

Tavoiteohjattu infuusio

– Target Controlled Infusion (TCI)

Juha Grönlund, Heikki Antila ja Klaus Olkkola

Laskimoanesteettien annostelu tavoiteohjatulla infuusiolla on tullut mahdolliseksi myös kliinisessä anestesiatyössä kaupallisten TCI-laitteiden tultua markkinoille ja yleistyttyä muutaman viime vuoden aikana. Tavoiteohjatulla laskimoanestesian annolla on selkeitä etuja perinteiseen antotapaan verrattuna, mutta siihen liittyy myös hankaluuksia ja rajoituksia joiden tunteminen on tärkeää. Seuraavassa pyritään valottamaan tavoiteohjattuun laskimoanestesiaan liittyviä käsitteitä sekä sen farmakologisia perusteita.

TIVA

Laskimoanestesian (TIVA) käyttö anestesiamenetelmänä on viime vuosina lisääntynyt. Oma osuutensa laskimoanestesian suosion kasvussa on ollut EEG:hen pohjautuvien unensyvyysmonitorointien yleistymisellä, joiden ansiosta laskimoanesteettien annostarpeen arvio on helpottunut. Laskimoanestesialla on todettu olevan selviä etuja inhalaatioanestesiaan verrattuna esimerkiksi neurokirurgisilla potilailla¹. Nopean ohjailtavuutensa vuoksi laskimoanestesia on käypä anestesiamuoto myös sellaisissa leikkauksissa, joissa on odotettavissa äkillisiä hemodynaamisia muutoksia. Hyvinä esimerkkinä ovat kaulavaltimon endarterektomiat. Myös päiväkirurgian yleistyminen on lisännyt laskimoanestesian käyttöä, koska laskimoanestesiaan liittyy selvästi inhalaatioanestesiaa vähäisempi postoperatiivisen pahoinvoinnin riski².

Perinteisesti laskimoanesteetteja on annosteltu manuaalisesti ohjatuilla infuusioilla, joissa anesteziologi säätää oman kokemuksensa ja potilaan kliinisen vasteen mukaan ruiskupumpun nopeutta. Hieman pidemmälle vietyä versiota edustavat ns. TIVA-moodissa toimivat infuusiolaitteet, joihin syötetään annosteltavan lääkkeen konsentraation lisäksi potilaan paino ja annostelu tapahtuu potilaan painoon suhteutettuna (esim. mg/kg/

min). Myös ennalta ohjelmoidun, potilaan painon mukaisen bolusannoksen anto, esimerkiksi induktiota varten, onnistuu tällaisella infuusiolaitteella. Viime vuosina on yhä useammassa leikkaussalissa voinut törmätä myös kehittyneempiin laskimoanesteettien annostelulaitteisiin, TCI-pumppuihin. Jonkin verran farmakologista ymmärtämystä vaaditaan, jotta näitä uusia laitteita kykenee käyttämään tehokkaasti ja turvallisesti apunaan kliinisessä anestesiatyössä.

TCI:n toimintaperiaate

Tavoiteohjatussa lääkeaineiden infuusiossa (target controlled infusion, TCI) tähdätään tietokoneen avustamana tietyn lääkeainepitoisuuden saavuttamiseen ja ylläpitoon, joko verenkierrossa tai kohde-elimessä^{3,4}. Useimpien laskimoanestesiaa käytettävien lääkeaineiden farmakokinetiikka voidaan kuvata parhaiten kolmitilamallin avulla⁵. Monitilamalleihin liittyvissä farmakokineettisissä laskuissa tarvitaan varsin mutkikkaita eksponenttifunktioita. Tällaiset monimutkaisetkin laskenta-kaavat voidaan kuitenkin helposti syöttää tietokoneelle, joka kykenee niiden perusteella määrittämään halutun lääkeainepitoisuuden saavuttamiseksi tarvittavan annosteluprofilin. Nykyaikaisissa tavoiteohjattuun infuusioon kykenevissä annoste-

lulaitteissa tällainen laskentakapasiteetti on rakennettu samoihin kuoriin varsinaisen infuusiopumpun kanssa, eikä erillistä tietokonetta tarvita.

