

Scelta ed inserimento dei target per la TIVA-TCI

Dott.sa S.Loggi

Dipartimento di Neuroscienze – Sezione di Anestesia e Rianimazione – Azienda Ospedaliero – Universitaria G. Salesi, GM Lancisi, Umberto I – Università politecnica delle Marche - Ancona –

Scopo dell'anestesia è quello di somministrare quantità di farmaci idonei a determinare, nei siti effettori, le azioni desiderate, con successiva rimozione dalle predetti sedi ed eliminazione dall'organismo delle molecole utilizzate, nel momento in cui si richiede la regressione dall'effetto indotto.

L'anestesia totalmente endovenosa (TIVA), intesa come tecnica che prevede l'impiego di soli farmaci endovenosi per il compimento dell'intero atto anestesilogico, con l'introduzione di molecole a breve emivita e relativamente prive di effetti di accumulo, fornisce la possibilità di produrre rapidamente un piano anestesilogico adeguato alle necessità chirurgiche, garantendo al tempo stesso una rapida reversione degli effetti dopo l'interruzione del regime infusioneale.

Tutto questo presuppone, alla base, la progettazione di un opportuno "schema di dosaggio" che tenga conto, in prima istanza, delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle singole molecole utilizzate in modo da rendere prevedibili, con ragionevole sicurezza, gli effetti clinici desiderati. Lo step successivo prevede l'integrazione, da parte dell'anestesista, dei suddetti dati, prettamente farmacologici, con le "necessità operative": entità degli stimoli chirurgici, caratteristiche individuali del singolo paziente e interazione tra farmaci.

Se utilizziamo un sistema Target-controlled infusion (TCI), il rationale è basato sul setting, effettuato a priori dall'anestesista in base all'effetto clinico desiderato, di una concentrazione target che il device raggiunge e mantiene nel plasma o al sito effettore.(1)

Questa tecnica permette una più precisa "titration" dei farmaci anestetici:offrendo l'opportunità di procedere per steps di concentrazioni successive, fornisce la reale possibilità di tenere conto, nella calibrazione del rapporto Dose/ Effetto, della variabilità individuale, in termini farmacocinetiche e farmacodinamiche; variabilità stimata nella percentuale non trascurabile del 30%.(2)

Il sistema infusioneale TCI converte una determinata concentrazione target nella corrispondente quantità di farmaco da erogare, attraverso una pompa siringa,nell'unità di tempo, per il raggiungimento del target prefissato.Questa conversione viene effettuata automaticamente da un microprocessore, contenuto nel sistema infusioneale,programmato con un algoritmo che include il modello farmacocinetico del farmaco somministrato.

L'algoritmo calcola interativamente la velocità di infusione richiesta per raggiungere la concentrazione target desiderata e trasmette gli ordini alla pompa.

Il diagramma di flusso che ne deriva, si basa sul regime infusioneale conosciuto come **BET- schem: un bolo iniziale**, con elevata velocità di infusione, per saturare il compartimento centrale e raggiungere una determinata concentrazione plasmatica, seguito da un'**infusione costante** per rimpiazzare il farmaco eliminato dall'organismo e da un'**infusione decrementante** in maniera esponenziale per rimpiazzare il farmaco trasferito ai tessuti periferici(3).

Nella progettazione di un regime di dosaggio,quindi, il calcolo delle velocità di infusione deve tener conto,innanzitutto, delle principali caratteristiche farmacocinetiche delle molecole utilizzate: volume di distribuzione, clearance di eliminazione, tempo di equilibrio al sito effettore, emivita contesto sensibile.

Il volume di distribuzione non rappresenta un volume reale, ma deve essere considerato come l'entità dei liquidi corporei necessaria perché il farmaco, omogeneamente distribuito nell'organismo, acquisti una concentrazione uguale a quella plasmatica.

Il volume di distribuzione mette in relazione la quantità di farmaco presente nell'organismo con la concentrazione dello stesso a livello plasmatico, definendosi come rapporto tra Dose e concentrazione ematica della molecola considerata.

La clearance di eliminazione rappresenta il volume di plasma o sangue depurato dal farmaco nell'unità di tempo. Risulta direttamente influenzata dal legame farmaco-proteine e dalla perfusione dell'organo deputato all'eliminazione del farmaco stesso.

