

*Raport științific*  
*privind implementarea proiectului*

## **Contract 552 PED/2020**

**Simulator sedare pacient pentru dozarea  
optimă și personalizată a medicamentelor  
în anestezia generală**

**Rezumat:** În cadrul Etapei 3 de implementare a grantului de cercetare 552PED/2020 s-au realizat activități de definire a limitelor de siguranță în cadrul anesteziei generale din punct de vedere al dozelor maxime permise în aplicarea substanțelor anestezice și evaluarea stabilității sistemului în buclă închisă, atât pentru cazul nominal, cât și pentru variații realiste ale întârzierilor. În prima parte a acestui raport se vor defini limitele de siguranță privind riscul de supradozaj (Activitatea 3.1). S-au analizat date furnizate de baze de date farmacologice oficiale precum Micromedex, Cerner Multum și ASHP pentru stabilirea dozelor maxime recomandate în fazele de inducție și mentenanță. Dozele se pot personaliza pentru variabilitate inter și intrapacient folosind strategii bazate pe curbe Hill, studiate în cadrul acestei activități pentru a spori siguranța pacienților. Activitatea 3.2 prezintă analiza stabilității strategiei de reglare MPC dezvoltată în Etapa a 2 a acestui proiect. În acest scop, se folosește pacientul nominal pentru care a fost dezvoltată legea de reglare și se analizează stabilitatea sistemului pentru variații ale orizontului de predicție, stabilindu-se limitele de stabilitate și momentele când anestezistul trebuie să intervină. În cadrul Activității 3.3 s-au luat în considerare întârzieri realiste ale biomarkerului BIS și s-a analizat stabilitatea, robustețea și performanța sistemului în buclă închisă pentru toți cei 24 pacienți studiați de-a lungul proiectului. La finalul acestui raport se prezintă succint lucrările realizate și finanțate din cadrul proiectului.

### ETAPA 3

#### **Activitatea 3.1. Definirea limitelor de siguranță din punct de vedere clinic, precum și a intervalelor de variație a variabilelor de intrare-ieșire**

Atunci când se creează un model pentru anestezie, este important să se mențină echilibrul masic, deoarece aceasta menține legătura dintre parametri fiziologici și matematici ai anesteziei [1]. Studii clinice publicate recent precum [2-4] utilizează curbe Hill pentru aproximarea răspunsurilor biologice la aplicarea substanțelor medicamentoase. Majoritatea răspunsurilor înregistrate de la pacienți au formă sigmoidă care poate fi aproximată cu o ecuație neliniară cu 4 parametri dată de formula Hill

$$E = \frac{E_{max}C^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}} \quad (1)$$

unde E[%] este efectul prevăzut al medicamentului, C[μg/ml] concentrația medicamentului la momentul t, EC<sub>50</sub> concentrația necesară pentru a obține 50% din efectul maxim E<sub>max</sub>, iar γ[-] este coeficientul de sigmoiditate [5].

Curba Hill este neliniară și supusă variabilității intra și inter-pacient. Aceasta este utilizată deoarece poate să prezică efectul maxim al medicamentului. De asemenea, curba Hill oferă flexibilitate inter și intra-pacient prin parametrul γ, de unde se pot dezvolta modele medicamentoase exacte pe baza datelor clinice, luând în considerare sinergia substanțelor medicamentoase. În literatura de specialitate modelele pe baza curbei Hill sunt folosite pentru estimarea dozelor maxime de substanțe [6-8].

Există un efect super-aditiv atunci când se utilizează Remifentanil în combinație cu Propofol [2], reducând concentrația de Propofol pentru pierderea stării de conștiență cu 25% [9] și, prin urmare, minimizând riscul de supradozaj [10]. În acest caz, curba Hill devine o suprafață, care este modelată conform ecuației (2), γ = 8, σ = 8,2 (măsură pentru sinergia dintre cele două medicamente) și efectul maxim E<sub>max</sub> = 100. Rezultatul acestui model poate fi găsit în Figura 1.

$$BIS = E_{max} \frac{(U_{prop} + U_{remi} + \sigma U_{remi} U_{prop})^{\gamma}}{1 + (U_{prop} + U_{remi} + \sigma U_{remi} U_{prop})^{\gamma}} \quad (2)$$

