

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Anestezia totală intravenoasă – tehnica Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) în chirurgia colo-rectală. Profil hemodinamic și satisfacția pacienților. Influența asupra statusului imun

Doctorand: **Horațiu Nicolae Vasian**

Conducător de doctorat: Prof. dr. **Iurie Acalovschi**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT	13
INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Anestezia totală intravenoasă	19
1.1. Definiție și istoric	19
1.2. Avantaje	19
1.3. Dezavantaje	20
1.4. Moduri de administrare a TIVA	21
1.4.1. Tehnica bolusurilor repetate	21
1.4.2. Infuzia continuă controlată manual	21
1.4.3. Infuzia continuă cu dispozitive de control automat a ratei de infuzie (tehnica target controlled infusion)	21
1.4.4. Componentele unui sistem TCI	22
1.4.5. Noțiuni de farmacologie ale anestezicelor intravenoase	23
2. Substanțe folosite în TIVA	25
2.1. Propofolul	26
2.1.1. Mecanismul de acțiune	27
2.1.2. Farmacocinetica propofolului	27
2.1.3 Propofolul în practica clinică	29
2.2. Remifentanilul	29
2.2.1. Farmacocinetica remifentanilului	29
2.2.2. Remifentanilul în administrare TCI	30
2.2.3. Remifentanilul în practica clinică	31
2.3. Sufentanilul	31
2.3.1. Farmacocinetica sufentanilului	31
2.3.2. Sufentanilul în administrare TCI	32
2.3.3. Sufentanilul în practica clinică	32
3. Aplicabilitatea clinică a TIVA. Tendințe noi	33
3.1. TIVA în chirurgia toracică	33
3.2. TIVA în neurochirurgie	33
3.3. TIVA în chirurgia de o zi	34
3.4. TIVA în chirurgia pediatrică	34
3.5. Influența TIVA asupra imunității	35
3.5.1. Efectul anestezicelor inhalatorii asupra imunității	36
3.5.2. Efectul anestezicelor intravenoase asupra imunității	37
3.5.2.1. Efectul propofolului asupra imunității	37

3.5.2.2. Efectul opioidelor asupra imunității	37
3.5.3. Diferențe între TIVA și anestezia inhalatorie în privința influenței asupra imunității	38
3.5.4. Influența anesteziei asupra evoluției postoperatorii a pacientului neoplazic	38
3.5.5. Influența TIVA asupra hemodinamicii	39
3.5.6. TIVA și satisfacția pacientului	40
3.5.7. Tendințe noi în TIVA	40
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Influența tehnicii anestezice asupra profilului hemodinamic și a satisfacției pacientului în chirurgia colorectală. Anestezia totală intravenoasă – target controlled infusion (TIVA-TCI) vs anestezia inhalatorie	45
2.1. Introducere	45
2.2. Ipoteza de lucru	46
2.3. Material și metodă	46
2.4. Rezultate	50
2.5. Discuții	60
2.6. Concluzii	63
3. Anestezia totală intravenoasă – Target controlled infusion în chirurgia colorectală. Remifentanil TCI vs sufentanil TCI.	65
3.1. Introducere	65
3.2. Ipoteza de lucru	66
3.3. Material și metodă	66
3.4. Rezultate	70
3.5. Discuții	75
3.6. Concluzii	77
4. Anestezia totală intravenoasă de tip „target controlled infusion” (TIVA-TCI) versus anestezie inhalatorie în chirurgia colorectală. Influența asupra imunității.	79
4.1. Introducere	79
4.2. Ipoteza de lucru	80
4.3. Material și metodă	80
4.4. Rezultate	83
4.5. Discuții	87

4.6. Concluzii	90
5. Concluzii generale (sinteză)	91
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	93
REFERINȚE	95

Cuvinte cheie: anestezie totală intravenoasă, target controlled infusion, chirurgie colorectală, hemodinamică, imunitate

