Intravenous anaesthesia: new drugs, new concepts, and clinical applications

Donald R. Miller MD, FRCPC

During the course of the past decade, three distinct developments have resulted in the widespread clinical application of intravenous anaesthesia: (a) the world-wide introduction of propofol and alfentanil in the late 1980s; (b) enhanced understanding of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of *iv* anaesthetic drugs (e.g., context-sensitive half-times); (c) commercial availability of programmable syringe infusion pumps for intravenous infusion techniques

While many of the advantages and some of the limitations of *iv* anaesthesia are now well-apparent, further refinement and establishment of techniques employing predominantly *iv* anaesthetic drugs are focusing upon several important areas. These include continued development of new, short-acting drugs which have minimal side-effects and increasingly predictable durations of action; quantitation of drug interactions; research in the area of drug delivery systems; and pharmacoeconomic evaluation of *iv* anaesthetic techniques. While the last two issues constitute entities unto themselves, this Refresher Course Lecture will focus primarily on new *iv* drugs, new methods to predict recovery from *iv* anaesthesia, drug interactions, and practical applications of these principles.

Objectives

- (i) To review how the characteristics of an "ideal" *iv* anaesthetic drug apply to the new opioid analgesic, remifentanil.
- (ii) To predict the potential clinical applications of an ultra-short acting opioid analgesic.
- (iii) To compare and contrast three predictors of recovery from *iv* anaesthetics: relevant effect-site decrement time, context-sensitive half-time, and mean effect time.
- (iv) To review basic principles of drug interaction, and to apply these to benzodiazepine/propofol, and propofol/opioid combinations.
- (v) To establish optimal infusion regimens for *iv* anaesthetic drugs.
- (vi) To review practical applications and techniques for obtaining maximum benefit from *iv* infusion anaesthesia.

New drugs

Propofol has been available in Canada for more than five years, and while many of its desirable attributes and limitations are now well-defined,¹ studies related to pharmacological interactions, and cost-effectiveness of this drug are ongoing. However, propofol, which has provided a major advance in clinical anaesthesia, can no longer be considered "new," and the search continues for even better sedative-hypnotics and opioid analgesics. The characteristics desirable of an "ideal" *iv* anaesthetic drug are listed in Table I. While many of these characteristics may appear obvious, they highlight the necessary attributes for drug development in the cost-conscious 1990s. For new drugs to be incorporated into clinical practice, they must have unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, a high therapeutic index and favourable side effect profile, while at the same time providing either a comparable, or improved cost-benefit compared with existing drugs of the same class.^{2,3}

In the area of sedative-hypnotics, etanolone is being evaluated in Europe, although it appears that this drug lacks sufficient attributes to make it a replacement for propofol. Amongst the benzodiazepines, early development trials are now underway with new short-acting compounds, which appear to have many of the amnesic, anxiolytic and hypnotic advantages of midazolam, but substantially shorter recovery times. Of new opioids which are being investigated, it is the esterase-metabolised opioid analgesics (EMOAs) which appear to offer certain potential advantages over the established fentanyl/sufentanil/alfentanil family of narcotics. At the present time, particular attention is being focused upon remifentanil, due to the drug's predictability and extremely rapid recovery profile.

Remifentanil

Remifentanil is an opioid analgesic, pure " μ " agonist,

From the Department of Anaesthesia, Ottawa General Hospital and University of Ottawa, Ottawa General Hospital, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario, K1H 8L6.

TABLE I IV anaesthetics: desirable characteristics

1	<i>Physico-chemical properties</i>
	Water soluble
	Stable in solution at room temperature for long periods
2	<i>Pharmacokinetic/dynamic properties</i>
	Rapid onset of action
	High clearance rate
	Short duration of clinical effect
	Predictable duration of action
3	<i>Efficacy/safety</i>
	Potent (high affinity for receptors at the effect site)
	Inactive metabolites
	High therapeutic index (wide margin of safety)
	Minimal side effects
4	<i>Pharmacoeconomic</i>
	Competitive cost compared with other drugs of a given class
	Demonstrated cost-benefit

with a potency similar to that of fentanyl. As is the case for fentanyl, sufentanil, and alfentanil, remifentanil exerts relatively little binding at either the "κ", "σ" or "δ" receptor subtypes. Accordingly, the desirable clinical effects of this compound, including analgesia, sedation, MAC reduction, synergy with *iv* hypnotics, and haemodynamic stability, should be highly predictable. Of equal importance, the drug's side effects, including, nausea, muscle rigidity, pruritis, and respiratory depression, should be similar to the side effect profile of the other synthetic opioid "μ" agonists.

The interest in remifentanil is related to one important property – its extremely short and relatively predictable duration of clinical action resulting from its distinct metabolic handling. In the circulation, remifentanil is rapidly hydrolysed by plasma and tissue esterases ($t_{1/2\beta}$ = 12–25 min), producing several inactive metabolites.⁴ Of equal importance from a kinetic perspective, the drug has a small volume of distribution. It is the combination of these two properties which characterizes remifentanil as a truly ultra-short acting opioid analgesic, and offers the potential for re-exploring the manner in which opioid actions are titrated to clinical effect in the perioperative setting.

With regard to its onset of action, remifentanil achieves peak effect within the effect site (central nervous system – biophase), approximately 1–2 min following bolus injection. The drug's extremely rapid onset is similar to that of alfentanil, and is three to four times more rapid compared with either fentanyl or sufentanil, both of which require 5–6 min until maximal response is attained. However, an important pharmacodynamic distinction between remifentanil and alfentanil is that remifentanil effects are much more transient. Six minutes after bolus injections, remifentanil concentration decrease by approximately 80%, whereas alfentanil

plasma levels decrease by only 60% from peak concentration during the same brief time period.

Clinical predictors of recovery from iv anaesthetics

In order to appreciate best the recovery characteristics of remifentanil, an understanding of the relative importance of the distribution and elimination processes on drug disposition within the body is essential. In general, the disposition of *iv* anaesthetic drugs, which equilibrate with body tissues at varying rates, can be described by the process of *compartment modelling*. In this process, the concentration of drug within the central compartment (essentially, the plasma) depends on the amount of drug delivered to that compartment, its volume, and rate of removal from that compartment into other body tissues (usually representing the fast and slow compartments). Because distribution processes have such an important influence on central compartment drug concentration, (and hence, clinical response), it is now well appreciated that a drug's elimination half-life is a relatively poor predictor of recovery times, following either repeated bolus administration or continuous infusion techniques.

