

Roberto Rabozzi

Ambulatorio Veterinario Adriatico, via Ciccarone 250, Vasto (Chieti),
Italy
E-mail: rob_rab@libero.it

Computer assisted IntraVenous anaesthesia: how to shop around

VRA 2005; 3(1):21-25

The need for even more stable anaesthesia, easy to control and quickly complying with surgical necessities, has guided the research to the development of both best prevision systems of anaesthesia level and a better understanding of the kinetic and dynamic of drugs used. In facts, the real new thing in anaesthesia research of the past 20 years, has not been the development of new hypnotic molecules, but a rationale understanding in using the ones already available. The remark that one of the best movement predictors during anaesthesia in men is concentration of anaesthetics at the effect site (biophase) and not haemodynamics variations (1), has promoted the development of instantaneous prevision models of the plasma ed effect site drugs concentration, which are similar in use to inhalational agents end-tidal concentration monitoring systems. Even if the pharmacologic basic principles have been established since the end of the sixties (2), only at the beginnings of the eighties the development of algorithms for the administration of anaesthetic drugs was attempted (3). The first automatic scheme based on multicompartment concepts was defined bolus elimination and transfer (BET) infusion scheme (4). The prevision of the plasma and biophase concentration of the anaesthetic and the achievement of that concentrations in the patient are obtained setting the automatic infusion system (Target Controlled Infusion - TCI) which modulates the infusion volume according to the pharmacokinetic model and to the patient data.

The software to be used for the study and the implementation of TCI can be classified according to the final utilisation. In facts, there are programs destined to the implementation of TCI in clinical-experimental environment (DIPRIFUSOR, REMIFUSOR, STANPUMP, STELPUMP, and RUGLOOP), programs used only for studying pharmacokinetic (NONMEM – not discussed here), and programs with powerful graphic representation mainly dedicated to teaching (TIVATRAINER).

The use of such programs in human clinical setting has raised serious doubts from FDA, which, having not decided whether these infusion systems should be registered as device or drugs, at the present times inhibits their clinical use in the USA.

Actually, all the software for TCI used at the present in clinical and research settings (except Diprofusor) are highly limited as far as safety is concerned, since they are neither designed to control the real administration of the anaesthetic from the infusion instrument to the patient, nor

they have provisions for taking over infusion calculations in case of accidental interruptions; which causes serious complications in case of IV-line obstruction, serial connection detachment, etc. As reported in Anesthesiology (5), the present USA legislation has caused high concern in Dr. Egan and Dr. Shafer, two of the fathers of TIVA techniques, about the possible delay in TCI technology development in the USA. This concern is moreover justified by the share of the scientific documentation production on TCI from 1996 to 2004, reaching only 10% for the USA compared to 90% for the rest of the world.

DIPRIFUSOR, firstly introduced in 1996 and marketed by an important multinational company, was some years before developed by Glasgow University researchers (Dr. White and Dr. Kenny). This system is composed by Diprivan prefilled syringe (PFS) with an electronic tag for correct identification of both the concentration and the capacity of the PFS, that works on a commercial syringe pump called "TCI pump" that incorporates the modulus Diprifusor. This modulus is an hardware controller unit of the pump with two microprocessor that work with same pharmacokinetic model but with different mathematic functions. Basically it is a plasma targeting system that delivers drugs during the induction at the max. velocity of 1200 ml/hr, and it has also a screen display of target and calculated concentration in plasma and biophase, comprehensive range of infusion alarms, display of decrement time, display of infusion rate and volume delivered with a delta of 10 sec. and a pc/printer interface to download data. Instead of the others software TCI programmes, it has the more comprehensive security tool for a correct infusion. The pharmacokinetic model implemented is the one described by Gepts (6) and modified by Marsh (7).

REMIFUSOR developed again by Glasgow University, is the TCI modulus for the Remifentanil with the kinetic model described by Minto (8).

