

## Managementul anesteziei loco-regionale la varstnici

S. Sandru, I. Dimitriu, D. Boleac\*

Segmentul de populatie varstnica este din ce in ce mai bine reprezentat. In anul 2010, oamenii de 65 ani si mai in varsta vor depasi 20% din populatia Europei de Vest si a Japoniei si 15% din populatia Americii de Nord. Ca urmare, numarul pacientilor varstnici supusi interventiilor chirurgicale este in crestere permanenta.

A fost constatat faptul ca mai mult de jumatate din persoanele cu virsta peste 65 ani vor necesita cel putin o interventie chirurgicala pe parcursul anilor ramasi de viata. In prezent, in Republica Moldova sunt peste 500 mii beneficiari de pensii pentru limita de varsta.

Actualmente batranetea este considerata incepand cu varsta de 65 ani si se clasifica in: virstnici – 65-74 ani; batrini – 75-84 ani; si foarte batrani – peste 85 ani.

Cu avansarea in varsta creste morbiditatea si mortalitatea, mai ales la pacientii peste 75 de ani. Studii anterioare au aratat ca in interventiile chirurgicale ortopedice, urologice, ginecologice sau la nivelul abdomenului, pacientii varstnici sunt cu mult mai sensibili la anestezie decat cei tineri, riscul anestezico-chirurgical fiind in unele cazuri extrem. "Varsta inaintata a pacientului este suficienta pentru ai atribui categoria mortii naturale, ceea ce determina ca statusul lor ASA sa fie crescut", fiind pentru un pacient batrin (75 - 84 ani) gr III ASA, iar pentru foarte batrin (peste 85 ani) gr IV ASA.

Anestezia regionala este frecvent utilizata la persoanele in varsta. Cunoasterea particularitatilor legate de virsta este importanta in scopul asigurarii unei anestezii regionale optimale la pacientul in etate.

\* Chisinau, Republica Moldova

Reducerea numarului de neuroni, deteriorarea tecii mielinice la nivelul radacinilor ventrale si dorsale, schimbarile de anatomie ale coloanei vertebrale si ale orificiilor intervertebrale pot contribui la alterarea caracteristicilor blocului nervos din cadrul anesteziei regionale (1,2). Mai mult decat atat, numarul axonilor la nivelul nervilor periferici descreste odata cu inaintarea in varsta, viteza de conducere este diminuata (3,4). Odata cu inaintarea in varsta, schimbarile tesutului conjunctiv pot duce la schimbari de distributie locala precum si modificarea ratei de distributie a anestezicului local de la locul de injectare (spatiul epidural) spre locurile de actionare (1).

Cu avansarea in varsta creste si aria de raspandire a analgeziei dupa administrarea unei doze fixe de anestezic local in spatiul epidural (Fig. 1)(5,7).

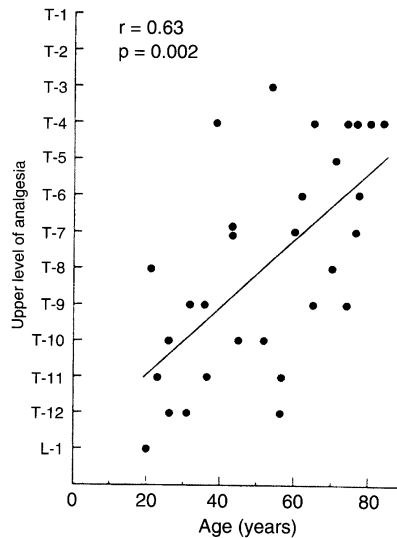


Fig. 1. Relatii intre nivelul de analgezie si varsta dupa administrarea de bupivacaina 0,5%

Recent a fost demonstrat faptul ca extinderea analgeziei la pacientul in varsta este mai mare decat la pacientul tanar (8,9). In plus, pacientul in varsta demonstreaza si un debut mai rapid al analgeziei in segmentele caudale, iar regresia blocului este mai prelungita. In cazul anesteziei epidurale cu ropivacaina sau bupivacaina se constata o crestere a intensitatii precum si un debut mai rapid al blocului motor odata cu avansarea in varsta (8).

