



Firenze



European Society for Intravenous Anaesthesia



Ancona, 30-31 marzo 2006

**Organizzazione:** Italian SIVA Board

**Presidente Onorario:** R. Tufano

**Presidente:** Q. Piacevoli

**Comitato Scientifico:**

**Segretario**

**Tesoriere**

F. Caracciolo

F. Azzeri

M. Bosco

P. De Vivo

A. Del Gaudio

G. Fanelli

F. Giunta

P. Mastronardi

C. Melloni

M. Sammartino

E. Vincenti

**Presidenti del corso:** P.P. Martorano e Q. Piacevoli

# Euro SIVA Advanced Course in TIVA-TCI 2006: Standards on Practice in TIVA-TCI

**Segreteria Scientifica:** F. Azzeri

**Segreteria Congressuale:**

WEEK END srl Turismo Incentive Congressi

Via G. Trevis, 82/84-88 00147 Rome

Phone +39 06 51600.647-648

Fax +39 06 51600.131

E-mail info@weekend-group.com

**Excelsior Hotel La Fonte  
Via Poggio, Portonovo (AN)**

**PRIMO ANNUNCIO**

**INFERMIERI**

**CREDITI ECM: 6**



Costo registrazione al corso 48,00 Euro (iva inclusa).  
Ammessi 15 partecipanti per ogni sessione.

**Il corso ha la durata di 6 ore complessive e riconosce 6 crediti ECM.  
Può essere seguito nella giornata di giovedì 30 marzo o venerdì 31 marzo.**

*08:30 Registrazione*

### **Sessione 1: La TIVA-TCI**

---

- 08:30 - 09:15 "I farmaci per la TIVA-TCI"  
S. Falcetta, G. Bucco, M. Baroncia
- 09:15 - 09:45 "Apparecchiature e devices per la TIVA-TCI"  
G. Falzetti, S. Balducci, P.P. Martorano
- 09:45 - 10:15 "Indicazioni e criteri di inserimento dei target"  
S. Loggi, M. Muscoloni, F. Azzeri
- 10:15 - 10:45 "Il monitoraggio"  
G. Bucco, A. Summa, P.P. Martorano

### **Sessione 2: La gestione pratica dell'anestesia endovenosa**

---

- 11:00 - 11:30 "Gestione e manutenzione delle apparecchiature"  
S. Balducci, S. Falcetta, F. Azzeri
- 11:30 - 12:00 "Gestione e utilizzo delle linee infusionali e degli accessi venosi"  
A. Summa, G. Falzetti, M. Baroncia
- 12:00 - 12:30 "Gestione del paziente dalla sala operatoria alla terapia intensiva"  
M. Muscoloni, S. Loggi, P.P. Martorano

### **Sessione 3: Prove pratiche**

---

- 12:45 - 13:30 Prove pratiche sulle apparecchiature  
S. Balducci, M. Muscoloni, A. Summa, G. Bucco, S. Loggi
- 13:30 - 14:30 Prove pratiche sui devices  
G. Bucco, A. Summa, S. Balducci, M. Muscoloni, S. Falcetta

### **Sessione 4: Valutazione apprendimento**

---

- 14:30 - 14:45 POST-TEST: TED System  
S. Loggi, S. Falcetta, G. Falzetti, G. Bucco, A. Summa, S. Balducci; M. Muscoloni

## ABSTRACTS DELLE PRINCIPALI RELAZIONI PRESENTATE

### **I farmaci per la TIVA-TCI**

**P. Mastronardi, F. Azzeri, Q. Piacevoli, S. Falchetta, G. Bucco, M. Baroncia.**

La TIVA ha trovato vantaggioso impiego in molte specialità chirurgiche grazie all'introduzione nella pratica clinica di farmaci ipnotici, analgesici, miorilassanti dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che li rendono particolarmente idonei alla loro somministrazione per via endovenosa continua. In aggiunta, la nuova metodica di somministrazione Target Controlled Infusion (TCI) ed approfonditi studi che hanno chiarito dal punto di vista quantitativo e qualitativo gli effetti clinici delle varie associazioni farmacologiche hanno reso più sicura, flessibile e razionale la loro somministrazione non solo a scopo analgesico e sedativo, quale complemento di blocchi centrali o di alcune procedure sia chirurgiche che diagnostiche eseguibili in anestesia locale, ma anche in occasione di anestesi per interventi che rientrano nei programmi di Same day surgery o di One day surgery o per interventi più impegnativi di grande e media chirurgia ivi comprese le tecniche laparoscopiche.

#### Farmacocinetica

Per generare il loro effetto la maggior parte dei farmaci interagisce con macromolecole chiamate "recettori" situate sulla superficie della membrana cellulare o all'interno della cellula.

In pratica questo vuol dire che un farmaco, attraverso la regolazione dell'attività dei recettori cellulari, non fa altro che riprodurre o, meglio, modulare un effetto già fisiologicamente esistente.

L'anestesia ha lo scopo di somministrare farmaci idonei ad ottenere l'abolizione della coscienza, la miorisoluzione, il blocco della percezione dolorosa e il controllo dei riflessi e delle risposte a stimoli algogeni: dal momento che nessun farmaco riesce da solo ad assolvere a tutte queste funzioni, solo una corretta gestione di diversi agenti può ottenere tale scopo.

Sebbene il bersaglio principale degli anestetici sia rappresentato principalmente dal sistema nervoso centrale e periferico risulta determinante una approfondita conoscenza anche delle interrelazioni con tutti i diversi sistemi biologici.

La farmacocinetica è lo studio delle funzioni fisico-biologiche che regolano le modalità di assunzione del farmaco, la sua successiva distribuzione nei vari distretti corporei, il suo metabolismo ed infine i processi che sottendono la sua eliminazione dall'organismo.

#### Vie di somministrazione

Da esse dipende in gran parte il tempo impiegato da un farmaco a raggiungere un certo livello plasmatico. A grandi linee esse sono suddivisibili in enterali, parenterali, inalatorie e topiche.

Diversamente dalle altre vie di somministrazione per i farmaci che tratteremo, somministrati per via endovenosa, l'assunzione e la biodisponibilità sono pronte e virtualmente istantaneamente massime dove per "biodisponibilità" si definisce la velocità e la quantità di principio attivo che viene assorbito da una forma farmaceutica e raggiunge immodificato il circolo sistemico.

#### Distribuzione

I farmaci presenti nel torrente circolatorio si distribuiscono nella fase liquida e corpuscolata del sangue e, superando le membrane capillari e cellulari, raggiungono i vari tessuti. Tali fenomeni sono diversi a seconda delle caratteristiche fisico-chimiche delle molecole somministrate (peso molecolare, liposolubilità, grado di ionizzazione, polarità). Tutti i farmaci si legano in diversa misura alle proteine plasmatiche: tale legame farmaco-proteico ne condiziona la quota libera che è l'unica in grado di raggiungere l'organo bersaglio sul quale esercita i propri effetti. Per i farmaci somministrati per via endovenosa una quota di entità variabile, in rapporto alle loro caratteristiche, è anche captata reversibilmente, come per il legame con le proteine plasmatiche, dal tessuto polmonare: "Effetto del primo passaggio".

La quota di farmaco complessata è in equilibrio con la rispettiva frazione libera e sarà ceduta al diminuire della concentrazione della seconda.

La frazione libera del farmaco si distribuirà precocemente in più ampia misura negli organi a maggiore perfusione e con una cinetica più lenta nei distretti meno perfusi.

La distribuzione del farmaco avviene solo in alcuni organi, e si intende per "Volume di distribuzione" quello nel quale esso si ripartisce: si distingue un volume fisico di distribuzione, quello che varia tra il solo compartimento plasmatico (60ml/kg) ed il volume totale corporeo di acqua (600 ml/kg), ed un volume apparente di distribuzione, molto più ampio, comprendente anche la captazione tissutale che ne riduce notevolmente la concentrazione ematica.

#### Eliminazione

Gran parte dei farmaci somministrati per via endovenosa subiscono processi di metabolizzazione ad opera di reazioni enzimatiche tissutali (prevalentemente a livello epatico) e/o plasmatiche. Alcune molecole come l'atracurio e il cis-atracurio possono subire un fenomeno di autodegradazione. La velocità con la quale procedono tali reazioni dipendono non solo dalla consistenza dei sistemi enzimatici e dalla concentrazione del farmaco, ma anche dal flusso ematico dell'organo deputato alla sua metabolizzazione. La frazione di farmaco estratto al passaggio attraverso l'organo deputato alla sua eliminazione si definisce frazione di estrazione ed è compresa fra 0 e 1: per i farmaci che presentano una elevata frazione di estrazione assume maggior rilievo l'entità del flusso d'organo, mentre per più bassi valori è maggiormente importante il legame farmacoproteico che condiziona la percentuale di quota libera.

Per Clearance s'intende il volume di sangue di sangue depurato dal farmaco nell'unità di tempo: essa può essere calcolata sia come clearance d'organo che come clearance totale corporea espressa, quest'ultima, in litri/h. Quando la somministrazione ripetuta o in infusione del farmaco supera la clearance totale corporea si verifica il cosiddetto fenomeno dell'accumulo.

Tutti i fenomeni farmacocinetici che abbiamo descritto sono soggetti all'influenza di numerose variabili rappresentate ad esempio dall'età, sesso, modificazioni fisiologiche (gravidanza) o patologiche (insufficienza epatica, renale), abitudini voluttuarie (alcol), interazioni farmacologiche.