STANPUMP (S. Shafer) is a "freeware" programme, the result of efforts of a proud team in Palo Alto leaded by Dr. Steven Shafer, one of the fathers of the TCI philosophy. This software was written in two years ('86-'88) with the last revision made in 1998. It has open codes ready to use for personal working out and it can control an infusion pump directly over a serial interface. Stanpump works under a pure DOS ambient: for that reason it is not safe to use it under non-native DOS programme, because of the

possible instability of the system. Basically it has the same standard peculiarities performed by Diprofusor, but it has also additional characteristics such as the possibility to obtain and to maintain a steady concentration not only in the plasma site, but also in the effect site. It supports simulations mode (normal or accelerated), manual infusion, and various kinetics for each drugs thanks to the possibilities to personalize the value of singles parameters changing a file with .Kin extension and importing it inside the programme. As a difference to Diprofusor, Stanpump obtains much more rapid induction sequence because the opportunity to target the effect site, but sometimes can reach very high plasma concentration, causing potentially cardiovascular instability. This software gives support for Bayesiane forecasting of pharmacokinetics model (Volume distribution, clearance) of several drugs (alfentanil, lidocaine, and NMB) on the base of the sampled plasma concentration of the patients during the time of the infusion. When the Bayesiane forecasting is used with muscle relaxants drugs, instead of the sampled plasma concentration, the operator should insert a measured value of the clinical effect to correct the original PK model.

At the moment the principal limitation of this programme resides in the absence of a graphical representation over time of the plasma and the effect site concentrations, in the absence of a maximum plasma concentration setting for anaesthesia induction, in the impossibility to use two pumps at the same time. However, the worst practical bug in my opinion is the insufficient number of syringes pumps supported.

STELPUMP written by J. Coetze and R. Pina from South Africa, represents a natural evolution of Stanpump, keeping on freeware philosophy. Stelpump gives the possibility to visualize in a graphic form variation of drugs concentration during the time of infusion, to use two pumps for the same drug at the same time, and to set up a maximal plasma concentration when targeting the biophase. This peculiarity allows to choose the best compromise between the speed of induction and the cardiovascular stability. It has the same limits of Stanpump about the poor number of pumps supported, but at the moment is the most used software for research and for clinical TCI, both in humans and in dogs. Recently, it has been used in a study involving TCI in dogs during neurosurgical procedures (9), and in a chinese study about concentrations of propofol in cerebral spinal fluid during TCI in dogs (10).

RUGLOOP, developed by De Smet and Struys (Ghent - Belgium), is the first shareware software TCI programme specifically written in visual C++ just for windows systems. Not only it can realize and visualize a plasma or effect TCI, but it can also visualize haemodynamics data captured from external monitors and to represent it. The next version of the programme (RugloopII) will support infusion of many drugs with interactions, integration inside the software of neuromonitoring data from AEP, BIS and Entropy systems, plain support of a large number of infusion devices, and capture from a syringe pump the infusion data to monitor infusion device. It will be, of

course, an open delivery-monitoring system capable to adapt to future changes of anaesthesiology.

TIVATRAINER is certainly the more comprehensive graphic and pharmacokinetic visualisation tool software for TCI. It has an extremely efficacious explication of the basic concepts of TCI as volume of distribution, clearance, multicompartment models, intercompartment kinetics, with an original way of graphical representation of each drugs or kinetic model chosen by the operator. The software was realized and presented by Frank Engbers (Leiden University Medical Centre, Holland) in the occasion of the EuroSIVA workshop in 1999, and it was later used, in veterinary medicine to explain PK-PD models, by ISVRA for the first time in Italy. The software core use 4 different operative modalities. In the "manual mode" the user set on the time axis the dose of bolus and /or the constant rate infusion, and the software represents the course of drug concentration in all the 3 classical compartments plus the effect site. In TCI or Effect site modality, the software will calculate the infusion rate necessary to reach and maintain an user predefined concentration in the plasma or biophase. In IVAssist mode the operator is able to view on the screen the rates of manual infusions schemes recommended to target a plasma or effect site concentration level. Other programme functions are: visualisation of the context sensitive half live (CSH), personalization of the loaded pharmacokinetics presets, display over the infusion time of all compartments plus the effect site in a really effective way, all data export as text file, communication with Diprofusor module, and an a really interesting interaction between propofol and opioids. This interaction model is based on a study of Vuyk about Alfentanil and Propofol (11), and it can be seen, during the contemporary infusion, as a grey band that represents the area included among the plasma concentration (CP50 -CP 95) of adequate propofol anaesthesia. This level of clinical interaction is well documented only for Alfentanil, and it is incorrect to extrapolate the interaction of other opioids using potency ratio.