Rappresenta probabilmente il parametro farmacocinetico più importante da considerare qualora ci si trovi a dover definire un razionale regime di dosaggio per un certo principio attivo: lo stato stazionario sarà ottenuto quando la velocità di dosaggio, intesa come velocità con cui la molecola entra nella circolazione sistemica, sarà identica alla sua velocità di eliminazione.

Il tempo di equilibrio al sito effettore è il tempo di ritardo tra i cambiamenti delle concentrazioni ematiche del farmaco ed i cambiamenti evidenziabili dell'effetto clinico.

Questo è riconducibile al fatto che, per molti farmaci, sono in realtà le concentrazioni al sito effettore, piuttosto che quelle plasmatiche, a governarne gli effetti. Anche se il tempo di equilibrio tra sangue e sito effettore può essere molto breve, non sarà mai istantaneo e, dopo un bolo intravenoso, esisterà sempre, quindi, un ritardo tra concentrazione ematica ed effetti centrali, dovuta appunto al tempo di equilibrio sangue-sito effettore.(4) (Questo ritardo è espresso matematicamente dalla costante di prim'ordine Keo).

Il tempo di comparsa del massimo effetto farmacologico viene definito **tempo di peak effect**.

Il tempo di equilibrio al sito effettore ed il tempo di peak effect sono condizionati dalla concentrazione target impostata inizialmente nel sistema infusionale TCI: i pazienti che ricevono farmaci targhettati al sito effettore presentano una precoce comparsa degli effetti attesi ed un tempo di equilibrio plasma-sito effettore più breve, rispetto a quelli che ricevono le stesse molecole targhettate però a livello plasmatico.(4)

L'emivita contesto-sensibile è il tempo richiesto perché la concentrazione di un farmaco diminuisca del 50% del suo valore, alla fine di un'infusione continua. Rappresenta l'unico parametro farmacocinetico dipendente dalla durata della somministrazione: più i farmaci si accumulano, perché vengono eliminati lentamente, più l'emivita contesto-sensibile incrementa.

Hughes, nel 1992 (5), ha dimostrato come esista una scarsa correlazione tra emivita di eliminazione ed emivita contesto-sensibile durante un regime infusionale continuo e come, di conseguenza, l'emivita di eliminazione non possa più essere considerata, in queste situazioni, il parametro farmacocinetico di riferimento per descrivere la durata dell'effetto farmacologico. Nel suo studio sono stati simulati per sei farmaci anestetici endovenosi, descritti da modelli farmacocinetici multicompartimentali, regimi infusionali continui di diversa durata. I modelli utilizzati presentavano emivite di eliminazione comprese tra 111 e 577 min. In ciascun modello, al termine di ciascuna infusione, è stata determinata l'emivita contesto-sensibile: è risultata, sempre, marcatamente differente dalla rispettiva emivita di eliminazione con valori compresi tra 1 e 306 min, mostrandosi estesamente capace di prevedere i tempi di recupero dagli effetti clinici indotti.

In questi termini, l'emivita contesto sensibile è particolarmente utile per confrontare i vari farmaci e per scegliere razionalmente la molecola più adatta ad una specifica situazione clinica. Per esempio, confrontando gli oppioidi, il sufentanil presenta un'emivita contesto sensibile che incrementa, tutto sommato, lentamente, anche per infusioni lunghe più di 10 ore; il fentanyl mostra un tempo di dimezzamento della concentrazione plasmatica che aumenta rapidamente e progressivamente già dopo due ore di infusione(6); il remifentanil, invece, in virtù di un'elevatissima clearance metabolica, mostra un'emivita contesto-sensibile indipendente dalla durata dell'infusione(7). Questo si traduce, clinicamente, in una reversione dell'effetto farmacologico comunque rapidissima per il remifentanil, più lenta ma accettabile per il sufentanil nell'ambito di infusioni di durata inferiore alle 10 ore, lentissima per il fentanyl, soprattutto per somministrazioni più lunghe di due ore.

Dall'emivita contesto-sensibile si può calcolare **il tempo di decremento contesto-sensibile**, inteso come il tempo necessario affinché la concentrazione di un farmaco al sito effettore raggiunga la concentrazione compatibile con il recupero al termine di un regime infusionale continuo. Gli attuali

programmi TCI calcolano automaticamente il tempo di decremento in base alle concentrazioni plasmatiche, stabilite dall'operatore, più adatte al recupero per ciascun paziente.