#### Modelli farmacocinetici di distribuzione

Un farmaco somministrato per via endovenosa si distribuisce, secondo precise costanti di distribuzione (K), dal torrente circolatorio (compartimento centrale) contemporaneamente sia ad un volume periferico maggiormente perfuso a rapida saturazione che ad un volume periferico meno perfuso a lenta saturazione. Contemporaneamente si verifica la fase di eliminazione del farmaco il cui valore è espresso dalla clearance totale corporea. In tale modello le concentrazioni plasmatiche nel compartimento centrale (V1) subiscono inizialmente, per il passaggio del farmaco al compartimento a rapida saturazione (V2), un rapido decremento esponenziale che successivamente subisce un rallentamento determinato dal passaggio al comparto a lenta saturazione (V3), mentre si verifica un ritorno da V2 a V1. Nella fase terminale il decremento esponenziale, ancora più rallentato, è determinato dai processi di eliminazione mentre si assiste al passaggio del farmaco non solo da V2 a V1 ma anche da V3 a V1.

A tale modello farmacocinetico tri-compartimentale, che meglio di altri esprime la reale cinetica di un farmaco somministrato per via endovenosa, è opportuno aggiungere un ulteriore parametro farmacocinetico rappresentato dal compartimento biofase (Ve) ove si esplica l'effetto farmacologico. La velocità con la quale si realizza l'equilibrio tra  $V1 \rightleftharpoons Ve$  e tra  $Ve \rightleftharpoons V1$  è governata dalle costanti  $K_{1e}$  e  $K_{eO}$  e condiziona il tempo necessario al farmaco per esercitare e terminare la propria azione. Quando la concentrazione plasmatica è mantenuta costante, il tempo necessario a che in biofase si raggiunga il 50% di quella concentrazione è indicato come  $t_{1/2KeO}$ . Si definisce per Emivita contesto sensibile (Context Sensitive Half Time, CSHT) l'entità e la variabilità dell'emivita di un farmaco somministrato in perfusione, in rapporto alla durata della stessa.

#### Farmacodinamica

Descrive gli effetti clinici che un farmaco esercita sull'organismo. A tale proposito è importante la definizione del rapporto fra concentrazione del farmaco e l'entità dell'effetto: tale parametro

esprime la Potenza del farmaco (EC50). Infine si intende come Efficacia di un farmaco la sua capacità o meno di raggiungere il massimo effetto.

Farmaci ipnotici.

Propofol

Grazie alla sua lipofilia produce una rapida induzione dell'anestesia sebbene non produca effetti analgesici. Le infusioni prolungate non danno luogo ad effetti cumulativi, per cui una volta interrotte si hanno risvegli relativamente rapidi. Ciò avviene sia per redistribuzione del farmaco dal compartimento centrale verso un compartimento periferico molto ampio (muscoli, grasso) e a lenta saturazione che per la sua rapida clearance. Il tempo di dimezzamento plasmatico sensibile al contesto del propofol, rispetto agli altri ipnotici, è sensibilmente breve, restando per infusioni fino ad 8 h inferiore a 40 minuti. Il propofol agisce aumentando il tono inibitorio del sistema GABA-ergico, ed inibisce i recettori eccitatori NMDA per il glutammato. Il tempo di equilibrio sul sito effettore, cioè il raggiungimento a livello cerebrale di una concentrazione efficace, si realizza in meno di 30 secondi.

Benzodiazepine

Le benzodiazepine utilizzate in anestesia vengono classificate in base alla loro durata d'azione in brevi (Midazolam, Flumazenil) intermedie (Diazepam) e lunghe (Lorazepam). Poiché il volume di distribuzione è simile per tutte le benzodiazepine, le differenze cliniche riscontrate sono dovute alla diversa velocità di clearance che per il Midazolam è maggiore a tutti gli altri componenti di questa famiglia di farmaci (6,4-11 ml/kg/min) che avviene a livello epatico ed è 5 volte quella del Lorazepam e 10 volte quella del Diazepam. Il CSHT per il Diazepam e per il Lorazepam è eccessivamente lungo, quindi solo il Midazolam può essere preso in considerazione per infusione endovenosa continua. Differentemente dagli altri ipnotici sedativi le benzodiazepine hanno un antagonista specifico competitivo, il Flumazenil. Va sottolineato che l'emivita di tale farmaco è più breve dei rispettivi agonisti benzodiazepinici, ciò vuol dire che sono possibili fenomeni di riapprofondimento anestetico. Il meccanismo d'azione delle benzodiazepine è di rinforzo del tono inibitorio GABA ergico.

Farmaci analgesici oppioidi

Si distinguono in base alla loro sintesi in naturali (Morfina, Codeina) semisintetici (Eroina, Buprenorfina), sintetici (Metadone, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil Remifentanil). Questi farmaci esercitano i loro effetti attraverso un'interazione agonista con specifici recettori i cui ligandi endogeni sono le endorfine e le encefaline (peptici oppioidi endogeni). Tali recettori sono principalmente di 4 tipi ( $\mu$ ),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta)  $\sigma$  (sigma) e sono localizzati in diverse aree del SNC e negli apparati gastrointestinale, genitourinario, cardiocircolatorio. A tale legame recettoriale segue una iperpolarizzazione della cellula da cui risulta conseguente soppressione della trasmissione sinaptica. L'affinità dei vari oppioidi per i recettori è funzione della costituzione stereochimica delle molecole e ne condiziona la potenza analgesica. In base a ciò gli oppioidi vengono divisi in 4 categorie: agonisti puri, agonisti-antagonisti, agonisti parziali e antagonisti. L'interazione farmaco-recettore è influenzata da alcune caratteristiche fisico-chimiche tra cui le principali sono solubilità lipidica, legame farmacoproteico, pK, grado di ionizzazione. La liposolubilità e la non ionizzazione facilitano l'arrivo al recettore. La capacità di legarsi alle proteine plasmatiche condiziona non solo la diffusibilità ma anche il volume di distribuzione in condizioni di steady state (equilibrio completamente raggiunto).

L'infusione prolungata di un oppioide lipofilo determina rapida fase di distribuzione e inizio d'azione ma veloce allontanamento dai tessuti cerebrali ed elevato volume di distribuzione con accumulo del farmaco nei tessuti periferici (adiposo e muscolare). Per le infusioni prolungate le differenze tra i diversi oppioidi sono rimarchevoli. Il CSHT rimane breve e costante per il Remifentanil (3-5 minuti), si allunga progressivamente per Sufentanil ed Alfentanil, si accresce in modo esponenziale per il Fentanil.

Remifentanil

Caratteristiche Fisicochimiche

Il remifentanil è un derivato della Piperidina, capostipite di una nuova classe di oppioidi, denominata "Esterase Metabolized Opioid" (E.M.O.), ed esattamente un 3-(4 metossi carbonil-4-

[(L-oxopropil)-fenilamino]-L-piperidina) acido propanoico, estere metilico. Si presenta sottoforma di idrocloridrato, polvere bianca liofilizzata, e l'attuale formulazione contiene anche glicina.

Gli studi sulle modalità di legame di questo oppioide hanno dimostrato che il remifentanil ha una forte affinità per i recettori  $\mu$ -oppioidi e minore per quelli  $\delta$  e  $\kappa$ .

Il remifentanil non si lega significativamente con altri recettori non oppioidi, ed è competitivamente antagonizzato dal naloxone.

È solubile nei lipidi con un coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua a pH 7,4 di 17,9 molto simile a quello dell'alfentanil, che è di 13,14.

La principale via metabolica del remifentanil è l'idrolisi esterasica, che dà luogo al derivato acido di cui più dell'80% si ritrova nelle urine.

Il principale metabolita del remifentanil è il suo derivato acido carbossilico, la cui potenza è da 800 a 2.000 volte minore di quella del composto originale.

Il tempo di permanenza nel sangue è di circa 10,9 min.

Poiché non sono note anomalie genetiche congenite od acquisite che determinano la carenza delle esterasi non specifiche plasmatiche e tissutali, il remifentanil può essere utilizzato anche in soggetti con deficit enzimatici. Per ciò che concerne la pseudocolinesterasi sono stati eseguiti dei tests in vitro, su sangue umano proveniente da pazienti con deficit di pseudocolinesterasi e non, per valutare l'entità dell'idrolisi di remifentanil, che non è risultata variata rispetto ai controlli.

Farmacocinetica

Il farmaco analgesico ideale dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche:

- ✓ Rapido onset;
- ✓ Grande flessibilità;
- ✓ Assenza di effetti collaterali;
- ✓ Rapido offset.

Attualmente gli oppioidi in uso in anestesia generale presentano i seguenti vantaggi:

- ✓ Minore effetto sedativo-ipnotico;
- ✓ Minore risposta simpatica;
- ✓ Coda analgesica (!?).

Gli svantaggi sono dati dagli effetti collaterali, anche tardivi.

Gli effetti farmacologici sono dati dall'interazione del farmaco con i recettori  $\mu$ , e sono:

- ✓ Analgesia – sedazione;
- ✓ Depressione respiratoria;
- ✓ Nausea – vomito – prurito;
- ✓ Rigidità muscolare;
- ✓ Bredicardia – ipotensione.

Per quanto sopra si può affermare che gli oppioidi in uso sono simili dal punto di vista farmacodinamico, ma presentano notevoli differenze farmacocinetiche.

Le caratteristiche della nuova classe di oppioidi, denominata E.M.O., sono:

- ✓ Facilità di titolazione con effetto prevedibile e rapido;
- ✓ Assenza di accumulo, indipendentemente dalla durata della somministrazione, con biodegradazione organo-indipendente, che condiziona un recupero veloce.

