

## TIKSLINIS INFUZINIS REŽIMAS ANESTEZIOLOGIJOJE

Erika Šalčiūtė<sup>1</sup>, Aurika Karbonskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Anesteziologijos klinika

**Raktažodžiai:** tikslinis infuzinis režimas, totalinė intraveninė anestezija, rankinė infuzija, propofolis.

### Santrauka

Tikslinis infuzinis režimas – sąlyginai naujas, tačiau įvairių vertinimų sulaukęs metodas, skirtas atlikti totalinę intraveninę anesteziją nustatant siektiną vaisto koncentraciją paciento kraujyje. Šio straipsnio tikslas yra aprašyti tikslinio infuzinio režimo principus, pagrindinius skirtumus tarp šio metodo bei įprastinės intraveninės anestezijos atlikimo rankiniu būdu kontroliuojama infuzija bei apžvelgti naujausių tyrimų rezultatus, lyginančius šias dvi metodikas. Buvo apžvelgti straipsniai, aprašantys intraveninių vaistų farmakokinetiką, taip pat tikslinio infuzinio režimo modelius bei naujausius tikslinio infuzinio režimo tyrimus (2008 – 2013 m.). Dauguma tyrimų, ypač atliktų iki 2007 m., yra labai heterogeniški, todėl jais remiantis sunku spręsti apie šio metodo klinikinius privalumus, tačiau pastaruoju metu atlikti tyrimai ir jų rezultatai jau rodo akiavaizdų tikslinio infuzinio režimo pranašumą prieš rankinės infuzijos taikymą. Daug žadančius rezultatus pateikia tyrimai, kuriuose buvo naudojami naujos kartos „uždaro kilpos“ tikslinio infuzinio režimo prietaisai. Nustatyta, kad taikant tikslinį infuzinį režimą, chirurgai ir anesteziologai labiau patenkinti procedūra, reikia mažiau anesteziologinių intervencijų, mažesnės sunaudojamų vaistų dozės, paciento būklė operacijos metu stabilesnė ir nepageidaujami reiškiniai pooperaciniu laikotarpiu retesni. Manome, kad šis metodas ir toliau išliks aktualus bei ateityje bus vis plačiau naudojamas klinikinėje praktikoje.

### Įvadas

Vienas iš pagrindinių šiuolaikinės anestezijos siekių yra palaikyti stabilią anestetinio vaisto koncentraciją kraujyje bei smegenyse anestezijos metu. Inhaliacinės anestezijos

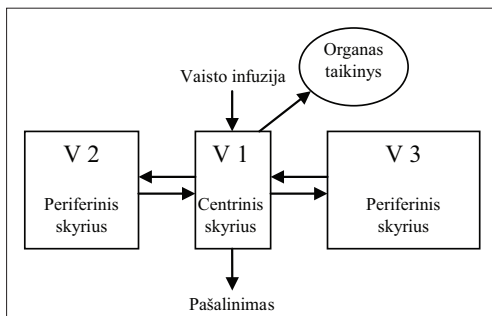
metu yra galimybė reguliuoti minimalią alveolinę koncentraciją (MAK) plaučiuose ir pagal ją spręsti apie vaisto koncentraciją smegenyse. Tuo tarpu totalinės intraveninės anestezijos metu tokios galimybės kol kas nėra. Todėl jau nuo seno buvo siekta sukurti sistemas, kurios gebėtų palaikyti pastovią vaisto koncentraciją ją apskaičiuojant. Tuo tikslu sukurtas tikslinis infuzinis režimas – TIR. Tai infuzijos sistema, kuri skirta pasiekti ir palaikyti vartotojo nustatytą anestetinio vaisto koncentraciją (tikslinę koncentraciją) kraujyje ar pasirinktame organe – taikinyje (anestezijos metu - smegenyse). Iki šiol neturime duomenų apie TIR taikymo praktiką Lietuvoje, taip pat lietuviškoje mokslinėje spaudoje nėra publikacijų šia tema.

**Darbo tikslas** - aprašyti tikslinio infuzinio režimo principus, pagrindinius skirtumus tarp šio metodo bei įprastinės intraveninės anestezijos atlikimo rankiniu būdu kontroliuojama infuzija bei apžvelgti naujausių tyrimų rezultatus, lyginančius šias dvi metodikas.

