

Teljes IntraVénás Anesztézia

Báta István, Ph.D, DEAA

Pécs

TCI infúziós pumpa software

nem
testsúly
testmagasság
életkor

Marsh vs. Schnider

serum vs. effect site

TCI infúziós pumpa software

Profofol felnőtt

Marsh
Schnider

Alfentanil gyermek

Kataria
Maitre

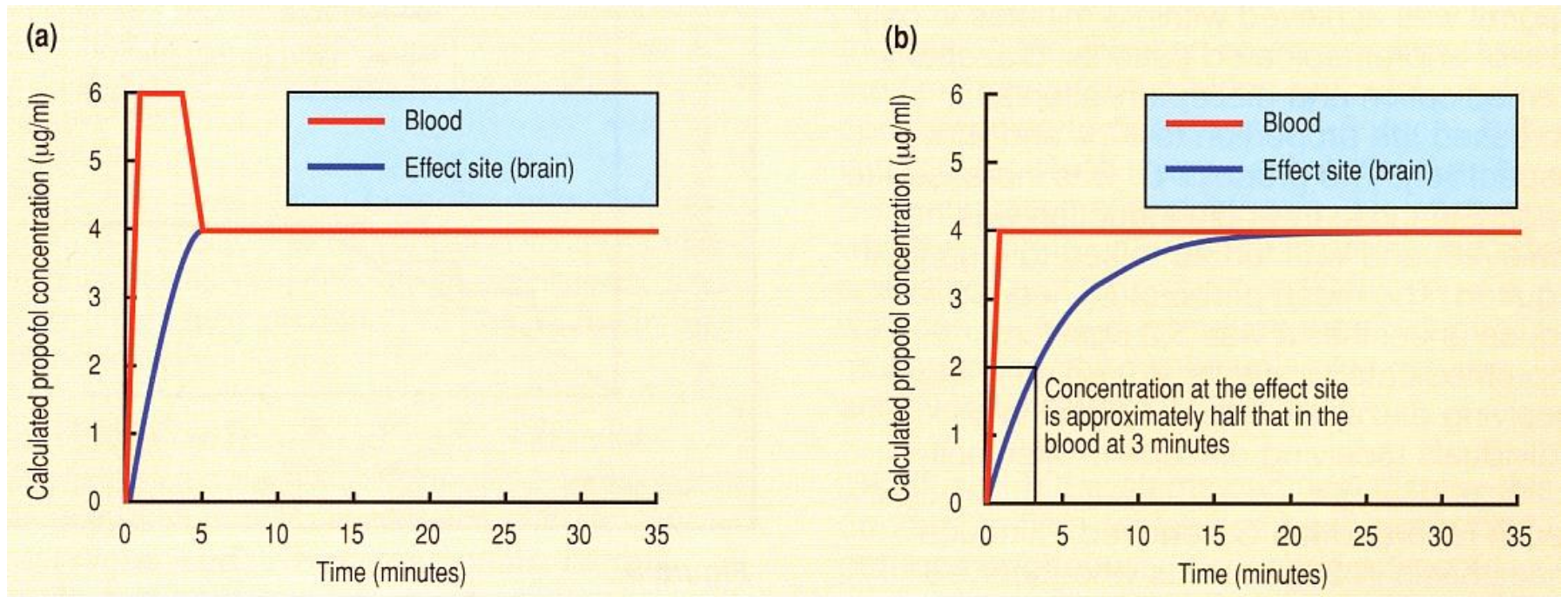
Remifentanil

Minto

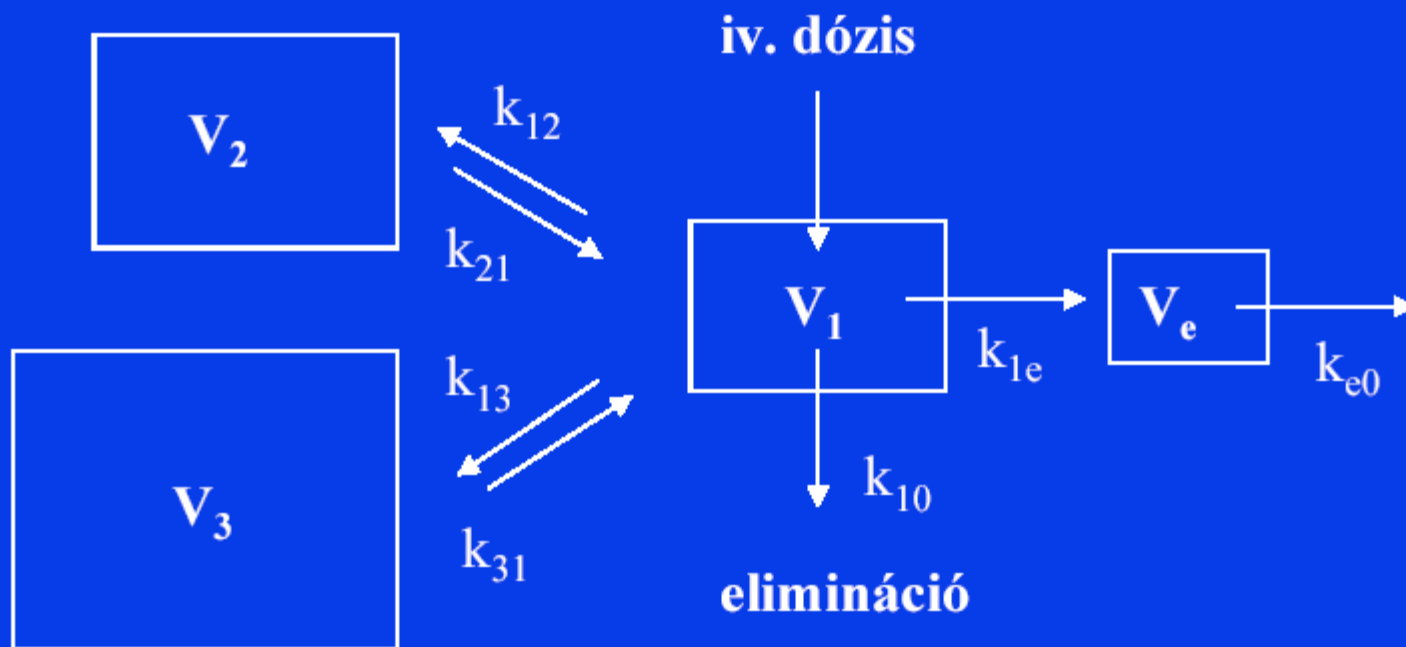
Sufentanil

Gepts, Bovill

Serum vs. effect site



HÁROMKOMPARTMANOS PK-model



TCI propofol algoritmusok

Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth **1991**; 67: 41e8

Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology **1998**; 88: 1170e82

Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. Br J Anaesth **2018**; 120: 942e59

Marsh és Schnider módszer

	Marsh ¹³⁹		Schnider ⁴²	
	General model	70 kg	General model (LBM calculated using weight, height, gender)	70 kg, male height 170 cm
V1	0.228 L/kg	15.9 L	4.27 L	4.27 L
V2	0.463 L/kg	32.4 L	18.9 - 0.391 x (age - 53) L	24.0 L
V3	2.893 L/kg	202.0 L	238 L	238 L
K ₁₀ (min ⁻¹)	0.119	0.119	Clearance 1 / V1 = [1.89 + 0.0456 x (weight - 77) - 0.068 x (LBM - 59) + 0.0264 x (height - 177)] / V1	0.384
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.112	0.112	Clearance 2 / V1 = [1.29 - 0.024 x (age - 53)] / V1	0.375
K ₁₃ (min ⁻¹)	0.042	0.042	Clearance 3 / V1 = 0.836 / V1 = 0.196	0.196
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.055	0.055	Clearance 2 / V2	0.067
K ₃₁ (min ⁻¹)	0.0033	0.0033	Clearance 3 / V3 = 0.0035	0.0035
K _{eo} (min ⁻¹)	0.26 ⁹⁸	0.26	0.456	0.456
TTPE (min)	4.5 ⁹⁹	4.5	1.69	1.69

