

Università Degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina DIMED

TESI DI LAUREA

Impatto del Midazolam sul Bispectral Index e Propofol: Confronto dei modelli TCI di Schnider ed Eleveld

Relatore: Chiar.mo Prof. Michele Carron

Correlatore: Dott. Federico Linassi

Laureanda: Irene Pongiluppi

Anno accademico 2023/2024

INDICE

SINOSSI	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1. TIVA e TCI.....	5
1.1.1. MODELLI FARMACOCINETICI E LORO APPLICAZIONE.....	7
1.1.2. UTILIZZO DELLE POMPE INFUSIONALI PER TCI	9
1.2 PROPOFOL	11
1.2.1 FARMACOCINETICA	12
1.2.1.1. ASSORBIMENTO	12
1.2.1.2. DISTRIBUZIONE	12
1.2.1.3. METABOLISMO.....	13
1.2.1.4. ESCREZIONE.....	14
1.2.2. FARMACODINAMICA	14
1.2.2.1. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	14
1.2.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI	16
1.2.2.3. EFFETTI SUL SISTEMA RESPIRATORIO	16
1.2.3. REAZIONI AVVERSE	17
1.2.4 MODELLI TCI PER IL PROPOFOL	19
1.3. REMIFENTANIL.....	23
1.3.1. FARMACOCINETICA	23
1.3.2. FARMACODINAMICA	24
1.3.2.1. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	24
1.3.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI	25
1.3.2.3. EFFETTI SUL SISTEMA RESPIRATORIO	25
1.3.3. EFFETTI AVVERSI	25
1.3.4 MODELLI FARMACOCINETICI DEL REMIFENTANIL PER LA TCI.....	26
1.4. MIDAZOLAM	28

1.4.1. FARMACOCINETICA.....	28
1.4.1.1. ASSORBIMENTO.....	28
1.4.1.2. DISTRIBUZIONE.....	29
1.4.1.3. METABOLISMO.....	29
1.4.1.4. ELIMINAZIONE.....	29
1.4.2. FARMACODINAMICA.....	30
1.4.2.1. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.....	30
1.4.2.2. ALTRI EFFETTI.....	31
1.4.3. REAZIONI AVVERSE.....	31
1.4.4. MODELLI TCI PER IL MIDAZOLAM.....	32
1.5. SINERGIA TRA I FARMACI.....	33
1.5.1 SINERGIA TRA PROPOFOL E MIDAZOLAM.....	33
1.5.2 SINERGIA TRA PROPOFOL E REMIFENTANIL.....	33
1.6. COSCIENZA E ANESTESIA GENERALE.....	34
1.7. MONITORAGGIO DELLA COSCIENZA DURANTE L'ANESTESIA GENERALE ..	37
1.7.1. MONITORAGGIO EEG.....	38
1.7.1.1. BISPECTRAL INDEX.....	40
1.7.1.2. ENTROPIA.....	41
1.7.2. MONITORAGGIO NON EEG.....	41
1.6.3 SURGICAL PLETH INDEX.....	42
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	45
3. MATERIALI E METODI.....	47
3.1. DISEGNO DELLO STUDIO.....	47
3.2. VARIABILI DELLO STUDIO.....	47
3.3. POPOLAZIONE DELLO STUDIO.....	50
3.3.1. CRITERI DI INCLUSIONE.....	50
3.3.2. CRITERI DI ESCLUSIONE.....	50
3.4. TECNICA ANESTESIOLOGICA.....	51

3.5. ANALISI STATISTICA	53
4. RISULTATI	55
4.1. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE	55
4.2. IL PRETRATTAMENTO CON MIDAZOLAM NELLA POPOLAZIONE TOTALE..	58
4.2.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE.....	58
4.2.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE.....	60
4.3. IL PRETRATTAMENTO CON MIDAZOLAM NEL MODELLO SCHNIDER.....	63
4.3.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE.....	63
4.3.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE.....	64
4.4. IL PRETRATTAMENTO CON MIDAZOLAM NEL MODELLO ELEVELD	67
4.4.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE.....	67
4.4.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE.....	69
4.5. CONFRONTO TRA I MODELLI TCI	71
4.5.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE.....	71
4.5.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE.....	72
5. DISCUSSIONE	77
5.1. EFFETTO DEL MIDAZOLAM SULLE CONCENTRAZIONI DI PROPOFOL E SUL VALORE DEL BIS	77
5.2. EFFETTO DEL MIDAZOLAM SULL'INCIDENZA DEGLI EFFETTI AVVERSI.....	78
5.3. CONFRONTO TRA I MODELLI FARMACOCINETICI	79
6. LIMITI DELLO STUDIO	81
7. CONCLUSIONI	83
8. BIBLIOGRAFIA	85

SINOSI

Introduzione: L'anestesia generale può essere somministrata per via inalatoria o per via intravenosa. Ad oggi la via di somministrazione endovenosa è la più utilizzata grazie alla tecnica Target Controlled Infusion (TCI). La TCI sfrutta un determinato modello farmacocinetico/farmacodinamico che stima le concentrazioni plasmatiche del farmaco in base alle caratteristiche del paziente. Il livello di ipnosi può essere poi valutato tramite device che analizzano l'EEG frontale. È possibile anche somministrare alcuni farmaci sedativo-ipnotici, come il midazolam che, oltre ad avere effetti ansiolitici nel preoperatorio, permettono di ridurre le dosi di anestetico necessarie per l'anestesia.

Scopo: Lo scopo di questa tesi è quello di comparare l'effetto della premedicazione con midazolam nella stima delle concentrazioni di propofol determinate tramite TCI in varie fasi dell'anestesia, nonché nei device di monitoraggio del piano ipnotico (Bispectral Index-BIS).

Materiali e metodi: Lo studio è di tipo osservazionale, prospettico, monocentrico. Ha coinvolto donne adulte sottoposte a interventi di chirurgia mammaria oncologica reclutate tra il 30 marzo 2023 e il 30 settembre 2023. Sono stati usati due modelli TCI per la somministrazione del propofol: Eleveld e Schnider, associati o meno al pretrattamento con midazolam. Per fare ciò sono state raccolte e successivamente confrontate delle variabili demografiche (età, peso, altezza, BMI e ASA status) e 22 variabili intraoperatorie, tra cui la concentrazione di propofol al sito effetto (CeP) e il valore del BIS alla perdita di coscienza (LoR – loss of responsiveness), durante il mantenimento (Bispectral index – BIS 40-60) e al risveglio (RoR – return of responsiveness). Infine, si è valutata anche l'incidenza di eventi avversi (burst suppression, USRE e delirium post-operatorio).

Risultati: Dall'analisi dei dati non risultano differenze statisticamente rilevanti tra caratteristiche della popolazione, durata dell'intervento e il tempo intercorso tra la sospensione dei farmaci e il RoR. Si osserva che la dose totale di propofol risulta significativamente più alta nei gruppi non trattati con midazolam. Anche BIS e CeP al LoR, CePMA e Δ CeP al RoR sono significativamente più alte nel gruppo non trattato. Si osserva anche una riduzione di burst suppression nel gruppo trattato con midazolam quando utilizzato il modello PD/PK Eleveld. Valutando le differenze tra i due modelli si riscontra che al LoR, BIS e CeP sono significativamente più basse nel gruppo Eleveld. Durante il mantenimento dell'anestesia e al RoR, invece, la CeP è più alta nel gruppo Eleveld. La Δ CeP (LoR-RoR) mostra una differenza significativa tra i due modelli. L'incidenza di effetti avversi è maggiore nel modello Eleveld rispetto allo Schnider.

Conclusioni: Il pretrattamento con midazolam ottimizza la conduzione dell'anestesia riducendo le concentrazioni di propofol al LoR e durante il mantenimento senza ritardare il RoR.

ABSTRACT

Introduction: General anesthesia can be administered by inhalation or intravenously. To date, the intravenous administration is the most used thanks to the Target Controlled Infusion (TCI) technique. TCI exploits a specific pharmacokinetic/pharmacodynamic model that estimates the drug's plasma concentration based on patient's characteristics. The level of hypnosis can then be evaluated using devices that analyze the frontal EEG. It is also possible to administer some sedative-hypnotic drugs such as midazolam which have an anxiolytic effect in the preoperative period and allow the doses of anesthetic necessary for anesthesia to be reduced.

Objective: The purpose of this thesis is to compare the effect of premedication with midazolam on the estimate of the propofol concentration determined by TCI in different phases of the anesthesia, as well as in devices for monitoring the hypnotic plan (Bispectral Index-BIS).

Methods: It is an observational, prospective and monocentric study. It involved adult women undergoing oncological breast surgery recruited between March 30, 2023 and September 30, 2023. Two TCI models were used for the administration of propofol: Eleveld and Schnider, associated or not with pretreatment with midazolam. To do this, demographic variables (age, weight, height, BMI and ASA status) and 22 intraoperative variables, including the propofol concentration at the effect site (CeP) and the BIS value at loss of responsiveness (LoR), during maintenance (Bispectral index – BIS 40-60) and at return of responsiveness (RoR), were collected and subsequently compared. Finally, also the incidence of adverse events (burst suppression, USRE and post-operative delirium) was evaluated.

Results: From the analysis of the data, there are not statistically significant differences between population characteristics, duration of the intervention and the time elapsed between the suspension of the drugs and the RoR. It is observed that the total dose of propofol is significantly higher in the groups not treated with midazolam. BIS and CeP at LoR, CePMA and Δ CeP at RoR are also significantly higher in the untreated group. A reduction in incidence of burst suppression is also observed in the group treated with midazolam when the Eleveld model is used. Evaluating the differences between the two models we find that at LoR, BIS and CeP are significantly lower in the Eleveld group. During maintenance of anesthesia and at RoR, however, CeP is higher in the Eleveld group. The Δ CeP (LoR-RoR) shows a significant difference between the two models. The incidence of adverse effects is higher in the Eleveld model than in the Schnider.

Conclusions: Pretreatment with midazolam optimizes the conduction of anesthesia by reducing propofol concentrations at the LoR and during maintenance without delaying the RoR.

1. INTRODUZIONE

L'anestesia generale può essere indotta e mantenuta mediante due modalità, la via endovenosa (Total Intravenous Anesthesia - TIVA) e la via inalatoria (1-3).

1.1. TIVA e TCI

Quando l'anestesia viene condotta solo per via endovenosa si parla di TIVA (Total Intravenous Anesthesia).

Questo tipo di anestesia può essere somministrata manualmente, ovvero il medico decide dose e velocità di infusione dei farmaci, oppure sfruttando la modalità TCI (Target Controlled Infusion). (4,5)

La TCI utilizza delle specifiche pompe per mantenere le concentrazioni plasmatiche o al sito d'azione costanti adeguando automaticamente la velocità di infusione. Questo è possibile grazie all'utilizzo di processori programmati con diversi modelli farmacocinetici, specifici per ogni farmaco. Questi modelli si basano anche su alcune caratteristiche cliniche del paziente, come (4):

- Età;
- Sesso;
- Peso;
- Altezza;
- Massa magra.

Dopo aver impostato le pompe con il modello e il farmaco, l'anestesista inserirà le caratteristiche del paziente, chiamate anche covariabili, e la concentrazione che vuole raggiungere a livello plasmatico o al sito d'azione. A questo punto sarà la pompa stessa, grazie a calcoli continui, a decidere bolo e velocità di infusione, basandosi sul modello farmacocinetico impostato precedentemente. (4-7)

La somministrazione TCI dei farmaci permette anche una veloce modifica della profondità dell'anestesia andando a variare la concentrazione plasmatica del

farmaco; in questo modo è possibile adeguare la profondità dell'anestesia allo stimolo chirurgico. (7,8)

Viceversa, la gestione manuale dell'anestesia endovenosa risulta essere più complicata. Per poter fornire una corretta anestesia manuale è necessario conoscere i complessi modelli farmacocinetici dei farmaci utilizzati.

Infatti, pur mantenendo la stessa velocità di somministrazione, si possono avere delle variazioni della concentrazione plasmatica e quindi a livello del sito d'azione. Queste variazioni sono dipendenti dalle dosi di farmaci somministrati precedentemente. Questo comporta un maggior rischio di sottodosaggio o sovradosaggio. Per questi motivi gli anestesisti "preferiscono" somministrare la TIVA con TCI. (5)

I modelli farmacocinetici sono stati ideati su una popolazione sana, giovane, non obesa, con $ASA \leq 2$ e possono non essere precisi per le popolazioni diverse da quelle descritte. Per questi motivi occorre accortezza dell'utilizzo dei modelli TCI nei soggetti più complessi (es. obesi, $ASA > 2$, etc.). (5,7)

La TIVA risulta essere meglio tollerata rispetto all'anestesia inalatoria perché presenta un minor rischio di nausea e vomito post-operatorio (PONV). (1)

La TIVA poi viene anche utilizzata quando l'anestesia inalatoria non è praticabile, le indicazioni sono riassunte nella tabella I. (9)

Tabella I – Indicazioni per l’utilizzo dell’anestesia endovenosa

Indicazioni per il paziente	Indicazioni chirurgiche	Altre indicazioni
Ipertermia maligna	Chirurgia delle vie aeree “tubeless”	Trasferimento del paziente
Storia di severa PONV	Neurochirurgia	Anestesia non somministrata in sala operatoria
Disturbi neuromuscolari	Monitoraggio neurofisiologico	Terapia intensiva
Intubazione difficile o vie aeree reattive	Intervento chirurgico ad alto rischio di PONV	Pericoli ambientali
Scelta del paziente	Procedure brevi	Può ridurre la recidiva di cancro

Tabella I: Adattamento da: Barrowman J, Wilson M. Total intravenous anaesthesia. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. Gennaio 2022; 23: 54-59

In altri articoli vengono indicate come indicazioni alla TIVA anche (10):

- Sindrome del QT lungo (QT \geq 500ms);
- Addestramento del personale medico.

1.1.1. MODELLI FARMACOCINETICI E LORO APPLICAZIONE

La farmacocinetica è la branca della farmacologia che studia i meccanismi a cui il farmaco va incontro all’interno di un organismo. Questi processi sono: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. (2)

Questi eventi possono essere descritti mediante dei modelli matematici che cercano di semplificare questi meccanismi (3,7).

I modelli più utilizzati per i farmaci anestetici sono quelli a 3 compartimenti. (7)

Quando viene somministrato un farmaco per via endovenosa questo si distribuisce nel plasma (compartimento 1 – V1). A questo punto la concentrazione plasmatica diminuisce perché il farmaco si distribuisce ai tessuti più irrorati (compartimento 2 – V2) e ai tessuti meno irrorati (compartimento 3 – V3). (3,7,11,12)

La velocità con cui questo avviene dipende dalla vascolarizzazione del tessuto, sarà maggiore per i compartimenti più irrorati e minore per i tessuti meno irrorati. Inoltre, la velocità dipende anche dal gradiente di concentrazione e dalla idrofilia/lipofilia della molecola. (3)

La concentrazione plasmatica diminuisce anche in seguito all'eliminazione del farmaco da parte degli organi emuntori (3).

Nelle formule matematiche necessarie per descrivere questi eventi sono presenti delle costanti (7,12):

- K_{12} : rappresenta il movimento da V1 a V2;
- K_{21} : rappresenta il movimento da V2 a V1;
- K_{13} : rappresenta il movimento da V1 a V3;
- K_{31} : rappresenta il movimento da V3 a V1;
- K_{10} : rappresenta la metabolizzazione o l'eliminazione del farmaco.

La TIVA-TCI inizialmente permetteva la modifica della concentrazione plasmatica che veniva calcolata utilizzando le costanti sopra precedentemente. (3,4,7,12)

Con l'utilizzo di questi modelli farmacocinetici è stato notato un ritardo tra il raggiungimento della concentrazione plasmatica ideale e la comparsa dell'effetto del farmaco. Questo accade perché il sito effetto è a livello dei tessuti, nel sistema nervoso, e il farmaco deve raggiungerlo prima di poter esercitare l'effetto desiderato. (3,4,7)

Questo processo può essere descritto da un'ulteriore costante K_{e0} che rappresenta la velocità con cui si raggiunge l'equilibrio tra concentrazione plasmatica e concentrazione al sito d'azione del farmaco. (4,7,13). La velocità con cui si

raggiunge questo equilibrio dipende da vari fattori che modulano la velocità con cui il farmaco raggiunge il sito effetore come la gittata cardiaca o il flusso cerebrale ma anche da fattori legati alla struttura della molecola come la lipofilia, la solubilità, il grado di ionizzazione, etc. (4)

Il valore di k_{e0} può essere determinato da complessi studi farmacocinetici e farmacodinamici o dal tempo intercorso tra la somministrazione del bolo e l'effetto massimo. (4,7,13)

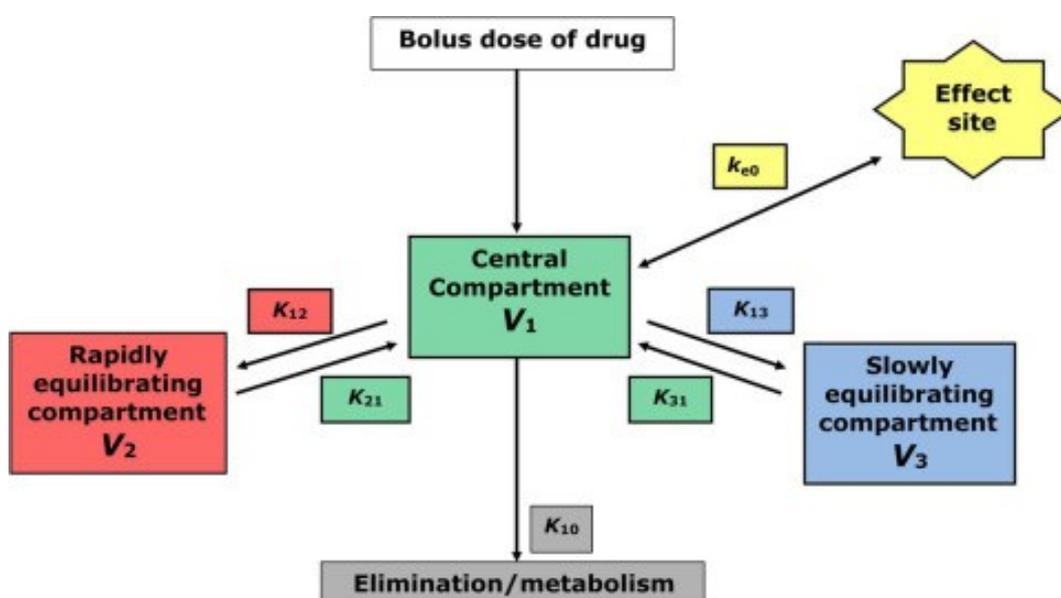


Figura 1: Modello farmacocinetico tri-compartimentale. Tratto da: Al-Rifai Z, Mulvey D; *Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions*. BJA Education. 2016. Volume 16, Issue 3: 92-97.