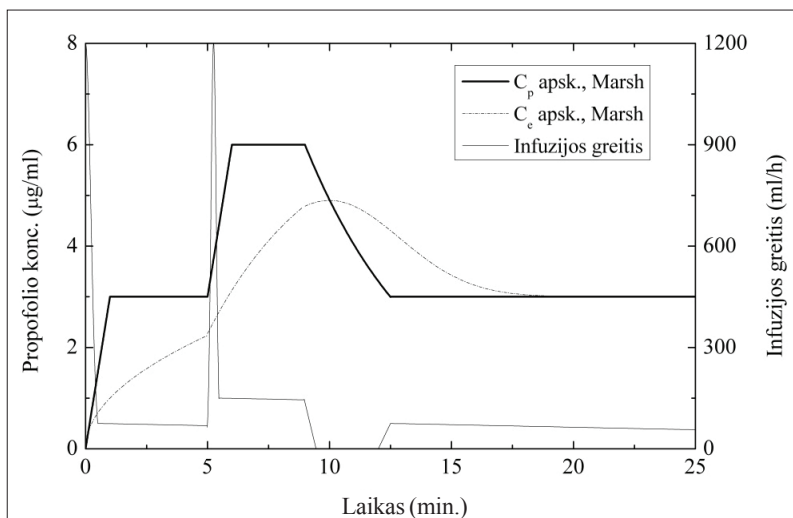
### Darbo objektas ir metodas

Buvo apžvelgti straipsniai, aprašantys intraveninių vaistų farmakokinetiką, taip pat tikslinio infuzinio režimo modelius bei naujausius tikslinio infuzinio režimo tyrimus.

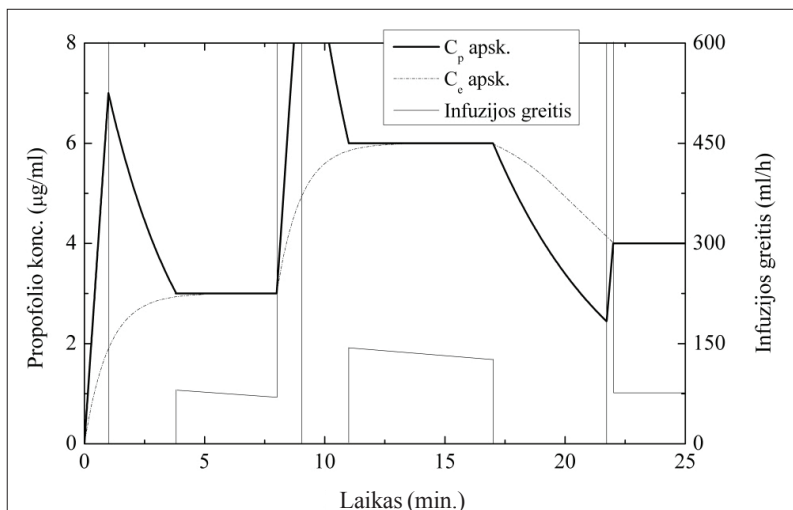
**Farmakokinetiniai pagrindai.** Pradėjus kurti TIR sistemas, esminės įtakos dozavimo schemoms turėjo trijų skyrių farmakokinetinis modelis (1 pav.) [1]. Šis modelis padalina vaisto pasiskirstymo organizme tūrį į kelis skyrius: vieną centrinį ir du periferinius. Šie skyriai negali būti apibūdinami kaip tam tikros anatomicinės ar fiziologinės struktūros ir yra suskirstyti pagal vaisto patekimo į audinius greitį, kuris priklauso nuo vaskuliarizacijos. Skyrius, į kurį suleidžiamas vaistas, vadinamas centriniu skyriumi ( $V_c$  ar  $V_1$ ). Jis sąlyginai apima kraujagyslių (intravazalinį) tūrį bei audinius ar organus su gausiausia perfuzija, pvz., smegenis. Periferiniai skyriai  $V_2$  bei  $V_3$  yra vadinami atitinkamai „greito pasiskirstymo“ ir „lėto pasiskirstymo“ skyriais –  $V_2$  skyriuje persiskirstymas dėl gausesnės vaskuliarizacijos vyksta greičiau nei  $V_3$ . Suleidus anestetiką in-



**1 pav.** Trijų skyrių farmakokinetinis modelis su papildomu organo – taikinio skyriumi



**2 pav.** TIR infuzija, siekiant tikslios vaisto koncentracijos kraujyje: 3 µg/ml pirmas penkias minutes, 6 µg/ml nuo penktos iki devintos minutės, 3 µg/ml nuo devintos minutės.