Il profilo farmacocinetico del remifentanil, paragonato a quello di alfentanil e i fentanil, può essere schematicamente riassunto nella seguente tabella:

REMIFENTANIL: PROFILO FARMACOCINETICO			
	Remifentanil	Alfentanil	Fentanil
T $\frac{1}{2}$ $\alpha$ (min)	0,83	0,79	1,7
T $\frac{1}{2}$ $\beta$ (min)	10 – 20	90 - 110	219
Vc (l/Kg)	0,1 – 0,2	0,1 – 0,4	0,5 - 1
Vdss (ml/Kg)	350	400 – 1.000	4.000
Cl (ml/Kg/min)	40	5	12,7
PKa	7,1	6,4	8,3
Legame proteico (%)	70	92	84
CSHT (min) Contest	3 - 6	47	Variabile in funzione della durata dell'infusione

Sensite Half Time			
-------------------	--	--	--

Tab. 1 "Profilo farmacocinetico di remifentanil paragonato ad alfentanil e fentanil (modificata, da Peacock J.E. e Francis G. 1997 - Drugs of Today)

Nella pratica clinica anestesiologicala due sono i parametri più importanti di un farmaco:

- ✓ La velocità con cui sono raggiunte le concentrazioni terapeutiche:  $T_{1/2 Ke0}$
- ✓ Il tempo necessario perchè la concentrazione nel compartimento centrale si riduca del 50% (CSHT).

Infatti, il concetto tempo di dimezzamento sensibile al contesto diventa il nuovo standard per il confronto dei profili farmacocinetici degli oppioidi, e la rappresentazione grafica dello stesso è il modo più convincente per sottolineare il particolare profilo farmacocinetico del remifentanil (fig. 1).

Le caratteristiche farmacocinetiche del remifentanil sono:

- ✓ Volume di distribuzione allo steady state molto basso
- ✓ Clearance: 2.800 ml / min, maggiore del flusso ematico epatico (1.500 ml / min)
- ✓ Liposolubilità
- ✓  $PKa = 7,1$
- ✓ CSHT molto breve
- ✓ Legame con  $\alpha$  glicoproteina acida
- ✓ Assenza di istaminoliberazione

Il remifentanil presenta quindi un profilo farmacocinetico lineare, indipendente dalla dose, così come dimostrato dalla figura n° 3.

Pertanto il remifentanil, grazie ad un  $VD_{ss}$  molto piccolo, alla sua scarsa liposolubilità, al  $pKa$  molto vicino al  $ph$  plasmatico, ad un meccanismo di idrolisi di tipo esterasico, ad una emivita sensibile al contesto estremamente breve (3-5 minuti) e ad una clearance molto elevata, presenta un rapido onset ed un altrettanto rapido offset.

Per quanto riguarda i sistemi epatico e renale, la clearance metabolica del remifentanil è organo-indipendente, per cui non si ha alcuna differenza di clearance nelle epatopatie, compresa la fase anepatica del trapianto di fegato.

Né vi è alcuna differenza nella insufficienza renale; ciò a causa della produzione di un metabolita inattivo.

Quindi, le gravi insufficienze sia epatica che renale non modificano il profilo farmacocinetico del remifentanil (Vedi figura n° 4).

La figura n° 5 mostra il variare della concentrazione ematica del remifentanil, misurata nel tempo, in pazienti con grave insufficienza renale, paragonati a pazienti sani.

L'emodialisi rimuove approssimativamente il 35% del metabolita del remifentanil (Shlugman et al 1997)

La figura n° 6 mostra il variare della concentrazione ematica di remifentanil in pazienti con insufficienza epatica grave nel confronto con pazienti sani (Dershwitz et al 1997).

L'obesità ha un effetto significativo sulla distribuzione e sulla durata d'azione di numerosi farmaci, inclusi gli oppioidi derivati dalle piperidine.

Infatti, il grande compartimento periferico, rappresentato dal tessuto adiposo scarsamente perfuso, rappresenta un importante reservoir dove si accumulano farmaci lipofili, fenomeno che si accentua specialmente durante le infusioni prolungate.

Ciò comporta che al momento della sospensione dell'infusione dell'oppioide, l'escrezione del farmaco continua poiché l'oppioide viene rilasciato dal tessuto adiposo.

Egan et al. hanno paragonato la farmacocinetica del remifentanil sia in pazienti magri che obesi, che dovevano essere sottoposti ad interventi chirurgici di elezione.

Essi trovarono che il volume di distribuzione allo steady state e la clearance erano significativamente più bassi nei pazienti obesi, se paragonati ai pazienti magri, fino a quando non venivano corretti per il peso ideale del corpo.

Minto ha confermato questi risultati, per cui il remifentanil dovrebbe essere somministrato sulla base del peso corporeo ideale e non certo su quello reale (vedi figura n° 7).

È altrettanto ben conosciuto il fatto che ci sono mutamenti di farmacocinetica dovuti alle età estreme, che comportano una richiesta minore di dose degli oppioidi.

A tutt'oggi non esistono dati concernenti pazienti al di sotto dei due anni di età, ma Davis et al ha trovato che la farmacocinetica del remifentanil, conseguente a dosi somministrate in bolo non differisce significativamente nei bambini rispetto agli adulti, in proporzione alla differenza di peso corporeo.

Minto ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della clearance e dei volumi centrali di distribuzione del remifentanil con l'aumentare dell'età.

Infatti la clearance si riduce del 33% ed il volume iniziale di distribuzione del 25% se si confrontano pazienti che hanno 20 anni con quelli di 88 anni.

Inoltre c'è un significativo mutamento della risposta farmacocinetica nei pazienti anziani al remifentanil, così come dimostrato dalla concentrazione effettiva mediana (EC50) (Vedi figura 8).

Nella figura n° 9 si possono vedere i parametri farmacocinetici del bambino.

L'attività enzimatica è generalmente ridotta da un abbassamento della temperatura, e questo dovrebbe suggerire che la farmacocinetica del remifentanil possa mutare negli stati di ipotermia.

Infatti ci sono numerosi studi che hanno investigato l'effetto della temperatura durante interventi di by pass.

Roiston ha paragonato la farmacocinetica di boli di remifentanil in stato di normotermia e a 28°C durante by pass.

La clearance si riduceva all'incirca del 20% durante ipotermia ed era associata ad un significativo aumento dell'emivita, sebbene questa restasse ancora molto breve, all'incirca 11 minuti.

Il remifentanil produce effetti cardiovascolari quali:

- ✓ bradicardia moderata
- ✓ diminuzione della pressione arteriosa del 10 – 15%
- ✓ nessuna liberazione di istamina
- ✓ maggiore diminuzione della pressione arteriosa dopo bolo

Tutti questi effetti sono dovuti all'aumentata attività vagale, mediata a livello centrale (vedi figura n° 10).

Il remifentanil produce sul sistema respiratorio un effetto di depressione respiratoria dose dipendente, sempre di breve durata, per cui è imperativo usare il farmaco, in ventilazione spontanea, con un adeguato monitoraggio (vedi figura n° 11).

I rischi di insorgenza di depressione respiratoria tardivi, invece, sono del tutto aleatori.

Tutti gli oppioidi danno rigidità muscolare potenza – dose – tempo dipendente, a causa del meccanismo d'azione sovraspinale – sottocorticale sui recettori  $\mu$ .

Pertanto il remifentanil, presentando un volume di distribuzione allo steady state basso, può dare una maggiore incidenza di rigidità muscolare se somministrato in bolo.

Quindi è sconsigliato sia il bolo manuale che l'uso del remifentanil in sostituzione dell'ipnotico.

La nausea ed il vomito (PONV) causati dagli oppioidi sono dovuti ad un meccanismo sia centrale che periferico, e sono più frequenti nel sesso femminile ed in alcuni tipi di chirurgia.

Sempre a causa della maggiore rapidità delle cinetiche, l'incidenza di PONV è significativamente più bassa con il remifentanil (8%) rispetto a quella del 54% dell'alfentanil.

I vantaggi clinici del remifentanil sono dati da un'analgesia provocata dalle piperidine, associata ad un meccanismo di metabolismo dovuto alle esterasi ubiquitarie, che condizionano i seguenti aspetti:

- ✓ minor tempo di induzione
- ✓ grande flessibilità in rapporto allo stimolo chirurgico
- ✓ metabolismo organo-indipendente
- ✓ minor tempo di risveglio
- ✓ rapida dimissione dalla recovery room

Le cinetiche di distribuzione, lineari e prevedibili, risultano altrettanto favorevoli, soprattutto in virtù di un pKa di 7,07 che a pH fisiologico sposta l'equilibrio di dissociazione verso la base neutra indissociata, diffusibile, riducendo così la latenza d'azione.

Il remifentanil presenta anche un "effetto risparmio" sull'ipnotico, sia che esso sia rappresentato da vapori anestetici (vedi figura 12), che da farmaci endovenosi (vedi figura 13).



Importante è il controllo emodinamico del paziente per cui è mandatorio correggere prontamente una eventuale ipovolemia con infusione di liquidi pari a 25 - 30 ml/Kg di peso / ora, onde evitare gli effetti collaterali dell'oppioide.

L'uso del remifentanil è controindicato in peridurale in quanto contiene glicina.

Particolari precauzioni debbono essere usate nei pazienti anziani, beta bloccati, ipovolemici e nel neonato, in quanto la barriera ematoencefalica di quest'ultimo è più permeabile, e vi è una maggiore quantità di recettori  $\mu_1$  rispetto a quelli  $\mu_2$ , ed infine l'alfaglicoproteina acida è diminuita.

Farmacodinamica

Tutti gli oppioidi agonisti dei recettori  $\mu$  hanno essenzialmente un effetto simile, per cui la farmacodinamica si esplicita essenzialmente nel determinare la loro potenza.

Quest'ultima è spesso misurata confrontandola con quella della morfina, che è l'usuale farmaco di riferimento.

Comunque, gli oppioidi possono essere somministrati sia come dose singola che sottoforma di infusione, e, con l'avvento della TCI, regolando la velocità di infusione sulla concentrazione richiesta sul sito effetto.