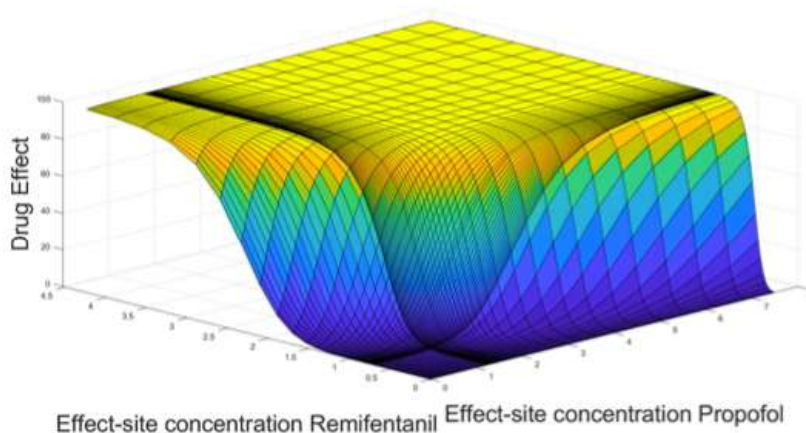


Fig. 1. Modelarea suprafeței de interacțiune Propofol – Remifentanil folosind curbe Hill pentru stabilirea dozelor maxime

Remifentanilul influențează și ritmul cardiac, presiunea arterială medie și blocajul neuromuscular. Dopamina și nitroprusidul de sodiu au atât un efect asupra debitului cardiac, cât și asupra presiunii arteriale medii. Aceste interacțiuni sunt modelate în mod similar ecuației (2).

Valorile maxime permise ale substanțelor medicamentoase în anestezia generală pentru pacienții sub 55 ani sunt prezentate în Tabelul 1. Sunt luate în considerare doar intravenoase (IV) aplicate folosind pompe volumetrice, cu excepția Atracuriumului care este injectat într-o singură doză în faza de inducție. Valorile reprezintă dozele maxime conform protocoalelor chirurgicale existente, luând în considerare toate interacțiunile dintre substanțe, conform IBM Watson Micromedex, Cerner Multum și ASHP.

Substanță	Doză maximă (pacienți adulți < 55 ani)	
	Inducție	Mentenanță
Propofol	2,5 mg/kg IV titrat la 40 mg la fiecare 10 secunde până la debutul inducției	200 micrograme/kg/minut (12 mg/kg/h) 150 până la 200 micrograme /kg/min IV pentru primele 10 până la 15 minute; apoi scăzut cu 30% până la 50% în timpul primelor 30 min de întreținere

Remifentanil	1 micrograme/kg/min timp de 30 până la 60 de secunde	0,4 mcg/kg/min (interval 0,1 până la 2 micrograme /kg/min)
Dopamină	10 micrograme /kg/min	50 micrograme /kg/min
SNP	0.3 micrograme /kg/min, dar doza se poate ajusta până la 10 micrograme/kg/min în cazuri majore	0.3 micrograme/kg/min, dar doza se poate ajusta până la 10 micrograme/kg/min în cazuri majore
Atracurium	0.6 mg/kg (injecție bolus)	13 micrograme/kg/min (poate fi ajustat până la 29.5 micrograme/kg/min dacă pacientul nu răspunde la doza inițială – doar cazuri majore)

Valorile din Tabelul 1 pot fi personalizate în funcție de caracteristicile pacientului folosind curbe Hill, pentru o experiență anestezică cu grad ridicat de siguranță.

### Activitatea 3.2. Analiza stabilității întregului sistem în buclă închisă

Din punct de vedere etic și al siguranței pacientului, este esențial ca regulatorul proiectat în cadrul Activității 2.5 să fie stabil în timpul funcționării pentru a garanta siguranța pacientului. În plus, dacă regulatorul își pierde fezabilitatea (abilitatea de a găsi o cale posibilă către punctul de echilibru), controlerul trebuie să treacă la modul manual în care anestezistul va interveni până când sistemul ajunge din nou într-o regiune fezabilă. Prin urmare, trebuie determinate zonele în care controlerul este stabil și fezabil și, mai important, când nu. În mod ideal, acest lucru nu depinde de parametrii de performanță pentru a face schema mai robustă la variabilitatea inter și intrapacient, menținând în același timp fezabilitatea computațională, o problemă considerabilă pentru controlul predictiv [10].

În primul rând, orizontul de predicție  $T_p$  al regulatorului MPC este reglat în funcție de performanța de control simulată pentru modelul nominal (folosind valorile nominale din Activitatea 2.5). Deși modelul nominal nu este reprezentativ pentru toți pacienții, acesta oferă o indicație generală pentru valoarea orizontului de predicție. Timpul de eșantionare  $\delta$  pentru toate

simulările este ales 1 secundă, deoarece controlerul trebuie să poată răspunde rapid pentru a asigura bunăstarea pacientului.

