (engl. uptake) voidaan kuvata yhtälöllä

$$Uptake = \lambda_{BG} \cdot Q \cdot \frac{P_A - P_V}{P_{ATM}},$$

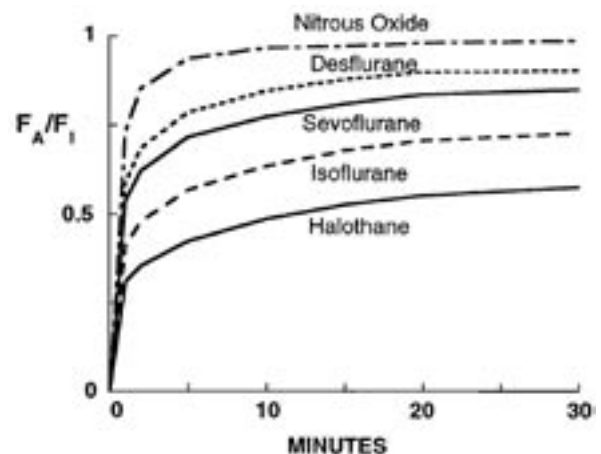
jossa λ_{BG} = veri-kaasujakautumisvakio, Q = sydämen minuuttitilavuus, P_A = anesteetin osapaine alveolisissa, P_V = anesteetin osapaine laskimossa ja P_{ATM} = ilmanpaine. Koska kertymistä kuvaava yhtälö muodostuu kolmen tekijän tulona, voi minkä tahansa tekijän muutos estää inhalaatioanesteetin kertymistä elimistöön.

Liukoisuus

Inhalaatioanesteettien liukoisuudella on erittäin tärkeä merkitys niiden kinetiikalle. Liukoisuutta kuvataan jakautumisvakioiden avulla (Taulukko 1).

Mikäli kaikki muut tekijät pysyvät vakiona, anesteetin alveolaarinen pitoisuus lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta sitä nopeammin, mitä pienempi on sen veri-kaasujakautumisvakio (kuva 2).

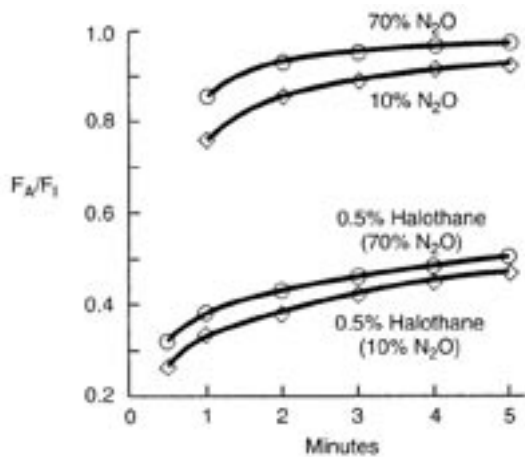
Kuva 2. Anestesia-aineen liukoisuuden vaikutus siihen nopeuteen, jolla alveolaarinen pitoisuus F_A lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta F_I (Yasuda et al., *Anesthesiology* 1991; 74: 489–498 ja Yasuda et al., *Anesth Analg* 1991; 72: 316–324).



Second gas effect ja concentration effect

Typpioksiduulin alveolaarisen pitoisuuden nousu nopeutuu käytettäessä suurempaa sisään hengitettävän kaasun pitoisuutta (engl. concentration-effect). Typpioksiduuli nopeuttaa myös samanaikaisesti anosteltavien höyrystettävien anesteettien alveolaarisen pitoisuuden nousua (engl. second gas effect), joskaan tällä ilmiöllä ei ole käytännön kliinistä merkitystä (kuva 3).