**3 pav.** TIR taikymas siekiant tikslios koncentracijos smegenyse (organe-taikinyje)

traveniškai (į centrinių skyrių) tarp šių trijų skyrių nuolatos vyksta vaisto persiskirstymas, o iš centrinio skyriaus taip pat vyksta šalinimas.

**TIR bei rankinės infuzijos ypatumai.** Tikslinio infuzinio režimo sistema vaistą dozuoja pagal vadinamąją BET (*angl. Bolus, Elimination, Transfer*) schemą [2,3,4]: norint pasiekti tam tikrą koncentraciją kraujyje reikia paskirti *bolus* dozę centrinio skyriaus užpildymui, infuziją nekintančiu greičiu, kuri kompensuotų nuolatinį vaisto netekimą dėl metabolizmo ir šalinimo, ir dar vieną infuziją laipsniškai mažėjančiu greičiu, kuri kompensuotų vaisto pasiskirstymą iš centrinio skyriaus į periferinį skyrių. Klinikoje šis metodas taikomas specialiai programuojamais švirkštiniais siurbliais.

TIR veikimo principas parodytas 2 pav. ( $C_p$  – koncentracija kraujo plazmoje, *angl. plasma concentration*,  $C_e$  – koncentracija organe – taikinyje, *angl. effect-site concentration*) [5]. Anesteziologui suvedus reikiamus duomenis švirkštinio siurblio nustatymuose (paciento duomenis – lytį, amžių, ūgį, svorį) ir parinkus tikslią koncentraciją, mikroprocesorius apskaičiuoja centriniam skyriui užpildyti reikalingą *bolus* dozę ir vėliau sekančios infuzijos greitį. Kai apskaičiuojama, kad vaisto koncentracija kraujyje tapo tiksline, pradeda ir tęsiama infuzija pamažu mažėjančiu greičiu. Ši infuzija yra dviejų ar trijų infuzijų suma – pastovaus greičio infuzijos, skirtos kompensuoti vaisto metabolizmą ir eliminaciją, bei vienos ar dviejų infuzijų pamažu mažėjančiais greičiais, kompensuojančių vaisto netekimą dėl pasiskirstymo į periferinius skyrius. Kai anesteziologas sumažina tikslią koncentraciją, sistema išjungia infuziją ir ją vėl įjungia tik apskaičiavus, kad vaisto koncentracija kraujyje tapo tiksline. Vaisto koncentracijos mažėjimo greitis priklauso nuo eliminacijos greičio ir koncentracijų gradiento tarp centrinio ir periferinio skyriaus. Infuzija vėl tęsiama mažesniu greičiu.

Atliekant totalinę intraveninę anesteziją su rankiniu būdu valdomu infuzijos prietaisu, siekiama tokių pačių tikslų kaip ir su TIR sistema. Plačiausiai naudojama Roberts su bendradarbiais sukurta dozavimo schema, skirta per 2 minutes pasiekti ir palaikyti pastovią (apie 3 µg/ml) propofol

lio koncentraciją plazmoje [6]. Infuzijos schema sudaryta iš 1 mg/kg vertės bolus dozės, 10 mg/kg/val. greičio infuzijos, kuri po 10 minučių sumažinama iki 8 mg/kg/val., ir dar po 10 minučių - iki 6 mg/kg/val. Pastaruoju greičiu infuzija tęsiama likusį operacijos laiką. Praktikoje ši dozavimo schema yra koreguojama pagal paciento reakciją į operacinę traumą.

Dažniausiai naudojami medikamentai, tiekiami TIR sistemomis, yra propofolis bei opioidai remifentanilis bei alfentanilis. Visi trys vaistai pasižymi trumpu veikimu bei jų farmakokinetiką galima apibūdinti trijų skyrių farmakokinetiniu modeliu.