Pentru controlul exclusiv al hipnozei, este adesea ales un orizont de predicție de 10 secunde ([11]). Deoarece modelele hemodinamice incluse acum în modelul pacientului au constante de timp mai mari, orizontul de predicție trebuie, de asemenea, să fie mai mare pentru a garanta fezabilitatea. În Figurile 2 - 7, orizontul de predicție variază între 10 și 500 de secunde. Din Figura 2 este clar că valoarea de referință pentru BIS va fi atinsă pentru toate valorile lui  $T_p$  mai mari de 10. Numai timpul în care este atinsă valoarea de referință variază, deoarece controlul este mai agresiv pentru valori mai mici ale  $T_p$ . Din figurile 3-6, se poate concluziona că valorile mici ale  $T_p$  conduc la instabilitatea CO și MAP. În plus, se observă că trecerea de la instabilitate la stabilitate este undeva între 50 și 100 de secunde. Prin urmare, simularea se repetă cu orizonturi de predicție între 50 și 100 de secunde (Figurile 7-10). Din aceste cifre este evident că orizontul de predicție trebuie să fie de cel puțin 60 de secunde pentru a evita instabilitatea în faza de inducție.

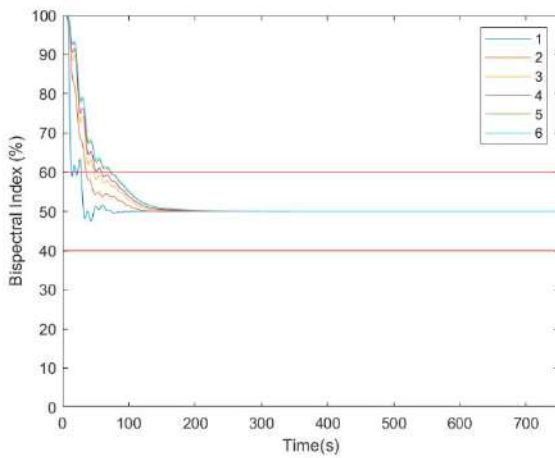


Fig. 2. Ieșirea BIS pentru  $T_p=[10,50,100,150,350,500]$

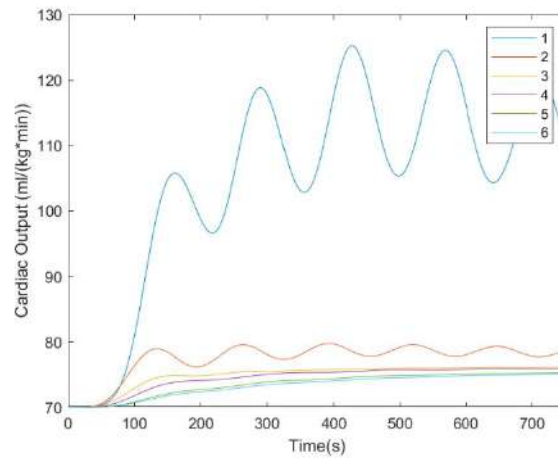


Fig. 3. Ieșirea CO pentru  $T_p=[10,50,100,150,350,500]$

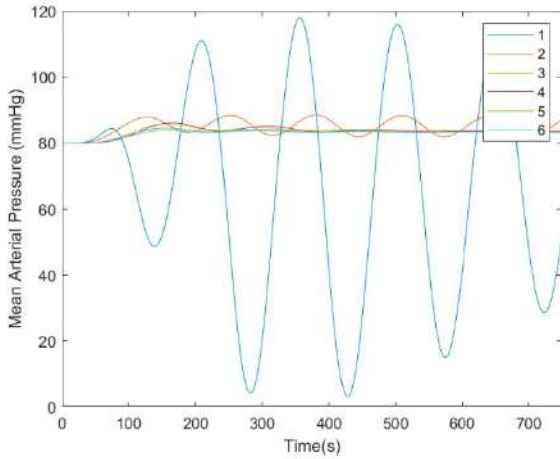


Fig. 4. Ieșirea MAP pentru  $T_p=[10,50,100,150,350,500]$

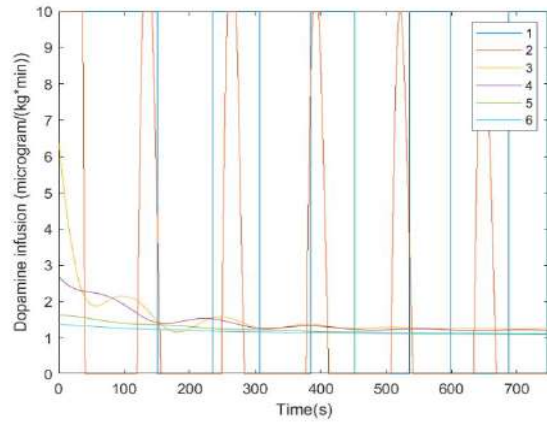


Fig. 5. Valorile de control calculate pentru Dopamină  $T_p=[10,50,100,150,350,500]$