Laskimoanesteettien farmakokinetiikkaa on kuvailtu monilla eri malleilla. Ne perustuvat koehenkilöillä tai potilailla tehtyihin farmakokineettisiin tutkimuksiin, joissa todellisia lääkeainepitoisuuksia on mitattu erilaisten bolusannosten sekä infuusioiden jälkeen. Mallien avulla voidaan laskea, kuinka kyseisen lääkeaineen pitoisuudet yleensä käyttäytyvät keskivertopotilailla kussakin tutkimuspopulaatiossa. Yhteistä TCI-pumppujen käyttämille laskentamalleille on niin sanotun BET-periaatteen (Bolus-Elimination-Transfer) käyttö^{3,6}. Tavoiteohjatuissa infuusioissa pumppu laskee ensin nopeasti annettavan alkuboluksen suuruuden, joka tarvitaan täyttämään sentraalinen jakaantumistilavuus niin, että asetettuun tavoitepitoisuuteen päästään infuusiota aloitettaessa tai tavoitetasoa nostettaessa. Kun plasmapitoisuuden oletetaan tavoiteohjatussa infuusiossa pysyvän vakiona, lääkeaineen poistumaa (elimination) vastaava lääkemäärä tietyllä pitoisuudella voidaan korvata vakionopeuksisella infuusiolla. Lääkkeen jakaantuminen perifeerisen ja sentraalisen tilan välillä (transfer) sen sijaan hidastuu, kun lääkettä kudoksiin ajava pitoisuusero tasoittuu ajan kuluessa. Tätä tapahtumaa kompensoiva infuusio on siis puolestaan ajan mukaan hidastuva. TCI-pumpun kullakin hetkenä määrittämä infuusionopeus perustuu näiden kolmen osatekijän samanaikaiseen huomioon ottamiseen (kuva 2). Pitkissä infuusioissa ylläpitoannos lähenee lääkkeen eliminaationopeutta.

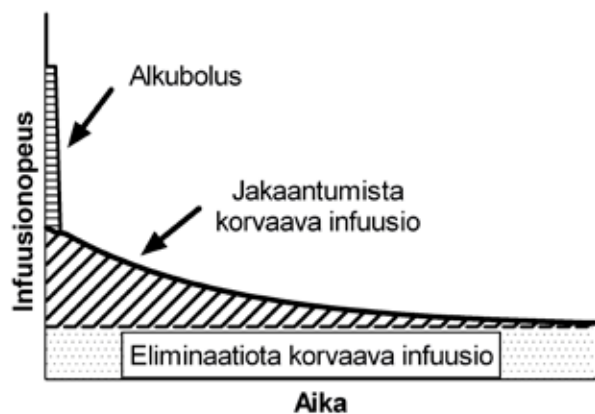
Jos laskennallinen tasapainottuminen sentraalisen ja perifeerisen tilan välillä on jo ehtinyt tapahtua, pumppu ottaa huomioon perifeeristä kudoksista sentraaliseen tilaan vapautuvan lääkeainemäärän tavoitepitoisuutta laskettaessa. Infuusion nopeus ei voi TCI-pumpullakaan olla negatiivinen. Niinpä tavoitekonsentraatiota laskettaessa pumppu pysähtyy odottamaan, että eliminaatio ja jakaantuminen laskevat pitoisuuden halutulle tasolle ja jatkaa sitten uudella, pienemmällä ylläpitoannoksella. TCI-pumppu seuraa oman tavoitteensa toteutumista muutaman sekunnin jaksoissa siten, että se rekisteröi potilaaseen infusoidun lääkemäärän ja laskee tämän perusteella arvion potilaassa vallitsevasta lääkeainepitoisuudesta. Pumppu vertaa tätä arvoa asetettuun tavoitteeseen ja päättää sitten seuraavan jakson aikana tarvittavan lääkemäärän ja sen annosteluprofilin.

Todellisia pitoisuuksia ei infuusion aikana toki mitenkään mitata, vaan pumpun ilmoittamat arvot perustuvat täysin ennalta ohjelmoituihin laskenta-kaavoihin. Kehittyneemmät laskentamallit ottavat huomioon useita eri selittäviä tekijöitä kuten iän, sukupuolen, painon ja pituuden. Nämä tiedot on syötettävä pumpulle ennen infuusion aloittamista. TCI-laitteiden on todettu pystyvän toteuttamaan asetettu tavoitetaso noin 20 %:n tarkkuudella^{3,7}. Tätä voidaan pitää jo melko hyvänä tuloksena, kun muistetaan, ettei TCI-laitteistokaan mitenkään voi poistaa muista kuin edellä mainituista tekijöistä johtuvaa yksilöllistä variaatiota lääkkeiden farmakokinetiikassa. Kuten yllä jo todettiin, TCI-mallit perustuvat populaatiosuureisiin. Näin ollen tavoite-

Airi Kantila



Kuva 1. TCI-infuusion kykenevät ruiskupumput kuuluvat jo monen leikkaussalin perusvarustukseen.



Kuva 2. BET-periaate. Nopeaa sentraalisen jakaantumistilan täyttävää alkubolusta seuraa ylläpitoinfuusio, joka huomioi sekä jakaantumisen perifeerisiin kudoksiin että eliminaation. Tavoitetasoa muutettaessa TCI-laite laskee uuden annostelusuunnitelman samalla periaatteella. Tavoitetason pysyessä pitkään samana infuusio muuttuu tasaiseksi eliminaation korvaavaksi infuusioksi.

tepitoisuuksien arvioon yksittäisen henkilön kohdalla liittyvät samat ongelmat kuin inhalaatioanesteettien MAC-arvon tulkintaan.

