

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 29.04.2008 • Poprawiono: 05.05.2008 • Zaakceptowano: 05.05.2008

Zmiany farmakokinetyki leków stosowanych w anestezjologii u osób starszych***Pharmacokinetic changes of drugs used in anaesthesiology in elderly*****Edyta Szalek¹, Piotr Smuszkiewicz², Edmund Grześkowiak¹**¹ Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu² Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego Poznaniu**Streszczenie**

Fizjologiczne zmiany, zachodzące u starszych osób z różną szybkością, wpływają na farmakokinetykę leków stosowanych w anestezjologii. Zanik tkanki mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, zmniejszenie objętości wody całkowitej, zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała, zredukowana perfuzja wątroby i nerek, zmniejszone stężenie albumin, wzrost stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny, to czynniki, które odpowiadają za zróżnicowane konsekwencje farmakokinetyczne, zmieniony efekt farmakologiczny, niepożądane działania i inną dawkę anestetyków. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 185-190.*

Słowa kluczowe: farmakokinetyka, geriatria, anestetyki

Summary

Physiological changes in geriatric patients, which occur at different rates, can alter pharmacokinetics of drugs used in anaesthesiology. Age-related physiological changes: the reduction in muscle mass, increase in body fat, decrease in total body water, decrease of lean body mass, reduced hepatic and renal perfusion, a decreased albumin concentration, an increased α 1-glycoprotein concentration, can produce heterogeneous pharmacokinetic consequences, the altered effect, adverse drug reactions and adjusted dose of many anaesthetics. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 185-190.*

Keywords: pharmacokinetics, geriatric medicine, anaesthetics

Polska należy do krajów o zwiększonej populacji ludności w wieku podeszłym, czyli takich, gdzie liczba osób w wieku 65 i więcej lat przekroczyła 10% społeczeństwa [1]. Podział ludzi w starszym wieku według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Podział ludzi w starszym wieku według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [2]

45-60 rok życia	starzejący się człowiek
61-75 rok życia	starszy człowiek
76-90 rok życia	stary człowiek
>90 roku życia	bardzo stary człowiek

Zwiększona zachorowalność osób w wieku podeszłym jest częstym powodem polipragmazji. Wyniki badań potwierdzają, iż średnia liczba leków stosowanych rzez osoby starsze wynosi 3-8 [1]. Czynniki decydującymi o skuteczności leczenia pacjentów geriatrycznych są nie tylko procesy patologiczne, ale również zachodzące fizjologiczne zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków. Zmienione, a najczęściej zmniejszone, przepływy narządowe oraz zwolnione w wieku podeszłym procesy metaboliczne, powodują wzrost ryzyka niepowodzenia terapeutycznego i/lub nasilenie działań niepożądanych przy nieuwzględnieniu tych zmian podczas prowadzenia farmakoterapii. Ma to szczególne znaczenie w czasie zabiegów operacyjnych, przeprowadzanych zarówno w znieczuleniu ogólnym, jak i regionalnym. Występująca często u tych chorych miażdżycza naczyń tętniczych (wieńcowych, mózgowych), której konsekwencją jest labilność układu krążenia, sprzyja zwiększonej zapadalności na okołooperacyjne zawały serca i udary mózgu. Umiejętność wyważonego stosowania leków w tej grupie wiekowej, szczególnie tych silnie działających, wymaga doświadczenia oraz dobrej znajomości ich farmakologii. Zmiany właściwości farmakokinetycznych leków u osób starszych obejmują procesy: wchłaniania, dystrybucji i eliminacji (metabolizm i wydalanie).

Wchłanianie

W przewodzie pokarmowym osób starszych zachodzą istotne zmiany czynnościowe i anatomiczne, które teoretycznie mogą wpływać na proces wchłaniania leków podanych doustnie:

- wzrost pH soku żołądkowego,
- zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego,
- zwolniona perystaltyka przewodu pokarmowego,
- zmniejszenie powierzchni wchłaniania,
- zmniejszony przepływ krwi przez przewód pokarmowy.