La pacientii in varsta migrarea longitudinala a anestezicului local in spatiul epidural este favorizata de catre scleroza si calcificarea foramenelor intervertebrale precum si de reducerea cantitatii de tesut gras in spatiul

epidural. Tabloul clinic al anesteziei epidurale poate fi influentat, in continuare, si de catre modificarea locului de actiune a anestezicului local de la unul predominant paravertebral la pacientii tineri, la unul subdural sau transdural la virstnici.

Ca test de injectare intravasculara, epinefrina este frecvent utilizata in anestezia epidurala, doza respectiva de epinefrina la pacientii in varsta nu va fi atat de informativa datorita reducerii activitatii beta-adrenergice (10).

Analgezia epidurala controlata de catre pacient s-a dovedit a fi efectiva si la pacientii in etate pentru controlul durerii dupa chirurgia majora (11) cu reducerea dozei si ratei de infuzie a opioizilor cu 50 %.

Anestezia spinala este frecvent utilizata la batrini pentru chirurgia abdomenului inferior, urologie si chirurgia membrului inferior. Efectul schimbarilor legate de inaintarea in varsta asupra tabloului clinic al blocului spinal depinde de baricitatea solutiei injectate. In cazul solutiilor izobare, efectul varstei asupra inaltimei blocului spinal este limitat (12,14). Cu toate acestea, cu solutia izobara de 2% mepivacaina s-a inregistrat un nivel mai inalt al blocului senzitiv (14). Raspandirea caudala a analgeziei la fel ca si dezvoltarea blocului motor la pacientii in etate are loc mult mai rapid in cazul anesteziei spinale cu solutie de bupivacaina (12,13). Efectul varstei asupra extinderii analgeziei spinale este mult mai pronuntat cind se folosesc solutiile hiperbare (15,16). Cu solutia hiperbara de bupivacaina nivelul de analgezie creste cu varsta, extinzandu-se cu aproximativ 3-4 segmente mai sus la varstnici comparativ cu pacientii tineri. La pacientul in etate s-a depistat un debut rapid al blocului motor. Atat cu solutia hiperbara de bupivacaina cat si cu cea izobara s-a demonstrat o analgezie prelungita la nivelul dermatomului T12, ceea ce permite un timp prelungit pentru a efectua interventiile chirurgicale pe abdomenul inferior si regiunea inghinala la pacientii in varsta.

Catre varsta de 90 ani, din nervii periferici dispar pina la 1/3 din fibrele mielinizate. In plus, viteza de conducere, mai ales la nivelul nervilor periferici motori, descreste (4).

Dupa administrarea de ropivacaina la nivelul plexului brahial, durata blocului senzitiv si motor este mai prelungita comparativ cu pacientii tineri. Instalarea blocului motor complet la varstnici este mai rapida.

Schimbarile de farmacodinamica si/sau farmacocinetica, care se pot produce odata cu inaintarea in varsta, ar putea sa afecteze profilul clinic al anestezicelor locale folosite in anestezia regionala.

Timpul de injumatatire al bupivacainei dupa administrarea subarahnoidiana sau epidurala creste, sugerand faptul ca rata de absorbtie a acesteia descreste cu varsta (6,13,15).

Studiile privind absorbția epidurală de bupivacaină și levobupivacaină și studiile privind absorbția spinală de bupivacaină au scos la iveală o sensibilitate crescută la bătrâni, care se pare că nu este legată de alterarea absorbției vasculare. Prin urmare, schimbările profilului clinic al anesteziei epidurale și spinale la vârstnici sunt cel mai bine explicate din punct de vedere anatomic și posibil și prin schimbările farmacodinamice care se produc odată cu înaintarea în vârstă și nu prin schimbările de farmacocinetica.

Un factor care influențează distribuția drogului este legarea de proteinele plasmatică a acestuia. Principala proteină plasmatică de legare pentru anestezicele locale este alfa 1-glicoproteina acută (AAG), o proteină reactivă de fază acută (18). Legarea lidocainei de proteinele plasmatică tinde să crească ușor cu vârsta (19). Cu toate acestea, vârsta nu influențează legarea plasmatică a bupivacainei (20). Aceasta se explică prin lipsa efectelor vârstei asupra concentrației plasmatică de AAG (21).

