

## DEVELOPMENT OF A MODIFIED BET SCHEME FOR FENTANYL-BASED ANALGESIA IN DOGS

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 modified Bolus-Elimination-Transfer (BET) schemes to achieve and maintain two different fentanyl plasma levels in dogs to provide analgesia.

**Introduction.** The BET method was first described by Kruger-Thiemer in 1968, and relies on an initial bolus (B) to achieve the desired concentration, a continuous infusion to replace the drug that has been eliminated (E), and a decreasing infusion to replace the drug that is transferred (T) to peripheral tissues. The current target-controlled infusion (TCI) systems represent the evolution of the BET scheme, using complex mathematical models to compute the drug dosage and to deliver it via a computer-controlled infusion pump. In the last scenario the infusion rates are updated frequently (up to 5-10 seconds) according to the prediction of the pharmacokinetic model, compared to the BET scheme. There is evidence that the use of a TCI system may improve haemodynamics, the need for reversal agents, and the speed of recovery compared to constant rate infusions. The use of a TCI software for simulation is a well established way to teach, review, and also drive infusions. The last allows the clinician to improve drug administration in the clinical setting when a computer-driven pump is not available.

**Methods.** A free-ware TCI software implemented with the pharmacokinetic model of fentanyl in dogs by Sano et al.<sup>1</sup> was used to develop a modified BET scheme for rapidly obtaining and maintaining 1.8 and 1.4 ng ml<sup>-1</sup> 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 1.4 ng ml<sup>-1</sup> plasma concentration and vice versa were also simulated. Time to 1 ng ml<sup>-1</sup> predicted plasma concentration was calculated at 1, 2, 3, and 12 hours of infusion.

**Results.** To achieve and maintain 1.8 ng ml<sup>-1</sup> plasma concentration 3.3 mcg kg<sup>-1</sup> should be administered over 30 seconds, followed by a decreasing infusion. A 18 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> constant rate infusion should be maintained for 10 minutes, then decreased to 15 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> for 10 minutes, to 12 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> for 10 minutes, to 10 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> for 30 minutes, and finally to 8 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>. The last rate can be maintained for the following 11 hours, allowing up to 12 hours of constant plasma concentration infusion. Time to 1 ng ml<sup>-1</sup> predicted plasma concentration at 1, 2, 3, and 12 hours of infusion is 23 minutes. To achieve and maintain 1.4 ng ml<sup>-1</sup> plasma concentration 2.5 mcg kg<sup>-1</sup> should be administered over 30 seconds, followed by a decreasing infusion. A 14 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> constant rate infusion should be maintained for 10 minutes, then decreased to 12 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> for 10 minutes, to 10 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> for 10 minutes, to 7.5 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> for 30 minutes, and finally to 6.6 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>. The last rate can be maintained for the following 11 hours, allowing up to 12 hours of constant plasma concentration infusion. Time to 1 ng ml<sup>-1</sup> predicted plasma concentration at 1, 2, 3, and 12 hours of infusion is 11 minutes. To increase the target to 1.8 ng ml<sup>-1</sup>, 1.5 mcg kg<sup>-1</sup> 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 1.4 ng ml<sup>-1</sup>, the infusion should be stopped 6 minutes within 30 minutes of total infusion, and 9 minutes thereafter. Then should be resumed at the rate provided in the equivalent scheme at the same time point.

**Conclusions.** The use of a modified BET scheme reduces time-dependent variability in plasma concentration that occurs with constant rate infusions, then it may help in preventing cardiovascular instability due to inappropriate plasma levels or prolonged recovery times due to drug accumulation. Ease of use and predictability of the effect has made pharmacokinetic model based infusions very popular among anaesthetists since the early nineties.<sup>2</sup> Provided that pharmacokinetic data are available, in veterinary medicine the use of a modified BET scheme may improve drug delivery allowing the clinician to maintain constant plasma concentrations over time in the absence of a TCI system, and decreasing the need for additional interventions to maintain effective analgesia compared to a constant rate infusion. In this study plasma levels were chosen according to previous clinical experience of the authors with TCI and to the reported analgesic range for fentanyl in dogs.<sup>3</sup>

### References

1. Sano T, Nishimura R, Kanazawa H et al. (2000) VAA 33, 266-273.
2. Taylor I, White M, Kenny GN (1993) Int J Clin Monit Comput 10 pp. 175-180.
3. Robinson TM, Kruse-Elliott KT, Markel MD, et al. (1999) J Am Anim Hosp Assoc 35, 95-100.

Indirizzo per la corrispondenza:

Lorenzo Novello, Med Vet, Dip ESRA, MRCVS  
c/o ISVRA, via Meucci 13, 30016 Jesolo (Venezia) - E mail: novello@isvra.org

## SVILUPPO DI UNO SCHEMA BET MODIFICATO PER L'ANALGESIA CON FENTANIL NEL CANE

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

**Obiettivo.** Descrivere due schemi BET modificati per raggiungere e mantenere due diverse concentrazioni plasmatiche di fentanil che garantiscano l'analgesia nel cane.