Praktycznie wchłanianie leków absorbowanych na drodze transportu biernego nie ulega istotnej zmianie. Wchłanianie na drodze transportu aktywnego zachodzi wolniej i może rzutować na stężenie niektórych substancji leczniczych, jak: preparaty żelaza, wapnia, witamina B1, witamina B6. Alkalizacja soku żołądkowego ogranicza wchłanianie leków absorbowanych w środowisku kwaśnym (klorazepan, hydroksyzyna, imipramina, preparaty żelaza, itrakonazol, ketoko-

nazol). Spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego może powodować nasilenie rozpadu leku w żołądku i obniżenie albo brak absorpcji w jelicie cienkim. Dodatkowo spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego może wystąpić przy terapii: cholinolitykami, opiatami, trójcyklicznymi antydepresantami, neuroleptykami. Ograniczenie procesów wchłaniania wywołują leki stymulujące przewod pokarmowy np. metoklopramid, leki cholinergiczne [2].

Dystrybucja

Dystrybucja leków u osób starszych jest zmieniona następującymi czynnikami:

- zmniejszoną masą tkanek,
- rozrostem tkanki tłuszczowej,
- zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała (Lean Body Mass (LBM), na którą składają się masa komórkowa, tzw. woda pozakomórkowa i międykomórkowa, tkanka łączna),
- zmniejszeniem objętości wody całkowitej z równoczesnym transportem wody wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej,
- zmniejszeniem stężenia albumin w organizmie,
- zwiększeniem stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny w surowicy,
- zmniejszeniem pojemności wyrzutowej serca,
- zmniejszeniem perfuzji tkanek,
- zanikiem tkanki mięśniowej.

Większość anestetyków podanych do kompartmentu centralnego (V1) ulega dystrybucji do kompartmentów peryferyjnych: o szybkiej (V2) i wolnej dystrybucji (V3). Zmniejszenie objętości wody całkowitej rzutuje na redukcję kompartmentu centralnego V1 i wzrost stężenia maksymalnego leku podanego w bolusie lub szybkiej infuzji. Ustalanie dawki inicjującej dla wielu leków stosowanych w anestezjologii, zarówno lipofilnych, jak i hydrofilnych, powinno raczej opierać się na podstawie beztłuszczowej masy ciała (LBM) [3], którą można obliczyć posługując się następującymi wzorami [4]:

$$\text{LBM (mężczyźni)} = 1,10 \cdot \text{TBW (kg)} - 120 [\text{TBW} - \text{wzrost (cm)}]^2$$

$$\text{LBM (kobiety)} = 1,07 \cdot \text{TBW (kg)} - 148 [\text{TBW} - \text{wzrost (cm)}]^2$$

TBW – Total Body Weight - całkowita masa ciała

Przy ustalaniu schematu dawkowania niektórych leków niekiedy stosuje się wskaźnik IBW, który można wyznaczyć z równania [4]:

IBW (mężczyźni) = 50 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu

IBW (kobiety) = 45,5 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu

IBW - Ideal Body Weight – idealna masa ciała

Dobór wskaźnika masy ciała do określenia dawki leku u starszych osób z otyłością zależy od szeregu czynników: objętości dystrybucji, właściwości fizykochemicznych, szlaku przemian metabolicznych, klinensu leku i in.

Spadek beztłuszczowej masy ciała wpływa na redukcję kompartmentu peryferyjnego o szybkiej dystrybucji V_2 . Wzrost tkanki tłuszczowej determinuje zwiększenie kompartmentu o wolnej dystrybucji V_3 i przedłużenie działania leku [3].

Zmienione parametry eliminacji propofolu i jego silniejsze działanie u osób starszych wynikają m.in. ze zmniejszonej objętości peryferyjnego kompartmentu o szybkiej dystrybucji (V_2) oraz redukcji stałej szybkości przechodzenia propofolu z kompartmentu V_1 do V_2 (k_{12}) [3]. Badania farmakokinetyczne wykazują również możliwość redukcji objętości kompartmentu centralnego sufentanylu u osób starszych w porównaniu do osób młodych (491 ml/kg vs 310 ml/kg), co wraz ze zmniejszonym wątrobowym metabolizmem przemawia za koniecznością redukcji dawki inicjującej i podtrzymującej sufentanylu [5]. Przy niezmodyfikowaniu dawki należy spodziewać się przedłużenia działania tej pochodnej piperydyny. Objętość kompartmentu centralnego remifentanylu zmniejsza się o ok. 20% u pacjentów powyżej 80 roku życia [6]. W badaniu porównawczym farmakokinetyki tiopentalu u osób młodych i starszych (19-88 lat) wykazano zmniejszanie objętości dystrybucji leku wraz z wiekiem pacjenta, co może rzutować na wyższe stężenie leku we krwi [7]. Różnice te uzasadniają potrzebę redukcji szybkości infuzji tiopentalu (do 20%) u pacjentów geriatrycznych [3].