INTRODUCERE

Anestezia totală intravenoasă (TIVA) este o tehnică de anestezie generală în care administrarea anesteziei se face exclusiv pe cale venoasă. Descoperită cu câteva decenii în urmă, TIVA a fost puțin utilizată în comparație cu anestezia inhalatorie datorită riscului mare de trezire intra-anestezică (awareness) și a dificultății de a administra anesteziile astfel încât să asigure o anestezie corespunzătoare în fiecare moment al intervenției chirurgicale. În ultima perioadă, anestezia totală intravenoasă s-a bucurat de o utilizare tot mai largă odată cu apariția celei mai noi tehnici de administrare a anesteziei intravenoase, infuzia controlată de o concentrație țintă - *target controlled infusion* (TCI). Această tehnică presupune administrarea controlată a anesteziei intravenoase în așa fel încât să se obțină o concentrație dorită de utilizator la nivelul plasmii sau a creierului, considerat organul țintă. În acest mod de administrare a anesteziei intravenoase, anestezistul poate stabili și ajusta concentrația dorită în funcție de statusul pacientului într-un anumit moment dat utilizând o pompă de infuzie dotată cu un microprocesor care calculează automat rata de infuzie a anesteziei necesară pentru a obține o anumită concentrație a acesteia în compartimentul dorit - plasmă sau creier. Pentru a realiza acest lucru, anestezistul este nevoie să dețină cunoștințe aprofundate de farmacocinetică și farmacodinamică a anesteziei utilizate.

TIVA are o largă utilizare în diferite domenii chirurgicale, de la neurochirurgie unde este tehnică de elecție, în chirurgia toracică, în chirurgia de o zi până la domenii în care anestezia inhalatorie era preponderent utilizată, precum chirurgia abdominală majoră.

Anesteziile intravenoase, prin profilul lor farmacocinetic și farmacodinamic, exercită efecte diferite față de anesteziile inhalatorii asupra evoluției perioperatorii. Răspunsul hemodinamic la anestezie este un subiect de interes, iar numeroase studii s-au axat pe comparația influenței asupra răspunsului hemodinamic al anesteziei volatile versus anestezie intravenoasă. Este cunoscut faptul că anestezia totală intravenoasă are un răspuns hemodinamic mai profund, care poate fi atenuat de noua tehnică de tip *target controlled infusion*, care permite infuzia în funcție de o concentrație dorită și astfel reduce amploarea răspunsului hemodinamic.

Anestezia totală intravenoasă, în special propofolul, determină o incidență mai redusă a grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (GVPO) în comparație cu anesteziile inhalatorii.

Date recente relevă faptul că răspunsul imun la trauma chirurgicală este influențat de tehnica anestezică. În acest sens, anestezia totală intravenoasă pare să reducă imunosupresia determinată de intervenția chirurgicală și să aibă un efect mai benefic la pacientul neoplazic supus chirurgiei.

Ipoteza de lucru și obiective generale

Datorită faptului că tehnicile anestezice și medicația anestezică pot influența diferit evoluția perioperatorie la pacienții supuși chirurgiei colorectale deschise elective, ipoteza de lucru a fost aceea de a evalua efectul a două tehnici anestezice diferite (anestezia totală intravenoasă și anestezia inhalatorie) asupra perioadei perioperatorii în chirurgia colorectală deschisă elective. Am evaluat comparativ pe parcursul a trei studii prospective, randomizate, influența a două tehnici anestezice diferite asupra profilului hemodinamic, a gradului de satisfacție legat de anestezie și răspunsul imun la stimulul chirurgical.

Există puține studii referitoare la influența tehnicii anestezice și a medicației anestezice asupra evoluției perioperatorii în chirurgia colorectală. Rezultatele acestor studii sunt neconcludente datorită unui număr mic de pacienți incluși și a heterogenității protocoalelor anestezice cu referire la tehnicile și substanțele anestezice utilizate, în special opioide.

Obiectivele generale au constatat în:

1. Compararea efectului hemodinamic și a gradului de satisfacție legat de anestezie (în strânsă legătură cu incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii) a două tehnici anestezice diferite (anestezia totală intravenoasă vs. anestezia inhalatorie)
2. Influența tehnicii anestezice (anestezia totală intravenoasă vs. anestezia inhalatorie) asupra răspunsului imun la stimulul chirurgical în chirurgia colorectală deschisă electivă
3. Influența răspunsului hemodinamic la infuzia controlată de o concentrație plasmatică țintă (*target controlled infusion – TCI*), ca tehnică nouă de anestezie totală intravenoasă în chirurgia colorectală deschisă electivă.
4. Identificarea rolului anesteziei totale intravenoase, modul *target controlled infusion* (TIVA-TCI) în evoluția perioperatorie la pacienții supuși chirurgiei colorectale deschise electiv.