Kiekvienam vaistui dozuoti yra sukurti skirtingi modeliai (dozavimo algoritmai), integruoti į TIR infuzinius prietaisus. Populiariausi modeliai propofoliui yra Marsh [7] ir Schnider [8]. Marsh modelis yra primityvesnis, ir skaičiuoja vaisto dozes tik pagal paciento kūno svorį. Šis modelis yra skirtas pasiekti tikslinę koncentraciją kraujyje (2 pav.). Tuo tarpu Schnider modelis įskaičiuoja ir kitus demografinius duomenis – lytį, amžių, ūgį bei gali dozuoti vaistą siekdamas tikslinės koncentracijos ne tik kraujyje, bet ir smegenyse (organas – taikyns) (3 pav.) [9]. Taip pat yra specialiai sukurti pediatriiniai modeliai propofoliui – Kataria [10] ir Paedfusor [11]. Remifentaniliui dozuoti tinkamą modelį sukūrė Minto [12,13]. Jis taip pat apskaičiuoja dozes ne tik pagal kūno svorį, bet ir pagal lytį, amžių, ūgį.

**Klinikinė nauda.** TIR sistemos pradėtos kurti jau daugiau nei prieš 30 metų, tačiau klinikinių tyrimų, kurie lygina TIR bei rankinį infuzijos būdą, rezultatai vis dar išlieka prieštaringi.

Cochrane publikuotoje apžvalgoje [14] detalai palyginta 20 straipsnių, išleistų iki 2007 m. Šios apžvalgos tikslas buvo įvertinti, ar brangesnis TIR prietaisas išties teikia didesnę klinikinę naudą. Išvadose nurodoma, kad pagrindinis skirtumas tarp TIR bei rankiniu būdu kontroliuojamų infuzijų yra intervencijų skaičius – naudojant TIR jų buvo mažiau. Tačiau šis metodas sunaudojo didesnes propofolio dozes ir dėl to ženkliai padidėjo anestezijos kaina, lyginant su rankine infuzija. Visgi dėl išanalizuotų tyrimų heterogeniškumo autoriai negalėjo nurodyti TIR naudojimo rekomendacijų. Svarbu paminėti, kad 15 tyrimų buvo naudotas senesnis Marsh modelis, skirtas užtikrinti tikslinę koncentraciją kraujyje (2 pav.). Autorių teigimu, apžvalgos rezultatai galėjo būti kitokie, jei visuose tyrimuose būtų naudotas naujesnis Schnider modelis, kuris užtikrina tikslinę koncentraciją organe – taikinyje (smegenyse) (3 pav.).

Naujesnių tyrimų rezultatai rodo daugiau privalumų naudojant TIR režimą, pvz.: stabilesnė hemodinamika operacijos metu, retesni nepageidaujami poveikiai po anestezijos, didesnis chirurgų bei anesteziologų pasitenkinimas

procedūra, mažesnės ar tokio paties dydžio propofolio sąnaudos lyginant su rankine infuzija [15,16]. Ypač gerus rezultatus pateikia tyrimai, kuriuose buvo naudotos naujesnės, vadinamosios „uždaros kilpos“ (*angl. closed loop*) TIR sistemos [17-21].

Taip pat galima prognozuoti geras perspektyvas TIR sistemoms intensyvioje terapijoje: prancūzų mokslininkų atliktame tyrime TIR metodas leidžia pasiekti geresnę sedaciją, mažesnius sunaudotus propofolio kiekius, mažiau intervencijų, tarp jų – vazopresorių dozavimo keitimo [22].

### Išvados

TIR yra sąlyginai nauja sistema, kurios tobulinimui yra nuolat vykdomi klinikiniai tyrimai. Jau dabar galime matyti akivaizdžius šios sistemos privalumus, susijusius su mažesnėmis sunaudojamomis vaistų dozėmis, mažesniu intervencijų skaičiumi bei anesteziologo darbo krūviu, anestezijos saugumu ir efektyvumu. Galima teigti, kad šis metodas turi daug perspektyvų tiek anesteziologijoje, tiek intensyvioje terapijoje ir ateityje TIR gali tapti prietaisu, nepamainomu anesteziologijos-reanimatologijos praktikoje.