All systems described here are "open loop programs", since they do not consider data coming back from patient monitors, as opposed to "closed loop systems". Therefore, they do not vary automatically the rate of the infusion according to the anaesthesia level (as measured by BIS, AEP etc.).

An even better precision of the infusion systems will be obtained with Hybrid Systems, i.e. systems which are corrected with organic parameters affecting kinetics, such as heart rate, cardiac output, etc. In the future of Total IntraVenous Anaesthesia there will certainly be a development of integrated systems which will be able to manage the infusion of several different drugs at the same time, using the same hardware, integrating control software for the TCI levels and implementing in the same machine both infusion controls and haemodynamic and ventilatory monitoring data. Whilst in men discussions have already started on possible mistakes of the kinetics used until now (12), on differences in kinetics of different propofol formulations (13,14), on possible mistakes related to the use of infusion systems with different

hardware timing (15), and pharmacogenetics of anaesthetics are already under examination, for cats and dogs unfortunately valid compartmental models for the majority of the drugs in use for anaesthesia are not available yet. Nor availability exists of kinetic values of a

Ke0 for almost all the drugs used in veterinary medicine. Because of the aforementioned reasons, the application of software reaching the biophase as a final target is at the moment not common in animals.

References

1. Shafer SL. Applications of PK/PD in Support of Total Intravenous Anaesthesia. <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov>
2. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 1968; 4:317-24
3. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20:379-86
4. Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Anaesthesia 1983; 38 (Suppl):53-56
5. Egan TD, Shafer SL. Target-controlled Infusions for Intravenous Anesthetics. Surfing USA Not!
6. Anesthesiology 2003;99:1039-41
7. Gepts E, Camu F, Cockshott ID. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans.
8. Anaesth Analg 1987; 66:1256-1263.
9. Marsh, White, Morton, and Kenny. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67(1):41-48
10. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesthesiology 1997; 86:10-23
11. Joubert KE, Keller N, Du Plessis CJ. A retrospective case series of computer-controlled total intravenous anaesthesia in dogs presented for neurosurgery. J S Afr Vet Assoc. 2004 (Jun); 75(2):85-9.
12. Ai-lun, YI Jie , Xiang-yang, REN Hong-zhi, HUANG Yu-guang and YE Tie-hu. Concentrations of propofol in cerebral spinal fluid: target-controlled infusion. Chin Med J 2004; 117(2):231-234
13. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. Anesthesiology 1993; 79:1036-1045
14. Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. Anesthesiology 2003; 99:1078-86
15. Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, Schwilden H, Bremer F. Accuracy of target-controlled infusion (TCI) with 2 different propofol formulations. Anaesthetist 2004; 53(10, Oct):937-43
16. Calvo R, Telletxea S, Leal N, Aguilera L, Suarez E, De La Fuente L, Martin-Suarez A, Lukas JC. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48(8, Sep):1038-48
17. Schraag S, Flaschar J. Delivery performance of commercial target-controlled infusion devices with Diprifusor module. Eur J Anaesthesiol. 2002; 19(5, May):357-360

Software per l'infusione endovenosa di anestetici: cosa c'è a disposizione?

