

Intravenous Infusion Techniques: how to do it and why we should do it

Peter S.A. Glass MB CHB FFASA

THE practice of intravenous anaesthesia has been popularised by the introduction of intravenous anaesthetic drugs that meet the criteria for rapid onset/offset and, thus, ideal for administration by continuous infusion. In addition, there have been technological advances that will make intravenous drug delivery as convenient as the administration of volatile anaesthetics. This review will provide the reader with a rational basis for the administration of intravenous anaesthetics. This will be based on our increasing understanding of the pharmacological processes that provide anaesthesia. The goal of any anaesthetic drug is to render the patient unconscious rapidly, maintain adequate anaesthesia (irrespective of any surgical intervention), and then allow a rapid recovery to the awake state. To achieve this, the drug needs to provide a rapid onset/offset and have a delivery system that can readily alter the effective concentration of the drug. Over the past 30 yr we have gained a greater appreciation of the pharmacokinetic principles that determine onset and offset of intravenous drugs.

Classically, intravenous anaesthetics have been given either as a large single dose or by multiple smaller intermittent doses for induction and maintenance of anaesthesia. Why should intravenous drugs be given by continuous infusion? When administering an intravenous anaesthetic, the physician is aiming to obtain a predetermined therapeutic goal; i.e., anaesthesia or analgesia. The response is dependent on achieving the concentration of the drug necessary to elicit this response at the site that the drug produces its effect. The concentration achieved is dependent on the dose administered and the disposition of the drug in the body. The process that describes this disposition (i.e., how the body handles the drug) is called the drug's pharmacokinetics. Thus, the dose is based on the pharmacokinetics of the drug such that a therapeutic level of the agent is obtained. The ability to achieve and maintain a therapeutic concentration is best achieved utilising a variable rate continuous infusion that accounts for the time varying changes in drug

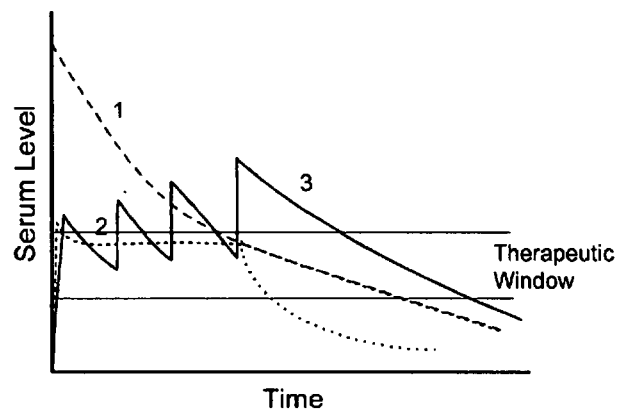


FIGURE 1 The resultant serum/blood concentration following intravenous drug administration by a single large bolus (1), repeat bolus injections (2) or a variable rate continuous infusion (3).

distribution and elimination. The differences in achieving a therapeutic concentration between a single or multiple bolus doses vs a variable rate continuous infusion is illustrated in Figure 1. Clinical studies have demonstrated that intravenous anaesthetics given by variable rate continuous infusion provide several advantages over intermittent bolus administration. These include: a) greater haemodynamic stability, b) fewer incidences of haemodynamic breakthrough and other signs of patient responsiveness, c) reduced need for supplemental anaesthetics or vasoactive drugs, d) more rapid awakening, e) decreased incidence of requirements for naloxone or need for postoperative ventilatory support, f) decreased incidence of side effects, and g) lower total dose of drug given.¹⁻⁶ Pharmacokinetics relate dose to concentration. However, the therapeutic concentration varies according to the desired response and between individuals for the same response. The relationship between concentration and response is known as pharmacodynamics and describes what the drug does to the body. Therefore, to achieve the desired result (i.e., therapeutic effect) the

From the Department of Anesthesia, Duke University Medical Center, P.O. Box 3094, Durham, N.C. 27710, USA.

clinician needs to appreciate the relationship between dose and concentration (pharmacokinetics) and concentration and effect (pharmacodynamics).

Pharmacokinetic principles

The importance of pharmacokinetics is its ability to make use of mathematical descriptions of the disposition process (i.e., how the drug is distributed, redistributed and eliminated by the body) to predict the resultant drug concentration within the plasma. From this, dosing schemes can be calculated to obtain a desired concentration.

Infusion regimens

Classically, texts on designing infusion schemes for intravenous anaesthetics recommended that the initial loading dose be calculated as

$$\text{Loading dose} = Vd_1 \times C_p \quad \text{equation 1}$$

and maintenance infusion as

$$\text{Maintenance infusion} = C_p \times Cl \quad \text{equation 2}$$

where Vd_1 is the initial volume of distribution and C_p is the desired plasma drug concentration and Cl is systemic clearance. This classical description of obtaining a target concentration is flawed for several reasons.

The biophase

For intravenous anaesthetics the plasma is not the site of drug effect. Even if the precise concentration for the desired effect is known, calculating the loading dose according to equation 1 would obtain the target plasma drug concentration but the desired biophase concentration (and thus effect) would not be achieved. The site at which a drug produces its effect is termed the biophase. For a drug to reach the biophase it must distribute from the plasma/blood to the tissue of the biophase. Whilst this is occurring drug is also distributing into other tissues. Thus, the loading dose necessary to produce the desired effect cannot be calculated using the initial volume of distribution (that includes primarily the blood volume) but should, rather, use the volume into which the drug has distributed when it has equilibrated with the biophase.⁷ When a rapid infusion of drug is administered and its plasma concentration is simultaneously assessed with a measure of the drugs effect (e.g., spectral edge of the electroencephalogram or minute ventilation), the rapid increase and decrease in plasma concentration is not paralleled by the change in effect. There is hysteresis of this relationship. It is possible, by continuously measuring the effect of the drug and its plasma concentration, to relate plasma concentration to the effect it produces in the biophase.⁸ From this, the vol-

TABLE I The $t_{1/2}k_{e0}$, time to peak drug effect following a bolus dose, and volume of distribution (Vd) incorporating the effect compartment.

Drug	Time to peak effect (min.)	$t_{1/2}k_{e0}$ (min.)	$Vd(L)$ incorporating the effect compartment
Fentanyl	3.6	4.7	75
Alfentanil	1.4	0.9	5.9
Sufentanil	5.6	3	89
Remifentanil	1.2	1	
Propofol	2.2	2.4	37
Thiopentone	1.7	1.5	
Midazolam	2.8	4	
Etomidate	2	1.5	

ume of distribution that incorporates the effect compartment can be obtained. Also, by mathematical manipulation, the hysteresis loop can be collapsed so that there is a linear relationship between concentration and effect. The value that causes the hysteresis loop to collapse represents the rate of equilibration of the drug concentration between the plasma at its biophase. This value is termed the k_{e0} .^{7,9}

The $t_{1/2} k_{e0}$ ($0.693/k_{e0}$) is the time it takes for half of the equilibration to occur between the biophase and the plasma concentration. For example, the $t_{1/2} k_{e0}$ for fentanyl is 4.7 min (Table I). If an infusion regimen is started to obtain a plasma concentration of exactly 1 ng·ml⁻¹, at 4.7 min the effect achieved will be equal to 0.5 ng·ml⁻¹, and it will take approximately 20 min to achieve an effect of 1 ng·ml⁻¹. The time to the peak effect of a drug following a bolus is also a function of the drugs k_{e0} (and its disposition). A drug having a short $t_{1/2} k_{e0}$ will have a rapid onset to peak effect. For optimal dosing it is important for clinicians to be knowledgeable of the time to peak effect for each of the intravenous drugs. (Table I) For example, with a rapid sequence induction, it is desirable to use drugs with a rapid onset like thiopentone (time to peak effect-100 sec) and alfentanil/remifentanil (82 sec) so that both peak at the same time causing loss of consciousness and ablating the response during laryngoscopy and tracheal intubation. If fentanyl (216 sec) rather than alfentanil is administered at the same time as thiopentone and succinylcholine, its effect will not be maximal at the time of the greatest stimulus (intubation), and this is likely to result in initial hypertension following laryngoscopy and then hypotension as fentanyl reaches its peak effect when stimuli are minimal. In addition, when giving intravenous drugs by intermittent bolus dosing, the interval between doses needs to be of sufficient duration so that the peak effect of the drug is observed prior to administering the next dose of

the drug. This principle is utilised for the lock out interval with patient-controlled analgesia.

When inducing loss of consciousness, it is important to be cognisant of both the time to peak effect of the drugs being used and the impact of drug combinations on loss of consciousness and haemodynamic parameters. In general, the common drug combinations (barbiturate or propofol plus opioid and/or benzodiazepine) used for induction of anaesthesia result in a synergistic interaction allowing the clinician to reduce the amount of propofol or barbiturate. Illustrated is the interaction between propofol, midazolam and alfentanil for loss of consciousness either alone or as a double or triple combination (Figure 2).¹⁰ These drug interactions also have to be interpreted in terms of the time to peak effect of each drug used in combination. For example, when administering fentanyl or sufentanil at the same time as thiopentone or propofol, the dose required to provide loss of consciousness is not markedly reduced as the effect of the hypnotic peaks well before the opioid. However, when combining these hypnotics with a rapid onset opioid, their dose should be markedly reduced as the effects of the opioid and hypnotic will peak at the same time.

Multicompartment models in dosing strategies

The infusion scheme, as shown in equation 2, will maintain the precise plasma drug concentration if the decrease in plasma drug concentration only occurs as a result of clearance processes (i.e., the drug does not distribute from the blood/plasma to other tissues, a single compartment drug). This is not true for most of the drugs used for anaesthesia (with the notable exceptions of remifentanyl and mivacurium) and, thus, any infusion scheme must account for distribution of drug into peripheral tissues. As drugs distribute into various other tissues from the blood/plasma (e.g., muscle, fat etc.) their distribution into these tissues occurs at different rates and these tissues will contain different volumes of drug. Thus, depending on how the drug is disposed of in the body, the drugs' pharmacokinetic parameters can be best described by either a two or three compartment model. When designing an infusion scheme to maintain a target concentration in the plasma, the infusion scheme must not only replace drug lost from the plasma due to the terminal clearance of drug, but also due to loss from the plasma as a result of distribution into peripheral tissues. The infusion scheme to maintain a target concentration exactly has been termed the *BET* scheme. The *B* is the loading bolus dose as described above; *E* is for the infusion to replace drug removed due to its terminal elimination (clearance), and *T* is for an exponentially declining infusion proportional to the rate of transfer of

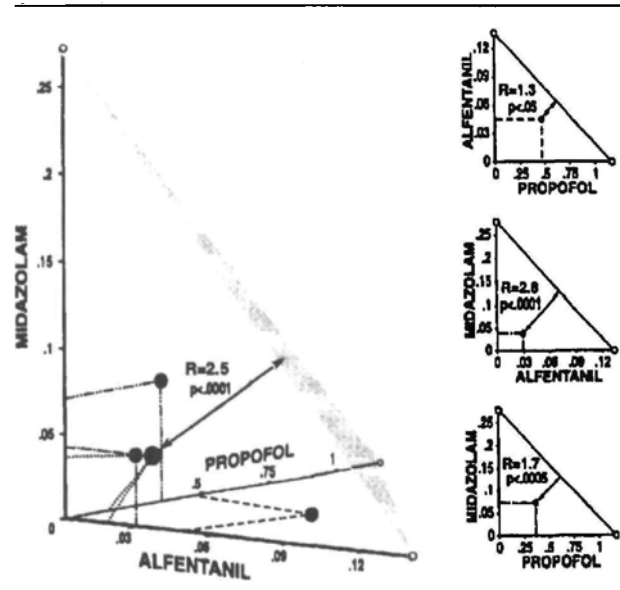


FIGURE 2 The ED_{50} isobolograms for the hypnotic interactions between midazolam, alfentanil and propofol. Shown on the right is the interaction between 2 of the above drugs and on the left both the double and triple interaction. The shaded line represents the additive plane for the triple interaction. Reproduced with permission from reference 10.

drug to peripheral tissues.¹¹ In practical terms, this implies that when administering an intravenous anaesthetic one starts with a high infusion rate and decreases it with time to maintain a stable plasma concentration. A typical example of a *BET* scheme used in daily practice is the infusion scheme for propofol to obtain a concentration of $3.5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. An initial load of $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ is followed by $70 \text{ ml}\cdot\text{hr}^{-1}$ for 10 min, $55 \text{ ml}\cdot\text{hr}^{-1}$ for 10 min and then $40 \text{ ml}\cdot\text{hr}^{-1}$ thereafter.¹² Thus, to maintain a stable target concentration a decreasing infusion rate as based on both drug disposition into peripheral tissues and terminal clearance is required.