1.1.2. UTILIZZO DELLE POMPE INFUSIONALI PER TCI

Per utilizzare le pompe infusione l'anestesista imposta il modello da utilizzare e il farmaco che verrà somministrato. A questo punto si imposta età, peso, altezza e sesso del paziente; questi dati serviranno alla pompa a decidere dosi e velocità di infusione. (5)

La velocità di infusione è dipendente dalla concentrazione target, sia essa quella plasmatica o al sito d'azione. La più utilizzata è quella al sito effetore perché permette di modificare la concentrazione proprio dove agisce il farmaco. (4,14)

La pompa somministrerà inizialmente un bolo di farmaco calcolato in base al volume di distribuzione. Successivamente inizierà l'infusione continua la cui velocità dipenderà dalla velocità di eliminazione e della distribuzione da V_1 a V_2 e V_3 del farmaco. (7,12)

Se il target viene ridotto la pompa sospenderà la somministrazione per permettere una riduzione della concentrazione plasmatica e quindi generare un gradiente di concentrazione che porterà alla riduzione dell'attività al sito d'azione.

Quanto il target viene aumentato la pompa somministrerà un bolo di farmaco per aumentare la concentrazione plasmatica e permettere il raggiungimento della concentrazione al sito d'azione il più velocemente possibile. Poi sospenderà la somministrazione per ridurre la concentrazione plasmatica che era stata precedentemente aumentata oltre la concentrazione target al sito effetore.

Questo aumento della concentrazione plasmatica è chiamato anche "overshoot" ed è necessario per generare un gradiente di concentrazione che permette il raggiungimento rapido della concentrazione al sito d'azione. (4)

1.2 PROPOFOL

Il propofol è uno dei farmaci più frequentemente utilizzato per indurre e mantenere l'anestesia ed è alla base dell'insieme di farmaci usati nella TIVA. (2-3,15)

Il propofol, o 2,6-diisopropilfenolo, è una molecola lipofila appartenente alla classe degli alchil-fenoli. (2-3,16-17).

Essendo il propofol insolubile in acqua, lo si trova come emulsione lipidica al 1% o al 2%.

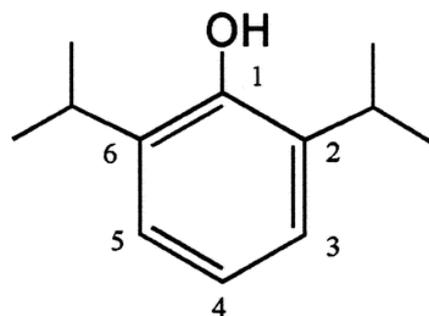
L'emulsione è composta da (2,16-19):

- Olio di soia (10%): ha la funzione di mantenere il propofol stabilizzato e disperso;
- Glicerolo (2,25%): mantiene la formulazione isotonica al sangue;
- Lecitina, derivante dal tuorlo d'uovo, (1,2%): ha la capacità di mantenere in emulsione il complesso propofol/olio di soia nella fase acquosa;
- Acqua: rappresenta il maggior volume dell'emulsione.

All'interno sono presenti anche sostanze a scopo battericida come l'EDTA (acido etilendiamminotetraacetico). (2,16-17,19)

Il brevetto è stato depositato da John (Iain) Glen e Roger James nel 1977. I primi studi clinici sul farmaco sono stati eseguiti nel 1983 in Europa e nell'anno seguente negli Stati Uniti. (16,20)

Il largo utilizzo del propofol nella pratica clinica è stato influenzato dalle sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Infatti, è in grado di indurre velocemente l'anestesia, ha una distribuzione molto rapida e permette un risveglio dall'anestesia rapido con un'incidenza molto rara di effetti rebound dopo



**2,6-Diisopropylphenol
(propofol)**

Figura 2: Struttura chimica del propofol. Tratto da: Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. Anesthesiology. Ottobre 2005; 103(4):860-76.

sospensione grazie al sua CSHT (Context Sensitive Half Time o Emivita Contesto Sensibile) costante. Presenta anche una bassa incidenza di PONV (nausea e vomito post-operatori). (2,3,16,19,21)

Per questi motivi risulta essere utile anche nella sedazione nei pazienti che necessitano di una ventilazione meccanica nei reparti intensivi. (21)

1.2.1 FARMACOCINETICA

La farmacocinetica del propofol è caratterizzata da una rapida distribuzione ai tessuti, una rapida eliminazione e un lento rilascio del farmaco da parte del compartimento profondo. Supera velocemente la barriera emato-encefalica (BEE) per raggiungere il sistema nervoso centrale, successivamente si distribuisce al muscolo e infine al tessuto adiposo. (19,21)

1.2.1.1. ASSORBIMENTO

Viene somministrato solo per via endovenosa (EV). Non può essere somministrato per via enterale a causa dell'elevato effetto di primo passaggio a livello epatico che supera il 90%. (19,23)

1.2.1.2. DISTRIBUZIONE

Nel torrente ematico il propofol si trova per il 50% legato agli eritrociti, per il 48% legato alle proteine sieriche, principalmente albumina, e solo l'1,2-1,7% risulta essere libero nel plasma. (24)

Il propofol attraversa velocemente la barriera emato-encefalica provocando una rapida perdita di coscienza. La velocità di perdita di coscienza dipende anche da fattori legati al soggetto, in particolare dalla gittata cardiaca, e dalla velocità di infusione. (19)

In seguito alla somministrazione di un bolo di propofol si osserva la comparsa rapida dell'effetto. Questo avviene perché la distribuzione ai compartimenti

periferici è molto veloce, anche al compartimento più profondo (di solito rappresentato dal tessuto adiposo) grazie alla lipofilia del propofol.

Una volta raggiunto l'equilibrio tra i vari compartimenti il volume di distribuzione risulta aumentato anche di 3-4 volte rispetto al volume corporeo totale. (19)

Nonostante la sua grande capacità di distribuirsi ai tessuti periferici la sua attività dopo la cessazione della somministrazione è rapidamente reversibile. (16,19)

La redistribuzione del farmaco è più lenta della sua clearance e questo riduce la probabilità di rebound dell'effetto. Questo spiega il perché la sua CSHT (Context Sensitive Half Time o Emivita Contesto Sensibile) sia costante anche dopo infusioni molto lunghe. Questo è molto importante perché i tempi di risveglio dal propofol rimangono brevi anche dopo infusioni prolungate. (3)

1.2.1.3. METABOLISMO

Il propofol è rapidamente metabolizzato dal fegato con produzione di metaboliti inattivi. (2)

Il 70% del farmaco viene metabolizzato grazie a reazioni di coniugazione mediate dalla uridina 5'-difosfato (UDP) glucuronosiltransferasi con formazione di propofol-glucuronide.

Il 29% del propofol viene idrossilato a 4-idrossipropofol. (19) I principali catalizzatori della reazione di idrossilazione sono i citocromi P450 in particolare il CYP2B6 e il CYP2C9. (25) Successivamente il 4-idrossipropofol viene coniugato con un gruppo solfato o con l'acido glucuronico. (19)

Il metabolismo epatico del propofol è molto efficiente, presenta un rapporto di estrazione dal sangue di 0.9. (19)

Alcuni studi hanno dimostrato come la clearance del propofol risulti maggiore del flusso sanguigno a livello epatico. Ciò viene spiegato dalla presenza di vie di metabolismo extra-epatiche. Queste vie rappresentano circa il 40% del metabolismo del propofol. (2,19) Gli organi che più intervengono nel metabolismo

sono i reni, con tasso di estrazione del 60-70%. (26-30) Anche l'intestino tenue interviene nella clearance del propofol. (29,30) Il ruolo dei polmoni è molto dibattuto. (26,31-32)

1.2.1.4. ESCREZIONE

Tutti i metaboliti prodotti sono inattivi e vengono eliminati per l'88% con le urine.

(28) Lo 0,3% del propofol viene eliminato non metabolizzato nelle urine. (26)

Il propofol viene eliminato anche dal polmone. (2,33)

1.2.2. FARMACODINAMICA

Il propofol agisce principalmente a livello a livello del sistema nervoso centrale ma ha effetti anche sul sistema cardio-circolatorio e sul sistema respiratorio. (22)

1.2.2.1. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- Ipnosi: Il propofol va a potenziare l'attività inibitoria dell'acido γ -amminobutirrico o GABA. (34) Agisce legandosi alla subunità β del recettore post-sinaptico GABA_A aumentando l'ingresso del cloro nella cellula con iperpolarizzazione della membrana. L'effetto del propofol è dose dipendente, a basse concentrazioni agisce potenziando le correnti di cloro, a concentrazioni maggiori induce l'apertura del canale. (35) Ancora oggi non si conosce come questi meccanismi molecolari si ripercuotano sulla funzionalità cellulare e delle reti neurali e quindi sulla perdita di coscienza. Questo è probabilmente legato alla mancanza di una definizione globalmente accettata di coscienza. (19,36)
- Amnesia: In letteratura sono state ampiamente descritte le proprietà amnesiche del propofol. (37) Anche questo effetto del propofol è dose dipendente. Non si conosce ancora bene come viene indotta l'amnesia ma

sembra che il propofol non comprometta la codifica della memoria e non interferisca con il comportamento. (38)

- Effetto ansiolitico: L'effetto ansiolitico si manifesta anche a dosi sub-ipnotiche. (39,40) Il meccanismo con cui il propofol produce l'effetto ansiolitico non si conosce, si ipotizza che intervenga inibendo l'attività della serotonina (5-HT) a livello ippocampale. (41-42) Sembrerebbe che anche riduzione dei livelli di NO a livello di amigdala, ipotalamo e ippocampo rappresenti uno dei meccanismi con cui il propofol esplica l'effetto ansiolitico. (42,43)
- Analgesia: L'effetto analgesico del propofol risulta essere descritto da numerosi studi. Probabilmente l'effetto analgesico è dato dall'azione modulatrice che il propofol ha sui recettori GABA_A e della glicina a livello spinale. (44-47)
- Azione antiemetica: L'azione antiemetica del propofol è stata riconosciuta da molti studi. (1,48-49) L'anestesia indotta e mantenuta dal propofol si associa a un minor rischio di PONV (nausea e vomito post-operatori) rispetto a quella mantenuta da altri farmaci ipnotici, in particolare gli anestetici inalatori. (1,12,50) Il meccanismo con cui questo accade non si conosce ma si ipotizza una interazione del propofol con i recettori dopaminergici, con il sistema limbico e con i recettori 5-HT₃ implicati nello stimolo del vomito. (51)
- Effetti neurofisiologici: L'assunzione di propofol diminuisce il metabolismo cerebrale, il flusso sanguigno cerebrale e la pressione intracranica pur non alterando la capacità di autoregolazione del flusso ematico. (51-52) Il ruolo del propofol nella neuro-protezione è ancora dibattuto ma è stata dimostrata la sua attività come coadiuvante nella neuro-protezione multifattoriale e per questo motivo è consigliato per indurre e mantenere l'anestesia durante gli interventi neurochirurgici. (53-56)

Risulta essere un agente anticonvulsivante ma sono stati descritti eventi eccitatori con miocloni e tremori durante l'induzione dell'anestesia con propofol. (57-59)

1.2.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Il propofol ha numerosi effetti sul sistema cardiovascolare.

Uno degli effetti più comuni è la riduzione della pressione arteriosa indotta dalla vasodilatazione arteriosa e venosa. Questo effetto è dose dipendente ed è più marcato se l'induzione è veloce e se il paziente è anziano. Il propofol interviene anche inibendo i riflessi barocettivi che intervengono in condizioni di ipotensione. (2,60)

Non presenta effetti sulla contrattilità cardiaca. Il propofol presenta effetto inotropo negativo solo a dosi maggiori di quelle consigliate. Questo effetto è mediato dalla diminuzione dell'assorbimento del Ca^{2+} a livello del reticolo-sarcoplasmatico. (61-62)

Il propofol presenta anche degli effetti cardioprotettivi, mediati dall'eliminazione dei radicali liberi, anche se meno evidenti rispetto a quelli prodotti dal Sevoflurano. Una combinazione di anestetici inalatori ed endovenosi sembrano agire in sinergia nel ridurre il danno cardiaco post-ischemia-riperfusion. (1,63-65)

1.2.2.3. EFFETTI SUL SISTEMA RESPIRATORIO

Il propofol è un farmaco che causa depressione respiratoria. La depressione respiratoria si manifesta con riduzione della frequenza respiratoria e del volume corrente e con l'inibizione dei riflessi ipossici e ipercapnici. Anche l'inibizione di centri respiratori sembra essere mediata dall'attività del recettore $GABA_A$. (2,66-68)

Il propofol agisce anche alterando il pattern respiratorio riducendo il movimento della gabbia toracica e inducendo il rilassamento delle vie aeree superiori e la

soppressione dei loro riflessi. (68-69) Inoltre, attenua la broncocostrizione vagale e potenzia la vasocostrizione polmonare ipossica. (70-71)

1.2.3. REAZIONI AVVERSE

L'effetto avverso più frequentemente osservato è il dolore al sito di iniezione. (2,18-19,72) La causa del dolore è ancora sconosciuta, alcuni studi hanno individuato alcuni fattori di rischio che possono influenzarne la comparsa come il diametro della vena, il sito e la velocità d'iniezione. Anche l'uso concomitante di anestetici locali, FANS, ketamina ed oppiacei risulta essere legato alla comparsa del dolore da iniezione del farmaco. (73-74)

Un altro effetto avverso che si può manifestare è l'anafilassi, l'incidenza è di circa 1:60000 pazienti, circa il 2% di tutti i casi di anafilassi preoperatoria; nella maggior parte dei casi è una reazione IgE mediata. (75) Nelle preparazioni del propofol possono esserci tracce di olio di semi di soia e lecitina d'uovo e la possibilità che possano verificarsi reazioni in soggetti allergici è dibattuta. Sono stati svolti alcuni studi sulla possibilità di reazione allergica all'olio di semi di soia, tuttavia, si è visto che la quantità di olio di semi di soia presente nel farmaco era trascurabile e che quindi era poco probabile potesse causare una reazione anafilattica. (76) Anche per quel che riguarda la lecitina d'uovo la letteratura non ha dimostrato che i soggetti allergici alle uova siano maggiormente predisposti a reazioni allergiche al propofol. Viene comunque consigliato di porre attenzione in caso fosse necessario somministrare propofol in soggetti con una storia di anafilassi alle uova. (77,78)

Ad alte dosi può indurre la comparsa di burst suppression: ovvero la comparsa di un particolare profilo elettroencefalografico caratterizzato da presenza di onde lente alternate a periodi maggiore uguali a 10 secondi di attività ad ampiezza ridotta. (2)

Un'altra complicanza, descritta inizialmente nei bambini, è la sindrome da infusione di propofol o PRIS (Propofol-Related Infusion Syndrome). È una complicanza molto rara, ma seria ed in alcuni casi fatale. (79-80)

Questa sindrome causa un coinvolgimento multiorgano con manifestazioni cardiovascolari e metaboliche. Si ha anche interessamento di fegato, rene e apparato muscolo-scheletrico (81):

- Manifestazioni cardiovascolari: la PRIS si manifesta con bradicardia, ridotta contrattilità miocardica fino all'asistolia. (80-83) Più raramente si manifesta con blocco di branca destro, ipotensione, manifestazione all'EGC simi-Brugada, tachicardia ventricolare, aritmie ventricolari tachicardia sopraventricolare, fibrillazione atriale, shock cardiogeno. (84-85)
- Manifestazioni metaboliche: la manifestazione più comune è l'acidosi metabolica ma si possono riscontrare anche acidosi lattica, iperkaliemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia. (84)
- Manifestazioni a livello epatico: spesso si osserva la presenza di epatomegalia, legata alla presenza di acidi grassi liberi e all'eccessiva lipolisi. Si osserva anche steatosi, aumento degli enzimi epatici quali AST, ALT e GGT, ipertrigliceridemia, iperlipidemia. Nei casi più gravi si può arrivare all'insufficienza epatica. (79,86-88)
- Manifestazioni renali e muscolo-scheletriche: spesso si riscontra un aumento della creatininemia che può essere conseguente a un danno renale acuto e insufficienza renale. (84,89) A livello muscolo-scheletrico si può avere la rabdomiolisi; anch'essa può causare un aumento della creatinina. (86,90)

Le cause esatte della PRIS non sono ancora state comprese, sembrano essere associate alla giovane età ed a infusioni prolungate; infusioni con dosaggio maggiore di 4 mg/kg/h più lunghe di 48 ore dovrebbero essere evitate. (87,91,92)

1.2.4 MODELLI TCI PER IL PROPOFOL

L'anestesista può scegliere tra vari modelli farmacocinetici per il propofol, ognuno dei quali è maggiormente indicato per una tipologia specifica di pazienti: bambini sotto i 3 anni, bambini e ragazzi tra i 3 e i 18 anni, adulti tra i 18 e i 70 anni non obesi, anziani, obesi ($BMI > 30$).

Scegliere il modello più adatto allo specifico paziente non è semplice poiché ci sono molti fattori che influenzano la decisione quali ad esempio la tecnica anestesiológica, l'età del paziente, gli altri farmaci che vengono somministrati, le comorbidità del paziente e la sua composizione fisica (es. grado di obesità). (93)

Di conseguenza l'anestesista deve conoscerli bene perché l'utilizzo di un modello sviluppato per una popolazione in un paziente di un'altra è sconsigliato; in questo caso molto probabilmente l'anestesia potrebbe essere superficiale o profonda a seconda che si abbia rispettivamente un sottodosaggio o un sovradosaggio. (19,94)

Tra i modelli TCI per la sola popolazione adulta conosciuti e utilizzati in ambito clinico vi sono il Marsh (1991) (95), lo Schnider (1998) (96) e l'Eleveld (93).

Nel Marsh i volumi V_1 , V_2 , V_3 sono calcolati in funzione del peso del paziente, mentre le costanti di velocità sono fisse. A causa della relazione lineare tra peso e V_1 , V_2 e V_3 , nei pazienti obesi, si possono avere dosi iniziali eccessivamente elevate. (4) Il Marsh viene utilizzato principalmente con la concentrazione target plasmatica. Se utilizzato con la concentrazione al sito d'azione, comunque disponibile, potrebbe comportare la somministrazione di una dose eccessiva. (95)

Il modello Schnider ha dei valori fissi per V_1 , V_3 , K_{13} e K_{31} , mentre V_2 , K_{12} e K_{21} vengono calcolate in funzione dell'età. Infine, K_{10} è calcolato in funzione della Lean body mass (massa magra totale), della total body mass (massa corporea totale), del sesso e dell'altezza. (96)

Un vantaggio del modello Schnider, rispetto al Marsh, è che aggiusta la dose e la velocità di infusione sulla base dell'età del paziente. In questo modo, ai pazienti

anziani, vengono somministrati boli più piccoli dalla pompa TCI e questo migliora la stabilità emodinamica.