Tutte queste variabili entrano in relazione tra loro se consideriamo una distribuzione "compartimentale" del farmaco all'interno dell'organismo.

Il *modello* più semplice, *monocompartimentale*, sebbene per la maggior parte dei farmaci rappresenti un'eccessiva semplificazione, è utile per noi per individuare la relazione di base tra clearance, volume di distribuzione ed emivita di eliminazione. Il corpo viene immaginato, in questo caso, come un singolo compartimento omogeneo: la distribuzione del farmaco, dopo iniezione, viene supposta come istantanea; la concentrazione plasmatica può essere ridotta solo dall'eliminazione del farmaco dal sistema; l'andamento delle concentrazioni plasmatiche in funzione del tempo ha un andamento lineare.

Nel *modello bicompartimentale* il corpo viene immaginato come costituito da due compartimenti: uno centrale, o plasmatico, ed un compartimento periferico. Il farmaco viene iniettato nel compartimento centrale, da questo viene eliminato e la sua distribuzione, al suo interno, viene considerata istantanea. Si distribuisce poi dal compartimento centrale al compartimento periferico.

Nel modello a due compartimenti, per farmaci che presentano una fase di distribuzione precedente quella di eliminazione, il logaritmo della concentrazione plasmatica versus il tempo, dopo un'iniezione endovenosa, ha un andamento non lineare.

Nella curva che descrive il declino della concentrazione plasmatica distinguiamo due fasi distinte. La I fase, dopo l'iniezione, è caratterizzata da una riduzione molto rapida della concentrazione, dovuta alla distribuzione del farmaco all'interno dell'organismo come conseguenza del suo passaggio dal plasma ai tessuti.

La fase di distribuzione è seguita da una riduzione più lenta della concentrazione dovuta alla eliminazione del farmaco. L'eliminazione inizia anche immediatamente dopo l'iniezione, ma il suo contributo alla caduta della concentrazione plasmatica è inizialmente molto minore della caduta dovuta alla distribuzione del farmaco.

Per altri farmaci, dopo iniezione endovenosa, l'iniziale fase rapida di distribuzione è seguita da una seconda fase più lenta di distribuzione prima che divenga evidente la fase di eliminazione. Questo comportamento trifasico è spiegato da un modello farmacocinetico tricompartmentale. Come nel modello a due compartimenti il farmaco viene iniettato nel compartimento centrale e da lì viene eliminato. Il farmaco viene trasferito in maniera reversibile dal compartimento centrale ai due compartimenti periferici, che sono responsabili delle due fasi di distribuzione. Il trasferimento dal compartimento centrale ai periferici è caratterizzato da costanti di velocità che sono bidirezionali perché in ogni momento il passaggio della molecola avviene in entrambe le direzioni. In questo modello esistono tre volumi compartimentali, V_1 - V_2 - V_3 , la cui somma fornisce il valore effettivo del volume di distribuzione, e tre clearance: la clearance di distribuzione rapida (intercompartimentale), la clearance di distribuzione lenta (intercompartimentale), la clearance di eliminazione.

Relazione concentrazione-risposta

Quello che abbiamo visto è semplicisticamente quello che "l'organismo fa al farmaco" (farmacocinetica). Ma un farmaco produce sempre un effetto nell'organismo all'interno del quale si distribuisce (farmacodinamica).

Se un farmaco viene infuso ad una velocità costante la sua concentrazione plasmatica inizialmente sale rapidamente e si avvicina a livello dello stato stazionario.

L'effetto di un farmaco aumenta, inizialmente lentamente, poi più rapidamente ed infine raggiunge anch'esso lo stato stazionario (effetto massimo). Quando si interrompe l'infusione la

concentrazione plasmatici del farmaco si riduce rapidamente a causa della distribuzione e della eliminazione. L'effetto clinico tende a rimanere invariato per un breve periodo, poi inizia anch'esso a ridursi: c'è sempre un ritardo tra le modificazioni della concentrazione plasmatica e le modificazioni della risposta farmacologica. Questo perché la concentrazione efficace non è quella plasmatica ma quella che si raggiunge al sito d'effetto del farmaco. Sottolineamo che la stessa concentrazione plasmatici si associa ad effetti diversi se la concentrazione va cambiando.