Another important pharmacokinetic principle to bear in mind when administering a continuous infusion is that pharmacokinetics are based on linear models. An infusion administered at a rate double the initial will result in a steady state plasma concentration twice that produced by the original infusion rate. The time taken for a new infusion rate to obtain a new plasma concentration, is long (and determined by the elimination half life of the drug). During anaesthesia, rapid increases in plasma concentration are required. Therefore, to achieve this, a combination of a bolus dose plus an increase in infusion rate is used to establish a new central compartment/ effect site concentration rapidly.

Our understanding of the pharmacokinetic processes within a 2–3 compartment model that determine

the recovery from drug effect have also recently been elucidated. The concentration of a drug in the plasma and the biophase is dependent on those processes adding drug to the body and the disposition of drug within the body. When the administration of drug to the body is terminated, the concentration of the drug in the plasma (and biophase) will decrease due to both the irreversible elimination of drug from the body and the redistribution of drug from the plasma to peripheral tissues.

Conventional wisdom has been that the elimination half-life of the drug represents the measure of how rapidly recovery from drug occurs. The elimination half-life represents the terminal clearance of the drug and does not incorporate any redistribution of drug and thus clearly does not provide any quantitative measure of how long it will take for the drug to decrease by 50%. To provide an estimate of the time for recovery to occur with intravenous anaesthetics the concept of "context-sensitive half-time" has been proposed and represents the time required for the plasma concentration of a drug to decrease by 50% (for an infusion designed to maintain a constant concentration) for any given duration of the infusion.¹³ The "amount" of distribution available when the infusion is terminated is dependent on for how long the drug has been administered. Thus, the duration of the half-time depends on how long the infusion is administered (i.e., context sensitive to the duration of the infusion). This is well demonstrated in the Figure 3 which illustrates the context sensitive decrement times of the most commonly used intravenous opioids. Pharmacokinetic simulations demonstrate that the time for e.g., 20%, 50%, or 80% decrease in plasma drug concentration is not linear (i.e., a 20% decrease may take five minutes, a 50% decrease 20 min and an 80% decrease 120 min).

It must also be understood that if a continuously varying plasma concentration has been administered the context-sensitive half-time will no longer accurately reflect the time for a 50% decrease in plasma drug concentration once the infusion is terminated. The context-sensitive half-time rather than the elimination half-life provides a guide for both the choice of drug with respect to the desired rate of recovery from drug effect and an indication of when to terminate an infusion before the end of surgery.

Delivery systems

At present, the most commonly used administration system for the delivery of intravenous anaesthetics is a syringe and needle. It is quite obvious that the intermittent administration of drug via a syringe will result in a continuously varying drug concentration and thus

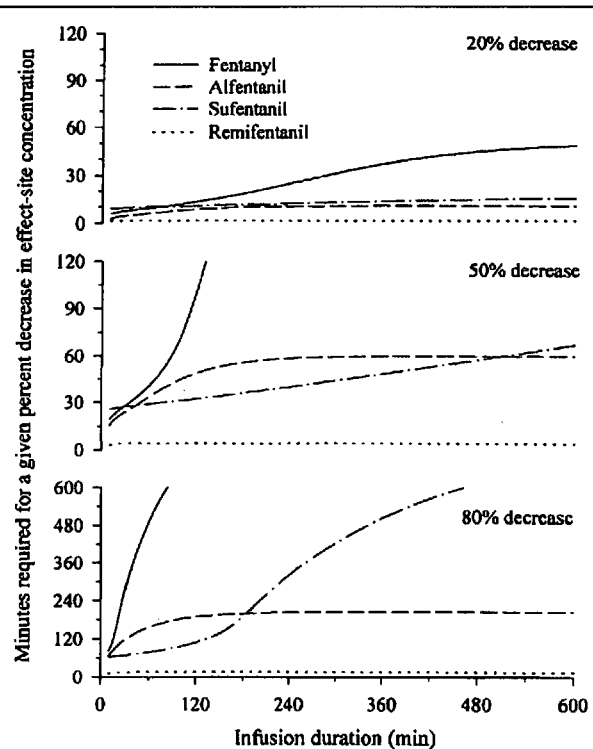


FIGURE 3 The 20%, 50% and 80% context-sensitive decrement times for fentanyl, alfentanil, sufentanil, and remifentanil.

a therapeutic effect. As continuous infusion of intravenous anaesthetics provide superior outcomes there is increasing popularity of infusion pumps for the administration of intravenous anaesthetic drugs. The pumps have been specially modified for the administration of intravenous anaesthetics by the inclusion of calculator features. If the pharmacokinetic parameters that describe the disposition of the drug have been determined, it is possible to utilise these to calculate a dosing scheme to provide a target concentration. This is described above in terms of the BET scheme. To calculate, oneself, accurately and continuously the infusion rate for a desired target concentration is virtually impossible. However, computers (microchips) can easily be programmed to provide accurate and rapid calculations of these complex mathematical tasks, thereby providing automated drug delivery devices.

Automated drug delivery

Automated drug delivery implies that some form of electronic and/or mechanical instrumentation performs dose rate adjustments independent of human intervention.² The desired target (e.g., drug concentration or clinical response) are still chosen by the clinician.

Generally, two methods may be applied for automated target anaesthetic drug delivery: either model-based (a form of open loop control) or closed-loop. Although closed-loop is the ideal means of automated drug delivery, there is not always a measurable feedback signal. Model-based drug delivery utilises a mathematical equation that can simulate the process that produces the set point. Model based automated intravenous drug delivery systems have been implemented by several investigators. These devices enable the clinician simply to select a target plasma or effect compartment concentration and the infusion rate is automatically computed and delivered to the patient via an infusion pump. Within the software the infusion rate required to either obtain or maintain the target concentration over the next time interval; e.g., 10 sec is computed. This information is fed to the infusion pump which then infuses drug at the calculated infusion rate. The amount of drug delivered is communicated back to the software so that the infusion rate for the next 10 sec can again be computed based on the target concentration and the amount of drug already administered.²

The ability of target controlled infusion devices to obtain the target concentration precisely is dependent primarily on how well the pharmacokinetic parameters utilised describe the disposition of the drug in the given patient. The pharmacokinetic parameters used in such devices are derived from the literature and represent the average values of generally a small group of volunteers or patients. It is, therefore, impossible that they exactly match those of all patients. It is expected that there will be a difference between the target value and the actual measured concentration. When target controlled infusion devices have been used for the administration of intravenous anaesthetics, such systems work well clinically if there is not a predominant over or under predic-

tion between the measured and the target concentration (i.e., the pharmacokinetic parameters do not result in either a positive or negative bias.). Also, the absolute difference between the target concentration and the measured concentration should not, on average, exceed 30% (this value is termed the median absolute prediction error).²

Although target-controlled infusion devices do not result in a measured concentration exactly equal to the target concentration, they do provide excellent tools to adjust the concentration of drug proportionally, thereby enabling an easier and probably smoother titration of drug to provide the desired effect. Target-controlled infusion devices can also calculate, on line, the time required for the drug concentration to decrease to any new concentration if the infusion is terminated. This provides the actual context-sensitive time for the desired percent decrease. Commercial target-controlled infusion devices specifically for the administration of propofol have recently become available outside North America. These automated drug delivery devices are likely to facilitate the ability of the clinician to administer intravenous anaesthetics to provide the desired effect continuously.

Pharmacodynamics

Pharmacodynamics is largely the understanding of the relationship between drug concentration and observed effect (i.e., what the drug does to the body). Only by defining the concentration-effect relationship can the appropriate dosing schemes be determined from the drugs pharmacokinetics. Table II provides the concentration effect relationship that have thus far been defined for intravenous anaesthetics.

MAC (end-tidal concentration of the volatile anaesthetic in equilibrium with its effect site in the brain that prevents a purposeful somatic response in 50% of

TABLE II Steady state concentrations for pre-defined effects

<i>Drug</i>	<i>IC50</i> (± SD)	<i>Cp50 incision or</i> <i>painful stimulus</i> (± SD)	<i>Cp50 LOC</i> (± SD)	<i>Cp50 Spont vent</i> (± SD)	<i>50% reduction in</i> <i>Isoflurane MAC</i>	<i>MEAD</i>
Alfentanil (ng·ml ⁻¹)	520 ± 123	241 ± 16226 ± 10	50	10		
Fentanyl (ng·ml ⁻¹)	6.9 ± 1.9	4.2	(3-4)	1.67	0.7	
Sufentanil (ng·ml ⁻¹)	0.68 ± 0.31	(0.3-0.4)	(0.3-0.4)	0.145	0.04	
Remifentanil (ng·ml ⁻¹) 14.7	3-6	1.3	(0.5-1)			
Thiopentone (µg·ml ⁻¹) 17.9	39.8 ± 3.3	15.6 ± 1.1				
Propofol (µg·ml ⁻¹)	15.8	3.4				

IC50 is the steady state serum concentration in equilibration with the effect compartment that causes a 50% slowing of the maximal EEG. Cp50 skin incision is the steady state plasma concentration in equilibration with the effect compartment that will prevent a somatic or autonomic, response in 50% of patients. Cp50 LOC is the steady state plasma concentration in equilibration with the effect compartment which provides absence of a response to a verbal command in 50% of patients. Cp 50 Spont Vent is the steady state plasma concentration in equilibration with the effect compartment that is associated with adequate spontaneous ventilation in 50% of patients. MEAD is the minimum effective plasma concentration providing post-operative analgesia. Values in () are estimated by scaling to the alfentanil Cp50 (see text for details).

patients to a skin incision) provides, for the volatile anaesthetics, a bench mark of their concentration-effect relationship. A similar measure is required of the concentration-effect response of the intravenous anaesthetics. This measure has been termed the $Cp_{50 \text{ skin incision}}$ and represents the plasma concentration (once equilibration between the plasma and biophase has occurred) that will prevent a pre-defined response (e.g., movement) to a given stimulus (e.g., skin incision) in 50% of patients. Aulsems *et al.* defined the Cp_{50} of alfentanil in the presence of 66% nitrous oxide for a variety of anaesthetic and surgical stimuli.¹⁴ From these results it is evident that the required anaesthetic concentration for adequate anaesthesia varies markedly according to the surgical stimulus. The highest concentrations are required for tracheal intubation. The concentration of alfentanil required to prevent a response for skin closure is less than that required for skin incision or spontaneous ventilation. This allows the opioid to be gradually titrated downwards towards the end of the procedure. For the intravenous hypnotics the $Cp_{50,LOC}$ for loss of consciousness has been determined.²

Although the Cp_{50} can be defined, it is important to realise that this only represents the "average" concentration for a given effect and different patients will require different concentrations of an intravenous anaesthetic to achieve the same desired effect. Thus the Cp_{50} values simply provides a guide to intravenous drug dosing. It is imperative with intravenous (and volatile) anaesthetics that they are titrated to each individual's need for the surgical stimulus they are experiencing.