Tuttavia, si deve prestare attenzione al fatto che il volume di distribuzione (V_1) è uguale per tutti i pazienti e questo comporta che la pompa somministri lo stesso bolo iniziale sia nei bambini che negli adulti, questo, secondo l'esperienza clinica è errato. (93)

Sia il Marsh sia lo Schnider sono stati sviluppati con studi su adulti sani, non obesi, di conseguenza si potrebbero generare effetti paradossi con errori nel dosaggio dei farmaci nei soggetti obesi. Ad esempio, si può avere un sovradosaggio del propofol. (4)

Come conseguenza di queste problematiche le pompe TCI in commercio che presentano lo Schnider non permettono al medico di inserire parametri che generano un BMI > 30 Kg/m². (19)

Sono stati sviluppati anche modelli specifici per la popolazione obesa, due esempi sono il Cortinez (97) ed il van Kranlingen (98) .

Sono stati ideati diversi modelli per la popolazione pediatrica perché è complesso sviluppare un unico modello farmacocinetico che sia adeguato a tutte le età. Questo a causa dei cambiamenti dovuti alla crescita; cambiano il peso e l'altezza del bambino e gli organi interni maturano. I modelli maggiormente conosciuti sono il Paedfusor (99), il Kataria (100), lo Short (101) e lo Schuttler (102). Alcuni studi hanno valutato le performance di questi modelli; la maggior parte sovrastima il volume di distribuzione iniziale; inoltre è emerso che il modello Short ha la performance migliore. (103-104)

Un modello farmacocinetico funziona ottimamente solo se viene applicato a pazienti con caratteristiche simili a quelle della popolazione utilizzata per lo sviluppo del modello stesso. Infatti, quando le caratteristiche divergono dalla popolazione studiata per il modello possono verificarsi effetti indesiderati.

L'anestesista dovrà prestare attenzione nella scelta del modello, soprattutto se il soggetto è obeso, anziano o presenta entrambe le caratteristiche.

Per ovviare a questi problemi gli studiosi hanno cominciato a ideare nuovi modelli che potessero funzionare in sicurezza in quasi tutte le categorie di pazienti, semplificando la scelta del modello da parte del medico.

Nel 2014 Douglas J. Eleveld, insieme ad altri colleghi, pubblicò uno studio dove veniva descritto lo sviluppo di un nuovo modello farmacocinetico per il propofol pensato per un ampio range di pazienti e condizioni cliniche. Questa prima versione permetteva la variazione della concentrazione plasmatica. (93)

Successivamente nel 2018 il modello venne implementato con nuove equazioni descrittive la farmacodinamica del propofol; con questa revisione del modello è possibile selezionare la concentrazione al sito effettore. (105) Questo secondo modello è stato sviluppato analizzando molti studi condotti su diverse popolazioni che includono neonati, bambini, adulti ed anziani; inoltre, i dati provengono sia da volontari sani che da pazienti affetti da varie condizioni come obesità, alcolismo, cirrosi, neoplasie.

I parametri che vengono considerati per predire le concentrazioni del farmaco sono età, peso, altezza e sesso; questi sono gli stessi parametri che l'anestesista deve inserire nella pompa per TCI al momento della sua impostazione prima di iniziare l'anestesia.

Nel modello Eleveld:

- V_1 varia rispetto al peso con una funzione sigmoideale;
- V_2 decresce all'aumentare dell'età;
- V_3 e la clearance metabolica (K_{10}) diminuiscono all'aumentare dell'età solo se contemporaneamente vengono somministrati altri farmaci (come oppioidi o anestetici locali).

Il modello Eleveld è risultato non inferiore e lievemente migliore rispetto agli altri modelli TCI in tutte le popolazioni oggetto di studio (bambini, adulti, anziani ed

obesi); è l'unico applicabile in tutte le tipologie di pazienti. Le performance del modello Eleveld sono state dimostrate sia nello studio di Eleveld e colleghi sia in studi successivi. (94,105,106)

1.3. REMIFENTANIL

Il remifentanil è un analgesico oppioide molto particolare, pur mantenendo le stesse capacità analgesiche degli altri oppioidi, presenta una farmacocinetica unica; ha un rapido onset d'azione e una rapida metabolizzazione, a differenza delle altre molecole della famiglia. (3,107) È, per questo, necessario somministrare un'adeguata terapia analgesica post-operatoria perché il remifentanil non presenta la classica coda analgesica.

Appartiene alla famiglia delle piperidine ed ha una forte affinità per il recettore μ per gli oppioidi; ha una affinità molto minore per i recettori δ e κ . (108-110)

1.3.1. FARMACOCINETICA

Il remifentanil viene somministrato solo per via parenterale a causa della variabilità interindividuale del metabolismo di primo passaggio. (2)

L'effetto del remifentanil si manifesta in pochi minuti. Due dei motivi per cui questo accade sono il suo piccolo volume di distribuzione e la sua rapida ridistribuzione. A questi si aggiunge anche il breve tempo necessario a instaurare l'equilibrio tra plasma e compartimento di effetto ($t_{1/2K_{e0}}$ circa di 1-1.5 minuti). (108,111-113)

Il remifentanil viene metabolizzato da esterasi non specifiche. (107-108,114) La clearance del remifentanil è molto elevata e non è influenzata dalla funzionalità epatica o renale. (115-116)

Pazienti con epatopatia potrebbero necessitare di dosi inferiori a parità di effetto clinico, tuttavia, il metabolismo del farmaco resta ugualmente rapido. Nei soggetti con insufficienza renale vi può essere accumulo dei metaboliti che, essendo molto meno potenti del composto originale, non causano effetti clinici importanti. (108) Dal suo metabolismo si viene a formare l'acido remifentanil (GI90291) che risulta essere 800-2000 volte meno potente del remifentanil. Questo composto viene poi eliminato per l'80% con le urine. (108,113,117)

Nei pazienti pediatrici la farmacocinetica del remifentanil è sovrapponibile a quella dell'adulto. (110,118)

Nei pazienti over 65 anni è consigliato ridurre la dose iniziale e stabilire la dose di mantenimento in base alle necessità del paziente; recenti indicano che negli anziani l'onset è rallentato rispetto agli adulti e risultano maggiormente sensibili all'effetto del farmaco. Presentano inoltre un volume di distribuzione in ridotto e una clearance leggermente inferiore. (108)

1.3.2. FARMACODINAMICA

Il remifentanil è un agonista del recettore μ ; questo recettore, come i recettori κ e δ , attivano le proteine G. Queste proteine sono in grado, mediante la fosforilazione, di indurre (2):

- La chiusura dei canali Ca^{2+} voltaggio dipendenti nelle terminazioni presinaptiche, riducendo il rilascio di neurotrasmettitori;
- L'apertura dei canali per il potassio nelle cellule postsinaptiche con iperpolarizzazione e inibizione dei neuroni.

1.3.2.1. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

L'effetto principale del remifentanil è l'analgesia che si esplica principalmente attraverso il recettore μ . È in grado di agire sulla componente percettiva e sulla componente affettiva; svolge il suo effetto a livello spinale, bloccando l'afferenza del segnale ai corni posteriori, dove la concentrazione di recettori oppioidi è maggiore. (2)

Il remifentanil agisce anche a livello sovra-spinale soprattutto nella zona della sostanza grigia periacqueduttale.

Il remifentanil causa una soppressione dell'EEG dose dipendente; si nota un aumento dell'ampiezza delle onde e una riduzione delle frequenze. (2,119)

1.3.2.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Raramente si verificano episodi di bradicardia e ipotensione; questi sono effetti comuni a tutti gli oppioidi μ -agonisti. (2)

A dosi inferiori a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, il remifentanil produce alterazioni minime della pressione arteriosa sistemica e della frequenza cardiaca. (111)

1.3.2.3. EFFETTI SUL SISTEMA RESPIRATORIO

L'effetto sulla funzionalità respiratoria più comune è la depressione respiratoria; si tratta di un tipico effetto degli oppioidi ed è dose dipendente. Ci sono altri fattori di rischio legati alla comparsa di depressione respiratoria dopo somministrazione di remifentanil quali età, comorbilità, dolore, altri stimoli. (108,118)

La depressione respiratoria si manifesta con ipercapnia, questo riscontro è spiegato dalla desensibilizzazione del centro del respiro alla CO_2 .(2)

La farmacocinetica del remifentanil offre un vantaggio rispetto agli altri oppioidi, infatti, in caso di depressione respiratoria in un paziente che respira spontaneamente, è possibile ridurre o sospendere l'infusione per ritornare ad una ventilazione adeguata in genere entro tre minuti. In caso di necessità è possibile intervenire con il suo antagonista, il naloxone. (108)

1.3.3. EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi del remifentanil sono legati all'attivazione del recettore μ . Possono comparire durante la somministrazione o successivamente alla sospensione e comprendono la depressione respiratoria, la rigidità muscolare, la nausea e il vomito, la bradicardia, l'ipotensione. (120)

La depressione respiratoria è stata trattata nel capitolo precedente.

La rigidità muscolare è una complicanza dose dipendente; l'aumento del tono muscolare e la conseguente rigidità si denota maggiormente a livello del tronco (muscoli respiratori e paravertebrali). (108)

Ci possono essere nausea e vomito postoperatori a causa degli effetti del farmaco sul tronco cerebrale dove si trovano il centro del vomito e la zona chemiocettrice.

(2)

Il trattamento con remifentanil può causare la comparsa di una forma di iperalgesia generalizzata. (121-123) Il meccanismo con cui questo avviene è ancora poco chiaro ma sembra essere legato a una soppressione della ricaptazione o l'aumento del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (glutammato e aspartato) che si legano al recettore (NMDA). (124-126)

Gli effetti avversi che alterano l'emodinamica sono quelli che comportano gli svantaggi maggiori; ipotensione e bradicardia, a volte anche marcati, impongono all'anestesista un dosaggio preciso e un monitoraggio attento. (3)

1.3.4 MODELLI FARMACOCINETICI DEL REMIFENTANIL PER LA TCI

Un modello attualmente disponibile in clinica per la somministrazione del remifentanil tramite la TCI è il Minto. (127-128)

È utilizzabile con pazienti di età maggiore di 12 anni e un peso maggiore di 30 kg; la popolazione sulla quale è stato costruito il modello era formata da 65 individui adulti con età compresa tra i 20 e gli 85 anni. Le variabili che questo modello tiene in considerazione per il calcolo dei volumi di distribuzione e delle costanti di velocità sono: età, peso, altezza, sesso.

Dalle covariate viene poi calcolata anche la massa magra (LBM), tuttavia, questo calcolo è valido solo in pazienti con un BMI < 35 Kg/m² nelle femmine e < 42 Kg/m² nei maschi. Tale problematica è simile a quella del modello Schnider per il propofol e di conseguenza è necessario prestare attenzione nella popolazione obesa. (5)

Se il modello Minto viene utilizzato con la concentrazione target al sito effetto, il bolo di remifentanil diventa da tre a quattro volte maggiore di quello infuso con il target plasmatico; questa maggiore concentrazione plasmatica può aumentare la rigidità della parete toracica o causare bradicardia severa. Di conseguenza, se

viene scelto il sito effettore come target è necessario prestare attenzione nei pazienti fragili e negli anziani; in questi casi è consigliabile aumentare la concentrazione target del farmaco lentamente. (127)

Anche per il remifentanil sono stati sviluppati dei modelli unificati utilizzabili nelle varie popolazioni, come quello di Eleveld per il propofol ma necessitano ancora di studi che ne valutino l'efficacia e sicurezza. (13,129-130)

Uno dei modelli più recentemente sviluppato per il remifentanil è il modello Eleveld. Questo modello risulta essere applicabile a una popolazione più ampia rispetto al Minto; è, infatti, applicabile ai bambini, agli adulti, agli anziani e agli obesi. (131)

Le variabili che questo modello tiene in considerazione per il calcolo dei volumi di distribuzione e delle costanti di velocità sono: massa magra, peso, età e sesso. Per il calcolo della massa magra questo modello utilizza un'equazione diversa rispetto a quella utilizzata nel Minto e per questo motivo sembrerebbe maggiormente applicabile nei soggetti obesi perché riduce la probabilità di sovrastima del bolo di farmaco. (129)

Occorre prestare comunque attenzione a utilizzare questo modello nei bambini con meno di 2 anni e nei giovani adulti severamente obesi (< 30 anni) perché la velocità di infusione risulta essere maggiore di quella raccomandata. (131)

Anche nei soggetti anziani e negli adulti obesi (> 40 anni) occorre procedere con cautela quando si utilizza la concentrazione al sito effettore, infatti, la dose somministrata con il bolo risulta essere lievemente maggiore rispetto alla dose consigliata. Per questo motivo, nei soggetti anziani, si consiglia di aumentare lentamente la concentrazione al sito effettore durante l'induzione; questa precauzione non è necessaria se si utilizza la concentrazione plasmatica. (131)

1.4. MIDAZOLAM

Il midazolam è un farmaco sedativo-ipnotico appartenente alla classe delle benzodiazepine approvato negli stati uniti nel 1986. (2,131)

Lo spettro d'azione del midazolam è simile a quello delle altre molecole della classe; è un agente sedativo, ipnotico, ansiolitico e amnesico ma a differenza delle altre benzodiazepine presenta una rapida comparsa dell'effetto e una breve durata d'azione. (132-133)

La sua struttura è molto particolare; a pH 4 l'anello caratteristico è aperto e la molecola risulta idrofila, a pH fisiologico invece l'anello si chiude rendendo la molecola altamente lipofila. Questo aspetto spiega la sua rapida azione a livello del sistema nervoso centrale. (134-136)

1.4.1. FARMACOCINETICA

In commercio sono disponibili diverse preparazioni di midazolam con vie di somministrazione diverse. (131)

1.4.1.1. ASSORBIMENTO

La comparsa dell'effetto dipende dalla via di somministrazione che può essere: orale, intramuscolare, endovenosa, rettale e nasale. (131)

Quando assunto per via orale, il midazolam è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Successivamente subisce un importante metabolismo di primo passaggio, quindi solo una parte del principio attivo raggiunge il sito effettore (40-50%). L'effetto compare dopo 15 minuti dalla somministrazione. (136,137)

Se somministrato per via rettale o nasale l'effetto compare più velocemente. (138)

È rapidamente assorbito anche se somministrato intramuscolo con un picco d'azione in 5 minuti. (139)

Se somministrato per via endovenosa è possibile osservare il picco d'azione in 3 minuti. (137)

1.4.1.2. DISTRIBUZIONE

Il midazolam nei soggetti sani presenta un volume di distribuzione di 1-2,5 L/Kg; questo aumenta nei soggetti obesi a causa dell'aumentata distribuzione nel tessuto adiposo. (133,134) Anche le donne presentano una maggior distribuzione ai tessuti periferici rispetto agli uomini. (134)

Il midazolam inoltre ha un'emivita di distribuzione molto piccola secondaria all'elevato spostamento del farmaco verso i compartimenti periferici. (132)

Una volta nel plasma questo lega per il 96% le proteine plasmatiche. (131)

1.4.1.3. METABOLISMO

Anche il midazolam, come le altre benzodiazepine, va incontro a reazioni di fase I e successiva coniugazione a livello epatico.

A livello microsomiale il midazolam viene idrossilato dal citocromo CYP3A4 a formare alcuni metaboliti, il principale risulta essere l'alfa-idrossi-midazolam. Questi metaboliti vengono poi escreti con le urine sotto forma di coniugati con l'acido glucuronico. (2,133,140)

L'alfa-idrossi-midazolam, il suo metabolita principale, è attivo e coopera all'azione farmacologica del midazolam. (134)

Si è osservato che nei soggetti epatopatici la biodisponibilità del midazolam somministrato per via orale risulta aumentata; questo è spiegato dal ridotto effetto di primo passaggio. (141)

1.4.1.4. ELIMINAZIONE

Il midazolam ha un'emivita breve, circa 60-120 minuti (142,143). Il suo metabolita primario, l'alfa-idrossi-midazolam presenta un'emivita di 1 ora. (137)

La maggior parte dei metaboliti del midazolam vengono escreti a livello renale; nei soggetti con insufficienza renale si può avere accumulo del farmaco. (136,140,144)

1.4.2. FARMACODINAMICA

I recettori per le benzodiazepine sono localizzati prevalentemente a livello del SNC, ma sono presenti anche in altri tessuti come il tessuto cardiaco e quello muscolo-scheletrico. (145)

Le benzodiazepine si legano ad alcune isoforme del recettore GABA_A potenziandone l'attività inibitoria attraverso una modulazione allosterica positiva. (2)

1.4.2.1. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- Effetto ansiolitico e sedativo: Il midazolam ha effetto ansiolitico a basse dosi e sedativo a dosi maggiori. Nella maggior parte dei casi agli effetti ansiolitici si associano anche a una riduzione delle capacità psicomotorie e cognitive. Questi effetti si manifestano grazie all'interazione del midazolam con i recettori GABA_A potenziandone l'attività. (2,147)
- Ipnosi: Le benzodiazepine possono intervenire nel trattamento dell'insonnia. Queste agiscono in diversi modi (2):
 - Diminuiscono il tempo necessario ad addormentarsi;
 - Aumentano la durata della fase del sonno NREM (non rapid eye movement), in particolare lo stadio 2;
 - Riduce la durata della fase REM (rapid eye movement);
 - Diminuzione della fase 4 del sonno NREM ad onde lente.
- Azione anticonvulsivante: Il midazolam viene usato anche come agente anticonvulsivante. La sua azione probabilmente si esplica interagendo con la TSPO (translocator protein) a livello mitocondriale causando quindi un aumento della sintesi di neurosteroidi endogeni. (147)

1.4.2.2. ALTRI EFFETTI

Un altro effetto importante del midazolam è quello miorilassante; questa azione è mediata dalla inibizione della trasmissione della giunzione neuro-muscolare. (2)

Il midazolam ha effetto anche sulla funzionalità respiratoria e cardiovascolare.

A dosi terapeutiche può indurre depressione respiratoria in soggetti con malattie polmonari. Questo effetto è dose-dipendente e si esplica andando a inibire l'attività del centro respiratorio.

La funzionalità cardiaca non è ridotta dall'assunzione del midazolam nei soggetti sani; al contrario nei soggetti con patologie coinvolgenti l'apparato cardiovascolare si può manifestare depressione cardiovascolare.

Sia gli effetti sulla funzionalità respiratoria sia quelli sul sistema cardiovascolare hanno un'incidenza maggiore quando si ha un sovradosaggio. (2,148,149)

1.4.3. REAZIONI AVVERSE

I principali effetti collaterali del midazolam comprendono: sonnolenza, sedazione, confusione, alterazioni nelle capacità di concentrazione, giudizio e linguaggio; tutti effetti legati all'eccessiva azione della molecola a livello del SNC. Si può associare anche a nausea e vomito. (2,148-150)

Il midazolam può compromettere il consolidamento di nuovi ricordi associandosi ad amnesia retrograda e anterograda. (151)

Nei pazienti cardiopatici o nei soggetti che hanno in atto una terapia antiipertensiva si può manifestare una significativa riduzione della pressione arteriosa. Un altro effetto avverso che ha il midazolam è l'insufficienza respiratoria in soggetti predisposti. (148)

Il midazolam si associa anche a un aumentato rischio di sviluppo di abuso, dipendenza e tolleranza al farmaco, soprattutto nei soggetti che fanno terapie continuative; nei soggetti che sviluppano dipendenza, l'astinenza si può

manifestare con le convulsioni. Per evitare la comparsa di queste reazioni è necessario, se possibile, sospendere gradualmente la terapia. (2,150,152)

Occorre prestare attenzione anche alle interazioni con altri farmaci, specialmente gli induttori di CYP3A4 che possono iperattivare il citocromo riducendo l'emivita del midazolam.