Eleveld TCI

30 tanulmány

15 433 propofol koncentráció, 28 639 BIS adat

N = 1033

27 hét - 88 év

0.68–160 kg

Életkor

Poszt menstruációs kor

Testsúly

Magasság

Nem

Egyéb aneszt. gyógyszerek

Eleveld TCI

35 éves

170 cm

70 kg

ffi

	Marsh	Schnider	Elevend	
V1	15,9	4,27	6,28	L
V2	32,4	26	25,5	L
V3	202	238	273	L
k_{eo}	0,26	0,456	0,146	min ⁻¹

Marsh és Schnider módszer összehasonlítása

38 ml

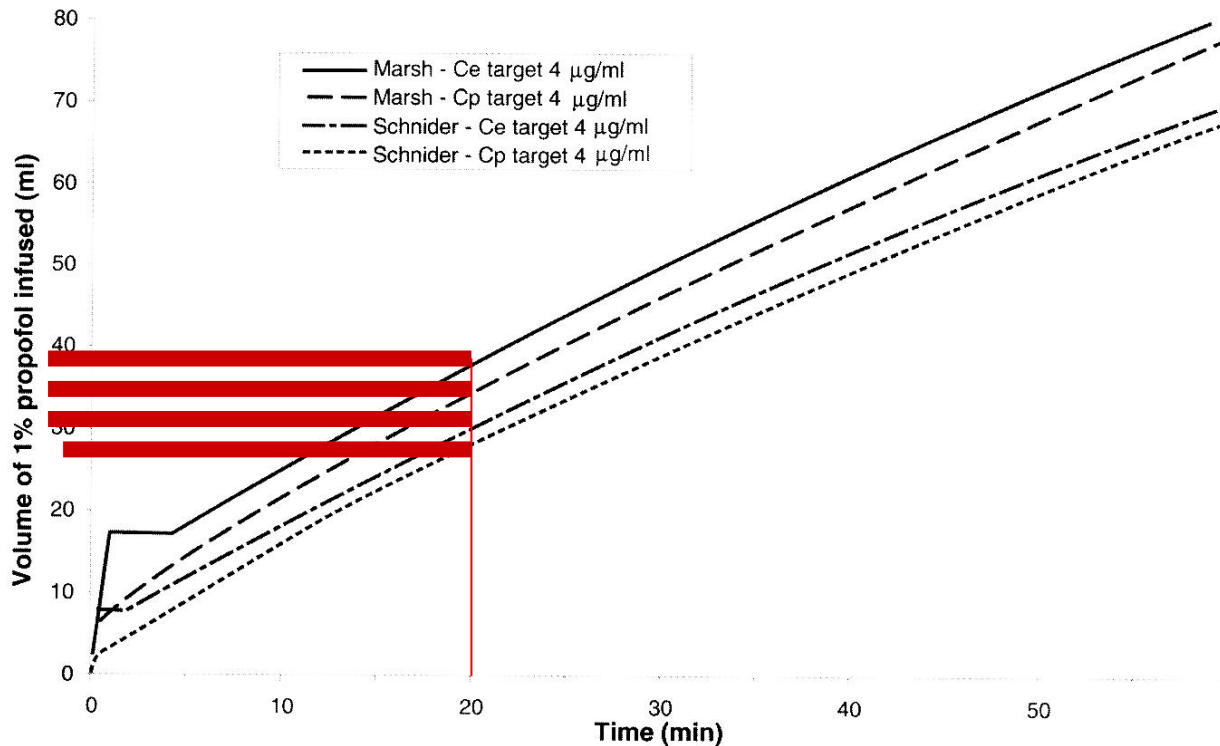
35 ml

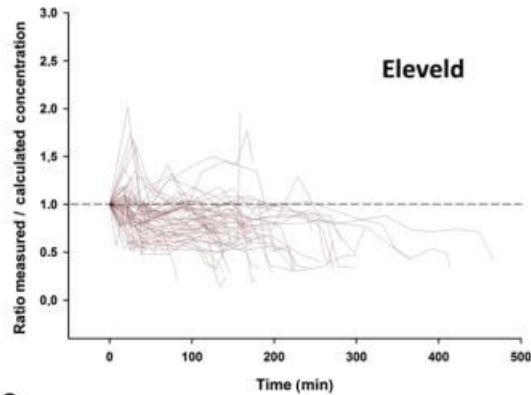