Newer concepts of anaesthesia

To truly provide rational dosing schemes with intravenous anaesthetics it is important also to understand some of the newer concepts of anaesthesia. Overton and Meyer at the turn of the century demonstrated that the potency of an anaesthetic compound was directly related to the lipid solubility of the compound.^{15,16} This theory has led most people to believe in a unitary mechanism of anaesthesia. This hypothesis has been further supported by the concept of MAC,¹⁷ the inability to define a specific site of action of volatile anaesthetics and the ability of pressure to reverse the state of anaesthesia. Thus the state of anaesthesia was considered a single entity determined by the ability of a drug to act within the central nervous system to render a patient unconscious and prevent purposeful movement. There are several reasons why this may, today, be too simplistic a concept of general anaesthesia. Several compounds related to the volatile anaesthetics have been developed that do not follow the Meyer-Overton theory.¹⁸ The

molecular site at which volatile anaesthetics act is still unresolved but there is increasing evidence that the volatile anaesthetics act within identifiable protein portions of the bilipid cellular membrane thereby implying a more specific mechanism of action.¹⁹ Recently a site on the GABA_A receptor has been identified as a binding site for volatile anaesthetics. Most of the intravenous hypnotic anaesthetics also bind to the GABA receptor whereas opioids bind to specific opiate receptors. The intravenous anaesthetics do not all bind to the same sites on the GABA receptor nor do they produce identical changes in the chloride ion channels.²⁰ If a single mechanism of anaesthetic effect is assumed, it would be expected that this occurs at a single site within the central nervous system. Thus, simply based on the molecular site of action of the multitude of drugs that can be used to provide anaesthesia, it seems unlikely that a single mechanism of action exists. As general anaesthetics provide loss of consciousness it is assumed that their effect is provided by an action within the central nervous system above the spinal cord. Two recent studies have demonstrated that this is not true. Firstly, Rampil demonstrated that the MAC of isoflurane determined in rats was identical in the intact animal to that observed in rats rendered both decorticate and decerebrate.^{21,22} This data would indicate that the primary ability of the volatile anaesthetics to prevent a purposeful response to a noxious stimulus is due to their action at the level of the spinal cord. This was further confirmed by Antognini who isolated the brain of goats from the rest of the body and determined the MAC of isoflurane when administered only to the brain was twice that when isoflurane was administered to the intact goat.²³

The next important information to consider in trying to define the state of anaesthesia are the initial studies by Murphy and Hug in dogs that demonstrated a marked reduction in the MAC of volatile anaesthetics by the administration of opioids.²⁴ The MAC reduction of isoflurane by opioids in humans has been repeated.²⁵⁻²⁹ These studies demonstrated, as illustrated in Figure 4, that very small doses of opioid (fentanyl, alfentanil, sufentanil and remifentanil) within their analgesic range, markedly reduced the MAC of isoflurane (or desflurane). As the opioid is increased a ceiling effect on the MAC reduction of the volatile anaesthetic occurs. In studies examining the interaction between propofol and opioids an identical pattern is obtained.^{30,31} The ceiling effect produced by the opioid is seen at propofol concentrations similar to those required for loss of consciousness. Similarly, the lowest concentration of isoflurane associated with absence of movement irrespective of the opioid concentration (i.e., at the ceiling effect) was 0.2–0.4% which also is close to its MAC awake

concentration. Recently, it has also been shown that in such drug interaction studies the ability to prevent an autonomic response is largely dependent on increasing the amount of opioid. The results of these interaction studies indicate that to prevent a purposeful or autonomic response to a noxious stimulus requires effective analgesia combined with a concentration of the volatile or intravenous anaesthetic (hypnotic) that is sufficient to provide loss of consciousness. These interaction studies further suggest that anaesthesia may not be a single entity, but rather a process requiring both the inhibition of the noxious stimulus by means of an analgesic and the provision of loss of consciousness by an hypnotic.

Probably the most commonly used combination of anaesthetics is isoflurane and fentanyl. A 50% MAC reduction is achieved with $1.7 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ fentanyl (loading dose of $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ followed by $1.75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). The minimum effective analgesic concentration of fentanyl is $0.6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ so that the steepest reduction in MAC occurs within the analgesic concentration range of fentanyl (i.e., $1\text{--}2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). Clinically, significant respiratory depression may occur with plasma fentanyl concentrations above $2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Beyond $5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ a plateau or ceiling effect is seen with a maximum MAC reduction of approximately 80%. Fentanyl concentrations of $5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ also are sufficient to ablate the autonomic response to a noxious stimulus. Once the ceiling effect is reached there is very little advantage in increasing the opioid concentration. For fentanyl and remifentanyl, this is a concentration of approximately $5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, for alfentanil $400 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ and for sufentanil $0.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. (See Table III for dosing schemes to achieve these concentrations).

As one adds increasing opioid to the anaesthetic regimen the dose of the hypnotic can and should be reduced. The above illustration of the interaction between opioid and an hypnotic serves as a guideline for drug dosing. However, there is considerable variability in the concentration required to insure loss of consciousness in any given individual. To insure adequate dosing the clinician uses a variety of clinical signs. These may not always be reliable in preventing awareness. Thus other monitors of adequate anaesthesia have been sought. The most promising have been those dependent on electroencephalographic (EEG) signals either through direct recording or via evoked responses. Recently the FDA approved the bispectral monitor as a monitor for the titration of the hypnotic component of the anaesthetic. The bispectral monitor provides a dimensionless number between 0–100 termed the bispectral index (BIS). The BIS is an empirically derived value. The EEG, through fourier and bispectral analy-

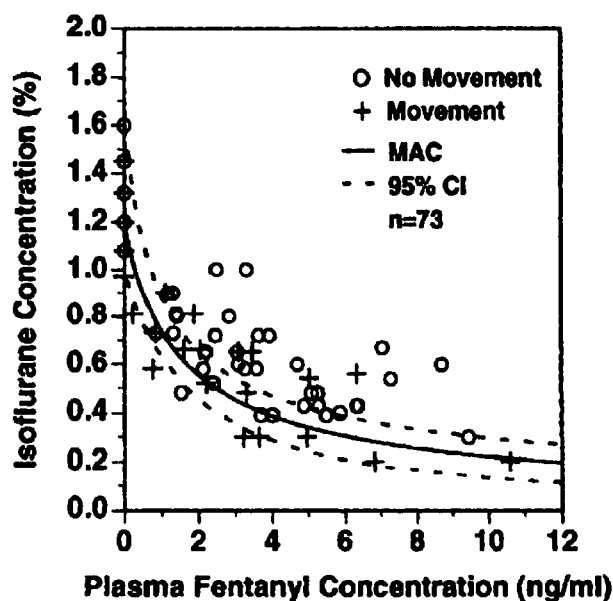


FIGURE 4 The reduction in the MAC of isoflurane by increasing concentrations of fentanyl. Each circle or cross represents the drug concentration of isoflurane and fentanyl in an individual at the time of skin incision. The solid line represents the concentration of the combination of isoflurane and fentanyl that prevents a somatic response to skin incision in 50% of patients.

TABLE III Manual opioid infusion schemes

Drug	Plasma target concentration ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Bolus ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Infusion rate ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)
Fentanyl	1	3	.020
Fentanyl	4	10	.070
Alfentanil	40	20	0.25
Alfentanil	160	80*	1.00
Sufentanil	0.15	0.15	0.003
Sufentanil	0.50	0.50	0.010
Remifentanyl	6	1*	0.02
Remifentanyl	12–20	1–2*	0.4–1.0

*Given as a rapid infusion over 1–2 min.

sis, is transformed into its component frequencies and amplitudes as well as the coherence of the waveforms present. Utilising a large database obtained from patients and volunteers, those “features” of the EEG derived from this analysis that were associated with increasing sedation and loss of consciousness were determined using statistical analysis. These “features” were then incorporated into an algorithm to provide the BIS which thereby reflected the level of sedation and loss of consciousness. The BIS has been shown to provide a very strong correlation between increasing sedation and loss of consciousness for both intravenous

and volatile anaesthetics.^{32,33} Several investigators have shown when the BIS is used to guide the titration of propofol or volatile anaesthetics a 20–30% reduction in propofol and volatile anaesthetic is observed together with a more rapid recovery.^{34,35}

From the drug interactions shown above it is possible to provide adequate anaesthesia by any combination of hypnotic and opioid. Our responsibility is not only to provide adequate anaesthesia intra-operatively, but also to insure rapid recovery. Rapid recovery implies both return of consciousness and adequate spontaneous ventilation. In general terms the objective is thus to provide an ED₉₅ of the combination for adequate anaesthesia during surgery and then return the patient to a concentration of the combination that is associated with an ED₉₅ for consciousness and adequate spontaneous ventilation. The time to recovery is dependent on the context-sensitive decrement time required for the concentrations of both drugs used intraoperatively to decrease to that required for consciousness and spontaneous ventilation. The less opioid used, the more this time is dependent on the hypnotic, and as the dose of opioid exceeds the concentration resulting in respiratory depression, the more is recovery dependent on the context-sensitive decrement times of the opioid. Therefore, there is an ideal combination that provides adequate intraoperative anaesthesia and will result in the most rapid recovery.

Vuyk *et al.* performed studies determining the interaction of alfentanil and propofol as illustrated in the Figure 5.³¹ They took this interaction one step further in that they also measured the time to awakening at each of these combinations (solid line on z axis). The time for awakening correlated closely with the required context-sensitive decrement time required for propofol and alfentanil. Thus, not only were they able to define the optimal interaction for the prevention of a response to skin incision, but also the implication of these concentrations on recovery. The differences in recovery time according to the amount of which drug (i.e., opioid or propofol) was administered is well illustrated in this study. They showed that the shortest recovery time occurs at an alfentanil concentration of approximately 80 ng·ml⁻¹ and propofol concentration of approximately 3 µg·ml⁻¹. When the concentration of propofol is increased, the concentration of alfentanil can be decreased, but the overall time for recovery increases. Similarly, as the concentration of alfentanil increases, the concentration of propofol can be decreased, but the time for recovery increases. It can be seen that when the concentration of alfentanil is increased beyond 80 ng·ml⁻¹, even though the concentration of propofol can be reduced,

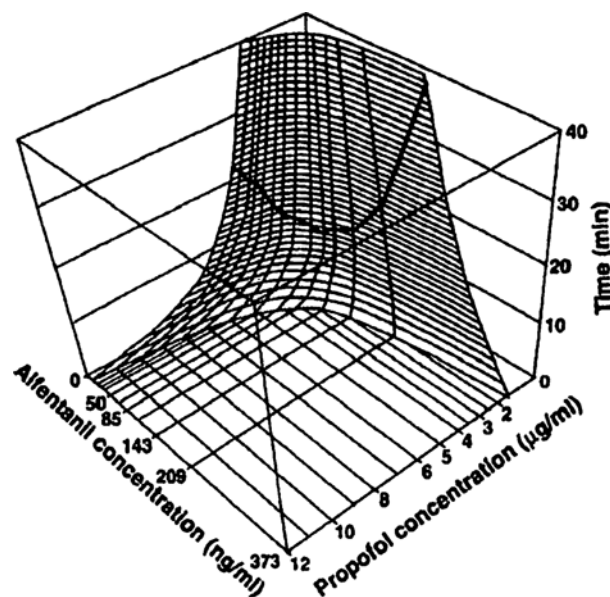


FIGURE 5 The reduction in the concentration of propofol by alfentanil to prevent movement at skin incision. The solid line on the z axis represents the time for awakening and spontaneous ventilation following a 90 min infusion when the combination of alfentanil and propofol concentrations from the xy axis are administered. Note the most rapid recovery occurs when 3 µg·ml⁻¹ propofol is combined with 85 ng·ml⁻¹ alfentanil.

