

Correspondence

Perfusion de methohexital à double compartiment : aspects pratiques

To the Editor:

L'obtention rapide et le maintien d'une concentration plasmatique (C_p) stable au cours d'une anesthésie intraveineuse par perfusion continue répondent à des principes pharmacologiques simples:¹⁻³ une dose de charge et une perfusion à débit exponentiellement décroissant. Nous nous proposons d'en décrire une application pratique pour une perfusion de methohexital (M), dont la vitesse reste constante mais la concentration décroît exponentiellement grâce à deux compartiments fonctionnant en série (Figure 1).

Une solution de M à concentration faible ($0,08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) est préparée dans une seringue auto-pulsée (Cd). Une concentration plus forte du produit ($0,20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) est placée dans le flacon de M d'une contenance de 50 ml (Ci). La solution la plus diluée se déverse par une aiguille courte et fine (aiguille Terumo 25 mm \times 23 G) dans le flacon dont le volume reste constant (parois rigides, absence d'air dans le flacon); l'aiguille fine crée suffisamment de turbulences pour homogénéiser le mélange, qui est repris par une aiguille plus longue et plus grosse en direction du patient (aiguille Terumo 40 mm \times 21 G).

Sur un plan pratique, ce système de perfusion de M demande 30 minutes de préparation :

- à l'aide de deux flacons de M dosés à 500 mg et d'une contenance de 50 ml, un flacon A est d'abord dilué à $10 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.
- on en soustrait la quantité nécessaire à ajouter au flacon B pour atteindre dans 50 ml la concentration de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ soit $0,20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$; le remplissage de ce flacon est effectué à pression ambiante.
- ce qui reste du flacon A sert ensuite à préparer la dose de charge ($D = 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) et le compartiment Cd. La vitesse de perfusion reste identique durant tout l'acte opératoire ($0,8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$).

La dose de charge et les concentrations respectives des 2 compartiments sont calculées afin d'obtenir une C_p stable à $8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$:

$$D = V\alpha \times C_{pss}$$

$$R(t) = D \times \{k_{10} + (k_{12} \times e^{-k_{21}t})\}$$

$$= Q \times \{C_d + (C_i - C_d) \times e^{-Q t/v}\} \quad (\text{Eq. 1})$$

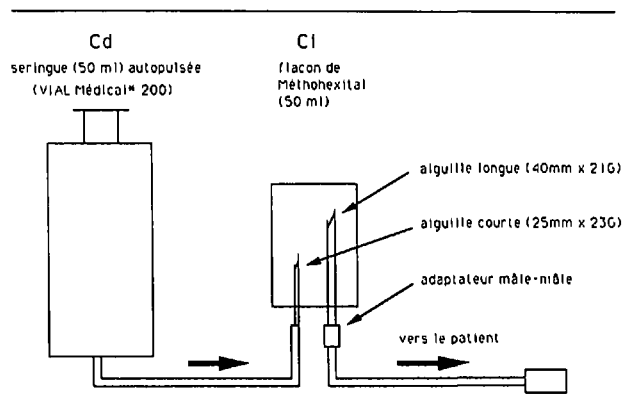


FIGURE 1 Schéma du montage adopté pour l'administration de méthohexital à concentration exponentiellement décroissante. (Cd : compartiment dilué; Ci : compartiment concentré).

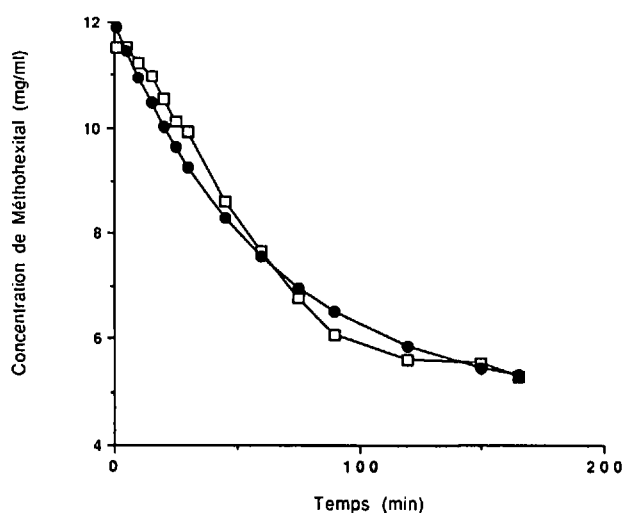


FIGURE 2 Concentrations de méthohexital mesurées à l'extrémité de la perfusion (carrés blancs) et calculées d'après la durée de la perfusion (ronds noirs).

avec

D : dose de charge ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)

R(t) : débit moyen d'administration au temps t ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

V α : volume initial de distribution ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)

C $_{pss}$: concentration plasmatique à l'état stable ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)

k $_{10}$, k $_{12}$, k $_{21}$: microconstantes de transfert (min^{-1})

Q : débit de la perfusion ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)

Cd : concentration du produit dans le compartiment dilué ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)

C_i : concentration du produit dans le compartiment concentré ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)

v : volume du compartiment concentré (ml).