Se consideriamo due identiche concentrazioni plasmatiche di una stessa molecola, una durante la fase infusione ed una dopo la sospensione della somministrazione, vedremo che gli effetti nei rispettivi tempi saranno diversi. Quando la concentrazione sta crescendo c'è un gradiente di concentrazione tra il sangue ed il sito d'azione. Quando l'infusione viene interrotta il gradiente di concentrazione si inverte: alla stessa concentrazione plasmatica, quindi, la concentrazione al sito d'azione sarà maggiore dopo l'infusione che non durante. Ricordiamo che maggiore è la concentrazione al sito effetto, maggiore sarà l'effetto.

La relazione completa tra tempo, dose, concentrazione ed effetto si può caratterizzare solo attraverso modelli integrati farmacocinetici-farmacodinamici. Questo si ottiene aggiungendo al modello compartimentale standard un "compartimento effetto", a cui abbiamo già più volte fatto riferimento, detto anche bifase. La concentrazione al sito effetto può essere definita come la concentrazione plasmatica che allo steady-state fornisce un effetto simile.

La scelta del modello integrato farmacocinetico-farmacodinamico più adatto a descrivere il comportamento del farmaco considerato nei vari scenari fisiopatologici dei singoli pazienti, rappresenta intuitivamente la tappa cruciale nella scelta e nell'inserimento dei target. Solo un modello adeguato ci fornirà infatti un'efficace prevedibilità della comparsa, della durata e della reversione di un determinato effetto clinico, atteso rispetto alla concentrazione target settata.

Per il Propofol sono stati proposti e testati, in TCI mode, diversi modelli farmacocinetici. I risultati dei diversi studi di validazione hanno individuato per la maggioranza di essi un valore di inaccuracy e bias inferiore rispettivamente al 25 ed al 30% (8,9,10,11,12,13,14), con una possibilità di errore, quindi, nella valutazione del rapporto dose/effetto, abbastanza contenuta e comunque ritenuta accettabile nella pratica clinica.

Uno dei modelli farmacocinetici più utilizzati è quello di Marsh (8). I suoi indici di performance sono risultati accettabili nei diversi tipi di chirurgia, in pazienti di età inferiore ai 70 anni (10,14,15). In soggetti di età più avanzata sono stati individuati, invece, elevati valori di bias (-84%) ed inaccuracy (84%) (15).

Più conforme alla realtà, in questi casi, è risultato il modello di Schnider(16,17), validato in pz di età compresa tra 18 e 81 anni e con peso compreso tra 44 e 123 Kg: in tutti gli studi in cui è stato utilizzato ha presentato indici di performance estremamente validi con bias e inaccuracy compresi tra -7 e -19% e tra 8 e 19% rispettivamente (13).

Diversamente dal modello di Marsh, il modello di Schnider utilizza l'età come covariata (17): nei pazienti anziani l'iniziale clearance di distribuzione risulterebbe ridotta con conseguenti più alte concentrazioni plasmatiche rispetto ai giovani adulti (16,17). L'utilizzo di un modello farmacocinetico che tenga conto dell'età del paziente dovrebbe permettere, quindi, di ridurre il rischio di sovradosaggi, soprattutto durante l'induzione dell'anestesia. (16,17)

Tutto questo presuppone, naturalmente, l'integrazione tra la componente farmacocinetica pura e quella farmacodinamica del modello: la relazione dose/effetto e, quindi, la determinazione delle concentrazioni target di riferimento è il risultato di studi condotti su volontari sani in cui sono state analizzate le modificazioni elettroencefalografiche indotte dal farmaco in esame.(16)

Gli stessi steps procedurali nella scelta e nella validazione del modello farmacocinetico e nella determinazione delle concentrazioni target possono essere identificati anche per gli altri due farmaci che più frequentemente utilizziamo, nella pratica clinica, in TCI mode: sufentanil e remifentanil.

Per il sufentanil il modello più accreditato è quello proposto da Gepts(18): prevede per il farmaco, all'interno dell'organismo, una cinetica tricompartmentale con un ampio volume di distribuzione, una elevata clearance metabolica e l'assenza di interferenza da parte di covariate come l'età ed il peso. Gli studi di validazione hanno individuato indici di performance soddisfacenti in tutte le categorie di pazienti testate (10,19,20). Seppure non siano state individuate differenze tra giovani e soggetti di età avanzata, è comunque utile usare prudenza quando il modello viene applicato a pazienti di età superiore ai 70 anni.

