

**TARGET-CONTROLLED INFUSION OF PROPOFOL FOR INDUCTION OF ANAESTHESIA IN DOGS:
DOSE DETERMINATION AND EFFECT-SITE EQUILIBRATION DELAY
INDUZIONE DELL'ANESTESIA CON PROPOFOL AD OBIETTIVO DI CONCENTRAZIONE:
SCELTA DELLA DOSE E INSORGENZA DELL'EFFETTO CLINICO**

Area di interesse: Anestesia

Lorenzo Novello* Med Vet, Diplomate ESRA, MRCVS; **Roberto Rabozzi**** Med Vet

* *Department of Anaesthesia, the Queen's Veterinary School Hospital, Cambridge, UK; and Dick White Referrals, Six Mile Bottom, Newmarket, Suffolk, UK;* ** *Ambulatorio Veterinario Adriatico, Vasto, Italy*

Objective. To first describe a rule-of-thumb for determination of the dose of propofol necessary to achieve a predicted effect-site (ES) target concentration at time-to-peak for induction of anaesthesia in dogs given acepromazine and morphine (or methadone, or pethidine) intramuscularly as pre-anaesthetic medication.

Introduction. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) provide the scientific background for intravenous target-controlled infusion (TCI) of anaesthetics. The administration of a bolus produces an immediate peak in the plasma concentration, followed by a peak in the concentration at the site of drug effect (ES). The time from bolus administration to peak ES concentration has been referred to as time-to-peak, and represents the equilibration delay between plasma and ES. This delay can be minimized by overshooting the target in the plasma: as a result the plasma concentration will initially be much higher than the desired target concentration, then will rapidly fall while the concentration at the ES will rise, until plasma and ES concentrations will converge on target concentration at time-to-peak. In humans, targeting the ES concentration shortens induction times without causing hypotension and with a reduced incidence of apnoea compared to targeting the plasma concentration.¹ An 'optimised' pharmacokinetic model of propofol in dogs has been described, and the performance of a TCI system implemented with the model validated.² Then, the optimum predicted plasma concentration for intubation in dogs has been investigated using a TCI system targeting the concentration in the plasma.³ Recently, the time-to-peak of propofol in dogs has been investigated,^{4,5} allowing the clinician to target the propofol concentration at the site of drug effect instead.

Methods. Using a free-ware TCI software implemented with the PK-PD of propofol in dogs, we simulated the predicted ES concentration at time of intubation for the protocol described by Musk et al,³ identified the propofol amounts that, administered as a single bolus, reach as quickly as possible the ES target concentrations used in the above study without producing an overshoot; calculated the predicted plasma overshoot following the administration of each bolus; finally, determined a rule-of-thumb to calculate the amount of propofol to be administered as a single bolus over 30 seconds to achieve as quick as possible any ES target concentration relevant to intubation without producing an overshoot.

Results. We calculated the ES concentrations achieved by Musk³ at the time of intubation: 3.99 mcg ml⁻¹ in the 4 mcg ml⁻¹ plasma target group (4.25 mg kg⁻¹ of propofol were administered in total); 3.49 mcg ml⁻¹ in the 3.5 mcg ml⁻¹ plasma target group (3.68 mg kg⁻¹ of propofol were administered in total); and 2.99 mcg ml⁻¹ in the 3 mcg ml⁻¹ plasma target group (3.18 mg kg⁻¹ of propofol were administered in total). A single propofol dose of 3.7, 3.23 and 2.77 mg kg⁻¹ administered over 30 seconds will result in 3.99, 3.49 and 2.99 mcg ml⁻¹ ES maximum concentration after 119 seconds. According to Musk et al,³ these targets will allow endotracheal intubation in 100%, 100% and 80% of dogs respectively. Finally, the following rule-of-thumb can be used to calculate the dose: reducing the desired target ES concentration of propofol (mcg ml⁻¹) by 7.4% will result in the amount of propofol (mg kg⁻¹) to be administered over 30 seconds in order to achieve such a target in 119 seconds. The predicted plasma overshoot will be less than 20% of the maximum ES concentration.