(Reproduced with permission from reference 31).

there is a marked increase in the time for recovery. This increase in recovery time is much larger than the increase in recovery time that occurs when propofol is increased beyond 3 µg·ml⁻¹. As the context-sensitive decrement time varies according to the duration of drug administration, the impact of increasing either the opioid or hypnotic component to provide adequate anaesthesia varies according to the duration of the anaesthetic. In essence, the shorter the duration of the anaesthetic, the less impact increasing one or other drug has on delaying recovery. However, the longer the duration of the anaesthetic, the more important it is to maintain the patient within a narrow therapeutic window to ensure prompt recovery. The recovery profile (offset or context-sensitive decrement times) of isoflurane is very similar to that of propofol. Thus, the clinical implications of the drug interaction between volatile anaesthetics with either fentanyl, alfentanil or sufentanil to provide anaesthesia with the most rapid recovery is identical to that between propofol and the opioids. If the objective at the end of anaesthesia is to have an awake, spontaneously breathing patient at the end of surgery for all of these drug combinations, the infusion regimen should provide an analgesic concen-

TABLE IV Manual infusion schemes for hypnotics

Drug	Hypnosis maintenance		Sedation maintenance	
	Loading dose $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	Infusion $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Loading dose $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	Infusion $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
Ketamine	1500–2500	25–75	500–1000	10–20
Propofol	1000–2500	50–150	250–1000	10–50
Midazolam	50–150	0.25–1.5	25–100	0.25–1.0
Methohexital	1500–2500	50–150	250–1000	10–50

tration of the opioid equivalent to 1–2 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ fentanyl (Table III). Propofol or the volatile anaesthetic should provide an absolute minimal Cp50 awake concentration or end-tidal concentration equivalent to its MAC awake value (e.g., for propofol 3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ produced by a loading dose of 1–2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ followed by an infusion rate of 80 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, or for isoflurane a minimal concentration of 0.3–0.4%). The infusion schemes for intravenous hypnotics to provide sedation and loss of consciousness are listed in Table IV.

If the patient demonstrates signs of inadequate anaesthesia there are several issues to be considered. If the response is intense, rapid re-establishment of anaesthesia is required and drugs with a rapid onset will be required e.g., propofol, thiopentone, remifentanyl or alfentanil. In such situations it is the author's preference to give a dose of both hypnotic and opioid. If the response is less intense it is preferable initially to increase the hypnotic component (i.e., volatile anaesthetic or propofol), as increasing these has less effect on prolonging wake-up time than increasing the opioid and reduces the risk of possible awareness. Often in such situations where repeated increases in heart rate and blood pressure occur in conjunction with surgical stimulation, the author will also consider giving a small bolus of an opioid to ascertain within that individual if an adequate concentration of opioid is being delivered. If the opioid ablates the responses, a small ($\pm 20\%$) increase in the infusion rate is then made. When using the BIS, the hypnotic is titrated to a BIS of ± 60 during the procedure and 70 at termination. Increase in opioid is given if autonomic responses occur in the presence of a BIS value of < 60 . An important corollary to this is that, if the blood pressure remains elevated with a BIS < 60 and one to three increases in opioid dosing, an anti-hypertensive should be given rather than persisting with increasing either opioid or hypnotic.

Remifentanyl has an extremely short context-sensitive half-time of only three to five minutes and a context-sensitive 80% decrement time of 10–15 min irrespective of the duration of the infusion. This offset is quicker than that achieved with most of the volatile

anaesthetics. When combining remifentanyl with an hypnotic or volatile anaesthetic, a high-dose opioid technique minimising the amount of volatile anaesthetic will provide the most rapid recovery. This relationship holds true independent of the duration of the anaesthetic. Thus, it may be preferable to administer remifentanyl to high opioid concentrations of 3–6 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (0.15–0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) with just sufficient hypnotic to ensure an unconscious patient. If the patient responds, recovery time is prolonged less by increasing the remifentanyl than by increasing the hypnotic/volatile anaesthetic. However, it must be reiterated that, although for optimising recovery time, it is preferable to increase the opioid; the primary goal is to ensure the patient is not conscious, and this is only achieved with propofol or the volatile anaesthetic.

In surgery in which immediate recovery is not required (e.g., cardiac procedures where post-operative ventilation is planned) and where surgical stimulation is profound, it is preferable to administer the opioid to its ceiling effect, thereby ablating any stress response to surgery. Thus, for cardiac anaesthesia and similar procedures to minimise the stress response and yet provide fast-track recovery (i.e., ability to extubate within 6 hours of surgery), it is optimal to use a combination of propofol or volatile anaesthetic and opioid rather than a pure high-dose opioid technique. In this instance, the opioid should be administered at a dose that will be just at the ceiling effect of the opioid (fentanyl equivalent of 4–6 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, Table III).

Although one can provide a guide to appropriate dosing of intravenous anaesthetics, the combined affect of variability in sensitivity from patient to patient, the differing concentrations required for different stimuli, and the variable interaction between various intravenous anaesthetics makes it imperative that the clinician closely and continuously observes his patient and titrates the intravenous anaesthetics to achieve the desired dynamic effect within each individual.

Intravenous anaesthetics are an important component in providing safe and effective anaesthesia for our patients. With a knowledge of both pharmacokinetics

and pharmacodynamics of intravenous drugs, the clinician is capable of a more rational use of these drugs for the most optimal outcome during anaesthesia.

References

- 1 *Alvis JM, Reves JG, Govier AV, et al.* Computer assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anaesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology* 1985; 63: 419.
- 2 *Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG.* Intravenous drug delivery systems. In: Miller R (Ed.). *Anaesthesia*, 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1994: 389-416.
- 3 *Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR.* Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 851-61.
- 4 *Reves J, Glass PSA, Jacobs J.* Midazolam and alfentanil: new anaesthetic drugs for continuous infusion and an automated method of administration. *Mt. Sinai J Med* 1989; 56: 99.
- 5 *White PF.* Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anaesthesia. *Anesthesiology* 1983; 59: 294.
- 6 *White PF, Dworsky WA, Horai Y, Trevor AJ.* Comparison of continuous infusion fentanyl or ketamine versus thiopental-determining the mean effective serum concentrations for outpatient surgery. *Anesthesiology* 1983; 59: 564.
- 7 *Shafer SL, Varvel JR.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.
- 8 *Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR.* EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985; 62: 234-41.
- 9 *Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J.* Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharm Ther* 1979; 25: 358-71.
- 10 *Vinik HR, Bradley Jr EL, Kissin I.* Triple anaesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg* 1994; 78: 354-8.
- 11 *Schwilden H, Schuttler J, Stoekel H.* Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; 38: 51-2.
- 12 *Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Tackley RM, Prys-Roberts C.* Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl): 14-7.
- 13 *Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR.* Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.
- 14 *Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR, Burm AGL.* Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986; 65: 362-73.
- 15 *Meyer HH.* Theorie der Alkoholnarkose. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1899; 42: 109-18.
- 16 *Overton E.* Studien über die Narkose Zugleich ein Beitrag zur Allgemeinen Pharmakologie. Jena, Germany 1901; Verlag von Gustav Fischer.
- 17 *Quasha AL, Eger EI, Tinker JH.* Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.
- 18 *Koblin DD, Chortkoff BS, Laster MJ, et al.* Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis. *Anesth Analg* 1994; 79: 1043-8.
- 19 *Franks NP, Lieb WR.* Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367: 807-14.
- 20 *Tanelian DL, Kosek P, Mody I, Mclver MB.* The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 757-76.
- 21 *Rampil IJ, Mason P, Singh H.* Anaesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12.
- 22 *Rampil IJ.* Anaesthetic potency (MAC) is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-10.
- 23 *Antognini JF, Schwartz K.* Exaggerated anaesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-9.
- 24 *Murphy MR, Hug CC.* The anaesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982; 57: 485-8.
- 25 *McEwan AL, Smith C, Dyar O, Goodman D, Glass PSA.* Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78: 864-9.
- 26 *Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al.* The MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth* 1994; 72: 42-6.
- 27 *Lang E, Kapila A, et al.* The reduction of the MAC of isoflurane by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-8.
- 28 *Westmoreland C, Sebel PS, Groper A, Hug CC Jr.* Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or alfentanil. *Anesthesiology* 1992; 77: A394.
- 29 *Sebel PS, Glass PSA, Fletcher JE, Murphy MR, Gallagher C, Quill T.* Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76: 52-9.
- 30 *Smith C, McEwan AL, Jhaveri R, et al.* The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of con-

- sciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820–8.
- 31 *Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG.* The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology* 1995; 83: 8–22.
- 32 *Glass PSA, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel PPM.* Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836–47.
- 33 *Lui J, Singh H, White PF.* Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64–9.
- 34 *Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al.* BIS utility Study Group, Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808–15.
- 35 *Song D, Joshi GP, White PF.* Titration of volatile anaesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anaesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842–8.

Techniques de perfusion intraveineuse : comment procéder et pourquoi

Peter S.A. Glass MB CHB FFASA

LA pratique de l'anesthésie intraveineuse a été propagée par popularisée d'anesthésiques intraveineux qui répondaient aux critères de rapidité de l'induction et du réveil et étaient, de ce fait, parfaitement adaptés à une utilisation en perfusion continue. En outre, les progrès technologiques allaient rendre l'utilisation des médicaments intraveineux aussi pratique que celle des anesthésiques volatils. La présente mise à jour fournira au lecteur une base objective pour l'administration des anesthésiques intraveineux. Elle s'appuiera sur une meilleure compréhension des processus pharmacologiques qui assurent l'anesthésie. Tout anesthésique doit provoquer rapidement la perte de conscience du patient, maintenir une anesthésie adéquate, quelle que soit l'intervention chirurgicale, et permettre ensuite un retour rapide à l'état d'éveil. Pour y parvenir, le médicament doit produire un début et une fin rapides de l'anesthésie et être administré au moyen d'un système qui peut en changer facilement la concentration effective. Depuis les trente dernières années, nous sommes parvenus à une plus grande connaissance des principes pharmacocinétiques qui déterminent le début et la fin de l'action d'un médicament intraveineux.

Traditionnellement, les anesthésiques intraveineux ont été donnés soit en une dose unique importante soit en de multiples doses intermittentes, plus petites, pour induire et maintenir l'anesthésie. Pourquoi les médicaments intraveineux doivent-ils être donnés en perfusion continue? Quand il administre un anesthésique intraveineux, le médecin poursuit un objectif thérapeutique prédéterminé, c'est-à-dire l'anesthésie ou l'analgésie. La réponse dépend de l'obtention de la concentration de médicament nécessaire pour provoquer cette réaction au site d'effet du médicament. La concentration obtenue dépend de la quantité de médicament administré et de son comportement dans l'organisme. L'approche qui décrit ce comportement, c'est-à-dire la façon dont le corps réagit au médicament, est appelée la pharmacocinétique du médicament. Ainsi, la mise au point du dosage repose sur la pharmacocinétique du médicament, de façon à en obtenir un niveau thérapeutique. La possibilité d'atteindre et de maintenir une concentration thérapeutique est meilleure si on utilise une perfusion continue à

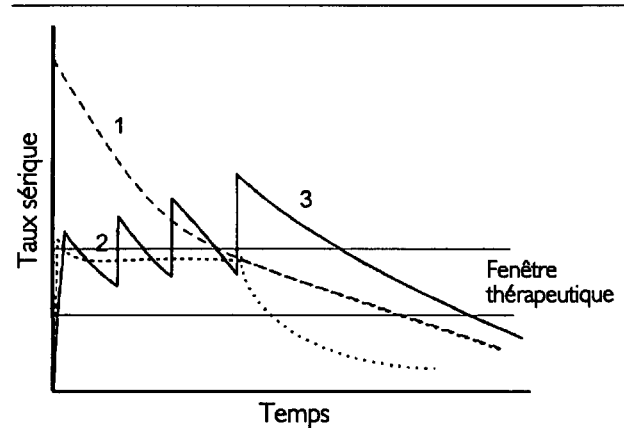


FIGURE 1 La concentration plasmatique ou sanguine qui résulte de l'administration de médicament intraveineux en un seul grand bolus (1), en injections répétées de bolus (2) ou en perfusion continue à débit variable (3).

débit variable qui tient compte des changements de répartition et d'élimination du médicament en fonction du temps. L'obtention d'une concentration thérapeutique à partir de doses à bolus uniques, ou multiples, ou d'une perfusion continue à débit variable présente des différences qui sont illustrées à la Figure I. Des études cliniques ont démontré que l'administration d'anesthésiques intraveineux en perfusion continue à débit variable offre certains avantages sur l'administration intermittente de bolus. Ces avantages comprennent: a) une plus grande stabilité hémodynamique, b) une incidence plus faible de changements hémodynamiques subits et d'autres signes d'éveil chez le patient, c) une consommation réduite d'anesthésiques supplémentaires ou de médicaments vasoactifs, d) un réveil plus rapide, e) une incidence réduite du recours à la naloxone ou à une ventilation mécanique postopératoire, f) une occurrence moins prononcée d'effets secondaires et g) une dose totale plus faible de médicament administré.¹⁻⁶ La pharmacocinétique établit un rapport entre dose et concentration. Toutefois, la concentration thérapeutique varie selon la réponse clinique désirée, et selon les individus pour une même réponse. Le lien entre la concentration et la réponse est définie par la pharmacodynamie et décrit l'ac-

tion du médicament sur l'organisme. Donc, pour obtenir le résultat voulu, c'est-à-dire l'effet thérapeutique, le clinicien doit évaluer la relation entre la dose et la concentration (la pharmacocinétique) et entre la concentration et l'effet (la pharmacodynamie).