Referitor la influența tehnicii anestezice asupra răspunsului hemodinamic, am presupus că anestezia totală intravenoasă folosind tehnica TCI determină o stabilitate hemodinamică mai bună comparativ cu anestezia inhalatorie datorită posibilității de a modifica rapid concentrațiile plasmatică ale anestezicelor intravenoase la stimularea chirurgicală.

Incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii reprezintă factorul principal de care depinde gradul de satisfacție legat de anestezie. Din această cauză, am presupus că anestezia totală intravenoasă poate reduce incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii în comparație cu anestezia inhalatorie. Comparația între anestezia totală intravenoasă și anestezia inhalatorie din acest punct de vedere este rar întâlnită în chirurgia majoră abdominală.

Referitor la răspunsul imun la stimulul chirurgical, am presupus că anestezia totală intravenoasă cu propofol determină un răspuns mai bun comparativ cu anestezia inhalatorie prin reducerea secreției de interleukine proinflamatorii. Mai mult, propofolul posedă proprietăți antitumorale, care pot conduce la un prognostic mai bun la pacienții supuși chirurgiei colorectale sub anestezie totală intravenoasă.

Am presupus că opioidele (remifentanil și sufentanil) pot influența în mod diferit stabilitatea hemodinamică pe durata intervenției chirurgicale.

Toate studiile au fost prospective, randomizate și au obținut avizul Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. Toate studiile au fost efectuate în Clinica Chirurgie din cadrul Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „Prof Dr Octavian Fodor” Cluj-Napoca.

Primul studiu a avut ca scop compararea influenței a două tehnici anestezice – TIVA-TCI cu propofol/sufentanil vs. anestezia inhalatorie (izofluran/sufentanil) asupra profilului hemodinamic pe durata intervenției chirurgicale și asupra scorului de satisfacție al pacienților supuși chirurgiei colorectale deschise electiv.

58 pacienți supuși chirurgiei colorectale au fost împărțiți în două loturi: primul lot a cuprins pacienți anesteziați cu propofol/sufentanil TCI pe durata inducției și menținerii anesteziei, iar al doilea lot a cuprins pacienți care au primit propofol bolus pe durata inducției anesteziei și izofluran pe durata menținerii ei, opioidul administrat fiind sufentanil TCI.

Au fost monitorizate tensiunea arterială medie (TAM) și frecvența cardiacă pe durata intervenției chirurgicale. De asemenea, s-au urmărit răspunsul hemodinamic la intubația traheală și timpul de trezire.

Pe durata inducției anesteziei, la ambele tipuri de anestezie s-a constatat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale medii raportat la valoarea de referință (TAM anterior inducției anesteziei) indiferent de modul de administrare a propofolului.

Răspunsul hemodinamic la intubație (hipertensiune arterială, tahicardie) a fost mai pronunțat în lotul pacienților supuși anesteziei inhalatorii în comparație cu pacienții supuși

TIVA-TCI. Propofol TCI a redus semnificativ răspunsul la intubația traheală comparativ cu propofolul administrat în bolus (la pacienții supuși anesteziei inhalatorii).

Pe durata menținerii anesteziei, nu au fost diferențe semnificative ale profilului hemodinamic între TIVA-TCI și anestezia inhalatorie. Mai mult, durata trezirii din anestezie a fost similară la ambele tipuri de anestezie generală.

Anestezia inhalatorie a determinat o incidență semnificativ mai mare a grețurilor și vărsăturilor postoperatorii comparativ cu TIVA-TCI. Scorul de satisfacție legat de anestezie a fost mai mare în cazul TIVA-TCI, în strânsă legătură cu incidența scăzută a grețurilor și vărsăturilor postoperatorii.

Concluzia studiului a fost aceea că TIVA-TCI cu propofol/sufentanil și anestezia inhalatorie cu izofluran/sufentanil a asigurat o stabilitate hemodinamică similară în chirurgia colorectală deschisă elective. TIVA-TCI a determinat un scor de satisfacție legat de anestezie semnificativ mai mare comparativ cu anestezia inhalatorie.

