



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109069736 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201780027047.9

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(22)申请日 2017.04.21

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(30)优先权数据

EP16305507.2 2016.05.02 EP

(51)Int.Cl.

A61M 5/142(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61M 5/168(2006.01)

2018.10.31

A61M 5/172(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61B 5/00(2006.01)

PCT/EP2017/059502 2017.04.21

G06F 19/00(2018.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/190966 EN 2017.11.09

(71)申请人 费森尤斯维尔公司

地址 法国布雷赞

(72)发明人 亚历山大·圭里尼 波林·科坦

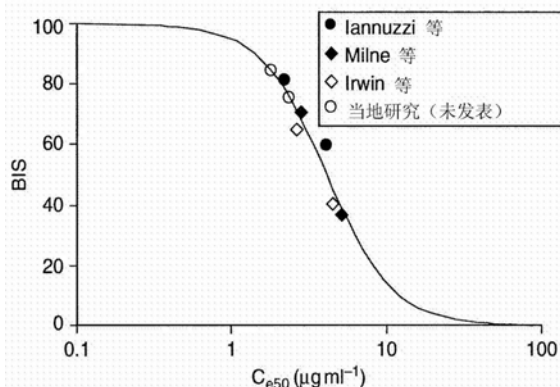
权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54)发明名称

用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置

(57)摘要

本发明涉及根据权利要求1的前序部分的用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置,并且涉及根据权利要求4的前序部分的用于控制丙泊酚向患者之施用的方法。用这种方法设定双频谱指数(BIS)目标值,所述目标值应(至少近似地)在患者体内达到。然后控制器基于目标BIS值并且还基于所测量的患者的丙泊酚水平计算丙泊酚的推荐输注速率以用于向患者施用丙泊酚。本文中的控制器包含用于计算推荐输注速率的模型单元,以使得使用该模型单元通过将双频谱指数(BIS)值和任选所测量的丙泊酚水平纳入考量作为输入变量的数学模型用于确定患者的丙泊酚敏感性,可以确定用于向患者施用丙泊酚以达到BIS目标值的推荐输注速率。



1. 用于控制向患者 (10) 施用丙泊酚的控制装置, 其包含
 - 人机界面 (1);
 - 输注泵 (2), 其包含用于计算向所述患者 (10) 施用丙泊酚的推荐输注速率的控制器 (3);
 - 麻醉深度监测器 (6); 以及
 - 任选地药物传感器 (7)特征在于
 - 用于设定BIS目标的目标设定单元 (5);
 - 用于通过将双频谱指数 (BIS) 和任选所测量的丙泊酚水平纳入考量的数学模型来确定患者 (10) 的丙泊酚敏感性的模型单元 (4)。
2. 根据权利要求1所述的控制装置, 其还包含药物传感器 (7)。
3. 根据权利要求1或2所述的控制装置, 其特征在于所述输注泵 (2) 还包含至少一个致动器 (9)。
4. 用于控制向患者 (10) 施用丙泊酚的方法, 其中:
 - 设定目标BIS值, 以及
 - 控制器 (3) 基于目标BIS值和任选所测量的患者 (10) 的丙泊酚水平计算用于向所述患者施用丙泊酚的推荐输注速率;特征在于
 - 通过将所述双频谱指数 (BIS) 和任选所测量的丙泊酚水平纳入考量的数学模型来确定所述患者 (10) 的丙泊酚敏感性, 以及
 - 根据麻醉的深度和/或所述患者 (10) 的体内麻醉剂的水平来调整所述数学模型的参数。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的控制装置或方法, 其中所述控制装置或方法基于闭环系统, 特征在于丙泊酚的输注速率通过所述控制器 (3) 自动发送至用于向所述患者 (10) 施用丙泊酚的输注泵 (2), 并且任选地, 丙泊酚水平测量自动地进行, 例如在预定的测量时间周期性地以用于向所述控制器提供反馈。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的控制装置或方法, 其中所述数学模型包含PK/PD模型, 并且评估患者对麻醉剂的敏感性的步骤是基于PK/PD模型, 其包含3+1PK/PD模型、远程室X和BIS传感器室S。
7. 根据权利要求4和6中任一项所述的控制装置或方法, 其中所述3+1PK/PD模型基于: 包含丙泊酚的血液浓度 C_p 的中央室A、快速平衡室 C_{RD} 、慢速平衡室 C_{SD} 、包含丙泊酚的效应室浓度 C_e 的效应室E。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的控制装置或方法, 其中模型参数 k_{e0} 和 k_{1e} 在麻醉期间是可在线调节的。
9. 根据权利要求8所述的控制装置或方法, 其中所述模型参数 k_{e0} 和 k_{1e} 在麻醉期间是可根在 EC_{50} 和 EC_{95} 点处的BIS值来在线调节的。
10. 根据权利要求8和9中任一项所述的控制装置或方法, 其中模型参数 \hat{k}_{1e} 和 \hat{k}_{e0} 是可重新调整的, 从而在意识丧失时使所述效应室浓度 C_e 等于如方程式7中所示的值 C_{e50} :

$$C_e(t_{LOC}, \hat{k}_{e0}, \hat{k}_{1e}) \equiv C_{e50}$$

(方程式 7)

其中

C_e 表示所述效应室浓度；

t_{LOC} 表示意识丧失的时间点；

k_{e0} 定义了血浆与效应位点之间的浓度梯度在每个时间单位中的比例变化；

k_{1e} 描述了丙泊酚从所述效应室E向所述中央室A再分布的消除常数；以及

C_{e50} 表示根据方程式8在所述EC₅₀点处的效应室浓度：

$$C_{e50} = \frac{(E_0 - \text{效应})^{\frac{1}{y}} \cdot EC_{50}}{(E_{max} - (E_0 - \text{效应}))^{\frac{1}{y}}}$$

(方程式 8)

其中,效应表示EC₅₀与所述BIS指数之间的浓度-效应关系,其中方程式8是从方程式9推导出的：

$$\text{效应} = E_0 - \frac{E_{max} \cdot C_{e50}^y}{EC_{50}^y + C_{e50}^y}$$

(方程式 9)

其中在方程式8和9中：

E_0 表示在时间点零处BIS效应的初始值；

E_{max} 表示所述BIS效应的最大值；

y 表示希尔系数；

EC₅₀定义了需要施用多少药物以在50%的患者群体中获得效果。

11. 根据权利要求10所述的控制装置或方法,其中所述控制装置或方法将丙泊酚与其他药物的相互作用纳入考量,所述其他药物例如镇痛剂如阿芬太尼或瑞芬太尼。

12. 根据权利要求11所述的控制装置或方法,其中所述PK/PD模型在施用至少一种镇痛剂之后重新校准。

13. 根据权利要求2、3和5至12中任一项所述的控制装置,其中所述PK/PD模型的室是实时重新评估的,优选地通过使用Luenberger观测器来进行。

14. 根据权利要求2、3和5至13中任一项所述的控制装置,其中所述控制器是基于模型的控制器。

15. 根据权利要求2、3和5至14中任一项所述的控制装置,其中所述控制器允许插入和拔去所述药物传感器。

用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置

[0001] 说明书

[0002] 本发明涉及根据权利要求1的前序部分的用于控制丙泊酚(propofol)向患者之施用的控制装置,并且涉及根据权利要求4的前序部分的用于控制丙泊酚向患者之施用的方法。