Tutte le benzodiazepine, compreso il midazolam, sono antagonizzate dal Flumazenil. (2,150)

1.4.4. MODELLI TCI PER IL MIDAZOLAM

È stato approvato un modello TCI anche per la somministrazione del midazolam, il modello Greenblatt. (153-155)

Questo modello è stato sviluppato valutando la risposta elettroencefalografica alla somministrazione del midazolam a varie dosi. (155)

La somministrazione del midazolam tramite modello TCI è utile per mantenere sedazione lieve. (156)

Il modello Greenblatt è comunque poco utilizzato perché non si hanno molti dati sulla somministrazione in infusione continua del midazolam ed è fortemente consigliata una grande esperienza da parte del medico che somministra la sedazione. Spesso inoltre vengono preferiti altri farmaci per la sedazione, come, per esempio, il propofol, perché sono più maneggevoli e se ne conoscono meglio i modelli farmacocinetici. (155-157)

1.5. SINERGIA TRA I FARMACI

1.5.1 SINERGIA TRA PROPOFOL E MIDAZOLAM

Il midazolam può essere somministrato come infusione continua assieme al propofol o come premedicazione per ridurre l'ansia pre-operatoria; in entrambi i casi l'azione sinergica è stata dimostrata da vari studi. (19,158,159)

La maggior parte degli studi che dimostrano la sinergia tra propofol e midazolam hanno valutato solo le loro interazioni farmacodinamiche. È stato dimostrato che sono necessarie dosi minori di propofol per indurre e mantenere l'anestesia dopo la somministrazione sia in infusione continua sia come premedicazione del midazolam. (160-162)

Sono stati svolti anche degli studi sull'interazione farmacocinetica tra i due farmaci; questi hanno dimostrato che la somministrazione di propofol riduce in modo dose-dipendente il volume di distribuzione, la velocità di distribuzione e la clearance metabolica del midazolam aumentando la sua concentrazione plasmatica. Questa interazione farmacocinetica consente di ridurre la dose di midazolam da somministrare. (153,158)

1.5.2 SINERGIA TRA PROPOFOL E REMIFENTANIL

Propofol e remifentanil vengono spesso somministrati in combinazione quando viene utilizzata la TIVA questo grazie alla loro sinergia. (164)

Gli oppioidi riducono la dose necessaria di propofol per indurre e mantenere l'anestesia; questo effetto sinergico è dose dipendente. Inoltre, il remifentanil, maggiormente rispetto agli altri oppioidi, riduce la concentrazione di propofol al risveglio. (165-166)

Il propofol, a sua volta, riduce la dose di remifentanil necessaria a eliminare i riflessi durante l'intubazione, l'intervento chirurgico o la laringoscopia. (167)

1.6. COSCIENZA E ANESTESIA GENERALE

La coscienza è uno degli ambiti di studio più dibattuti nelle neuroscienze; non esiste una definizione univoca e per questo risulta essere difficile studiarla. (168-169)

Nel 1995 Chalmers ha descritto la coscienza come la capacità di discriminare, classificare e reagire agli stimoli ambientali. Queste informazioni vengono poi integrate tra loro grazie a un sistema cognitivo. A questo si aggiunge la capacità di riconoscere le esperienze soggettive, di mantenere l'attenzione e di controllare il comportamento. (170)

Più recentemente Martial e colleghi hanno rappresentato la coscienza su un diagramma a tre assi; ciascun asse rappresenta rispettivamente la *internal awareness*, ovvero le esperienze soggettive, la *wakefulness*, ovvero la veglia e il comportamento, and la *connectedness*, la connessione con l'ambiente esterno; la veglia, e quindi la coscienza integra, sono posizionate lontano dall'origine, viceversa l'anestesia e il coma sono localizzati vicino all'origine. Nelle zone intermedie è presente il sonno. (171)

L'obiettivo primario di una buona anestesia generale è quello di fornire (172-173):

- Incoscienza definita come l'incapacità di valutare ed elaborare le informazioni derivanti dall'esterno;
- Amnesia, definita come l'incapacità di memorizzare;
- Analgesia;
- Immobilità.

Può accadere che durante l'anestesia vengano meno alcuni degli obiettivi primari dell'anestesia; si possono avere degli episodi di *awareness*, ovvero dei momenti non intenzionali o accidentali di coscienza connessa all'ambiente circostante (Awareness during general anaesthesia – AAGA). (172)

Esistono due tipi principali di awareness, quello in cui è presente un ricordo esplicito dell'evento intraoperatorio (*Awareness with recall*) o, al contrario, il paziente non ricorda nulla (*Awareness without recall*). (172,174)

Vengono di seguito descritte alcune caratteristiche delle due tipologie di awareness:

- *Awareness* con ricordo specifico: in questo caso sono i pazienti stessi a riferire, spontaneamente o in risposta ad alcune domande dei sanitari, l'episodio. Vengono di seguito riportati alcuni esempi di ricordi dei pazienti: sentire i chirurghi parlare, la sensazione di volersi muovere e non riuscirci, percepire i chirurghi o gli anestesisti mentre svolgono delle manovre, sentire dolore; in questo caso si attivano i circuiti per la memoria esplicita. (172,175-177)
- *Awareness* senza ricordo specifico: durante questi episodi si attiva la memoria implicita; questa tipologia di memoria non viene richiamata attivamente, ma può influenzare il comportamento anche a distanza di molto tempo. Le benzodiazepine e gli oppioidi che vengono somministrati durante l'anestesia sembrano ridurre la formazione della memoria implicita durante l'intervento. (178)

Esistono alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di *awareness* durante l'anestesia generale. Questi si dividono in (172,179-180):

1. Fattori che dipendono dal paziente:
 - Sesso femminile;
 - Giovani adulti (età compresa tra 25 e 45 anni), probabilmente legata alla miglior capacità cognitiva;
 - ASA > 3;
 - Precedenti di *awareness*;
 - Resistenza o tolleranza agli anestetici generali.

2. Fattori che dipendono dalla tecnica anestesiológica:

- Utilizzo di bloccanti neuromuscolari;
- Utilizzo della TIVA;
- Tipo di intervento chirurgico (ad esempio sono maggiormente a rischio interventi di tipo ostetrico, cardiaco, toracico).

L'AAGA si associa a sviluppo di complicanze post-operatorie come ansia e disturbo da stress post-traumatico. (181)

1.7. MONITORAGGIO DELLA COSCIENZA DURANTE L'ANESTESIA GENERALE

Durante la somministrazione dell'anestesia per lo svolgimento di una procedura diagnostica-terapeutica si possono sviluppare delle complicanze. Sebbene l'incidenza di complicanze legate all'anestesia si sia ridotta negli anni non si può ancora escludere totalmente la possibilità che avvengano eventi avversi. (2,182)

Nel ridurre questo rischio interviene il monitoraggio dei pazienti. Infatti, nella maggior parte dei casi le complicanze sono legate a errori umani e il monitoraggio può contribuire ad anticipare le criticità e a intervenire rapidamente per evitare che evolvano a complicanze; per questi motivi il monitoraggio dei pazienti è raccomandato. (3,182-183)

Le forme di monitoraggio si differenziano in funzione della tipologia di anestesia, della procedura a cui si sottopone il paziente e dai parametri analizzati. (183)

Il monitoraggio che riguarda funzionalità cardiocircolatoria e funzionalità respiratoria è sempre raccomandato. (183) Il monitoraggio neuromuscolare e cerebrale sono impiegati in condizioni particolari. (3)

In particolare, il monitoraggio neuromuscolare e cerebrale è consigliato quando (3,183-184):

- Si somministrano farmaci bloccanti la trasmissione neuromuscolare;
- Si utilizza la TIVA;
- È presente un alto rischio di sviluppare complicanze come un'anestesia troppo profonda o l'*awareness*.

La risposta del paziente all'anestesia è caratterizzata da una considerevole variabilità interindividuale; grazie al monitoraggio, l'anestesista può valutare la risposta del singolo paziente all'anestesia adeguandola alle necessità del soggetto. (184)

L'obiettivo è quello di ottenere una profondità anestesiológica adeguata agli stimoli, infatti, un'anestesia troppo profonda può portare ad un ritardo nel recupero del paziente, il quale si associa a diverse complicanze post-operatorie quali stroke, infarto miocardico e disfunzione cognitiva; un'anestesia troppo superficiale può, invece, portare a casi di *awareness* (AAGA). (184)

Per valutare la profondità dell'anestesia e la coscienza esistono diverse tipologie di monitoraggio, basate sull'elettroencefalogramma (EEG) o meno. (185-186)

I dispositivi maggiormente utilizzati per il monitoraggio pEEG sono il Bispectral Index (BIS) monitor (Medtronic, Boulder, CO), l'Entropia (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia) e il Narcotrend (NCT) monitor (Narcotrend Gruppe, Hannover, Germania). (187)

Le tecniche di monitoraggio non-EEG sono il Surgical Pleth Index (SPI), che valuta la risposta del sistema nervoso autonomo allo stimolo nocicettivo; è un parametro che si modifica all'alterarsi delle condizioni emodinamiche in seguito a stimoli chirurgici e farmaci analgesici.

Esistono anche degli score clinici come l'IFT (Isolated Forearm Technique) e il PRST score. (182,188)

1.7.1. MONITORAGGIO EEG

Il monitoraggio basato sull'elaborazione del pattern elettroencefalografico (pEEG – processed electroencephalogram) permette la valutazione non invasiva della profondità dell'anestesia e della coscienza. Il rationale di utilizzo di queste metodiche è la capacità dei pattern EEG di riflettere l'attività elettrica cerebrale in maniera continua e non invasiva, grazie a segnali ricavati da diversi elettrodi che indagano specifiche porzioni di parenchima.

I farmaci ipnotici utilizzati come anestetici sono in grado di generare alterazioni del pattern EEG (189):

- Se l'anestesia è leggera si osserverà la presenza di onde di bassa ampiezza e alta intensità;
- Quando l'anestesia è profonda gli elettrodi riconoscono un pattern ad onde a bassa frequenza e alta ampiezza;
- Se l'anestesia è eccessivamente profonda si osserverà la presenza di onde ad ampiezza e frequenza elevate alternate a traccia piatta. Questo pattern prende il nome di *burst suppression*.

Durante l'induzione dell'anestesia il pattern elettroencefalografico varia (185,190-191):

- Quando il paziente è sveglio con gli occhi chiusi l'EEG mostra un'attività ad onde alfa (8-12 Hz) principalmente a livello parieto-occipitale;
- Durante l'induzione si osserva un aumento delle onde beta (13-30 Hz);
- Una volta raggiunta la LoC (loss of consciousness – perdita di coscienza) si potranno avere due pattern:
 - Se l'anestesia è leggera si potranno visualizzare una riduzione delle onde beta e un aumento dell'attività alfa e delta (0-4 Hz);
 - Se l'anestesia è profonda si ha una riduzione maggiore delle onde beta e un aumento dell'attività alfa e delta che si "anteriorizza", ovvero è presente maggiormente a livello del lobo frontale.

I dispositivi per il monitoraggio EEG della coscienza sono in grado di tradurre questo segnale in un valore numerico indicativo profondità dell'anestesia. I valori sono compresi tra 100, che indica la veglia e 0, che indica una soppressione dell'attività cerebrale. (192-193)

Al momento gli studi sull'influenza del monitoraggio EEG non sono esaustivi. Questa incertezza è probabilmente legata alla tecnologia utilizzata che non è in grado di valutare le connessioni corticali. Inoltre, il parametro numerico che viene

indicato è calcolato in relazione alla traccia EEG con un tempo di latenza che va dai 14 ai 115 secondi e quindi si modifica in ritardo rispetto all'alterazione della traccia EEG. (185,194)

1.7.1.1. BISPECTRAL INDEX

Bispectral Index (BIS) monitor (Medtronic) è stato introdotto nella pratica clinica nel 1994 per il monitoraggio della coscienza. È costituito da tre elementi principali:

- Gli elettrodi adesivi; da applicare alla fronte del paziente;
- Un cavo che collega gli elettrodi al monitor;
- Un monitor dotato di processore capace di elaborare la traccia EEG.

Una volta analizzato il tracciato EEG il monitor mostra un numero adimensionale chiamato *BIS index*. I valori di questo parametro vanno da 100 (paziente sveglio) a 0 (traccia EEG piatta); i valori tra 40 e 60 sono indicativi di una profondità di anestesia adeguata. (185,195)

Oltre al valore del BIS il monitor mostra altri due parametri, il SQI (Signal Quality Index) che misura l'affidabilità del BIS e il SR (suppression Rate) che informa della percentuale di tempo in cui l'EEG è stato soppresso.

Alcuni studi affermano che il monitoraggio EEG riduca il rischio di AAGA in pazienti a rischio e ne è consigliato l'utilizzo soprattutto quando si utilizza la TIVA associata ai bloccanti neuromuscolari perché fattori di rischio per AAGA. Inoltre, risulta utile nel ridurre il tempo necessario perché il paziente si svegli, apra gli occhi, si orienti e si sia in grado di estubarlo e nel ridurre l'incidenza di delirium e disfunzione cognitiva che insorgono nel post-operatorio. (5,180,196-198)

Altri studi affermano che l'incidenza di AAGA non è differente tra l'anestesia BIS-guidata da quella non monitorata. (194)

1.7.1.2. ENTROPIA

Anche l'Entropia (GE Healthcare), sviluppata nel 1999, è una tecnica per il monitoraggio della profondità dell'anestesia. Utilizza tre elettrodi posti sulla fronte del paziente che captano il EEG e il segnale elettromiografico (EMG), che valuta l'attività dei muscoli facciali.

Questi dati vengono trasformati in due valori numerici distinti (185,199-201):

- SE (Entropia di stato): descrive principalmente l'attività corticale del paziente e quindi l'attività ipnotica dei farmaci anestetici. Analizza le frequenze di 0.8-32 Hz, intervallo che comprende la maggior parte dello spettro corticale, che vengono poi trasformate in valori numerici che oscillano tra 0 (assenza di onde) e 91 (paziente sveglio).
- RE (Entropia di risposta): associata alla componente EEG analizza anche la componente EMG; questo indice può essere utilizzato come misura indiretta dell'analgesia e per valutare l'eventualità di un risveglio. Considera l'intervallo delle frequenze tra 0.8 e 47 Hz che comprende anche l'attività elettromiografica. I valori ottenuti sono compresi tra 0 e 100. I valori di RE sono sempre maggiori o uguali al SE; sono uguali quando non c'è segnale EGM.

Come per il BIS i valori consigliati per una buona profondità di anestesia sono compresi tra 40-60.

Alcuni studi hanno confrontato BIS ed Entropia e non hanno mostrato la superiorità di uno dei metodi nei confronti dell'altro. (202-203)

1.7.2. MONITORAGGIO NON EEG

Le principali tecniche di monitoraggio che non utilizzano l'elettroencefalogramma sono due: PRST score e l'IFT (Isolated Forearm Technique).

Il PRST è uno score a punteggio che valuta la pressione sistolica (P), la frequenza cardiaca (R), la sudorazione (S) e la lacrimazione (T). Il suo valore massimo è 8 e il punteggio 3 indica un'adeguata profondità anestesiológica. È una metodica poco usata perché molto variabile, data la forte influenza data dall'emodinamica del paziente. (182,202)

L'IFT (Isolated forearm technique) è considerata il gold standard per individuare i casi di *awareness*, soprattutto in caso di utilizzo di bloccanti neuromuscolari.

Prima della somministrazione dei bloccanti neuromuscolari viene applicato un bracciale sull'avambraccio che viene gonfiato per evitare la paralisi della mano. A questo punto si chiede al paziente di eseguire dei comandi semplici; se vengono eseguiti si considera positivo il test e si dimostra la presenza di *awareness* con coscienza connessa in tempo reale, durante l'anestesia. Ci possono essere dei falsi negativi se ad esempio viene isolato il braccio non dominante o in caso di astenia importante.

L'interpretazione dell'IFT non è semplice e, al momento, sono necessari ulteriori studi per un ulteriore approfondimento. (204)

1.6.3 SURGICAL PLETH INDEX

Lo stimolo doloroso chirurgico può comportare un'attivazione del sistema nervoso autonomo che può essere monitorato.

Per effettuare il monitoraggio del sistema nervoso autonomo è possibile utilizzare l'SPI (Surgical Pleth Index), un parametro che deriva dalla frequenza cardiaca e dall'ampiezza fotoplethimografica dell'onda pulsatile.

Questo indice ha lo scopo di quantificare l'entità della stimolazione dolorifica valutando l'attivazione del sistema nervoso simpatico. I valori dell'SPI crescono all'aumentare dell'attivazione del sistema e sono compresi tra 0 e 100; un valore inferiore a 30 è indice di un'analgesia adeguata, mentre un valore maggiore di 60 di un'analgesia inadeguata. (205)

Attualmente l'efficacia dell'SPI nel gestire l'analgia intraoperatoria è dibattuta; ad esempio, alcuni affermano che porta ad una riduzione del consumo di oppioidi, altri invece ritengono che nella popolazione pediatrica o in presenza di fattori confondenti non sia molto affidabile. Di conseguenza sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio l'utilità di questo indice. (205-207)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questa tesi è quello di comparare da un punto di vista clinico l'effetto della premedicazione con midazolam sulla successiva conduzione della TIVA-TCI, in particolare sulla concentrazione di propofol e sul valore del BIS in varie fasi dell'anestesia. Inoltre, sono state valutate le differenze tra i due modelli TCI utilizzati, Eleveld e Schnider.

Per fare ciò si sono stati raccolti dati circa la CeP (concentrazione di propofol al sito effetto) e il BIS in varie fasi dell'anestesia: al LoR (perdita di coscienza – loss of responsiveness), durante il mantenimento (BIS compreso tra 40-60) e al RoR (ripresa di coscienza – return of responsiveness).

È stata valutata anche la comparsa di complicanze quali: la reattività spontanea durante l'anestesia (Unwanted Spontaneous Responsiveness Events -USRE), la comparsa di burst suppression (BSuppE) e il delirium post-operatorio.

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è di tipo osservazionale prospettico monocentrico approvato dal comitato etico dell'Ospedale Regionale di Treviso, Italia (approvazione n. 681/CE Marca).

Ha coinvolto 96 pazienti donne di età maggiore di 18 anni reclutate tra il 30 marzo 2023 e il 30 settembre 2023 previo ottenimento del consenso informato. Le pazienti sono state sottoposte a mastectomia per patologia oncologica.

Le procedure adottate nello studio rispettano gli standard della commissione etica nazionale ed internazionale, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 1964.

3.2. VARIABILI DELLO STUDIO

La raccolta dei dati è stata condotta da un soggetto non coinvolto nella somministrazione dell'anestesia.

Sono state raccolte variabili demografiche e variabili intraoperatorie.

