

RATIONALIZATION OF FENTANYL BASED ANALGESIA IN CATS BY COMPUTER SIMULATION

Area di interesse: Terapia del dolore

Lorenzo Novello,* Med Vet, Diplomate ESRA, MRCVS; Roberto Rabozzi,** Med Vet

* *Department of Anaesthesia, the Queen's Veterinary School Hospital, Cambridge, UK; and Dick White Referrals, Six Mile Bottom, Newmarket, Suffolk, UK;* ** *Ambulatorio Veterinario Adriatico, Vasto, Italy*

Objective – To first describe two different infusion schemes to rapidly achieve and maintain two different fentanyl plasma levels for analgesia in cats.

Introduction – A target controlled infusion (TCI) system delivers a drug according to a pharmacokinetic model using a computer controlled pump. TCI represent the evolution of the Bolus-Elimination-Transfer (BET) method that relies on an initial bolus (B), a continuous infusion to replace drug elimination (E), and a decreasing infusion to replace drug transferred (T) to tissues. Rather than setting an infusion rate, the user of a TCI system sets a target concentration and the computer calculates the infusion rates necessary to achieve and maintain that concentration over time. Then, it is necessary to think in terms of appropriate therapeutic concentration rather than appropriate infusion rate. A TCI system was first described in 1983, and since then has been used in research and clinical settings for many years, being now a well-established technology. There is evidence that TCI systems may improve haemodynamics, the need for reversal agents, and the speed of recovery. The use of a TCI software for simulation is another well reported application, allowing the clinician to improve drug administration in the clinical setting according to simulation when a computer-driven pump is not available.

Methods – We used a free-ware TCI software implemented with the pharmacokinetic model of fentanyl in cats by Lee et al¹ in order to develop a BET scheme for different plasma levels. Boluses and infusion rates were simulated to rapidly obtain and maintain 2.1 and 1.8 ng ml⁻¹ of predicted plasma levels respectively. Boluses were calculated to limit the overshoot in plasma concentration to less than 20% of the targeted concentration, and infusion steps to maintain the predicted plasma concentration within +/-5% of the targeted concentration. Interventions to rapidly move from 1.8 to 2.1 ng ml⁻¹ plasma concentration and vice versa were also simulated. Time to 1 ng ml⁻¹ predicted plasma concentration was calculated at 1, 2, 3, and 12 hours of infusion.

Results – To achieve and maintain 2.1 ng ml⁻¹ plasma concentration 3.5 mcg kg⁻¹ should be administered over 30 seconds, followed by a decreasing infusion. A 5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ constant rate infusion should be maintained for 40 minutes, then decreased to 4 mcg kg⁻¹ h⁻¹ for 40 minutes, to 3.5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ for 40 minutes, to 3 mcg kg⁻¹ h⁻¹ for 120 minutes, and finally to 2.9 mcg kg⁻¹ h⁻¹. The last rate can be maintained for the following 8 hours, allowing up to 12 hours of constant plasma concentration infusion. Time to 1 ng ml⁻¹ predicted plasma concentration at 1, 2, 3, and 12 hours of infusion is 60, 79, 82, and 80 minutes respectively. To achieve and maintain 1.8 ng ml⁻¹ plasma concentration 3 mcg kg⁻¹ should be administered over 30 seconds, followed by a decreasing infusion. A 4.5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ constant rate infusion should be maintained for 40 minutes, then decreased to 3.5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ for 40 minutes, to 2.9 mcg kg⁻¹ h⁻¹ for 40 minutes, and finally to 2.6 mcg kg⁻¹ h⁻¹. The last rate can be maintained for the following 10 hours, allowing up to 12 hours of constant plasma concentration infusion. Time to 1 ng ml⁻¹ predicted plasma concentration at 1, 2, 3, and 12 hours of infusion is 44, 57, 57, and 57 minutes respectively. To increase the target to 2.1 ng ml⁻¹, 0.5 mcg kg⁻¹ should be administered over 10 seconds followed by the rate provided in the equivalent scheme at the same time point. To decrease the target to 1.8 ng ml⁻¹, the infusion should be stopped 7 minutes within 30 minutes of total infusion, and 13 minutes thereafter. Then should be resumed at the rate provided in the equivalent scheme at the same time point.