**Introduzione.** Lo schema BET fu descritto per la prima volta da Kruger e Thiemer nel 1968 e si basa sulla somministrazione di un bolo che permette di raggiungere rapidamente la concentrazione desiderata, di un'infusione a velocità costante che permette di rimpiazzare il farmaco che viene eliminato e di un'infusione a velocità decrescente che permette di rimpiazzare il farmaco che viene redistribuito dal plasma ai compartimenti periferici. Gli attuali sistemi TCI rappresentano l'evoluzione dello schema BET e utilizzando modelli matematici complessi per calcolare la quantità di farmaco necessario e per somministrarlo attraverso una pompa infusoria controllata da un computer. Rispetto agli schemi BET il sistema TCI aggiorna la velocità della pompa infusoria molto frequentemente (anche ogni 5-10 secondi se necessario), in base alle previsioni del modello farmacocinetico utilizzato dal sistema. È stato dimostrato che l'utilizzo di infusioni in modalità TCI è in grado di migliorare l'emodinamica, di ridurre la necessità di utilizzare farmaci antagonisti e di velocizzare il risveglio rispetto all'utilizzo di infusioni a velocità costante. Inoltre l'utilizzo di software TCI per l'insegnamento, per analizzare le infusioni a posteriori, oltre che per simulare le infusioni in corso sono prassi ormai consolidata. La simulazione in particolare permette di migliorare la modalità di somministrazione di un farmaco anche in assenza di un sistema TCI vero e proprio.

**Metodi.** Abbiamo utilizzato un software TCI aggiornato con la farmacocinetica del fentanil nel cane (Sano et al. 2006) per simulare due schemi BET che permettono di raggiungere e mantenere rispettivamente 1,8 ng ml<sup>-1</sup> e 1,4 ng ml<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> a 1,4 ng ml<sup>-1</sup> e viceversa, oltre che i tempi necessari per ritornare a 1 ng ml<sup>-1</sup> di concentrazione plasmatica dopo 1, 2, 3 e 12 ore di infusione.

**Risultati.** Per raggiungere e mantenere una concentrazione plasmatica di 1,8 ng ml<sup>-1</sup> bisogna somministrare 3,3 mcg kg<sup>-1</sup> nell'arco di 30 secondi seguiti da un'infusione a 18 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 10 minuti, a 15 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 10 minuti, a 12 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 10 minuti, a 10 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 30 minuti e infine a 8 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>. Quest'ultima velocità può essere mantenuta per ulteriori 11 ore garantendo in tutto fino a 12 ore di concentrazione plasmatica costante. Perché la concentrazione plasmatica diminuisca a 1 ng ml<sup>-1</sup> dopo 1, 2, 3 e 12 ore di infusione ci vogliono 23 minuti. Per raggiungere e mantenere una concentrazione plasmatica di 1,4 ng ml<sup>-1</sup> bisogna somministrare 2,5 mcg kg<sup>-1</sup> nell'arco di 30 secondi seguiti da un'infusione a 14 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 10 minuti, a 12 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 10 minuti, a 10 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 10 minuti, a 7,5 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> per 30 minuti e infine a 6,6 mcg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>. Quest'ultima velocità può essere mantenuta per ulteriori 11 ore garantendo in tutto fino a 12 ore di concentrazione plasmatica costante. Perché la concentrazione plasmatica diminuisca a 1 ng ml<sup>-1</sup> dopo 1, 2, 3 e 12 ore di infusione ci vogliono 11 minuti. Per passare da 1,4 ng ml<sup>-1</sup> a 1,8 ng ml<sup>-1</sup> bisogna somministrare 1,5 mcg kg<sup>-1</sup> nell'arco di 10 secondi e quindi passare allo schema superiore in corrispondenza del punto temporale raggiunto al momento del passaggio. Per passare da 1,8 ng ml<sup>-1</sup> a 1,4 ng ml<sup>-1</sup> bisogna interrompere l'infusione per 6 minuti se al momento del passaggio il tempo totale d'infusione non supera i 30 minuti, oppure per 9 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.** L'uso di uno schema BET riduce la variabilità di concentrazione plasmatica dovuta all'infusione costante, risultando particolarmente utile nel prevenire l'instabilità cardiovascolare dovuta a livelli plasmatici insufficienti, oltre che i risvegli prolungati dovuti all'accumulo del farmaco. Le infusioni su base farmacocinetica, grazie alla loro facilità d'utilizzo e alla loro prevedibilità, hanno incontrato il favore degli anestesisti fin dai primi anni '90. Laddove esista la farmacocinetica di specie l'utilizzo in veterinaria di schemi BET modificati permette, anche in mancanza di un sistema TCI, di mantenere concentrazioni plasmatiche costanti nel tempo e di diminuire la necessità di correzioni per mantenere un'analgesia efficace e costante, al contrario di quanto succede con le infusioni a velocità costante. Le concentrazioni plasmatiche di questo studio sono state scelte in base all'esperienza clinica degli autori e alle concentrazioni analgesiche che si ricavano dagli studi fin qui pubblicati nel cane.

**SCHEMA BET MODIFICATO PER LA SOMMINISTRAZIONE DI FENTANIL NEL CANE**

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

<b>1,8 ng ml<sup>-1</sup> (analgesia intensa)</b>	<b>Per scendere a 1,4</b>	<b>Per salire a 1,8</b>	<b>1,4 ng ml<sup>-1</sup> (analgesia moderata)</b>
3,3 mcg kg <sup>-1</sup> in 30 secondi <b>OPPURE</b> 30 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 8 minuti			2,5 mcg kg <sup>-1</sup> in 30 secondi <b>OPPURE</b> 30 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 6 minuti
18 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 10 minuti	Fermare l'infusione per 6 minuti, e poi passare allo schema 1,4	Somministrare 1,5 mcg kg <sup>-1</sup> in 10 secondi, e poi passare allo schema 1,8	14 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 10 minuti
15 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 10 minuti			12 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 10 minuti
12 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 10 minuti	10 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 10 minuti		
10 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 30 minuti	7,5 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> per 30 minuti		
8 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	6,6 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>		
	Fermare l'infusione per 9 minuti, e poi passare allo schema 1,4		