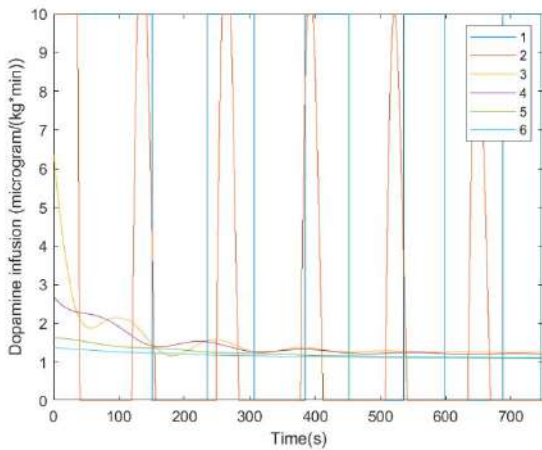


Fig. 6. Valorile de control calculate pentru SNP  $T_p=[10,50,100,150,350,500]$

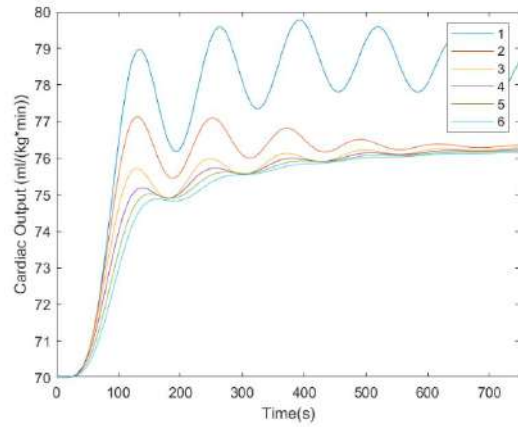


Fig. 7. Ieșirea CO pentru  $T_p=[50,60,70,80,90,100]$

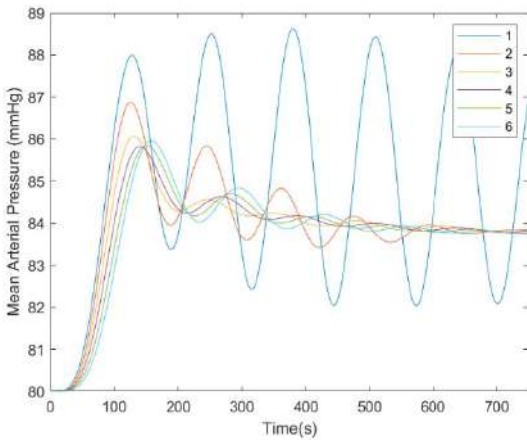


Fig. 8. Ieșirea MAP pentru  $T_p=[50,60,70,80,90,100]$

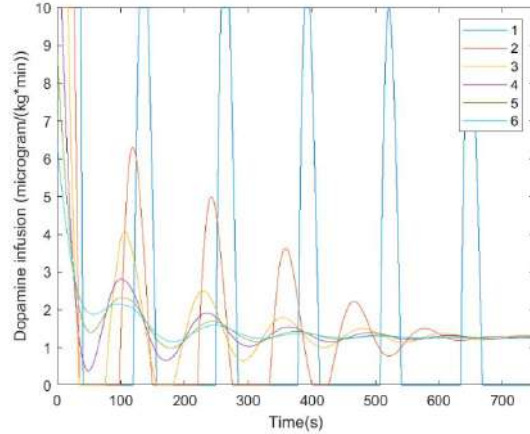


Fig. 9. Valorile de control calculate pentru Dopamină,  $T_p=[50,60,70,80,90,100]$

