

# TIVA-TCI con propofol - remifentanil - rocuronio in chirurgia video-laparo-colecistectomia

Nicola Maratea, Antonio Mazzaella, Giuseppe Castellucci, Paolo Salomone, Liborio Perciaccante, Mariateresa Lauria, Carla Salvo, Anna Pellegrino, Francesco Dimona  
ASM Matera Ospedale di Policoro "Giovanni Paolo II"

## Premessa

L'anestesia endovenosa totale (TIVA) può essere definita come una tecnica di anestesia generale che usa una combinazione di agenti dati solamente per via endovenosa e in assenza di tutti gli altri agenti inalatori incluso l'ossido di azoto ( $N_2O$ ). La TIVA presenta dei presupposti teorici validi sotto l'aspetto dell'efficacia e della sicurezza per i pazienti, senza il supporto di vapori e gas anestetici inquinanti, realizzando, così, la tanto auspicata "anestesia pulita". Una tecnica in grado di offrire diversi vantaggi tra i quali:

- possibilità di regolare ciascun componente dell'anestesia in modo indipendente e di adattarla ai cambiamenti dell'anestesia;
- assenza di inquinamento ambientale;
- facilità di utilizzo in ambiente diversi dalla sala operatoria;
- qualità di risveglio.

Nuove nozioni nella creazione di modelli farmacocinetici e progressi nella tecnologia computerizzata hanno permesso lo sviluppo di sistemi di erogazione sofisticati che rendono il controllo dell'anestesia data per via endovenosa tanto semplice e facile da usare quanto le convenzionali tecniche inalatorie.

La TCI (*Target Controlled Infusion*), infusione basata su di un *target* plasmatico o, ancor meglio, un *target* al sito effettore <sup>(1-3)</sup>.

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di farmaci moderni come il propofol e i più nuovi oppiacei sintetici remifentanil a breve azione più il bromuro di rocuronio bloccante neuromuscolare selettivo, non depolarizzante, con un rapido *onset* e una durata dose-dipendente reversibile con sugammadex, li rendono più adatti per la somministrazione di infusione continua<sup>(4-12)</sup>. Descriviamo l'esperienza clinica di una tecnica di TIVA-TCI con propofol, associato a remifentanil e bromuro di rocuronio come agente miorelassante, in chirurgia generale per colecistectomia per via laparoscopica (VLC). È una tecnica chirurgica mini-invasiva, eseguita per la prima volta a Lione nel 1978 da P. Mouret<sup>(13,14)</sup> perfezionata da J. Perrissat<sup>(15)</sup>, nella comune pratica clinica per merito del parigino F. Dubois<sup>(16)</sup>.

## Protocollo anestesilogico

### Monitoraggio standard:

- 1) elettrocardiogramma (ECG - DII),
- 2) saturazione dell'ossigeno (SaPO<sub>2</sub>),
- 3) pressione arteriosa non invasiva (NIBP, *Non Invasive Blood Pressure*),
- 4) *end tidal* CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>),
- 5) E-NMT TOF (*Train of Four*),
- 6) entropia modulo S/5 (Datex-Ohmeda).

Tutti i pazienti ricevono ossigeno al 100% mediante maschera facciale e viene garantita una SaPO<sub>2</sub> > 98% e la normocapnia. I farmaci vengono somministrati attraverso un sistema di infusione continua regolato sulle concentrazioni sul sito-effettore utilizzando:

- Modello farmacocinetico di Schneider<sup>(17,18)</sup> per il propofol
- Minto per il remifentanil<sup>(19-21)</sup>

Il sistema di infusione Orchestra controllata da Base Primea, corredata da 3 unità siringa Fresenius Modular DPS. Con questo sistema di infusione siamo in grado di ottenere condizioni di *steady-state* per il:

- Propofol (*site-effect* con *target* 3,5-4,5 µg/ml) .
- Remifentanil (2,5-6,5 ng/ml) e con il 50% di ossido nitroso in ossigeno.
- Il rilasciamento muscolare è ottenuto con rocuronio (0,3-0,6 mg/kg/h).