[0003] 用这种方法设定双频谱指数(bispectral index,BIS)目标值,该目标值应(至少近似地)在患者体内达到。然后控制器基于目标BIS值以及任选地还基于测量的患者的丙泊酚水平计算丙泊酚的推荐输注速率以用于向患者施用丙泊酚。本文中的控制器包含用于计算推荐输注速率的模型单元,使得使用该模型单元通过将双频谱指数(BIS)值和任选地测量的丙泊酚水平纳入考量作为输入变量的数学模型用于确定患者的丙泊酚敏感性,可以确定用于向患者施用丙泊酚以达到BIS目标值的推荐输注速率。

[0004] 这种方法和用于实施这样方法的相应控制装置可以特别地用于在患者中提供个性化的、患者特异性的麻醉。就医疗需求而言,所述方法和所述用于实施这样方法的相应控制装置旨在降低麻醉药物的过量输注或输注不足并且防止潜在的副作用。所述方法和所述相应控制装置还适合于将患者的实时代谢纳入考量。在所述方法和相应的控制装置中使用的控制器允许避免给药过量,特别是当使用具有高延迟的系统向患者施用麻醉剂(例如丙泊酚)时。

[0005] 近年来丙泊酚已成为最适合并且广泛使用的静脉内麻醉剂。就其药代动力学特征而言,丙泊酚作为全静脉内麻醉剂提供了许多优点,但与通过已校准的蒸发器递送的标准挥发性麻醉剂相比,麻醉师仍然难以使用静脉内试剂以维持麻醉。对于维持令人满意的麻醉的合适的丙泊酚输注速率已经提出了多种建议。除了人工的输注方案之外,还提出了设计成在手术的持续期间实现恒定的血液水平的计算机控制的丙泊酚输注。然而,这样的方案的主要缺点是不能响应变化的手术和麻醉的需求来改变血液丙泊酚浓度。从而可能必须引入挥发性试剂以维持适当的麻醉。

[0006] 丙泊酚的药代动力学受数种因素的影响。在出版物Thomas W.Schnider等,“The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers”,Anesthesiology,1998,88(5)第1170-82页中,证明了施用方法(推注相对于输注)影响丙泊酚的药代动力学。

[0007] 在出版物M.White和G.N.C.Kenny;“Intravenous propofol anaesthesia using a computerized infusion system”,Anaesthesia,1990,第45卷,第204-209页中,构建了用于输注丙泊酚的计算机控制的装置,其允许响应于变化的手术和麻醉需求的血液丙泊酚浓度变化。该系统的性能已通过比较由麻醉师选择的以产生令人满意的麻醉水平的预测丙泊酚血液浓度与从血液样品中测量的值得到了评估。然而,该系统的缺点是不可实时测量静脉内麻醉剂血液浓度。

[0008] 同时,基于药代动力学的计算机控制的输注系统(例如Diprifusor系统(AstraZeneca Pharmaceuticals,UK))已经成为可商用的,其被开发成以合理的准确度实现并维持丙泊酚的目标血液浓度。

[0009] “靶控输注”(Target Controlled Infusion, TCI)是指计算机辅助的输注系统,其基于数学模型计算在特定的身体组织中的物质浓度,并且在麻醉师设定目标浓度之后,其调节输注速率直至达到目标浓度。TCI输注系统由输注系统(注射泵系统)和计算机或微处理器组成。通过监测器或人机界面,可以定义参数,例如患者年龄、体重、性别、麻醉剂的类型和期望的药代动力学模型以及待施用至患者血液中的物质的目标浓度。微处理器基于这些数据计算输注速率并控制注射泵和监测器。听觉信号和视觉信号通知麻醉师输注问题(例如断开、关闭、输注的结束等)。另外,在输注停止时,监测器以图形和数字二者显示当前的输注历史、输注体积和期望的浓度-时间曲线。原则上,所有具有已知的药代动力学和药效动力学的短效静脉内麻醉剂都适合于TCI控制。

[0010] 基于凭经验确定的群体-药代动力学模型并且使用药物(例如,丙泊酚)的已知药代动力学和患者特异性的药效动力学参数集以及通过患者特异性数据的方式,TCI泵计算在患者血浆中或在效应位点(脑)处随时间的浓度。与另外使用的麻醉剂的相互作用也需要调整丙泊酚的剂量。在通过TCI系统控制麻醉供应中的主要问题是合适的麻醉深度选择正确的个体目标值,因为患者特异性的药代动力学和药效动力学可能与基础的群体药代动力学模型不同。浓度计算的准确度也主要取决于数学模型的选择。许多TCI系统使用由Marsh等和Schnider等开发的用于丙泊酚应用的数学模型。用于丙泊酚的Marsh模型的评估显示,在计算的与血液中实际测量的丙泊酚之间存在-7%至+30%的偏差,在一个病例中为84%。因此,期望使用将更多自定义变量纳入考量并且有希望更准确地计算物质浓度的药代动力学模型,并且因此获得适合于患者的麻醉。

[0011] 随着这些靶控输注(TCI)系统的开发和越来越多的使用,许多研究小组已经研究了丙泊酚浓度与动态效果的相关性。

[0012] A.R.Absolom等,Pharmacokinetic models for propofol-defining and illuminating the devil in the detail,British Journal of Anaesthesia,2009,103(1),第26-37页,已经讨论了丙泊酚的药代动力学模型。早期的靶控输注(TCI)系统被设计成实现用户定义的血浆目标浓度。变得明显的是,血浆浓度与临床效果之间的关系存在滞后,这是由血浆浓度与中枢神经系统内作用位点(称为效应位点)处的浓度之间的平衡的时间延迟引起的。血浆/效应位点平衡的速率取决于决定药物递送至效应位点的速率的因素(例如心输出量和脑血流量)和决定药物转移穿过血-脑屏障的速率的药理学特性(脂溶性、电离度等)。血浆/效应位点平衡的时间过程可以通过通常被称为 k_{e0} 的一级速率常数进行数学描述。该术语用于描述药物从效应位点排出体外的速率,但认为效应位点具有可忽略的体积,因此不需要单独的常数来描述移入和移出效应室的速率常数(k_{e0} 定义了血浆与效应位点之间的浓度梯度在每个时间单位中的比例变化)。通过靶向效应位点,TCI系统操纵血浆浓度以尽可能快地实现效应位点浓度。当效应位点目标浓度提高时,TCI系统短暂地将血浆浓度提高至高于目标效应位点浓度的最佳水平。如果目标效应位点浓度降低,则该系统停止输注,使血浆浓度降低,从而在效应位点外产生浓度梯度,直到评估的效应位点浓度降低至新的目标。通过靶向效应位点,系统评估的血浆浓度超标(overshoot)的幅度主要取决于 k_{e0} 并且还取决于评估的血浆浓度降低的速率。所评估的血浆浓度降低的速率也影响超标。自然地,由再分布引起的降低的净速率取决于室之间的浓度梯度。