Plasma vs. effect site target

Varhaisemmat versiot tavoiteohjatuista lääkaineinfuusioista tähtäsivät tietyn plasmapitoisuuden saavuttamiseen. On kuitenkin hyvin tiedossa, että anestesia-aineiden farmakodynaamiset vaikutukset eivät korreloi suoraan lääkkeen plasmapitoisuuksiin, vaan niiden välillä vallitsee hystereesiä⁸. Lääkkeen vaikutuksen suuruuteen tietyllä plasmapitoisuudella vaikuttaa aktuaalisen pitoisuuden lisäksi siis myös se, ovatko pitoisuudet nousussa vai laskussa. Tämä seikka selittyy sillä tosiasialla, että anestesia-aineiden vaikutuspaikka (effect site) ei ole plasmassa, vaan keskushermostossa. Keskushermoston lääkainepitoisuus seurailee kullekin lääkaineelle tyypillisellä viiveellä plasman lääkainepitoisuuksia. Pitoisuuksien tasapainottumisnopeuteen plasman ja kohde-elimien välillä vaikuttavat lääkkeen ominaisuudet kuten rasvaliukoisuus sekä ionisoitumisaste, mutta myös esimerkiksi sydämen minuuttitilavuus. Koska kliinistä työtä tekevää anestesiologia kiinnostaa enemmän tietyn lääkivaikutuksen saavuttaminen, kuin tietty plasmapitoisuus, on kohde-elimien eli käytännössä aivojen lääkepitoisuuden arviointi mielekästä.

Kohde-elinpitoisuutta ei ole mahdollista suoraan mitata. Sen sijaan kohde-elinpitoisuutta voidaan arvioida epäsuorasti tarkastelemalla farmakodynaamisia suureita, kuten muutoksia EEG-käyrässä tai herätepotentiaaleja. Vertaamalla koehenkilö- tai potilastutkimuksissa farmakodynaamisten muutosten ilmaantumisenopeutta plasmapitoisuuksiin voidaan määrittää aikavakio k_{eo} , joka kuvaa sitä viivettä, jolla kohde-elinpitoisuudet seurailevat plasmapitoisuuksia. Aikavakion suuruutta on mahdollista arvioida myös tarkastelemalla sitä aikajaksoa, joka kuluu lääkkeen maksimivaikutuksen ilmaantumiseen suonensisäisen bolusannoksen jälkeen (Time to peak effect, TTPE). Kun tieto lääkkeen aikavakion suuruudesta liitetään farmakokineettiseen laskentamalliin, voidaan arvioida kohde-elimessä vallitsevaa pitoisuutta, ja myös asettaa sen saavuttaminen lääkannostelun tavoitteeksi⁸.

TCI-pumppuja yhdistävänä toimintaperiaatteena on se, että ne pyrkivät pääsemään asetettuun tavoitteeseen mahdollisimman nopeasti. Käytettäessä kohde-elinohjattua infuusiota, pumppu nostaa plasmapitoisuuden aluksi selkeästi asetettua

kohde-elinpitoisuutta korkeammalle, jotta lääketä keskushermostoon ajava suuri pitoisuusero nopeuttaisi tavoitteeseen pääsyä. Pumppu kuitenkin laskee tarvittavan boluksen suuruuden etukäteen niin, ettei tavoiteltu kohde-elinpitoisuus ylity. Kun tämä alkubolus on toimitettu, pumppu pysähtyy odottamaan plasma- ja kohde-elin pitoisuuksien tasoittumista, jatkaen sitten vasta hetken tauon jälkeen ylläpitoinfuusiolla. Samoin pumppu menettelee, kun pitoisuustavoitetta nostetaan kesken infuusion. Plasmaohjattua infuusiota käytettäessä pumppu antaa myös nopean alkuboluksen, joka nostaa plasmapitoisuuden halutulle tasolle, mutta ei missään vaiheessa ylitä asetettua plasmatavoitetta. Tällöin pitoisuudet keskushermostossa nousevat hitaammin ja lääkivaikutuksen ilmaantumiseen kuluu enemmän aikaa, paitsi siinä tapauksessa, että tavoite asetetaan aluksi korkeammalle kuin varsinaisesti halutaan. Myös tavoitetasoa laskettaessa plasma- ja kohdekudosohjatun infuusion toiminta eroavat hieman toisistaan. Molemmissa vaihtoehdoissa pumppu pysähtyy hetkeksi kokonaan odottamaan pitoisuuksien laskua. Kohdekudosohjatussa infuusiossa pumppu kuitenkin antaa plasmapitoisuuden pudota aluksi selkeästi asetetun tavoitteen alapuolelle, ennen uuden ylläpitoinfuusion aloittamista jouduttaakseen näin lääkkeen poistumista vaikutuspaikastaan (kuva 3).