Anestezicele locale sunt eliminate predominant prin metabolizare (22). Schimbările legate de vârstă în metabolizarea și excreția anestezicelor locale sunt datorate modificărilor funcției hepatice. Reducerea masei hepatice, a fluxului sanguin hepatic și scăderea activității enzimelor hepatice odată cu înaintarea în vârstă, explică alterarea metabolismului. Corespunzător, diminuarea fluxului sanguin hepatic este asociată cu declinul clearance-ului lidocainei la pacienții în etate (23).

Deasemenea, la pacienții în vârstă se înregistrează reducerea masei hepatice; ca și consecință, clearance-ul anestezicelor locale, cu rata de extracție hepatică relativ joasă și care sunt dependente de metabolizarea de către enzimele hepatice, poate scădea cu vârsta. Clearance-ul plasmatic total al bupivacainei s-a dovedit că se reduce după administrarea epidurală sau subarahnoidiană (Fig. 2) (6,13,1516).

Oricum, având în vedere clearance-ul scăzut, legat de vârstă, pentru lidocaină și bupivacaină, administrarea prin injecții intermitente multiple sau prin infuzie epidurală continuă în managementul durerii postoperatorii, poate duce la acumularea acestor droguri (17).

Efectuarea anesteziei spinale sau epidurale poate fi mai dificilă la vârstnici. Deseori este destul de dificil să poziționezi adecvat un pacient în vârstă din cauza deformațiilor anatomice, curburilor sau rotațiilor particulare ale coloanei care sunt întâlnite la mulți pacienți geriatrici. Aceasta inabilitate a bătrânilor de a flexa spatelui, cum o fac pacienții tineri, determină blocada axială dificilă. Avansarea în vârstă este deseori acompaniată și de o accentuare a lordozei lombare care este legată de procesul de osteoporoză. Calcificarea ligamentelor interspinoase și a ligamentului flavum, stenoza progresivă a orificiilor intervertebrale la bătrâni fac mult mai dificilă poziționarea și avansarea acului.

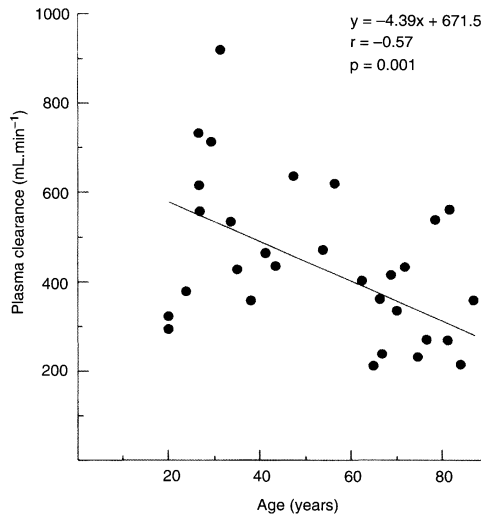


Figura 2. Relatia dintre clearance-ul plasmatic si varsta.

Incidenta cefaleei post-punctionale descreste cu varsta, posibil datorita reducerii elasticitatii tesutului conjunctiv (24). Ca si consecinta, mai putin LCR se pierde la pacientul in varsta. Hipotensiunea dupa anestezia spinala reprezinta o problema comuna cu o incidenta de 15.3 % - 33 % (25,26). Nivelul inalt de analgezie si varsta inaintata par sa fie cei doi factori principali responsabili de dezvoltarea hipotensiunii (26). Extinderea analgeziei cu ropivacaina administrata epidural la pacientul geriatric se asociaza cu o incidenta crescuta de hipotensiune si bradicardie (8). Aceasta problema este de o importanta deosebita la varstnicii cu patologii cardiovasculare, deoarece este crescut riscul de ischemie secundara asociata hipotensiunii (27,28). Mai mult decat atat, rata morbiditatii si mortalitatii la pacientii in varsta cu hipertensiune se pare ca este crescuta comparativ cu pacientii in varsta fara hipertensiune ca rezultat al labilitatii hemodinamice intraoperatorii marcate (29,30).