A causa delle differenti modalità di somministrazione, la potenza varia considerevolmente a seconda della modalità usata.

Idealmente, la potenza di un oppioide è data dalla sua capacità di dare sollievo dal dolore.

Ma poiché la remissione del dolore è molto soggettiva, per determinare le relative potenze dei diversi oppioidi sono stati usati altri tipi di misurazione; tra questi il più importante è l'esame elettroencefalografico (E.E.G.).

Dagli studi basati sull'E.E.G. è risultato che il remifentanil è più potente dell'alfentanil, dalle 10 alle 30 volte, e meno potente del sufentanil 11 volte (vedi figura 14)

Conclusioni

Il remifentanil consente di ottenere una stabilità emodinamica intraoperatoria, un rapido adeguamento del piano di anestesia, un risveglio pronto e sicuro ed un anticipo dell'analgesia postoperatoria.

Miorilassanti

Dopo una sintetica ma completa analisi delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei miorilassanti non depolarizzanti di uso quotidiano nella pratica clinica anestesiológica, si considerano i principali aspetti che guidano la selezione del miorilassante quale componente della TIVA.

La prima considerazione è riservata ad una critica revisione del profilo della sicurezza: molte, tra le diverse molecole proposte, hanno fatto sperare in una tranquillità per le reazioni anafilattiche/anafilattoidi, non inducendo istamino-liberazione, ma dati clinici hanno ampiamente dimostrato una realtà esattamente opposta.

Altra considerazione importante, soprattutto per risvolti applicativi clinici, riguarda la diversa inattivazione metabolica: organo-indipendente per alcune molecole e, classicamente, in stretta dipendenza dalla funzionalità degli organi preposti alla trasformazione ed all'eliminazione per altre senza trascurare le opportune valutazioni sui metabolici prodotti.

Inoltre, dopo brevissimi cenni all'importanza del monitoraggio della trasmissione neuro-muscolare sia per la gestione della miorisoluzione durante l'anestesia che in fase di recupero, si sottolinea l'importanza clinica dell'uso dei miorilassanti in infusione continua, evidenziandone i vantaggi, talora insospettabili ed inaspettati, sia sulla durata clinica che sul recupero.

Infine, un cenno è riservato alla migliore gestione della miorisoluzione in corso di tecnica TIVA rispetto ad una tecnica bilanciata inalatoria, soprattutto per l'assenza di sinergismi di non sempre facile identificazione e gestione; saranno, altresì, forniti consigli pratici per una corretta gestione della somministrazione endovenosa dei miorilassanti al fine di evitare spiacevoli e gravi inconvenienti.

Sinergismo Farmacodinamico

Con tale definizione si intende la possibilità di ottenere ottimali condizioni anestetiche, di depressione del SNC e di protezione neurovegetativa, mediante la somministrazione endovenosa di un'associazione di dosi ridotte di agenti ipnotici, analgesici, sedativi alfa-agonisti. Il risultante

vantaggio sarà di contenere i tempi di risveglio e di ridurre l'incidenza di effetti collaterali. Classicamente i farmaci meglio utilizzati a tale scopo sono oppioidi, propofol (farmaci a breve CSHT), midazolam e clonidina. Necessario e indispensabile risulterà essere un attento e meticoloso monitoraggio delle principali funzioni cardiorespiratorie.

#### Bibliografia

1. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, Heykants JJP: Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194-204
2. Shafer SL, Stanski DR: Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992; 76: 327-30
3. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Ham J, Miller RD: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979; 25: 358-71
4. Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63
5. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41
6. Schnider TW, Shafer SL: Evolving clinically useful predictors of recovery from intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 1995; 83: 902-5
7. Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thomson JA, Stanski DR: Population pharmacokinetics of alfentanil: average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability. *Anesthesiology* 1987; 66: 3-12
8. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KHP, Herman DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23
9. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ: The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82
10. Schuttler J, Ihmsen H: Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92: 727-38
11. Ausems ME, Hug CC, Jr., Stanski DR, Burm AGL: Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986; 65: 362-73
12. Donati F, Plaud B, Meistelman C: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 1991; 74: 833-7
13. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24
14. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16
15. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, Kurita T, Nakajima Y: Comparison of the effect-site  $k(eO)$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 1517-27
16. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL: Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology* 2000; 92: 1603-16
17. Vuyk J, Engbers FHM, Burm AG, Vletter AA, Griever GER, Olofsen E, Bovill JG: Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 288-99
18. Katoh T, Ikeda K: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998; 88: 18-24
19. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnibeto A, Stanski DR: Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology* 1994; 81:

20. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG: Propofol Anesthesia and Rational Opioid Selection: Determination of Optimal EC50-EC95 Propofol-Opioid Concentrations that Assure Adequate Anesthesia and a Rapid Return of Consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-62
21. Kruger-Thiemer E: Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur J Pharmacol.* 1968; 4: 317-24
22. Schwilden H: A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981; 20: 379-86
23. Schuttler J, Schwilden H, Stoekel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia* 1983; 38 Suppl: 53-6
24. Ausems ME, Stanski DR, Hug CC: An Evaluation of the Accuracy of Pharmacokinetic Data for the Computer Assisted Infusion of Alfentanil. *Br.J.Anaesth.* 1985; 57: 1217-25
25. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, Bradley E: Computer-assisted Continuous Infusions of Fentanyl during Cardiac Anesthesia : Comparison with a Manual Method. *Anesthesiology* 1985; 63: 41-9
26. Jacobs JR: Analytical solution to the three-compartment pharmacokinetic model. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 1988; 35: 763-5
27. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC: Testing Computer-controlled Infusion Pumps by Simulation. *Anesthesiology* 1988; 68: 261-6
28. Maitre PO, Shafer SL: A Simple Pocket Calculator Approach to Predict Anesthetic Drug Concentrations from Pharmacokinetic Data. *Anesthesiology* 1990; 73: 332-6
29. White M, Kenny GNC: Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia* 1990; 45: 204-9
30. Glen JB: The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1: 13-21
31. Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Vivian X: Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réan* 1997; 16: 250-73
32. Gepts E: Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 4-12
33. van den Nieuwenhuyzen MC, Engbers FH, Vuyk J, Burm AG: Target-controlled infusion systems: role in anaesthesia and analgesia. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38: 181-90
34. Chaudri S, White M, Kenny GNC: Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system. *Anaesthesia* 1992; 47: 553
35. Watson KR, Shah MV: Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2000; 85: 541-6
36. Barvais L, Rausin I, Glen JB, Hunter SC, D'Hulster D, Cantraine F, D'Hollander A: Administration of propofol by target-controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10: 877-83
37. Olivier P, Sirieix D, Dassier P, D'Attellis N, Baron JF: Continuous infusion of remifentanyl and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac.Vasc.Anesth* 2000; 14: 29-35
38. Newson C, Joshi GP, Victory R, White PF: Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81: 486-91
39. Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, Hutton P, Kenny GNC: Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br.J.Anaesth.* 1995; 75: 562-6
40. Servin FS: TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1: 82-6
41. Newson C, Joshi GP, Victory R, White PF: Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 486-91
42. Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B: Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth.Analg.* 1999; 88: 77-82
43. Ausems ME, Vuyk J, Hug CCJr, Stanski DR: Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 851-61

44. Billard V, Deleuze A, Penot C, Lohberger C, Kolb F, Elias D: [Sufentanil in balanced anesthesia: need to predict concentrations for dose optimization]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 237-42
45. Somma J, Donner A, Zomorodi K, Sladen R, Ramsay J, Geller E, Shafer SL: Population pharmacodynamics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: 1430-43
46. Shafer, S. L. Stanpump manual. 1998. <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov>.  
Ref Type: Pamphlet
47. Bovill J: Targetting the effect site, On the study and practice of intravenous anaesthesia. Edited by Vuyk J, Engbers F, Groen-Mulder S. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000, pp 17-26
48. Maitre PO, Stanski DR: Bayesian Forecasting Improves the Prediction of Intraoperative Plasma Concentrations of Alfentanil. *Anesthesiology* 1988; 69: 652-9
49. Billard V, Mavoungou P: Computer-controlled infusion of neuromuscular blocking agents, On the study and practice of intravenous anaesthesia. Edited by Vuyk J, Engbers F, Groen-Mulder S. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000, pp 159-72
50. Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J: Closed-loop feedback control of Propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 62: 290-6
51. Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G: Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia* 1998; 53: 749-54
52. Kenny GN, Mantzaridis H: Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83: 223-8
53. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:34-9

#### **Apparecchiature e devices per la TIVA-TCI**

**F. Azzeri, Q. Piacevoli, G. Falzetti, P.P. Martorano, S. Balducci.**

La somministrazione di farmaci anestetici endovenosi con modalità T.C.I. (Target Controlled Infusion) avviene a mezzo di pompe infusionali la cui velocità di somministrazione è regolata da processori che operano sotto la guida di software appositamente costruiti a tale scopo.

Tali software non sono altro che programmi nei quali sono inseriti gli algoritmi farmacocinetici di ciascuno dei farmaci che la pompa può utilizzare con la modalità T.C.I..

Le variabili di cui i diversi Autori hanno tenuto conto nel compilare gli algoritmi farmacocinetici sono il peso, l'età, il sesso e il L.B.M. (Lean Body Mass, massa corporea magra), talora variamente associate tra loro.

I calcoli che conseguono all'inserimento delle variabili nelle formule, danno luogo a dati che sono sufficientemente precisi, ma soltanto entro determinati limiti, che talora gli stessi Autori hanno inserito come "limitazioni della metodica": ad esempio, nello schema di Schnider per il Propofol esiste una limitazione che si riferisce all'età, per la quale l'algoritmo non si può applicare al di sotto dei 25 anni e al di sopra degli 85 anni, e ancora, nello schema di Marsh per il Propofol i limiti di età, rispettivamente inferiore e superiore, oltre i quali tale modello non si può applicare, sono 16 anni e 100 anni.