Several clinical predictors have recently been proposed to *quantitate* the relative importance of elimination and distribution processes on recovery times. These predictors include:

- 1 relevant effect-site decrement time,⁵
- 2 context-sensitive half time,^{6,7}
- 3 mean effect time.⁸

The definitions, advantages and disadvantages of each of these predictors of recovery from *iv* anaesthetic drugs have been reviewed,⁹ and are summarized in Table II. While the distinguishing features of each model can readily explain their different sensitivities in predicting recovery from a given drug, all are sensitive to the duration of drug administration, and the important influence of distribution and elimination processes on drug concentration within the central compartment at any given time (*t*).

To apply one of these predictors of recovery to a specific class of drugs, the context-sensitive half-times of the opioid analgesics for infusions lasting one minute, one, three and eight hours, and at steady state, are outlined in Table III. When comparing these data, it must be appreciated that the simulations assume that a pseudo-steady state concentration has been maintained at the effect site, a situation which probably occurs infrequently in clinical practice. Several aspects of Table III are noteworthy. For infusions of less than eight hours duration, the decrease in effect site concentration of sufentanil is more rapid than that of alfentanil, despite the two-fold difference in elimination half-lives

TABLE II Clinical predictors of recovery from intravenous anaesthetics

<i>Predictor</i>		
<i>Relevant effect-site decrement time</i>	<i>Context sensitive half-time</i>	<i>Mean effect time</i>
<i>Investigators</i>		
Shafer, Varvel ⁵ (1991)	Hughes, Glass, Jacobs ⁶ (1992)	Bailey ⁸ (1995)
<i>Definition</i>		
Time for effect-site concentration to decrease from anaesthetic to recovery concentration, as a function of infusion duration	Time required for a 50% decrease in plasma concentration, as a function of infusion duration ('the context')	Area under curve expressing probability of drug effect as a function of time after the agent is discontinued
<i>Sensitive to duration of administration</i>		
Yes	Yes	Yes
<i>Modelling assumptions</i>		
Yes	Yes	Yes
<i>Clinically validated</i>		
No	Yes	No
<i>Advantages</i>		
Estimates (drug) in the brain – most clinically relevant kinetic model	Very useful in comparing kinetics of two drugs	Incorporates both kinetics and dynamics in predicting duration of drug effect
<i>Disadvantages</i>		
More dependent on modelling assumptions	50% decrement may be larger than is clinically relevant at the end of surgery; also, iv anaesthetics exert effects in the brain, not in the plasma	Imprecision in quantitating drug effect (binary, response/no-response variables)

TABLE III Context-sensitive half-times (min) of the opioid analgesics

	<i>Infusion duration (context)</i>				
	<i>1 min</i>	<i>1 hr</i>	<i>3 hr</i>	<i>8 hr</i>	<i>Steady state</i>
Remifentanyl ($t_{1/2\beta} = 0.2-0.3$ hr)	1	3	3	4	5
Alfentanil ($t_{1/2\beta} = 1-2$ hr)	3	30	50	65	65
Sufentanil ($t_{1/2\beta} = 3-4$ hr)	5	25	25	50	100
Fentanyl ($t_{1/2\beta} = 3-4$ hr)	5	30	100	280	310

Adapted from Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Anesthesiology 1992; 76: 334-41.

of these drugs (3-4 hr for sufentanil vs 1-2 hr for alfentanil). The explanation lies in the very large "slow" distribution compartment for sufentanil, which acts as a reservoir and continues to fill even after the infusion is discontinued, contributing to the decrease in plasma (and effect site) concentrations.¹⁰ Infusion of fentanyl is associated with considerably longer times to recovery than either sufentanil or alfentanil, except when very low serum concentrations are maintained during the course of drug administration. Although remifentanyl is described by a three-compartment pharmacokinetic model, implying some potential for cumulation, the

rapid metabolism and small volume of distribution of this drug suggest that the effect-site concentration of remifentanyl will decrease by 80% within 10 min of stopping a continuous infusion, regardless of its duration.

Remifentanyl: clinical applications

Remifentanyl's extremely rapid onset, high degree of predictability, and limited potential for cumulation and rapid recovery, offer unique potential advantages for use of this drug in the perioperative setting. However, these very same characteristics may be associated with

TABLE IV Remifentanyl: potential advantages and disadvantages

Potential advantages

- 1 Analgesic effect can be rapidly titrated due to
 - rapid onset of effect
 - extremely rapid recovery
- 2 Remifentanyl effect closely parallels changes in infusion rate.
- 3 High opioid concentrations can be used intraoperatively (e.g., for TIVA) with minimal risk of postoperative respiratory depression.

Potential disadvantages

- 1 Need for infusion pumps.
- 2 Rapid onset may result in an increased incidence of rigidity.
- 3 Pain or light anaesthesia will ensue very rapidly if the infusion is interrupted for any reason during the course of surgery.
- 4 Pain may be experienced upon arrival in the Post Anaesthesia Care Unit (requires a smooth transition to other analgesics at the end of surgery, either opioid or non-opioid).

several disadvantages (Table IV). The role of remifentanyl, and the way we practice intravenous anaesthesia, is currently being evaluated in several Phase III clinical trials. As with any new drug, the ultimate fate of remifentanyl in clinical practice awaits the outcome of these studies, as well as an appropriate pharmacoeconomic evaluation.

Quantifying interactions of *iv* anaesthetic drugs

Newly-proposed predictors of clinical recovery have resulted in a quantal leap in our understanding of *iv* anaesthetic drugs. However, as optimal conditions for general anaesthesia usually require a combination of at least two drugs, it is important to appreciate the effects of varying *relative* drug concentrations on intraoperative conditions (haemodynamic stability, attenuation of autonomic reflexes, amnesia), and recovery profiles. In this regard, several important *iv* drug interactions have recently been quantitated.

Benzodiazepine-propofol interactions

Drug interactions may be either antagonistic, additive, or synergistic in nature, the latter implying that the combined drug effect is greater than the sum of its individual components. While it is generally difficult, if not impossible, to quantify the degree of interaction between two drugs in the clinical setting due to *dynamic variability* (which may account for differences in clinical response as large as 300% from one patient to another), an analytical technique called isobolographic analysis was developed to evaluate the degree of synergy which exists between various drugs. As a result, combinations of benzodiazepines, barbituates, and propofol have been evaluated, from which the concept of anaesthetic “*co-induction*” has evolved. Several studies have shown

that midazolam, in doses from 30–60 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ *iv*, decreases induction requirements of propofol by approximately 30–50%.^{11,12} Importantly, when midazolam (1.5–3.0 mg *iv*·70 kg⁻¹) is administered prior to induction of anaesthesia, recovery times are not prolonged, even in brief outpatient procedures.¹² While cost-savings and efficiency in drug utilization during induction are apparent, other potential advantages of this type of drug interaction include smoother maintenance of anaesthesia with reduced overall drug requirements, and possibly a lower potential for intraoperative awareness with recall, due to the specific amnesic properties of the benzodiazepine.¹³ From a practical viewpoint, it is important to emphasize that co-induction is most effective when midazolam is given at least three to four minutes before the induction sequence, as the drug requires at least this amount of time to reach peak effect within the central nervous system biophase.