Hipotensiunea marcata este deosebit de periculoasa pentru pacientul geriatric cu rezerva cardiaca limitata. Schimbarile structurale ale arteriolelor si schimbarile sistemului nervos autonom care se petrec odata cu avansarea varstei pot contribui la dezvoltarea episoadelor de hipotensiune marcata la varstnic. Batranii prezinta activitate crescuta a sistemului nervos simpatic asociata cu eliberare sporita de norepinefrina din terminatiile nervoase (31,32). In plus, disfunctia baroreflexa asociata varstei poate compromite homeostazia presiunii arteriale (33). Prin urmare, instabilitatea hemodina-

mica dupa anestezia spinala poate fi exagerata la varstnici din cauza reducerii marcate a rezistentei vasculare sistemice (34). Bioimpedanta electrica transtoracica demonstreaza ca presiunea arteriala descreste cu 25 % la 6-9 min dupa blocul neuraxial, indicand faptul ca pacientul ar trebui sa fie monitorizat imediat dupa efectuarea blocului subarahnoidian (35).

Strategiile utilizate pentru a preveni sau a reduce incidenta si severitatea episoadelor hipotensive includ administrarea i.v in bolus de lichide si utilizarea vasopresorilor. Atat profilaxia cat si terapia au scopul primar de a restabili umplerea cardiaca. Aceasta poate fi obtinuta fie prin cresterea volumului sangvin, fie prin contracararea vasodilatatiei in regiunile simpaticolitice cu agenti vasoconstrictori. Administrarea i.v de fluide inaintea si in timpul anesteziei spinale pentru a preveni hipotensiunea reprezinta deja o practica obisnuita. La pacientii in varsta, oricum, preincarcarea lichidiana nu este intotdeauna efectiva (36,37). Incarcarea volemica nu preintampina intotdeauna pierderea de rezistenta vasculara sistemica cauzata de catre anestezia spinala, ba chiar poate cauza o reducere in continuare a acesteia (38). Indiferent daca se folosesc solutii cristaloide sau coloide pentru incarcarea volemica, sau prehidratarea nu este folosita deloc, la pacientii in varsta normovolemici se remarca o incidenta sporita a hipotensiunii in cadrul interventiilor chirurgicale programate. In plus, rezerva functionala diminuatata la batrani se pare ca ii face mai putin capabili sa creasca debitul cardiac ca raspuns la incarcarea volemica.

Trebuie subliniat faptul ca preincarcarea volemica rapida poarta un potential risc in cazul pacientilor geriatrici cu rezerva cardiaca limitata. In acelasi timp, cu scopul de a reversa orice reducere de rezistenta vasculara ar trebui folosit un agent alfa agonist.

Este rational ca anesteziile locale sa fie combinate cu droguri adjuvante pentru a reduce cantitatea fiecarui drog si a pastra efectul analgetic fara fenomene adverse. O „minidoza” de 4 mg de bupivacaina combinata cu 20 µg de fentanil asigura anestezia spinala pentru chirurgia fracturii de femur la batrini (39). Utilizarea de minidoze combinate de agenti medicamentoasi cauzeaza mult mai putine episoade de hipotensiune si aproape ca este eliminata necesitatea de a utiliza suportul vasopresor al tensiunii arteriale la acestia.

Totusi, anestezia spinala segmentara unilaterala poate rezulta cu o extindere mai limitata a analgeziei si prin urmare cu o variabilitate hemodinamica reduca. Unilateralitatea blocului spinal poate fi provocata prin injectarea dozelor mici de anestezic local hiperbar si pozitie laterala prelungita (40).

Anestezia spinala continua este o tehnica care permite titrarea solutiei de anestezic local, astfel reducind doza de anestezic local si asigurand o anal-

gezie adecvata cu un nivel mai jos al blocului simpatic, prin urmare minimizand hipotensiunea arteriala si bradicardia (41). De asemenea si anestezia combinata spinala-epidurala permite utilizarea dozelor intratecale mici cu posibilitatea de a suplimenta analgezia prin cateterul epidural daca blocul nu este suficient sau adecvat. Cand stabilitatea hemodinamica este critica, anestezia spinala continua sau anestezia combinata spinala epidurala sunt de preferat pentru chirurgia membrului inferior la batrani.