Circa il peso, un esempio per tutti è il modello di Marsh per il Propofol, certamente quello attualmente più utilizzato in Europa: tale algoritmo è applicabile nel range 30-150 Kg.

Gli algoritmi inseriti nei software di gestione delle pompe infusionali per i farmaci più usati sono quelli elencati di seguito (tabella 1)

Nome del farmaco	Autore	Covariate	Limitazioni	K13	K31
Alfentanil	Maitre	Peso, Età, Sesso	Età < 16 anni	{Male  0.001887*weight}{Female  0.00217005*weight}	{Male AND Age<=40 0.001887*weight/0.126}{Female AND Age<=40 0.00217005*weight/0.0126}{Male AND Age>40 0.001887*weight/(0.126-0.000113*(Age-40))}{Female AND Age>40 0.00217005*weight/(0.0126-0.000113*(Age-40))}
Fentanyl	Shafer			0.225	0.006
Midazolam	Zomorodi	Peso		0.39	
Morfine	Leiden			0.06	0.0195
Propofol	Kazama			0.0514	0.0047
Propofol	Marsh		Età < 16 anni peso < 30 Kg	0.0419	0.0033
Remifentanil	Minto	LBM, Età	Età < 16 anni	0.076-0.00113*(age-40)	5.42~Liters
Sufentanil	Bovill			0.077	0.01
Propofol	Kenny	Peso	Peso < 5 Kg	0.034	0.0019
Propofol	Schnider	Età, LBM	25> Età >85	0.836	
Propofol	Schuttler	Peso, Età	Età < 16 anni peso < 30 Kg	0.92*((weight/70)^0.55)~ Litres/min	266~Litres
Thiopentone	Stansky			0.107	0.00389

Tabella 1: elenco dei principali modelli farmacocinetici inseriti nei software che governano le pompe infusionali computerizzate attualmente in uso per la T.C.I.

Tabella costruita con i dati prelevati dal programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny, edizione 2004.

La tabella seguente permette di focalizzare l'attenzione sui farmaci attualmente più usati in modalità TCI e sulle covariate inserite nelle formule: Propofol (algoritmi di Marsh e Schnider), Remifentanil (algoritmo di Minto) e Sufentanil (algoritmo di Gepts, senza covariate nella formula).

	Propofol Marsh 1991	Propofol Schnider 1998-1999	Remifentanil Minto 1997	Sufentanil Gepts 1995
Vc	0.228L*Kg <sup>-1</sup>	4.27 L	5.1-0.0201*(età-40)+0.072*(LBM-55)	14.3 L
K <sup>10</sup> (min <sup>-1</sup> )	0.119	0.443+0.0107*(pesoKg-77)- 0.0159*(LBM in Kg -59) + 0.0062*(statura - 177)	[2.6-0.0162*(età-40)+0.0191*(LBM-55)] /Vc	0.0645
K <sup>12</sup> (min <sup>-1</sup> )	0.112	0.302-0.0056*(età-53)	[2.05-0.0301*(età-40)]/Vc	0.1086
K <sup>13</sup> (min <sup>-1</sup> )	0.0419	0.196	[0.076-0.00113*(età-40)]/Vc	0.0229
K <sup>21</sup> (min <sup>-1</sup> )	0.055	[1.29-0.024*(età-53)]*[18.9- 0.391*(età-53)]		0.0245
K <sup>31</sup> (min <sup>-1</sup> )	0.0033	0.0035	[0.076-0.00113*(età-40)+0.108*(LBM-55)]	0.0013
KeO (min <sup>-1</sup> )	1.21	0.456	0.595-0.007*(età-40)	0.112

LBM: per maschio 1,2\*peso-128 (peso/statura)<sup>2</sup>

LBM: per femmina 1,07\*peso-148 (peso/statura)<sup>2</sup>

Peso: in Kg      Statura: in centimetri      Età: in anni

Particolare attenzione si deve prestare quando si utilizzano i modelli di Marsh e Schnider per il Propofol. Questi due modelli generano diversi profili di flusso per uno stesso target, e la concentrazione target per ottenere un determinato effetto può essere diversa a seconda del modello utilizzato.

Tabella ricostruita dal manuale operativo del sistema infusionale Base Primea Sistema Orchestra – Fresenius Vial – edizione 2003.

Molti degli Autori che hanno costruito un algoritmo per la somministrazione computerizzata di farmaci, hanno tenuto in considerazione alcuni nuovi concetti di farmacocinetica, che andiamo ad esporre brevemente. Classicamente il rapporto “dose di farmaco somministrata – effetto farmacologico ottenuto” è stata suddivisa in farmacocinetica, che descrive come il corpo elabora il farmaco assunto, e farmacodinamica, che studia quali effetti il farmaco ha determinato nell'organismo. Questo approccio un po' semplicistico non è immediatamente applicabile all'anestesia totalmente endovenosa; in particolare, l'assorbimento non è un parametro da prendere in considerazione dato che il farmaco viene iniettato direttamente in vena. Circa la distribuzione e l'eliminazione, molto schematicamente e per motivi di brevità, si possono riassumere come segue i nuovi concetti di base:

Il modello farmacocinetico utilizzato per guidare l'infusione dei farmaci endovenosi tramite le pompe infusionali per l'anestesia T.C.I. è il “modello tricompartmentale”, costituito da un compartimento centrale, rappresentato dal plasma (sito plasmatico), che per la maggior parte dei farmaci usati dagli anestesisti è solo un luogo di transito dei farmaci per poter raggiungere il sito effetore. Il compartimento centrale comunica con altri due compartimenti, uno a rapido scambio (costituito prevalentemente dal muscolo) ed uno a scambio più lento (costituito prevalentemente dal grasso); in realtà comunica anche con l'esterno, per l'eliminazione dei farmaci attraverso gli emuntori, ed infine con un ulteriore compartimento, dal volume solo virtuale, ma importantissimo, perché rappresenta la sede ove avvengono le azioni farmacologiche della maggior parte dei farmaci anestetici: il sito effetore (encefalo).

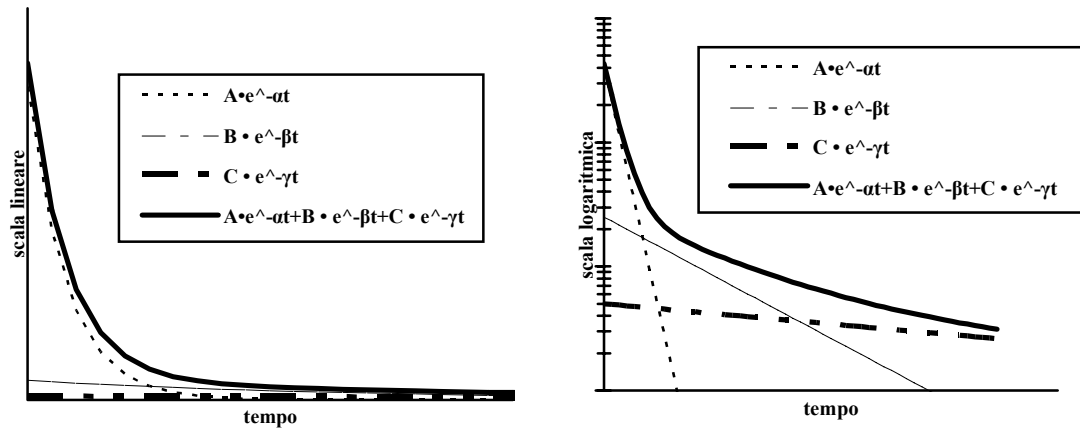


Fig. 1 Rappresentazione in scala lineare ed in scala logaritmica del decadimento della concentrazione di un farmaco somministrato in un modello farmacologico tricompartmentale (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

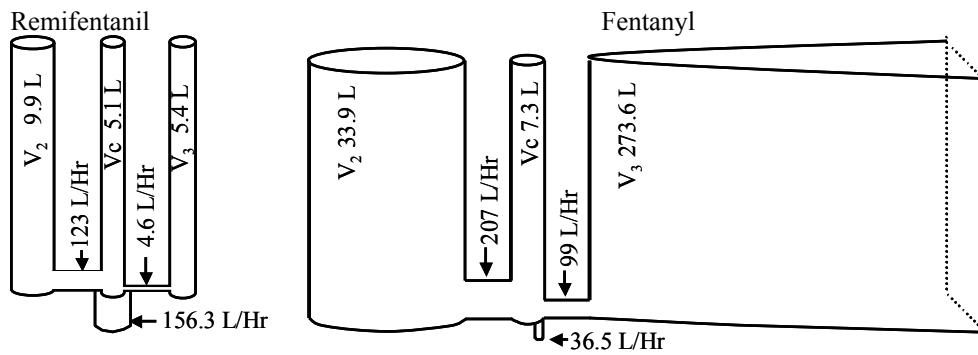


Fig. 2 Schema dei modelli tricompartmentali usati nelle equazioni per remifentanil e fentanil; i volumi e le clearance sono rappresentate in scala (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