Propofol/opioid interactions

With regard to opioid/sedative-hypnotic drug interactions, a fundamental technique for evaluating depth of anaesthesia was provided in the seminal work of Ausems *et al.* in 1983.¹⁴ In studying a continuous infusion of alfentanil in combination with nitrous oxide, response/no-response curves to various stimuli were generated, from which the plasma concentrations of alfentanil necessary to attenuate haemodynamic responses to various intraoperative noxious stimuli were determined. These findings are analogous to the concept of MAC for the inhalational anaesthetic agents, and similar investigations are being conducted with other *iv* anaesthetics. One of the next major advances was the development of computer-driven infusion pumps, incorporating population-pharmacokinetic data in order to achieve rapidly and maintain stable drug plasma concentrations, as developed by Schwilden *et al.*¹⁵ This technique has now emerged as the state-of-the-art approach in quantitating concentration-response relations.

The next logical development was to combine these two techniques, and in the mid-1990s, an important study evaluating the pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil was conducted. Vuyk *et al.* used computer-controlled infusions of propofol and alfentanil to determine propofol-alfentanil interactions for suppression of haemodynamic responses to perioperative stimuli during lower abdominal surgery.¹⁶ It was found that by increasing the plasma concentration of alfentanil from 50 to 150 ng·ml⁻¹, the effective concentration (EC₅₀) of propofol for regaining of consciousness was markedly decreased, in a non-linear manner, from 3.8 to 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. The non-linearity in their interaction model implies that the decrease of alfentanil requirements is

TABLE V Optimizing propofol-alfentanil interactions vs recovery times

	Infusion duration (min)					
	0-1	1-10	10-30	30-60	60-120	120-160
Propofol						
Loading dose (mg · kg ⁻¹)	1.0	—	—	—	—	—
Infusion rate (µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	0	180	140	100	100	100
Concentration (µg · kg ⁻¹)	1.5	2.5	—	3.0-3.5	—	3-3.5
Alfentanil						
Loading dose (µg · kg ⁻¹)	30	—	—	—	—	—
Infusion rate (µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	0	0	0.35	0.35	0.28	0.24
Concentration (ng · ml ⁻¹)	345	175	—	85-100	—	85-100

Initial bolus doses and infusion rates of propofol and alfentanil required to maintain a 50% probability of response to intra-abdominal surgery, while achieving the most rapid emergence from anaesthesia designed to last three hours. Adapted from: Stanski D, Shafer S. *Anesthesiology* 1995; 83: 1-5.

not proportional to incremental increases in propofol concentration, due to the synergistic interaction of propofol and alfentanil.

Through the use of computer simulation models, Stanski and Shafer elegantly demonstrated how this type of information can be used clinically.¹⁷ For example, for an anaesthetic of approximately 180 min duration, the most rapid emergence will occur if the propofol and alfentanil concentrations are maintained at 3.5 µg · ml⁻¹, and 85 µg · ml⁻¹, respectively. The loading doses and infusion rates of each of these drugs necessary to maintain these specific target concentrations are outlined in Table V. While this provides only one specific example of measuring drug interaction, this type of modelling procedure can be readily applied to other combinations of *iv* anaesthetic drugs as well.

In practice, of course, most clinicians employ manual infusion schemes rather than computer-assisted delivery systems. To help us in the clinical setting, computer modelling procedures can easily be extended to provide a continuum of data for the design of bolus and infusion regimens of different drugs for varying durations of administration, which will consistently achieve the most rapid recovery. Furthermore, these concentration-response data will be invaluable when computer-assisted continuous infusion (CACI) devices become commercially available, as is predicted to happen during the course of the next several years. In reality, the value of pharmacokinetically-driven infusion devices lies in their ability to achieve and maintain a given depth of anaesthesia with intravenous medications more rapidly and easily than can be achieved using a manual infusion scheme. This is analogous to the simplicity of turning up or down the vaporizer dial with the inhalational anaesthetic drugs, according to the desired end-tidal gas concentration.

TABLE VI Dosage ranges for infusion anaesthesia

Drug	Loading dose (µg · kg ⁻¹)	Maintenance infusion Rate (µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)
Opioid analgesics		
Remifentanyl*		
— BAL	0.5-1.0	0.5→0.25
— TIVA	0.5-1.0	0.5→0.25
Alfentanil		
— BAL	15-30	1.5→0.25
— TIVA	30-40	2.0→0.5
Sufentanil†		
— BAL	0.1-0.3	0.3→0.1†
— TIVA	0.3-0.5	0.5→0.3†
Sedative/hypnotics		
Propofol		
— MAC	250-500	50→10
— BAL	1000-2000	150→50
— TIVA	1000-2000	200→120
Midazolam		
— MAC	25-100	0.75→0.25
— TIVA	50-150	1.5→0.5
Ketamine		
— MAC	500-1000	20→10
— BAL	1500-2500	75→25

Dose ranges for the opioid analgesics and sedative-hypnotics which are most suitable for administration by continuous infusion. MAC = dose ranges for monitored anaesthesia care (MAC) sedation, BAL = dose ranges for balanced anaesthesia; TIVA = dosage ranges for total intravenous anaesthesia.

*Predicted requirements from initial clinical trials, requires further validation.

†µg · kg⁻¹ · hr⁻¹ (for sufentanil only).

Practical aspects of intravenous infusion techniques

Current recommendations for manual infusion schemes of *iv* anaesthetic drugs are listed in Table VI. The most