Wzrost tkanki tłuszczowej determinuje wzrost objętości dystrybucji (V_d) oraz wydłużenie biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5}$) przede wszystkim leków lipofilnych. Sufentanył, ze względu na największą z analogów fentanylu lipofilność, wykazuje zmienioną farmakokinetykę u osób otyłych w porównaniu do

grupy kontrolnej: wzrost V_d z 5073 (+/- 1673) mL/kg do 9098 (+/- 2793) mL/kg oraz wydłużenie $t_{0,5}$ z 135 (+/- 42) min do 208 (+/- 82) min [8]. Wiek podeszły pacjenta nie wpływa na farmakokinetykę sufentanylu [5] tak, jak otyłość.

Możliwy wzrost objętości dystrybucji leków hydrofilnych u osób otyłych wynika z istnienia dodatkowego kompartmentu tj. płynu zewnątrzkomórkowego tkanki tłuszczowej [4]. Zmiany te będą widoczne przede wszystkim dla leków o małej wartości V_d .

Istotnym czynnikiem wpływającym na dystrybucję leku jest proces wiązania z białkami. Lek związany z białkiem:

- jest nieaktywny,
- nie przenika do tkanek,
- nie wywiera działania farmakologicznego,
- nie jest metabolizowany,
- nie jest wydalany.

Upośledzona zdolność syntezy albumin u osób starszych i nasilony katabolizm białek powoduje zmniejszenie stężenia albumin o ok. 10-20%. Leki silnie wiążące się z białkami mogą częściej wywoływać działania niepożądane. Leki o charakterze kwasowym, wiążące się tylko z albuminami (furosemid, cymetydyna) oraz silnie wiążące się z albuminami: diazepam, petydyna, salicylany, fenytoina, warfaryna, mogą osiągać wyższe stężenia frakcji wolnej leku [2]. Hipoalbuminemia jest nasilana dodatkowo chorobami współistniejącymi. U osób starszych obserwuje się dodatkowo wzrost kwaśnej α_1 -glikoproteiny (AAG), której stężenie istotnie wzrasta np. w zawale serca, zakażeniach, procesach nowotworowych, niewydolności nerek, niedożywieniu, urazach. Lidokaina, jako lek zasadowy, związana jest głównie z AAG w sposób wysycalny (ok.70%) i niewysycalnie z albuminą (ok.20%). Stężenie AAG w osoczu wzrastające z wiekiem teoretycznie może przyczynić się do zmniejszenia wolnej frakcji lidokainy i spadku szybkości metabolizmu. Fukuda i wsp. [9,10] w badaniach wpływu wieku pacjentów na farmakokinetykę lidokainy po podaniu nadtwardówkowym wykazali brak istotnych różnic w objętości dystrybucji między osobami starszymi i młodszymi. Podobnie Abernethy i wsp. nie wykazali wpływu wieku ochotników na V_d lidokainy po jej dożylnym podaniu [11]. Badania farmakokinetyki meperydyny u osób starszych wykazują spadek wiązania leku z białkiem z jednoczesnym wzrostem stężenia leku wolnego [12], co jednak jest równoważone większą objętością dystrybucji leku

u pacjentów geriatrycznych w porównaniu do osób młodych ($V_{d \text{ init. ger.}} = 300\% V_{d \text{ init. young}}$; $V_{d \text{ ss}} = 135\% V_{d \text{ young}}$) [13]. Efektem tych zmian jest niższa wartość stężenia początkowego meperydyny [3].

Procesy biotransformacji leków obejmują:

1. reakcje I fazy (reakcje utleniania, redukcji, hydrolizy),
2. reakcje II fazy: reakcje sprzęgania (z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutaminowym, glicyną, aminokwasami, grupą metylową), acetylację, alkiację.