Principes pharmacocinétiques

L'importance de la pharmacocinétique vient du fait qu'elle permet d'utiliser des descriptions mathématiques du processus de répartition (comment le médicament est distribué, redistribué dans l'organisme et en est éliminé) afin de prédire la concentration de médicament qui en résulte dans le plasma. De là, on peut calculer des schémas de dosage pour obtenir la concentration recherchée.

Schémas de perfusion

Habituellement, dans les textes qui présentent les schémas de perfusion pour les anesthésiques intraveineux, on recommande que la dose de charge initiale soit calculée ainsi :

$$\text{La dose de charge} = Vd_1 \times Cp \quad \text{équation 1}$$

et la perfusion de maintien sera :

$$\text{Perfusion de maintien} = Cp \times Cl \quad \text{équation 2}$$

où Vd_1 est le volume initial de distribution et Cp est la concentration plasmatique du médicament recherchée et Cl représente la clairance métabolique. Cette description classique pour obtenir une concentration cible est inexacte pour certaines raisons.

La biophase

Pour les anesthésiques intraveineux, le plasma n'est pas le site d'effet. Même si l'on connaît la concentration précise qui produira l'effet souhaité, le calcul de la dose de charge selon l'équation 1 fournira la concentration cible de médicament dans le plasma mais ne produira pas la concentration de la biophase désirée (donc, la concentration effective). Le site où le médicament produit son effet est appelé la biophase. Pour qu'un médicament atteigne la biophase, il doit être distribué du plasma, ou du sang, vers le tissu de la biophase. En même temps, le médicament est aussi distribué dans d'autres tissus. Ainsi, la dose de charge nécessaire pour produire l'effet désiré ne peut être calculée à partir du volume initial de distribution, ce qui comprend surtout le volume sanguin, mais doit, plutôt, utiliser le volume dans lequel le médicament s'est distribué à l'état d'équilibre avec la biophase.⁷ Quand un médicament est administré en perfusion rapide et que sa concentration plasmatique est évaluée en même temps par une mesure de l'effet du médicament (par exemple, la limite spectrale de l'électroencéphalogramme ou la ventilation minute), l'augmentation et la

TABLEAU I La $t_{1/2} k_{e0}$, le temps de l'effet maximal du médicament après injection d'une dose en bolus et le volume de distribution (Vd) comprenant le compartiment d'effet.

Médicament	Temps de l'effet maximal (min)	$t_{1/2} k_{e0}$ (min)	$Vd(L)$ comprenant le compartiment d'effet
Fentanyl	3.6	4.7	75
Alfentanil	1.4	0.9	5.9
Sufentanil	5.6	3	89
Rémifentanil	1.2	1	
Propofol	2.2	2.4	37
Thiopental	1.7	1.5	
Midazolam	2.8	4	
Etomidate	2	1.5	

diminution rapides de la concentration plasmatique ne sont pas équivalentes au changement d'effet. Il y a hystérésis de cette relation. Il est possible, par une mesure continue de l'effet du médicament et de sa concentration plasmatique, d'établir un rapport entre la concentration et l'effet qu'elle produit dans la biophase.⁸ D'où on peut calculer le volume de distribution qui comprend le compartiment d'effet. De plus, par une opération mathématique, la boucle d'hystérésis peut être annulée pour permettre une relation linéaire entre la concentration et l'effet. La valeur qui provoque la disparition de la boucle d'hystérésis représente le taux d'équilibration de la concentration du médicament entre le plasma et sa biophase. Cette valeur est représentée par k_{e0} .^{7,9}

La $t_{1/2} k_{e0}$ ($0.693/k_{e0}$) est le temps qu'il faut pour que la moitié de l'équilibration se produise entre la concentration de la biophase et celle du plasma. Par exemple, la $t_{1/2} k_{e0}$ du fentanyl est de 4.7 min (Tableau I). Si on met en fonction un schéma de perfusion afin d'obtenir une concentration plasmatique de $1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ exactement, l'effet produit après 4.7 minutes sera égal à $0.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ et il faudra approximativement 20 minutes pour parvenir à un effet de $1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Le temps requis pour qu'un médicament produise son effet maximum après l'injection d'un bolus est aussi fonction du k_{e0} du médicament et de ses caractéristiques de distribution. Un médicament qui a une courte $t_{1/2} k_{e0}$ atteindra rapidement son effet maximal. Les cliniciens doivent connaître le temps qu'il faut pour que chaque médicament intraveineux produise son effet maximal afin d'établir le dosage optimal. (Tableau I) Par exemple, avec une induction à séquence rapide, il est préférable d'utiliser des médicaments qui agissent vite comme le thiopental, avec effet maximal après 100 secondes, et l'alfentanil ou le rémifentanil, après 82 secondes, de sorte que les deux ont une action maximale en même temps et provoquent la perte de conscience et de sensibilité pendant la laryngoscopie et l'in-

tubation trachéale. Si le fentanyl (216 secondes), plutôt que l'alfentanil, est administré en même temps que le thiopental et la succinylcholine, son effet maximum ne se produira pas au moment du plus grand stimulus (l'intubation) et il en résultera probablement une hypertension initiale après la laryngoscopie suivie d'une hypotension quand le fentanyl atteindra son effet maximal et que les stimuli seront les plus faibles. En outre, quand on donne des médicaments intraveineux en bolus intermittents, l'intervalle entre les doses doit être suffisamment long pour permettre d'observer l'effet maximal du médicament avant d'administrer la dose suivante. Ce principe est utilisé pour délimiter une période réfractaire dans le cas d'analgésie contrôlée par le patient.

Quand on veut induire une perte de conscience, il est important de savoir à quel moment se produira l'effet maximal des médicaments et de connaître la conséquence des combinaisons de médicaments sur cette perte de conscience et sur les paramètres hémodynamiques. En général, le résultat des combinaisons habituelles de médicaments (barbituriques ou propofol plus opioïde et/ou benzodiazépines) utilisés pour induire l'anesthésie est une interaction synergique permettant au médecin de réduire de façon marquée la quantité de propofol ou de barbituriques utilisés. La Figure 2 illustre l'interaction entre le propofol, le midazolam et l'alfentanil lors de la perte de conscience, utilisés seuls ou en combinaison de deux ou trois agents.¹⁰ Ces interactions doivent être interprétées également en tenant compte du moment de l'effet maximal de chacun des médicaments de la combinaison. Par exemple, quand on administre du fentanyl ou du sufentanyl en même temps que du thiopental ou du propofol, la dose requise pour assurer la perte de conscience n'est pas très réduite parce que l'effet maximal de l'hypnotique a lieu bien avant celui de l'opioïde. Toutefois, quand on associe ces hypnotiques avec un opioïde à induction rapide, leur dose peut être réduite de beaucoup puisque l'effet majeur de l'opioïde et celui de l'hypnotique surviennent en même temps.

Stratégies de dosage avec modèles multicompartimentaux

Le schéma de perfusion, montré dans l'équation 2, permet de maintenir la concentration précise du médicament dans le plasma seulement si la baisse de concentration plasmatique résulte de la clairance ; ce qui veut dire que le médicament n'est pas distribué du plasma (ou du sang) vers d'autres tissus, c'est un médicament à compartiment unique. Ce n'est pas le cas de la plupart des médicaments utilisés en anesthésie, malgré les exceptions notables du rémifentanyl et du mivacurium. Donc, tout schéma de perfusion doit tenir compte de la répartition du médicament dans les tissus périphériques. Comme les médicaments sont distribués du sang (ou du plasma) vers divers

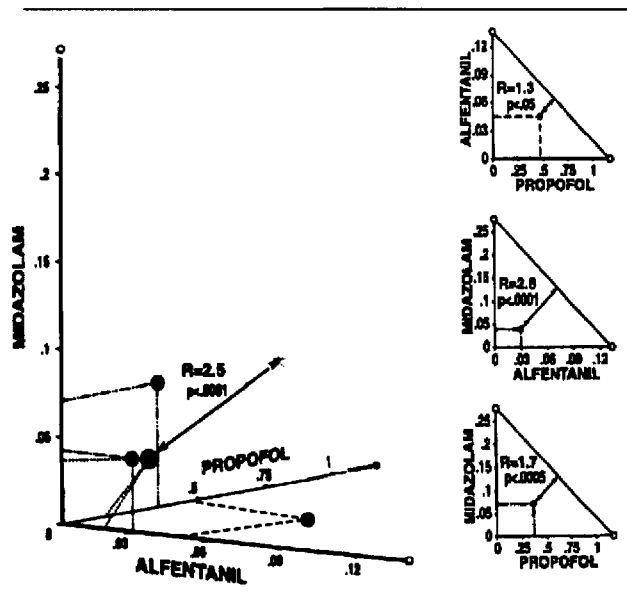


FIGURE 2 Les isobologrammes ED₅₀ pour les interactions hypnotiques entre le midazolam, l'alfentanil et le propofol. À droite, l'interaction entre deux de ces médicaments et à gauche, l'interaction double et triple. La ligne hachurée représente le plan additif pour l'interaction triple. (Reproduction approuvée par l'auteur de la référence 10)

autres tissus, (les muscles, la graisse, etc.) leur distribution à l'intérieur de ces tissus se produit à des débits différents, et les tissus vont ainsi contenir différents volumes de médicaments. En conséquence, selon le mode de répartition du médicament dans l'organisme, les paramètres pharmacocinétiques seront mieux définis par un modèle à deux ou trois compartiments. La conception d'un schéma de perfusion, dans le but d'entretenir une concentration cible dans le plasma, doit non seulement voir à remplacer le médicament perdu par élimination en provenance du plasma, mais aussi celui de la distribution vers les tissus périphériques. Le terme désignant le schéma de perfusion qui maintient exactement la concentration théorique est le schéma *BET*. Le *B* représente la dose de charge en bolus telle qu'elle est décrite plus haut; *E* indique la perfusion qui remplace le médicament perdu par l'élimination finale (clairance) et *T* marque la baisse exponentielle de la perfusion par rapport au débit du transfert de médicament vers les tissus périphériques.¹¹ En termes pratiques, ces données impliquent qu'à l'administration d'anesthésique intraveineux, on commence avec une perfusion à débit élevé, puis on réduit le débit en fonction du temps afin de conserver une concentration plasmatique stable. Un exemple type d'un schéma *BET* en usage dans la pratique quotidienne est le schéma de perfusion du propofol conçu pour obtenir une concentration de 3.5 µg·ml⁻¹. Une dose initiale de 2 mg·kg⁻¹ suivie d'une per-

fusion dont le débit est de 70 ml·hr⁻¹ pendant 10 min, de 55 ml·hr⁻¹ pendant 10 min et puis, de 40 ml·hr⁻¹ par la suite.¹² Donc, le maintien d'une concentration cible constante exige un débit de perfusion décroissant, déterminé par la distribution du médicament vers les tissus périphériques et par l'élimination terminale.