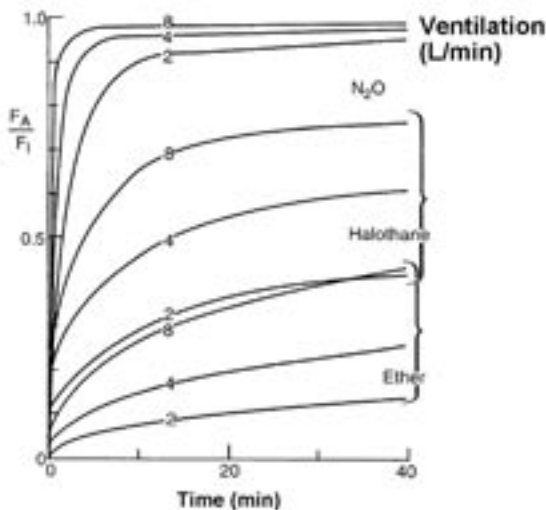
Kuva 3. Second gas effect ja concentration effect (Epstein et al., Anesthesiology 1964; 25: 364–371).



Ventilaation ja sydämen minuuttitilavuuden vaikutus

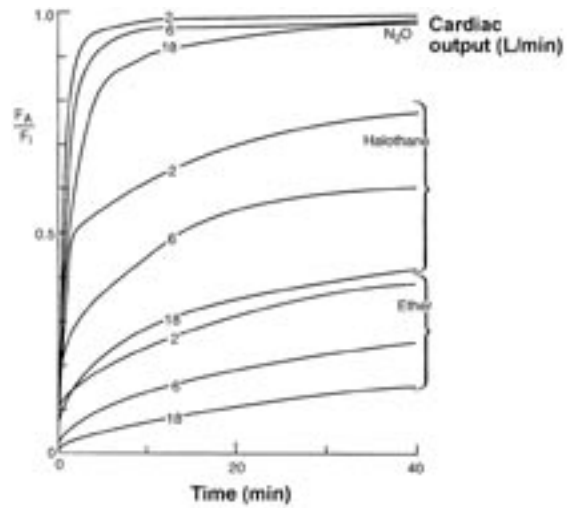
Hyperventilaatio nopeuttaa sitä aikaa, jossa anesteetin alveolaarinen pitoisuus saavuttaa sisään hengitettävän pitoisuuden (kuva 4). Sydämen minuuttitilavuuden muutoksella on vastakkainen vaikutus:

Kuva 4. Ventilaation vaikutus siihen nopeuteen, jolla alveolaarinen pitoisuus F_A lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta F_I (Eger, Anesthetic uptake and action 1974: 122–145).



sydämen minuuttitilavuuden suureneminen pidentää sitä aikaa, jossa anesteetin alveolaarinen pitoisuus saavuttaa sisään hengitettävän pitoisuuden (kuva 5). Molemmat muutokset ovat suhteessa anesteetin rasvaliukoisuuteen.

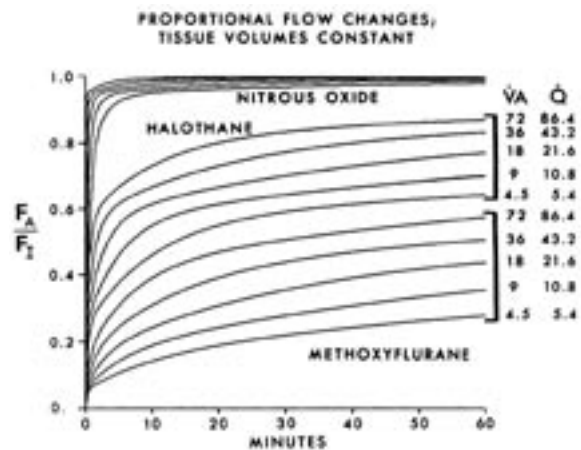
Kuva 5. Sydämen minuuttitilavuuden vaikutus siihen nopeuteen, jolla alveolaarinen pitoisuus F_A lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta F_I (Eger, Anesthetic uptake and action 1974: 122–145).