Hipotermia la pacientul in varsta ar putea fi atribuita unei varietati mari de factori asa cum ar fi diminuarea fiziologica a metabolismului bazal, schimbarile la nivelul centrului termoreglator si diminuarea masei musculare (42,43). Deasemenea, pacientii geriatrici pot fi expusi riscului sporit de hipotermie deoarece temperatura centrala scazuta poate sa nu initieze raspunsurile protective autonome.

Varsta avansata si nivelul inalt al blocadei spinale sunt asociate cu descresterea semnificativa a pragului termoreglator (43). Pragul de initiere a termoreglarii este descrescut direct proportional cu nivelul blocului spinal deoarece tonusul vasomotor este inhibat mai jos de nivelul blocului spinal (44,45). Astfel, cu cat mai avansat este blocul spinal cu atat mai evidente sunt dereglarile termoreglatorii asteptate. Tremorul si cresterea cerintei in oxigen pot compromite pacientul varstnic, mai ales daca acesta prezinta patologii cardiovasculare.

Pacientii varstnici sunt de obicei foarte senzitivi la dozele mici de droguri sedative. Prin urmare, se vor folosi doze mai mici cu intervale de aministrare prelungite.

O mare parte dintre pacientii in varsta dupa chirurgia ortopedica dezvolta disfunctie cognitiva, confuzie si delir, care toate, de cele mai multe ori, reprezinta sindroame nespecifice ale disfunctiei sistemului nervos central (46). In cele mai multe dintre cazuri, recuperarea functiei cognitive la batrini este prompta si completa in prima saptamina postoperator. Nici tehnica anestezica utilizata, nici modalitatea managementului durerii postoperatorii nu reprezinta determinante importante care ar explica confuzia postoperatorie la pacientii in varsta (46,48,49).

Factorii care probabil ar putea sa explice dezvoltarea disfunctiei cerebrale postoperatorii sunt varsta, spitalizarea si prelungirea duratei interventiei chirurgicale.

Utilizarea tehnicilor analgetice regionale atat intraoperator cat si postoperator furnizeaza beneficii fiziologice si pot atenua mecanismele patofiziologice care apar dupa orice interventie chirurgicala (50). Anestezicele locale au capacitatea de a bloca semnalele aferente si eferente la nivelul maduvei spinarii astfel inhiband raspunsul la stresul chirurgical (Tab. 19-1).

Tehnicile anestezice regionale asigura un management excelent postoperator al durerii, astfel reducand efectul sedativ al opioidelor si facilitand mobilizarea precoce postoperatorie care asigura o convalescenta rapida (51,52).

In comparatie cu anestezia generala, pierderea intraoperatorie de sange este redusa cand se foloseste anestezia spinala sau epidurala (53,54). Aceasta se datoreaza presiunii venoase scazute din timpul blocului spinal comparativ cu anestezia generala (44,45).

De asemenea, anestezia spinala si epidurala nu sunt asociate cu modificari ale gazelor sangelui arterial nici in timpul interventiei chirurgicale, nici dupa aceasta, astfel demonstrand lipsa efectului asupra procesului de schimb gaze pulmonar (55).

Anestezia epidurala toracica inalta imbunatateste disfuncția ventriculara stanga indusa de catre ischemie: semne electrocardiografice, ecografice si angiografice reduse de insuficienta coronariana, diminueaza incidenta aritmiilor si durerea anginoasa (56,59).

Aceste rezultate demonstreaza faptul ca blocul simpatic cardiac imbunatateste raportul cerere/oferta de  $O_2$  al cordului (60).