Un autre important principe pharmacocinétique à garder en mémoire lors de l'administration d'une perfusion continue est que la pharmacocinétique repose sur des modèles linéaires. Si on double le débit initial d'une perfusion, il en résultera une concentration plasmatique à l'état d'équilibre deux fois plus grande que celle qui a été produite par le débit de perfusion original. Le temps requis pour que le débit d'une nouvelle perfusion produise une autre concentration plasmatique est long, et déterminé par la demi-vie d'élimination du médicament. Pendant l'anesthésie, des augmentations rapides de la concentration plasmatique peuvent être requises. Par conséquent, la combinaison d'une dose en bolus et d'une perfusion à plus grand débit est utilisée pour établir rapidement une nouvelle concentration au compartiment central et au site d'effet.

Récemment, grâce à l'utilisation de modèles à 2 ou 3 compartiments, nous avons clarifié nos connaissances des principes pharmacocinétiques déterminant le retour à la normale suite à l'effet d'un médicament. La concentration d'un médicament dans le plasma et dans la biophase subit les changements des doses additionnelles de ce médicament et de sa distribution dans l'organisme. Une fois terminée l'administration du médicament, sa concentration dans le plasma et au site d'effet diminuera à cause de son élimination terminale irréversible, hors de l'organisme, et de sa redistribution à partir du plasma vers les tissus périphériques.

L'opinion généralement admise veut que la demi-vie d'élimination du médicament sert de guide pour indiquer la rapidité du retour à la normale suite à l'effet d'un médicament. La demi-vie d'élimination représente la clairance terminale du médicament et n'inclut aucune redistribution de médicament ; par conséquent, elle ne fournit aucune mesure quantitative du temps qu'il faudra pour que le médicament diminue de 50%. Dans le but d'estimer le temps nécessaire au retour à la normale après l'emploi d'anesthésiques intraveineux, on a proposé le concept de «demi-temps contextuel.» Il représente le temps requis pour que la concentration plasmatique d'un médicament décroisse de 50%, lors d'une perfusion conçue pour maintenir une concentration constante, quelle que soit la durée de la perfusion.¹³ La quantité de médicament susceptible de distribution au moment où la perfusion est terminée dépend de la durée d'administration de ce médicament. Ainsi, l'évaluation du demi-temps contextuel est fonction de la durée d'administration,

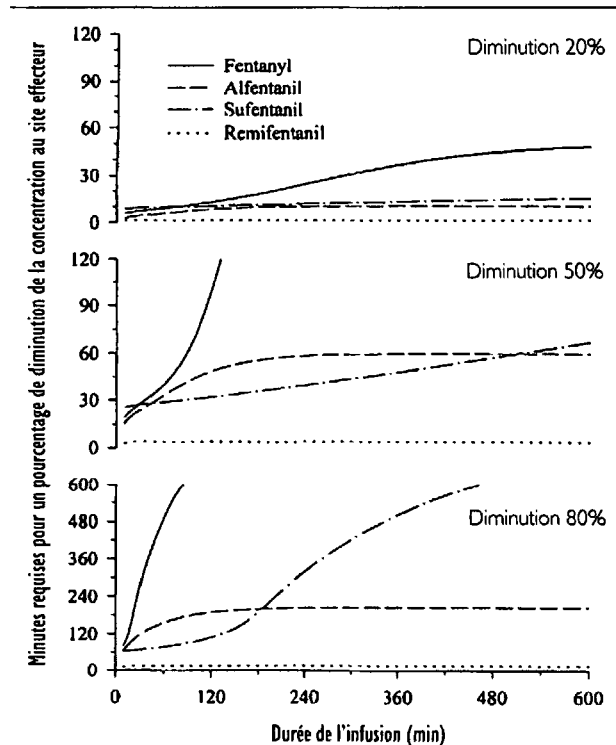


FIGURE 3 Les temps de décroissance contextuelle de 20 %, 50 % et 80 % pour le fentanyl, l'alfentanil, le sufentanil et le rémifentanil.

c'est-à-dire contextuelle à la durée de la perfusion. La Figure 3 illustre bien les temps de décroissance contextuelle des opioïdes intraveineux les plus couramment utilisés. Les simulations pharmacocinétiques démontrent qu'une diminution de 20%, 50% ou 80% de la concentration du médicament dans le plasma ne se produit pas de façon linéaire dans le temps. Par exemple, une baisse de 20% peut prendre cinq minutes, une de 50% 20 minutes et une de 80% 120 minutes.

Cela signifie également que si une concentration plasmatique sans cesse variable a été administrée, le demi-temps contextuel ne sera plus désormais le reflet exact du temps requis pour que 50% de la concentration du médicament décroisse dans le plasma une fois que la perfusion est terminée. Le demi-temps contextuel plutôt que le demi-temps d'élimination fournit un guide pour le choix du médicament en regard de la rapidité du réveil désirée et une indication du moment où il faut mettre un terme à la perfusion avant la fin de la chirurgie.

Dispositifs de perfusion

En ce moment, le système d'administration d'anesthésiques intraveineux le plus couramment utilisé est constitué d'une seringue et d'une aiguille. Il est bien évident

que l'administration intermittente de médicament au moyen d'une seringue produira une concentration sans cesse variable et donc un effet thérapeutique variable. Comme la perfusion continue d'anesthésiques intraveineux fournit des résultats supérieurs, les pompes à perfusion pour l'administration de ces médicaments sont de plus en plus reconnues. Les pompes ont été spécialement modifiées pour l'administration des anesthésiques intraveineux par l'ajout de fonctions de calculateur. Si les paramètres pharmacocinétiques qui décrivent la distribution du médicament ont été déterminés, il est possible de les utiliser pour calculer le schéma de dosage d'une concentration théorique. C'est ce qui est décrit plus haut en termes de schéma BET. Il est pratiquement impossible de calculer soi-même, de façon adéquate et continue le débit d'une perfusion menant à une concentration cible recherchée. Cependant, les ordinateurs (puces électroniques) peuvent être facilement programmés pour fournir des calculs exacts et rapides de ces tâches mathématiques complexes, et assurer ainsi le fonctionnement d'appareils d'administration automatique de médicament.

Administration automatisée de médicaments

L'administration automatisée de médicaments suppose qu'un certain type d'instrumentation électronique ou mécanique (ou les deux) en règle le débit sans intervention humaine.² Le paramètre cible, comme la concentration de médicament ou la réponse clinique, est encore décidé par l'anesthésiste. Habituellement, deux méthodes sont applicables pour l'administration automatisée de l'anesthésique choisi : soit une méthode basée sur un modèle (un type de système en boucle ouverte), soit en boucle fermée. Bien que la boucle fermée soit le moyen idéal d'administration automatisée du médicament, il n'y a pas toujours une réaction mesurable. Pour l'administration modélisée de médicaments, on utilise une équation mathématique qui peut simuler les étapes menant à la cible prédite. Des dispositifs modélisés d'administration automatique de médicaments intraveineux ont été mis en application par quelques chercheurs. Ces appareils donnent au médecin la possibilité de sélectionner seulement la concentration cible du plasma ou du compartiment d'effet, et l'ordinateur calcule le débit de la perfusion qui sera administrée automatiquement au patient au moyen de la pompe à perfusion. Le logiciel permet le calcul du débit de perfusion nécessaire pour atteindre ou pour maintenir la concentration cible pendant l'intervalle de temps qui suit, par exemple une période de 10 secondes. L'information est transmise à la pompe à perfusion qui libère alors le médicament au débit de perfusion calculé. La quantité de médicament administré est communiquée à nouveau au logiciel afin que le débit de perfusion pour les 10 prochaines secondes puisse être calculé de nouveau

en tenant compte de la concentration recherchée et de la quantité de médicament déjà administrée.²

La possibilité d'obtenir la concentration théorique précise avec des appareils à perfusion contrôlée dépend surtout de la qualité des paramètres pharmacocinétiques utilisés dans la description de l'action du médicament chez un patient donné. Les paramètres pharmacocinétiques en usage avec de tels dispositifs sont tirés de la littérature et représentent les valeurs moyennes recueillies auprès d'un groupe généralement restreint de volontaires ou de patients. Il est donc impossible que ces valeurs concordent pour tous les patients. On s'attend à ce qu'il y ait une différence entre la valeur de la concentration recherchée et celle qui est effectivement mesurée. Les dispositifs à perfusion contrôlée utilisés pour l'administration d'anesthésiques intraveineux, fonctionnent bien en clinique s'il n'y a pas d'écart important au delà ou en deçà de la prédiction entre la concentration mesurée et la concentration cible ; à savoir, si les paramètres pharmacocinétiques ne produisent pas de biais positif ou négatif. Aussi, la différence absolue entre les concentrations cibles et mesurées ne doit pas, en moyenne, aller au delà de 30% ; cette valeur est appelée l'erreur de prédiction moyenne absolue.²

Même si les dispositifs de perfusion contrôlée ne permettent pas d'obtenir une concentration exactement égale à celle qui est recherchée, ils constituent d'excellents outils de réglage proportionnel de la concentration de médicament, rendant ainsi plus facile et sans doute moins irrégulier le titrage du médicament produisant l'effet désiré. Les dispositifs à perfusion automatisés peuvent aussi calculer, en ligne, le temps nécessaire pour que la concentration du médicament décroisse vers toute nouvelle concentration après l'arrêt de la perfusion. Ce calcul fournit le temps contextuel réel pour le pourcentage de décroissance recherché. On retrouve, depuis peu, à l'extérieur de l'Amérique du Nord, des appareils à perfusion commerciaux spécialement conçus pour l'administration du propofol. Ces dispositifs automatisés vont probablement faciliter le travail du clinicien qui administre des anesthésiques intraveineux cherchant à produire l'effet recherché de façon continue.

La pharmacodynamie

La pharmacodynamie concerne surtout la relation entre la concentration de médicament et l'effet observé ; c'est donc l'action du médicament sur l'organisme. C'est seulement en définissant la relation entre la concentration et l'effet que l'on peut déterminer les schémas de dosage appropriés à partir de la pharmacodynamie des médicaments. Le Tableau II montre la relation entre la concentration et l'effet telle

qu'elle a été définie jusqu'à maintenant pour les anesthésiques intraveineux.

La CAM est la concentration alvéolaire minimale d'un anesthésique volatil à l'état d'équilibre avec le site d'effet cérébral ; elle empêche une réponse somatique volontaire chez 50% des patients à une incision de la peau. Elle fournit, pour les anesthésiques volatils, un point de référence de leur relation entre la concentration et l'effet. Une mesure semblable de la réponse à l'interaction concentration-effet des anesthésiques intraveineux est aussi nécessaire. Cette mesure est appelée la $C_{p50incision}$ et représente la concentration plasmatique, à la phase d'équilibre entre le plasma et la biophase, qui empêchera une réaction prédéfinie, (comme un mouvement), à un stimulus donné, une incision par exemple, chez 50% des patients. *Ausems et coll.* ont défini la C_{p50} de l'alfentanil en présence de 66% de protoxyde d'azote pour divers anesthésiques et stimuli chirurgicaux.¹⁴ À partir de ces résultats, il est évident que la concentration d'anesthésique nécessaire à une anesthésie adéquate varie de façon marquée selon le stimulus chirurgical. Les plus grandes concentrations sont requises pour l'intubation trachéale. La concentration d'alfentanil exigée pour empêcher une réaction à la fermeture cutanée est plus faible que celle qu'il faut lors de l'incision de la peau ou de la ventilation spontanée. Cette situation permet de diminuer graduellement la proportion d'opioïde vers la fin de l'opération. Dans le cas des hypnotiques intraveineux, la $C_{p50inconscience}$ pour la perte de conscience a été déterminée.²

Même si la C_{p50} peut être définie, il est important de se rappeler que cela ne représente que la concentration moyenne pour un effet particulier et que des patients différents auront besoin de concentrations différentes d'anesthésique intraveineux pour produire le même

effet recherché. Les valeurs de la C_{p50} servent donc seulement de guide pour le dosage d'un médicament intraveineux. Il est impératif de titrer les anesthésiques intraveineux et volatils pour répondre aux besoins individuels lors du stimulus chirurgical auquel le patient est soumis.