Ventilaation ja sydämen minuuttitilavuuden samanaikaisen muutoksen vaikutus

Teoreettisesti tarkasteltuna ventilaation ja sydämen minuuttitilavuuden samanaikaisen suurenemisen tai pienenemisen ei pitäisi vaikuttaa alveolaarisen pitoi-

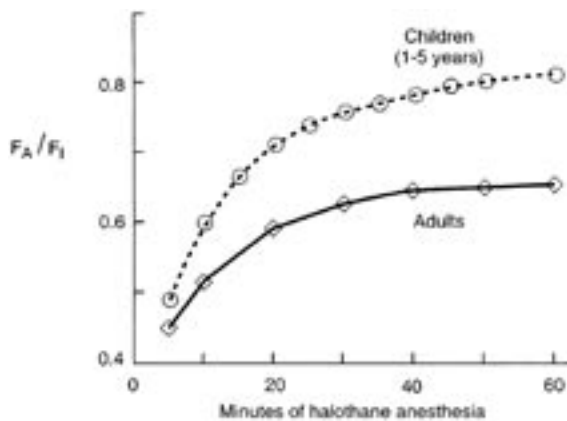
Kuva 6. Ventilaation ja sydämen minuuttitilavuuden samanaikaisen muutoksen vaikutus siihen nopeuteen, jolla alveolaarinen pitoisuus F_A lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta F_I (Eger et al., Anesthesiology, 1971; 35: 365–372).



suuden nousunopeuteen paljoakaan. Sydämen minuuttitilavuuden nousu kuitenkin nopeuttaa anesteesin pitoisuuden tasapainottumista kudoksissa. Näin ollen erotus $P_A - P_V$ pienenee nopeammin, mikä vähentää lisääntyneen minuuttitilavuuden vaikutusta F_A/F_I -suhteeseen (kuva 6).

Tämä ilmiö näkyy paitsi sairaustiloissa, joissa sydämen minuuttitilavuus on lisääntynyt (esim. tyreotoksikoosissa ja hypertermiassa), myös lapsilla. Erittäin vastasyntyneillä perfuusio hyvin suonittuneissa kudoksissa on suhteessa voimakkaampaa kuin aikuisilla. Sen vuoksi F_A/F_I -suhteen nousu on lapsilla nopeampaa kuin aikuisilla (kuva 7).

Kuva 7. län vaikutus siihen nopeuteen, jolla alveolaarinen pitoisuus F_A lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta F_I (Salanitre ja Rackow, *Anesthesiology*, 1969; 30: 388–394).



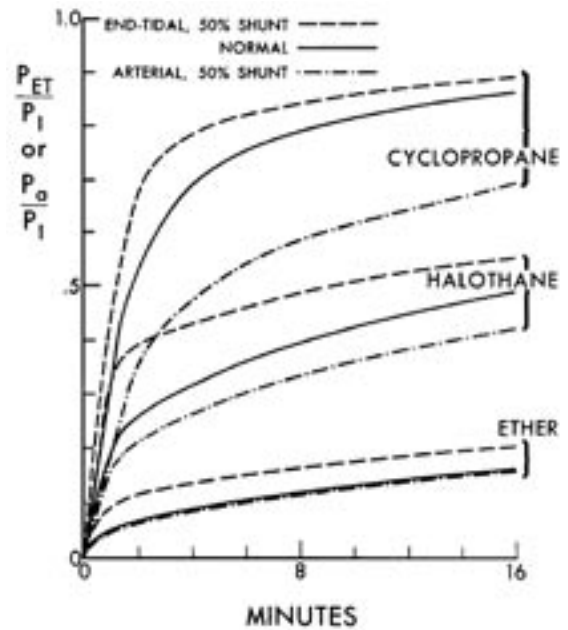
Ventilaatio-perfuusiohäiriöiden vaikutus

Normaalitilanteessa anesteesin osapaine alveoleissa ja valtimoissa on käytännössä sama. Monissa sairaustiloissa on huomattavia eroja alveolien ja valtimoiden osapaineiden välillä. Ventilaatio-perfuusiohäiriöissä anesteesin alveolaarinen (uloshengityksen loppuvaiheen) pitoisuus suurenee ja valtimopitoisuus pienenee. Muutoksen suhteellinen voimakkuus riippuu anesteesin rasvaliukoisuudesta. Huonoliukoisilla aineilla alveolaarinen pitoisuus nousee jonkin verran, mutta valtimopitoisuus laskee enemmän. Erittäin liukoisilla aineille näkyy päinvastainen vaikutus (kuva 8).