[0013] 由于评估的血浆浓度本身的准确度和所需的超标的程度取决于数个参数和假设,

因此存在多个潜在的误差源。年轻健壮的患者可以很好地忍受导致过高的血浆浓度的模型误差,但是在虚弱年老的对象中,其可能引起显著的心血管不稳定性。

[0014] M.G.Irwin等在出版物“Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index”,*Anaesthesia*,2002,第57卷,第242-248页中研究了市售的TCI系统如何在临床实践中引起麻醉以及决定麻醉和意识丧失的标准终点如何与双频谱指数(BIS)和预测的丙泊酚的血液和效应位点浓度相关。事实上,如M.G.Irwin等在其出版物中所证明的,丙泊酚有效浓度50(EC_{50})与双频谱指数(BIS)之间存在关联。这后来在M.lannuzzi等的出版物“Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC_{50} for propofol at different clinical endpoints”,*Br J Anaesth*,2005,94,第613-616页中被证明,其中在语言接触丧失(loss of verbal contact,LVC)和意识丧失(loss of consciousness,LOC)时记录丙泊酚效应位点浓度和BIS。

[0015] 另外的最近的研究提供了通过不同患者群体实现的并且由Irwin等和lannuzzi等证实的结果。这些结果在来自T.A.Lim“Relationship between bispectral index and effect-site EC_{50} for propofol”*Br J Anaesth*,2006,267-268的出版物中进行了总结。

[0016] 利用现有技术中可获得的信息,在限定的节点,例如在意识丧失(LOC)或在麻醉时,将丙泊酚的效应位点浓度和双频谱指数(BIS)相互关联是可能的,即不再需要将丙泊酚的效应位点浓度与神经反应相互关联。

[0017] 然而,发表的药代动力学模型是基于在研究中包括的少量患者,且不适合于将实时代谢纳入考量。

[0018] 存在对用于控制丙泊酚向患者之施用的安全方法的期望,其允许以快速、可靠的方式将患者的丙泊酚水平维持在或接近于期望的目标值,特别是降低患者的麻醉剂用药不足或过量的风险。

[0019] 本发明的目的是提供用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置和方法,其以可靠、计算上高效的方式允许将患者的丙泊酚水平维持在或接近于期望的目标丙泊酚水平。

[0020] 该目的通过包含权利要求1的特征的控制装置和包含权利要求4的特征的方法实现。

[0021] 因此:

[0022] -通过将双频谱指数(BIS)和任选所测量的血液中丙泊酚水平纳入考量的数学模型来确定患者的丙泊酚敏感性,以及

[0023] -基于预定义的BIS目标值和所测量的丙泊酚水平(如果可获得的话),通过控制器计算用于向患者施用丙泊酚的推荐输注速率。

[0024] 有利地,当基于BIS目标值计算推荐输注速率时,控制器另外还将所测量的患者的丙泊酚水平纳入考量。在计算推荐的输注速率时,可以直接将本文中测量的患者的丙泊酚水平纳入考量作为参数,或者在确定丙泊酚敏感性时可以通过数学模型间接地将测量的丙泊酚水平纳入考量。因此,丙泊酚敏感性是使用将双频谱指数(BIS)和测量的患者的血液中丙泊酚水平(如果可获得的话)纳入考量作为参数的数学模型来确定的。

[0025] 因此,本发明的控制装置包括麻醉深度监测器、优选的双频谱指数(BIS)监测器和任选地用于测量丙泊酚水平的药物传感器。

[0026] 本发明基于使用数学模型来确定患者的特定的、依赖于情况的丙泊酚敏感性的值的构思。该模型将双频谱指数 (BIS) 和任选地实际测量的患者体内的丙泊酚水平纳入考量。此外,例如将施用其他物质纳入考量,所述其他物质例如镇痛剂如阿芬太尼®或瑞芬太尼®。该模型将实际输注速率和双频谱指数 (BIS) 设定为彼此相关,其中该关系尤其通过/凭借丙泊酚敏感性量化。

[0027] 双频谱指数 (BIS) 是指0 (深度麻醉) 至100 (清醒) 之间的无量纲数。出版物证明BIS与多种镇静评分和麻醉剂的血液浓度密切相关。通常的BIS评分和相关的麻醉状态如下:

[0028]

BIS	麻醉状态
90-100	清醒
65-85	镇静
45-60	在全身麻醉期间充分深度麻醉
45-35	深度昏迷,缺乏无意识记忆
<40	初期的爆发抑制
<30	渐增的爆发抑制
0	基线EEG

[0029] 该模型优选地是所谓的药代动力学-药效动力学 (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK/PD) 模型,其将患者特异性参数纳入考量,例如患者的身高、体重、年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI) 和/或其他参数,以模拟患者体内丙泊酚的药效动力学和药代动力学。

[0030] 丙泊酚的PK/PD模型在本领域中已知作为所谓的“3+1PK/PD模型”,如下图2中所述。该模型是基于所谓的Schnider模型或所谓的Marsh模型。

[0031] 发明人出人意料地发现,当对现有的“3+1PK/PD模型”通过两个另外的室 (远程室X和BIS传感器S) 扩展时,可以改善用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置或方法的可靠性。X室是远程室,其模拟丙泊酚浓度对双频谱指数 (BIS) 影响的延迟。特别地,在X室中模拟了生理延迟以及可能由BIS中的信号处理引起的计算延迟。S室表示BIS传感器本身。在下图3中详细描述了本发明的模型。

[0032] 本发明的扩展的3+1PK/PD模型具有数个优点。本发明的模型评估患者对丙泊酚的敏感性并且根据麻醉的深度和药物水平测量值 (如果可以获得的话) 来调整模型参数。在另一个实施方案中,在本发明的扩展的3+1PK/PD模型中使用自适应控制方法。本发明的自适应控制方法被设计成靶向BIS水平而不是靶向丙泊酚浓度。本发明特别适用于手术和重症监护病房。

[0033] 合适地,根据本发明的扩展的3+1PK/PD模型基于:含有丙泊酚的血液浓度 C_p 的中央室A、快速平衡室 C_{RD} 、慢速平衡室 C_{SD} 和含有丙泊酚的效应室浓度 C_e 的效应室E。扩展的3+1PK/PD模型的室可以按照方程式1至10中所示进行计算:

[0034] S室可以根据方程式1来计算:

$$\dot{S} = \frac{s_p X}{\alpha_M + X} - k_{b0}S + OF$$

[0035]

(方程式 1)

[0036] 其中

[0037] s_p 表示患者的丙泊酚敏感性;[0038] α_M 表示麻醉剂例如丙泊酚的作用速度的饱和参数(即丙泊酚受体的饱和度);[0039] k_{b0} 表示BIS指数的衰减率;