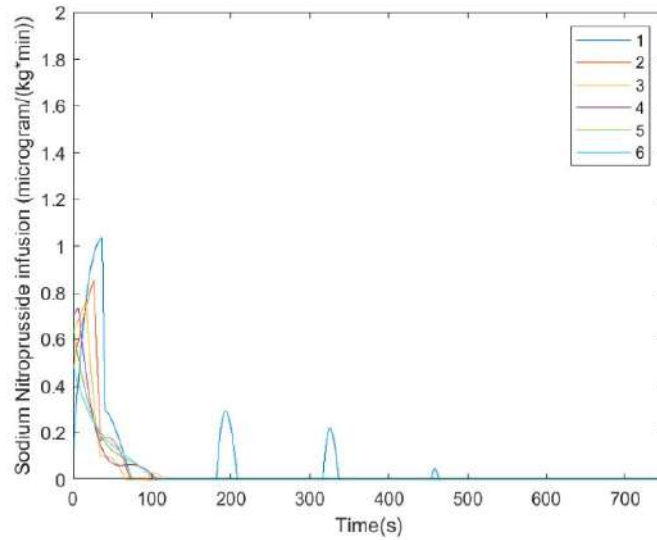


Fig. 10. Valorile de control calculate pentru SNP,  $T_p=[50,60,70,80,90,100]$

**Activitatea 3.1. Analiza riscului de supradozaj datorită timpilor morți și identificarea punctelor critice și a situațiilor speciale care trebuie evitate sau soluționate (de exemplu, trecere pe operare manuală)**

Orice întârziere în măsurarea valorilor BIS are un efect negativ asupra performanței controlerului. Pentru întârzieri foarte mari, controlerul poate pierde chiar fezabilitatea (și stabilitatea). În realitate, există într-adevăr o anumită întârziere în măsurarea BIS din cauza algoritmilor de filtrare utilizați de monitoare, precum și a întârzierii în adaptarea pașilor de preprocesare a respingerii artefactelor [11], [12]. În această activitate, este investigat efectul întârzierilor asupra performanței regulatorului. Întârzierea variază între 1 și 60 de secunde. O întârziere mai mare decât cea din urmă are ca rezultat o pierdere a fezabilității pentru un orizont de predicție de 150 de secunde. Conform [13], intervalul de încredere de 95% pentru întârzieri este de 12,7-27,6 secunde cu o valoare nominală de 19,7 secunde. Această valoare nominală va fi utilizată pentru restul simulării din această activitate. Se utilizează valorile pacientului nominal pentru care a fost dezvoltată strategia de reglare MPC din Activitatea 2.5. Dozele de Remifentanil nu sunt afectate de variația timpilor morți, acestea fiind constante în faza de mentenanță la aprox. 1.1 micrograme/kg/min, după cum este ilustrat în Fig. 11.



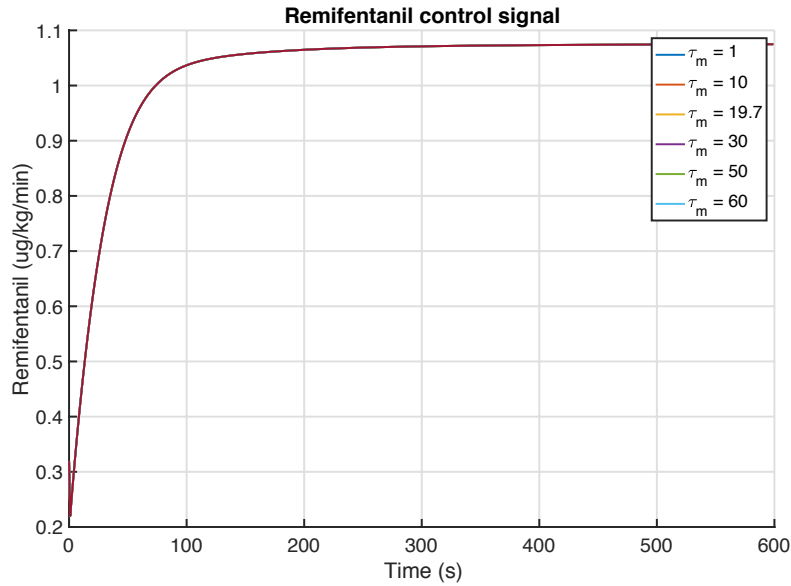


Fig. 11. Valorile de control calculate pentru Remifentanil la variații ale timpului mort în măsurarea BIS

Absența supradozajului poate fi concluzionată din figurile 12, 13, unde agenții anestezici sunt sub doza maximă determinată în Activitatea 3.1.