Roberto Rabozzi

Ambulatorio Veterinario Adriatico, via Ciccarone 250, Vasto (Chieti), Italy
E-mail: rob_rab@libero.it

L'esigenza di ottenere anestesie sempre più stabili, di facile controllo e con veloce adeguamento alle necessità chirurgiche, ha indirizzato la ricerca nello sviluppo sia dei migliori sistemi di previsione del livello d'anestesia, sia della migliore comprensione delle caratteristiche cinetiche e dinamiche dei farmaci utilizzati.

In effetti la vera novità nella ricerca anestesiologica degli ultimi 20 anni, non è stata lo sviluppo di nuove molecole ipnotiche, ma la razionalizzazione nell'uso di quelle di cui già disponevamo.

L'osservazione secondo cui uno dei migliori predittori di movimento in corso d'anestesia nell'uomo fosse la reale concentrazione nel sito d'effetto (biوفase), e non le variazioni emodinamiche (1), ha comportato lo sviluppo di modelli istantanei di previsione delle concentrazioni dei farmaci endovenosi nel sito effettore e nel plasma, simili nell'uso al

sistema di monitoraggio delle concentrazioni che già disponibile per gli anestetici gassosi.

Pur essendo state poste le basi farmacologiche multicompartmentali già alla fine degli anni '60 (2), è solo dai primi anni '80 che nascono i primi tentativi di sviluppo di algoritmi per la somministrazione di farmaci anestetici (3): essi inizialmente sfruttano uno schema automatico di somministrazione basato sul concetto multicompartmentale di bolo-eliminazione-transfer (BET) (4).

La previsione della concentrazione plasmatica del farmaco anestetico e l'ottenimento della concentrazione stessa da parte dell'anestesista, avviene grazie al settaggio del sistema d'infusione automatico che modula l'infusione a seconda del modello farmacocinetico ed i dati paziente (Target Controlled Infusion - TCI).

I software utili nello studio ed implementazione della TCI possono venire classificati a seconda dell'utilizzo finale. Esistono infatti programmi finalizzati all'effettuazione di TCI in ambito clinico-sperimentale (DIPRIFUSOR, REMIFUSOR, STANPUMP, STELPUMP, e RUGLOOP), programmi di farmacocinetica pura (NONMEM – non analizzato in questa occasione) e programmi con rappresentazioni grafiche finalizzate soprattutto all'ambito didattico-divulgativo (TIVA TRAINER).

L'uso di tali prodotti in ambito clinico umano ha sollevato grossi dubbi da parte della FDA, la quale nell'indecisione se registrare questi sistemi d'infusione come periferica o come farmaco, ne impedisce ancora l'uso clinico negli Stati Uniti.

In effetti, tutti i programmi software per TCI attualmente usati in ambito clinico e di ricerca (tranne Diprifusor) hanno grosse limitazioni in materia di sicurezza, in quanto non sono progettati per controllare la reale erogazione dell'anestetico dal mezzo d'infusione al paziente, e non possiedono funzioni per la ripresa dei calcoli d'infusione in caso di interruzioni accidentali. Possono quindi determinare serie complicazioni nel caso di occlusione della linea venosa, distacco del cavo seriale, etc.

L'attuale quadro legislativo americano ha comportato la forte preoccupazione di due padri fondatori delle tecniche TIVA come il Dr. Egan ed il Dr. Shafer, sulle pagine di Anesthesiology (5), che paventano un possibile ritardo dell'America nello sviluppo della tecnologia TCI. Tale preoccupazione è supportata dal dato sulla ripartizione, dal 1996 al 2004, della produzione scientifica sulla tecnica TCI tra gli stati Uniti (10%) ed resto del mondo (90%).

DIPRIFUSOR, introdotto e commercializzato da una importante multinazionale nel 1996, come sviluppo dei lavori iniziali degli anni 90 dei ricercatori dell'Università di Glasgow (Dr. White and Dr. Kenny), rappresenta sicuramente il capostipite dei sistemi TCI. Tale sistema è composto da siringhe preriempite di propofol "proprietario" dotate di sistema di riconoscimento univoco, e da una particolare pompa a siringa predisposta con un modulo hardware composto da due microprocessori che lavorano indipendentemente con lo stesso modello farmacocinetico, ma implementanti modelli matematici diversi.