[0040] OF表示当患者体内不再存在麻醉剂(例如丙泊酚)时可以保留的偏移量;

[0041] X表示远程室;以及

[0042] S表示BIS传感器。

[0043] X室可以根据方程式2来计算:

$$\dot{X} = s_2 C_e - s_1 X$$

[0044]

(方程式 2)

[0045] 其中

[0046] s_1 和 s_2 表示远程室与效应参数之间的恒定转移速率参数;[0047] C_e 表示效应室浓度;以及

[0048] X表示远程室。

[0049] 快速平衡室 C_{RD} 可以根据方程式3来计算:

$$\dot{C}_{RD} = -k_{21}C_{RD} + k_{12}C_p$$

[0050]

(方程式 3)

[0051] 其中

[0052] k_{12} 是描述丙泊酚从中央室A向快速平衡室 C_{RD} 方向的分布的消除常数;[0053] k_{21} 是描述丙泊酚从快速平衡室 C_{RD} 向中央室A方向的分布的消除常数;[0054] C_{RD} 表示快速平衡室;以及[0055] C_p 表示血液浓度。[0056] 慢速平衡室 C_{SD} 可以根据方程式4来计算:

$$\dot{C}_{SD} = -k_{31}C_{SD} + k_{13}C_p$$

[0057]

(方程式 4)

[0058] 其中

[0059] k_{13} 是描述丙泊酚从中央室A向慢速平衡室 C_{SD} 方向的分布的消除常数;[0060] k_{31} 是描述丙泊酚从慢速平衡室 C_{SD} 向中央室A方向的分布的消除常数;[0061] C_{SD} 表示慢速平衡室;以及[0062] C_p 表示血液浓度。

[0063] 丙泊酚的效应室浓度 C_e 可以根据方程式5来计算:

$$\dot{C}_e = -k_{e0}C_e + k_{1e}C_p$$

[0064]

(方程式 5)

[0065] 其中

[0066] k_{e0} 定义了丙泊酚作用的衰减率;

[0067] k_{1e} 描述了从中央室A到效应室E的“虚拟的”恒定速率转移;以及

[0068] C_e 表示效应室浓度。

[0069] 丙泊酚的血液浓度 C_p 可以根据方程式6来计算:

$$\dot{C}_p = -(k_{10} + k_{12} + k_{13})C_p + k_{21}C_{RD} + k_{31}C_{SD}$$

[0070]

(方程式 6)

[0071] 其中

[0072] k_{10} 表示所应用药物(例如来自体内的丙泊酚)的消除常数;

[0073] k_{12} 是描述丙泊酚从中央室A向快速平衡室 C_{RD} 方向的分布的消除常数;

[0074] k_{21} 是描述丙泊酚从快速平衡室 C_{RD} 向中央室A方向的分布的消除常数;

[0075] k_{13} 是描述丙泊酚从中央室A向慢速平衡室 C_{SD} 方向的分布的消除常数;

[0076] k_{31} 是描述丙泊酚从慢速平衡室 C_{SD} 向中央室A方向的分布的消除常数;

[0077] C_{RD} 表示快速平衡室;

[0078] C_{SD} 表示慢速平衡室;以及

[0079] C_p 表示血液浓度。

[0080] 合适地,模型参数 k_{e0} 和 k_{1e} 在麻醉期间是可在线调节的。特别地,本发明提供了方法,其中模型参数 k_{e0} 和 k_{1e} 在麻醉期间根据在 EC_{50} 和 EC_{95} 点处的BIS值是可在线调节的。是可在线调节的意味着模型参数 \hat{k}_{1e} 和 \hat{k}_{e0} 是可重新调整的以在意识丧失时使效应室浓度 C_e 等于如方程式7中所示的值 C_{e50} :

$$C_e(t_{LOC}, \hat{k}_{e0}, \hat{k}_{1e}) \equiv C_{e50}$$

[0081]

(方程式 7)

[0082] 其中

[0083] C_e 表示效应室浓度;

[0084] t_{LOC} 表示意识丧失的时间点;

[0085] k_{e0} 定义了丙泊酚作用的衰减率;

[0086] k_{1e} 描述了从中央室A到效应室E的“虚拟的”恒定速率转移;

[0087] 以及

[0088] C_{e50} 表示根据方程式8在 EC_{50} 点处的效应室浓度:

$$[0089] \quad C_{e50} = \frac{(E_0 - \text{效应})^{\frac{1}{y}} \cdot EC_{50}}{(E_{max} - (E_0 - \text{效应}))^{\frac{1}{y}}}$$

(方程式 8)

[0090] 其中,效应表示EC₅₀与BIS指数之间的浓度-效应关系,其中方程式8是从方程式9推导出的:

$$[0091] \quad \text{效应} = E_0 - \frac{E_{max} \cdot C_{e50}^y}{EC_{50}^y + C_{e50}^y}$$

(方程式 9)

[0092] 其中方程式10适用于:

$$C_e(t_{LOC}, \hat{k}_{e0}, \hat{k}_{1e}) \equiv C_{e50}$$

[0093]

(方程式 10)

[0094] 其中在方程式8至10中:

[0095] E₀表示在时间点零处BIS效应的初始值;

[0096] E_{max}表示BIS效应的最大值;

[0097] y表示希尔系数;

[0098] EC₅₀定义了需要施用多少丙泊酚以在50%的患者群体中获得效果;

[0099] t_{LOC}表示意识丧失的时间点;

[0100] k_{e0}定义了血浆与效应位点之间的浓度梯度在每个时间单位中的比例变化;

[0101] k_{1e}描述了丙泊酚从效应室E向中央室A的再分布的消除常数;

[0102] 以及

[0103] C_{e50}表示在EC₅₀点处的效应室浓度。

[0104] 当丙泊酚与其他物质(例如镇痛剂,如阿芬太尼或瑞芬太尼)组合输注时,EC₅₀浓度改变。因此,本发明的控制装置和方法可以将丙泊酚与其他药物(例如镇痛剂如阿芬太尼®或瑞芬太尼®)的相互作用纳入考量,这通过在施用至少一种镇痛剂之后重新校准本发明的扩展的3+1PK/PD模型来实现。

[0105] 本发明的另一个优点是经扩展的3+1PK/PD模型的室是实时重新评估的。这优选地通过使用Luenberger观测器来完成。Luenberger观测器属于状态观测器,其从实际系统的输入和输出的测量值来提供给定实际系统的内部状态的评估。状态观测器,例如Luenberger观测器,是本领域技术人员已知的。

[0106] 用于根据本发明的控制装置和方法的控制器可以是基于模型的控制器,合适地是基于如上所述的扩展的3+1PK/PD模型的控制器。其优点是可以将BIS数据纳入考量以获得BIS目标值而不是获得丙泊酚的浓度目标值。所述基于模型的控制器使用支持实时控制丙泊酚向患者之施用。