Al doilea studiu a avut ca obiectiv compararea influenței a două tipuri de opioide sintetice (remifentanil și sufentanil) administrate în modul TCI asupra profilului hemodinamic la 60 de pacienți supuși chirurgie colorectale deschise elective în anestezie totală intravenoasă (propofol/remifentanil TCI vs. propofol/sufentanil TCI).

Modificările tensiunii arteriale medii (TAM) și a frecvenței cardiace (FC) au fost urmărite pe durata inducției și menținerii anesteziei. De asemenea, s-a evaluat răspunsul la intubația traheală, durata de trezire (apreciată ca timp de extubare) și numărul de ajustări ale concentrațiilor plasmatice ale opioidelor și propofolului datorită stimulilor chirurgicali.

Remifentanil și sufentanil TCI au avut o influență similară asupra profilului hemodinamic (TAM și FC) pe durata intervenției chirurgicale. Totuși, remifentanil TCI a determinat o reducere mai amplă a TAM și a FC comparativ cu sufentanil TCI pe durata inducției. Numărul ajustărilor concentrațiilor plasmatice ale opioidelor și propofolului pentru a menține parametri hemodinamici în limite normale a fost mai mare la pacienții la care opioidul ales a fost remifentanil.

Concluzia studiului a fost aceea că atât remifentanil cât și sufentanil TCI au determinat stabilitate hemodinamică în chirurgia colorectală deschisă elective, însă sufentanil TCI a fost asociat cu o scădere de mai mică amplitudine a tensiunii arteriale medii și a frecvenței cardiace și a necesitat un număr mai mic de ajustări ale concentrației plasmatice pe durata anesteziei.

Ultimul studiu din cuprinsul tezei a urmărit evaluarea influenței a două tipuri de anestezie, TIVA-TCI (propofol/remifentanil) și anestezie inhalatorie (izofluran/remifentanil) asupra răspunsului imun (concentrații plasmatice ale interleukinelor pro- și antiinflamatorii) la pacienți supuși chirurgiei colorectale deschise elective. Concentrațiile plasmatice ale IL-6 și IL-10 au fost determinate imediat anterior intervenției chirurgicale, după incizia tegumentului și la 2 și 24 ore postoperator.

Studiul a inclus 60 de pacienți cu cancer colorectal împărțiți în două loturi. În lotul propofol/remifentanil, ambele anestezice au fost administrate în modul TCI. În lotul izofluran/remifentanil, pentru inducția anesteziei s-a administrat propofol în bolus, iar menținerea anesteziei s-a făcut cu izofluran. La ambele loturi, opioidul utilizat a fost remifentanil TCI.

IL-6 și IL-10 au fost semnificativ mai mari la 2 și 24 ore postoperator în comparație cu valorile de referință la ambele loturi studiate. Totuși, nu au fost observate diferențe semnificative între efectele TIVA-TCI și anestezia inhalatorie asupra concentrațiilor plasmatice ale IL-6 și IL-10 după chirurgia colorectală deschisă elective în primele 24 ore postoperator.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Cercetarea a urmărit evaluarea efectelor anesteziei totale intravenoase asupra profilului hemodinamic, incidenței grețurilor și vărsăturilor postoperatorii și a scorului de satisfacție legat

de anestezie la pacienți supuși chirurgiei colorectale deschise electiv, dar și a efectului acestui tip de anestezie asupra răspunsului imun.

În literatură există puține studii care evaluează efectele anesteziei totale intravenoase, atât asupra profilului hemodinamic cât și asupra răspunsului imun în chirurgia majoră abdominală. Majoritatea se referă la administrarea anestezicelor intravenoase în modul controlat manual (*manually controlled infusion* - MCI), însă există puține studii în care administrarea acestor anestezice s-a făcut în modul infuziei controlate de o concentrație țintă (*target controlled infusion* - TCI). Mai mult, aceste studii utilizează diferite mixturi de anestezice, precum propofol și mai multe opioide în cuprinsul aceluiași studiu.