Conclusions – Pharmacokinetic model based infusions has gained popularity among anaesthetists due to ease of use and predictability of the effect.² In veterinary medicine they may improve drug delivery, provided that the pharmacokinetic data for the species to be treated are available. TCI systems reduce time-dependent variability in plasma concentration that occurs with constant rate infusions, and may help in preventing cardiovascular instability due to inappropriate plasma levels or prolonged recovery times due to drug accumulation. Fentanyl TCI is now an analgesic option in cats, since the pharmacokinetic has been described and analgesia has been suggested above 1 ng ml⁻¹ of plasma concentration.³ The use of a BET scheme, as described here, allows the clinician to maintain constant plasma concentrations over time in the absence of a TCI system, decreasing the need for additional interventions to maintain effective analgesia compared to a constant rate infusion.

References

1. Lee DD, Papich MG, Hardie EM (2000) *AJVR* **61**, 672-677
2. Taylor I, White M, Kenny GN (1993) *Int J Clin Monit Comput* **10** pp. 175-180
3. Robertson SA, Taylor PM, Sear JW, et al (2005) *J Vet Pharmacol Therap* **28**, 87-93

Indirizzo per la corrispondenza:

Lorenzo Novello, Med Vet, Dip ESRA, MRCVS

2 The Paddocks, Six Mile Bottom, Newmarket CB8 0GB, Suffolk, UK - E-mail: lorenzonovello@yahoo.com

RAZIONALIZZAZIONE DELL'ANALGESIA CON FENTANIL NEL GATTO TRAMITE SIMULAZIONE AL COMPUTER

Autori: L. Novello (Med Vet, Dip ESRA, MRCVS), R. Rabozzi (Med Vet)

Obiettivo. Descrivere due schemi infusionali manuali per raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo due diverse concentrazioni plasmatiche di fentanil che garantiscano l'analgesia nel gatto.

Introduzione. Un sistema TCI (infusione ad obiettivo di concentrazione) utilizza una pompa infusionale controllata da un computer per infondere il farmaco sulla base del suo profilo farmacocinetico. La TCI rappresenta l'evoluzione dello schema BET (Bolo-Eliminazione-Trasferimento) che si basa sulla somministrazione di un bolo iniziale per raggiungere la concentrazione desiderata, un'infusione a velocità costante per rimpiazzare il farmaco eliminato dall'organismo e un'infusione a scalare per rimpiazzare il farmaco trasferito (cioè redistribuito) ai tessuti. Chi utilizza un sistema TCI non imposta una velocità di somministrazione ma bensì una concentrazione da raggiungere (cioè una concentrazione obiettivo): il computer in base al modello farmacocinetico calcola le velocità d'infusione necessarie per raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo la concentrazione desiderata. E' quindi necessario ragionare in termini di concentrazione analgesica efficace piuttosto che in termini di velocità d'infusione appropriata. La TCI, descritta per la prima volta nel 1983, è oggi una tecnologia ben conosciuta, oltre che ampiamente utilizzata. E' stato dimostrato che il suo utilizzo concorre a diminuire l'incidenza di alcune complicanze come ad es. l'instabilità emodinamica, la necessità antagonizzare alcuni farmaci e il prolungamento dei tempi di risveglio. Altro uso ormai comune dei software TCI è la simulazione: ciò permette di razionalizzare le infusioni anche in assenza di un sistema TCI vero e proprio.

Metodi. Abbiamo utilizzato un software TCI aggiornato con la farmacocinetica del fentanil nel gatto (Lee et al. 2000) per simulare due schemi BET che permettono di raggiungere e mantenere rispettivamente 2,1 ng ml⁻¹ e 1,8 ng ml⁻¹ di concentrazione plasmatica predetta. I boli sono stati calcolati in modo che la concentrazione plasmatica all'induzione non superi di più del 20% la concentrazione prevista dallo schema, mentre i cambi di velocità dell'infusione sono stati calcolati in modo che la concentrazione plasmatica non vari di più del 5% (in più o in meno) rispetto alla concentrazione prevista dallo schema. Sono stati anche simulati i passi necessari per passare da 1,8 ng ml⁻¹ a 2,1 ng ml⁻¹ e viceversa, oltre che i tempi necessari per ritornare a 1 ng ml⁻¹ di concentrazione plasmatica dopo 1, 2, 3 e 12 ore di infusione.