[0107] 如果药物浓度测量系统(药物传感器)是可用的,则使用Luenberger观测器实时重新评估模型室。控制器仍然是基于模型的控制器以允许在需要更高准确度的手术的不同时刻插入/拔去传感器。

[0108] 本发明的目的还通过用于控制丙泊酚向患者之施用的方法来实现,其中:

[0109] -设定目标BIS值,并且

[0110] -控制器基于目标BIS值和任选所测量的患者的丙泊酚水平计算用于向患者施用丙泊酚的推荐输注速率。

[0111] 本文中,所述方法还包括

[0112] -通过将双频谱指数(BIS)和任选地测量的丙泊酚水平纳入考量的数学模型来确定患者的丙泊酚敏感性,以及

[0113] -根据麻醉的深度和/或所述患者的体内麻醉剂的水平来调整数学模型的参数。

[0114] 以上描述的关于控制装置的优点和有利的实施方案也同样适用于本发明的方法,因此其应参考上文。

[0115] 随后将通过关于附图中所示的实施方案更详细地描述本发明的构思。本文中:

[0116] 图1示出了丙泊酚有效浓度50(EC₅₀)与双频谱指数(BIS)之间的关系;

[0117] 图2示出了如现有技术中已知的3+1PK/PD模型的示意图;

[0118] 图3示出了本发明的扩展的3+1PK/PD模型的示意图;

[0119] 图4示出了控制装置的示意图;以及

[0120] 图5示出了浓度-时间图,其显示控制器的不同侵入性(aggressiveness)。

[0121] 图1示出了丙泊酚有效浓度50(EC₅₀)与双频谱指数(BIS)之间的关系。图1已经在来自T.A.Lim“Relationship between bispectral index and effect-site EC₅₀ for propofol”Br J Anaesth,2006,267-268的出版物中公开,其中回顾和总结了对不同患者群体的证实结果。该信息提供了在限定的点,例如在意识丧失(LOC)或在麻醉时,将效应位点浓度和双频谱指数(BIS)关联的方法。

[0122] 图1中所示的EC₅₀与BIS之间的浓度-效应关系由如下根据希尔(Hill)的方程式导出:

$$[0123] \quad \text{效应} = E_0 - \frac{E_{max} \cdot C_{e50}^y}{EC_{50}^y + C_{e50}^y}$$

[0124] 其中,对于丙泊酚EC₅₀=4.14μg/ml, E_{max}=E₀=100且y=2。

[0125] 图2示出了如现有技术中已知的3+1PK/PD模型的示意图。所述3+1PK/PD模型包括含有丙泊酚的血液浓度C_p的中央室A、快速平衡室C_{RD}、慢速平衡室C_{SD}、含有丙泊酚的效应室浓度C_e的效应室E。

[0126] 其中

[0127] Q表示施用的药物;

[0128] k_{e0}定义了血浆与效应位点之间的浓度梯度在每个时间单位中的比例变化;

[0129] k_{1e}描述了丙泊酚从效应室E至中央室A的再分布的消除常数;

[0130] k₁₂是描述了容积V₁向容积V₂方向的分布的消除常数;

[0131] k₂₁是描述了容积V₂向容积V₁方向的分布的消除常数;

[0132] k_{13} 是描述了容积 V_1 向容积 V_3 方向的分布的消除常数；

[0133] k_{31} 是描述了容积 V_3 向容积 V_1 方向的分布的消除常数；

[0134] k_{10} 表示应用的药物(例如来自体内的丙泊酚)的消除常数。

[0135] 图2显示了所谓的Schnider模型,其可以描述为如下:在静脉内注射后,药物 Q 在循环(称为中央室A)中快速分布并且迅速到达灌注良好的组织。然后,从中央室A在多个不同的其他室(例如肌肉或脂肪组织)中发生组织特异性的再分布,并且反之亦然。同时,身体以一定的消除速率从中央室消除应用的物质。对于亲脂性麻醉剂的药代动力学特征,已经建立了3室模型,其包含中央室A(心脏、肺、肾、脑),快速平衡室 C_{RD} (肌肉、内部器官)和慢速平衡室 C_{SD} (脂肪、骨、所谓的“深”室)。药物的浓度-时间曲线的特征在于特定室的分布容积和清除(其为血浆体积,药物从中以每时间单位被消除): V_1 用作中央室A的容积, V_2 作为灌注良好的组织 C_{RD} 的容积, V_3 作为灌注更差的室 C_{SD} 的容积。物质从多个室的清除可以通过消除常数来描述,并且由以下定义(分布方向的描述)包含:例如,消除常数 k_{12} 描述了容积 V_1 向 V_2 方向的分布, k_{21} 描述了向相反方向的分布。应用的物质通过该模型以常数 k_{10} 从身体被消除。在达到各个室之间的平衡(“稳定状态”)后,消除速率决定了为维持平衡而必须被供应的物质的量。静脉内施用的麻醉剂首先分布在中央室A内。从那里,分布将进入效应室E中并且进入外围室中。该物质以常数 k_{10} 从中央室A被消除。

[0136] 为了评估在靶位点处药物的临床效果(所谓的药效动力学),使用剂量-响应曲线。通常这些S形延伸曲线描述药物浓度与特定的临床效果之间的联系。知道这些剂量-响应关系,可以计算作用位点(效应室E)处的推定药物浓度。最大血浆浓度与最大临床效果之间的延迟称为滞后。

[0137] 图3示出了本发明的扩展的3+1PK/PD模型的示意图,其另外包含远程室X和BIS传感器S,

[0138] 其中

[0139] s_1 和 s_2 表示远程室X与效应室E之间的恒定转移速率参数;

[0140] S_p 表示远程室X与麻醉深度监测器S之间的转移速率系数;以及

[0141] k_{b0} 表示BIS指数的衰减率。

[0142] 临床上, S_p 可被视为丙泊酚敏感性。 S_p 的值越高,丙泊酚效果越快地实现。高的 S_p 值还导致短的系统延迟和高的系统响应性。

[0143] 远程室X描述了效应位点室中丙泊酚浓度及其对BIS值的实际的影响之间的延迟。

[0144] 室S表示依赖于患者的BIS传感器,即实际的BIS值显示在监测器上。

[0145] 图4示出了用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置的示意图,其包含:人机界面(1);输注泵(2),其包含用于计算向患者施用丙泊酚的输注速率的控制器(3);麻醉深度监测器(6),例如双频谱指数(BIS)监测器;和任选地药物传感器(7)。根据本发明所述控制装置还包含用于设定BIS目标值的目标设定单元(5)和用于通过将双频谱指数(BIS)和任选地测量的丙泊酚水平纳入考量的数学模型来确定患者的丙泊酚敏感性的模型单元(4)。控制装置还可包含至少一个致动器。在本发明的意义上的致动器是输注泵的任意机械部件,包含例如在模型-驱动控制器与注射器之间的电动机或其他机械部件。