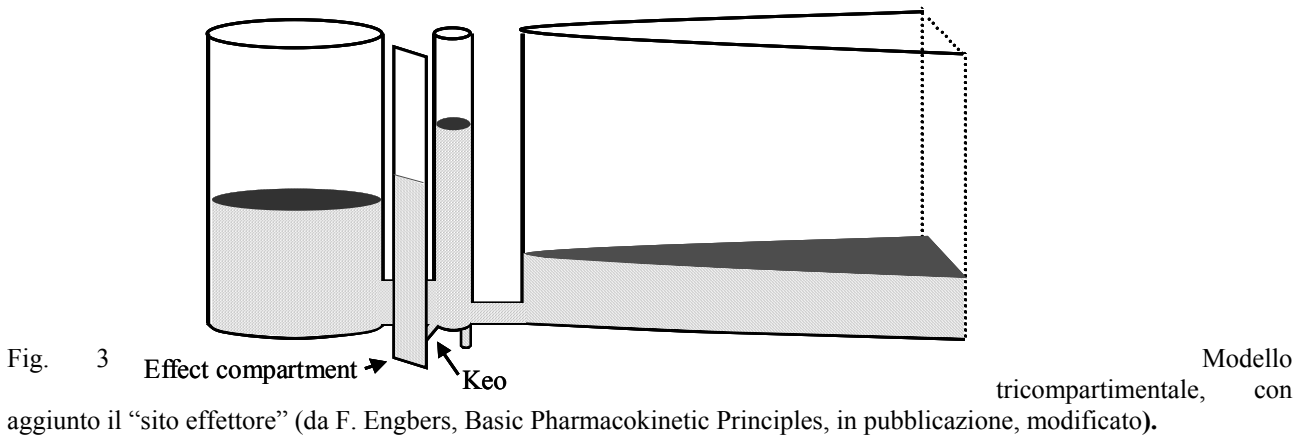


Fig. 3 Modello tricompartmentale, con aggiunto il "sito effetore" (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

	Vc(L)	V2(L)	V3(L)	Cl(L/Hr)	Cl2(L/Hr)	Cl3(L/Hr)	ThalfKeo(Min)
Propofol	15.9	32.4	202	113.6	106.9	40	2.6
Midazolam	31.5	53	245	25.8	33.6	23.4	5.6
Thiopentone	5.53	33.7	152.1	12.9	159.3	35.5	1.17
Fentanyl	7.35	33.94	275.6	36.5	207.7	99.2	5.8
Alfentanil	7.77	12.0	10.5	21.4	48.5	7.9	1.1
Sufentanil	11.48	25.1	88.3	61.3	241.1	53.0	5.8
Remifentanil	5.122	9.9	5.4	156.3	123	4.6	1.16
Soggetto: 70 kg 40 yr Male							

Tab. 4 Parametri farmacocinetici a confronto per i principali farmaci anestetici: volumi e velocità di scambio tra compartimenti (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

	picco plasmatico/ picco al sito effettore (Fce)	tempo di picco al sito effettore (mm:ss)
Propofol	2.7	4:00
Midazolam	1.75	13:10
Tiopentone	2.73	1:40
Fentanyl	8.5	3:40
Alfentanil	1.58	3:00
Sufentanil	5.67	6:00
Remifentanil	3.34	1:30

Tab. 5 Parametri farmacocinetici a confronto per i principali farmaci anestetici: rapporto tra picco plasmatico e picco al sito effettore, e tempo di picco al sito effettore (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

I diversi compartimenti, ciascuno dei quali è dotato di un proprio volume, variabile in funzione di diversi parametri, comunicano tra loro scambiandosi il farmaco con velocità condizionate da fattori vari, velocità di scambio che vengono indicate attraverso una costante, definita K (costante di velocità).

I volumi dei diversi compartimenti sono denominati:  $V_C$  o  $V_1$  il volume centrale (compartimento plasma),  $V_2$  il volume del compartimento a rapido scambio (muscolo),  $V_3$  il volume del compartimento a scambio lento (grasso).

Le velocità di scambio tra i diversi compartimenti sono:  $K_{12}$ , costante di velocità che descrive il passaggio del farmaco dal compartimento centrale a quello a rapido scambio;  $K_{21}$ , costante di velocità che descrive il ritorno del farmaco dal compartimento a rapido scambio verso quello centrale;  $K_{13}$ , costante di velocità che descrive il passaggio del farmaco dal compartimento centrale a quello a scambio lento;  $K_{31}$ , costante di velocità che descrive il ritorno del farmaco dal compartimento a scambio lento a quello centrale;  $K_{10}$ , costante di velocità che descrive l'eliminazione del farmaco dal compartimento centrale attraverso gli emuntori;  $K_{eO}$  la costante di velocità che descrive il passaggio del farmaco dal compartimento centrale verso il sito effettore e viceversa.

Nel costruire le formule che guidano le pompe infusionali nella modalità TCI i diversi Autori hanno utilizzato le costanti di velocità K ed i volumi sopra elencati, modificandoli per ogni singolo individuo con vari artifici ed approssimazioni matematiche, usando alcune covariate (soprattutto il peso, ma talora anche l'età, il sesso, la massa magra), che alla fine comunque garantiscono l'accettabilità della metodica.



Per meglio comprendere come sono stati costruiti e quindi come operano gli algoritmi per il propofol ed il remifentanil, inseriti nelle pompe infusionali di più recente introduzione, è opportuno osservare con attenzione le variabili (covariate) inserite in ciascuna formula:

**Peso:** è una variabile di cui, ovviamente, tutti gli algoritmi tengono conto; in tutti gli schemi va a modificare il Vc, volume centrale, tranne che nello schema di Minto per il Remifentanil (ove è usato al suo posto il LBM) ed in quello di Schnider per il Propofol (unico in cui Vc è un valore fisso).

**Età:** è presa in considerazione e modifica la velocità di flusso del farmaco:

- nell'algoritmo di Maitre per l'Alfentanil ove modifica  $K_{13}$  e  $K_{10}$
- nell'algoritmo di Minto per il Remifentanil, ove modifica Vc,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{10}$  e Thkeo;
- nell'algoritmo di Schnider per il Propofol ove modifica  $K_{12}$  e  $K_{21}$
- nell'algoritmo di Schuttler ove modifica Vc e  $K_{10}$
- nell'algoritmo di Stansky ove modifica il  $K_{12}$

**Sesso:** è preso in considerazione solo nell'algoritmo di Maitre per l'Alfentanil ove modifica Vc,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$  e  $K_{31}$

**LBM:** è presa in considerazione e modifica la velocità di flusso del farmaco:

- nell'algoritmo di Minto per il Remifentanil, ove modifica  $K_{12}$  e  $K_{10}$ ;
- nell'algoritmo di Schnider per il Propofol ove modifica  $K_{10}$ .

Di seguito lo schema riassuntivo dei parametri usati per costruire gli algoritmi farmacocinetici per la TIVA-TCI più usati nella pratica clinica (Tabella costruita con i dati desunti dal programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny, ver. 2004).

Name	Author	Vc	K12_OR_C2_O R_ThA	K21_OR_V2_OR _ThB	K13_OR_C3_O R_ThG	K31_OR_V3_OR _Vdss	K10_OR_C el	Thkeo
Alfentanil	Maitre	{Maschio 0.111*peso}{Femmina 0.12765*peso}	{Maschio 0.011544*peso}{Femmina 0.0132756*peso}	{Maschio 0.011544*peso/0.0673}{Femmina 0.0132756*peso/0.0673}	{Maschio 0.001887*peso}{Femmina 0.00217005*peso}	{Maschio AND Età<=40 0.001887*peso/0.0126}{Femmina AND Età<=40 0.00217005*peso/0.0126}{Maschio AND Età>40 0.001887*peso/(0.0126-0.000113*(Età-40))}{Femmina AND Età>40 0.00217005*peso/(0.0126-0.000113*(Età-40))}	{Età<=40 0.356-0.00269*(Età-40)}	1.1
Fentanyl	Shafer	0.105*peso	0.471	0.102	0.225	0.006	0.0827	5.8
Midazolam	Zomorodi	0.45*peso	0.56	53	0.39	245	0.43	5.6
Morfine	Leiden	0.3718*peso	0.27	0.1395	0.06	0.0195	0.09	17.77
Propofol	Kazama	0.2679*peso	0.1105	0.057	0.0514	0.0047	0.118	2.6
Propofol	Marsh	0.2273*peso~Liters	0.112~/min	0.055	0.0419	0.0033	0.119	2.6
Remifentanil	Minto	5.1-0.0201*(età-40)+0.072*(lbm-55)~Liters	2.05-0.0301*(Età-40)	9.82-0.0811*(età-40)+0.108*(Lbm-55)~Liters	0.076-0.00113*(età-40)	5.42~Liters	2.6-0.0162*(età-40)+0.0191*(LBM-55)	0.69314718/(0.595-0.007*(età-40))
Sufentanil	Bovill	0.164*peso	0.35	0.16	0.077	0.01	0.089	5.8
Propofol	Kenny	0.458*peso	0.12	0.041	0.034	0.0019	0.153*(peso^-0.3)	2.6~adult
Propofol	Schnider	4.27	1.29-0.024*(Età-53)	18.9-0.391*(Età-53)	0.836	238	1.89+((peso^-0.0456)+((59*0.0681)-(LBM*0.0681)))+(length-	1.51

							177)*0.026 4)	
Propofol	Schuttler	$9.3^{*}((\text{peso}/70)^{0.71})^{*}((\text{età}/30)^{0.39})\sim\text{Liters}$	$2.25^{*}((\text{peso}/70)^{0.62})\sim\text{Litri}/\text{min}$	$44.2^{*}(\text{peso}/70)^{0.61}\sim\text{litri}$	$0.92^{*}((\text{peso}/70)^{0.55})\sim\text{Litri}/\text{min}$	266~Litri	$\{ \text{età} \leq 60   1.44^{*}((\text{peso}/70)^{0.75}) \} \{ \text{età} > 60   1.44^{*}((\text{peso}/70)^{0.75}) - (\text{età} - 60)^{*}0.045 \} \sim \text{Litri}/\text{min}$	2.6
Thiopentone	Stansky	0.079*peso	$\{ \text{Età} < 35   0.48 \} \{ \text{Età} \geq 35   0.48 - (0.00288^{*} \text{Età}) \}$	0.0787	0.107	0.00389	0.03886	1.17