Originalitatea cercetării cuprinde mai multe aspecte:

- Noul mod de administrare a TIVA – *target controlled infusion* a fost folosit pentru prima dată în țara noastră în chirurgia colorectală. Mai mult, TCI este utilizată mai mult în țările din Europa, Asia și America de Sud, fără a exista aprobarea utilizării pe cuprinsul Statelor Unite ale Americii din partea Food and Drugs Administration (FDA).
- Prin utilizarea aceluiași opioid și aceluiași mod de administrare (TCI), am făcut o comparație mult mai fidelă și mai corectă a efectului tehnicii anestezice asupra profilului hemodinamic și a răspunsului imun în timpul anesteziei. În literatură nu există studii care au comparat influența tehnicii anestezice în chirurgia colorectală utilizând același opioid.
- În primul studiu din cadrul tezei, am evaluat răspunsul hemodinamic al propofolului pe durata inducției anestezice folosind două tehnici diferite de administrare (tehnica bolusului și TCI). În literatură există puține studii care compară cele două tipuri de administrare a anestezicelor intravenoase. Mai mult, acesta este primul studiu la nivel național care tratează această temă în chirurgia colorectală.
- În cel de-al doilea studiu, am evaluat efectul anesteziei totale intravenoase asupra răspunsului hemodinamic în chirurgia colorectală deschisă electivă folosind aceeași tehnică – TCI – la ambele anestezice utilizate. Mai mult, am comparat efectul a două opioide diferite (remifentanil și sufentanil) și același hipnotic – propofol.
- În literatură nu există studii care evaluează comparativ gradul de satisfacție legat de anestezie între anestezia totală intravenoasă – tehnica *target controlled infusion* și anestezia inhalatorie în chirurgia colorectală.
- În ultimul studiu am evaluat influența anesteziei totale intravenoase – tehnica *target controlled infusion* asupra imunității pacienților supuși chirurgiei colorectale, în comparație cu anestezia inhalatorie cu izofluran. În literatură există puține studii care au tratat acest subiect, iar rezultatele acestora sunt neconcludente. Cercetarea noastră este cu atât mai valoroasă cu cât numărul pacienților luați în studiu este mai mare în comparație cu majoritatea studiilor din literatură bazate pe același subiect.
 - Prin analiza gradului de satisfacție a pacienților supuși acestor tipuri de anestezie generală și a incidenței greșurilor și vărsăturilor postoperatorii, rezultatele obținute pot duce la alegerea anesteziei totale intravenoase ca tehnică de elecție la anumite grupuri populaționale predispușe la greșuri și vărsături postoperatorii, atât în cazul chirurgiei colorectale cât și în alte intervenții chirurgicale.

Prin aceste cercetări, am contribuit la aprofundarea cunoștințelor legate de impactul hemodinamic a diferitelor substanțe anestezice și a diferitelor moduri de administrare a anestezicelor intravenoase în chirurgia colorectală, dar și a impactului imun al acestor substanțe, ceea ce duce la o cunoaștere mai bună a unui subiect insuficient cunoscut.

Ph.D. Thesis Abstract

Total intravenous anesthesia – Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) technique in colorectal surgery. Hemodynamic profile and patient satisfaction. Influence on the immune status

Ph.D. candidate: **Horațiu Nicolae Vasian**

Ph.D. coordinator: Prof. **Iurie Acalovschi**, MD, Ph.D.



CONTENTS

ABBREVIATIONS USED IN TEXT	13
INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Total intravenous anesthesia (TIVA)	19
1.1. Definition and history	19
1.2. Benefits	19
1.3. Disadvantages	20
1.4. Modes of administration of TIVA	21
1.4.1. Technique of repeated boluses	21
1.4.2. Manually controlled infusion	21
1.4.3. Target controlled infusion technique-TCI	21
1.4.4. Components of a TCI system	22
1.4.5. Pharmacokinetics of intravenous anesthetics	23
2. Substances used in TIVA	25
2.1. Propofol	26
2.1.1. Mechanism of action	27
2.1.2. Pharmacokinetics of propofol	27
2.1.3 Propofol in the clinical practice	29
2.2. Remifentanyl	29
2.2.1. Pharmacokinetics of remifentanyl	29
2.2.2. TCI remifentanyl administration	30
2.2.3. Remifentanyl in the clinical practice	31
2.3. Sufentanyl	31
2.3.1. Pharmacokinetics of sufentanyl	31
2.3.2. TCI sufentanyl administration	32
2.3.3. Sufentanyl in the clinical practice	32
3. TIVA clinical applicability. New tendencies	33
3.1. TIVA in thoracic surgery	33
3.2. TIVA in neurosurgery	33
3.3. TIVA in day-case surgery	34
3.4. TIVA in pediatric surgery	34
3.5. TIVA influence on immunity	35
3.5.1. The effect of inhalation anesthetics on immune response	36
3.5.2. The effect of intravenous anesthetics on immune response	37
3.5.2.1. The effect of propofol on immune response	37
3.5.2.2. The effect of opioids on immune response	37