Si tratta di un sistema di infusione che ha come target finale la concentrazione plasmatica, raggiunta utilizzando la massima velocità di infusione (1200 ml/hr), e che fornisce una rappresentazione su schermo della concentrazione desiderata rispetto a quella calcolata plasmatica (C_p), del tempo di decremento C_p e, a seconda della pompa a siringa utilizzata, anche della concentrazione presunta nel sito effettore; il tutto con un delta (ritardo di esecuzione/rappresentazione) di 10 sec. L'algoritmo farmacocinetico incorporato nel sistema è quello proposto da Gepts (6) e modificato da Marsh (7). Tale software dispone, rispetto agli altri programmi software, di migliori sistemi di sicurezza per il controllo dell'infusione e la ripresa dell'infusione in caso di interruzione.

REMIFUSOR, sviluppato dai ricercatori dell'università di Glasgow, è un modulo TCI per remifentanil, simile come architettura a Diprifusor, e che implementa il modello farmacocinetico di Minto (8).

STANPUMP (S. Shafer) ha invece rappresentato la risposta non commerciale e con diffusione d'uso "freeware" degli sforzi di ricerca di un glorioso gruppo di ricerca di Palo Alto guidato da uno dei padri della filosofia TCI, il Dr. Steven L. Shafer. Si tratta di un software sviluppato nel biennio '86-'88, e con ultima revisione dell'aprile 1998, per ambiente DOS puro, a codici aperti ed utilizzabili per sviluppi personalizzati, da interfacciare tramite comunicazione seriale ad una delle pompe infusionali supportate dal software, pompe che utilizzano siringhe non preriempite. Per la sicurezza dell'infusione non è consigliato l'uso in emulazione DOS sotto windows, a causa della possibile instabilità del sistema. Presenta oltre le caratteristiche base

impostabili con Diprifusor, anche caratteristiche aggiuntive quali la possibilità di impostare la concentrazione desiderata nel sito effettore, di effettuare simulazioni di infusioni a velocità accelerata, di effettuare infusioni manuali con bolo e cri, e di usare cinetiche diverse per ogni farmaco grazie alla possibilità di personalizzare il valore dei parametri editando un file con estensione .kin da importare successivamente all'interno del programma. La possibilità di usare come target finale la concentrazione al sito effettore permette, a differenza di Diprifusor, di raggiungere in modo più rapido la concentrazione nella biofase ed ottenere quindi induzioni più veloci, ma con concentrazioni plasmatiche iniziali potenzialmente pericolose per la stabilità cardiocircolatoria del paziente.

Tale software ha supportato anche la correzione Bayesiana del modello farmacocinetico (volume distribuzione e clearance) di alcuni farmaci (alfentanil, lidocaina) in base alla concentrazione plasmatica campionata nel tempo. Quando tale sistema è usato per adeguare l'algoritmo cinetico dei farmaci di blocco neuromuscolare viene inserita una misura dell'effetto clinico. Attuali limiti di questo programma sono la mancanza di una rappresentazione grafica nel tempo delle concentrazioni, l'impossibilità di stabilire una massima concentrazione plasmatica "di sicurezza" durante un'induzione con target sito effettore, il supporto di una singola periferica d'infusione, e la mancanza dei driver di connessione per molte delle pompe attualmente in commercio.