Caratteristiche	Gruppo N° 105
Età (anni)	47,8±15
Sesso	
- maschi (n)	36
- femmine (n)	69
Peso (kg)	65,4±14 (range 42-103)
Altezza (cm)	168,1±24,2
Stato fisico	
- Classe ASA I (n)	46
- Classe ASA II (n)	39
- Classe ASA III (n)	20
Durata intervento (min)	75,9±16,7 (range 59,2 – 92,6)
Durata anestesia (min)	83,8±10,5 (range 73,3 – 94,3)

Tab. 1 - Caratteristiche clinico-demografiche (i valori sono espressi come media ± DS).

La trasmissione neuromuscolare è controllata e registrata in maniera continua mediante acceleromiografia utilizzando il sistema NMT (Datex-Ohmeda) con stimolazione sopramassimale del nervo ulnare.

La ventilazione è assistita con miscela ossigeno/aria al 50% controllata meccanicamente mediante apparecchio di anestesia Datex-Ohmeda (S/5 Avance) regolato per mantenere una EtCO<sub>2</sub> tra 32 e 35 mmHg facilitata dal rocuronio come agente miorelassante, con un più rapido *reversal* dopo somministrazione di un appropriato antagonista immediatamente o dopo breve periodo dal termine dell'infusione.

Per l'analgesia viene usato FANS (paracetamolo) 30-60 minuti prima che inizi l'intervento chirurgico (*preemptive analgesia*)<sup>(22)</sup>; nel post-operatorio 1-2 fiale di nefopam ogni otto ore con il duplice scopo di sfruttarne il potere antibrivido ed analgesico<sup>(23,24)</sup>.

L'applicazione del protocollo operativo si basa su un precedente studio osservazionale da noi effettuato (Tab. 1)<sup>(25-29)</sup>. Le colecistectomie per via laparoscopica hanno avuto una durata media della chirurgia di 84±39 minuti

(range 32-173) e una durata media dell'anestesia (induzione – apertura occhi) di  $104 \pm 41$  minuti con un minimo di 46 e un massimo di 197 minuti (Tab. 2). La concentrazione plasmatica media di propofol necessaria a mantenere un valore di entropia tra 40-50 è stata di  $4 \pm 0,55$   $\mu\text{g/ml}$ . I valori medi di concentrazione di remifentanil al sito effetore sono stati di  $5,2 \pm 1,3$   $\text{ng/ml}$ . I consumi medi di propofol e remifentanil sono stati di  $2,64 \pm 0,79$  g e  $3,9 \pm 1,7$  mg, rispettivamente.

La ventilazione meccanica in IPPV (*Intermittent Positive Pressure Ventilation*) prevede modificazioni dei parametri impostati di TV e FR tali da mantenere una  $\text{EtCO}_2$  sotto 38 mmHg ed una pressione di picco inferiore a 28 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

I tempi di risveglio dalla fine dell'intervento alla riapertura degli occhi e dalla fine dell'intervento a paziente orientato sono risultati, rispettivamente, di  $4,7 \pm 4,5$  min (range 0-24) e di  $10,3 \pm 6,7$  minuti (range 1-31).

Per stabilire la ripresa della normale attività, deve essere utilizzata la misurazione del *Train of Four* (TOF).

Sia durante lo studio che durante l'applicazione del protocollo operativo, abbiamo quantificato il tempo che intercorre tra la somministrazione del reversal, sugammadex, ed il raggiungimento di un livello di sicurezza di risoluzione del blocco neuromuscolare ( $\text{TOFr} > 0,9$ ).

	Variabili	Media (N:105)	DS	Unità di misura	
Anestesia	Inizio - fine chirurgia	84	39,00	Minuti	Tempi
	Induzione - apertura occhi	104	41,00	Minuti	
	Fine chirurgia - apertura occhi	4,7	4,50	Minuti	
	Fine chirurgia paziente orientato	10,3	6,70	Minuti	
Anestesia	Propofol (mantenimento)	7,1	1,30	mg/kg/h	Dosi
	Rocuronio (mantenimento)	0,3	0,11	mg/kg/h	
	Remifentanil (mantenimento)	0,17	0,10	$\mu\text{g/kg/min}$	

Tab. 2 - Risultati relativi ad alcune variabili.