Tra le variabili demografiche troviamo:

- Età;
- Età > 65 anni;
- Peso;
- Altezza;
- BMI;
- BMI > 35 Kg/m²;
- ASA status.

Le variabili intraoperatorie raccolte sono:

- BIS di riferimento, il valore riscontrato appena posizionati gli elettrodi;

- CeP al LoR, concentrazione di propofol al sito effettore alla perdita di coscienza;
- CeR al LoR, concentrazione di remifentanil al sito effettore alla perdita di coscienza;
- BIS al LoR, valore BIS alla perdita di coscienza;
- CePMA, CeP necessaria per il mantenimento dell'anestesia con valori di BIS compresi tra 40 e 60;
- CeRMA, CeR necessaria per il mantenimento dell'anestesia con valori di SPI tra 20 e 50;
- BIS al CePMA, il valore di BIS una volta raggiunta la CeP per il mantenimento dell'anestesia;
- Il tempo di mantenimento di CePMA;
- CeP al RoR, CeP al risveglio;
- CeR al RoR, CeR al risveglio;
- BIS al RoR, BIS al risveglio;
- Tempo trascorso tra la sospensione del farmaco e il RoR;
- Δ CeP, ovvero la differenza tra la CeP al LoR e la CeP al RoR.
- Dose totale di propofol somministrato;
- Tempo di anestesia.

È stata raccolta anche l'incidenza degli eventi avversi che includono:

- Responsività spontanea durante l'anestesia (Unwanted spontaneous responsiveness events – USRE);
- Burst suppression;
- Delirium post-operatorio.

Gli USRE sono degli eventi legati a un livello di anestesia troppo superficiale e quindi inadeguato. Si possono riscontrare movimenti involontari intraoperatori o

alterazioni del pattern ventilatorio causato dalla chiusura delle corde vocali, dalla tosse o altro associato ad alterazioni emodinamiche importanti (es. ipertensione o tachicardia). (174)

Con il termine burst suppression si intende un pattern elettroencefalografico specifico caratterizzato da un'alternanza continua tra onde a frequenza e ampiezza elevate ed onde piatte che descrivono un'attività cerebrale soppressa/depressa. (2,189,208) Questa condizione è associata a varie condizioni, tra cui coma profondo conseguente ad ictus, arresto cardiaco, encefalopatie e traumi con anossia cerebrale. (208-211) Tra i farmaci associati a questa condizione vi sono il propofol, l'isoflurano e i barbiturici. (208)

L'età avanzata, le comorbidità del paziente e la sensibilità individuale ai farmaci sono alcuni dei fattori di rischio per la comparsa di burst suppression. (212)

L'insorgenza di burst suppression è indicata sul monitor BIS tramite il valore SR (suppression rate); è stato scelto un valore soglia del 5% che rappresenta la presenza di almeno tre secondi di attività cerebrale soppressa durante un minuto. Il target dovrebbe essere zero, tuttavia, al fine di limitare i falsi positivi è stato deciso questo valore soglia.

Il delirium post-operatorio è una delle complicanze più comuni nei pazienti anziani sottoposti a interventi chirurgici. (113)

È definito come uno stato acuto di confusione ed è caratterizzato da riduzione dell'attenzione, disorientamento, disturbi della memoria, alterazioni della percezione e pensieri disorganizzati. (214) La sintomatologia nella maggior parte dei casi è reversibile. (215) Il delirium si manifesta maggiormente nei soggetti più fragili, come soggetti anziani, con comorbidità, malnutriti, socialmente isolati, etc. (213)

La presenza di delirium è stata studiata mediante il test CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit).

3.3. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

3.3.1. CRITERI DI INCLUSIONE

I criteri di inclusione nello studio sono:

- Età > 18 anni;
- Intervento di chirurgia senologica oncologica;
- Consenso informato;
- Intervento eseguito tra il 30 marzo 2023 e il 30 settembre 2023.

3.3.2. CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono state escluse dallo studio tutte le donne che presentavano almeno uno dei criteri elencati successivamente:

- ASA > 3;
- BMI \geq 35 Kg/m²;
- Malattie neurodegenerative (es. morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, etc.);
- Malattie cerebrovascolari (es. ictus, attacco ischemico transitorio);
- Patologie respiratorie (es. BPCO, asma);
- Disturbi psichiatrici;
- Malattie cardio-vascolari (es. patologie coronariche, aritmie, insufficienza cardiaca cronica, malattia vascolare periferica);
- Patologie renali (anche allo stadio iniziale);
- Patologie epatiche (es. cirrosi);
- Soggetti in trattamento cronico con antidepressivi o ansiolitici;
- Diagnosi di ansia;
- Storia di abuso d'alcol, droghe o sostanze psicoattive;
- Necessità di farmaci vasoattivi intraoperatori;
- Utilizzo di bloccanti neuro-muscolari.

3.4. TECNICA ANESTESIOLOGICA

In sala pre-operatoria un neuropsicologo ha somministrato alle pazienti il questionario STAI (State-Trait Anxiety Inventory) per valutare la presenza di ansia. Successivamente le pazienti, a digiuno dalla notte, venivano condotte nella sala operatoria della Breast Unit dove veniva iniziato il monitoraggio dei parametri vitali che includeva:

- Elettrocardiogramma (ECG) a tre derivazioni;
- Pulsiossimetro per valutare la saturazione di ossigeno dell'emoglobina (SpO₂);
- Bracciale per la misurazione non invasiva della pressione arteriosa omerale (NIBP) che veniva misurata ogni 5 minuti.

È stato anche posizionato un accesso venoso per la somministrazione dei farmaci. Sulla fronte delle pazienti sono stati posizionati gli elettrodi bilaterali per il monitoraggio del BIS (Medtronic, Dublino, Irlanda) collegati a un monitor BIS XP (monitor BIS Vista versione 3.50). È stato applicato anche l'elettrodo per il Surgical Pleth Index (SPI) che è stato utilizzato per monitorare la risposta emodinamica allo stimolo chirurgico e l'adeguatezza dell'analgesia.

Circa 8-10 minuti dopo l'applicazione degli elettrodi e il rilevamento del valore del BIS di riferimento e prima dell'induzione dell'anestesia, è stata somministrata la premedicazione. Tale premedicazione consisteva nella somministrazione endovenosa di una dose di 0,03 mg/Kg di midazolam.

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia sono stati eseguiti somministrando propofol e remifentanil attraverso la tecnica della TIVA-TCI. Sono state utilizzate le pompe di infusione (uSP6000 syringe pump infusion system, Arcomed AG, Kloten, Switzerland) caricate con siringhe di propofol all'1% e di remifentanil (alla concentrazione di 50 µg/ml). Sono stati utilizzati due modelli farmacocinetici per il propofol, l'Elefeld o lo Schnider; per il remifentanil è stato utilizzato il modello Minto.

La CeR iniziale è stata impostata a 0,8 ng/ml fino alla LoR (loss of responsiveness – perdita di coscienza, intesa come la mancanza di risposta ai comandi verbali).

La CeP iniziale è stata impostata a 1 µg/ml, con incrementi di 0,5 µg/ml fino a un massimo di 3-4 µg/ml per le pazienti con meno di 50 anni o a un massimo di 2-3 µg/ml nei soggetti con più di 50 anni, per indurre la LoR.

Per mettere in sicurezza le vie aeree e permettere la ventilazione è stata posizionata delicatamente una maschera laringea. È stata utilizzata una ventilazione a volume controllato, impostando un volume corrente di 6-8 ml/Kg, un rapporto inspirio-espriro di 1:2, una pressione di fine espirazione (PeeP) di 5 cmH₂O, una frequenza respiratoria di 12 atti/min poi aggiustata in modo da ottenere un EtCO₂ di 35-40 mmHg.

Successivamente sono state eseguite titolazioni della CeP di 0,5 µg/ml a intervalli di almeno un minuto per mantenere il valore del BIS compreso tra 40 e 60.

Sono state eseguite anche titolazioni della CeR di 0,5 ng/ml ogni due minuti fino al raggiungimento della concentrazione al sito effettore utile al mantenimento del valore SPI compreso tra 20 e 50.

Per confermare lo stato stazionario (MA) si è osservato il valore di BIS e SPI a intervalli di 1 minuto per 5 volte e si sono registrate la CeP e la CeR allo stato stazionario.

Subito prima della sospensione dei TIVA-TCI sono stati somministrati ketorolac trometamina 30 mg, paracetamolo 1 g e ondansetron 4 mg per la profilassi di dolore e nausea e vomito post-operatori.

Alla fine della chirurgia, la CeP è stata ridotta a 0 µg/ml e la CeR è stata diminuita a 0 ng/ml.

In seguito al risveglio della paziente (RoR – return of responsiveness), definito con l'apertura spontanea degli occhi e l'esecuzione di comandi semplici, è stata rimossa la maschera laringea.

Dopo circa 15 minuti dal risveglio, la paziente è stata sottoposta al test CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) per verificare la presenza di disfunzioni cognitive postoperatorie. Il test è stato riproposto anche a 45 minuti dal RoR.

3.5. ANALISI STATISTICA

Il calcolo della dimensione del campione si basava su una differenza media stimata tra i due gruppi, quello trattato con midazolam e quello senza trattamento, di 7 punti nei valori del BIS. La deviazione standard è stata impostata a 11, con un errore di tipo I di 0,05 e un errore di tipo II di 0,2 (potenza $[1-\beta] = 0,8$).

Sulla base di questi presupposti, la dimensione del campione richiesta è stata determinata in 80 pazienti, divisi equamente tra gruppo midazolam (40 pazienti) e gruppo senza trattamento con midazolam (40 pazienti).

Le variabili continue sono state descritte da valori mediani e intervalli interquartili (IQR). Il confronto tra le variabili continue dei due gruppi, quello trattato con midazolam e quello non trattato con midazolam, è stato eseguito con il test U di Mann-Whitney a due code.

Le variabili categoriali sono state espresse come numero assoluto e in percentuale (%) e sono state analizzate utilizzando il Chi-quadro o, se più del 20% delle opzioni aveva frequenza assoluta inferiore a 5, il test esatto di Fisher.

L'ANOVA a due vie di Friedman e il test dei segni per ranghi di Wilcoxon sono stati utilizzati per valutare le differenze nella CeP in tre punti temporali e tra i dati rispettivamente accoppiati all'interno dei gruppi modello Schnider e modello Eleveld.

Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R versione 3.4.0 (21-04-2017).

4. RISULTATI

Nel periodo dal 30 marzo 2023 al 30 settembre 2023 sono state reclutate 96 pazienti. Sono state escluse dallo studio 16 persone. Le 80 pazienti rimaste sono state considerate per l'analisi. Nell'immagine in basso è rappresentato lo schema di selezione.

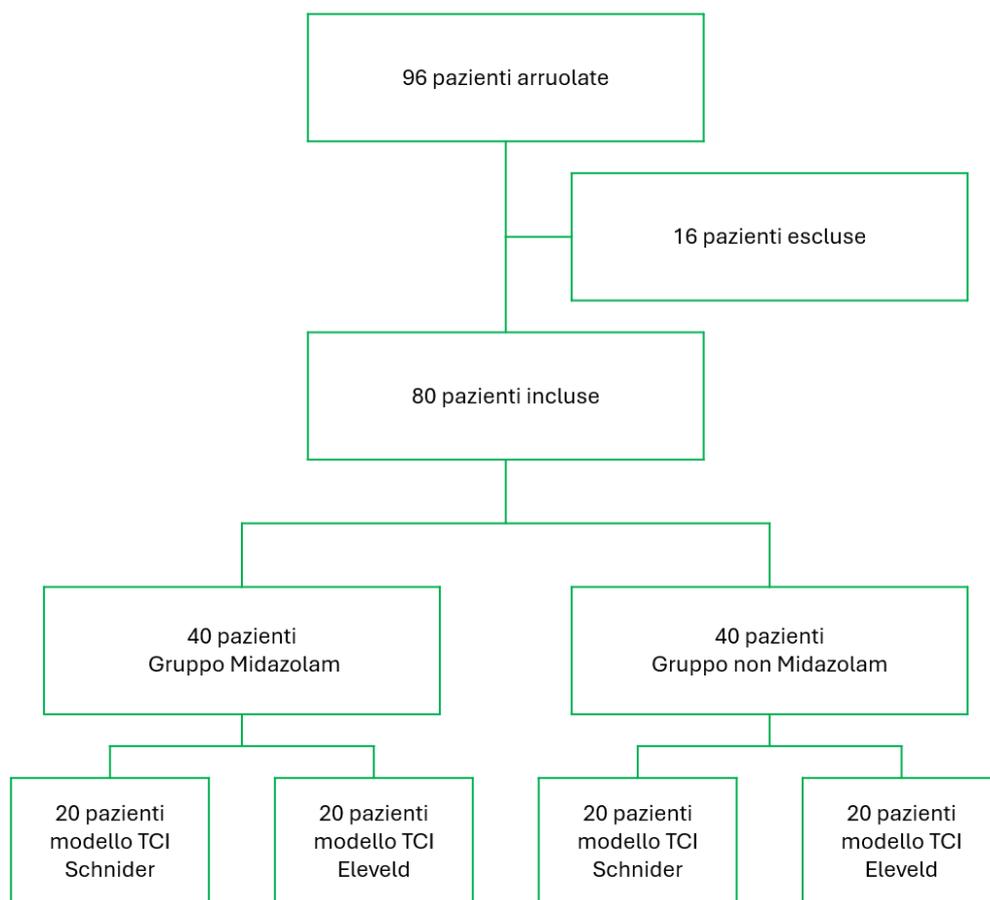


Figura 3: Schema di selezione delle pazienti

4.1. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

Nelle tabelle presenti successivamente sono classificate le variabili demografiche (tabelle II e III) e le variabili intraoperatorie (tabelle IV-V) di tutte le pazienti incluse nello studio.

L'intestazione delle tabelle che occupano più di una pagina viene riportata dopo l'interruzione.

Le variabili sono risultate tutte normalmente distribuite ad eccezione di BIS iniziale, CeP e CeR al LoR, BIS durante il mantenimento, il tempo durante il quale la CeP è rimasta stabile, BIS al termine della chirurgia, tempo di anestesia, dose totale di propofol e Δ CeP.

Tabella II

Variabili demografiche continue

Variabili	Media \pm DV	Mediana [IQR]	Range minimo- massimo
Età (anni)	59.45 \pm 8.27	60 [54-66]	41-83
Peso (Kg)	72.24 \pm 12.12	70 [64-82]	50-100
Altezza (cm)	167.41 \pm 6.07	169 [163.75-171.25]	150-178
BMI (Kg/m ²)	25.7 \pm 3.85	25.5 [23-28]	18-36

Tabella III

Variabili demografiche discrete

Variabili	Frequenza assoluta	Frequenza relativa (%)
Età > 65 anni	26	32.5
BMI > 30Kg/m ²	12	15
ASA 1	17	21.25
ASA 2	61	76.25
ASA 3	2	2.5

Tabella IV

Variabili intraoperatorie continue

Variabili	Media \pm DV	Mediana [IQR]	Range minimo- massimo
BIS iniziale	97.2 \pm 1.1	97 [97-98]	92-98
CeP al LoR ($\mu\text{g/ml}$)	2.4 \pm 1.3	2.3 [1.4-3.43]	0.4-5.5
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 \pm 0.04	0.8 [0.8-0.8]	0.4-0.8
BIS al LoR	78.8 \pm 10.5	81 [76-85.3]	41-93
CePMA ($\mu\text{g/ml}$)	2.5 \pm 0.7	2.5 [2-3]	1-4
BIS MA	45.7 \pm 3.8	45 [43-48.3]	40-58
CeRMA (ng/ml)	2.9 \pm 0.4	3 [2.8-3]	1.6-3.8
Tempo di CePMA (min)	31.3 \pm 20.7	26 [20-34.5]	9-167
BIS alla termine della chirurgia	45.2 \pm 3.6	45 [42-48]	40-54
Tempo per il RoR (min)	9 \pm 3.4	8 [7-11]	2-17
CeP al RoR ($\mu\text{g/ml}$)	1.2 \pm 0.6	1.1 [0.7-1.6]	0.4-2.5
CeR al RoR (ng/ml)	0.8 \pm 0.3	0.8 [0.6-0.9]	0.3-1.8
ΔCeP (CeP _{LoR} – CeP _{RoR})	1.2 \pm 1.6	1.4 [-0.1-2.7]	-1.5-4.3
BIS al ROR	75.1 \pm 10.5	76 [70.8-83]	45-92
Tempo di anestesia (min)	66 \pm 44.1	58.5 [43.8-73]	13-354

Variabili	Media \pm DV	Mediana [IQR]	Range minimo- massimo
Propofol totale (mg)	535.7 \pm 256.1	492.5 [366.8-599.3]	193-1496
Propofol totale (mg/Kg)	7.5 \pm 3.5	6.9 [5.4-8.9]	2.3-21.2
Propofol totale (mg/kg/min)	0.1 \pm 0.1	0.1 [0.1-0.2]	0.0-0.4

Tabella V

Variabili intraoperatorie discrete

Variabili	Frequenza assoluta	Frequenza relativa (%)
Burst suppression	21	26.25
USRE	8	10
Delirium post- operatorio	1	1.25

4.2. IL PRETRATTAMENTO CON MIDAZOLAM NELLA POPOLAZIONE TOTALE

4.2.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE

Non sono presenti differenze statisticamente significative tra le variabili demografiche sia continue (tabella VI) sia discrete (tabella VII) nei due gruppi, quello trattato con midazolam e quello non trattato.

Tabella VI – Il pretrattamento con midazolam nella popolazione totale
Variabili demografiche continue

Variabili	Popolazione		Valore di p
	No midazolam	Midazolam	
	40 pazienti	40 pazienti	
	Mediana [IQR]	Mediana [IQR]	
Età (anni)	61 [57-66]	58 [52.8-65]	0.125
Peso (Kg)	68 [62.5-78.5]	76 [64-82.3]	0.147
Altezza (cm)	167.5 [162.8-170.3]	170 [164.7-173]	0.202
BMI (Kg/m²)	24.1 [22.6-27.6]	26.3 [24-28.4]	0.244

Tabella VII – Il pretrattamento con midazolam nella popolazione totale
Variabili demografiche discrete

Variabili		Popolazione		Valore di p
		No midazolam	Midazolam	
		40 pazienti	40 pazienti	
		n. (%)	n. (%)	
Età	≥ 65 anni	14 (35.0)	12 (30.0)	0.812
	< 65 anni	26 (65.0)	28 (70.0)	
ASA	1	11 (27.5)	6 (15.0)	0.186
	2	29 (72.5)	32 (80.0)	
	3	0 (0.0)	2 (5.0)	
BMI	≥ 35 Kg/m ²	6 (15.0)	6 (15.0)	1.000
	< 35 Kg/m ²	34 (85.0)	34 (85.0)	

4.2.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE

Tra alcune variabili intraoperatorie si sono osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi con pretrattamento con midazolam e senza pretrattamento. In particolare:

- La dose totale di propofol somministrata (mg) risulta essere inferiore nel gruppo trattato con midazolam rispetto al gruppo non trattato (443.7 [347.7-586] vs 532.9 [417.4-673.3], $p = 0.013$).
- CeP (concentrazione di propofol al sito effetore) al LoR (loss of responsiveness) risulta essere più bassa nel gruppo premedicato con midazolam rispetto a quello non trattato (1.7 [1.0-2.4] vs 2.7 [1.8-4.1], $p = 0.001$).
- Il valore del BIS al LoR risulta essere minore nella popolazione a qui è stato somministrato il midazolam rispetto a coloro che non lo hanno ricevuto (77.5 [70.8-82.3] vs 83 [78.8-86], $p = 0.003$).
- La concentrazione al sito effetore del propofol durante il mantenimento dell'anestesia (CePMA) risulta essere inferiore nella popolazione trattata con midazolam rispetto a quella non trattata (2.3 [1.9-2.8] vs 2.6 [2.3-3.2], $p = 0.006$).
- La concentrazione di remifentanil al sito effetore durante il mantenimento dell'anestesia (CeRMA) è risultata significativamente ridotta nella popolazione trattata con midazolam rispetto a quella non trattata (2.8 [2.4-3] vs 3 [3-3], $p < 0.001$).
- Anche la differenza tra la CeP al LoR e la CeP al RoR (Δ CeP) risulta essere differente tra i due gruppi, è inferiore nel gruppo trattato con midazolam (0.5 [-0.7-1.8] vs 1.9 [0.4-3], $p = 0.004$).