STELPUMP scritto da J. Coetzee e R. Pina, entrambi ricercatori sudafricani, rappresenta una naturale evoluzione di Stanpump, ed è anch'esso distribuito liberamente (freeware) al fine di favorirne la diffusione. Pur conservando le medesime caratteristiche di base di Stanpump, offre in più la possibilità di visualizzare graficamente nel tempo le concentrazioni dei farmaci, di personalizzare le schermate per un uso più veloce, di usare due pompe con lo stesso farmaco in modo simultaneo, e soprattutto di impostare la concentrazione plasmatica massima durante l'uso a "target effect". Caratteristica che permette a differenza di Diprifusor e Stanpump, di scegliere il miglior compromesso tra velocità induzione e stabilità cardiovascolare. Anche se presenta più o meno gli stessi limiti di Stanpump per quanto riguarda le pompe supportate, attualmente è il programma più utilizzato nei lavori sperimentali di TCI sia nell'uomo che nel cane. Nel cane è stato recentemente usato sia nel lavoro pubblicato da un gruppo sudafricano sulla TIVA in corso di neurochirurgia (9), sia in un lavoro di medici umani cinesi riguardante la concentrazione nel CSF del propofol durante anestesia condotta con tecnica TCI nel cane (10).

RUGLOOP sviluppato da De Smet e M. Struys, (Ghent, Belgio), è il primo programma TCI scritto in Visual C++ espressamente per i sistemi Windows. Integra al suo interno non solo i controlli d'infusione, ma anche la possibilità di rappresentare dati emodinamici catturati da monitor predefiniti. A differenza dei precedenti è un software a pagamento, e al momento attuale non integra, al di là del monitoraggio emodinamico, funzioni molto diverse dagli altri programmi già descritti. Il proposito degli autori è quello di continuare il suo sviluppo. La prossima versione del programma, (Rugloop II), infatti supporterà infusioni multifarmaco con relative interazioni, supporto di monitoraggi quali AEP, BIS, Entropia, integrati all'interno del software, estesi driver per molte delle pompe infusionali attualmente in commercio, e la cattura dei dati dal sistema d'infusione. Si tratterà quindi di un sistema aperto ai futuri mutamenti delle esigenze di monitoraggio e di infusione.

TIVA TRAINER

Sicuramente il programma più completo dal punto di vista grafico e prettamente farmacocinetico, dal momento che permette la visualizzazione nel tempo delle concentrazioni plasmatiche e nel sito effettore, implementando una originale

raffigurazione dei modelli multicompartmentali. Fornisce in questo modo una esatta idea all'utilizzatore finale dei volumi di distribuzione, delle cinetiche intercompartmentali, della clearance, non solo a seconda del farmaco utilizzato ma anche a seconda del modello farmacocinetico impiegato (scelto dall'utente). Presentato da Frank Engbers (Leiden University Medical Centre, Olanda) in occasione di un workshop EuroSIVA nel 1999, in campo veterinario è stato utilizzato a scopo didattico da ISVRA, per la prima volta in Italia, in occasione di corsi e giornate d'aggiornamento.

Il cuore del programma lavora su 4 modalità operative. In modo "manual" l'operatore fissa sulla scala tempo la dose bolo e/o la velocità infusione costante, ottenendo una rappresentazione dell'andamento dei livelli in tutti i comparti (Effettore, Comp1-2-3, etc). In modalità TCI o Effect TCI il software calcola i livelli di infusione atti a raggiungere ed a mantenere le concentrazioni rispettivamente nel plasma e sito effettore, mentre in modalità IVAssist vengono suggerite le velocità d'infusione che permettono di raggiungere una data concentrazione nel sito effettore attraverso l'uso di pompe a controllo manuale. Dal momento che l'utente può scegliere la percentuale di accuratezza del modello, può anche decidere, di conseguenza, quanto frequentemente vuole cambiare la velocità della pompa. Ulteriori funzioni sono il calcolo e rappresentazione del tempo di decremento secondo la durata dell'infusione, l'esportazione dei dati dello studio in foglio di calcolo, la possibile comunicazione con modulo Dripifusor, e particolare unico in questa tipologia di prodotti, una interazione interessantissima tra oppioidi e propofol. Tale interazione, basata sugli studi di Vuyk tra Alfentanil e Propofol, viene visualizzata quando vengono aperte due finestre contemporanee di infusione tra oppioide e propofol, come una banda grigia che appare nella finestra dell'ipnotico e con i limiti inferiore e superiore rappresentativi della Cp50 e CP95 di adeguata anestesia. Lo studio farmacocinetico originale di Vuyk prende in esame solo l'interazione Alfentanil-Propofol,