Inoltre, con il sugammadex, i tempi medi al recupero completo non sono sostanzialmente influenzati da ipotermia e profondità del blocco rimanendo comunque entro i tre minuti dalla somministrazione <sup>(30-32)</sup>.

La saturazione di ossigeno SaPO<sub>2</sub> misurata con metodo fotoplestisografico non è mai scesa al di sotto del limite del 97%.

## Conclusioni

L'esistenza di una combinazione ottimale di farmaco può essere spiegata esaminando la percentuale di diminuzione delle concentrazioni di propofol e oppiacei che avvengono alla fine della chirurgia; la concentrazione di farmaco anestetico e analgesico deve diminuire di una data percentuale dalla concentrazione somministrata intra-operatoriamente. La combinazione di propofol e remifentanil è importante in quanto il tempo di decremento del remifentanil è più veloce del propofol, il che significa che è ottimale ridurre la percentuale di propofol alla fine dell'anestesia somministrando una combinazione bassa di propofol/alta di remifentanil.

Capire queste interazioni può permettere di adattare le combinazioni di farmaco durante la TIVA per fornire il più favorevole profilo di risveglio per le diverse durate della chirurgia e le diverse combinazioni di farmaci.

La metodica anestesiológica TIVA è la più idonea alla colecistectomia laparoscopica in termini di rapidità di recupero dell'autonomia psicomotoria, di minor incidenza di emesi e dolore, di più immediato ripristino della funzionalità intestinale e quindi di dimissione più rapida.

In base al nostro studio e all'applicativo del protocollo, abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo del sugammadex nella risoluzione del blocco neuromuscolare profondo nella chirurgia laparoscopica, permettendo una rapida e sicura dimissione del paziente dal complesso operatorio. Riteniamo inoltre che il mantenimento di un blocco profondo continuo permetta una riduzione dell'assorbimento della CO<sub>2</sub> con minori effetti sul paziente.

Un blocco profondo di durata media ottenibile con rocuronio può migliorare la visibilità del campo chirurgico, e consente di utilizzare una ridotta pressione intraperitoneale che si può tradurre in minor dolore post-opera-

torio e ridotta infiammazione peritoneale <sup>(33-39)</sup>.

La tecnica anestesiológica totalmente endovenosa (TIVA) da noi utilizzata è risultata in grado di garantire un buon mantenimento dell'anestesia e promuovere un risveglio rapido e confortevole con buon profilo di tollerabilità, migliorando ulteriormente il vantaggioso profilo della colecistectomia per via laparoscopica (MLC). Una titrazione rapida e precisa dei farmaci anestetici può fornire un *onset* rapido e un *offset* breve che ora è possibile prevedere. Questo è vantaggioso perché rende più brevi le degenze del paziente ricoverato. L'aumentata popolarità della TIVA è la prova del facile uso e dei percepiti benefici per l'anestesista moderno e rappresenta un nuovo ramo di specializzazione con maggiori vantaggi. L'anestesista deve essere poliedrico e pronto a variare in sicurezza procedure e livelli di anestesia in base alla situazione contingente.

## Bibliografia

---

- 1 Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cedrati V, Torri G. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J Anesth.* 1999;46(3):235-9.
- 2 Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Verschelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology.* 2000;92(2):399-406.
- 3 Wakeling HG, Zieran JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration for propofol, which predicted the loss of consciousness? *Anesthesiology* 1999;90(1):92-7.
- 4 Weber F, Siedl M, Bein T. Impact of the AEP-Monitor/2-derived composite auditory-evoked potential index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl in children. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2005;49(3):277-83.
- 5 Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR. Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *Br J Anaesth.* 1998;58(10):1104-8.
- 6 Hartwig S, Roth B, Theisohn M. Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in paediatric intensive care unit. *Eur J Paediatr.* 1991; 150(11):784-8.
- 7 Lynn AM. Remifentanyl: the paediatric anaesthetist's opiate? *Paediatr Anaesth.* 1996;6(6): 433-5.
- 8 Ivani G, Conio A. Postoperative pain control in paediatrics. *ESA Congress Refresher Course Book, Lisbon 2004.*