Metabolizm

Metabolizm leków u osób starszych zostaje upośledzony na skutek:

- zmniejszenia przepływu wątrobowego (o 20-40%),
- zmniejszenie masy wątroby (o 17-36%),
- zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych biorących udział w procesach I fazy (gł. utleniania),
- zmniejszenie stężenia niektórych enzymów osoczowych.

Spowolnienie procesów metabolicznych u osób starszych wpływa na przedłużenie biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5}$) leków oraz redukcję klirensu wątrobowego. Brak istotnych zmian w procesach metabolicznych II fazy oznacza, iż korzystniej jest stosować leki metabolizowane w reakcjach sprzęgania (np. oksazepam, lorazepam, temazepam) niż w reakcjach fazy I (np. diazepam, chlordiazepoksyd, flurazepam) [2].

U chorych w podeszłym wieku zwiększa się dostępność biologiczna leków F podlegających znacznemu efektowi pierwszego przejścia (*First pass effect*). Ilość leku, jaka ulega procesom metabolicznym określa tzw. współczynnik ekstrakcji ER (*Extraction ratio*), który przyjmuje wartości od 0 do 1 przy czym wartość 1 oznacza, że 100% leku poddane zostało procesom metabolicznym. ER zależy od przepływu krwi przez wątrobę (Q_H), który u osób starszych zmniejsza się. Współczynnik ekstrakcji określa jednocześnie wydajność procesu biotransformacji danego leku.

$$ER = Cl_H / Q_H$$

Cl_H – klirens wątrobowy

Wraz ze wzrostem współczynnika ekstrakcji maleje dostępność biologiczna leku (F).

$$F = 1 - ER$$

Klirens leków o wysokim współczynniku ekstrakcji, tj. $>0,7$ (np. sufentanyl) jest uwarunkowany głównie szybkością przepływu krwi przez wątrobę.

Dla leków o średnim (0,3-0,7) lub niskim ($<0,3$) współczynniku ekstrakcji, klirens wątrobowy zależy przede wszystkim od aktywności enzymów metabolizujących te leki oraz od stopnia wiązania z białkami.

Zachodzący z wiekiem spadek aktywności niektórych enzymów metabolizujących leki przyczynia się bezpośrednio do przedłużania ich działania. Mivacurium może działać do 30% dłużej ze względu na zmniejszoną szybkość hydrolizy przez osoczną cholinesterazę, której stężenie zmniejsza się wraz z wiekiem [3,14]. Podobny efekt przedłużonego działania u pacjentów geriatrycznych występuje w przypadku sukcyńlocholiny [15], która u osób młodych jest metabolizowana z dużą wydajnością na drodze hydrolizy przy udziale odpowiedniej pseudoesterazy cholinowej.

Metabolizm lidokainy prowadzi do powstania licznych metabolitów, z których monoetyloglicynoksyd (MEGX) i glicynoksyd (GX) są aktywne biologicznie. Pierwszy, poza aktywnością antyarytmiczną, wywoływać może wymioty i drgawki, drugi nasila działanie drgawkowe zarówno MEGX jak i leku macierzystego. Orlando i wsp. [16] wykazują, że stężenia MEGX są niższe u starszych ludzi w porównaniu do osób młodych, co może rzutować na wartości testu lidokainowego, przy pomocy którego można określać dynamiczną czynność wątroby. W innym badaniu farmakokinetyki lidokainy u starszych osób stwierdzono wolniejsze tworzenie MEGX, znacząco niższy klirens lidokainy, mniejsze $C_{15 \text{ min MEGX}}$ (stężenie MEGX po 15 minutach od zakończenia infuzji lidokainy), C_{max} (stężenie maksymalne), AUC_{MEGX} (pole powierzchni pod krzywą $c_{\text{MEGX}} = f(t)$) oraz dłuższy t_{max} (czas wystąpienia stęże-

Tabela 2. Wartości współczynników ekstrakcji w wątrobie niektórych leków

Współczynnik ekstrakcji		
niski (<0,3)	średni (0,3-0,7)	wysoki (>0,7)
tiopental diazepam fenobarbital	kodeina	sufentanyl lidokaina morfina

nia maksymalnego) [17]. Fukuda i wsp. [9] w badaniu porównawczym farmakokinetyki lidokainy u osób starszych (77±4 lata) i w średnim wieku (42±6 lat) wykazali: dłuższy MRT (ang. *Mean Residence Time*; średni czas przebywania leku w organizmie; statystyczny odpowiednik $t_{0,5}$), zmniejszony klirens lidokainy oraz mniejszą wartość współczynnika C_{MEGX}/C_{lido} (stężenie MEGX/stężenie lidokainy).