TABLE VII Practical aspects of *iv* infusion anaesthesia

- 1 Before starting an infusion, ensure that drug catheters are connected to the *iv* tubing, that air has been purged, that syringes are loaded, that pump settings are correct, and that alarms are inactive.
- 2 Prepare syringes with slightly less than the anticipated amount of drug required for the entire procedure, so that additional drug can be added, rather than discarded, towards the end of the operation, to minimize drug wastage. Never re-use syringes from one patient to another, especially with propofol, as this contravenes infection control guidelines!
- 3 Infuse drugs through a T-piece connected to the *iv* catheter to minimize dead space.
- 4 Check repeatedly for adequate flow of carrier fluid, as TIVA can become "NIVA" (no intravenous anaesthesia), with the patient awake in minutes following interruption of drug flow, for any reason.
- 5 During co-induction, administer midazolam at least 3–4 min before the primary induction drug, in order to provide an appropriate onset time.
- 6 Hypotension during induction can be minimized by giving loading doses of opioid and propofol *slowly*.
- 7 Begin with high initial rates of infusion, then decrease rates slowly as the case proceeds, to avoid overdose. If propofol is being infused for TIVA, do not decrease the rate below $120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ until near the end of surgery.
- 8 Signs of light anaesthesia can be treated using supplemental boluses of propofol, midazolam and/or opioid analgesic, with or without increasing the rate of infusion. It should be remembered that rapid emergence is facilitated when relatively high opioid concentrations are achieved at the beginning of the procedure, then gradually allowed to decline during maintenance of anaesthesia.
- 9 Movement is a good sign of light anaesthesia, so avoid complete paralysis. The easiest way to do this for a long procedure, while maintaining adequate surgical relaxation, is to infuse the neuromuscular blocking drug.
- 10 A reasonable time sequence for terminating a properly titrated infusions is – opioid: 15–20 min prior to the end of surgery (except remifentanyl); propofol: 5–10 min prior to the end of surgery; muscle relaxant: 10–15 min prior to the end of surgery (except mivacurium). Once the propofol is discontinued, be prepared to give small boluses of this drug (10–30 mg *iv* prn) if the patient becomes "light".
- 11 When supplementing *iv* infusion anaesthesia with longer-acting inhalational agents (isoflurane or enflurane), ensure that the anaesthetic gases are discontinued well before the end of surgery (by at least 20 min), in order to achieve prompt emergence.
- 12 Reduce infusion rates by 25–50% for elderly patients, or those who been heavily premedicated.

Adapted from: Miller DR. Can J Anaesth 1994; 41: 639–52.

effective manner to achieve therapeutic drug concentration rapidly is to administer a loading dose, followed by a continuous infusion, adjusted to both individual patient requirements and the varying levels of stimulation throughout surgery. Except for drugs with the most evanescent of effects (propofol, remifentanyl), infusion rates should generally be decreased over time to prevent drug accumulation. It is also important to recognize that

a continuous infusion does not preclude the use of bolus doses. Boluses may be administered throughout the anaesthetic, with or without altering the rate of infusion, in order to augment drug concentration in response to actual or anticipated increases in the level of surgical stimulation. Drug bolusing will have the least impact on recovery times when using drugs which have a brief duration of action. Practical aspects of *iv* infusion techniques are outlined in Table VII.¹⁸

Finally, it is recommended that infusion techniques be conducted using dedicated infusion pumps, in order to ensure the accuracy of infusion rates, to provide safety features, and avoid cumbersome calculations in the operating room. A number of second and third-generation devices are currently available in Canada. As has already been discussed, computer-assisted delivery devices will soon be commercially available, and may further simplify and improve the administration of *iv* anaesthetics by continuous infusion.

Conclusions

The availability of short-acting, potent *iv* anaesthetic drugs, and improvements in drug delivery systems specifically designed for intraoperative use, are rapidly changing the practice of anaesthesia. In concert with our improved understanding of kinetic/dynamic relationships and drug interactions, anaesthetists are being provided with the tools necessary to rapidly and precisely control independent components of the anaesthetic state (amnesia, analgesia, and muscle relaxation) in a manner never before possible. Further research, more clinical experience, and cost-benefit analyses will help forge the template to determine the ultimate role of these new drugs and techniques in the clinical practice of anaesthesia.

References

- 1 Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005–43.
- 2 Bevan DR. Anaesthesia pharmacoeconomics (Editorial). *Can J Anaesth* 1993; 40: 693–5.
- 3 Miller DR. Anaesthesia drug costs and utilization – time for a critical re-appraisal (Editorial). *Can J Anaesth* 1996; 43:1–5.
- 4 Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (G187084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031–40.
- 5 Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53–63.
- 6 Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive

- half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334–41.
- 7 *Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, et al.* Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 968–75.
 - 8 *Bailey JM.* Technique for quantifying the duration of intravenous anesthetic effect. *Anesthesiology* 1995; 83: 1095–1103.
 - 9 *Schnider TW, Shafer SL.* Evolving clinically useful predictors of recovery from intravenous anesthetics (Editorial). *Anesthesiology* 1995; 83: 902–5.
 - 10 *Shafer SL, Stanski DR.* Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics (Editorial). *Anesthesiology* 1992; 76: 327–30.
 - 11 *Short TG, Chui PT.* Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 1991; 67: 539–45.
 - 12 *Elwood T, Huchcroft S, MacAdams C.* Midazolam coinduction does not delay discharge after very brief propofol anaesthesia. *Can J Anaesth* 1995; 42: 114–8.
 - 13 *Blew P, Miller D, Martineau R, Hull K.* Midazolam decreases the incidence of awareness with recall during propofol/alfentanil total intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth* 1994; 41 :A3–A.
 - 14 *Ausems ME, Hug CC Jr, deLange S.* Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anaesthesia for general surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 982–6.
 - 15 *Schwilden H, Schuttler J, Stoeckel H.* Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; 38 (suppl): 51–2.
 - 16 *Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG.* The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83: 8–22.
 - 17 *Stanski DR, Shafer SL.* Quantifying anesthetic drug interaction. Implications for drug dosing (Editorial). *Anesthesiology* 1995; 83: 1–5.
 - 18 *Miller DR.* Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Can J Anaesth* 1994; 41: 639–52.

L'anesthésie intra-veineuse: nouveaux agents, nouveaux concepts

Donald R. Miller MD FRCPC

Au cours de la dernière décennie, trois développements remarquables sont venus élargir le champ d'action de l'anesthésie intraveineuse: a) l'introduction à l'échelle mondiale du propofol et de l'alfentanil à la fin des années 1989; b) la compréhension de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique des agents *iv* (par ex., la demi-vie pertinente au contexte); c) la commercialisation de pousse-seringue programmables adaptés aux techniques de perfusion *iv*.

Plusieurs des avantages et limites de l'anesthésie *iv* sont maintenant bien connus. Le perfectionnement et la mise au point de techniques utilisant principalement des agents anesthésiques intraveineux attirent maintenant notre attention vers plusieurs innovations. Parmi celles-ci, il faut mentionner le développement ininterrompu de nouveaux agents à courte durée d'action ayant un minimum d'effets secondaires et des durées d'action de plus en plus prévisibles; l'identification des interactions entre les agents; la recherche et le développement de systèmes d'administration et l'évaluation pharmacologique des techniques anesthésiques *iv*. Bien que les deux derniers points constituent en eux-mêmes des entités complètes, cette conférence d'actualisation s'adressera surtout aux nouveaux agents, aux nouvelles méthodes de prédiction du réveil après une anesthésie *iv*, aux interactions et aux principales applications de ces principes.