3.5.3. Differences between TIVA and inhalation anesthesia regarding the influence on immune response	38
3.5.4. Influence of anesthesia on the postoperative evolution of cancer patients	38
3.5.5. TIVA influence on hemodynamics	39
3.5.6. TIVA and patient satisfaction	40
3. 5.7. New tendencies in TIVA	40
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis / objectives	43
2. The influence of anesthetic technique on the hemodynamic profile and patient satisfaction in colorectal surgery. Total intravenous anesthesia - target controlled infusion (TIVA-TCI) versus inhalation anesthesia	45
2.1. Introduction	45
2.2. Working hypothesis	46
2.3. Methods	46
2.4. Results	50
2.5. Discussions	60
2.6. Conclusions	63
3. Total intravenous anesthesia - Target controlled infusion in colorectal surgery. Remifentanil TCI vs sufentanil TCI.	65
3.1. Introduction	65
3.2. Working hypothesis	66
3.3. Methods	66
3.4. Results	70
3.5. Discussions	75
3.6. Conclusions	77
4. Total intravenous anesthesia type "target controlled infusion" (TIVA-TCI) versus inhalational anesthesia in colorectal surgery. The influence on immunity.	79
4.1. Introduction	79
4.2. Working hypothesis	80
4.3. Methods	80
4.4. Results	83
4.5. Discussions	87
4.6. Conclusions	90
5. General conclusions (synthesis)	91

6. Originality and innovative contributions of the thesis	93
REFERENCES	95

Keywords: total intravenous anesthesia, target controlled infusion, colorectal surgery, hemodynamics, immunity

INTRODUCTION

Total intravenous anesthesia (TIVA) is a general anesthetic technique in which all the anesthetics are administered by intravenous route. Discovered decades ago, TIVA has been little used compared to inhalation anesthesia due to the high risk of intra anesthetic awakening (awareness) and the lack of dedicated devices with appropriate pharmacokinetic model for anesthetics administration.

In the last years due to development of the modern infusion devices, the newest intravenous anesthetic technique *target controlled infusion* (TCI) has experienced an increased interest in anesthetic practice.

A target-controlled infusion is an infusion controlled in such a manner as to attempt to achieve a user-defined drug concentration in a body compartment or tissue of interest. Using a target controlled infusion (TCI) system, an anesthesiologist is able to set and change a desired concentration, usually referred to as the „target concentration” based on the clinical observations of the patient.

The basic components of the TCI pump include infusion device, a computer or one or more micro-processor controlling the infusion rates based on pharmacokinetic model. TCI systems allow setting a desired concentration in blood or in the brain (effect-site).

TIVA is used in many surgery areas: neurosurgery where is the technique of choice, thoracic surgery, day surgery, up to areas where inhalation anesthesia is widespread, such as major abdominal surgery.

Intravenous anesthetics, by their pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, exert different effects compared to the inhaled anesthetics on the perioperative evolution. Hemodynamic response to anesthetics is a topic of high interest and numerous studies have focused on comparison of the influence on the hemodynamic response to volatile versus intravenous anesthetics. It is well known that total intravenous anesthesia has a more profound hemodynamic response versus inhalation anesthesia which can be attenuated by the new *target controlled infusion* technique. TCI allow infusion according to a desired concentration and thus reduces the magnitude of hemodynamic response.

Total intravenous anesthesia causes a lower incidence of postoperative nausea and vomiting in comparison with the inhaled anesthetics due to propofol.

Recent data showed the immune response to surgical trauma was influenced by the anesthetic technique. In these regard, total intravenous anesthesia seems to reduce immunosuppressions caused by surgery and have a beneficial effect on cancer patients undergoing surgery.

Working hypothesis and general objectives

Based on the fact that anesthetic techniques and anesthetics drugs could exerts different effects on perioperative evolution in patients undergoing elective major abdominal surgery, the working hypothesis was to evaluate the effect of two different anesthetic techniques (total intravenous anesthesia and inhalational anesthesia) on perioperative period in elective open colorectal surgery. We evaluated comparatively in three prospective, randomizes studies the influence of two different anesthetic techniques on hemodynamic profile, patient satisfaction and immune response to surgery.