Anestezia epidurala are influenta neînsemnata asupra respiratiei la pacientii cu patologii respiratorii asociate. Miscarea diafragmatica este amplificata dupa anestezia epidurala continua, posibil explicata prin intreruperea reflexului inhibitor motor al nervului frenic, fie prin deaferentarea directa a cailor senzitive viscerale sau prin reducerea sarcinii diafragmatice ca rezultat al complianței abdominale sporite (61,62).

O anestezie epidurala continua cu nivelul peste T12 este asociata cu bloca nervoasa splanhnică simpatică care reduce tonusul gastrointestinal inhibitor si sporeste fluxul sangvin intestinal (50, 63).

In general, pacientii geriatrici prezinta o rezerva functionala redusa a sistemelor de organe, astfel devenind intoleranti la stressul chirurgical. Anestezicele locale au capacitatea de a bloca semnalele aferente si eferente de la nivelul maduvei spinarii, astfel suprimand raspunsul la stresul chirurgical, precum si inhibitia reflexa spinala a functiei diafragmatice si a functiei gastrointestinale.

O analiza sistematica a studiilor randomizate demonstreaza ca anestezia regionala pentru corectia chirurgicala a fracturii de femur a fost asociata cu o mortalitate precoce scazuta la fel ca si incidenta mai mica a trombozei venoase profunde comparativ cu anestezia generala (64). Reducerea mortalității precoce postoperatorii probabil ca se explica prin incidenta relativ joasa a trombozei venoase profunde.

Administrarea precoce a analgeziei epidurale continue a fost asociata cu



o incidenta scazuta a evenimentelor cardice la pacientii varstnici cu fractura de femur care aveau cardiopatie ischemica (65).

### Concluzii

Concluzia generala este ca pacientii in varsta sunt mai sensibili la anestezicele locale si prezinta profiluri clinice modificate. Pacientii in varsta, dupa anestezia epidurala si spinala prezinta un nivel mai inalt al blocadei senzoriale si motorii si sunt mai expusi riscului de a dezvolta hipotensiune arteriala ca si consecinta a blocadei simpaticice periferice. Prin urmare, dozele-bolus la pacientii geriatrici ar trebui sa fie reduse pentru a limita efectele adverse.

Anestezia regionala ofera cateva beneficii clinice la pacientii geriatrici, printre acestea: pierderea redusa de sange, circulatie vasculara periferica mai buna, suprimarea raspunsului la stressul chirurgical si controlul postoperator adecvat al durerii. Beneficiile cardiace ale anesteziei regionale au fost atribuite cu predominanta anesteziei epidurale toracice mai ales la pacientii cu cardiopatie ischemica asociata. Probabil ca analgezia epidurala toracica postoperatorie reduce morbiditatea cardiaca la pacientii care prezinta risc cardiovascular. Analgezia epidurala postoperatorie imbunatateste evolutia pacientului prin reducerea complicatiilor pulmonare. Disfunctia cognitiva postoperatorie persistenta legata de varsta pacientilor se pare ca nu este atribuita unei anumite tehnici anestezice utilizate (regionala sau generala), sugerand existenta altor factori etiologici de baza. Anestezia regionala poate reduce mortalitatea pe termen scurt, in special la pacientii supusi corectiei chirurgicale a fracturii de femur, prin reducerea complicatiilor tromboembolice ca urmare a mentinerii unui status fibrinolic relativ normal. Totusi, nu pot fi trase concluzii in ceea ce priveste mortalitatea pe termen lung. Este evident ca anestezia regionala faciliteaza restabilirea precoce a pacientilor prin reducerea riscului de ileus la pacientii supusi chirurgiei abdominale.

### BIBLIOGRAFIE

1. Bromage PR. Epidural Analgesia, Philadelphia, WB Saunders 1978, p.31-5.
2. Ferrer-Brechner T. Spinal and epidural anaesthesia in the elderly. *Semin Anesth* 1986;V:54-61.
3. Jacob JM, Love S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain* 1985; 108:897-924.
4. Dorfman LJ, Bosley TM. Age related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology* 1979; 29:38-44.
5. Park WY, Balingit PE, MacNamara TE. Age and the epidural dose response in adult man. *Anesthesiology* 1982; 56:318-32.
6. Veering BT, Burm AGL, Van Kleef JW, et al. Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987;66: 589-594.
7. Hirabayashi Y, Shimizu R. Effect of age on extradural dose requirement in thoracic extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:445-6.
8. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, et al. The effects of age on neural blockade and hemodynamic chan-