Objectifs

- i) Comparer les caractéristiques de l'anesthésique idéal avec celles du nouvel analgésique morphinique rémifentanil.
- ii) Prédire l'application éventuelle en clinique d'un analgésique morphinique ultracourt.
- iii) Comparer trois prédicteurs de la récupération après un anesthésique *iv* : le temps de décroissance pertinent au site d'action, la demi-vie pertinente au contexte, et la durée moyenne de l'effet.
- iv) Réviser les principes de base de l'interaction médicamenteuse et les appliquer aux associations benzodiazépine-propofol et propofol-morphinique.

v) Etablir un schéma de perfusion idéal pour les anesthésiques *iv*.

vi) Réviser les applications pratiques et techniques afin d'obtenir le bénéfice maximal de la perfusion d'anesthésique *iv*.

Nouveaux agents

Au Canada, le propofol est disponible depuis plus de cinq ans, et bien que plusieurs de ses caractéristiques attrayantes et ses limitations soient bien définies,¹ des études sur l'interaction pharmacologique et le rapport coût/efficacité se poursuivent. Cependant, le propofol, dont l'introduction en clinique représente un progrès considérable, n'est plus considéré comme nouveau, et on est toujours à la recherche de meilleurs sédatifs/hypnotiques et de meilleurs analgésiques morphiniques. Les caractéristiques désirables de l'anesthésique *iv* « idéal » sont énumérées dans le Tableau I. Alors que plusieurs de ces caractéristiques peuvent paraître évidentes, elles soulignent les propriétés essentielles au développement de nouveaux produits au cours des années 1990 où les coûts retiennent plus l'attention. Pour introduire de nouveaux produits pharmaceutiques en clinique, il faut qu'ils aient des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques uniques, un indice thérapeutique élevé et un profil d'effets secondaires favorable tout en ayant un rapport coût/bénéfice comparable sinon supérieur à celui des autres produits de la même classe en usage.^{2,3}

Dans le domaine des sédatifs-hypnotiques, l'eltanolone est présentement sous évaluation en Europe, bien qu'il semble que l'eltanolone n'ait pas les qualités voulues pour remplacer le propofol. Parmi les benzodiazépines, des essais sont en cours sur au moins un produit à durée d'action ultracourte, qui semble avoir les bienfaits amnésiques, anxiolytiques et hypnotiques du midazolam, avec un temps de récupération des fonctions vitales beaucoup plus court. Parmi les nouveaux morphiniques à l'étude, ce sont les morphiniques à métabolisme estérasique (EMOA) qui semblent posséder certains avantages sur la famille bien établie du fentanyl/sufentanil/alfentanil. Présentement, l'attention se porte sur le rémifentanil parce que ses effets sont prévi-

TABLEAU I Anesthésiques intraveineux: caractéristiques désirables

1	<i>Propriétés physico-chimiques</i>
	Solubilité aqueuse
	Stabilité à la température de la pièce pour de longues périodes
2	<i>Propriété pharmacocinétiques/dynamiques</i>
	Début d'action rapide
	Taux de clairance élevé
	Effet clinique de courte durée
	Prévisibilité de la durée d'action
3	<i>Efficacité/sécurité</i>
	Puissance (affinité élevée pour les récepteurs au site d'action)
	Inactivité des métabolites
	Index thérapeutique élevé (grande marge de sécurité)
	Effets secondaires minimes
4	<i>Pharmacoeconomie</i>
	Coût compétitif avec les autres agents de la même classe
	Rapport coût/bénéfice prouvé

sibles et qu'il permet une récupération des fonctions vitales très rapide.

Le rémifentanyl

Le rémifentanyl est un analgésique morphinique agoniste « μ » pur, avec une puissance identique à celle du fentanyl. Comme le fentanyl, le sufentanyl et l'alfentanyl, le rémifentanyl se lie très peu aux sous-types de récepteurs « κ », « σ » ou « δ ». Pour cette raison, les effets cliniques désirables de ce produit, dont l'analgésie, la sédation, la réduction du MAC, la synergie avec les hypnotiques *iv*, et la stabilité hémodynamique devaient être très faciles à prévoir. D'importance égale, le profil des effets secondaires comme la nausée, la rigidité musculaire, le prurit et la dépression respiratoire devrait être semblable au profil des autres morphiniques synthétiques agonistes de type « μ ».

Le principal intérêt du rémifentanyl est généré par une propriété importante – sa durée d'action extrêmement courte et relativement prévisible résultant de sa disposition métabolique particulière. Dans la circulation, le rémifentanyl est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques et tissulaires ($t_{1/2\beta} = 12\text{--}25$ min) pour être transformé en plusieurs métabolites inactifs.⁴ En ce qui concerne sa cinétique, le rémifentanyl a un petit volume de distribution, ce qui est aussi important. C'est l'association de ces deux propriétés qui caractérise le rémifentanyl comme analgésique morphinique à durée d'action ultracourte. Ces propriétés ouvrent une nouvelle fenêtre sur la façon de titrer l'action des morphiniques pour utilisation clinique dans le contexte de la salle d'opération.

En ce qui concerne le début d'action, le rémifentanyl atteint son effet maximal au niveau de son site d'action

(le système nerveux central – biophase) environ 1 à 2 min après son injection en bolus. Son début extrêmement rapide est identique à celui de l'alfentanyl, ce qui est de trois à quatre fois plus rapide que le début d'action du fentanyl et du sufentanyl, dont la réponse maximale n'est atteinte qu'en 5–6 min. Cependant il existe une différence pharmacologique importante entre le rémifentanyl et l'alfentanyl; les effets du rémifentanyl sont beaucoup plus éphémères. Six minutes après une injection en bolus, la concentration de rémifentanyl a diminué d'environ 80%, alors que la concentration plasmatique du sufentanyl ne diminue qu'à 60% de la concentration maximale pendant la même période de temps.

Facteurs cliniques prédicteurs de la récupération après les anesthésiques intraveineux

Pour mieux apprécier les caractéristiques de la récupération des fonctions vitales après le rémifentanyl, il est essentiel de comprendre l'importance relative des processus de distribution et d'élimination sur la disposition des drogues dans l'organisme. En général, la disposition des anesthésiques *iv*, qui s'équilibrent avec les tissus de l'organisme à des vitesses variées, peut être décrite comme le processus du *modelage compartimental*. Dans ce processus, la concentration d'une drogue à l'intérieur du compartiment central (essentiellement, le plasma) dépend de la quantité de la drogue apportée à ce compartiment, son volume et la vitesse de retrait du compartiment vers d'autres tissus (représentant traditionnellement les compartiments « rapide » et « lent »). Comme la distribution a une influence très importante sur la concentration de la drogue dans un compartiment (et, par conséquent, la réponse clinique), on comprend mieux maintenant pourquoi la demi-vie d'élimination est un prédicteur relativement inefficace de la durée de récupération des fonctions vitales que ce soit à la suite d'une injection en bolus ou en perfusion continue.