Conclusions. Although the constant plasma concentration of propofol allowing intubation in dogs has been investigated,³ its clinical application is restricted to users of a TCI system. Focusing on plasma concentration may also be misleading: since the plasma is not the site of drug effect, it is illogical to calculate the initial bolus looking at plasma concentration. In contrast, selecting a bolus that produces the desired peak concentration in the ES may decrease the time-to-intubation, provide similar intubation rates, prevent any drug overdose, and decrease the total amount of drug used. If a TCI system is not available, the rule-of-thumb here described allows the clinician to easily target the desired peak concentration in the ES using a single bolus of propofol administered over 30 seconds in dogs premedicated with intramuscular acepromazine and morphine (or methadone, or pethidine). According to our computer simulation time-to-intubation will be shorter, and less propofol required, compared to the plasma TCI reported by Musk et al.

References

1. Struys MMRF, De Smet T, Depoorter B, et al (2000) *Anesthesiology* 92,399-406.
2. Beths T, Glen JB, Reid J, et al (2001) *Vet Rec* 148,198-203.
3. Musk GC, Pang DSJ, Beths T, et al (2005) *Vet Rec* 157,766-770.
4. Nunes CS, Bressan NM, Ribeiro LM, et al (2006) *Anesthesiology* 16, A830.
5. Rabozzi R and Novello L (2007) Proceedings of AVA Spring Conference, Paris (Abstract). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (in press).

Indirizzo per la corrispondenza:

Lorenzo Novello, Med Vet, Dip ESRA, MRCVS
c/o ISVRA via Meucci 13, 30016 Jesolo (Venezia) - E-mail: novello@isvra.org

INDUZIONE DELL'ANESTESIA CON PROPOFOL AD OBIETTIVO DI CONCENTRAZIONE: SCELTA DELLA DOSE E INSORGENZA DELL'EFFETTO CLINICO

Area di interesse: Anestesia

Lorenzo Novello,* Med Vet, Diplomate ESRA, MRCVS; Roberto Rabozzi,** Med Vet

* *Department of Anaesthesia, the Queen's Veterinary School Hospital, Cambridge, UK; and Dick White Referrals, Six Mile Bottom, Newmarket, Suffolk, UK;* ** *Ambulatorio Veterinario Adriatico, Vasto, Italy*

Obiettivo – Riportare una formula rapida per calcolare la dose di propofol necessaria per raggiungere una concentrazione effettoriale prestabilita durante l'induzione dell'anestesia in cani premedicati con acepromazina e morfina (o metadone, o meperidina) per via intramuscolare.

Introduzione – L'infusione ad obiettivo di concentrazione di farmaci anestetici (TCI) si basa su farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD). La somministrazione di un bolo produce un picco plasmatico immediato, a cui segue un aumento della concentrazione al sito effettore (ES). L'intervallo temporale tra somministrazione e picco effettoriale si chiama time-to-peak time, e quantifica il tempo necessario al sito effettore per raggiungere l'equilibrio con il plasma. Questo intervallo può essere ridotto aumentando la concentrazione plasmatica: ciò significa che inizialmente salirà al di sopra della concentrazione target, per poi diminuire rapidamente mentre la concentrazione effettoriale sale, raggiungendo l'equilibrio in corrispondenza del time-to-peak. Nell'uomo questo sistema, chiamato a target effettoriale, diminuisce i tempi di intubazione senza provocare ipotensione e con minor incidenza di apnea rispetto al target plasmatico.¹ Nel cane la farmacocinetica del propofol, 'adattata' per essere incorporata in un sistema TCI, ha garantito un'ottima accuratezza.² Quindi, utilizzando un sistema TCI a target plasmatico, sono state studiate le concentrazioni ottimali per l'intubazione nel cane.³ Ultimamente è stato pubblicato il time-to-peak nel cane,^{4,5} rendendo così possibile una TCI effettoriale anche in questa specie.