- ges after epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesth Analg* 2002; 94: 1325-30.
9. Simon MJG, Veering BT, Burm AGL, et al. The effect of age on the clinical profile and the systemic absorption and disposition of levobupivacaine following epidural anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93:512-20.
  10. Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL. Aging reduces thereliability of epidural epinephrine test doses. *Reg Anesth* 1995; 20:193-8.
  11. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000; 92:433-41.
  12. Pitkanen M, Haapaniemi L, Tuominen M, et al. Influence of age on spinal anaesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1984; 56:279-84.
  13. Veering BT, Burm AGL, Van Kleef JW, et al. Spinal anesthesia with glucose-free bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987; 66:965-70.
  14. Boss EG, Schuh FT. Der Einfluss des Lebensalters auf die Ausbreitung der Spinalanasthesie mit isobarem Mepiva-cain 2%. *Anaesthesist* 1993; 42:162-8.
  15. Veering BT, Burm AGL, Spierdijk J. Spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 1988; 60:187-94.
  16. Veering BT, Burm AGL, Vletter AA, et al. The effect of age on systemic absorption and systemic disposition of bupivacaine after subarachnoid administration. *Anesthesiology* 1991; 74:250-7.
  17. Bowdle TA, Freund PR, Slattery JT. Age dependent lidocaine pharmacokinetics during lumbar peridural anesthesia with lidocaine hydrocarbonate or lidocaine hydrochloride. *Reg Anesth* 1986; 11:123-12.
  18. Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, et al. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma. I. Relationships between binding, physicochemical properties and anesthetic activity. *Anesthesiology* 1970; 33:287-303.
  19. Davis D, Grossman SH, Kitchell BB, et al. The effects of age and smoking on the plasma binding of lignocaine and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:261-5.
  20. Veering BT, Burm AGL, Gladines MPRR, et al. Age does not influence the serum protein binding of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:501-3.
  21. Veering BT, Burm AGL, Souverijn JHM, et al. The effect of age on serum concentrations of albumin and aracid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29:201-6.
  22. Tucker GT, Wiklund L, Berlin-Wahlen A, et al. Hepatic clearance of local anesthetics in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5:11-22.
  23. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:1093-6.
  24. Gielen M. Post dural puncture headache (PDPH): a review. *Reg Anesth* 1989; 14:101-6.
  25. Tarkkila P, Isola J. A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:554-8.
  26. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, et al. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76:906-12.
  27. Juelsgaard P, Sand NP, Felsby S, et al. Perioperative myocardial ischaemia in patients undergoing surgery for fractured hip randomized to incremental spinal, single-dose spinal or general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15:656-63.
  28. Racle JP, Poy JY, Haberer JP, et al. A comparison of cardiovascular responses of normotensive and hypertensive elderly patients following bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1989; 14:66-71.
  29. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth* 2000; 85:763-78.
  30. Rooke GA. Cardiovascular aging and anesthetic implications. *J Cardiothorac Vase Anesth* 2003; 17:512-23.
  31. Korkuschko OW, Sarkisow KG, Schatilo WB, et al. Hemodynamic effects of stimulation of alpha 1-adrenoreceptors in healthy elderly and aged persons. *Z Gerontol* 1992;25: 88-93.
  32. Veith RC, Featherstone JA, Linares OA, et al. Age differences in plasma norepinephrine kinetics in humans. *J Gerontol* 1986; 41:319-24.
  33. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, et al. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992; 263:H789-803.
  34. Rooke GA, Freund PR, Jacobsen AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with heart disease. *Anesth Analg* 1997; 85:99-105.
  35. Critchley LAH, Stuart JC, Short TG, et al. Haemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *Br J Anaesth* 1994; 73:464-70.
  36. Coe AJ, Revanas B. Is crystalloid preloading useful in spinal anaesthesia in the elderly? *Anaesthesia* 1990;45: 241-43.
  37. Buggy DJ, Power CK, Meeke R, et al. Prevention of spinal anaesthesia-induced hypotension in the elderly: i.m. methoxamine or combined hetastarch and crystalloid. *Br J Anaesth* 1998; 80:199-203.
  38. Critchley LAH. Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient. *Anaesthesia* 1996; 51:1139-43.