In seguito, è presente la tabella (tabella VIII) con il confronto tra i due gruppi, quello trattato con midazolam e quello non trattato non midazolam.

Per quanto riguarda l'incidenza di effetti avversi, quali USRE, burst suppression e delirium post-operatorio, non si osservano differenze statisticamente significative tra il gruppo di pazienti trattato con midazolam e quello di soggetti non trattati. A pagina seguente la tabella (tabella IX) riporta il confronto tra le due popolazioni.

Tabella VIII – Il pretrattamento con midazolam nella popolazione totale

Variabili intraoperatorie continue

Variabili	Popolazione		Valore di p
	No midazolam	Midazolam	
	40 pazienti Mediana [IQR]	40 pazienti Mediana [IQR]	
Dose totale di propofol (mg)	532.9 [417.4-673.3]	443.7 [347.7-586]	0.013
Tempo di anestesia (min)	56.6 [47.8-70]	59 [38.5-73.8]	0.351
BIS iniziale	97 [97-98]	97 [97-98]	0.873
CeP al LoR ($\mu\text{g/ml}$)	2.7 [1.8-4.1]	1.7 [1.0-2.4]	0.001
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	0.317
BIS al LoR	83 [78.8-86]	77.5 [70.8-82.3]	0.003
CePMA ($\mu\text{g/ml}$)	2.6 [2.3-3.2]	2.3 [1.9-2.8]	0.006
CeRMA (ng/ml)	3 [3-3]	2.8 [2.4-3]	<0.001
BIS al CePMA	45 [43-49]	45 [42-48]	0.166
Tempo di CeP stabile (min)	24.5 [19.8-33.8]	28 [21.8-36]	0.248
CeP al RoR ($\mu\text{g/ml}$)	1 [0.7-1.6]	1.1 [0.6-1.6]	0.931
CeR al RoR (ng/ml)	0.6 [0.6-0.9]	0.8 [0.6-1.0]	0.264
BIS al RoR	77 [66-83.3]	76 [74-79.5]	0.893
Tempo per il RoR (min)	9.5 [7-13]	8 [6-11]	0.058
ΔCeP ($\mu\text{g/ml}$)	1.9 [0.4-3]	0.5 [-0.7-1.8]	0.004

Tabella IX – Il pretrattamento con midazolam nella popolazione totale
Variabili intraoperatorie discrete

		Popolazione		
Variabili		No midazolam	Midazolam	Valore di p
		40 pazienti n. (%)	40 pazienti n. (%)	
USRE	Sì	3 (7.5)	5 (12.5)	0.712
	No	37 (92.5)	35 (87.5)	
Burst suppression	Sì	14 (35.0)	7 (17.5)	0.126
	No	26 (65.0)	33 (82.5)	
Delirium post-operatorio	Sì	1 (2.5)	0 (0.0)	1.000
	No	39 (97.5)	40 (100)	

4.3. IL PRETRATTAMENTO CON MIDAZOLAM NEL MODELLO SCHNIDER

4.3.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE

Nel gruppo di pazienti a cui è stata somministrata l'anestesia con il modello TCI Schnider non sono presenti differenze statisticamente significative tra le variabili demografiche sia parametriche (tabella X) sia non parametriche (tabella XI) nei due sotto-gruppi, quello trattato con midazolam e quello non trattato.

Tabella X – Il pretrattamento con midazolam nel modello PK/PD Schnider

Variabili demografiche continue

Popolazione			
Variabili	No midazolam	Midazolam	Valore di p
	20 pazienti	20 pazienti	
	Mediana [IQR]	Mediana [IQR]	
Età (anni)	62.5 [59-66.3]	58.5 [52.8-65.3]	0.233
Peso (Kg)	69 [62.8-78.5]	76.5 [63.5-83.3]	0.432
Altezza (cm)	167.5 [160-170.3]	170 [166.5-173]	0.190
BMI (Kg/m ²)	25.4 [22.7-27.6]	26.6 [22-28.4]	0.946

Tabella XI – Il pretrattamento con midazolam nel modello PK/PD Schnider

Variabili demografiche discrete

Popolazione			
Variabili	No midazolam	Midazolam	Valore di p
	20 pazienti	20 pazienti	
	n. (%)	n. (%)	
Età (%)	≥ 65 anni	8 (40.0)	1.000
	< 65 anni	12 (60.0)	
ASA(%)	1	6 (30.0)	1.000
	2	14 (70.0)	
	3	0 (0.0)	
BMI(%)	≥ 35 Kg/m ²	2 (10.0)	1.000
	< 35 Kg/m ²	18 (90.0)	

4.3.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE

Anche nel gruppo che ha ricevuto l'anestesia con il modello TCI Schnider sono presenti differenze statisticamente significative tra il sottogruppo che a cui è stato

somministrato il pretrattamento con midazolam e quello che non l'ha ricevuto. Si osserva infatti che:

- La dose totale di propofol è risultata maggiore nel gruppo a cui non veniva somministrato il pretrattamento rispetto a quello che lo riceveva (520.6 [461.7-704] vs. 388.1 [304.1-510.9], $p = 0.005$).
- La concentrazione di propofol al LoR risulta minore nel gruppo che riceveva il pretrattamento rispetto a coloro che non lo ricevevano (2.5 [2-3.3] vs 3.9 [3.4-4.2], $p = 0.001$).
- Anche le concentrazioni di propofol e remifentanil durante il mantenimento dell'anestesia risultano essere ridotte nella popolazione trattata con midazolam (rispettivamente CeP 2 [1.5-2.3] vs 2.3 [2.2-2.7], $p < 0.05$ e CeR 2.5 [2.4-3] vs. 3 [3-3], $p < 0.005$).
- Infine, si è osservato una riduzione della differenza delle concentrazioni di propofol al LoR e al RoR nel gruppo trattato con midazolam rispetto ai soggetti non trattati (1.8 [1.4-2.7] vs. 3 [2.6-3.6], $p = 0.001$).

Nelle pagine seguenti sono presenti le tabelle (tabella XII e tabella XIII) che mettono a confronto tutte le variabili.

Tabella XII – Il pretrattamento con midazolam nel modello PK/PD Schnider

Variabili intraoperatorie continue

Variabili	Popolazione		Valore di p
	No midazolam	Midazolam	
	20 pazienti Mediana [IQR]	20 pazienti Mediana [IQR]	
Dose totale di propofol (mg)	520.6 [461.7-704]	388.1 [304.1-510.9]	0.005
Tempo di anestesia (min)	55.5 [46.3-70]	41 [32.5-68.5]	0.064
BIS iniziale	97 [97-98]	97 [97-98]	0.520
CeP al LoR ($\mu\text{g/ml}$)	3.9 [3.4-4.2]	2.5 [2.0-3.3]	0.001
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	1.000
BIS al LoR	83.5 [81-86]	81.5 [75.3-86.5]	0.440
CePMA ($\mu\text{g/ml}$)	2.3 [2.2-2.7]	2 [1.5-2.3]	<0.05
CeRMA (ng/ml)	3 [3-3]	2.5 [2.4-3]	<0.005
BIS al CePMA	45 [43-49]	45 [41.8-48]	0.236
Tempo di CeP stabile (min)	23.5 [20-30]	27.5 [21.5-35]	0.218
CeP al RoR ($\mu\text{g/ml}$)	0.7 [0.6-0.9]	0.6 [0.6-0.8]	0.304
CeR al RoR (ng/ml)	0.8 [0.6-1.0]	0.8 [0.6-1.0]	0.655
BIS al RoR	76.5 [62-83]	75.5 [73.8-81.3]	0.903
Tempo per il RoR (min)	8.5 [7-11.3]	8 [6-11]	0.548
ΔCeP ($\mu\text{g/ml}$)	3.0 [2.6-3.6]	1.8 [1.4-2.7]	0.001

Tabella XIII – Il pretrattamento con midazolam nel gruppo PK/PD Schnider
Variabili intraoperatorie discrete

Popolazione				
Variabili		No midazolam	Midazolam	Valore di p
		20 pazienti n. (%)	20 pazienti n. (%)	
USRE	Sì	1 (5.0)	0 (0.0)	1.000
	No	19 (95.0)	20 (100)	
Burst suppression	Sì	1 (5.0)	3 (15.0)	0.605
	No	19 (95.0)	17 (85.0)	
Delirium post-operatorio	Sì	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
	No	20 (100)	20 (100)	

4.4. IL PRETRATTAMENTO CON MIDAZOLAM NEL MODELLO ELEVELD

4.4.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE

Nel gruppo di pazienti a cui è stata somministrata l'anestesia con il modello TCI Eleveld non sono presenti differenze statisticamente significative tra le variabili demografiche sia continue (tabella XIV) sia discrete (tabella XV) nei due sottogruppi, quello trattato con midazolam e quello non trattato.

Tabella XIV – Il pretrattamento con midazolam nel modello PK/PD Eleveld
Variabili demografiche continue

Popolazione			
Variabili	No midazolam	Midazolam	Valore di p
	20 pazienti	20 pazienti	
	Mediana [IQR]	Mediana [IQR]	
Età (anni)	59 [57-65]	57.5 [52.5-62.8]	0.336
Peso (Kg)	67.5 [62.5-77.5]	75.5 [67.8-90.5]	0.088
Altezza (cm)	167.5 [164-170.3]	168.5 [163.8-174.3]	0.472
BMI (Kg/m²)	24.1 [22.3-27.6]	26.3 [24.7-29.2]	0.094

Tabella XV – Il pretrattamento con midazolam nel modello PK/PD Eleveld
Variabili demografiche discrete

Popolazione			
Variabili	No midazolam	Midazolam	Valore di p
	20 pazienti	20 pazienti	
	n. (%)	n. (%)	
Età (%)	≥ 65 anni	6 (30.0)	1.000
	< 65 anni	14 (70.0)	
ASA(%)	1	5 (25.0)	0.182
	2	15 (75.0)	
	3	0 (0.0)	
BMI(%)	≥ 35 Kg/m ²	4 (20.0)	1.000
	< 35 Kg/m ²	16 (80.0)	

4.4.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE

Anche nel gruppo che ha ricevuto l'anestesia con il modello TCI Eleveld sono presenti differenze statisticamente significative tra il sottogruppo che a cui è stato somministrato il pretrattamento con midazolam e quello che non l'ha ricevuto. Si osserva infatti che:

- La concentrazione di propofol al LoR risulta minore nel gruppo che riceveva il pretrattamento rispetto a coloro che non lo ricevevano (1.0 [0.7-1.3] vs 1.8 [1.4-2.3], $p < 0.001$).
- Il valore del BIS al LoR risulta inferiore nella popolazione a cui era stato somministrato il midazolam rispetto a coloro che non lo ricevevano (74.5 [70.3-79.3] vs 81.5 [77.8-86], $p = 0.001$).
- Anche le concentrazioni di propofol e remifentanil durante il mantenimento dell'anestesia risultano essere ridotte nella popolazione trattata con midazolam (rispettivamente CeP 2.6 [2.2-3] vs 2.9 [2.6-3.2], $p = 0.04$ e CeR 2.8 [2.6-3] vs. 3 [3-3], $p = 0.002$).
- Infine, si è osservato che la differenza delle concentrazioni di propofol al LoR e al RoR è ridotta nel gruppo trattato con midazolam rispetto ai soggetti non trattati (-0.7 [-0.9- -0.1] vs. 0.4 [-0.3-1.0], $p = 0.001$).
- Si osserva anche che nei soggetti trattati con midazolam c'è un'incidenza ridotta di burst suppression rispetto ai soggetti non trattati (65% vs 20%, $p = 0.01$).

Nelle pagine seguenti sono presenti le tabelle (tabella XVI e tabella XVII) che mettono a confronto tutte le variabili.

Tabella XVI – Il pretrattamento con midazolam nel modello PK/PD Eleveld

Variabili intraoperatorie continue

Variabili	Popolazione		Valore di p
	No midazolam	Midazolam	
	20 pazienti Mediana [IQR]	20 pazienti Mediana [IQR]	
Dose totale di propofol (mg)	546.7 [376.5-628.4]	472.2 [373-598.8]	0.499
Tempo di anestesia (min)	58.5 [48.8-65]	60.5 [52.8-75.5]	0.507
BIS iniziale	97 [97-98]	97 [96.8-98]	0.182
CeP al LoR ($\mu\text{g/ml}$)	1.8 [1.4-2.3]	1.0 [0.7-1.3]	<0.001
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	0.317
BIS al LoR	81.5 [77.8-86]	74.5 [70.3-79.3]	0.001
CePMA ($\mu\text{g/ml}$)	2.9 [2.6-3.2]	2.6 [2.2-3]	0.04
CeRMA (ng/ml)	3 [3-3]	2.8 [2.6-3]	0.002
BIS al CePMA	45 [43-49]	45.5 [42-46.5]	0.446
Tempo di CeP stabile (min)	26 [18.8-36]	28.5 [21.8-36]	0.705
CeP al RoR ($\mu\text{g/ml}$)	1.5 [1.3-1.8]	1.6 [1.3-1.9]	0.756
CeR al RoR (ng/ml)	0.6 [0.5-0.9]	0.9 [0.7-1.0]	0.055
BIS al RoR	77 [71-84.3]	76.5 [74-78.3]	0.807
Tempo per il RoR (min)	9.5 [7-12]	8 [5.8-10.3]	0.308
ΔCeP ($\mu\text{g/ml}$)	0.4 [-0.3-1.0]	-0.7 [-0.9- -0.1]	0.001

Tabella XVII – Il pretrattamento con midazolam nel gruppo PK/PD Eleveld
Variabili intraoperatorie discrete

Popolazione				
Variabili		No midazolam	Midazolam	Valore di p
		20 pazienti n. (%)	20 pazienti n. (%)	
USRE	Sì	2 (10.0)	5 (25.0)	0.407
	No	18 (90.0)	15 (75.0)	
Burst suppression	Sì	13 (65.0)	4 (20.0)	0.01
	No	7 (35.0)	16 (80.0)	
Delirium post-operatorio	Sì	1 (5.0)	0 (0.0)	1.000
	No	19 (95.0)	20 (100)	

4.5. CONFRONTO TRA I MODELLI TCI

4.5.1. VARIABILI DEMOGRAFICHE

Confrontando i due gruppi, quello che ha ricevuto l'anestesia mediante il modello PK/PD (farmacocinetico-farmacodinamico) Schnider e quello per cui l'anestesia è stata condotta con il modello TCI Eleveld, non sono osservabili differenze statisticamente significative tra le variabili demografiche sia continue (tabella XVIII) sia discrete (tabella XIX) nei due gruppi.

Tabella XVIII – Confronto tra i modelli TCI

Variabili demografiche continue

Modello PK/PD			
Variabili	Schnider	Eleveld	Valore di p
	40 pazienti Mediana [IQR]	40 pazienti Mediana [IQR]	
Età (anni)	61 [53-66]	58 [55.5-65]	0.370
Peso (Kg)	72.5 [63.5-82]	69.5 [64.8-80]	0.885
Altezza (cm)	170 [163-171.5]	168 [164-171.3]	0.888
BMI (Kg/m ²)	26.5 [22.4-27.9]	25.1 [23.8-28.5]	0.348

Tabella XIX – Confronto tra modelli TCI

Variabili demografiche discrete

Modello PK/PD			
Variabili	Schnider	Eleveld	Valore di p
	40 pazienti n. (%)	40 pazienti n. (%)	
Età (%)	≥ 65 anni	11 (27.5)	0.474
	< 65 anni	25 (62.5)	
ASA(%)	1	6 (15.0)	0.428
	2	33 (82.5)	
	3	1 (2.5)	
BMI(%)	≥ 35 Kg/m ²	8 (20.0)	1.000
	< 35 Kg/m ²	32 (80.0)	

4.5.2. VARIABILI INTRAOPERATORIE

Confrontando i due modelli TCI si osservano delle differenze statisticamente significative tra la CeP durante le varie fasi dell'anestesia (LoR,

mantenimento e RoR); la CeP al LoR del modello PK/PD Schnider risulta maggiore rispetto alla CeP al LoR del modello PK/PD Eleveld (3.3 [2.5-4.1] vs. 1.4 [0.9-1.9], $p < 0.001$). Al contrario la CeP durante il mantenimento e al RoR risulta maggiore nel modello PK/PD Eleveld rispetto al modello PK/PD Schnider (rispettivamente CePMA 2.8 [2.5-3] vs. 2.2 [1.8-2.5], $p < 0.001$ e CeP RoR 1.5 [1.3-1.9] vs. 0.7 [0.6-0.8], $p < 0.001$).

Si osserva anche che la differenza di concentrazione della CeP tra LoR e RoR è significativamente maggiore nel modello PK/PD Schnider rispetto al modello PK/PD Eleveld (2.7 [1.8-3.2] vs. -0.1 [-0.8-0.3], $p < 0.001$).

Infine, si osserva una maggior incidenza di reazioni avverse quando l'anestesia è somministrata utilizzando il modello PK/PD Eleveld.

Nelle pagine seguenti sono presenti le tabelle XX e XXI che riassumono tutte le variabili.