Kohde-elinohjattulla infuusiolla anestesiataso on siis säädeltävissä tavallaan nopeammin kuin plasmatavoitetta käytettäessä. Nopeasti annettavat bolusannokset, ja niistä seuraavat hetkelliset plasmapitoisuudet ovat sen yhteydessä suurempia kuin plasmaohjatussa infuusiossa samoja tavoitetasoja käytettäessä. Nämä hetkelliset suuret pitoisuudet voivat aiheuttaa hemodynaamisia ongelmia, jos potilaan sietokyky verenkiertoa lamaaville vaikutuksille on syystä tai toisesta alentunut. Ongelma toki poistuu, jos anestesiologi ymmärtää asettaa tavoiteltavan pitoisuuden potilaan yleiskunnon mukaiseksi. Ennen infuusion aloittamista tai tavoitetason nostoa TCI-pumppu esittää näytöllään laskemansa bolusannoksen suuruuden ja antonopeuden kyseisen tavoitteen toteuttamiseksi. Tämän viimeistään pitäisi herättää miettimään, onko asetettu tavoite sellainen, että sen uskaltaa kyseiselle potilaalle toteuttaa.

Propofolin tavoiteohjattu infuusio

Propofoli oli ensimmäinen anestesia-aine, jonka TCI-annostelu tuli kliiniseen käyttöön vuonna 1996. Propofolin TCI-malleista laajimmassa käy-

tössä nykyisin ovat Marshin⁹ ja Schniderin¹⁰ mallit, jotka molemmat löytyvät useimmista kaupallisesti tarjolla olevista TCI-laitteista. Mallien käyttämät kineettiset parametrit eroavat hiukan toisistaan. Varhaisimmat kaupalliset versiot propofolin TCI-annostelusta perustuivat Marshin malliin, jossa annoksen lasku perustui vain potilaan painoon, ja tavoitteeksi oli mahdollista valita ainoastaan plasmapitoisuus. Nykyisin Marshin mallista on kehitetty uudistettu versio, joka kykenee myös kohde-elin ohjattuun infuusioon. Myöhemmin kehitettyä Schniderin mallia voidaan käyttää sekä plasma- että kohde-elinpitoisuuksien ohjaamiseen. Se ottaa huomioon myös potilaan iän ja käyttää pelkän painon sijasta lean-body mass -arvoa annoksen määrittelyyn. Eri mallien käyttämät arvot sentraaliselle jakaantumistilavuudelle ja joissakin pumpuissa myös aikavakio k_{eo} :lle eroavat toisistaan^{4,7}. Marshin mallin yhteydessä usein käytetty aikavakio on pienempi eli ”hitaampi” kuin Schniderin mallissa. Tämä johtaa siihen, että kohde-elintavoitetta käytettäessä bolukset ovat suurempia, kun taas Schniderin mallin toiminta on pehmeämpää ja sopinee paremmin vanhoille ja muuten herkille potilaille käytettäväksi.

Käytettyjen parametrien arvot vaihtelevat kuitenkin sekä valmistajan että pumppujen ohjelmiston päivitysversion mukaan, eikä yleispäteviä ohjeita voi antaa. Jos haluaa syventyä aiheeseen syvemmin, kannattaa omassa käytössä olevan pumpun toimintamalli tarkistaa käyttöohjeista. Sillä minkä mallin valitsee omakseen, ei ole juuri merkitystä, kunhan anestesioologi tuntee käyttämänsä mallin ominaisuudet. Mallin vaihtaminen toiseen ilman, että arvioi asettamiensa tavoitepitoisuuksia uudelleen, voi johtaa yllätyksiin.

Propofolin sedaatiovaikutus saavutetaan suurimmalla osalla tavoitepitoisuuksilla 1–2 µg/ml. Kohde-elinpitoisuudet 3–6 µg/ml ovat sen sijaan yleensä riittäviä yleisanestesian ylläpitoon⁴. Induktiossa ja voimakkaiden stimulusten yhteydessä tarvitaan usein suurempia tavoitepitoisuuksia. Unensyvyuden monitorointi BIS:n, entropian tai kuuloherätevasteiden avulla on erittäin suositeltavaa propofolin TCI-infusiota käytettäessä.