Wydalanie

Proces wydalania leków u ludzi starszych ulega opóźnieniu na skutek:

- zmniejszenia masy nerek,
- zmniejszenia perfuzji nerek, jako następstwo miażdżycowego zwężenia światła naczyń,
- zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, wydalania kanalikowego, wchłaniania zwrotnego [2];

Proces eliminacji anestetyków dobrze charakteryzuje czynnościowy – kliniczny okres biologicznego półtrwania (*context-sensitive half-time*) – CSHT: jest to czas, po którym stężenie leku w kompartmentie centralnym w stanie stacjonarnym spada o 50% po zatrzymaniu infuzji [18]. CSHT propofolu zmienia się z czasem trwania wlewu i zależy także od wieku pacjenta. Nie wykazano istotnych różnic w wartościach CSHT propofolu podawanego w 1-godzinnym wlewie między pacjentami w wieku 20 i 80 lat. Przy wlewie propofolu trwającym 4 godziny różnica ta była jednak dwukrotna [3]. Osoby starsze są bardziej wrażliwe na działanie propofolu [19], co uzasadnia redukcję dawki o 30-75% u osoby 75-letniej w porównaniu z 25-letnią [3].

CSHT midazolamu u osób w wieku 80 lat jest również dwukrotnie dłuższy niż u osób 20-letnich [3]. Midazolam ze względu na większe ryzyko depresji oddechowej i obniżenia ciśnienia u starszych pacjentów zalecany jest w mniejszych dawkach [20]. Badania farmakokinetyki midazolamu po podaniu dożylnym

u osób młodych (24-33 lata) i starszych (60-74 lat) wykazują dłuższy $t_{0,5}$ (2,1 vs 5,6 h) i zredukowany klirens leku (7,8 vs 4,4 ml min⁻¹ kg⁻¹) [21].

Biologiczny okres półtrwania vekuronium u osób starszych również jest istotnie dłuższy. Lien i wsp. [22] w badaniach porównawczym farmakokinetyki vekuronium u pacjentów młodych (26-48 lat) i geriatrycznych (72-86 lat) wykazali wydłużenie $t_{0,5}$ leku z 78 min do 125 min. Zmiana biologicznego okresu półtrwania vekuronium wynikała m.in. z redukcji klirensu leku z 5,6 ml/kg/min do wartości 2,6 ml/kg/min. Podobnie zmiana klirensu rokuronium z 5,03 ml/kg/min u pacjentów w wieku <60 lat do 3,67 ml/kg/min u osób w wieku >70 lat może determinować wolniejszą eliminację leku z ustroju [23]. Ze względu na zmienioną eliminację rokuronium u pacjentów geriatrycznych (>70 lat) obserwuje się wydłużenie czasu działania leku w tej grupie chorych.

Przykłady modyfikacji dawkowania wybranych grup leków stosowanych w anestezjologii u osób starszych, z uwzględnieniem opisanych fizjologicznych zmian farmakokinetyki, przedstawiono w Tabeli 3.

Należy zwrócić uwagę, że opisane zostały zmiany farmakokinetyki leków, stosowanych głównie w anestezjologii, w warunkach fizjologicznych. Natomiast w praktyce lekarskiej mamy często do czynienia z warunkami patologicznymi, które dodatkowo nasilają lub zmieniają opisane powyżej parametry farmakokinetyczne danego leku. Znajomość opisanych różnic w oddziaływaniu na leki pozwala niekiedy zrozumieć odmienną reakcję na stosowane terapeutyki u pacjentów geriatrycznych.