Des dosages de M ont été effectués au niveau de l'extrémité de la perfusion par spectrophotométrie U-V pour valider le modèle théorique décrit par l'équation 1 (Figure 2). L'erreur relative moyenne (C calculée - C mesurée) a été de $0,01 \pm 0,04$.

Ainsi, ce procédé d'administration offre l'avantage d'être fiable, de réalisation rapide, et peut créer une alternative à l'emploi du propofol en perfusion continue.

Jean-François Payen MD

Philippe Combes MD

Département d'Anesthésie-Réanimation (Pr P. Stieglitz)

Françoise Serre-Debeauvais PHARM D

Laboratoire de Pharmacologie (Pr M. Gavend)

Hôpital Michallon, CHU, BP 217X, 38043 Grenoble

Cedex, France.

REFERENCES

- 1 Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multi-compartment accumulation. *Eur J Pharmacol* 1968; 4: 317-24.
- 2 Riddell JG, McAllister CB, Wilkinson GR et al. A new method for constant plasma drug concentrations: application to lidocaine. *Ann Int Med* 1984; 100: 25-8.
- 3 McMurray TJ, Robinson FP, Dundee JW et al. A method for producing constant plasma concentrations of drugs. Application to methohexitone. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1085-90.

Vertigo after epidural morphine

To the Editor:

The report by Goundrey J.¹ nicely documents the appearance of disabling vertigo following epidural morphine. However, the author is misinformed about the lack of previous reports of incapacitating vertigo associated with epidural morphine. We recently reported a case² sharing many similarities with relation to sex, pregnancy, type of surgical procedure, drugs administered and clinical features (nausea and vomiting, pruritus and rotatory vertigo in particular). The associated unilateral loss of hearing and tinnitus lead us to the diagnosis of Meniere-like syndrome. In the case reported by Goundrey no mention was made of the latter symptoms. It would be interesting to know if evidence of a Meniere-like syndrome was also present as, in our experience, the symptoms were rapidly improved by continuous low-dose

administration of naloxone. In these two cases, since no other aetiological factors were found, vestibular dysfunction, although rare, may be added to the side-effects associated with epidural morphine. Moreover, vestibular dysfunction seems to be rapidly reversed by low-dose naloxone administration without affecting the quality of analgesia.

A. Borgeat MD

Département d'anesthésiologie

Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

Switzerland

REFERENCES

- 1 Goundrey J. Vertigo after epidural morphine. *Can J Anaesth* 1990; 37: 804-5.
- 2 Linder S, Borgeat A, Biollaz J. Meniere-like syndrome following extradural morphine analgesia. *Anesthesiology* 1989; 71: 782-3.

REPLY

Linder, Borgeat and Biollaz are certainly correct that I missed their case report in *Anesthesiology*.¹ I believe the fact that my literature search also failed to reveal their report is due to the difference in presentation of our respective patients. While their patient demonstrated the classic triad of symptoms associated in Meniere's syndrome (deafness, tinnitus and vertigo), mine complained of vertigo alone.

It is interesting to speculate whether this is mere pedantry or that it represents a true difference in pathophysiology, assuming that both complications were indeed due to the injection of morphine into the epidural space. The aetiology of Meniere's Syndrome is by definition a labyrinthine disturbance, whereas vertigo may be due to labyrinthine problems or to central (cerebellar or brainstem) dysfunction. I have recently confirmed with my patient that vertigo was her only symptom.

I note with interest one similarity between our patients that Linder, Borgeat and Biollaz have not touched upon. Their patient experienced complications only with her second dose of epidural morphine, injected on the morning after surgery. My patient, although reacting to the only dose given, had also received epidural morphine without incident during her first Caesarean section some two years previously. Could this be an immunologically mediated response in a "sensitized" subject? Is the 10% incidence of "dizziness" noted for the first time by Fuller, McMorland, Douglas, Palmer and Constantine² reflective of the increasing number of women presenting for repeat Caesarean sections who have previously been exposed to epidural morphine?

Whatever the underlying mechanism or mechanisms, it seems clear that at least one new side-effect of epidural morphine has been revealed.

S.J. Goundrey MD FRCPC

Department of Anaesthesia

Peace Arch District Hospital

B.C.