Opioidien tavoiteohjattu infuusio

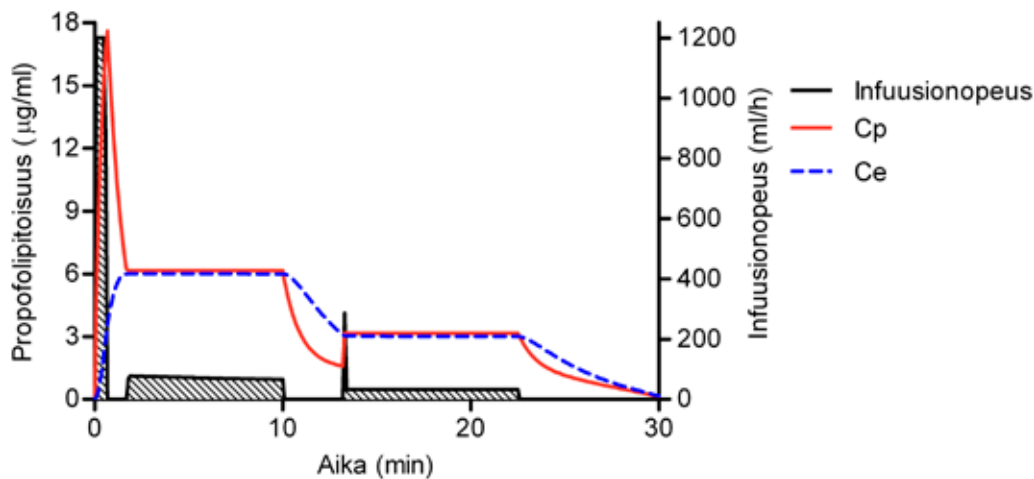
Kaupallisissa sovelluksissa on tarjolla Maitren malli alfentaniilille¹¹, Geptsin malli¹² sufentaniilille ja Minton malli remifentaniilille¹³. Nopean eliminaationsa vuoksi hyvin anestesian ylläpitoon sopiva remifentaniili lienee näistä nykyisin yleisimmän

TCI-pumpulla annosteltava opioidi. Remifentaniilin kohdalla TCI-annostelusta ei kuitenkaan ole aivan niin suurta hyötyä kuin muiden opioidien tai propofolin kohdalla, koska remifentaniilin vaikutus on edullisesta farmakokinetiikasta johtuen nopeasti titrattavissa sekä ylös- että alaspäin myös perinteistä infuusiotaapaa käyttäen.

TCI-laitteista löytyvä Minton malli voidaan asettaa toimimaan sekä plasma- että kohdekudosohjatusti. Minton malli ottaa huomioon potilaan iän, sukupuolen sekä painon ja pituuden (lean body mass) ja helpottaa täten anestesiologin työtä yksilöllisen annostelun määrittelyssä. Kohdekudsohjattua remifentaniili-infusiota käytettäessä hetkelliset plasmapitoisuudet voivat nousta hyvinkin korkealle, jos tavoitteisiin tehdään kerralla suuria muutoksia. Herkillä potilailla seurauksena voi olla bradykardiaa tai rintakehän jäykkyyttä. Koska remifentaniilin pitoisuudet tapapainottuvat nopeasti kohdekudoksen ja plasman välillä, haluttu farmakodynaamiset vasteet saavutetaan melko nopeasti myös plasmatavoitetta käyttämällä. Tasaisten anestesian saavuttamiseksi remifentaniilin tavoitetasoa tulee säätää aktiivisesti kirurgisen stimuluksen voimakkuuden ja potilaan kliinisen vasteen mukaan. Yleensä pärjätään tavoitetasoilla 3–8 ng/ml, mutta hetkellisesti voidaan tarvita selkeästi suurempiakin pitoisuuksia⁴.

TCI-annostelun tarjoamia etuja

TCI-annostelun tärkeimpiä etuja manuaalisiin infuusioihin verrattuna on sen tarjoama mahdollisuus säädellä anestesiatasoa erittäin nopeasti ja helposti. Manuaalisia infuusioita käytettäessä infuusionopeuden suurikin muutos vaikuttaa saavutettuihin plasmapitoisuuksiin vasta pitkällä viiveellä, jollei käytetä todella suuria infuusionopeuksia. Kohde-elinpitoisuuksissa ja kliinisessä vasteessa muutokset ovat näkyvillä vielä tätäkin hitaammin. Nopeaan anestesian syventämiseen tarvitaan bolusannos tai hyvin suuri hetkellinen infuusionopeus. Boluksen koon määrittäminen niin, että tarvittava anestesiataso vaikkapa tuplataan, mutta ylilyönniltä ja sen aiheuttamilta hemodynaamisilta ongelmilta vältytään, ei ole aivan yksinkertaista. TCI-pumppu kykenee sen sijaan tällaiseen tehtävään kahdella napin painalluksella. TCI-pumpuissa suurin pumpun antama infuusionopeus on yleensä 1200 ml/h. Manuaalisessa annostelussa näin suuret infuusionopeudet ovat vaikeasti hyödynnettävissä potenttien hypnoottien ja opioidien annostelussa. Nopein tapa keventää manuaali-