32 ml

28 ml

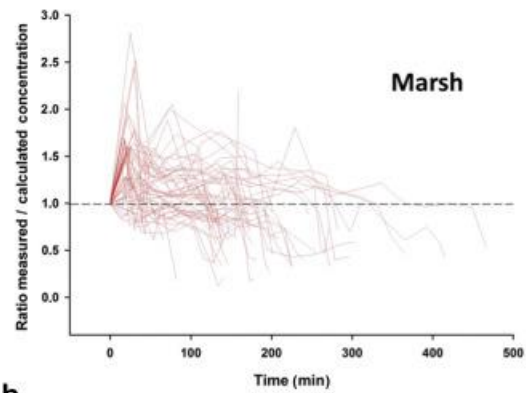
74 %

Figure 15: Comparison of the cumulative dose of propofol 1% infused when a TCI system uses the Marsh and Schnider models at a target blood concentration of 4 µg/ml

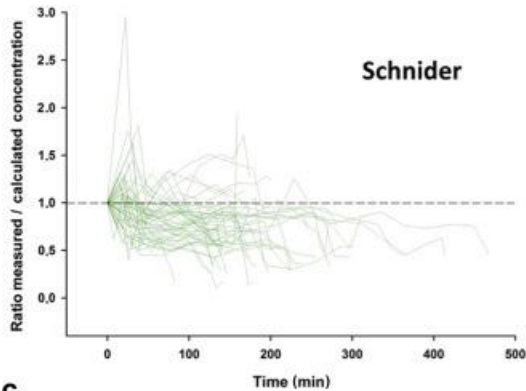




a



b



c

Számított és mért szérum propofol szint

Marsh	mért magasabb	0.25 $\mu\text{g ml}^{-1}$
Schnider	mért alacsonyabb	0.64 $\mu\text{g ml}^{-1}$
Eleveld	mért alacsonyabb	0.53 $\mu\text{g ml}^{-1}$