Bibliografia

1. Shafer SL. Applications of PK/PD in Support of Total Intravenous Anaesthesia. <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov>
2. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 1968; 4:317-24
3. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20:379-86
4. Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Anaesthesia 1983; 38 (Suppl):53-56
5. Egan TD, Shafer SL. Target-controlled Infusions for Intravenous Anesthetics. Surfing USA Not!
6. Anesthesiology 2003;99:1039-41
7. Gepts E, Camu F, Cockshott ID. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. Anaesth Analg 1987; 66:1256-1263.
9. Marsh, White, Morton, and Kenny. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67(1):41-48
10. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesthesiology 1997; 86:10-23
11. Joubert KE, Keller N, Du Plessis CJ. A retrospective case series of computer-controlled total intravenous anaesthesia in dogs presented for neurosurgery. J S Afr Vet Assoc. 2004 (Jun); 75(2):85-9.
12. Ai-lun, YI Jie , Xiang-yang, REN Hong-zhi, HUANG Yu-guang and YE Tie-hu. Concentrations of propofol in cerebral spinal fluid: target-controlled infusion. Chin Med J 2004; 117(2):231-234
13. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. Anesthesiology 1993; 79:1036-1045
14. Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. Anesthesiology 2003; 99:1078-86
15. Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, Schwilden H, Bremer F. Accuracy of target-controlled infusion (TCI) with 2 different propofol formulations. Anaesthetist 2004; 53(10, Oct):937-43
16. Calvo R, Telletxea S, Leal N, Aguilera L, Suarez E, De La Fuente L, Martin-Suarez A, Lukas JC. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48(8, Sep):1038-48
17. Schraag S, Flaschar J. Delivery performance of commercial target-controlled infusion devices with Dripifusor module. Eur J Anaesthesiol. 2002; 19(5, May):357-360

mentre il Tivatrainer estrapola la farmacocinetica degli altri oppioidi in base a concetti di equipotenza e pertanto potrebbe risultare non adeguato.

Tutti i sistemi sopradescritti appartengono ai programmi definiti come "Open Loops", in quanto, a differenza dei sistemi "Closed Loops" non considerano i dati forniti dal paziente circa il reale effetto dei farmaci anestetici, e quindi non adeguano in maniera automatica il livello d'infusione alla profondità dell'anestesia (misurata con BIS, AEP, ecc).

Ulteriore miglioramento della precisione dei sistemi d'infusione si otterrà grazie alla messa a punto dei "Sistemi Ibridi", ovvero di sistemi compartmentali corretti con i parametri che influenzano la cinetica, come ad esempio gittata, frequenza cardiaca, ecc.

Nel futuro dell'anestesia totalmente intravenosa vi sarà senza dubbio lo sviluppo di sistemi integrati in grado di gestire l'infusione di più farmaci contemporaneamente con lo stesso hardware e con sistemi di controlli software dei livelli TCI integrati, ed implementando nello stessa postazione sia i controlli d'infusione che i monitoraggi emodinamici e ventilatori.

Nel momento in cui però nell'uomo si inizia già a discutere degli eventuali errori nelle cinetiche fin qui implementate (12), delle differenze nella cinetica tra formulazioni di propofol diverse (13,14), dei possibili errori che potrebbero scaturire dall'uso di sistemi infusionali con diversi timing hardware (15), e si inizia soprattutto a parlare di farmacogenetica degli anestetici, nel cane e gatto purtroppo non disponiamo ancora né di validi modelli compartmentali per gran parte dei farmaci che abitualmente utilizziamo in corso d'anestesia, né dei valori della cinetica di equilibrio del sito effettore (K_{e0}) per la quasi totalità dei farmaci usati in veterinaria. Si può quindi facilmente intuire come nei nostri animali i software che sfruttano la concentrazione nella biofase come target finale, sono al momento attuale, non pienamente sfruttabili.