## Bibliografia

1. 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.
2. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1170-82.
3. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):603-13.
4. Slepchenko G et Al. Performance of Target-controlled Sufentanil Infusion in Obese Patients. *Anesthesiology* 2003; 98:65-73
5. Servin et. Al, Propofol Infusion for Maintenance of Anesthesia in Morbidly Obese Patients Receiving Nitrous Oxide. *Anesthesiology* 78: 657-665, 1993
6. C.F. Minto, Th.W.Schnider, T.D.Egan, E.Youngs, H.J.Lemmens,P.L.Gambus, V.Billard, J.F.Hoke, K.H.Moore, D.J.Hermann, K.T.Muir, J.W.Mandema and S.L.Shafer. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. Model development, *Anesthesiology* 86: 10-23 (1997).
7. K. Zomorodi, A. Donner, J. Somma, J. Barr, R. Sladen, J. Ramsay, E. Geller, S.L. Shafer, Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 89 (6): 1418-29 (1998).
8. D.R. Stanski and P.O.Maitre, Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. *Anesthesiology* 72:412-422 (1990).
9. P.O.Maitre, S.Vozeh,J.Heykants, D.A. Thomson and D.R.Stanski, Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients, *Anesthesiology* 66:3-12 (1987).
10. S.L. Shafer, J.R. Varvel, Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 74 (1): 53-63 (1991).
11. J.G. Bovill, P.S. Sebel, C.L. Blackburn, C.L. Oei-Lim, J.J. Heykants, The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients, *Anesthesiology*
12. Langer RA Anesthesia e obesità grave. *The Global Textbook of Anesthesiology*.  
<http://gasnet.med.yale.edu/gta/>

## Indicazioni e criteri di inserimento dei target

F. Azzeri, Q. Piacevoli, S. Loggi, M. Muscoloni

Un gran numero di procedure chirurgiche si esegue, oggi, con metodiche meno invasive rispetto al passato, e quindi spesso, invece dell'anestesia generale<sup>1, 2, 3</sup>, vengono utilizzate tecniche di sedazione associate ad anestesie locali o loco-regionali.

La sedazione, fino a pochi anni fa, è stata effettuata dal medico anestesista o somministrando boli subentranti di sedativi, cioè "titrando" i farmaci, fino ad ottenere il livello di obnubilamento del sensorio ritenuto adeguato alla situazione, oppure somministrando infusioni continue degli stessi basandosi su dosaggi proporzionati al peso del paziente (mg/Kg/h).

In caso di procedure chirurgiche particolarmente cruente, con dolore difficile da controllare completamente con l'anestesia locale o loco-regionale, ai sedativi si è aggiunto un oppiaceo, con lo scopo di ottenere un paziente calmo e tranquillo, o un sonno facilmente risvegliabile a comando, che permette, comunque, al paziente, il mantenimento del controllo autonomo delle vie aeree e del respiro<sup>4</sup>.

Tale situazione di sedazione ottimale, con conservazione dei riflessi e del respiro spontaneo, non è facile da raggiungere, e neppure da mantenere, soprattutto se si usano farmaci sedativi che, come il Midazolam, hanno una finestra terapeutica molto stretta ed un tempo di effetto picco (time to peak effect) ritardato<sup>5, 6</sup>.

Non è infrequente, infatti, ottenere con queste metodiche un sovradosaggio indesiderato, nel tentativo di accelerare il raggiungimento del livello di sedazione desiderato, con conseguente presentazione di apnea, pericolosa in assenza di adeguato monitoraggio dei parametri vitali.

Il Propofol è usato molto frequentemente, a dosaggi sub-ipnotici, per la sedazione cosciente, in combinazione con l'anestesia locale o loco-regionale, per le sue proprietà farmacocinetiche favorevoli, che lo rendono facilmente titrabile ed adattabile alle esigenze individuali.

Ha un rapido onset ed una breve durata di azione, e determina quindi rapide risposte alle modificazioni della velocità di infusione, con scarsi effetti collaterali<sup>7</sup>.

L'uso di infusioni manuali di propofol, però, è legato a maggiore probabilità di effetti collaterali indesiderati, ed in primo luogo una eccessiva sedazione, con perdita del controllo autonomo del respiro, da parte del paziente<sup>8</sup>.

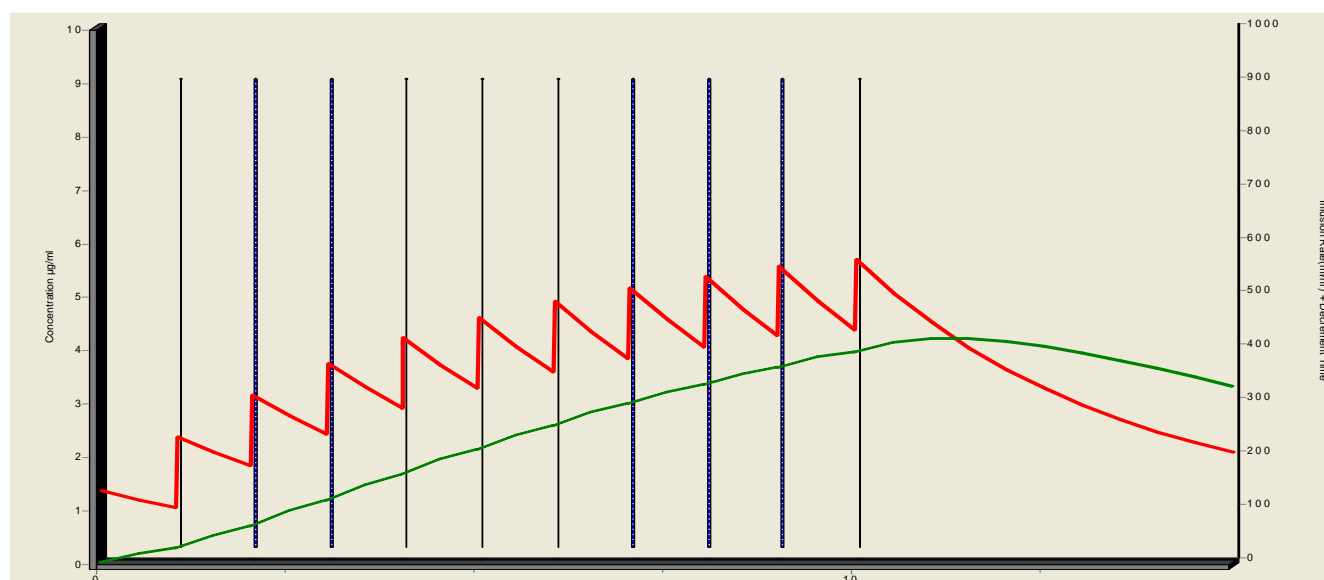


Fig. 1: Boli di propofol 0,3 mg/kg ogni minuto per 10 minuti: tra il 3° ed il 4° minuto si raggiunge una concentrazione di farmaco al sito effetore tra 1,2 e 1,6 mcg/ml (sedazione); proseguendo con i boli, al 10° minuto si raggiunge una concentrazione al sito effetore di 4 mcg/ml (ipnosi profonda). Grafico costruito con il programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny.

Come si evince dalla fig. 1, l'infusione manuale di boli subentranti di 0,3 mg/Kg ogni minuto (linee verticali) determina una concentrazione ematica progressivamente ascendente (linea discontinua, a denti di sega), ed una concentrazione al sito effettore che già al 4° - 5° minuto è di 1,2 - 1,4 mcg/ml (linea continua), sufficiente quale dose "sedativa"; se si prosegue con la stessa modalità di infusione, però, a partire già dal 6° minuto si raggiunge una dose "ipnotica" (maggiore di 1,6 mcg/ml), ed al 10° minuto l'ipnosi raggiunta è profonda, e verosimilmente si assiste ad arresto del respiro spontaneo (4 mcg/ml al sito effettore).

L'infusione manuale di un bolo, seguita da una infusione continua, espone certamente ad un rischio minore di sovradosaggio, nel breve periodo, ma è comunque difficilmente gestibile per interventi di durata maggiore di 30-60 minuti, come si evince dalla figura n° 2, perché mantenendo la stessa velocità di infusione la concentrazione ematica e quella al sito effettore lentamente ma progressivamente vanno aumentando.

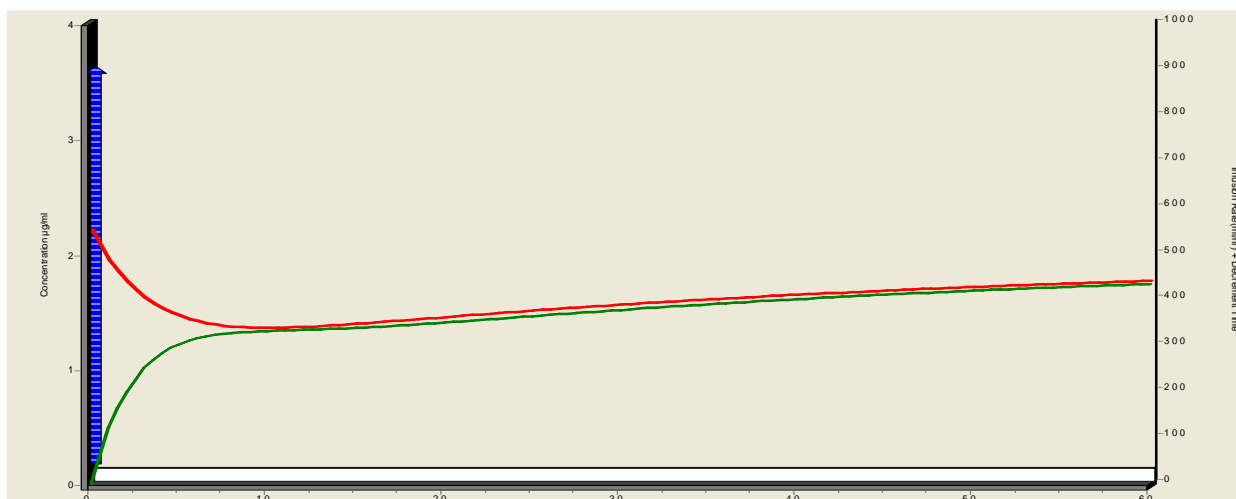


Fig. 2: Propofol, bolo di 0,5 mg/Kg seguito da infusione continua di 4 mcg/Kg/h.