Br J Anaesth. 2020;124:e22-e24. doi:
10.1016/j.bja.2019.10.019

Eleveld TCI előnyei

A számított a legjobban követi a valós szérum értékeket

Megbízható obes betegekénél

Megbízható életkori szélsőségeknél

A TCI modellek nem tartalmazzák

cytochrome P450 2B6

Alkohol

Más gyógyszerek

PRpofol Infúziós Szindróma

aritmia
hepatomegália

metabolikus acidózis

hiperkalémia

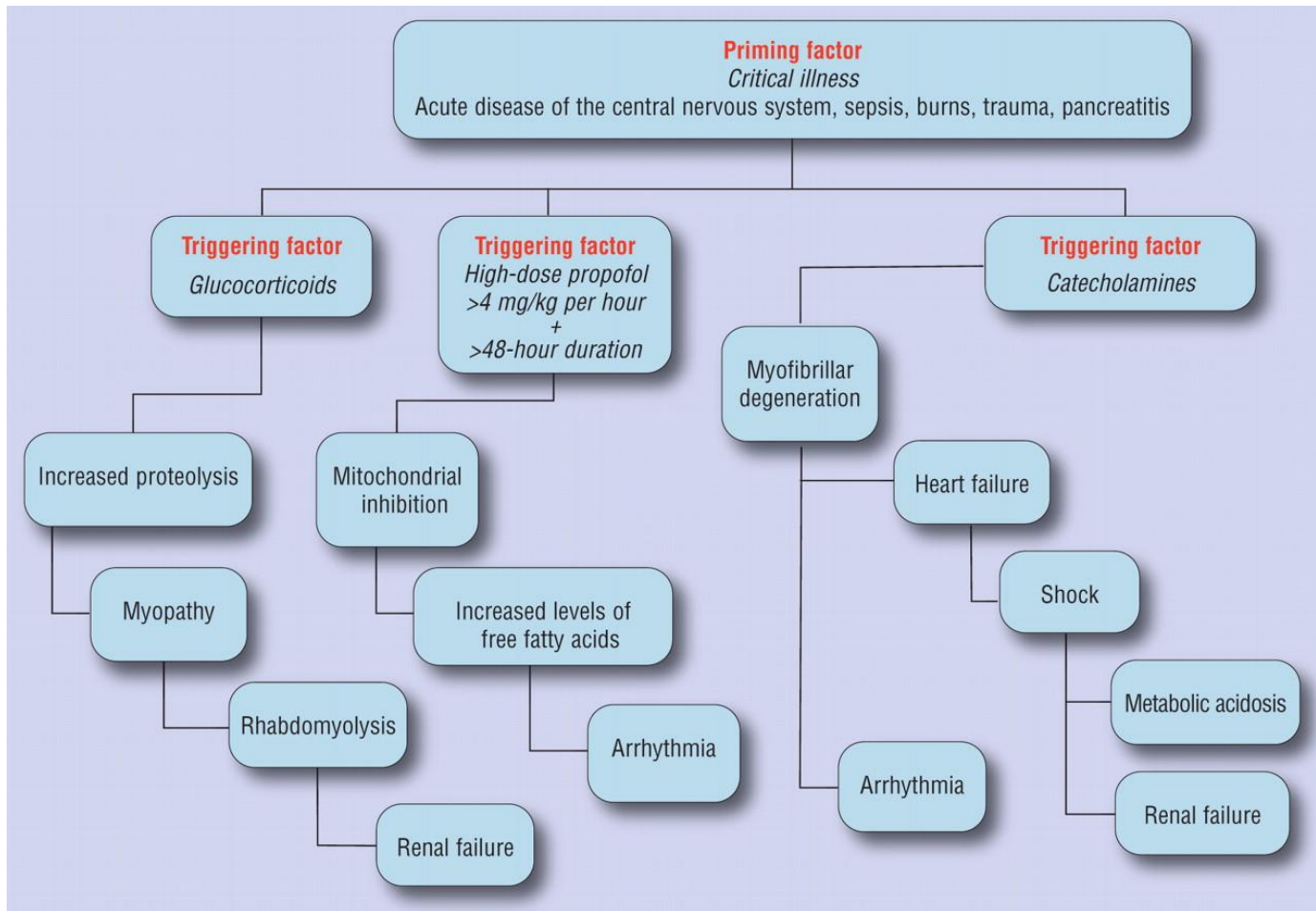
lipémia

rhabdomyolysis

vese elégtelenség

kardiovaszkuláris elégtelenség

PRIS pathomechanizmus



PRIS kiváltói

Magas propofol szint

4 mg/kg/h 48 óra, 67 mcg/kg/perc

fiatal életkor (< 3 év, <18 év)

Kortikosteroidok

Mitokondrium diszfunkció

PRIS kiváltói 2.