Plusieurs prédicteurs cliniques ont été récemment proposés pour quantifier l'importance relative des processus d'élimination et de distribution sur la rapidité du réveil.

- 1 le temps de la décroissance au site d'action pertinent,⁵
- 2 le demi-temps pertinent au contexte,^{6,7}
- 3 la durée moyenne de l'effet.⁸

Les définitions, avantages et désavantages de chacun de ces prédicteurs du réveil après des anesthésiques *iv* ont été révisés,⁹ et sont énumérés au Tableau II. Alors que les caractéristiques distinctes de chaque modèle peuvent facilement, avec une agent donné, expliquer leur différence de sensibilité pour prédire le réveil, tous les modèles sont sensibles à la durée d'administration de l'agent et à l'influence considérable des processus d'élimination et de distribution sur la concentration à

TABLEAU II Prédicteurs cliniques du réveil de l'anesthésie intraveineuse

Prédicteur		
« Durée de la décroissance au site d'action pertinent »	« Demi-vie pertinente au contexte »	« Durée moyenne de l'effet »
<i>Chercheurs</i>		
Shafer, Varve ¹⁵ (1991)	Hughes, Glass, Jacobs ⁶ (1992)	Bailey ⁸ (1995)
<i>Définition</i>		
Le temps nécessaire pour que la concentration anesthésique au site d'action baisse à celle du réveil en rapport avec la durée de la perfusion	Le temps requis pour une baisse de 50% de la concentration plasmatique, en fonction de la durée de la perfusion ('le contexte')	La surface sous la courbe exprimant la probabilité de l'effet en fonction du moment de l'arrêt de l'administration de l'agent
<i>En rapport avec la durée d'administration</i>		
Oui	Oui	Oui
<i>Hypothèse de modelage</i>		
Non	Oui	Oui
<i>Validation clinique</i>		
Non	Oui	Non
<i>Avantages</i>		
Evalue la quantité au cerveau – le modèle cinétique le plus pertinent. Plus de dépendance sur l'hypothèse de modelage	Très utile pour comparer la cinétique de deux agents. La décroissance par palier de 50% peut être plus grande que la pertinence en clinique à la fin de la chirurgie. En outre, les anesthésiques iv exercent leurs effets au cerveau non dans le plasma	Incorpore à la fois la cinétique et la dynamique pour prédire la durée de l'effet. Imprécis pour quantifier l'effet d'un agent (variables binaires, réponse/absence de réponse)

TABLEAU III Demi-vie pertinente au contexte des analgésiques morphiniques

	Durée de la perfusion (« le contexte »)				
	1 min	1 h	3 h	8 h	État stable
Rémifentanyl ($t_{1/2}\beta = 0,2-0,3$ h)	1	3	3	4	5
Alfentanyl ($t_{1/2}\beta = 1-2$ h)	3	30	50	65	65
Sufentanyl ($t_{1/2}\beta = 3-4$ h)	5	25	25	50	100
Fentanyl ($t_{1/2}\beta = 3-4$ h)	5	30	100	280	310

Adapté de Hughes MA, Glass, PSA, Jacobs JR. Anesthesiology 1992; 76: 334-41.

l'intérieur du compartiment central à tout instant donné (t).

Pour appliquer un de ces prédicteurs à une classe spécifique d'agents, la « demi-vie pertinente au contexte » des perfusions de morphiniques d'une durée de une minute, une, trois et huit heures, en état de stabilité, sont esquissées au Tableau III. Quand on compare ces données, il faut reconnaître que la simulation assume que, pour la concentration, le supposé « état de stabilité » a été maintenu au site d'action, une situation qui se présente relativement peu fréquemment en clinique. Plusieurs aspects du Tableau III sont dignes de mention. Pour les perfusions qui durent moins de huit heures, la diminution de la concentration du sufentanyl au site

d'action est plus rapide que celle de l'alfentanyl, malgré le fait que la différence de demi-vie d'élimination entre ces agent soit double (3-4 h pour le sufentanyl vs 1-2 h pour l'alfentanyl). L'explication est que le compartiment « lent » est très grand pour le sufentanyl, qui agit comme un réservoir et continue de se remplir même après l'arrêt de la perfusion, contribuant ainsi à la baisse de la concentration dans le plasma (et au site d'action).¹⁰ La perfusion de fentanyl est associée à des durées de réveil considérablement plus longues que le sufentanyl ou l'alfentanyl, excepté si on maintient des concentrations plasmatiques très basses au cours de son administration. Bien que le rémifentanyl soit décrit comme un modèle pharmacocinétique à trois compartiments, ce qui

TABLEAU IV Rémifentanyl: avantages et désavantages

Avantages possibles

- 1 L'effet analgésique peut être titré rapidement à cause
 - Du début d'action rapide
 - Du réveil extrêmement rapide
- 2 L'effet du rémifentanyl suit de près les changements de la vitesse de perfusion
- 3 Des concentrations peropératoires élevées peuvent être administrées à peu près sans risque de dépression respiratoire

Désavantages possibles

- 1 Le besoin d'une pompe à perfusion
- 2 Le début d'action rapide peut augmenter l'incidence de rigidité
- 3 La douleur ou un allègement de l'anesthésie surviendra très rapidement après l'arrêt de la perfusion en cours de chirurgie
- 4 La douleur sera ressentie à l'admission à la salle de réveil (nécessité d'une transition en douceur avec d'autres analgésiques morphiniques ou non à la fin de la chirurgie).

implique un certain potentiel d'accumulation, son métabolisme rapide et son petit volume de distribution suggère que la concentration au site d'effet diminuera par 80% dans les 10 min qui suivent l'arrêt de la perfusion, indépendamment de sa durée.

Le rémifentanyl: applications cliniques

Le rémifentanyl parce qu'il procure un début d'action et un réveil très rapides, des effets prévisibles, des propriétés qui limitent son accumulation, offrirait donc des avantages uniques dans le contexte périopératoire. Cependant, ces mêmes caractéristiques peuvent aussi avoir des désavantages (Tableau IV). Le rôle du rémifentanyl, en accord avec notre façon de pratiquer l'anesthésie intraveineuse, est présentement l'objet de plusieurs études cliniques de phase III. Comme pour tout nouveau produit pharmaceutique, le sort ultime du rémifentanyl en clinique dépend du résultat de ces études, comme de son évaluation pharmacoeconomique.