39. Ben-David B, Frankel R, Arzumov T, et al. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology* 2000; 92:6-10.
40. Sumi M, Sakura S, Koshizaki M, et al. The advantages of the lateral decubitus position after spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine. *Anesth Analg* 1998; 87:879-84.
41. Favarel-Garrigues JF, Sztark F, Petitjan ME, et al. Hemodynamic effects of spinal anesthesia in the elderly: single dose versus titration through a catheter. *Anesth Analg* 1996; 82:312-6.
42. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Epidural versus general anesthesia, ambient operating room temperature, and patient age as predictors of inadvertent hypothermia. *Anesthesiology* 1992; 77:252-7.
43. Frank SM, El-Rahmany HK, Cattaneo CG, et al. Predictors of hypothermia during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:1330-34.
44. Leslie K, Sessler DL. Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology* 1996; 84:1327-31.
45. Vassilief N, Rosencher N, Sessler DI, et al. Shivering threshold during spinal anesthesia is reduced in elderly patients. *Anesthesiology* 1995; 83:1162-6.
46. Wu CL, Hsu W, Richman JM, et al. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:257-68.
47. Williams-Russo P, Urquhart RN, Sharrock NE, et al. Postoperative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:759-67.
48. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD1 study. IOPCCD investigators. International Study of Post Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351:857-861.
49. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1204-10.
50. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-506.
51. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87:62-72.
52. Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16:549-63.
53. Davis FM, McDermott E, Hickton C, et al. Influence of spinal and general anaesthesia on haemostasis during total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1987; 59:561-71.
54. Valentin N, Lomholt B, Jensen JS, et al. Spinal or general anaesthesia for surgery of the fractured hip? *Br J Anaesth* 1986; 58:284-91.
55. Catley D, Thornton C, Jordan C, et al. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985; 63:20-8.
56. Blomberg S, Currelaru J, Emanuelsson H, et al. Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1989; 10:437-44.
57. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvirst H, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990; 73:840-7.
58. Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989; 69:558-62.
59. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, et al. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990; 71:625-30.
60. Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks and controversies. *Anesth Analg* 1997; 85:517-28.
61. Pansard JL, Mankikian B, Bertrand M, et al. Effects of thoracic extradural block on diaphragmatic electrical activity and contractility after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1993; 78:63-71.
62. Polaner DM, Kimball WR, Fratacci M, et al. Thoracic epidural anesthesia increases diaphragmatic shortening after thoracotomy in the awake lamb. *Anesthesiology* 1993; 79:808-16.
63. Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998; 86:837-44.
64. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip-fracture surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2000; 84:450-5.
65. Matot I, Oppenheim-Eden A, Ratrot R, et al. Preoperative cardiac events in elderly patients with hip fracture randomized to epidural or conventional analgesia. *Anesthesiology* 2003; 98:156-63.
66. Cristea I, Ciobanu M. Ghid de anestezie terapie intensiva, Editura Medicala, Bucuresti, 2003, p. 785-802.
67. Duke S, Rosenberg GS. *Anesthesia secret's*, Denver Colorado, Ed.Hanley&Belfus Inc. (Philadelphia), 1996, p.412-5.
68. Baker AB. *Physiology and pharmacology of aging*, International Anesthesiology Research Society, 1995, p.106-9.

69. Stiff J. Evolution of the geriatric patient, in Rogers MC, ed. Principles and practice of anesthesiology, St.Louis, Mosby - Year Book, 1993, p. 440-92.
70. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anesthesia for geriatric patients, in: Clinical Anesthesia 2nd ed. Philadelphia, Ed.Lippincott, 1992, p.1353-87.
71. Silverstein JH. Geriatric Anesthesiology 2nd ed. Springer, New York, NY USA, 2008, p. 278-92.