Magas katekolamin szint

endogén (cerebrovasc. károsodás, sepsis)
exogén



Lipáz aktivitás ↑,
energia forrás

triglicerid → glicerol + FFA
szénhidrát → lipid shift

Propofol zsírtartalma

Propofol és PRIS

Propofol növeli a malonyl coenzim A aktivitást



karnitin palmitoil transzferáz gátlása



a hosszú láncú szabad zsírsavak nem jutnak be a mitokondriumba

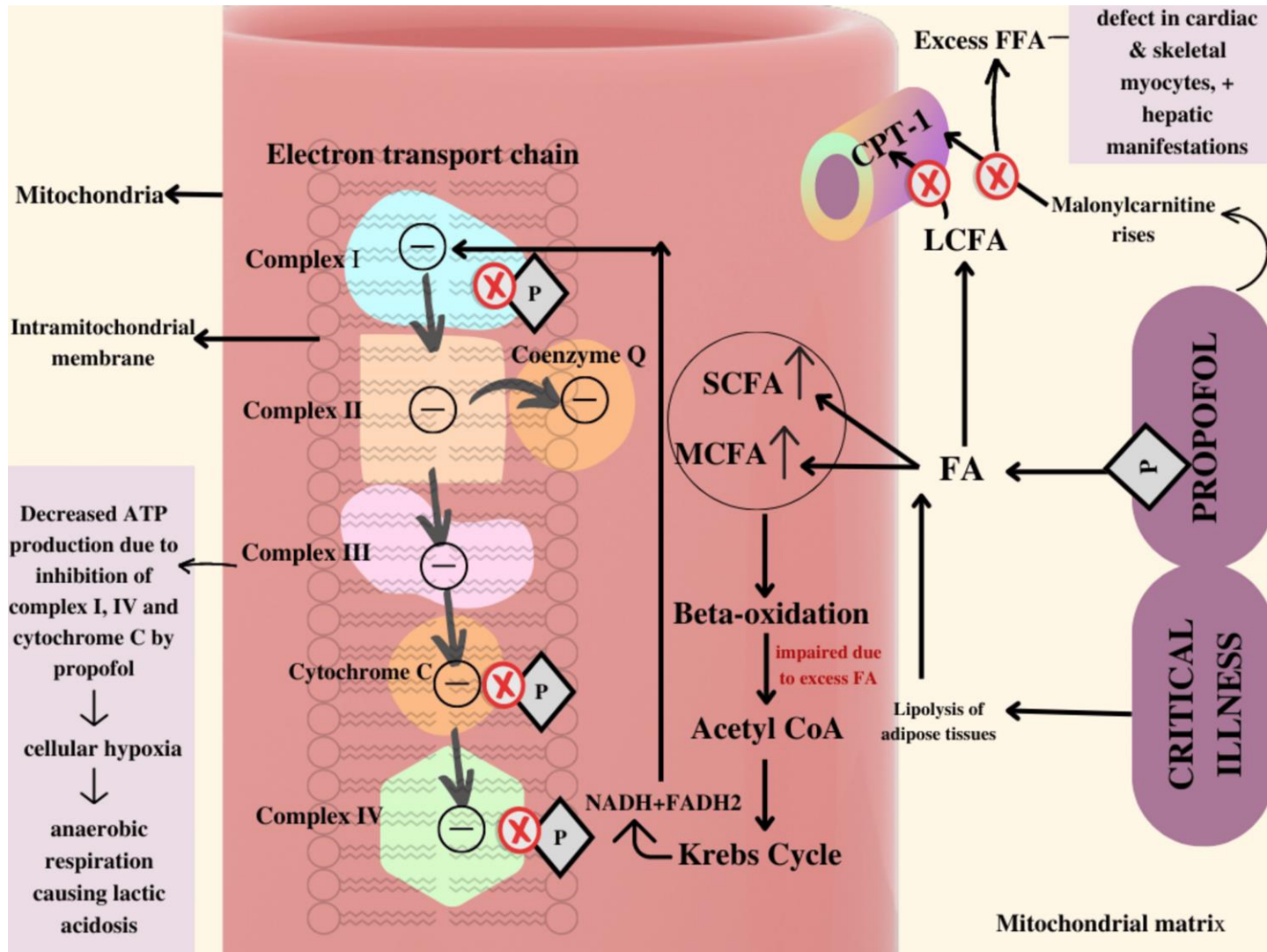


a légzési lánc szétkapcsolódik „uncouple” a komplex II szintjén



myocytolysis

PRIS és mitokondrium



PRIS történet I.

Parke TJ et al. 1992

gyerek intenzív

BMJ 1992; 305:613.

Propofol első alkalmazása: 1977

Kay B, Rolly G. Acta Anaesthesiol Belg 1977; 28: 317.

PRIS történet II.

Propofol infúziós szindróma elnevezés

R. J. Bray.

“Propofol infusion syndrome in children,”

Paediatric Anaesthesia, **1998**; 8: 491.

PRIS történet III.

Első felnőtt esetleírás

J. P. Hanna, M. L. Ramundo.

Neurology 1998; 50:301-303.