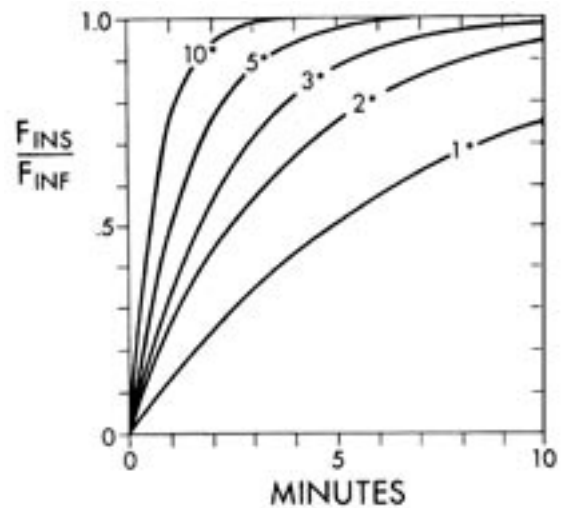
Anestesiakoneen ja tuorekaasuvirtauksen vaikutus

Tähän asti käsitellyissä esimerkeissä on oletettu, että sisään hengitetyn anesteesin pitoisuus pysyy vakiona. Koska nykyään käytetään yleisesti takaisinhengitysjärjestelmiä, sisään hengitetyn anesteesin

Kuva 8. Ventilaatio-perfuusiohäiriön vaikutus siihen nopeuteen, jolla alveolaarinen pitoisuus F_A lähestyy sisään hengitettävää pitoisuutta F_I (Eger ja Severinghaus, *Anesthesiology*, 1964; 25: 620–626).

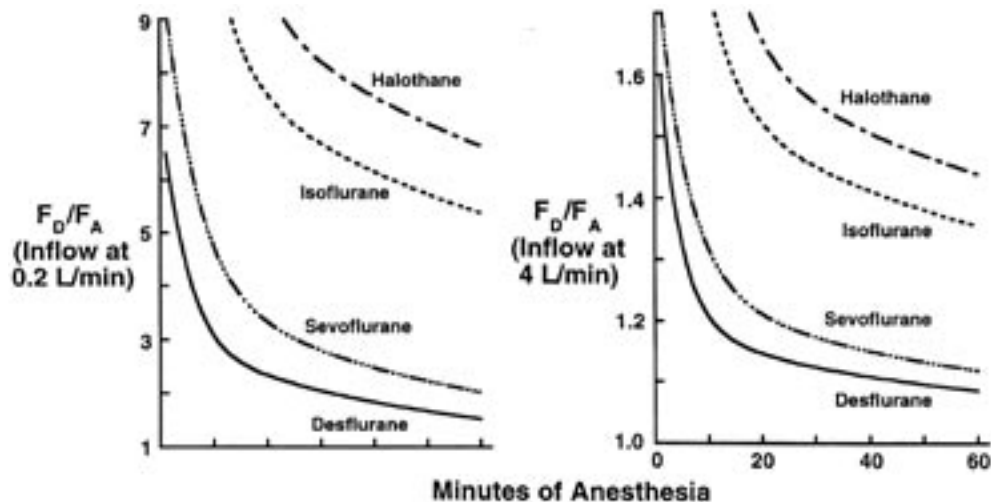


Kuva 9. Tuorekaasuvirtauksen vaikutus siihen nopeuteen, jolla sisään hengitettävä pitoisuus lähestyy hengityskiertoan annostellun anesteesin pitoisuutta (Eger, *Anesthetic uptake and action* 1974: 192–205).



pitoisuus ei ole vakio. Takaisinhengitysjärjestelmässä tuorekaasuvirtauksella on erittäin suuri merkitys inhalaatioanesteesien annostelussa (kuva 9). Mitä pienempi on tuorekaasuvirtaus, sitä suurempi on hengityskiertoan annostellun ja alveolaarisen anesteesin pitoisuusero (kuva 10).