### Literatūra

1. Krüger-Thiemer EK. Continuous intravenous infusion and multicompartiment accumulation. *Eur J Pharmacol.* 1968;4:317-24.
2. Vaughan DP, Tucker GT. General theory for rapidly establishing steady state drug concentrations using two consecutive constant rate intravenous infusions. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975;9:235-8.
3. Vaughan DP, Tucker GT. General derivation of the ideal intravenous drug input required to achieve and maintain a constant plasma drug concentration. Theoretical application to lignocaine therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:433-40.
4. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20:379-86.
5. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol - defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth.* 2009 Jul;103(1):26-37.
6. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. 1988; 43:14-7.
7. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991;67:41-48.
8. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL. et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998;88:1170-82.
9. CH Hawthorne, N Sutcliffe. Total intravenous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2013; 14:129-131.
10. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois

- MY. et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anaesthesiology*. 1994; 80:104-22.
11. Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GN. Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth*. 2003; 91:507-13.
  12. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86:10-23.
  13. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86:24-33.
  14. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3):CD006059. DOI: 10.1002/14651858.CD006059.pub2.
  15. Yeganeh N, Roshani B, Yari M, Almasi A. Target-controlled infusion Anaesthesia with propofol and remifentanyl compared with manually controlled infusion anaesthesia in mastoidectomy surgeries. *Middle East J Anaesthesiol*. 2010; 20:785-93.
  16. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anaesth Analg*. 2009; 108(3):828-34.
  17. Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehle P, Dolch M. et al. Real-time Monitoring of Propofol in Expired Air in Humans Undergoing Total Intravenous Anaesthesia. *Anesthesiology*. 2007; 106:665-74.
  18. Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, Servin F, De-Smet T, Piat V et al. The Relationship Between Bispectral Index and Propofol During Target-Controlled Infusion Anaesthesia: A Comparative Study Between Children and Young Adults. *Anaesth Analg*. 2008; 106:1109-16.
  19. Agarwal J, Puri GD, Mathew PJ. Comparison of closed loop vs. manual administration of propofol using the Bispectral index in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53(3):390-7.
  20. Hemmerling TM, Charabati S, Zaouter C, Minardi C, Mathieu PA. A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. *Can J Anaesth*. 2010; 57:725-35.
  21. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C et al. Closed Loop Coadministration of Propofol and Remifentanyl Guided by Bispectral Index: A Randomized Multicenter Study. *Anaesth Analg*. 2011; 112:546-57.
  22. Le Guen M, Liu N, Bourgeois E, Chazot T, Sessler DI, Rouby JJ et al. Automated sedation outperforms manual administration of propofol and remifentanyl in critically ill patients with deep sedation: a randomized phase II trial. *Intensive Care Med*. 2013; 39:454-62.

## TARGET CONTROLLED INFUSIONS IN ANAESTHESIA PRACTICE

E. Šalčiūtė, A. Karbonskienė

Key words: target controlled infusion (TCI), manually controlled infusion, total intravenous anaesthesia, propofol.

### Summary

Target controlled infusion is a relatively new technique which enables the anaesthesiologist to target a constant blood concentration during total intravenous anaesthesia. The objective of this review is to take a look into the principles of target controlled infusion and the results of novel research comparing this technique with manually controlled infusion.

We reviewed articles describing general pharmacokinetics of intravenous drugs and pharmacokinetic models used in target controlled infusion devices. We also reviewed the most recent research papers published between 2008 and 2013 investigating the efficiency of this method. Studies performed before 2007 had some controversial results, but this seems to be because of their high heterogeneity. More recent research, especially those using closed-loop systems, show many advantages of target controlled infusion in comparison with manually controlled infusion for total intravenous anaesthesia: increased satisfaction of anaesthesiologists and surgeons, less interventions during the anaesthesia, smaller doses of drugs used, increased stability of patient's condition during the operation and less side effects after the operation. In conclusion, it is safe to say that target controlled infusion is a very promising technique and its usage in clinical practice will continue to increase.

Correspondence to: aurika.karbonskiene@kaunoklinikos.lt

Gauta 2014-02-07