[0146] 通常,当使用根据本发明的控制装置时,操作者首先插入麻醉深度监测器(6),例如BIS监测器。操作者通常是麻醉师或麻醉护士。此后,选择丙泊酚的靶控输注(TCI)的模型

并将其设置在控制装置中。

[0147] 丙泊酚的TCI模型是本领域已知的。最近引入的开放靶控输注(TCI)系统可以用任意药代动力学模型编程,并且允许靶向血浆位点或效应位点。靶向效应位点的目的是通过操纵靶标周围的血浆浓度以尽可能快地实现用户定义的目标效应位点浓度。目前,对系统使用Marsh(B.Marsh等,“Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children”Br J Anaesth,1991;67,第41-48页)和Schnider(Thomas W.Schnider等,“The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers”,Anesthesiology,1998,88(5)第1170-1182页)丙泊酚的药代动力学模型进行预编程。前者是Gepts模型的适应版本,其中速率常数是固定的,而室容积和清除是按比例加权的。Schnider模型是在组合的药代动力学-药效动力学模型研究期间开发的。对于某些参数,例如 k_{13} 和 k_{31} ,其具有固定值;对于年龄,其调整其他参数, k_{12} 和 k_{21} ;以及根据总重量、瘦体重(lean body mass,LBM)和身高,其调整 k_{10} 。在靶向血浆模式中,与Marsh模型相比,在启动系统或提高目标浓度时,Schnider模型以较小的初始剂量开始。因此,Schnider模型应始终用于靶向效应位点模式,其中施用较大的初始剂量,虽然仍然小于Marsh模型的剂量。

[0148] 选择合适的TCI模型之后,然后操作者(8)输入患者参数,例如年龄、性别、总重量、瘦体重(LBM)和身高。在模型/BIS同步之后,为了调整出现的模型的OFFSET参数,BIS目标值(5)必须由操作者(8)进行设定。可以进一步地选择控制装置是否以斜坡模式(ramp mode)工作,其中斜坡模式已被证明是提高患者对丙泊酚的敏感性的最佳实践。斜坡模式是指不是以直接、线性方式达到期望的BIS目标值,而是以逐步的方式达到。相反,如果未选择斜坡模式,则要设定达到BIS目标值的时间,这表示控制器的侵入性。在下一步中,启动方案。在意识丧失(LOC)点处,操作者通常会点击系统(输注泵或输注机)上的LOC按钮。这会向方案提供已达到 EC_{50} 的反馈,并且将根据患者参数和实际的BIS值重新校准模型。为了进一步提高精确性,医生任选地在 EC_{95} 值处通知系统。存在数种技术以在手术期间容易地确定该值,例如,刚好在开始手术之前。

[0149] 图5示出了浓度-时间图,显示了控制器的不同侵入性。如图4所述,操作者向输注泵设定BIS目标值,并且控制器使用PK/PD模型计算向患者施用丙泊酚的正确的输注速率以达到BIS目标值。本发明的控制器(任选地与具有Smith预测器的PID控制器组合)当使用具有高延迟的系统时能够避免丙泊酚的用药过量。控制器使用轨迹生成和跟踪可以预测在将来的不同的情景以实现期望的BIS目标值。该技术还使操作者能够选择目标实现的时间,即选择控制器的“侵入性”。图5示出了控制器的示例性不同“侵入性”轨迹。短虚线、半虚线和平线分别表示高、中和低的侵入性。

[0150] 因此,本发明还提供了使用根据本发明的控制装置的方法,包括以下步骤:

- [0151] a) 插入麻醉深度监测器(6);
- [0152] b) 选择TCI模型并且输入患者参数;
- [0153] c) 等待TCI模型/BIS同步;
- [0154] d) 设定BIS指数目标(5);
- [0155] e) 选择是否为斜坡模式;
- [0156] f) 启动方案;

- [0157] g) 在意识丧失点处, 点击输注设备 (例如输注泵或输注机) 上的LOC按钮;
- [0158] h) 任选地, 在EC₉₅处通知控制装置; 以及
- [0159] i) 还任选地选择目标实现的时间 (控制器的侵入性)。
- [0160] 本发明的构思不限于上述的实施方案。
- [0161] 特别地, 上述系统原则上也可以被设置为不需要通过操作者交互的闭环系统。对此, 输注速率可以通过控制器自动地发送至输注泵, 用于向患者施用丙泊酚, 并且丙泊酚水平测量可以自动地进行, 例如在预定的测量时间以周期性的方式以向控制装置提供反馈。
- [0162] 附图标记列表
- [0163] 1 人机界面
- [0164] 2 输注泵
- [0165] 3 控制器
- [0166] 4 模型单元
- [0167] 5 BIS目标值
- [0168] 6 BIS监测器
- [0169] 7 药物传感器
- [0170] 8 操作者
- [0171] 9 致动器
- [0172] 10 患者
- [0173] A 中央室
- [0174] E 效应室
- [0175] Q 所施用药物输注速率