Risultati. Per raggiungere e mantenere una concentrazione plasmatica di 2,1 ng ml⁻¹ bisogna somministrare 3,5 mcg kg⁻¹ nell'arco di 30 secondi seguiti da un'infusione a 5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 40 minuti, a 4 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 40 minuti, a 3,5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 40 minuti, a 3 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 120 minuti e infine a 2,9 mcg kg⁻¹ h⁻¹. Quest'ultima velocità può essere mantenuta per ulteriori 8 ore garantendo in tutto fino a 12 ore di concentrazione plasmatica costante. Perché la concentrazione plasmatica diminuisca a 1 ng ml⁻¹ dopo 1, 2, 3 e 12 ore di infusione ci vogliono rispettivamente 60, 79, 82 e 80 minuti. Per raggiungere e mantenere una concentrazione plasmatica di 1,8 ng ml⁻¹ bisogna somministrare 3 mcg kg⁻¹ nell'arco di 30 secondi seguiti da un'infusione a 4,5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 40 minuti, a 3,5 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 40 minuti, a 2,9 mcg kg⁻¹ h⁻¹ per 40 minuti e infine a 2,6 mcg kg⁻¹ h⁻¹. Quest'ultima velocità può essere mantenuta per ulteriori 10 ore garantendo in tutto fino a 12 ore di concentrazione plasmatica costante. Perché la concentrazione plasmatica diminuisca a 1 ng ml⁻¹ dopo 1, 2, 3 e 12 ore di infusione ci vogliono rispettivamente 44, 57, 57 e 57 minuti. Per passare da 1,8 ng ml⁻¹ a 2,1 ng ml⁻¹ bisogna somministrare 0,5 mcg kg⁻¹ nell'arco di 10 secondi e quindi passare allo schema superiore in corrispondenza del punto temporale raggiunto al momento del passaggio. Per passare da 2,1 ng ml⁻¹ a 1,8 ng ml⁻¹ bisogna interrompere l'infusione per 7 minuti se al momento del passaggio il tempo totale d'infusione non supera i 30 minuti, oppure per 13 minuti se il tempo totale d'infusione è superiore ai 30 minuti. L'infusione dovrebbe quindi riprendere secondo lo schema inferiore in corrispondenza del punto temporale raggiunto al momento del passaggio.

Conclusioni. Oggi le infusioni su base farmacocinetica incontrano il favore degli anestesisti perché sono molto semplici da utilizzare e perché il loro effetto clinico è estremamente prevedibile. Il loro utilizzo in medicina veterinaria è in grado di facilitare la pratica clinica, ma è necessario conoscere il modello farmacocinetico della specie che si intende trattare. La TCI riduce la variabilità di concentrazione plasmatica tipica delle infusioni a velocità costante, essendo così in grado di prevenire l'instabilità emodinamica dovuta ad un piano analgesico insufficiente e i risvegli ritardati dovuti all'accumulo del farmaco. La TCI di fentanil adesso è possibile anche nel gatto dal momento che disponiamo della farmacocinetica e sappiamo che il livello analgesico sembra essere al di sopra di 1 ng ml⁻¹ di concentrazione plasmatica. Lo schema BET qui descritto permette di mantenere stabile la concentrazione plasmatica di fentanil anche in assenza di un sistema TCI.

SCHEMA BET MODIFICATO PER LA SOMMINISTRAZIONE DI FENTANIL NEL GATTO

(Autori: L. Novello, Med Vet, Dip ESRA, MRCVS; R. Rabozzi, Med Vet)

2,1 ng ml⁻¹ (analgesia intensa)	Per scendere a 1,8	Per salire a 2,1	1,8 ng ml⁻¹ (analgesia moderata)
3,5 mcg kg ⁻¹ in 30 secondi OPPURE 30 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 6 minuti			3 mcg kg ⁻¹ in 30 secondi OPPURE 30 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 5 minuti
5 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 40 minuti	Fermare l'infusione per 7 minuti, e poi passare allo schema 1,8	Somministrare 0,5 mcg kg ⁻¹ in 10 secondi, e poi passare allo schema 2,1	4,5 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 40 minuti
4 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 40 minuti	Fermare l'infusione per 13 minuti, e poi passare allo schema 1,8		3,5 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 40 minuti
3,5 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 40 minuti			2,9 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 40 minuti
3 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹ per 120 minuti			2,6 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹
2,9 mcg kg ⁻¹ h ⁻¹			