Kuva 3. Esimerkki propofolin kohdekudosohjatusta TCI-infuusiosta. Cp = plasmapitoisuus, Ce = aivokudospitoisuus. Induktiossa Ce-tavoitteeksi on asetettu 6 µg/ml. 10 minuutin kohdalla tavoite on laskettu tasolle 3 µg/ml. 23 minuutin anestesian jälkeen tavoitteeksi on asetettu 0 µg/ml.

sella infuusiolla toteutettua anestesiaa on pysäyttää pumppu kokonaan. Tähän liittyy kuitenkin se riski, että tauko vaikkapa unohduksen seurauksena venyy liian pitkäksi ja anestesia kevenee liikaa. TCI-annostelussa tällaista vaaraa ei ole, koska pumppu jatkaa ylläpitoannoksella automaattisesti, kun haluttu tavoitepitoisuus on saavutettu.

Context-sensitive half-life eli lääkeannostelun kestosta riippuva puoliintumisaika on tullut kaikille anestesiologeille tutuksi viimeistään remifentaniilin markkinoinnin yhteydessä. Tästä plasmapitoisuuksien puolittumiseen kuluvasta ajasta ei kuitenkaan suoraan voi päätellä lääkevaikutuksen kestoa. Askeleen verran pidemmälle päästään, kun otetaan käyttöön context-sensitive decrement time käsite. Tässä TCI-laite laskee lääkeannostelun kestosta riippuvan puoliajan perusteella ajanjakson, joka vaaditaan pitoisuuden laskuun tietylle ennalta asetetulle tasolle, jos infuusio pysäytetään. Propofolia käytettäessä herääminen yleisanestesiasta tapahtuu yleensä pitoisuuksilla 1–1,5 µg/ml. Remifentaniilin vaikutus puolestaan väistyy pitoisuuksien laskiessa alle 1 ng/ml. TCI-laite voi ennakoita potilaan toipumiseen kuluvaa aikaa laskiessaan vastepitoisuuden alarajan saavuttamiseen kuluvan ajan (kuva 4). Anestesiologin kannattaneesivusilmällä vilkuilla näitäkin arvoja toimenpiteen loppupuolella, sillä ne voivat avustaa rakentamaan tasapainoinen anestesiataso sellaisella opioidin ja hypnootin kombinaatiolla, ettei toipuminen kummankaan osalta venähdä ylipitkäksi.

Yksi TCI-annostelun eduista on sen kyky opettaa käyttäjälleen anestesia-aineiden käytännön farmakokinetiikkaa. TCI-pumpun toimintaa seuraillemalla voi kehittää omaa tapaansa antaa laskimo-

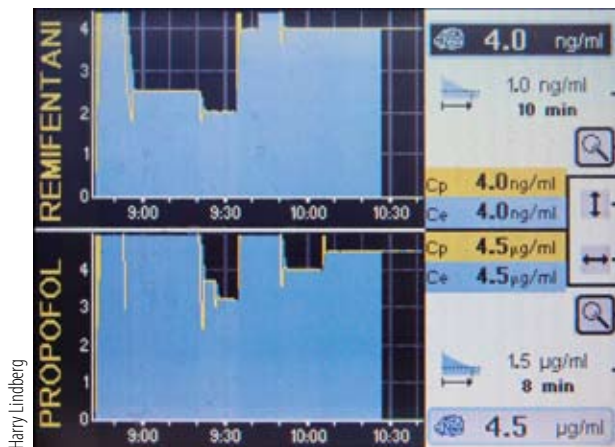
anestesiaa myös manuaalisia infuusioita käyttäen. TCI-laitteissa on yleensä mahdollisuus myös niin sanotun TCI-view-moodin valintaan. Tässä versiossa lääkeannostelu toteutetaan perinteisin manuaalisin säädöin, mutta pumppu esittää myös laskennalliset plasma- ja kohde-elinpitoisuudet näyttöllään. Jos anestesiologilla ei juuri ole kokemusta TCI-annostelusta, tämä on oivallinen tapa päästä tutustumaan normaalianestesian aikana vallitseviin plasma- ja kohde-elinpitoisuuksiin ennen siirtymistä varsinaisten tavoiteohjattujen infuusioiden käyttöön.

TCI-annostelun käytännön ongelmia

Suonensisäistä anestesiaa annettaessa potilaan saama anestesia-ainemäärä ei kyetä mittaamaan, toisin kuin inhalaatioanestesiassa, jossa uloshengitysilman anestesiakaasumonitorointi on rutiinia. Tämän vuoksi anestesian riittävyden arviointi jonkinlaisella unensyvyysmittarilla on suositeltavaa.