La quantification des interactions entre les anesthésiques intraveineux

Les interactions pharmacologiques peuvent être antagonistes, additives, ou synergiques, ce dernier terme signifiant que l'effet combiné est plus grand que la somme des composantes individuelles. Il est en général difficile, sinon impossible, de quantifier le degré d'interaction entre deux agents dans un contexte clinique à cause de la variabilité dynamique (qui peut expliquer des différences de réponse clinique aussi importante que 300% d'un individu à un autre). Toutefois, une nouvelle technique, l'analyse isobolographique permet maintenant d'évaluer le degré de synergie qui existe entre différents produits. À partir de l'évaluation de combinaisons de

benzodiazépines, de barbituriques et de propofol, on a élaboré le concept de « co-induction » anesthésique. Plusieurs études ont montré que le midazolam à des doses se situant entre 30 et 60 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ *iv*, diminuait le besoin de propofol à l'induction d'environ 30 à 50%.^{11,12} Ce qui importe encore plus, c'est que si le midazolam (1,5–3,0 mg *iv* $\cdot 70 \cdot \text{kg}^{-1}$) est administré avant l'induction, la durée du réveil n'est pas prolongée, même après des interventions ambulatoires de courte durée.¹² Alors que l'économie réalisée et l'efficacité des agents utilisés de cette façon sont apparentes, on peut aussi trouver d'autres avantages à ce type d'interaction dont l'harmonie de l'entretien de l'anesthésie avec la diminution globale des besoins de médication, et la diminution possible de l'incidence de la reprise de conscience peropératoire avec rappel, ceci grâce aux propriétés amnésiques des benzodiazépines.¹³ Il faut souligner qu'en pratique, la co-induction est plus efficace quand le midazolam est administré au moins trois minutes avant l'induction parce que c'est le temps que prend la drogue pour atteindre son effet maximal à la biophase du système nerveux central.

Interactions propofol/morphinique

En ce qui concerne l'interaction morphinique/ sédatif-hypnotique, Ausems *et al.*, en 1983, ont proposé une technique fondamentale permettant d'évaluer la profondeur de l'anesthésie.¹⁴ En étudiant une perfusion continue d'alfentanil associée au protoxyde d'azote, ils ont créé une courbe de la relation réponse/absence de réponse à plusieurs stimuli à partir de laquelle les concentrations plasmatiques de l'alfentanil nécessaires pour atténuer les réponses hémodynamiques à différents stimuli peropératoires ont été déterminées. Ces données sont identiques au concept du MAC pour les agents d'inhalation et des études semblables sont en cours avec d'autres anesthésiques *iv*. Un autre progrès important a été réalisé lorsque Schwilden *et al.* ont développé des pompes à perfusion contrôlées par ordinateur, en incorporant les données démographiques et pharmacocinétiques pour atteindre rapidement des concentrations plasmatiques stables et les maintenir.¹⁵ Cette technique est devenue la règle de l'art en ce qui concerne la quantification de la relation concentration/réponse.

La suite logique était de combiner les deux techniques et, en 1995, une étude importante a été réalisée pour évaluer l'interaction pharmacodynamique du propofol et de l'alfentanil. Au cours de cette étude, Vuyk *et al.* ont utilisé des perfusions de propofol et d'alfentanil contrôlées par ordinateur pour déterminer leur interaction en vue de supprimer les réponses hémodynamiques aux stimuli peropératoires pendant une chirurgie abdominale basse.¹⁶ Il ont trouvé qu'en aug-

TABLEAU V Optimisation des interactions propofol – alfentanil vs durées de récupération

	Durée de la perfusion (min)					
	0-1	1-10	10-30	30-60	60-120	120-160
<i>Propofol</i>						
Dose de charge (mg · kg ⁻¹)	1,0	–		–		–
Vitesse de perfusion (µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	0	180	140	100	100	100
Concentration (µg · kg ⁻¹)	1,5	2,5		– 3,0–3,5 –		3–3,5
<i>Alfentanil</i>						
Dose de charge (µg · kg ⁻¹)	30	–		–		–
Vitesse de perfusion (µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	0	0	0,35	0,35	0,28	0,24
Concentration (µg · kg ⁻¹)	345	175		– 85–100 –		85–100

Bolus initial et vitesse de perfusion de propofol et d'alfentanil requis pour maintenir une réponse de 50% à la chirurgie abdominale en obtenant l'émergence la plus rapide d'une anesthésie devant durer trois heures. Adapté de *Stanski D, Shafer S. Anesthesiology 1995; 83: 1–5.*

mentant la concentration plasmatique d'alfentanil de 50 à 150 ng · ml⁻¹, la concentration efficace de propofol (EC₅₀) pour un retour à la conscience était considérablement réduite, de façon non linéaire, de 3,8 à 08 µg · ml⁻¹. La non-linéarité de leur modèle d'interaction implique que la diminution des besoins en alfentanil n'est pas proportionnelle aux augmentations en paliers de la concentration du propofol, en conséquence de l'interaction synergique du propofol et de l'alfentanil.

Avec des modèles de simulation informatisés, Stanski et Shafer ont démontré avec éloquence comment on pouvait utiliser ce type d'information en clinique.¹⁷ Par exemple, pour une anesthésie d'une durée de 180 min, le réveil le plus rapide surviendra si le propofol et l'alfentanil sont respectivement maintenus à des concentrations de 3,5 µg · ml⁻¹, et 85 ng · ml⁻¹. Les doses de charge et la vitesse de perfusion de chaque agent nécessaire pour maintenir ces concentrations sont présentées au Tableau V. Même si ne s'agit là que d'un seul exemple spécifique de la mesure de l'interaction pharmacologique, ce processus de *modelage* peut être facilement appliqué à d'autres associations d'anesthésiques *iv*.

En pratique, la grande majorité des cliniciens utilise des dispositifs de perfusion à réglage manuel plutôt que des systèmes contrôlés par ordinateur. Dans le contexte clinique, le processus de *modelage* informatisé peut être élargi pour fournir un continuum de données qui permettront d'élaborer des schémas de perfusion pour différents agents et pour des durées d'administration variées qui procureront le réveil le plus rapide possible. De plus, ces données de concentrations-réponses prendront une valeur inestimable quand les dispositifs de perfusion continue assistés par ordinateur seront commercialisés, une prédiction qui se réalisera aux cours des prochaines années. En réalité la valeur des appareils de perfusion à contrôle pharmacologique réside dans leur capacité d'atteindre et de maintenir plus rapidement et plus facile-