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

Tabela 3. Przykłady modyfikacji dawkowania leków u osób starszych [3]

Stosowane leki	Zalecana modyfikacja dawki
barbiturany	redukcja dawki w bolusie i szybkości infuzji
etomidat	redukcja dawki w bolusie do 50%
propofol	redukcja dawki w bolusie o 30-50% i szybkości infuzji
benzodiazepiny	redukcja dawki w bolusie do 75% i szybkości infuzji
opioidy	redukcja dawki w bolusie do 50% i szybkości infuzji
niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie	redukcja dawki lub szybkości infuzji w zależności od leku

Piśmiennictwo

1. Wieczorowska-Tobis K, Grzeškowiak E: Farmakoterapia geriatryczna. *Czasopismo Aptekarskie* 2008; 2(170): 12-15.
2. Orzechowska-Juzwenko K: Farmakologia Kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
3. Sadean MR, Glass PS: Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003 Jun; 17(2):191-205.
4. Jaźwińska-Tarnawska E, Kubiak E, Wiela-Hojeńska A. Zmiany kinetyki leków w otyłości. Czy osoby otyłe wymagają zmian schematów leczenia? *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(4): 669-76.
5. Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, Young WL, Chang WJ: Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly surgical patient. *Can J Anaesth* 1990 Nov; 37(8): 852-6.
6. Minto CF, Schnider TW & Shafer SL: The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33.
7. Homer TD, Stanski DR: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology*. 1985 Jun; 62(6): 714-24.
8. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ: Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991 Dec; 73(6): 790-3.
9. Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, Okubo N, Yaguchi Y, Kohda Y, Toyooka H: Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000 May-Jun; 25(3): 268-73.
10. Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, Kihara S, Kohda Y, Toyooka H: Free lidocaine concentrations during continuous epidural anesthesia in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2003 May-Jun; 28(3): 215-20.
11. Abernethy DR, Greenblatt DJ: Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983 Nov-Dec; 5(6):1093-6.
12. Mather LE, Tucker GT, Pflug AE, Lindop MJ, Wilkerson C: Meperidine kinetics in man. Intravenous injection in surgical patients and volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1975 Jan; 17(1): 21-30.
13. Herman RJ, McAllister CB, Branch RA, Wilkinson GR: Effects of age on meperidine disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1985 Jan; 37(1): 19-24.
14. Osman ES, Khafagy HF, Radwan KG, Desouky AM: Role of cholinesterase activity on pharmacodynamics of mivacurium preceded by pancuronium in elderly and young adults. *J Egypt Soc Parasitol* 2007 Apr; 37(1): 243-55.
15. Sidell FR, Kaminski A: Influence of age, sex, and oral contraceptives on human blood cholinesterase activity. *Clin Chem* 1975 Sep; 21(10): 1393-5.
16. Orlando R, Palatini P: The effect of age on plasma MEGX concentrations. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 206-8.
17. Pea F, Licari M, Baldassarre M, Furlanut M: MEGX disposition in critically-ill trauma patients: subsequent assessments during the first week following trauma. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2002; 16(2002): 519-25.
18. Djian MC, Blanchet B, Pesce F, Sermet A, Disdet M, Vazquez V, Gury C, Roux FX, Ragueneau JL, Coste J, Joly LM: Comparison of the time to extubation after use of remifentanyl or sufentanil in combination with propofol as anesthesia in adults.
19. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999 Jun; 90(6): 1502-16.
20. Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, Morden A, Logan RF: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987 Feb; 23(2): 241-3.
21. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI: Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984 Jul; 61(1): 27-35.
22. Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J: Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 1991 Jul; 3(1): 39-42.
23. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993 Dec; 77(6): 1193-7.
22. Dundee J, Hassard T, McGowan W, Henshaw J: The induction dose of thiopentone. A method of study and preliminary illustrative results. *Anesthesia* 1982; 37: 1176-84.
23. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J i wsp.: Thiopental disposition in lean and obese undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982; 56: 269-74.
24. Kazama T, Kazuyuki I, Morita K, Ikeda T i wsp.: Relation between initial blood distribution volume and propofol induction dose requirements. *Anesthesiology* 2001; 94: 205-10.
25. Blum J, Kochs E, Forster N, Schneider G: The influence of injection rate on the hypnotic effect of propofol during anesthesia: A randomized trial, *PLOS Clinical Trials* 2006; 1: e1-17.