Toimivaan infuusioreittiin pitää kiinnittää erityistä huomiota. Anestesia-aineiden infuusiolinjat tulee kytkeä kolmitiehanoin mahdollisimman lähelle potilasta, jotta lääkkeet myös päätyvät potilaaseen silloin kuin niiden oletetaan niin tekevän. Takaisinvirtauksen estäviä venttiilejä kannattaa käyttää. Viisainta lienee pyhittää kyseinen linjasto vain anestesia-aineiden antoon. Pitää muistaa, että TCI-pumppu on toimintaansa täysin tyytyväinen, eikä turhia hälyttele, vaikka se pumppailisi anestesia-aineita potilaan käsivarren kudoksiin tai vastaavirtaan kohti Ringer-pussia.

Yllä esitetyt laskentamallit, jotka mahdollistavat anestesia-aineiden TCI-annostelun ovat peräisin



Kuva 4. Anestesia- syvyyden säätely leikkauksen alkuvaiheen aikana.



Kuva 5. Laskimoanesteettien varma ja viiveetön kulku potilaaseen tulee turvata takaiskuventtiilein sekä minimoimalla letkuston kuollut tila.

rajallisesta määrästä koehenkilöitä. Näitä malleja ei voida varmuudella soveltaa sellaisiin potilaisiin, jotka merkittävästi eroavat alkuperäisissä tutkimuksissa mukana olleista. Niinpä esimerkiksi remifentaniilin annostelu Minton mallin mukaan tai propofolin anto Schniderin mallin mukaisesti ei onnistu lapsipotilaille. Kaupallisissa TCI-laitteistoissa on nykyään mukana myös Katarian nimellä kulkeva malli, joka on validoitu lapsilla, mutta sille on toistaiseksi mahdollista asettaa vain plasman tavoitepitoisuus¹⁴.

Myös huomattava ylipaino voi vaikeuttaa TCI-annostelun toteutusta yksinkertaisesti siitä samasta syystä, että malleja ei ole validoitu obeeseilla potilailla. Sekä Minton että Schniderin mallit käyttävät apunaan painon ja pituuden mukaan laskettua lean body mass -arvoa, ja ottavat siis potilaan ruuminrakenteen huomioon tiettyyn rajaan saakka. Tällä hetkellä käytössä olevat laskentakaavat eivät kuitenkaan toimi sairaalloisen lihavilla^{15,16}. Tämän vuoksi laitevalmistajat ovat rajoittaneet pumppujen toimintaa siten, että TCI-moodin käyttö ei ole mahdollista tietyn painorajan ylittävillä potilailla. Pumppua ohjelmoiva anestesiologi voi toki huijata pumppua syöttämällä laitteeseen suurimman sallitun painon tai ehkä oikeammin laskemalla jonkin verran ylöspäin pyöristetyn potilaan ideaalipainon. Vastuu annostelun oikeellisuudesta on tällöin toki kokonaan anestesiologilla.

TCI-mallit perustuvat toimintansa siihen oletukseen, että potilaassa vallitseva pitoisuus infuusion alussa on nolla. Näin ollen tilanne, jossa potilas saapuu ensiavusta tai teho-osastolta valmiiksi propofolilla kyllästettynä leikkaussaliin, ei ole sopiva TCI-annostelun käyttöön. Potilashan saisi tällöin

aivan tarpeettoman suuren alkuboluksen ja myös ylläpitoinfuusio olisi reilusti ylimitoitettu. Jos TCI-annostelua haluaa välttämättä tällaisessa tilanteessa käyttää, on syytä tyytyä pienempiin portaittain nostettaviin tavoitetasoihin, kuten toki muutenkin kriittisesti sairaan potilaan kohdalla. Pumpun ilmoittamilla pitoisuuksilla ei tällöin kuitenkaan ole minkäänlaista teoreettista totuus pohjaa. Sama koskee tilannetta, jossa induktioannos tai tarvittavat lisäannokset on annettu erillisestä ruiskusta ohi TCI-pumpun kirjanpidon. Äkillisessäkin tilanteessa boluksen anto pumpun kautta onnistuu vähintään yhtä nopeasti kuin erillisestä ruiskusta, edellyttäen tietysti, että myös anestesiahoitaja on saanut riittävän perehdytyksen laitteen käyttöön.

Pumppulla on käytössään vain käyttäjän sinne syöttämät tiedot, eikä se mitenkään voi laskuissaan ottaa huomioon esimerkiksi potilaan hemodynaamista tilannetta, jolla kuitenkin on varsin oleellinen merkitys tarvittavalle ja turvalliselle anestesian tasolle. Onhan esimerkiksi osoitettu, että hemodynaamiikkaan vaikuttavan reilun verenvuodon yhteydessä tarvittava propofoliannos on vain murto-osa normaalista annoksesta¹⁷. Epävakaan potilaan nukkuttaminen TCI-laittoistolla on hyväksyttävää vain, jos anestesiologi todella hallitsee ja osaa ottaa huomioon tämän anestesianmuodon erityispiirteet.