Nouveaux concepts d'anesthésie

Pour fournir des schémas de dosage vraiment objectifs avec les anesthésiques intraveineux, il est aussi important de comprendre quelques-uns des nouveaux concepts d'anesthésie. Au tournant du siècle, Overton et Meyer ont démontré que l'efficacité d'un composé anesthésique était directement relié à la solubilité du composé dans les lipides.^{15,16} Cette théorie a laissé croire en un mécanisme unique d'anesthésie. L'hypothèse a été appuyée plus tard par le concept de CAM,¹⁷ appuyé aussi par l'impossibilité de définir un site d'action spécifique des anesthésiques volatils et par la capacité de la pression hyperbare de renverser l'état d'anesthésie. Ainsi, l'état d'être anesthésié était considéré comme une entité unique déterminée par la capacité du médicament d'agir sur le système nerveux central afin de rendre un patient inconscient et d'empêcher le mouvement volontaire. Certaines raisons expliquent aujourd'hui pourquoi cette conception peut être considérée comme un concept trop simpliste de l'anesthésie générale. On a développé quelques composés apparentés aux anesthésiques volatils qui n'obéissaient pas à la théorie de Meyer-Overton.¹⁸ Le site moléculaire où agissent les anesthésiques volatils est encore inconnu, mais il est de plus en plus évident que les anesthésiques volatils agissent sur des portions protéiques identifiables de la membrane cellulaire bilipidique, ce qui implique donc un mécanisme plus spécifique.¹⁹ Récemment, un site sur le récepteur GABA_A a été identifié comme un site

TABLEAU II Concentrations à l'état d'équilibre pour des effets prédéterminés

Médicament	IC ₅₀		Cp _{50 ventilation spontanée}	Réduction 50% CAM Isoflurane	CAEM
	Cp _{50 incision ou stimulus douloureux}	Cp _{50 inconscience}			
Alfentanil (ng·ml ⁻¹)	520 ± 123	241 16226 10	50	10	
Fentanyl (ng·ml ⁻¹)	6.9 ± 1.9	4.2	(3-4)	1.67	0.7
Sufentanil (ng·ml ⁻¹)	0.68 ± 0.31	(0.3-0.4)	(0.3-0.4)	0.145	0.04
Rémifentanil (ng·ml ⁻¹)	14.7	3-6	1.3	(0.5-1)	
Thiopental (µg·ml ⁻¹)	17.9	39.8 ± 3.3	15.6 ± 1.1		
Propofol (µg·ml ⁻¹)	15.8	3.4			

IC₅₀ est la concentration sérique stable à l'état d'équilibre avec le site d'effet causant un ralentissement de 50% de l'activité cérébrale (EEG) maximale. Cp_{50incision} est la concentration stable à l'état d'équilibre avec le site d'effet empêchant une réponse somatique ou autonome chez 50% des patients. Cp_{50inconscience} est la concentration stable à l'état d'équilibre avec le site d'effet provoquant l'absence de réponse à une commande verbale chez 50% des patients. Cp_{50ventilation spontanée} est la concentration stable à l'état d'équilibre avec le site d'effet associée à une ventilation spontanée adéquate chez 50% des patients. CAEM est la concentration analgésique effective minimale induisant l'analgésie post-opératoire. Les valeurs entre () sont estimées en mettant les données à l'échelle de la Cp₅₀ de l'alfentanil (voir les détails dans le texte).

de fixation des anesthésiques volatils. La plupart des anesthésiques hypnotiques intraveineux se fixent aussi au récepteur GABA tandis que les opioïdes se lient à des récepteurs spécifiques d'opiacés. Les anesthésiques intraveineux ne se fixent pas tous au même site sur le récepteur GABA et ne produisent pas non plus des changements identiques au niveau des canaux ioniques à chlorure.²⁰ Si l'on présume l'existence d'un mécanisme unique pour désigner l'effet anesthésique, on peut s'attendre à ce que cela se produise sur un site unique dans le système nerveux central. Par ailleurs, si l'on se base uniquement sur le site moléculaire d'action touché par une multitude de médicaments qui servent à l'anesthésie, il semble improbable qu'un seul mécanisme existe. Comme les anesthésiques généraux induisent une perte de conscience, on suppose que leur effet dépend d'une action à l'intérieur du système nerveux central au-dessus de la moelle épinière. Deux études récentes contredisent cette affirmation. D'abord, Rampil a démontré que la CAM de l'isoflurane déterminée chez les rats était identique chez l'animal intact à celle qu'il a observée chez les rats décortiqués et décérébrés.^{21,22} Ce résultat signifierait que l'action principale des anesthésiques volatils, d'empêcher une réaction volontaire à un stimulus douloureux, est due à leur effet au niveau de la moelle épinière. Antognini l'a confirmé par la suite en isolant le cerveau de chèvres du reste du corps et en déterminant que la CAM de l'isoflurane administré seulement au cerveau était deux fois plus élevée que celle de l'isoflurane administré à l'animal intact.²³

Il faut tenir compte d'autres recherches qui tentent de définir l'état d'anesthésie : les études initiales de Murphy et Hug chez les chiens ont démontré une réduction importante de la CAM des anesthésiques volatils avec l'administration d'opioïdes.²⁴ La réduction de la CAM de l'isoflurane par les opioïdes a été notée aussi chez les humains.²⁵⁻²⁹ Ces études révèlent, comme l'illustre la Figure 4, que de très petites doses d'opioïdes (fentanyl, alfentanil, sufentanil et rémifentanil), à l'intérieur des limites de leur action analgésique, réduisent beaucoup la CAM de l'isoflurane ou du desflurane. À mesure que s'accroît la dose d'opioïde, il se produit un effet maximal sur la réduction de la CAM de l'anesthésique volatil. Dans les études qui portent sur l'interaction du propofol et des opioïdes, on observe un déroulement identique.^{30,31} L'effet maximal produit par l'opioïde est observé avec des concentrations de propofol similaires à celles qui entraînent la perte de conscience. De même, la plus faible concentration d'isoflurane associée à l'absence de mouvement, quelle que soit la concentration de l'opioïde, donc une fois atteint l'effet maximal, était de 0.2% à 0.4%. Ce qui se rapproche aussi de sa CAM_{évci}. Récemment, on a aussi montré lors de ces études d'interaction entre

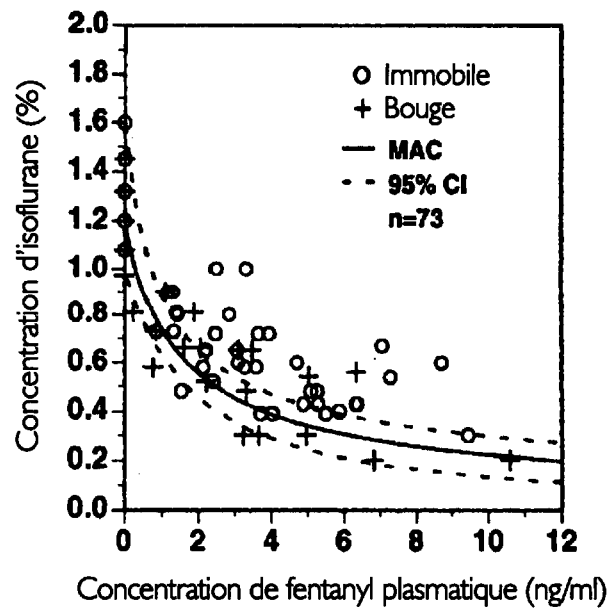


FIGURE 4 La réduction de la CAM de l'isoflurane par des concentrations augmentées de fentanyl. Chaque cercle ou croix représente la concentration d'isoflurane et de fentanyl chez un patient, au moment de l'incision de la peau. La ligne pleine indique la concentration de l'isoflurane et du fentanyl combinés, empêchant une réaction somatique à l'incision de la peau chez 50% des patients.

médicaments, que la capacité d'empêcher une réponse autonome dépend largement de l'accroissement de la quantité d'opioïde. Les résultats de ces études d'interaction indiquent que pour empêcher une réaction volontaire ou autonome à un stimulus douloureux, il faut une analgésie effective combinée à une concentration d'anesthésique (hypnotique) volatil ou intraveineux suffisante pour provoquer la perte de conscience. Ces études d'interaction suggèrent également que l'anesthésie n'est peut-être pas une entité unique, mais plutôt un processus qui demande à la fois l'inhibition du stimulus douloureux au moyen d'un analgésique et l'induction de la perte de conscience par un hypnotique.

La combinaison d'anesthésiques la plus couramment utilisée est sans doute celle de l'isoflurane et du fentanyl. Une réduction de 50% de la CAM est produite avec 1.7 ng·ml⁻¹ de fentanyl (avec une dose de charge de 4 µg·kg⁻¹ suivie d'une perfusion de 1.75 µg·kg⁻¹·min⁻¹). La concentration analgésique effective minimale de fentanyl est de 0.6 ng·ml⁻¹, de sorte que la réduction la plus forte de la CAM survient à l'intérieur de la concentration analgésique de fentanyl, c'est-à-dire 1 à 2 ng·ml⁻¹. En clinique, une dépression respiratoire significative peut se produire avec une concentration plasmatique de fentanyl au-dessus de 2 ng·ml⁻¹. Au delà de 5 ng·ml⁻¹, un plateau ou un effet plafond est observé avec

une réduction maximale de la CAM de 80% environ. Des concentrations de fentanyl à 5 ng·ml⁻¹ sont aussi suffisantes pour éliminer la réaction autonome à un stimulus douloureux. Une fois qu'on a atteint l'effet maximal, il y a très peu d'avantages à augmenter la concentration d'opioïde. Il s'agit d'une concentration approximative de 5 ng·ml⁻¹ pour le fentanyl et le rémifentanyl, de 400 ng·ml⁻¹ pour l'alfentanil et de 0.5 ng·ml⁻¹ pour le sufentanyl. (Voir le Tableau III pour les schémas de dosage permettant d'atteindre de telles concentrations.)

Si on ajoute une concentration plus élevée d'opioïde au programme d'anesthésie, la dose d'hypnotique peut et doit être réduite. L'illustration ci-dessus de l'interaction entre opioïde et hypnotique tient lieu de guide pour le dosage de médicament. Cependant, il y a une variabilité interindividuelle considérable touchant la concentration nécessaire pour assurer la perte de conscience. L'anesthésiste se sert de divers signes cliniques afin de garantir le dosage suffisant. Mais ces signes ne sont peut-être pas toujours fiables pour contrer le réveil. On a tenté de trouver d'autres moyens de contrôle de la profondeur de l'anesthésie. Les plus prometteurs sont ceux qui dépendent des signes de l'électroencéphalogramme (EEG), soit par l'enregistrement direct, soit par les potentiels évoqués. L'office de contrôle pharmaceutique et alimentaire (FDA pour «Food and Drug Administration») a récemment approuvé le moniteur bispectral pour le titrage de la composante hypnotique de l'anesthésie. Le moniteur bispectral fournit un nombre (sans unité de mesure) entre 0 et 100 appelé l'indice bispectral (BIS). Le BIS est une valeur dérivée empiriquement. L'EEG, au moyen de l'analyse de Fourier et de l'analyse bispectrale, est étudié sous l'angle de ses composantes de fréquences et d'amplitudes aussi bien que de la cohérence de ces ondes entre elles. En ayant recours à une importante base de données recueillies auprès de patients et de volontaires, les caractéristiques de l'EEG, dérivés de cette analyse, associées à l'accroissement de la sédation et à la perte de conscience ont été dégagées par analyses statistiques. Ces caractéristiques sont ensuite introduites dans un algorithme pour fournir le BIS reflétant ainsi le niveau de sédation et la perte de conscience. On a montré une très forte corrélation entre la mesure du BIS et l'accroissement de la sédation, et entre la mesure du BIS et la perte de conscience tant pour les anesthésiques intraveineux que volatils.^{32,33} Quelques chercheurs ont démontré qu'il y a une réduction de 20% à 30% de la quantité de propofol et d'anesthésiques volatils ainsi qu'un réveil plus rapide quand le BIS est utilisé comme guide du titrage de ces médicaments.^{34,35}