There are few studies regarding the influence of the anesthesia technique and anesthetic drugs in colorectal surgery. The study's results are inconclusive due to a small number of

patients included and heterogeneity of anesthesia protocols regarding techniques and anesthetic drugs, mainly opioids.

The general objectives were:

- Comparison of the hemodynamic influence and patient satisfaction (closely related to the incidence of postoperative nausea and vomiting) of two different anesthetic techniques (total intravenous anesthesia vs. inhalational anesthesia)
- Evaluation of the influence of anesthetic technique (total intravenous anesthesia vs. inhalational anesthesia) on the immune response to surgery.
- Comparison of the effect of two synthetic opioid administered as TCI regimen on hemodynamic perioperative profile
- Identification of the role of total intravenous anesthesia, **target controlled infusion technique (TIVA-TCI)** in the perioperative evolution in patients undergoing elective colorectal surgery.

Regarding the influence of the anesthesia technique on the hemodynamic response, we assumed that total intravenous anesthesia provides better hemodynamic stability, using TCI technique vs. inhalation anesthesia due to the possibility of rapid adjustment of plasma concentrations of intravenous anesthetics to the surgical stimulation.

The incidence of postoperative nausea and vomiting are the main factors influencing the patient satisfaction, so we assumed that total intravenous anesthesia can reduce the incidence of nausea and vomiting compared with inhalational anesthesia. Moreover, the comparison between intravenous and inhalation anesthesia in major abdominal surgery is even rarer.

We assumed that total intravenous anesthesia with propofol produce better immune response to surgical stimuli, as compared to inhalation anesthesia due to decreased pro-inflammatory interleukins release. In addition, propofol posses antitumor properties, which may lead to a better prognosis of patients undergoing colorectal surgery under total intravenous anesthesia.

We hypothesized that opioids (sufentanil, remifentanil) may influence in a different way hemodynamic stability during surgery.

All studies were prospective, randomized and ethical approval was provided by the Ethical Committee of "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy. The clinical studies were carried out in the Surgical Clinic of the Institute of Gastroenterology and Hepatology "Prof Dr Octavian Fodor "Cluj-Napoca.

The aim of first study was to compare the influence of two anesthesia technique TIVA-TCI (propofol/sufentanil) vs. inhalation anesthesia (izoflurane/sufentanil) on the hemodynamic profile during surgery and also on the patient satisfaction in elective open colorectal surgery.

58 patients scheduled for colorectal surgery were randomized in two groups: first group received TCI propofol/sufentanil during induction and maintenance of anesthesia and the second group received propofol bolus during induction and isoflurane for maintenance. In the second group, the opioid was sufentanil administered as TCI.

The hemodynamic parameters mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded and the perioperative changes over time were evaluated within and between groups. Hemodynamic response to intubation, time to wake-up, were also recorded.

During induction time both anesthesia technique produced a significant decrease of MAP as compared with the reference values (MAP value before induction) regardless of the propofol administration mode.

Hemodynamic response to intubation (arterial hypertension, tachycardia) was more pronounced in isoflurane anesthesia group as compared to TIVA-TCI group. Propofol TCI

reduced significantly the response to tracheal intubation as compared with propofol administered in bolus (in case of the inhalation anesthesia).

During the maintenance of anesthesia, there were no significant differences on the hemodynamic profile between TIVA-TCI and inhalation anesthesia. In addition, the duration of awakening from anesthesia was similar in both types of anesthesia technique.

Inhalation anesthesia caused a significantly higher incidence of postoperative nausea and vomiting as compared to TIVA-TCI. The anesthesia related satisfaction score (close related to the incidence of postoperative nausea and vomiting) was higher in total intravenous anesthesia.

In conclusion TIVA-TCI with propofol/sufentanil and inhalation anesthesia with isoflurane/sufentanil provided a similar hemodynamic stability in colorectal surgery. A higher degree of satisfaction related to anesthesia was recorded in TIVA-TCI with propofol/sufentanil.

The second study aimed the comparative analysis of the influence of two types of synthetic opioid (remifentanil and sufentanil) administered in TCI mode, on the hemodynamic profile, in patients undergoing elective open colorectal surgery under total intravenous anesthesia (TCI propofol remifentanil vs. TCI propofol sufentanil).