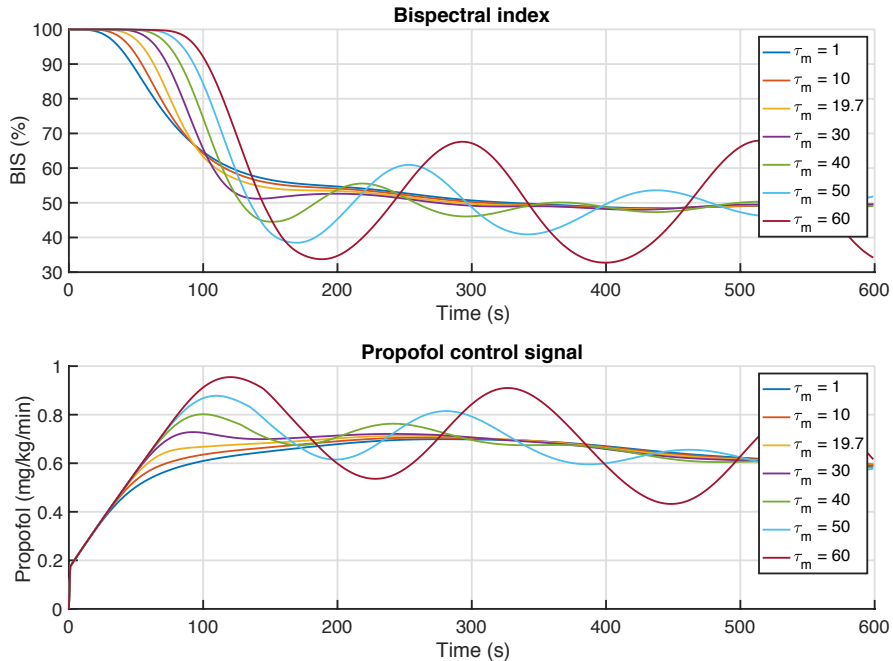


Fig. 12. Evoluția BIS la variații ale timpului mort (sus). Valorile calculate pentru Propofol la variații ale timpului mort.

Valori mici ale timpului mort cauzează un răspuns BIS mai lent, deoarece semnalul de control al Propofolului este, de asemenea, mai lent. Valorile intermediare arată un timp ridicat de inducție pentru BIS, totuși timpul de acționare este afectat deoarece întârzierea este mai mare decât marja de 30 de secunde. În acest caz răspunsul începe să oscileze pe măsură ce se apropie de limita de stabilitate (timp mort de 50 până la 60 de secunde).

O investigație ulterioară a toleranței maxime la timp mort a regulatorului MPC pentru toți cei 24 de pacienți concluzionează că unii pacienți au o toleranță mai mare. Cu toate acestea, majoritatea dintre ei converg la 60 de secunde de timp mort maxim, așa cum se arată în figura 13, unde timpul mort a fost setat la 60 secunde pentru toți pacienții. Au fost utilizați aceiași pacienți pe care s-a testat robustețea regulatorului de la Activitatea 2.6.

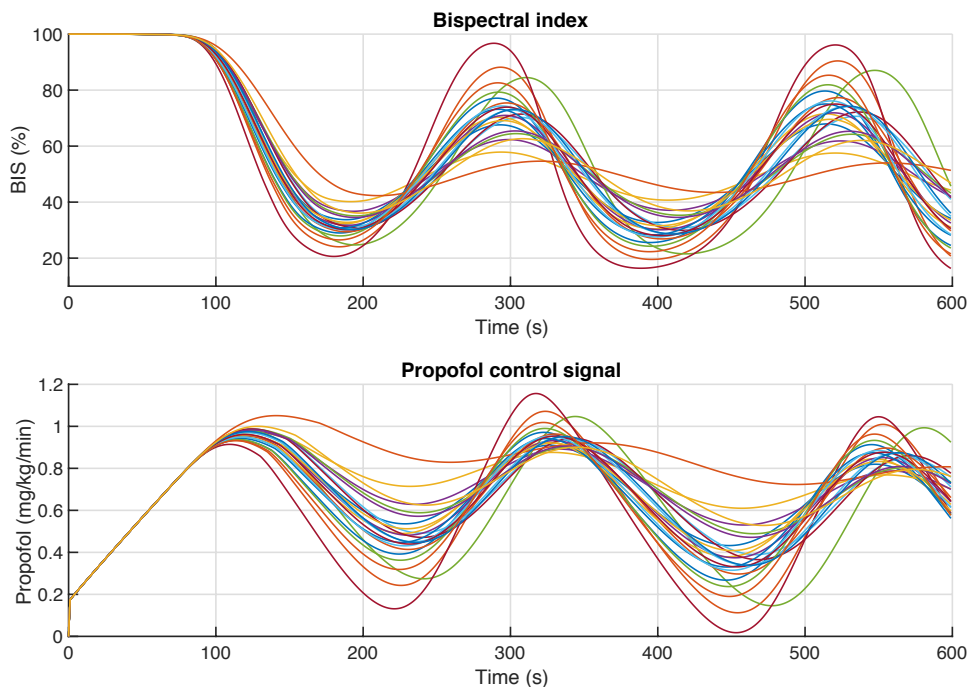


Fig. 13. Evoluția BIS pentru 24 pacienți, timp mort 60s (sus). Valorile calculate pentru Propofol (jos)