Kuva 10. Tuorekaasuvirtauksen vaikutus hengityskiertoan annostellun ja alveolaarisen anesteetin pitoisuuseroon (Eger EI. Uptake and distribution. Kirjassa: Miller RD (toim.) Anesthesia, 5. painos, New York: Churchill Livingstone, 2001: 74–95).



Inhalaatioanesteettien eliminaatio

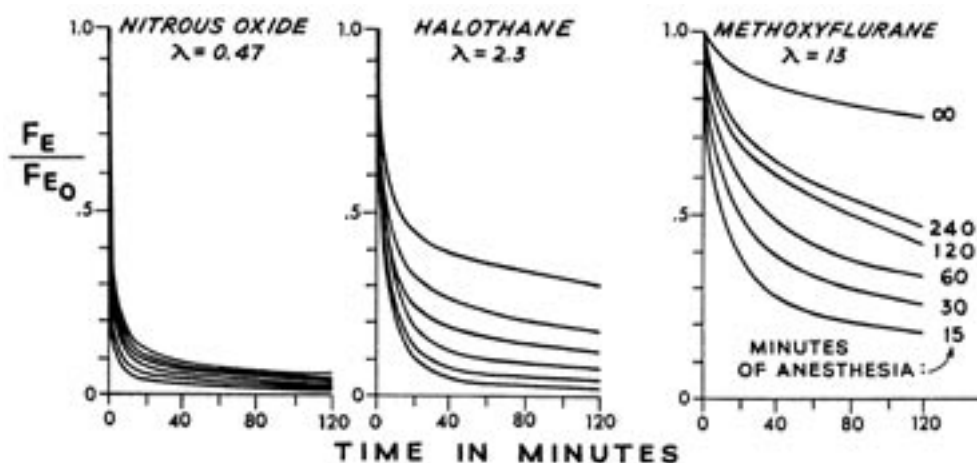
Inhalaatioanesteetit poistuvat elimistöstä pääosin muuttumattomana keuhkojen kautta. Kliinisessä käytössä olevien inhalaatioanesteettien metabolia vaihtelee 0–2,5 %. Metabolia-aste on niin pieni, että se ei juuri vaikuta niiden kinetiikkaan ihmisellä. Ihon kautta eliminoituva määrä on vielä pienempi.

Induktiovaihetta voidaan nopeuttaa lisäämällä anesteetin pitoisuutta sisään hengitettävässä kaasuseoksessa. Eliminaatiovaihetta ei luonnollisestikaan voida nopeuttaa tällä tavoin, koska sisään hengitettävän kaasuseoksen pitoisuutta ei voida muuttaa negatiiviseksi. Nukutuksen aikana elimistöön kertyy anesteettia. Kertyvän anesteetin määrä ja jakautuminen elimistössä riippuu sekä anesteetin ominaisuuksista

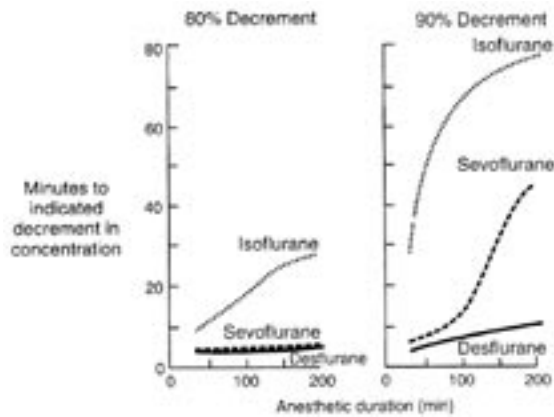
että anestesian kestosta. Hyvin pitkäkestoisen anestesian jälkeen anesteettia on kertynyt muun muassa lihaksiin ja rasvakudokseen, joista vapautuu anesteettia vielä pitkään sen jälkeen, kun pelkästään hyvin perfusoitujen kudosten sisältämä anesteetti olisi ehditty poistaa elimistöstä. Inhalaatioanesteetit poistuvat elimistöstä sitä nopeammin, mitä pienempi on niiden veri-kaasujakautumiskvotientti (kuva 11).