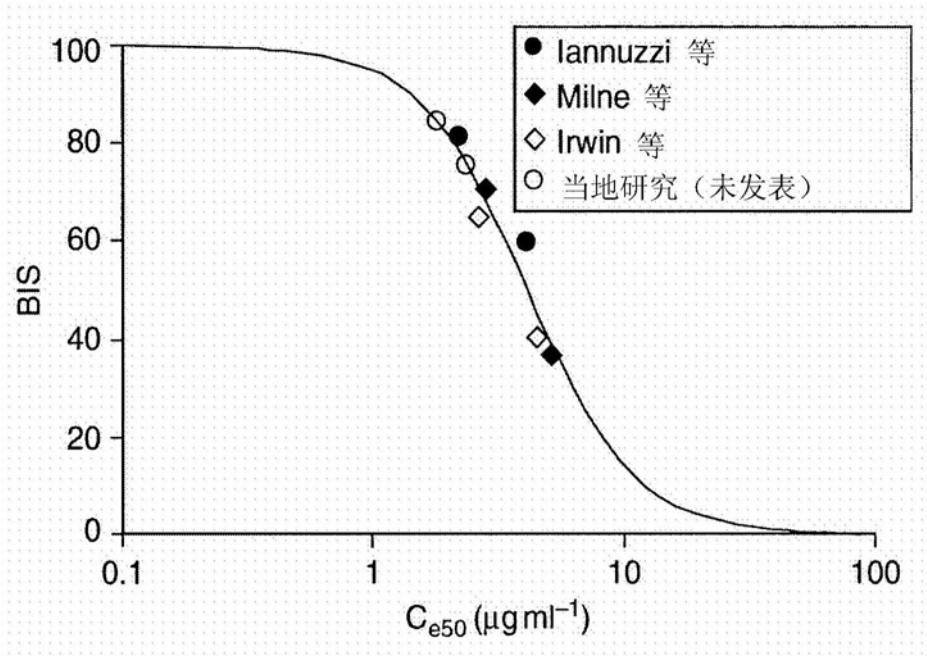


图1

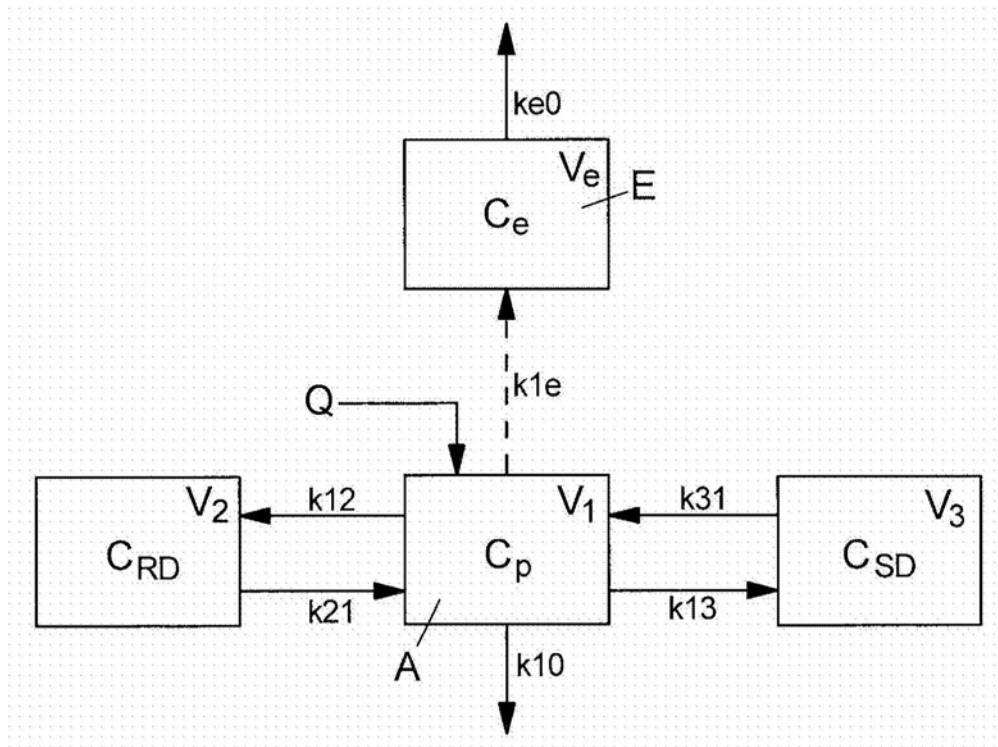


图2

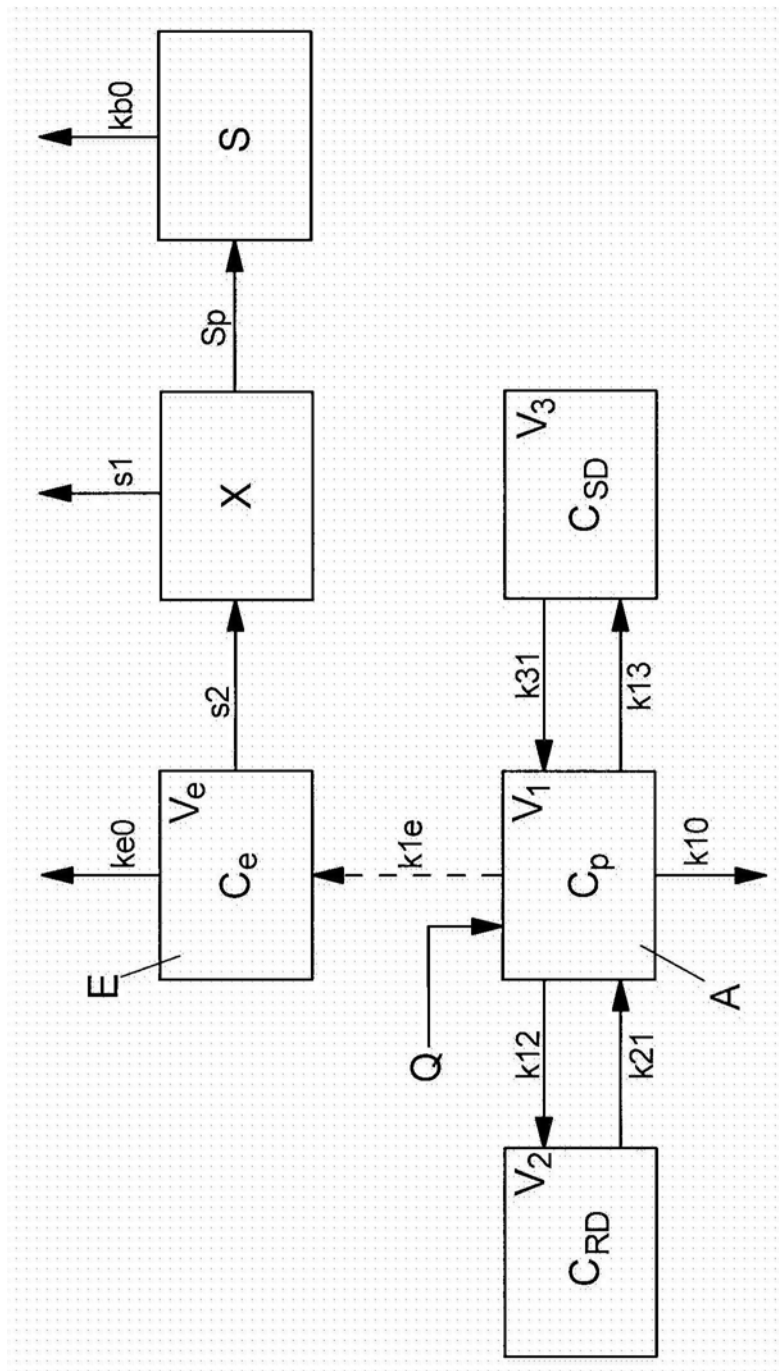


图3

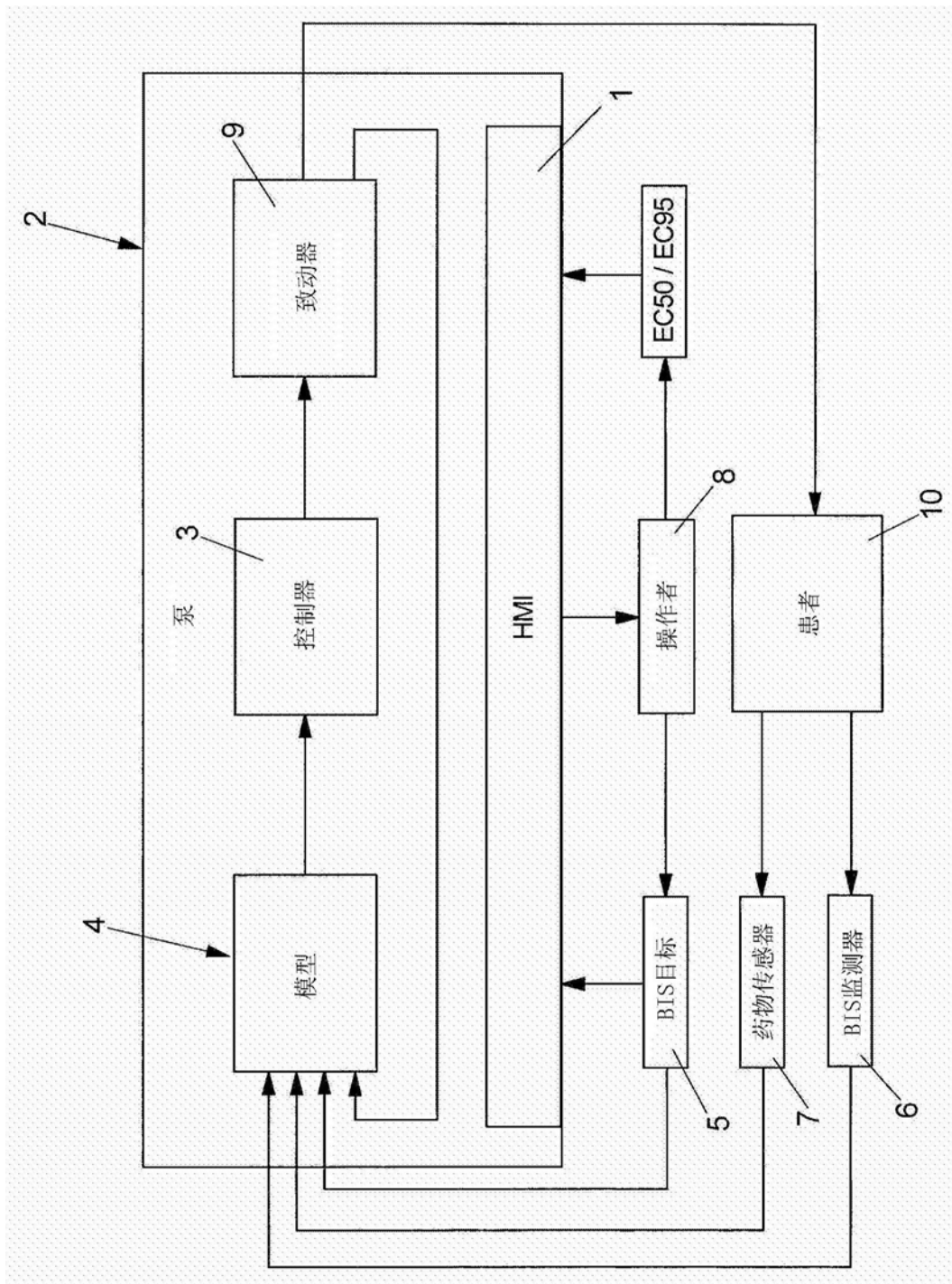


图4

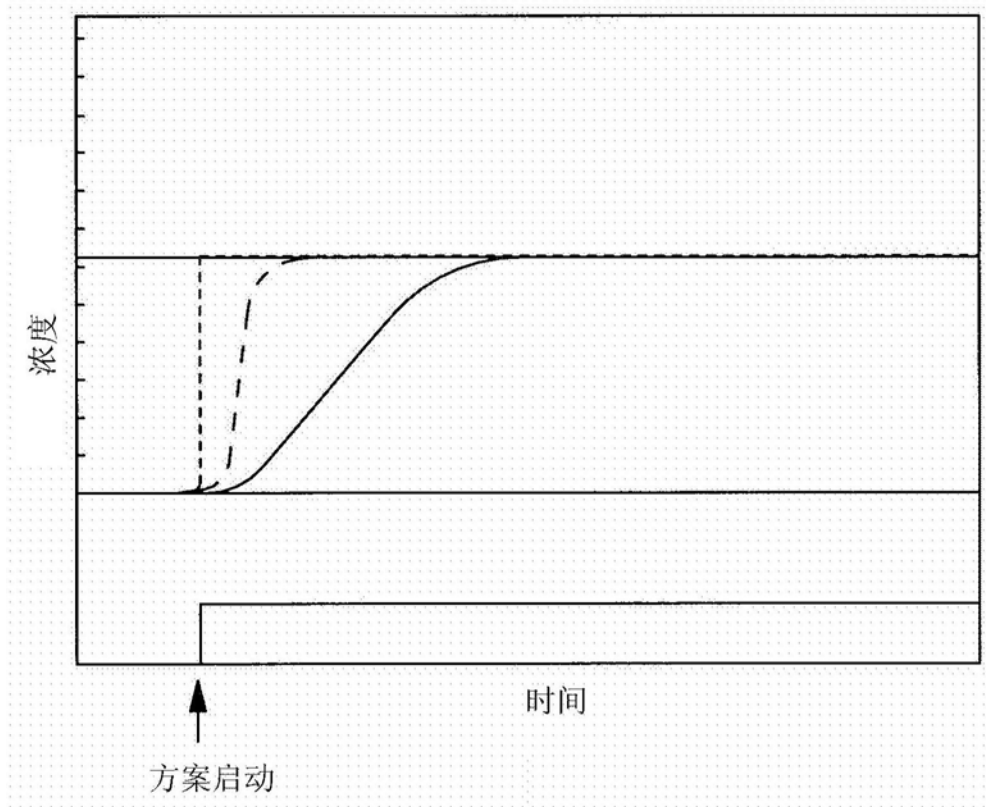


图5

专利名称(译)	用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置		
公开(公告)号	CN109069736A	公开(公告)日	2018-12-21
申请号	CN201780027047.9	申请日	2017-04-21
申请(专利权)人(译)	费森尤斯维尔公司		
当前申请(专利权)人(译)	费森尤斯维尔公司		
[标]发明人	亚历山大圭里尼 波林科坦		
发明人	亚历山大·圭里尼 波林·科坦		
IPC分类号	A61M5/142 A61M5/168 A61M5/172 A61B5/00 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/4821 A61K31/05 A61M5/16877 A61M5/1723 A61M2005/14296 A61M2205/50 A61P23/00 G16H20/17 G16H40/63 G16H50/30 G06F19/3468 A61M5/142 A61M2202/048 A61M2205/502 A61M2205/70 A61M2230/20		
代理人(译)	郑斌		
优先权	2016305507 2016-05-02 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及根据权利要求1的前序部分的用于控制丙泊酚向患者之施用的控制装置，并且涉及根据权利要求4的前序部分的用于控制丙泊酚向患者之施用的方法。用这种方法设定双频谱指数(BIS)目标值，所述目标值应(至少近似地)在患者体内达到。然后控制器基于目标BIS值并且还基于所测量的患者的丙泊酚水平计算丙泊酚的推荐输注速率以用于向患者施用丙泊酚。本文中的控制器包含用于计算推荐输注速率的模型单元，以使得使用该模型单元通过将双频谱指数(BIS)值和任选所测量的丙泊酚水平纳入考量作为输入变量的数学模型用于确定患者的丙泊酚敏感性，可以确定用于向患者施用丙泊酚以达到BIS目标值的推荐输注速率。