PRIS történet IV.

Acidózis differenciál diagnózisánál
gondoljunk propofol hatására

Marinella MA. Chest 1996; 109:292

PRIS biomarker

emelkedett triglicerid

Klinikum

EKG eltérések

V_{1-3} ST eleváció, széles QRS

Acidózis, hiperkalémia

Hipotenzió

Légzészsám emelkedett

Láz

Bradikardia < 60 / min

Labor

Zsírok

Máj enzimek

CK

Laktát

Lipáz amiláz

Vizelet mioglobin



PRIS gyakorisága

Propofol ≥ 48 h vagy $\geq 60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} > 24$

Incidencia: 2.9%, mortalitás 36.8%.

median dózis $36.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

median tartam 147.0 h.

kumulatív dózis $276.5 \text{ mg}/\text{kg}$.

Acidosis	79%
Kardiális diszfunkció	53%
Hypertriglyceridemia	100%
Rhabdomyolysis	26%

PRIS incidenciája

1,1 - 4,1 %

Roberts RJ, et al. *Critical Care* 2009; 13:169

Diaz JH. *Crit Care Res Pract* 2014

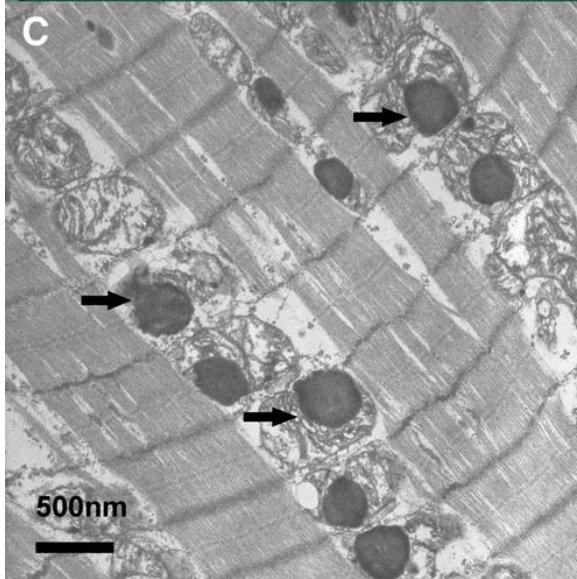
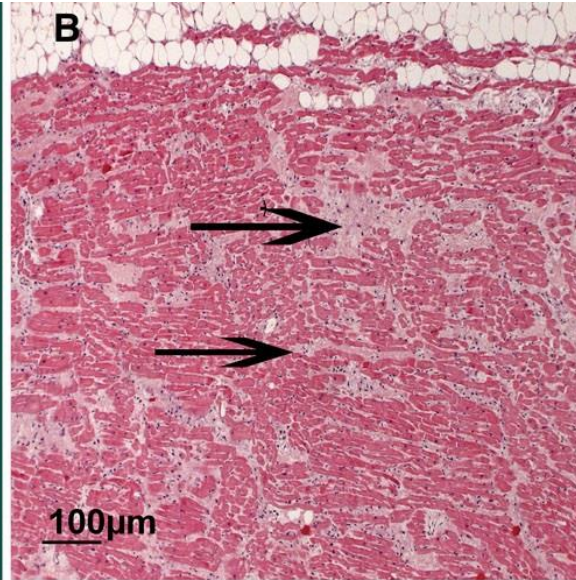
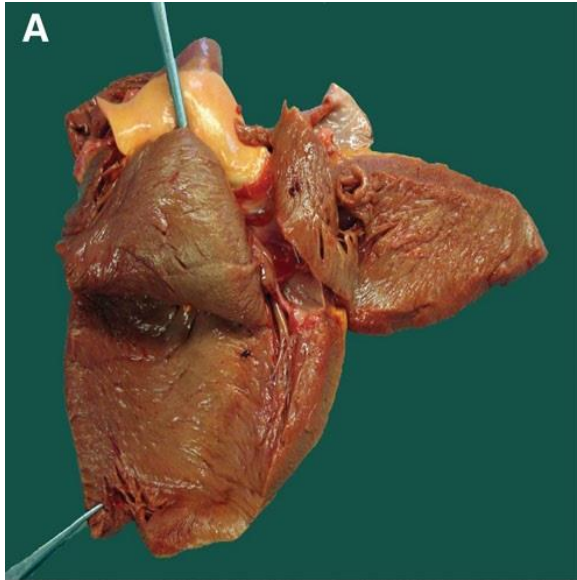
PRIS