Tabella XX – Confronto tra i modelli TCI

Variabili intraoperatorie continue

Variabili	Modello PK/PD		Valore di p
	Schnider	Eleveld	
	40 pazienti Mediana [IQR]	40 pazienti Mediana [IQR]	
Dose totale di propofol (mg)	490.9 [363.8-586]	513.2 [374-605.4]	0.683
Tempo di anestesia (min)	54 [40-70]	60 [51-73.3]	0.121
BIS iniziale	97 [97-98]	97 [97-98]	0.153
CeP al LoR ($\mu\text{g/ml}$)	3.3 [2.5-4.1]	1.4 [0.9-1.9]	<0.001
CeR al LoR (ng/ml)	0.8 [0.8-0.8]	0.8 [0.8-0.8]	0.317
BIS al LoR	83 [78.8-86]	78 [73.8-82.3]	0.012
CePMA ($\mu\text{g/ml}$)	2.2 [1.8-2.5]	2.8 [2.5-3]	<0.001
CeRMA (ng/ml)	3 [2.5-3]	3 [2.8-3]	0.690
BIS al CePMA	45 [42-48.3]	45 [43-48.3]	0.809
Tempo di CeP stabile (min)	25 [20-34]	27.5 [20.5-36]	0.596
CeP al RoR ($\mu\text{g/ml}$)	0.7 [0.5-0.8]	1.5 [1.2-1.8]	<0.001
CeR al RoR (ng/ml)	0.8 [0.6-1.0]	0.8 [0.6-0.9]	0.758
BIS al RoR	75.5 [66-82.3]	77 [72.8-83]	0.405
Tempo per il RoR (min)	8 [7-11]	9.5 [7-12.3]	0.339
ΔCeP ($\mu\text{g/ml}$)	2.7 [1.8-3.2]	-0.1 [-0.8-0.3]	<0.001

Tabella XXI – Confronto tra i modelli TCI
Variabili intraoperatorie discrete

		Modello PK/PD		
Variabili		Schnider	Eleveld	Valore di p
		40 pazienti n. (%)	40 pazienti n. (%)	
USRE	Sì	1 (2.5)	7 (17.5)	0.057
	No	39 (97.5)	33 (82.5)	
Burst suppression	Sì	4 (10.0)	17 (42.5)	0.002
	No	36 (90.0)	23 (57.5)	
Delirium post- operatorio	Sì	0 (0)	1 (2.5)	1.000
	No	40 (100)	39 (97.5)	

5. DISCUSSIONE

Partendo dal presupposto che le pazienti analizzate presentano un'età media di 59.45 ± 8.27 anni, che il loro BMI medio è di 25.7 ± 3.85 Kg/m² e che, inoltre, nessuna delle donne presenta patologie cardiache, polmonari, renali, epatiche, neurovascolari, neurodegenerative o disturbi psichiatrici, ad eccezione della patologia oncologica per cui veniva sottoposta all'intervento è possibile escludere eventuali fattori che disturbino l'anestesia condotta con la TCI. Inoltre, vista la necessità di somministrare il midazolam come premedicazione si è scelto di escludere anche pazienti che soffrono d'ansia o fanno uso cronico di antidepressivi o ansiolitici. In questo modo è possibile confrontare le varie popolazioni escludendo i fattori confondenti legati alla fragilità dei pazienti o all'interferenza di altri farmaci ansiolitici.

5.1. EFFETTO DEL MIDAZOLAM SULLE CONCENTRAZIONI DI PROPOFOL E SUL VALORE DEL BIS

Questa tesi ha messo in evidenza che la premedicazione con midazolam influenza l'induzione e la conduzione dell'anestesia come confermato dalle differenze statisticamente significative presenti nella dose totale di propofol e nella concentrazione di propofol al sito effetore (CeP) alla perdita di coscienza (LoR) e durante il mantenimento; infatti, queste variabili risultano ridotte nella popolazione pretrattata.

Il midazolam presenta una rapida insorgenza d'azione, una moderata durata d'azione, anche a basse dosi, ed è in grado di ridurre la dose di propofol necessaria per l'induzione dell'anestesia. Queste caratteristiche farmacocinetiche e l'azione sinergica al propofol a livello dei recettori GABA_A possono spiegare la capacità del midazolam di indurre una riduzione la CeP alla perdita di coscienza e durante il mantenimento senza ritardare il RoR. (160,216-217)

La riduzione della CeP all'induzione e durante il mantenimento è in parte legata anche al fatto che il midazolam interagisce con il metabolismo del propofol, rallentandolo e permettendo un aumento della sua concentrazione plasmatica. (218-219) Questo effetto è probabilmente mediato dalla riduzione della pressione arteriosa media e dell'output cardiaco che causa una riduzione della perfusione e, quindi, della funzionalità epatica. (219)

Non si evidenziano differenze nella concentrazione di propofol tra la popolazione trattata con midazolam e quella non trattata al risveglio (RoR); questo è probabilmente legato alla breve emivita d'azione del midazolam. (132-133)

Questo studio è concorde ad altri articoli nell'affermare come il midazolam vada a ridurre il valore del BIS alla perdita di coscienza, ma a differenza di altri studi non ha confermato la riduzione del valore del BIS durante il mantenimento dell'anestesia. (220) Questo può essere spiegato dal fatto che il midazolam si associa in modo dose-dipendente alla riduzione del valore del BIS nei 10 minuti successivi all'assunzione. (221)

Anche il propofol è in grado di indurre una riduzione nei valori del BIS, però le interazioni tra propofol e midazolam potrebbero non essere completamente evidenziabili dal valore del BIS, questo a causa di una potenziale mal interpretazione dei pattern EEG da parte dei monitor durante l'induzione dell'anestesia. (222)

5.2. EFFETTO DEL MIDAZOLAM SULL'INCIDENZA DEGLI EFFETTI AVVERSI

Si è osservato che il trattamento con midazolam comporta anche una riduzione di burst suppression quando, per la somministrazione del propofol, viene utilizzato il modello PK/PD Eleveld.

Questo potrebbe essere spiegato dalla necessità di dosi minori di propofol durante l'induzione e nella prima fase del mantenimento (223); infatti la somministrazione

del midazolam 1-3 minuti prima dell'induzione dell'anestesia con il propofol ne potenzia gli effetti nei 10 minuti successivi alla somministrazione. (217)

In questa tesi l'incidenza di delirium è troppo bassa per permettere un'accurata valutazione dell'effetto del midazolam su questa complicanza ma degli studi affermano che il trattamento con midazolam non si associa a un maggior rischio di delirium post-operatorio nei pazienti a rischio confermando così la sua sicurezza. (224-225)

Nel nostro studio non è stato valutato l'effetto del midazolam sulla memoria ma alcuni articoli affermano che il pretrattamento con le benzodiazepine si associa alla riduzione della formazione della memoria implicita rispetto alla popolazione non trattata. (178) Alcuni pazienti trattati con midazolam riportano una riduzione dei ricordi dell'induzione. (217) A questo effetto non si associa un aumento delle complicanze rispetto all'induzione con solo il propofol e questo conferma la sua attività come adiuvante sicuro del propofol. (216)

5.3. CONFRONTO TRA I MODELLI FARMACOCINETICI

I due modelli utilizzati in questo studio, infatti, si differenziano per alcune caratteristiche farmacocinetiche. Il modello Schnider usa dei valori costanti per i volumi di distribuzione; solo il compartimento periferico V2 è dipendente dall'età del paziente. (4) Al contrario il modello Eleveld utilizza età, peso, altezza e sesso del paziente per determinare i volumi di distribuzione e migliorare l'accuratezza. (13) Per questi motivi si osserva una differenza nelle CeP in varie fasi dell'anestesia (LoR, mantenimento e RoR) e nell'incidenza di effetti avversi tra i due modelli e questo evidenzia l'importanza della selezione del giusto modello per il giusto paziente (226).

Anche questo studio mette in evidenza queste differenze; la CeP al LoR è più bassa nel modello Eleveld mentre la CeP durante il mantenimento e al RoR è minore nel modello PK/PD Schnider.

Nella popolazione adulta il modello Eleveld predice in modo più accurato le CeP rispetto allo Schnider. (94) Nonostante ciò, il modello Eleveld si associa a una maggior incidenza di effetti avversi, soprattutto nella popolazione anziana e per questo è necessaria una buona conoscenza delle differenze farmacocinetiche tra i modelli prima di utilizzarli. (223,226)

6. LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio presenta dei limiti. In particolare:

- Lo studio è di tipo osservazionale e non randomizzato. Lo studio randomizzato è il gold standard per confermare l'efficacia di un trattamento sebbene lo studio di tipo osservazionale sia un buon compromesso, soprattutto quando lo studio randomizzato non è applicabile.
- La concentrazione di propofol e remifentanil utilizzate nelle analisi statistiche sono quelle riportate dalla pompa infusionale, quindi meno precise di un dosaggio su plasma.
- Per valutare la risposta elettroencefalografica è stato utilizzato il valore riportato dal BIS e non si sono utilizzate le tracce EEG grezze. Questo valore risulta essere poco preciso e affidabile soprattutto nei pazienti più anziani.
- Le pazienti analizzate erano solo donne adulte non obese che non presentavano comorbidità ad eccezione della patologia oncologica per cui venivano sottoposte a chirurgia. Non sono state considerate quindi popolazioni più ampie che comprendano anche maschi, soggetti obesi, bambini, soggetti con altre comorbidità.
- Sono stati utilizzati solo i modelli Eleveld e Schnider per il propofol e il Minto per il remifentanil. Sarebbe utile quindi utilizzare anche altri modelli TCI per il propofol (es. Marsh) o per il remifentanil (es. Eleveld).

7. CONCLUSIONI

Questo lavoro ha messo in evidenza come il pretrattamento con midazolam ottimizzi la conduzione dell'anestesia.

Si è osservata una riduzione delle concentrazioni di propofol durante l'induzione e durante il mantenimento grazie all'attività sinergica dei due farmaci. Inoltre, si osserva che il RoR non è ritardato confermando la sicurezza di tale trattamento.

Si è anche osservato una riduzione dell'incidenza di eventi di burst suppression quando viene utilizzato il modello Eleveld per la somministrazione del propofol.

Anche il valore del BIS è influenzato dalla somministrazione del midazolam al LoR mentre non è alterato durante il mantenimento e al RoR.

Infine, si è osservato che anche la scelta del modello farmacocinetico influenza la conduzione dell'anestesia. La concentrazione di propofol al LoR è minore con il Modello Eleveld mentre durante il mantenimento e al RoR è maggiore quando utilizzato il modello Schnider. Inoltre, il modello Eleveld si associa a una maggior comparsa di effetti avversi come USRE e burst suppression.

Saranno necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questo protocollo anche in popolazioni diverse da quella in studio, comprese popolazioni più fragili come gli anziani o i soggetti obesi.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ramirez MF; Gan TJ. Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia: how do outcomes compare?. *Current Opinion in Anaesthesiology*. Agosto 2023; 36(4):399-406.
2. Katzung BG: Anestetici generali. In: *Farmacologia generale e clinica*. Preziosi P e Mancuso C. Piccin, Padova, 2021, pp. 493-514.
3. Ranieri VM, Mascia L, Tritapepe L. *Manuale di anestesia e rianimazione e terapia intensiva*. Edra, Milano, 2022 [ed. 2018], pp. 151-160.
4. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. Luglio 2009; 103(1):26-37.
5. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, Grimes S, Mulvey D, Shinde S, Whitehouse T, Wiles MD. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*. Febbraio 2019.
6. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Droni L, Baldassarri R, Boldrini A, Volpe ML. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anesthesiol*. Giugno 2005; 71(6):335-7.
7. Struys MM, De Smet T, Glen JI, Vereecke HE, Absalom AR, Schnider TW. The History of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg*. Gennaio 2016; 122(1):56-69.
8. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia*. Aprile 1998; 53 Suppl 1:61-7.
9. Barrowman J, Wilson M. Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Gennaio 2022; 23:54-59.
10. Al-Rifai Z, Mulvey D; Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*. 2016. Volume 16, Issue 3:92-97.

11. Palatini P, Modelli dell'analisi farmacocinetica. In: *Principi generali di Farmacologia e Farmacoterapia*. Cleup, Padova, 2017; pp. 253-265.
12. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth*. Gennaio 1989; 62(1):46-53.
13. Vandemoortele O, Hannivoort LN, Vanhoorebeeck F, Struys MMRF, Vereecke HEM. General Purpose Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models for Target-Controlled Infusion of Anaesthetic Drugs: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(9):2487
14. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*. Febbraio 2000; 92(2):399-406
15. Kamal FA, Fernet LY, Da Silva NK, Briceño G, Iyoob N, Aleman Paredes K, Martinez Ramirez M, Arruarana VS. Comparing Perioperative Outcomes of Total Intravenous Anesthesia (TIVA) With Volatile Anesthesia in Patients With Obesity: A Systematic Review. *Cureus*. Febbraio 2024; 16(2):e54094.
16. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. Ottobre 2005; 103(4):860-76.
17. Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Med*. 2000; 26 Suppl 4:S400-4.
18. Darnobid J. The Pharmacology of Total Intravenous Anesthesia. *International Anesthesiology Clinics*. 2015; 53(2):13-27.
19. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. Dicembre 2018; 57(12):1539-1558.
20. Glen JB, James R. (1977). U.S. Patent No. 4,056,635. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
21. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*. Ottobre 1995; 50(4):636-57.

22. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs*. Settembre 1995; 50(3):513-59.
23. Raouf AA, Augustijns PR, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharmaceutical research*. 1996; 13:891-895.
24. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. Gennaio 1999; 47(1):35-42.
25. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrisnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*. Gennaio 2001; 94(1):110-9.
26. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, Kunimoto F, Horiuchi R. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol*. Agosto 2005; 60(2):176-82.
27. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, Yamamoto K, Horiuchi R. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*. Febbraio 2005; 102(2):327-30.
28. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica*. Aprile 1988; 18(4):429-40.
29. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. Novembre 2005; 95(5):643-7.
30. Raouf AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 50(1-2):91-6.
31. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*. Ottobre 2000; 93(4):992-7.

32. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology*. Ottobre 2000; 93(4):986-91.
33. Takita A, Masui K, Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology*. Aprile 2007; 106(4):659-64.
34. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5:709–720.
35. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. *Pharmacol Rev*. 1995; 47:181–234.
36. Walsh CT. Propofol: Milk of Amnesia. *Cell*. Settembre 2018; 175(1):10-13.
37. Nordström O, Sandin R. Recall during intermittent propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. Maggio 1996; 76(5):699-701.
38. Veselis RA, Pryor KO, Reinsel RA, Mehta M, Pan H, Johnson R Jr. Low-dose propofol-induced amnesia is not due to a failure of encoding: left inferior prefrontal cortex is still active. *Anesthesiology*. Agosto 2008; 109(2):213-24.
39. Kurt M, Bilge SS, Kukula O, Celik S, Kesim Y. Anxiolytic-like profile of propofol, a general anesthetic, in the plus-maze test in mice. *Pol J Pharmacol*. Novembre-dicembre 2003; 55(6):973-7.
40. Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic, and anxiolytic properties. *Anesth Analg*. Agosto 1994; 79(2):313-9.
41. Matsuo M, Ayuse T, Oi K, Kataoka Y. Propofol produces anticonflict action by inhibiting 5-HT release in rat dorsal hippocampus. *Neuroreport*. 1997; 8(14):3087-3090.
42. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, Papadimitriou L. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol*. Marzo 2009; 605(1-3):1-8.
43. Miyawaki I, Nakamura K, Yokubol B, Kitamura R, Mori K. Suppression of cyclic guanosine monophosphate formation in rat cerebellar slices by propofol, ketamine and midazolam. *Canadian journal of anaesthesia*. 1997; 44:1301-1307.

44. Zacny JP, Coalson DW, Young CJ, Klafta JM, Lichtor JL, Rupani G, Thapar P, Apfelbaum JL. Propofol at conscious sedation doses produces mild analgesia to cold pressor-induced pain in healthy volunteers. *J Clin Anesth*. Settembre 1996; 8(6):469-74.
45. Anker-Møller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, Schultz P, Kristensen MS, Bjerring P. Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *Br J Anaesth*. Febbraio 1991; 66(2):185-8.
46. Jewett BA, Gibbs LM, Tarasiuk A, Kendig JJ. Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission. *Anesthesiology*. Dicembre 1992; 77(6):1148-54.
47. Hales TG, Lambert JJ. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *British Journal of Pharmacology*. 1991; 104: 619-628.
48. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol*. Luglio 1998; 15(4):433-45.
49. Gan TJ, Glass PSA, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of Plasma Concentrations of Propofol Associated with 50% Reduction in Postoperative Nausea. *Anesthesiology*. 1997; 87:779–784.
50. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, P. GlassPSA. Double-blind, Randomized Comparison of Ondansetron and Intraoperative Propofol to Prevent Postoperative Nausea And Vomiting. *Anesthesiology*. 1996; 85:1036–1042.
51. Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. Luglio 1995; 83(1):66-76.
52. Fox J, Gelb AW, Enns J, Murkin JM, Farrar JK, Manninen PH. The responsiveness of cerebral blood flow to changes in arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology*. Settembre 1992; 77(3):453-6.
53. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, He H. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Aprile 2015; 19(8):1520-9.

54. Tanaka T, KAI S, Koyama T, Daijo H, Adachi T, Fukuda K, Hirota K. General anesthetics inhibit erythropoietin induction under hypoxic conditions in the mouse brain. *PLoS One*. 2011; 6:e29378.
55. Xue QS, Yu BW, Wang ZJ, Chen HZ. Effects of ketamine, midazolam, thiopental, and propofol on brain ischemia injury in rat cerebral cortical slices. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25: 115-120.
56. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev*. 2007; 13(3):333-51.
57. Sutherland MJ, Burt P. Propofol and seizures. *Anaesth Intensive Care*. Dicembre 1994; 22(6):733-7.
58. Jones GW, Boykett MH, Klok M. Propofol, opisthotonus and epilepsy. *Anaesthesia*. Ottobre 1988; 43(10):905.
59. Laycock GJ. Opisthotonos and propofol: a possible association. *Anaesthesia*. Marzo 1988; 43(3):257.
60. Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology*. Luglio 2005; 103(1):20-4.
61. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, Zakhary DR, Smolsky SM, Moravec CS. The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles. *Anesth Analg*. Settembre 2001; 93(3):550-9.
62. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, Kurita T, Nakajima Y. Comparison of the effect-site $k_{(e)O}$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology*. Giugno 1999; 90(6):1517-27.
63. Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity. *Can J Physiol Pharmacol*. Ottobre 2004; 82(10):919-26.
64. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*. Settembre 2015; 15:128.
65. Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, Xia ZY, Finegan BA, Xia Z. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces

myocardial reperfusion injury in patients. *Clin Sci (Lond)*. Luglio 2011; 121(2):57-69.

66. Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. *Anesthesiology*. Gennaio 2000; 92(1):46-54.

67. Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema LJ, Kruyt E, Olievier I, van Kleef J, Dahan A. Respiratory sites of action of propofol: absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. *Anesthesiology*. Ottobre 2001; 95(4):889-95.

68. Yamakage M, Kamada Y, Toriyabe M, Honma Y, Namiki A. Changes in respiratory pattern and arterial blood gases during sedation with propofol or midazolam in spinal anesthesia. *J Clin Anesth*. Agosto 1999; 11(5):375-9.

69. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*. Agosto 1988; 43(8):638-40.

70. Kabara S, Hirota K, Hashiba E, Yoshioka H, Kudo T, Sato T, et al. Comparison of relaxant effects of propofol on methacholine-induced bronchoconstriction in dogs with and without vagotomy. *Br J Anaesth*. Febbraio 2001; 86(2):249-53.

71. Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. Settembre 1999; 91(3):760-71.

72. Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, Hansen M, Haar PM, Dyrberg V. Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*. Novembre 1989; 33(8):689-92.

73. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Marzo 2011; 342:d1110.

74. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia*. Gennaio 1987; 42(1):3-6.

75. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. Novembre 2003; 97(5):1381-95.

76. Bradley AED, Tober KES, Brown RE. Use of propofol in patients with food allergies. *Anaesthesia*. Aprile 2008; 63(4):439.
77. Grabbe J. Johannes Ring: Allergy in practice. *Arch Dermatol Res*. Aprile 2006; 297(10):480–480.
78. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg*. Luglio 2011; 113(1):140–4.
79. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 12 settembre 1992; 305(6854):613–6.
80. Chidambaran V, Costandi A, D’Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. Luglio 2015; 29(7):543–63.
81. Singh A, Anjankar AP. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*. Ottobre 2022; 14(10):e30383.
82. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg*. 2004; 99:221–226.
83. Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome-report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care*. 2003; 32:316–319.
84. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015:260385.
85. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009; 13:0.
86. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*. 2007; 62:690–701.
87. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 1998; 8:491–499.
88. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23:990–998.

89. Fox SM. Pediatric EM Morsels: Propofol Infusion Syndrome in Children. *Pediatr. EM Morsels*. 2018.
90. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1417–1425.
91. Crawford MW, Dodgson BG, Holtby HHK, Roy WL. Propofol syndrome in children. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 18 marzo 2003;168(6):669; author reply 669-670.
92. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG, Chan AW, Sedation Withdrawal and Analgesia Team. Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. Febbraio 2014; 15(2):e66-71.
93. Eleveld DJ, Proost JH, Cortinez LI, Absalom AR, Struys MMRF. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg*. Giugno 2014; 118(6):1221–37.
94. Vellinga R, Hannivoort LN, Introna M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, et al. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *Br J Anaesth*. Febbraio 2021; 126(2):386–94.
95. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. Luglio 1991; 67(1):41–8.
96. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. Maggio 1998; 88(5):1170–82.
97. Cortinez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Munoz HR, Holford NHG, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth*. Ottobre 2010; 105(4):448–56.
98. van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MYM, Deneer VHM, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet*. Novembre 2011; 50(11):739–50.

99. Absalom A, Kenny G. <<Paedfusor>> pharmacokinetic data set. *Br J Anaesth*. Luglio 2005; 95(1):110.
100. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. Gennaio 1994; 80(1):104–22.
101. Short TG, Aun CS, Tan P, Wong J, Tam YH, Oh TE. A prospective evaluation of pharmacokinetic model controlled infusion of propofol in paediatric patients. *Br J Anaesth*. Marzo 1994;72(3):302–6.
102. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. Marzo 2000; 92(3):727–38.
103. Sepulveda P, Cortinez LI, Saez C, Penna A, Solari S, Guerra I, et al. Performance evaluation of paediatric propofol pharmacokinetic models in healthy young children. *Br J Anaesth*. Ottobre 2011; 107(4):593–600.
104. Hara M, Masui K, Eleveld DJ, Struys MMRF, Uchida O. Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. *Br J Anaesth*. Marzo 2017; 118(3):415–23.
105. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokineticpharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. Maggio 2018; 120(5):942–59.
106. Huppe T, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S. Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. *Br J Anaesth*. Febbraio 2020; 124(2):e22–4.
107. Cohen JBS, Royston D. Remifentanyl. *Current opinion in Critical Care*. Agosto 2001; 7(4):p 227-231.
108. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg*. Ottobre 1999; 89(4 Suppl):7.
109. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. Ottobre 1992; 263(1):84-91.

110. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. Novembre 1991; 259(2):712-8.
111. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg*. Novembre 1993; 77(5):1031-40.
112. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993; 79:881-92.
113. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. Novembre 1993; 79(5):893-903.
114. Burkle, Hartmut MD; Dunbar, Stuart MD; Van Aken, Hugo MD, PhD. Remifentanyl: A Novel, Short-Acting, mu-Opioid. *Anesthesia & Analgesia*. Settembre 1996; 83(3):p 646-651.
115. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*. Aprile 1996; 84(4):812-20.
116. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. Settembre 1997; 87(3):533-41.
117. Mastronardi P, Cafiero T, De Cillis P. [Remifentanyl in anesthesia and intensive care]. *Minerva Anestesiol*. Maggio 2000; 66(5):417-23.
118. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005; 65(13):1793-823.
119. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. Aprile 1996; 84(4):821-33.

120. Lauwers M, Camu F, Vanlersberghe C. Remifentanil, an Esterase-Metabolised Opioid. *CNS Drugs*. 1 settembre 1997; 8(3):189–98.
121. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*. Aprile 2018; 11:15-23.
122. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006; 104(3):570–587.
123. Yi P, Pryzbylowski P. Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med*. 2015; 16(Suppl 1):S32–S36.
124. Arout CA, Edens E, Petrakis IL, Sofuoglu M. Targeting opioid-induced hyperalgesia in clinical treatment: neurobiological considerations. *CNS Drugs*. 2015; 29(6):465–486.
125. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain physician*. 2011; 14(2):145–161.
126. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10(9):895–926.
127. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. Gennaio 1997; 86(1):10-23.
128. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*. Gennaio 1997; 86(1):24–33.
129. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H, Absalom AR, Olofsen E, Vuyk J, Struys MMRF. An Allometric Model of Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2017; 126:1005–1018.
130. van den Berg JP, Vereecke HEM, Proost JH, Eleveld DJ, Wietasch JKG, Absalom AR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *Br J Anaesth*. Gennaio 2017; 118(1):44–57.

131. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Target-controlled-infusion models for remifentanyl dosing consistent with approved recommendations. *Br J Anaesth*. Ottobre 2020; 125(4):483-491.
132. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*. Maggio-giugno 1997; 15(3):357-65.
133. Kupietzky A, Houpt MI. Midazolam: a review of its use for conscious sedation in children. *Pediatr Dent*. 1993; 15:237-41.
134. Greenblatt DJ, Abemethy DR. Midazolam pharmacology and pharmacokinetics. *Anesth Rev*. 1985; 12:17-20.
135. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1984; 28:519-43.
136. Kanto J, Allonen H. Pharmacokinetics and the sedative effect of midazolam. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1983; 21:460-3.
137. Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985; 62:310-24.
138. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine, pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy*. 1985; 5:138-55.
139. Hartgraves PM, Primosch RB. An effect of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *J Dent Child*. 1994; 61:175-81.
140. Taylor JW, Simon KB. Possible intramuscular midazolam-associated cardiorespiratory arrest and death. *DICP*. 1990; 24:695-7.
141. Baurer TM, Ritz R, Haberthur C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*. 1995; 346:145-7.
142. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. Dicembre 2008; 64(12):1147-61.
143. Wright SW, Chudnofsky CR, Dronen SC, et al. Comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1993; 22:201-5.

144. Stanski DR, Hudson RJ. Midazolam pharmacology and pharmacokinetics. *Anesth Rev.* 1985; 12:21-3.
145. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 46:537-44.
146. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernathy DR. Current status of benzodiazepines. *N Engl J Med.* 1983; 309:354-8.
147. Forman SA, γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Subtypes and Circuit Connections in Midazolam-induced Amnesia, Sedation, and Hypnosis. *Anesthesiology.* 2022; 136:880–882.
148. Dhir A, Rogawski MA. Role of neurosteroids in the anticonvulsant activity of midazolam. *Br J Pharmacol.* Aprile 2012; 165(8):2684-91.
149. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals.* 1995; 25(3):158-165.
150. Kim YH, Kim JW, Lee KL, Joo SK, Lee J, Koh SJ, Kim BG, Park CK. Effect of midazolam on cardiopulmonary function during colonoscopy with conscious sedation. *Dig Endosc.* Maggio 2014; 26(3):417-23.
151. Zaporowska-Stachowiak I, Szymański K, Oduah MT, Stachowiak-Szymczak K, Łuczak J, Sopata M. Midazolam: Safety of use in palliative care: A systematic critical review. *Biomed Pharmacother.* Giugno 2019; 114:108838.
152. Beracochea D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *ScientificWorldJournal.* Novembre 2006; 6:1460-5.
153. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician.* Aprile 2000; 61(7):2121-8.
154. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, Locniskar A, Scavone JM, Harmatz JS, Shader RI. Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther.* Aprile 1989; 45(4):356-65.
155. Absalom AR, Glen JB, Zwart GJ, Schnider TW, Struys MMRF. Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. *Anesthesia & Analgesia.* Gennaio 2016; 122(1):p 70-78.

156. Van den Berg TH, Preckel B. Bispectral index guided target controlled midazolam sedation: a new advanced technique for dental procedures. *SAAD Dig.* 2017; 33:7-12.
157. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, Anis AH; Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest.* Aprile 2001; 119(4):1151-9.
158. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, van Kleef JW, Struys MM, Vuyk J. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg.* Gennaio 2010; 110(6):1597-606.
159. Steiner C, Steurer MP, Mueller D, Zueger M, Dullenkopf A. Midazolam plasma concentration after anesthesia premedication in clinical routine - an observational study : Midazolam plasma concentration after anesthesia premedication. *BMC Anesthesiol.* Ottobre 2016; 16(1):105
160. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth.* Agosto 1992; 69(2):162-7.
161. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth.* Novembre 1991; 67(5):539-45.
162. Wilder-Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth.* Maggio 2001; 48(5):439-45.
163. Hamaoka N, Oda Y, Hase I, Mizutani K, Nakamoto T, Ishizaki T, Asada A. Propofol decreases the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: an in vivo and in vitro study. *Clin Pharmacol Ther.* Agosto 1999; 66(2):110-7.
164. Su H, Koomen JV, Eleveld DJ, Struys MMRF, Colin PJ. Pharmacodynamic mechanism-based interaction model for the haemodynamic effects of remifentanil and propofol in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* Agosto 2023; 131(2):222-233.
165. Milne SE, Kenny GN, Schraag S. Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia. *Br J Anaesth.* Maggio 2003; 90(5):623-9.

166. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill GJ. *Propofol Anesthesia and Rational Opioid Selection: Determination of Optimal EC50-EC95 Propofol-Opioid Concentrations that Assure Adequate Anesthesia and a Rapid Return of Consciousness*. *Anesthesiology*. 1997; 87:1549–1562.
167. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM, Burm AGL, Bovill GJ, Vuyk J; Propofol Reduces Perioperative Remifentanil Requirements in a Synergistic Manner: Response Surface Modeling of Perioperative Remifentanil–Propofol Interactions. *Anesthesiology*. 2003; 99:347–359.
168. Jiang Y, Sleight J; Consciousness and General Anesthesia: Challenges for Measuring the Depth of Anesthesia. *Anesthesiology*. 2024; 140:313–328.
169. Mashour GA. Integrating the Science of Consciousness and Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. Ottobre 2006; 103(4):p 975-982.
170. Chalmers D. Facing up to the problem of consciousness. *J Conscious Stud*. 1995; 2:200-19.
171. Martial C, Cassol H, Laureys S, Gosseries O. Near-death experience as a probe to explore (disconnected) consciousness. *Trends Cogn Sci*. 2020; 24:173-83
172. Cascella M. The challenge of accidental awareness during general anesthesia: In *General Anesthesia Research*. 2020; 1-33.
173. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. Novembre 2018; 127(5):1246-1258.
174. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleight JW. Unresponsiveness ≠ unconsciousness. *Anesthesiology*. Aprile 2012; 116(4):946-59.
175. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg*. Settembre 2004; 99(3):833–9.
176. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*. Febbraio 2009; 108(2):527–35.
177. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*. Agosto 2006; 60(4):376-82.

178. Linassi F, Obert DP, Maran E, Tellaroli P, Kreuzer M, Sanders RD, Carron M. Implicit Memory and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 2021; 11(8):850.
179. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia*. Gennaio 2018; 73(1):112-22.
180. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM; Royal College of Anaesthetists; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. Ottobre 2014; 113(4):549-59.
181. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. Marzo 2008; 358(11):1097-108.
182. Buhre W, Rossaint R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*. 2003; 362:1839-46.
183. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, Nimmo AF, Pandit JJ, Pawa A, Rodney G, Sheraton T, Young P. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. Settembre 2021; 76(9):1212-1223.
184. Overview | Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citato 12 maggio 2024]. Disponibile su: NICE Guidance. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg6>.
185. Cascella M. Impact of Anesthetics on Brain Electrical Activity and Principles of pEEG-Based Monitoring During General Anesthesia. In: General Anesthesia Research. *Neuromethods*, vol 150. Cascella M. Humana, New York. 2020. pp. 35-56.

186. Aslanidis T. perioperative Monitoring of Autonomic Nervous Activity. In: General Anesthesia Research. Neuromethods, vol 150. Cascella M. Humana, New York. 2020. pp. 57-74.
187. Bonatti G, Iannuzzi F, Amodio S, Mandelli M, Nogas S, Sottano M, et al. Neuromonitoring during general anesthesia in non-neurologic surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Luglio 2021; 35(2):255–66.
188. Huiku M, Kamppari L, Viertio-Oja H. Surgical Plethysmographic Index (SPI) in Anesthesia Practice. *GE Healthcare.* 2014; :13.
189. Hagiwara S. Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth.* Giugno 2015;115 Suppl 1:i27-i31.
190. McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. *J Neurosci.* Dicembre 2008; 28(50):13488-504.
191. Hight D, Voss LJ, Garcia PS, Sleigh J. Changes in Alpha Frequency and Power of the Electroencephalogram during Volatile-Based General Anesthesia. *Front Syst Neurosci.* 29 Maggio 2017; 11:36.
192. Scheeren TWL, Kuizenga MH, Maurer H, Struys MMRF, Heringlake M. Electroencephalography and Brain Oxygenation Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg.* Febbraio 2019; 128(2):265–77.
193. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lanckenau G, Hilbert M, Schulte Am Esch J. Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg.* Maggio 2004; 98(5):1346–53.
194. Duarte LT, Saraiva RA. When the bispectral index (bis) can give false results. *Rev Bras Anesthesiol.* Gennaio-febbraio 2009; 59(1):99-109.
195. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral Index. 2023 Nov 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2024. [citato il 10 maggio 2024]
196. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 settembre 2019; 9:CD003843.

197. Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-on P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; **2018**:CD011283.
198. Chiang MH, Wu SC, Hsu SW, Chin JC. Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anestesiol*. Febbraio 2018; 84(2):216-228.
199. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. Febbraio 2004; 48(2):154–61.
200. Liang Z, Wang Y, Sun X, Li D, Voss LJ, Sleigh JW, Hagihira S, Li X. EEG entropy measures in anesthesia. *Front Comput Neurosci*. Febbraio 2015; 9:16.
201. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. Giugno 2004; 100(6):1353–72.
202. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of «anesthetic depth» during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*. Marzo 2003; 98(3):621–7.
203. Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, Djonlagic Z. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Med Arh*. 2011; 65(4):216-20.
204. Linassi F, Zanatta P, Tellaroli P, Ori C, Carron M. Isolated forearm technique: a meta-analysis of connected consciousness during different general anaesthesia regimens. *Br J Anaesth*. Luglio 2018; 121(1):198–209.
205. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res*. Novembre 2018; 46(11):4386–98.

206. Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol.* Maggio 2019; 85(5):522–30.
207. Shanthanna H, Uppal V, Joshi GP. Intraoperative Nociception Monitoring. *Anesthesiol Clin.* Settembre 2021; 39(3):493-506.
208. Ching S, Purdon PL, Vijayan S, Kopell NJ, Brown EN. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 febbraio 2012; 109(8):3095-100.
209. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol.* Settembre 2000; 17(5):473-85.
210. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* Agosto 2015;49:203-22.
211. Sekar K, Schiff ND, Labar D, Forgacs PB. Spectral Content of Electroencephalographic Burst-Suppression Patterns May Reflect Neuronal Recovery in Comatose Post-Cardiac Arrest Patients. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 2019; 36(2):119–126.
212. Pawar N, Barreto Chang OL. Burst Suppression During General Anesthesia and Postoperative Outcomes: Mini Review. *Front Syst Neurosci.* 2021; 15:767489
213. Swarbrick CJ, Partridge JSL. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. *Anaesthesia.* Gennaio 2022; 77 Suppl 1:92-101.
214. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM 5.* Washington DC: American Psychiatric Association. 2013. pp.509-602.
215. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 4 marzo 1999; 340(9):669-76.
216. Nakagawa M, Mammoto T, Hazama A, Kita T, Akamatsu T, Kambara N, Sakai T, Kishi Y. Midazolam premedication reduces propofol requirements for sedation during regional anesthesia. *Can J Anaesth.* Gennaio 2000; 47(1):47-9.

217. Ong LB, Plummer JL, Waldow WC, Owen H. Timing of midazolam and propofol administration for co-induction of anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. Ottobre 2000; 28(5):527-31.
218. Teh J, Short TG, Wong J, Tan P. Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol: an infusion study. *Br J anesthes*. Gennaio 1994; 72(1):62-5.
219. Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Olofsen E, van Kleef JW, Dahan A. Mixed-effects modeling of the influence of midazolam on propofol pharmacokinetics. *Anesth Analg*. Maggio 2009; 108(5):1522-30.
220. Ok SJ, Kim WY, Lee YS, Kim KG, Shin HW, Chang MS, Kim JH, Park YC. The effects of midazolam on the bispectral index after fetal expulsion in caesarean section under general anaesthesia with sevoflurane. *J Int Med Res*. Gennaio-febbraio 2009; 37(1):154-62.
221. Bulach R, Myles PS, Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth*. Marzo 2005; 94(3):300-5.
222. Medical Advisory Secretariat. Bispectral index monitor: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2004; 4(9):1-70.
223. Linassi F, Kreuzer M, Kratzer S, Olivieri S, Zanatta P, Schneider G, Carron M. Unwanted spontaneous responsiveness and burst suppression in patients undergoing entropy-guided total intravenous anesthesia with target-controlled infusion: An observational prospective trial. *J Clin Anesth*. Gennaio 2023; 86:111045.
224. Zarour S, Weiss Y, Kiselevich Y, Iacubovici L, Karol D, Shaylor R, Davydov T, Matot I, Cohen B. The association between midazolam premedication and postoperative delirium - a retrospective cohort study. *J Clin Anesth*. Febbraio 2024; 92:111113.
225. Stuff K, Kainz E, Kahl U, Pinnschmidt H, Beck S, von Breunig F, Nitzschke R, Funcke S, Zöllner C, Fischer M. Effect of sedative premedication with oral midazolam on postanesthesia care unit delirium in older adults: a secondary analysis following an uncontrolled before-after design. *Perioper Med (Lond)*. Maggio 2022; 11(1):18.

226. Linassi F, Zanatta P, Spano L, Burelli P, Farnia A, Carron M. Schnider and Eleveld Models for Propofol Target-Controlled Infusion Anesthesia: A Clinical Comparison. *Life (Basel)*. 16 ottobre 2023; 13(10):2065.