Le caratteristiche farmacocinetiche-farmacodinamiche del remifentanil, invece, sono validamente descritte dal modello di Minto(21,22): prevede, per il farmaco in esame, una cinetica tricompartmentale, con un ridotto volume di distribuzione, una clearance metabolica estremamente elevata, l'influenza di covariate come l'età, il sesso ed il peso corporeo. Sebbene la sua validazione presupponga, di base, ridotta entità degli indici di errore, va segnalato come il valore di bias identificato da Mertens(23) per l'applicazione di questo modello non sia, in effetti, il migliore in senso assoluto. Il modello di Minto viene comunque considerato preferibile a causa della maggiore dimensione e della più ampia eterogeneità del campione analizzato.

In conclusione, l'individuazione dei target più opportuni da utilizzare rappresenta, per l'anestesista, la possibilità di prevedere accuratamente l'andamento degli effetti indotti.

La scelta del target non è arbitraria e casuale ma presuppone un'approfondita conoscenza del comportamento farmacocinetico e farmacodinamico delle molecole utilizzate. L'integrazione di queste conoscenze con le informazioni fornite dai sistemi di monitoraggio utilizzati in corso di anestesia consente un'accurata calibrazione del rapporto dose/effetto sulle reali necessità del singolo paziente. In quest'ambito il sistema TCI rappresenta una tappa di avanzamento verso la closed loop anaesthesia: il collegamento dei suddetti sistemi di monitoraggio con il software che controlla la TCI permetterebbe la gestione automatica della velocità di infusione in modo da mantenere i target di concentrazione e di monitoraggio entro i limiti prefissati.

References

1. Glass PS, Shaker SL, Reves JG. Intravenous drug delivery system. In Miller DR Miller DR. Anesthesia. New-York: Churchill Livingstone; 2000, 377-411
2. Viviani X, Léone M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion system. Best practice & research Clinical Anaesthesiology 2001; 15:19-33
3. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 1968; 4: 317-324
4. Struys M, De Smet T, Depoorter B et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. Anesthesiology 2000; 92:399-406
5. Hughes M, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992;76:334-341
6. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 1991;74:53-63
7. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. Clin Pharmacokinet 1995; 29: 80-94
8. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67: 41-48
9. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. Anesth Analg 1995; 81:1275-1282
10. Pandin PC, Cantraine F, Ewalenko P, Deneu SC, Coussaert E, d'Hollander AA. Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery. Anesthesiology 2000; 93:653-661

11. Servin F, Lavaut E, Peytavin G, desmots JM. Propofol chez le sujet agé: relation cinétiques/dynamiques. *Ann Fr Anesth reanim* 2000 ; 19 :R027
12. Kazama T, Takeuchi K, Ikeda K, Ikeda T, Kikura M, Lida T, Suzuki S, Hanai H, Sato S. Optimal propofol plasma concentration during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle.aged, and elderly patients. *Anesthesiology* 2000; 93:662-669
13. Struys M, De Smet T, Versichelen L, Van De Velde S, Van De broecke R, Montier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95:6-17
14. Fabregas N, Rapado J, Gambus PL, Valero R, Carrero E, Salvador L, Nalda-Felipe MA, Troconiz IF. Modeling of the sedative and airway obstruction effects of propofol in patients with Parkinsons disease undergoing stereotactic surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:1378-1386
15. swinhoe CF, Peacock JE, Glen GB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a Diprifusor TCI System. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1: 61-67
16. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90:1502-1516
17. 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; 88:1170-1182
18. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, Heykants JJ. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83:1194-1204
19. Barvais L, Heitz D, Schmartz D, Maes V, Coussaert E, Cantraine F, d'Hollander AA. Pharmacokinetic model-driven infusion of sufentanil and midazolam during cardiac surgery: assessment of the prospective predictive accuracy and the quality of anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 402-408
20. Hudson RJ, Henderson BT, Thomson IR, Moon M, Peterson MD. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 693-699
21. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KJ, Hermann 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
22. Minto CF, Schnider TW, Shafer JW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II Model application. *Anesthesiology* 1997; 86:24-33
23. Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG, VuYk J. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 132-141