Closed loop TCI

Toistaiseksi kliinisessä käytössä olevat TCI-laitteet vaativat käyttäjältä aktiivista roolia, jotta asetettu tavoite on linjassa kliinisen vasteen kanssa. Tutkimuskäytössä on jo kuitenkin järjestelmiä, jois-

sa esimerkiksi BIS-mittaria apuna käyttäen tieto saavutetusta anestesiatasosta syötetään takaisin ohjaamaan TCI-pumpun toimintaa. Järjestelmän tavoitteeksi voidaan siis pitoisuuden sijaan asettaa tietyn anestesiatason säilyttäminen. Tällaisia ns. closed loop -järjestelmiä on jo aiemmin kehitelty sellaisille lääkkeille, joiden vaikutus on ollut helpommin mitattavissa. Tällaisia ovat esimerkiksi lihasrelaksantit ja tietyt vasoaktiivi-infuusiot. On julkaistu myös pidemmälle vietyjä järjestelmiä, jotka oppivat arvioimaan kunkin potilaan yksilöllistä lääkevastetta ja ottavat tämän tiedon huomioon jatkoannoksia antaessaan^{18,19}.

Vaikka unensyvyuden monitorointiin liittyy vielä nykyäänkin useita ongelmia, ovat edellä kuvatun kaltaiset järjestelmät toimineet tutkimusasetelmissä hämmästyttävän hyvin. Ennustamaan nämäkään pumpit eivät kykene. Aktiivisesti leikkauksenkulkua seuraavalle anesthesiologille on siis jatkossakin käyttöä, vaikka pumpit yhä viisaammiksi muuttuvatkin.

Lopuksi

Tavoiteohjattuihin infuusioihin kykenevät annostelulaitteet tarjoavat tiedon anestesia-aineiden farmakokinetiikasta sellaisessa muodossa, että se on helposti hyödynnettävissä kliinisessä työssä. Pelkkä TCI-laitteen käyttö anestesian annossa ei paranna anestesian laatua²⁰. Aktiiviselle anesthesiologille TCI-ajattelutapa tarjoaa kuitenkin paljon uusia työkaluja, joiden avulla omaa osaamistaan laskimoanestesian annossa voi kehittää. □

Kirjallisuus

1. Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK, Couldwell WT. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery* 2007; 61(Suppl 2): 369–77.
2. Gupta A. Evidence-based medicine in day surgery. *Curr.Opin. Anaesthesiol.* 2007; 20: 520–25.
3. Glass P, Shafer S, Reves G. Intravenous Drug Delivery Systems. Kirjassa :Miller's Anesthesia. sixth edition, s 439–480. Miller R. Elsevier Churchill Livingstone 2005.
4. Absalom A, Struys M. Overview of Target Controlled Infusions and Total Intravenous Anaesthesia. Academia Press 2005.
5. Olkkola K. Laskimoannostelun farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka. *Finnanest* 2006; 39: 191–98.
6. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1981; 20: 379–86.
7. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br.J.Anaesth.* 2009; 102: 626–32.

8. Minto CF, Schnider TW. Contributions of PK/PD modeling to intravenous anesthesia. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 27–38.
9. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br.J.Anaesth.* 1991; 67: 41–48.
10. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, ym. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170–82.
11. Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thomson DA, ym. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 3–12.
12. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, ym. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194–204.
13. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24–33.
14. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, ym. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80: 104–22.
15. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Ceriani V, ym. No adjustment vs. adjustment formula as input weight for propofol target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2009; 26: 362–69.
16. Coetzee JF. Total intravenous anaesthesia to obese patients: largely guesswork? *Eur.J.Anaesthesiol* 2009; 26: 359–61.
17. Kazama T, Kurita T, Morita K, Nakata J, ym. Influence of hemorrhage on propofol pseudo-steady state concentration. *Anesthesiology* 2002; 97: 1156–61.
18. Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van De Velde S, ym. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 6–17.
19. De Smet T, Struys MM, Neckebroek MM, Van den Hauwe K, ym. The accuracy and clinical feasibility of a new bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable. *Anesth.Analg* 2008; 107: 1200–10.
20. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD006059.

Juha Grönlund

LL

TYKS, ATEK-klinikka
juha.gronlund[a]tyks.fi

Heikki Antila

LKT

TYKS, ATEK-klinikka

Klaus Olkkola

Professori

TYKS, ATEK-klinikka,

Turun Yliopisto