În cazul întârzierilor mici, răspunsurile sunt în medie mai lente decât în cazul unei întârzieri medii constante de 19,7 secunde. Totuși, riscul de supradozare este semnificativ redus, deoarece întârzierea este mai mică. Cazul din figura 14 reprezintă răspunsurile tuturor celor 24 de pacienți care au un timp de reacție aproape instantaneu la agenții anestezici (întârziere de 1 secundă).

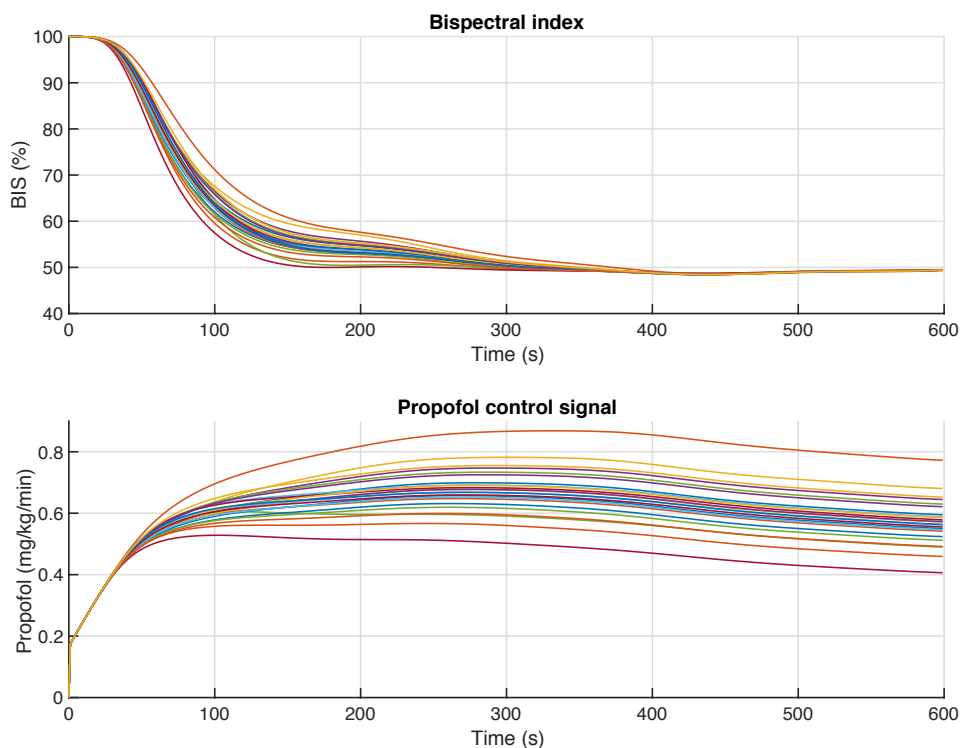


Fig. 15. Evoluția BIS pentru 24 pacienți, timp mort 1s (sus). Valorile calculate pentru Propofol (jos)

## Bibliografie

- [1] D. Copot, A. Chevalier, C. M. Ionescu and R. De Keyser, "A two- compartment fractional derivative model for Propofol diffusion in anesthesia," 2013 IEEE International Conference on Control Applications (CCA), Hyderabad, 2013, pp. 264-269.
- [2] C. Ionescu, I. Nascu and R. De Keyser, "Lessons learned from closed loop control in engineering: towards a multivariable approach regulating depth of anesthesia," J. Clin Monit and Comp, vol. 62, pp. 537-546, 2014.
- [3] M. Neckebroek, T. De Smet and M. Struys, "Automated drug delivery in anesthesia," Curr Anesthesiol Rep, vol. 3, pp. 18-26, 2013.
- [4] G. Dumont, "Feedback control for clinicians," Journal of Clinical Monitoring and Computing, vol. 23, pp. 435-454, 2014.
- [5] D. Copot and C. Ionescu, "Drug delivery system for general anesthesia: where are we?" Proceedings of the IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), vol. -, pp. 2452-2457, 2014.
- [6] T.W. Schnider, C.F Minto, P.L. Gambus, C. Andresen, D.B. Goodale, S.L. Shafer and E.J. Youngs, "The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers," Anesthesiology, vol. 88, no. 5, pp. 1170-1182, 1998.