Laskimoanesteettien kinetiikan kuvaamisessa on viime aikoina käytetty apuna ns. lääkeannostelun kestosta riippuvaa puoliintumisaikaa (engl. context-sensitive half-time). Lääkeannostelun kestosta riippuvalla puoliintumisajalla tarkoitetaan sitä aikaa, mikä kuluu lääkeainepitoisuuden pienenemiseen puoleen siitä, mikä se oli annostelua lopetettaessa.

Kuva 11. Anesteetin liukoisuuden ja annostelun keston vaikutus anesteetin alveolaarisen pitoisuuden laskunopeuteen anestesian lopussa (Stoelting ja Eger, Anesthesiology, 1969; 30: 290–296).



Kuva 12. Inhalaatioanesteetin alveolipitoisuuksien 80 % ja 90% pienemiseen tarvittava aika eri anesteeteilla (Bailey, *Anesth Analg* 1997; 85: 681–686).

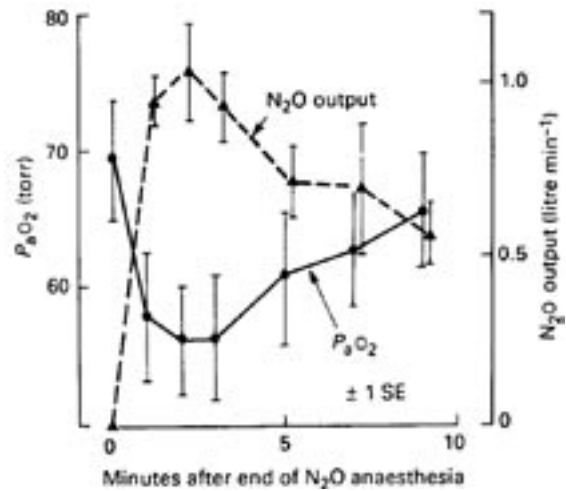


Tietokonesimulaatioiden avulla on laskettu lääkeannostelun kestosta riippuvia puoliintumisaikoja inhalaatioanesteeteillekin. Inhalaatioanesteeteille on laskettu myös 80 ja 90 % pitoisuuksien alenemiseen kuluvia aikoja. Vertailtaessa kliinisessä käytössä yleisimmin olevia anesteetteja toisiinsa, voidaan todeta, että desfluraanin ja sevofluraanin pitoisuudet laskevat 80 % lähtöarvosta suurin piirtein samassa ajassa, mutta 90 %:n lasku lähtöarvosta tapahtuu nopeammin desfluraanilla kuin sevofluraanilla. Isofluraanin eliminaatio on huomattavasti hitaampaa kuin desfluraanin ja sevofluraanin (kuva 12).

Diffuusiohypoksia

Typpioksiduulilla on pieni veri-kaasujakautumisvakio. Tämän ansiosta typpioksiduuli poistuu annostelun loppuessa nopeasti pois elimistöstä. Jos anestesian ylläpidossa on käytetty vaikkapa 70 % typpioksiduulipitoisuutta, poistuu se elimistöstä anestesian loppuessa niin nopeasti, että po-

Kuva 13. Arteriaveren happiosapaine ja typpioksiduulin uloshengitys tilanteessa, jossa potilas alkaa O₂/N₂O-anestesian (21 %/79 %) lopussa hengittää kaasuseosta, jossa on happea 21 % ja typpeä 79 % (Sheffer et al., *Anesthesiology* 1972; 37: 436–439).



tilaan hengittäessä huoneilmaa alveoleissa oleva kaasuseos muuttuu hypoksiseksi ja potilas menee hypoksiaan. Tätä ilmiötä kutsutaan diffuusiohypoksiaksi. (kuva 13). Diffuusiohypoksia voidaan estää antamalla potilaan hengittää 100 % happea typpioksiduulin annostelun loppuessa. □

Kirjallisuutta

Eger EI. Uptake and distribution. Kirjassa: Miller RD (toim.) *Anesthesia*, 5. painos, New York: Churchill Livingstone, 2001: 74–95

Klaus Olkkola

LKT, professori

Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö

Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala

klaus.olkkola@tyks.fi