- 9 Marsh B, White M, Morton N, Kenny G. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991;67(1):41-8.
- 10 McFarlan C, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatr Anaesth* 1999; 9(3):209-16.
- 11 Davis PJ, Ross A, Stiller RL et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized children 2-12 years of age. *Anesth Analg.* 1995; 80:593.
- 12 Davis PJ, Wilson AS, Siewers RD, Pigula FA, Landsman IS. The effects of cardiopulmonary bypass on remifentanyl kinetics in children undergoing atrial septal defect repair. *Anesth Analg* 1999;89(4):904-8.
- 13 Tompkins RK. Laparoscopic cholecystectomy. Threat or opportunity. *Arch Surg.* 1990;125 (10):1245.
- 14 Perissat J, Collet D, Belliard R, Dost C, Bikan-dou G. Cholecystectomy by laparoscopy. Operative technic. Results of the first 100 cases. *J Chir (Paris).* 1990;127(6-7):347-55.
- 15 Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H. Coeli-scopic cholecystectomy. Preliminary report of 36 cases. *Annals of Surgery,* 1990;211(1):60-2.
- 16 Mouret P. How I developed laparoscopic cholecystectomy. *Ann Acad Med Singapore.* 1996;25(5):744-7.
- 17 Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacody-namics. *Anesthesiology.* 1999;90(6):1502-16.
- 18 Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998;88(5):1170-82.
- 19 Casati A, Albertin A, Fanelli G, Deni F, Berti M, Danelli G, Torri G. A comparison of remifent-anil and sufentanil as adjuvants during sevo-flurane anesthesia with epidural analgesia for upper abdominal surgery: effects on postop-erative recovery and respiratory function. *Anesth Analg.* 2009;91(5):1269-73.
- 20 De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl re-quirement. *Anesth Analg.* 2003;96(1):33-8.
- 21 Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anes-thesiology.* 1997;86(1):10-23.
- 22 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabili-tation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-17.
- 23 Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2008;101(5):610-17.
- 24 Ould-Ahmed M, Drouillard I, El-Kartouti A, Wey PF, Lions C, Martinez JY. Nefopam by continuous intravenous injection and adverse drug reactions: which causality assessment? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(1):74-6.
- 25 Yu CH, Beattie WS. The effect of volatile anes-thetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anesth.* 2006;53(9):906-18.
- 26 Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2006;97(2):127-36.
- 27 Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of rand-omized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(4):502-511.
- 28 Frassdorf J, Weber NC, Feindt P, et al. Sevo-flurane-induced preconditioning: evaluation of two different protocols in humans under-going coronary artery bypass grafting (CABG) [abstract]. *Anesthesiology.* 2005;103:A338.
- 29 Gravel NR, Searle NR, Taillefer J, Carrier M, Roy M, Gagnon L. Comparison of the hemo-dynamic effects of sevoflurane anesthesia in-duction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Can J Anaesth.* 1999;46(3):240-6.

- 30 Kleijn HJ, Zollinger DP, van den Heuvel MW, Kerbusch T. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for sugammadex-mediated reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):415-33.
- 31 Heier T, Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 2006;104(5):1070-80.
- 32 Gruppo di studio SIAARTI per la Sicurezza in Anestesia. Standard per il monitoraggio in anestesia (edizione 2012) Task Force: Bettelli G, Della Rocca G, Fusari M, Martorano P, MAstronardi P, Solca M, Torri G.
- 33 Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008;109(5):816-24.
- 34 Kopman AF. Sugammadex: a revolutionary approach to neuromuscular antagonism. *Anesthesiology*. 2006;104(4):631-3.
- 35 Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2011;66(8):721-5.
- 36 Schramm WM, Strasser K, Bartunek A, Gilly H, Spiss CK. Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *Br J Anesth*. 1996;77(5):607-11.
- 37 Oztekin S, Hepağuşlar H, Kilerçik H, Kar AA, Boyacı F, Elar Z. Low doses of rocuronium during remifentanyl-propofol-based anesthesia in children: comparison of intubating conditions. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(8):636-41.
- 38 Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov V, Hübler M, Beck G, Rietbergen H, Nicolayenko E. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia*. 2012;67(9):991-8.
- 39 McCoy EP, Mirakhor RK, Maddineni VR, Loan PB, Connolly F. Administration of rocuronium (Org 9426) by continuous infusion and its reversibility with anticholinesterases. *Anaesthesia*. 1994;49(11):940-5.