[7] E. Gepts, K. Jonckheer, V. Maes, W. Sonck and F. Camu, "Disposition kinetics of propofol during alfentanil anesthesia," *Anaesthesia*, vol. 43, pp. 8-13.

[8] S. Shafer and J. Varvel, "Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection," *Anesthesiology*, vol. 74, pp. 53-63.

[9] S. Milne, G. Kenny and S. Schraag, "Propofol sparing effect of remifentanil using closed loop anaesthesia," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 90, no. 5, pp. 623-629, 2003.

[10] R. Findeisen and F. Allgöwer. "An introduction to nonlinear model predictive control," 21st Benelux Meeting on Systems and Control, 2002, pp. 1-23.

[11] M. Neckebroek, C.-M. Ionescu, K. van Amsterdam, T. De Smet, P. De Baets, J. Decruyenaere, R. De Keyser and M. Struys. "A comparison of propofol-to-BIS post-operative intensive care sedation by means of target controlled infusion, Bayesian-based and predictive control methods: an observational, open-label pilot study," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2019.

[12] D. Copot, R. De Keyser and C. Ionescu, "Drug Interaction Between Propofol and Remifentanil in Individualised Drug Delivery Systems," 9th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems, The International Federation of Automatic Control, Berlin, Germany, Aug.31 – Sept 2, 2015.

[13] M.M. Struys, M.J. Coppens, N. De Neve, E.P. Mortier, A.G. Doufas, J.F. Van Bocxlaer and S.L. Shafer, "Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration," *Anesthesiology*, vol. 107, pp. 386-96, 2007.

[14] C. Ionescu, J.T. Machado, R. De Keyser, J. Decruyenaere and M.M.R.F. Struys, "Nonlinear dynamics of the patient's response to drug effect during general anesthesia," *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 20, no. 3, pp. 914-926, 2015.

[15] K. Masui, M. Kira, T. Kazama, S. Hagihira, E.P. Mortier and M.M.R.F. Struys, "Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate," *Anesthesiology*, vol. 111, pp. 805-817, 2001.

### **Diseminarea rezultatelor**

Toate activitățile menționate în planul de realizare pentru întreg proiectul au fost realizate în proporție de 100%.

Rezultate estimate (menționate pentru anul 2022)	Rezultate realizate în anul 2021
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 lucrare trimisa la revista ISI</li><li>• 2 lucrări acceptate în cadrul unor conferințe internaționale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 lucrare în recenzie la o revistă ISI (factor de impact 4.538)</li><li>• 2 lucrări prezentate și publicate în proceedings-urile unor conferințe în curs de indexare ISI</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 propunere de brevet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 lucrare acceptată pentru prezentare și publicare în proceedings-urile unei conferințe ISI</li> <li>• 1 propunere de brevet</li> </ul>
---	--

Lucrări publicate, în recenzie și în curs de publicare

1. Mihaela Ghita, Isabela R. Birs, Dana Copot, Cristina I. Muresan, Clara M. Ionescu, Bioelectrical Impedance Analysis of Thermal-Induced Cutaneous Nociception, Transactions on Biomedical Engineering, under review (**ISI impact factor 4.538**)
2. Maria Ghita, Mihaela Ghita, Dana Copot, Isabela R. Birs, Cristina Muresan, Clara M. Ionescu, Optimizing radiotherapy with chemotherapy using PKPD modeling for lung cancer, IEEE 20th Jubilee World Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics, March 2-5, 2022, Poprad, Slovakia (in curs de indexare **ISI PROCEEDINGS**)
3. Maria Ghita, Mihaela Ghita, Dana Copot, Isabela R. Birs, Robin de Keyser, Clara M. Ionescu, Time-frequency varying tissue impedance properties from noxious stimulation protocols, IEEE 20th Jubilee World Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics, March 2-5, 2022, Poprad, Slovakia (in curs de indexare **ISI PROCEEDINGS**)
4. Mihaela Ghita, Maria Ghita, Copot Dana, Isabela Roxana Birs, Cristina Muresan, Clara-Mihaela Ionescu, Lumped Parametric Model for Skin Impedance Data in Patients with Postoperative Pain, 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Glasgow, United Kingdom, 11-15 July 2022
5. Propunere brevet STAND EXPERIMENTAL PENTRU CONTROLUL AUTOMAT AL ANESTEZIEI, numar cerere brevet A00185/11.04.2022.

Semnatura