Al sito effettore si ottengono le seguenti concentrazioni in mcg/ml: dopo 1 minuto 0,5; dopo 2 minuti 0,8; dopo 3 minuti 1; dopo 4 minuti 1,2; dopo 6 minuti e fino a 15 minuti 1,3 (sedazione); poi la concentrazione al sito effettore aumenta progressivamente e raggiunge 1,8 mcg/ml dopo 1 ora, continuando ad aumentare ulteriormente, seppure con progressione lenta. Grafico costruito con il programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny.

Certamente la migliore modalità di somministrazione continua di ipnotici per sedazione, associata ad anestesia locale o loco-regionale, è la "TCI" (Target Controlled Infusion), infusione basata su di un target plasmatico o, ancor meglio, un target al sito effettore<sup>9, 10, 11</sup>.

Il sistema TCI è costruito su modelli farmacocinetici tricompartmentali, che consentono di richiedere ed ottenere facilmente una determinata concentrazione (nel plasma o, meglio, direttamente al sito effettore) e mantenerla poi nel tempo, senza pericolo di sovradosaggio, e con la possibilità di rapidi aggiustamenti della concentrazione, in funzione delle variabili esigenze del paziente, nei diversi momenti dell'atto chirurgico.

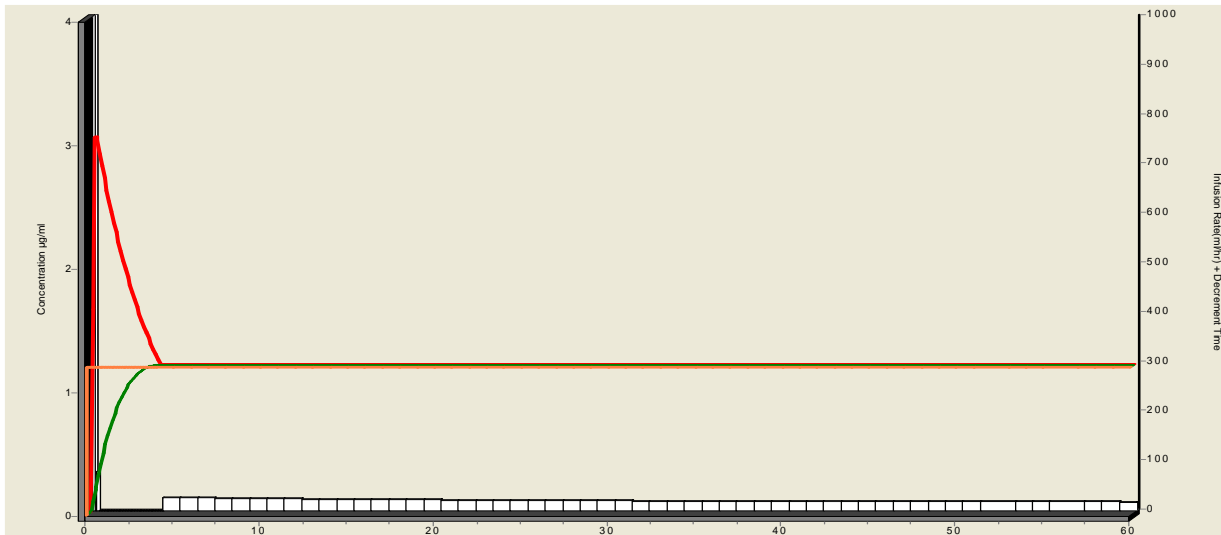


Fig. 3: TCI al sito effettore di Propofol con target di 1,2 mcg/ml: occorrono 3-4 minuti per raggiungere la concentrazione target di 1,2 mcg/ml al sito effettore, con una dose infusa di circa 0,8 mg/Kg; la concentrazione di 1,2 mcg/ml al sito effettore è mantenuta con una infusione continua decrescente di 3,5 – 3 mg/Kg/h. Grafico costruito con il programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny.

Le variabili farmacocinetiche dei sedativi sono relativamente facili da controllare, con le metodiche T.C.I.. La notevole variabilità degli effetti farmacodinamici degli stessi farmaci, nei singoli individui, invece, determina un aumentato rischio di sovradosaggio relativo difficile da prevedere, con possibili conseguenti effetti collaterali.

Tali difficoltà hanno spinto numerosi Autori, fin dagli anni '90, a prendere in esame l'ipotesi di una sedazione controllata dal paziente: è il paziente stesso che si auto-somministra in boli endovenosi il sedativo, da solo od in associazione con un oppiaceo, fino al raggiungimento di un livello di sedazione da lui ritenuto soddisfacente<sup>12, 13, 14</sup>. I farmaci più usati negli studi pubblicati sono il Midazolam ed il Propofol: per quest'ultimo, le dosi-bolo proposte sono state di 3 mg o fino ad un massimo di 0,7 mg/Kg, negli adulti, auto-somministrate dal paziente premendo un bottone, con un tempo di "lock out" tra 0 e 3 minuti; per il Midazolam le dosi-bolo descritte variano da 0,1 a 1,5 mg, con tempo di "lock out" tra 0 ed 1 minuto.

La scelta della dose-bolo e del tempo di "lock out" è condizionata dall'esigenza di ottenere rapidamente l'effetto clinico desiderato (sedazione) e la necessità di evitare un sovradosaggio del farmaco e della sedazione.

Tra i due sedativi più usati, Midazolam e Propofol, quest'ultimo è certamente da preferire in quanto il suo tempo di "onset" è più rapido, e quindi più favorevole, di quello del Midazolam (il T1/2 Keo del Propofol è 2.6 minuti secondo Marsh<sup>15</sup>, 1.51 minuti secondo Schnider<sup>16, 17</sup>), e la sua clearance è più rapida, e ciò lo rende più maneggevole rispetto al Midazolam.

Kenny e coll. hanno descritto una modalità di infusione TCI modificata per permettere al paziente stesso di variare la concentrazione target richiesta di Propofol, semplicemente spingendo un bottone (PMA= patient maintained sedation)<sup>18, 19</sup>. La concentrazione target è incrementabile di 0,2 mcg/ml ad ogni pressione del bottone, con un tempo di "lock out" di 2 minuti, per permettere l'equilibrio tra la concentrazione plasmatica e quella al sito effettore. Nei primi 20 minuti, il sistema riduce di 0,2 mcg/ml il target se il paziente per 6 minuti non ha schiacciato il bottone; successivamente, il sistema riduce automaticamente il target di 0,2 mcg/ml ogni 12 minuti, in assenza di richieste da parte del paziente. Il target massimo raggiungibile è impostato a 3 mcg/ml, con un target iniziale impostato dal medico anestesista ad 1 mcg/ml.

Non è ancora chiaro se quest'ultima metodica, PMA, sia più vantaggiosa della somministrazione continua controllata dal medico anestesista, la quale, comunque, quando impiega il sistema TCI è certamente più sicura, più vantaggiosa e più gradita rispetto alle altre modalità di infusione di farmaci sedativi.

Bibliografia.

13. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42: 3-6

14. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: an update on its clinical uses. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-43
15. Stevens MH, White PF. Monitored anesthesia care. In Miller RE, ed. *Anesthesia* 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1994; 1465-1480
16. Philip BK. The use of remifentanyl in clinical anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1996; 40: Suppl.109, 170-173
17. White PF, Negus JB. Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. *J Clin Anesth* 1991; 3: 32-9
18. Holas A, Faulborn J. Propofol versus diazepam for sedation of patients undergoing ophthalmic surgery in regional anaesthesia. *Anaesthesist* 1993; 42: 766-772
19. Smith I, Monk TG, White PF et al. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic and anxiolytic properties. *Anesth Analg* 1994; 79: 313-9
20. Rosa G, Conti G, Orsi P et al. Effects of low-dose propofol on central respiratory drive, gas exchanges and respiratory pattern. *Acta Anaesth Scand* 1992; 36: 128-36
21. Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cedrati V et al. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J of Anesthesia* 1999; 46: 235-39
22. Struys MR, Tom DS, Birgit D, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399-406.
23. Wakeling HG, Zieran JB, Howell S, et al. Targeting effect compartment or central compartment concentration for propofol, which predicted the loss of consciousness? *Anesthesiology* 1999;90:92-97.
24. Rudkin et al "Intra-operative patient controlled sedation" *Anaesthesia* 1992,47:376-81
25. Osbourne et al "Intra-operative patient controlled sedation and patient attitude to control" *Anaesthesia* 1994,49(4):287-92
26. Irwin et al "Patient maintained propofol sedation" *Anaesthesia* 1997,52(6)525-30
27. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991 Jul;67(1):41-8.
28. 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.
29. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998 May;88(5):1170-82.
30. Campbell L, Imrie G, Doherty P, Porteous C, Millar K, Kenny GN, Fletcher G. Patient maintained sedation for colonoscopy using a target controlled infusion of propofol. *Anaesthesia.* 2004 Feb;59(2):127-32.
31. Absalom AR, Kenny GN. Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *Br J Anaesth.* 2003 Jun;90(6):737-41.