

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 ⁻¹	4.27 L	5.1-0.0201*(età-40)+0.072*(LBM-55)	14.3 L
K ¹⁰ (min ⁻¹)	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 ¹² (min ⁻¹)	0.112	0.302-0.0056*(età-53)	[2.05-0.0301*(età-40)]/Vc	0.1086
K ¹³ (min ⁻¹)	0.0419	0.196	[0.076-0.00113*(età-40)]/Vc	0.0229
K ²¹ (min ⁻¹)	0.055	[1.29-0.024*(età-53)]*[18.9- 0.391*(età-53)]		0.0245
K ³¹ (min ⁻¹)	0.0033	0.0035	[0.076-0.00113*(età-40)+0.108*(LBM-55)]	0.0013
KeO (min ⁻¹)	1.21	0.456	0.595-0.007*(età-40)	0.112

LBM: per maschio 1,2*peso-128 (peso/statura)²

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

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 effettore (encefalo).

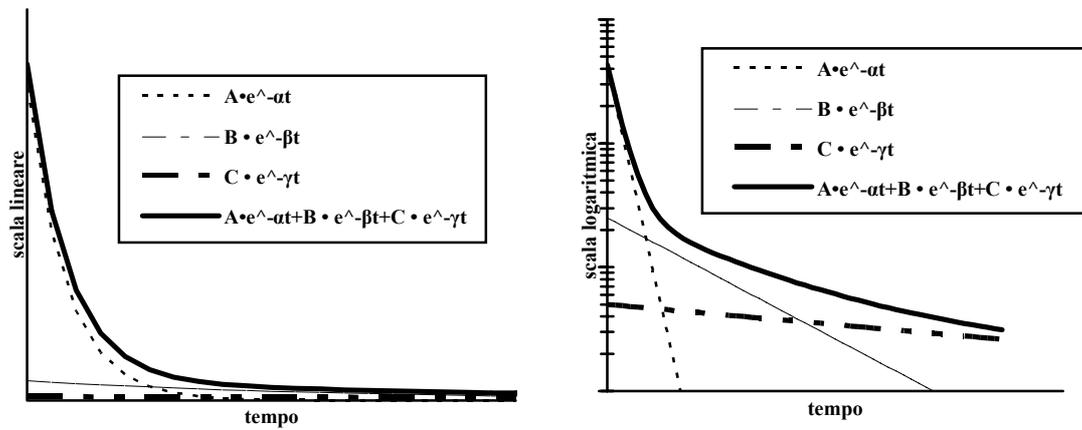


Fig. 1 Rappresentazione in scala lineare ed in scala logaritmica del decadimento della concentrazione di un farmaco somministrato in un modello farmacologico tricompartmentale (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

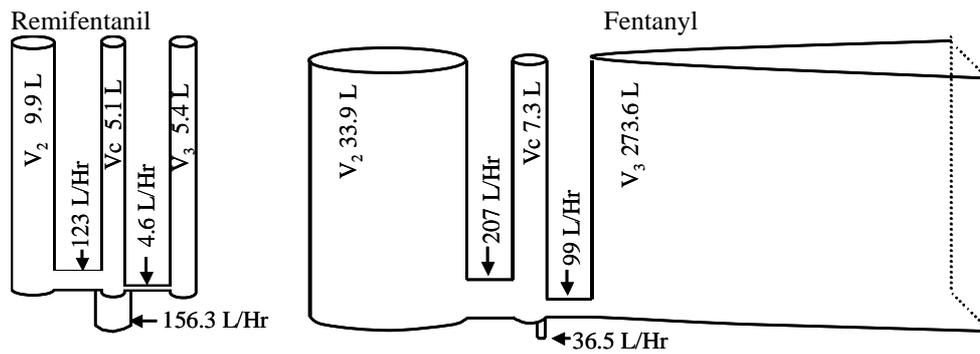


Fig. 2 Schema dei modelli tricompartmentali usati nelle equazioni per remifentanil e fentanil; i volumi e le clearances sono rappresentate in scala (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

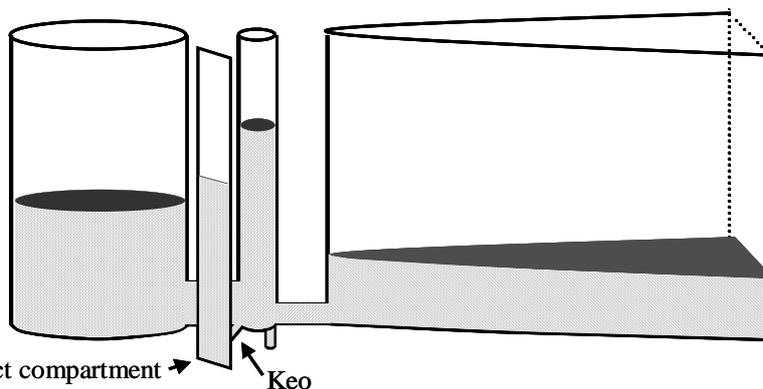


Fig. 3 Modello tricompartmentale, con aggiunto il "sito effettore" (da F. Engbers, Basic Pharmacokinetic Principles, in pubblicazione, modificato).

	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; KeO 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_OR_ThA	K21_OR_V2_OR_ThB	K13_OR_C3_OR_ThG	K31_OR_V3_OR_Vdss	K10_OR_Cel	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}{Età>40 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)	0.6931718/(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	$1.29 - 0.024 * (\text{Età} - 53)$	$18.9 - 0.391 * (\text{Età} - 53)$	0.836	238	$1.89 + ((\text{peso} - 77) * 0.0456) + ((59 * 0.0681) - (\text{LBM} * 0.0681)) + ((\text{length} - 177) * 0.0264)$	1.51
Propofol	Schuttler	$9.3 * ((\text{peso}/70)^{0.71}) * ((\text{età}/30)^{-0.39}) \sim \text{Liters}$	$2.25 * ((\text{peso}/70)^{0.62}) \sim \text{Litri/min}$	$44.2 * (\text{peso}/70)^{0.61} \sim \text{litri}$	$0.92 * ((\text{peso}/70)^{0.55}) \sim \text{Litri/min}$	266~Litri	$\{\text{età} \leq 60 1.44 * ((\text{peso}/70)^{0.75})\} \{\text{età} > 60 1.44 * ((\text{peso}/70)^{0.75}) - (\text{età} - 60) * 0.045\} \sim \text{Litri/min}$	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 Anestesia e obesità grave. The Global Textbook of Anesthesiology.
<http://gasnet.med.yale.edu/gta/>