TABLEAU III Schémas de perfusion manuelle d'opioïdes

Médicament	Concentration plasmatique cible (ng·ml ⁻¹)	Bolus (µg·kg ⁻¹)	Débit de perfusion (µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)
Fentanyl	1	3	.020
Fentanyl	4	10	.070
Alfentanil	40	20	0.25
Alfentanil	160	80*	1.00
Sufentanyl	0.15	0.15	0.003
Sufentanyl	0.50	0.50	0.010
Rémifentanyl	6	1*	0.02
Rémifentanyl	12-20	1-2*	0.4-1.0

* Administré en perfusion rapide pendant 1 à 2 minutes

À partir des interactions entre les médicaments présentées plus haut, il est possible d'offrir une anesthésie adéquate à partir de toute combinaison d'hypnotique et d'opioïde. Notre responsabilité n'est pas seulement de fournir une anesthésie suffisante pendant l'intervention chirurgicale, mais aussi d'assurer un réveil rapide. Un réveil rapide signifie le retour de la conscience et la ventilation spontanée adéquate. En termes généraux, l'objectif est donc de fournir au patient une ED₉₅ de la combinaison qui produit une anesthésie efficace pendant la chirurgie, et puis une concentration du mélange associé à une ED₉₅ qui assure le réveil et la respiration spontanée adéquate. Le moment du réveil dépend du temps de décroissance contextuelle requis pour que la concentration des deux médicaments, utilisés pendant la chirurgie, parvienne au niveau de la concentration nécessaire au retour de la conscience et de la respiration spontanée. Moins on utilise d'opioïde, plus le réveil dépend de l'hypnotique et, plus la dose d'opioïde dépasse la concentration qui provoque la dépression respiratoire, plus le réveil dépend du temps de décroissance contextuelle de l'opioïde. Il y a ainsi une combinaison idéale qui fournit l'anesthésie adéquate pendant la chirurgie, et le réveil le plus rapide par la suite.

Vuyk *et coll.* ont procédé à des études pour déterminer l'interaction de l'alfentanil et du propofol comme l'illustre la Figure 5.³¹ Ils ont fait avancer les connaissances de cette interaction en ce qu'ils ont mesuré le temps du réveil selon chacune de ces combinaisons (la ligne pleine sur l'axe z). Le moment du réveil correspond étroitement avec le temps de décroissance contextuelle calculé selon la combinaison de propofol et d'alfentanil. Donc, les chercheurs ont pu non seulement définir l'interaction optimale qui protège d'une réaction à l'incision de la peau, mais aussi l'implication de ces concentrations sur le réveil. Les différences de temps de réveil en fonction de la quantité d'un médicament administré, opioïde ou propofol par exemple, sont bien illustrées dans cette

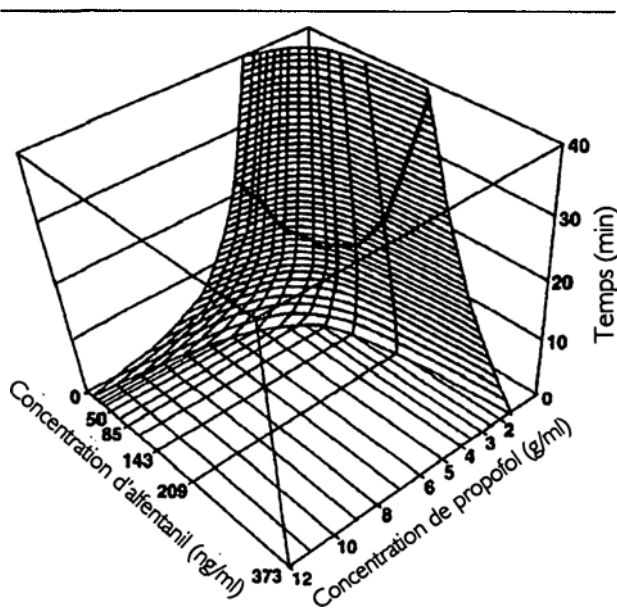


FIGURE 5 La réduction de la concentration de propofol par l'alfentanil pour abolir le mouvement lors de l'incision de la peau. La ligne pleine sur l'axe z représente le temps du réveil et de la ventilation spontanée suivant une perfusion de 90 minutes où la combinaison des concentrations d'alfentanil et de propofol, de l'axe xy, sont administrées. À noter le réveil plus rapide qui survient quand $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de propofol sont combinés à $85 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ d'alfentanil. (Reproduction approuvée par l'auteur de la référence 31).

étude. Les chercheurs ont montré que le plus court temps de réveil se produit avec une concentration d'alfentanil d'environ $80 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ et une concentration de propofol d'environ $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Quand la concentration de propofol s'accroît, celle de l'alfentanil peut être abaissée, mais le temps global du réveil augmente. De même, tandis que la concentration d'alfentanil augmente, celle du propofol peut être diminuée, mais le temps du réveil s'accroît. Quand la concentration d'alfentanil est accrue au delà de $80 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, même si la concentration de propofol peut être réduite, on observe qu'il y a une hausse marquée du temps de réveil. Cette augmentation du temps

de réveil est beaucoup plus grande que celle qui survient quand le propofol est au delà de $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Tandis que le temps de décroissance contextuelle varie selon la durée de l'administration du médicament, l'impact de l'accroissement de la composante opioïde ou hypnotique, assurant l'anesthésie appropriée, varie selon la durée de la perfusion anesthésique. En bref, plus la durée de l'anesthésique est courte, plus faible sera l'impact de l'accroissement de l'un ou l'autre médicament sur le retard de l'éveil. Toutefois, plus la durée de l'anesthésie est longue, plus il est important de maintenir le patient à l'intérieur d'une fenêtre thérapeutique étroite pour garantir un prompt réveil. Le profil du réveil (période post-anesthésique ou le temps de décroissance contextuelle) en utilisant l'isoflurane est très similaire à l'éveil associé à l'usage du propofol. Ainsi, les implications cliniques de l'interaction entre les anesthésiques volatils et le fentanyl, ou l'alfentanil, ou le sufentanil (assurant l'anesthésie suivie du réveil le plus rapide) sont identiques à celles qui existent entre le propofol et les opioïdes. Si l'objectif de la fin de l'anesthésie est de voir un patient éveillé, et qui respire spontanément après la chirurgie, le schéma de perfusion pour toutes ces combinaisons de médicaments doit fournir une concentration analgésique de l'opioïde équivalent de 1 à $2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ de fentanyl (Tableau III). Le propofol ou l'anesthésique volatil doit fournir une concentration minimale absolue, $C_{p50\text{éveil}}$, ou une concentration alvéolaire équivalente à la valeur de sa $CAM_{\text{éveil}}$ (exemple : pour le propofol, $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ produite par une dose de charge de 1 à $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ suivie de $80 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, ou pour l'isoflurane une concentration minimale de 0.3% à 0.4%). La liste des schémas de perfusion pour les hypnotiques intraveineux assurant la sédation et la perte de conscience apparaît au Tableau IV.

Si des signes du patient laissent croire à une anesthésie insuffisante, il y a certains points à considérer. Une réaction intense commande une reprise rapide de l'anesthésie avec des médicaments à induction rapide, comme le propofol, le thiopental, le rémifentanyl ou l'alfentanil. Dans de tels cas, l'auteur préfère donner une dose d'un hypnotique et d'un opioïde. Si

TABLEAU IV Schémas de perfusion manuelle pour les hypnotiques

Médicament	Maintien de l'hypnose		Maintien de la sédation	
	Dose de charge $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	Perfusion $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Dose de charge $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	Perfusion $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
Kétamine	1500–2500	25–75	500–1000	10–20
Propofol	1000–2500	50–150	250–1000	10–50
Midazolam	50–150	0.25–1.5	25–100	0.25–1.0
Méthohexital	1500–2500	50–150	250–1000	10–50

la réaction est moins intense, il est préférable d'accroître d'abord le composant hypnotique (c'est-à-dire un anesthésique volatil ou du propofol), puisque l'augmentation de ces médicaments a moins d'effet sur le prolongement du temps de réveil que l'accroissement de l'opioïde, et qu'elle réduit le risque d'un retour possible à la conscience. Souvent, quand des augmentations répétées du rythme cardiaque et de la pression artérielle se manifestent lors de la stimulation chirurgicale, l'auteur envisagera également l'administration d'un petit bolus d'opioïde pour vérifier si le patient en a reçu une concentration suffisante. Si l'opioïde bloque les réactions, on procède alors à une légère augmentation ($\pm 20\%$) du débit de perfusion. Lors de l'utilisation du BIS, l'hypnotique est titré pour un BIS de ± 60 pendant l'intervention et de 70 à la fin. On augmente l'opioïde si les réactions autonomes surviennent en présence d'un BIS < 60 . Un corollaire important à cet énoncé veut que, si la pression artérielle demeure élevée, avec un BIS < 60 après une à trois doses d'opioïde, on doit plutôt administrer un antihypertenseur que persister à augmenter soit l'opioïde, soit l'hypnotique.

Le rémifentanyl possède un demi-temps contextuel extrêmement court de trois à cinq minutes seulement et un temps de décroissance contextuelle à 80% de 10 à 15 minutes, peu importe la durée de la perfusion. Ce réveil est plus rapide que celui que l'on obtient avec la plupart des anesthésiques volatils. Lorsqu'on combine le rémifentanyl à un anesthésique hypnotique ou volatil, une technique basée sur une forte dose d'opioïde et une réduction de la quantité d'anesthésique volatil procurera le réveil le plus rapide. Cette relation demeure vraie quelle que soit la durée de l'anesthésique. Ainsi, il peut être préférable d'administrer du rémifentanyl à de grandes concentrations de 3 à 6 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (0.15 à 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) avec juste assez d'hypnotique pour assurer l'inconscience du patient. Si le patient réagit, le réveil se prolonge moins longtemps en accroissant le rémifentanyl que l'anesthésique hypnotique ou volatil. Cependant, on doit rappeler qu'il est préférable d'augmenter l'opioïde si on souhaite un temps de réveil le plus court possible; néanmoins l'objectif premier de l'anesthésie est de s'assurer que le patient ne soit pas conscient, et on y parviendra seulement avec le propofol ou l'anesthésique volatil.

Dans les cas de chirurgie où le réveil immédiat n'est pas nécessaire (comme la chirurgie cardiaque où la respiration assistée postopératoire est prévue) et où la stimulation chirurgicale est intense, il est préférable d'administrer l'opioïde jusqu'à son effet maximal, abolissant ainsi toute réaction de stress à la chirurgie. Donc, dans les cas d'anesthésie cardiaque et d'inter-

ventions similaires, pour limiter la réaction au stress et néanmoins assurer un réveil rapide (ce qui veut dire pouvoir extuber dans les 6 heures suivant la chirurgie), la solution idéale est la combinaison de propofol ou d'un anesthésique volatil et d'un opioïde plutôt qu'une technique à dose élevée d'opioïde pur. Dans le cas présent, l'opioïde doit être administré à une dose qui entraînera juste son effet maximal (de 4 à 6 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ de fentanyl, Tableau III).

Bien que l'on puisse fournir un guide des dosages appropriés d'anesthésiques intraveineux, l'effet combiné d'une sensibilité variable d'un patient à l'autre, des différentes concentrations requises selon les stimuli et de l'interaction irrégulière entre divers anesthésiques intraveineux oblige le médecin à observer étroitement et sans arrêt son patient et à titrer les anesthésiques intraveineux pour produire l'effet dynamique recherché pour chaque individu.

Les anesthésiques intraveineux sont une composante importante d'une anesthésie sûre et efficace pour nos patients. Avec la connaissance des aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments intraveineux, l'anesthésiste peut faire un usage plus rationnel de ces agents et en obtenir les meilleurs effets lors de l'anesthésie.

Références

(Voir page R126)