TABLEAU VI Etendue des doses pour la perfusion anesthésique

Agent	Dose de charge (µg · kg ⁻¹)	Vitesse de perfusion pour l'entretien (µg · kg ⁻¹ · h ⁻¹)
<i>Analgésiques morphiniques</i>		
Rémifentanyl		
– BAL	0,5–1,0	0,5–0,25
– AIVT	0,5–1,0	0,5–0,25
Alfentanil		
– BAL	15–30	1,5–0,25
– AITV	30–40	2,0–0,5
Sufentanyl		
– BAL	0,1–0,3	0,3–0,1†
– AITV	0,3–0,5	0,5–0,3†
<i>Sédatifs/hypnotiques</i>		
Propofol		
– SMA	250–500	50–10
– BAL	1000–2000	150–50
– AIVT	1000–2000	200–120
Midazolam		
– SMA	25–100	0,75–0,25
– AIVT		1,5–0,5
Kétamine		
– SMA	500–1000	20–10
– BAL	1500–2500	75–25

Etendues des doses pour les analgésiques morphiniques et les sédatifs-hypnotiques les plus appropriées pour l'administration en perfusion continue. SMA = soins anesthésiques monitorés, Bal = anesthésie balancée (équilibrée); AIVT = anesthésie intraveineuse totale.

*Besoins prédits à partir des premiers essais cliniques à être validés.

† µg · kg⁻¹ · h⁻¹ (sufentanyl seulement).

ment une profondeur donnée d'anesthésie avec des anesthésiques intraveineux que les systèmes de perfusion à contrôle manuel. C'est aussi simple que d'ouvrir ou de fermer le réglage d'un vaporisateur en tenant compte de la concentration du gaz téléexpiratoire.

TABLEAU VII Aspects pratiques de l'anesthésie intraveineuse en perfusion

- 1 Avant de débiter une perfusion, s'assurer que la tubulure est branchée sur la ligne veineuse, que l'air a été purgé, que les seringues sont chargées, que les réglages de la pompe sont corrects et que les alarmes sont inactivées.
- 2 Charger les seringues avec une quantité d'anesthésique moindre qu'anticipée pour toute l'intervention, de sorte qu'on puisse en ajouter plutôt qu'en jeter à la fin de l'intervention pour réduire le gaspillage.
- 3 Perfuser avec un connecteur en T relié au cathéter *iv* pour diminuer l'espace mort.
- 4 Vérifier souvent le débit du soluté porteur surtout avec AIVT (danger: pas d'anesthésie!) et éviter ainsi le réveil prématuré par manque d'anesthésique.
- 5 Pendant une co-induction, administrer le midazolam au moins 3–4 min avant l'agent anesthésique principal pour obtenir un début d'action adéquat.
- 6 A l'induction, on peut éviter l'hypotension, en administrant lentement la dose de charge de morphinique et de propofol.
- 7 Commencer avec des vitesses de perfusion rapides, diminuer graduellement à mesure que la chirurgie progresse pour éviter la surdose. Si le propofol est utilisé en AIVT, ne pas diminuer sous $120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ avant la fin de la chirurgie.
- 8 Les signes d'anesthésie légère peuvent être traités avec des bolus de propofol, midazolam et/ou de morphinique, sans ou avec augmentation de la vitesse de perfusion. Se rappeler qu'un réveil rapide possible quand des concentrations de morphinique relativement élevées sont atteintes au début de l'intervention, puis graduellement diminuées pendant l'entretien.
- 9 Comme le mouvement est un signe d'anesthésie légère, éviter la curarisation complète. Pendant une intervention de longue durée, le moyen le plus facile de l'éviter, est de perfuser le relaxant.
- 10 La chronologie suivante pour terminer une perfusion est proposée arrêt: du morphinique 15–20 min avant la fin de la chirurgie (excepté le rémifentanyl); du propofol 5–10 min avant la fin de la chirurgie; du relaxant musculaire, 10–15 min avant la fin de la chirurgie (excepté le mivacurium). Une fois le propofol discontinué, être prêt à administrer de petits bolus de propofol (10–30 mg *iv* pm) si le patient s'éveille.
- 11 La supplémentation avec des agents d'inhalation (isoflurane ou enflurane) nécessite que ces gaz soient discontinués bien avant la fin de la chirurgie (au moins 20 min) pour un réveil rapide.
- 12 Réduire la vitesse de perfusion de 25–50% chez les gens âgés ou ceux qui ont été lourdement prémédiqués.

Adapté de: Miller DR. Can J Anaesth 1994; 41: 639–5.

Aspects pratiques des techniques de perfusion intraveineuse

Les recommandations actuelles pour les perfusions avec des appareils à réglage manuel sont énumérées au Tableau VI. La façon la plus sûre pour atteindre une concentration efficace rapidement consiste à administrer une dose de charge suivie d'une perfusion continue, adaptée à la fois aux besoins individuels du patient et aux niveaux variables de la stimulation chirurgicale. Excepté pour les agents dont les effets sont très évanescents

(propofol, rémifentanyl), la vitesse de la perfusion devrait en général être progressivement diminuée pour prévenir l'accumulation. Il faut aussi reconnaître qu'une perfusion continue n'élimine pas de façon absolue les doses en bolus. Les bolus peuvent être administrés via l'anesthésique, avec altération ou sans altération de la vitesse de perfusion de façon à augmenter la concentration en réponse à l'augmentation du niveau de stimulation actuel ou anticipé. Les bolus auront moins d'impact sur la durée du réveil si on utilise des agents dont la durée d'action est courte. Les aspects pratiques des techniques de perfusion *iv* sont résumés au Tableau VII.¹⁸

Finalement, il est recommandé que des pompes consacrées uniquement à la perfusion, qui assurent la précision de la vitesse de perfusion, possèdent des dispositifs de sécurité et évitent les calculs fastidieux en salle d'opération. Un certain nombre d'appareils de deuxième et de troisième génération sont présentement en usage au Canada. Comme il a été déjà mentionné, les appareils de perfusion assistés par ordinateur seront bientôt commercialisés, ce qui pourrait simplifier et améliorer l'administration des anesthésiques *iv* en perfusion continue.

Conclusions

L'arrivée d'agents anesthésiques *iv* puissants et à courte durée d'action, et les améliorations apportées aux systèmes d'administration spécifiquement destinés à la salle d'opération, font rapidement évoluer la pratique de l'anesthésie. En harmonie avec les progrès de nos connaissances sur la relation cinétique/dynamique et les interactions pharmacologiques, les anesthésistes reçoivent les outils nécessaires pour contrôler avec précision les composantes de l'état d'anesthésie (amnésie, analgésie et relaxation musculaire) d'une façon qu'on aurait jamais crue possible. Une recherche plus poussée, une plus grande expérience clinique et des analyses de coût par rapport au bénéfice permettront de déterminer le rôle ultime de ces nouveaux agents et de ces nouvelles techniques en anesthésie clinique.

References

(Voir page R147)