19 éves, hemiparesis, craniotomia, TIVA (2 műtét)
bal kamra elégtelenség, acidosis, anuria, hiperkalemia, exit
vázizim, szívizom, máj biopsia, serum labor

szívizom, máj elektronmikroszkóp
sötét, elektrondens, amorf struktúrák a szívizom és máj mitokondriumban

szabad zsírsav akkumuláció ?

emelkedett serum
acetyl-, propionyl-, butyryl-, malonyl-, és valeryl-carnitine



Michel-Macias C.

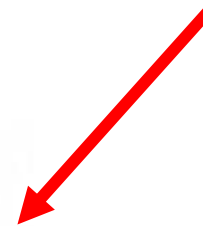
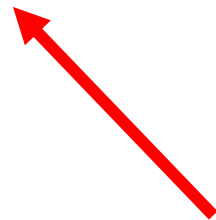
Single dose of propofol causing propofol
infusion syndrome in a newborn.

Oxf Med Case Reports 2018

12 napos, tüdő műtét ér malformáció miatt

3,2 mg/kg

Closed loop anestézia



Kezdeti eredmények

Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J.

Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans.

Br J Anaesth 1989;62:290–6

Closed loop rendszer

Csak követi az eseményeket!

Closed loop rendszer

~~Csak követi az eseményeket!~~

Closed loop rendszer

n=240

BIS manual (BM)

BIS closed loop (BCL)

target: BIS 50 \pm 10%

BM: 55%

BCL: 83%

Closed loop rendszer

n = 132, elektív urológia, BIS 40-60

autoTIVA vs. des, sevo, manuális TIVA

87% vs 78%, 58%, 39%, (p≤0.001)

Closed loop rendszer

n = 132, elektív urológia, BIS 40-60

autoTIVA vs. des, sevo, manuális TIVA

87% vs 78%, 58%, 39%, (p≤0.001)

Poszt. op. kognitív funkció

Closed loop rendszer

n = 132, elektív urológia, BIS 40-60

autoTIVA vs. des, sevo, manuális TIVA

87% vs 78%, 58%, 39%, (p≤0.001)

Poszt. op. kognitív funkció (POCD)

auto TIVA BIS < 40 kevesebb p<0.001

auto TIVA POCD eredmény jobb p<0.001

closed-loop anesthesia delivery system (CLADS)

szabadalom: (502/DEL/2003)



Tanulmányok

Closed loop vs. Manual

Closed loop vs. TCI

BIS \pm 10 idő

Propofol felhasználás

Katekolamin felhasználás

Brogi E, et al

Clinical Performance and Safety of Closed-Loop Systems: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Anesth Analg 2017;124:446–55

15 tanulmány

CL vs. manuális

1 gyerek, szív-, mellkas-, gerinc-, ambuláns -, általános
sebészet

BIS 50 ± 10 idő

Brogi E, et al

Clinical Performance and Safety of Closed-Loop Systems: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Anesth Analg 2017;124:446–55

15 tanulmány

CL jobb

1 gyerek, szív-, mellkas-, gerinc-, ambuláns -, általános
sebészet

BIS 50 ± 10 idő

17.4% (95% CI, 11.7%–23.1%) P < 0.0001

Le Guen M, Liu N, Bourgeois E, Chazot T, Sessler DI, Rouby JJ, Fischler M.

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

n = 31

BIS 40 – 60

t = 8 – 24 h

	CL	manuál
BIS 40 – 60 (%) p = 0.001	77	36

Closed loop anesztézia előnyei

Stabilabb mérhető intraoperatív paraméterek

Csökkent munkaterhelés

Köszönöm a figyelmet!