Sixty patients were included in the study. Changes of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were compared during induction and maintenance of anesthesia. Response to tracheal intubation, extubation time and the numbers of target plasma concentration (Cp) adjustments of opioids and propofol due to painful stimulation were recorded during surgery.

Remifentanil and sufentanil TCI produced similar influence on the hemodynamic profile (MAP, HR) during surgery. However, remifentanil TCI reduced significantly MAP and HR during induction. The number of target concentration adjustments for propofol and opioid in order to maintain the hemodynamic parameters within normal limits was higher in the remifentanil anesthesia group. Hemodynamic responses to tracheal intubation and extubation times were not significantly different between the anesthesia groups.

In conclusion, both remifentanil and sufentanil TCI produced stable hemodynamic conditions during open colorectal surgery but sufentanil TCI was associated with less decrease in blood pressure and heart rate, and required fewer dose adjustments during anesthesia.

The aim of the last study of the present thesis was to assess the influence of two type of anesthesia, TIVA-TCI (propofol/remifentanil) vs. inhalation anesthesia (isoflurane/remifentanil) on the immune response (IL plasma concentration) in patients undergoing elective open surgery for colorectal cancer. Plasma concentrations of IL-6 and IL-10 were measured preoperatively, before surgical incision and at 2 and 24 h postoperatively.

60 patients with colorectal cancer were included in the study. In the propofol remifentanil group, both anesthetics were administered in TCI mode. In the inhalation anesthesia group, propofol bolus was used for induction and isoflurane for maintenance. Remifentanil TCI was used as opioid in both anesthesia groups.

IL6 and IL 10 concentration were significantly higher at 2 and 24 hours postoperatively compared with baseline values in both types of general anesthesia. However, there were no significant differences between the effects of TIVA-TCI and isoflurane anesthesia on plasma concentrations of IL-6 and IL-10 after colorectal cancer surgery during the first 24 h postoperatively.

Originality and innovative contributions of the thesis

This research has evaluated the effects of total intravenous anesthesia on the hemodynamic profile, the incidence of postoperative nausea and vomiting, as well as the level of satisfaction for patients undergoing colorectal surgery, but also the effect of this type of general anesthesia on the immune response.

There are few studies evaluating the effect of total intravenous anesthesia, both on hemodynamic profile and the immune profile in major abdominal surgery. Most of them refer to the *manually controlled infusion* (MCI), but there are very few studies in which the administration

of intravenous anesthetics is performed using the *target controlled infusion* technique. Furthermore, these studies use different mixtures of anesthetics, such as propofol and different opioids in the same study.

The originality of our research has several aspects:

- A new anesthetic technique- *target controlled infusion* was used in clinical practice for the first time in our country. Moreover, this technique is used mainly in the Europe, Asia, South America and has not received so far the approval for use in the United States of America from the Food and Drugs Administration (FDA).
- By using the same opioid and the same infusion mode (TCI) we were able to make an accurate comparison of the effect of anesthesia technique on the hemodynamic profile and also on the immune response during anesthesia. There are no other studies regarding the influence of the anesthetic technique in colorectal surgery that compared the same opioid.
- In the first study, we have evaluated the hemodynamic response of propofol administration during induction time using two different techniques (bolus technique and TCI). There are relatively few studies that asses comparatively two types of intravenous anesthetics administration. Moreover this is the first national study regarding this issue in colorectal cancer surgery.
- In the second study, we have evaluated the effect of total intravenous anesthesia on the hemodynamic response to colorectal surgery using the same technique- TCI for both anesthetic. Moreover, we compare different opioid (sufentanil versus remifentanil) and same hypnotic agent (propofol).
- There are no study assessing the patient satisfaction regarding TCI anesthesia vs. inhalation anesthesia in colorectal surgery
- In the last study we have evaluated the influence of total intravenous anesthesia vs. inhalation anesthesia on the inflammatory response to surgery in patient undergoing colorectal surgery. There are a few studies on this topic until now. Our research is more valuable due to a large number of patients included.

Through these studies, we have contributed to a better knowledge of the hemodynamic impact and immune influence of different intravenous anesthetics agents and techniques in colorectal surgery, leading to a better understanding of a still insufficiently studied topic