Materiali e metodi – Abbiamo utilizzato un programma TCI gratuito aggiornato con PK e PD del propofol nel cane per: simulare le concentrazioni effettoriali ottenute da Musk al momento dell'intubazione,³ calcolare le dosi che somministrate in bolo permettono di raggiungere il più rapidamente possibile le concentrazioni effettoriali ottenute da Musk al momento dell'intubazione senza superarle,³ calcolare di quanto viene superata nel plasma la concentrazione target e, da ultimo, ricavare una formula rapida per calcolare la dose che somministrata in 30 secondi permette di raggiungere il più rapidamente possibile la concentrazione effettoriale desiderata senza tuttavia mai superarla.

Risultati – Per lo studio di Musk³ le concentrazioni effettoriali calcolate al momento dell'intubazione sono: 3.99 mcg ml⁻¹ nel gruppo 4 mcg ml⁻¹ (con somministrazione di 4.25 mg kg⁻¹ di propofol), 3.49 mcg ml⁻¹ nel gruppo 3.5 mcg ml⁻¹ (con somministrazione di 3.68 mg kg⁻¹ di propofol); e 2.99 mcg ml⁻¹ nel gruppo 3 mcg ml⁻¹ (con somministrazione di 3.18 mg kg⁻¹ di propofol). La somministrazione in 30 secondi di un singolo bolo di propofol da 3.7, 3.23 e 2.77 mg kg⁻¹ risulterà, dopo 119 secondi, in una concentrazione effettoriale di 3.99, 3.49 e 2.99 mcg ml⁻¹. Secondo lo studio di Musk queste concentrazioni effettoriali permettono l'intubazione orotracheale rispettivamente nel 80, 100 e 100% dei pazienti. Per calcolare la dose del bolo ridurre la concentrazione effettoriale desiderata del 7,4%: il numero che si ottiene rappresenta i mg kg⁻¹ da somministrare al paziente nell'arco di 30 secondi per raggiungere tale concentrazione effettoriale dopo 119 secondi. Con questo protocollo la concentrazione plasmatica supera quella effettoriale di meno del 20%.

Conclusioni – Anche se si conoscono le concentrazioni plasmatiche stabili necessarie per l'intubazione in realtà esse sono di scarso interesse clinico perché si possono ottenere solo usando un sistema TCI. Inoltre è concettualmente errato focalizzarsi sulla concentrazione plasmatica dal momento che il plasma non è la sede d'azione del propofol. Al contrario scegliere la dose del bolo in base alla concentrazione effettoriale desiderata permette di ridurre i tempi di intubazione pur mantenendo la stessa percentuale di successo, di prevenire i sovradosaggi e di diminuire la dose totale necessaria. La formula che abbiamo descritto permette, anche se non si dispone di un sistema TCI, di ottenere la concentrazione effettoriale desiderata dopo 119 secondi in cani premedicati con acepromazina e morfina (o metadone, o meperidina). La nostra simulazione conferma che il tempo di intubazione è inferiore e il consumo di propofol è inferiore rispetto a quanto si ottiene con una TCI a target plasmatico.³

References

- Struys MMRF, De Smet T, Depoorter B, et al (2000) *Anesthesiology* **92**,399-406
Beths T, Glen JB, Reid J, et al (2001) *Vet Rec* **148**,198-203
Musk GC, Pang DSJ, Beths T, et al (2005) *Vet Rec* **157**,766-770
Nunes CS, Bressan NM, Ribeiro LM, et al (2006) *Anesthesiology* **16**, A830
Rabozzi R and Novello L (2007) *Proceedings of AVA Spring Conference, Paris (Abstract)*. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (in press)

Indirizzo per la corrispondenza:

Lorenzo Novello, Med Vet, Dip ESRA, MRCVS
c/o ISVRA via Meucci 13, 30016 Jesolo (Venezia) - E-mail: novello@isvra.org