

Farmacologia degli analgesici: la teoria incontra la pratica

Antonello Bufalari, PhD

Chiara Maggio, DVM Ilaria Cerasoli, DVM

63 Congresso Nazionale scivac

Sabato, 30 Maggio ore 13:40

Lidocaina

Gli effetti della lidocaina somministrata in infusione endovenosa sono stati oggetto di numerosi studi condotti negli ultimi anni. L'infusione continua di lidocaina si è rivelata vantaggiosa per diversi aspetti: nell'uomo ha dimostrato essere efficace nel trattamento del dolore intraoperatorio (Cassuto et al., 1985) e dopo chirurgia addominale, nonché nel trattamento dell'iperalgia (Koppert et al., 1998); nel ratto affetto da dolore neuropatico, se somministrata in premedicazione, sembra ritardare la comparsa di iperalgia (Smith et al., 2002). Negli animali è stato documentato che l'infusione di lidocaina diminuisce la richiesta di anestetico inalatorio (misurata tramite la determinazione della MAC) del 50% nel cavallo e del 18% nel cane e proprio questa notevole riduzione sembra dimostrare l'effettivo potere analgesico della lidocaina somministrata in infusione (Smith et al., 2004). I meccanismi con i quali la lidocaina riduce il dolore includono sicuramente l'interazione con i recettori degli oppioidi μ e κ . Infatti, da recenti studi sembra possibile evincere un'interazione tra anestetici locali e recettori oppioidi che potrebbe modulare la formazione di cAMP. Il bolo di carico è di 1 mg/kg, EV, seguito da infusione continua di 50-100 mcg/kg/min.

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina è il più recente e selettivo agente α_2 -agonista disponibile in Italia. È costituito esclusivamente dall'isomero destrogiro della medetomidina. L'assenza dell'isomero levogiro ha permesso di ridurre il carico metabolico epatico, l'interazione con altre molecole e la manifestazione di effetti indesiderati. I due enantiomeri mostrano effetti opposti sulla trasduzione del segnale a livello cellulare: la dexmedetomidina agisce come un agonista puro, inibendo la produzione di cAMP e riducendo l'entrata del Ca^{2+} nelle terminazioni nervose, mentre la levomedetomidina agisce come un agonista inverso, aumentando la sintesi di cAMP e del Ca^{2+} . La dexmedetomidina si comporta, quindi, come un agonista puro e possiede una selettività α_2/α_1 superiore rispetto alla clonidina e un'affinità molto bassa per i recettori α_1 , che mediano l'aumento dell'attività eccitatoria e locomotoria e l'aumento della probabilità di aritmie indotte dall'adrenalina. La dexmedetomidina è stata inizialmente impiegata in medicina umana nel 1999 negli USA come agente sedativo per infusione intravenosa nei pazienti adulti in terapia intensiva. Le applicazioni cliniche sono state successivamente ampliate e, ad oggi, l'infusione continua si impiega in neurochirurgia, in terapia intensiva per pazienti pediatriche, per la cardiocirurgia, etc. In medicina veterinaria, la possibilità di utilizzare la dexmedetomidina (bolo di carico di 1-5 mcg/kg, EV), in infusione continua (1 mcg/kg/h), in corso di intervento chirurgico, risulta particolarmente interessante. Nella nostra esperienza, in corso di anestesia generale con isoflurano, abbiamo riscontrato un significativo abbassamento della dose di infusione di sufentanil (oppiaceo agonista puro) somministrato contemporaneamente alla dexmedetomidina. A fronte di parametri cardiovascolari e respiratori stabili, si è notata una maggiore capacità di controllo dello stimolo nocicettivo intraoperatorio. Inoltre, è stato evidenziato un risveglio dall'anestesia tranquillo e scevro da complicazioni. Il vantaggio di poter diminuire la dose di oppiaceo in infusione continua può risultare di particolare rilievo nella corretta gestione dell'anestesia bilanciata per minimizzare gli effetti collaterali (es. depressione respiratoria) indotti dagli oppioidi agonisti puri (Bufalari A, et al. 2008).

Ketamina

È un agente anestetico con proprietà dissociative, catalettiche ma non ipnotiche. Induce uno stato di catatonìa e una condizione di analgesia per riduzione del “wind-up” dei neuroni spinali. La ketamina ha la capacità di bloccare l'azione di particolari recettori chiamati N-Metil-D-Aspartato (NMDA) che, se attivati, modificano la permeabilità di membrana dei neuroni con l'instaurarsi di una situazione di ipersensibilità allo stimolo dolorifico. La ketamina, inoltre, interviene nella modulazione dello stimolo nocicettivo agendo sia con i recettori degli oppioidi, che riducono la trasmissione nocicettiva a livello di lamina I e V delle corna dorsali, sia riducendo la trasmissione del tratto spino-reticolare. La ketamina in infusione continua, per la sua peculiare caratteristica di controllare il dolore, potrebbe svolgere in futuro un possibile ruolo di primo piano come adiuvante nell'analgesia intra e postoperatoria. In medicina umana, concentrazioni plasmatiche superiori a 20 ng/ml aumentano l'efficacia di morfina e bupivacaina epidurali. Nel cane il bolo di carico è di 0,5-1 mg/kg, EV, seguito da infusione continua di 0,3-0,5 mg/kg/h.

Sufentanil

Il sufentanil citrato è un oppioide agonista puro analogo tienilico del fentanyl. Studi in vitro hanno dimostrato che la selettività di questo farmaco per i recettori μ è superiore a quella del fentanyl, morfina, meperidina e metadone. Studi in vivo nel cane hanno rilevato che la potenza del sufentanil è 625 volte superiore a quella della morfina e circa 5 volte superiore a quella del fentanyl, mentre il margine di sicurezza (rapporto tra la dose responsabile di grave depressione cardiovascolare e quella in grado di determinare profonda analgesia) è di 24 per il sufentanil e di 5 per il fentanyl (De Castro *et al.*, 1979). Questo farmaco è più liposolubile del fentanyl e si lega in elevata percentuale alle proteine plasmatiche. È metabolizzato a livello epatico, attraverso reazioni di dealchilazione e demetilazione. Nel cane la maggior parte dei metaboliti viene eliminata con le urine (60%). Gli effetti cardiovascolari e respiratori sono simili a quelli del fentanyl, rispetto al quale sembra produrre una minore depressione respiratoria nei pazienti umani (Bailey *et al.*, 1986). Nel cane, anche a dosi di infusione elevate, dimostra un margine di sicurezza cardiovascolare superiore rispetto al fentanyl (Monk, 1988), nonostante la bradicardia vago mediata. La dose in infusione continua di sufentanil nel cane è di 0,1-2 mcg/kg/h, dopo un bolo di carico di 0,1-1 mcg/kg, EV.

Alfentanil

L'alfentanil cloridrato (Fentalim ®) è un derivato fenilpiperidinico analogo del fentanyl. È un oppioide agonista puro dei recettori μ (Branson, 2001). L'alfentanil ha un rapido *onset* d'azione (circa 1-2 minuti dopo somministrazione endovenosa) con durata di 5-10 minuti. Durante l'infusione endovenosa raggiunge concentrazioni plasmatiche stabili in circa 10-15 minuti. La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è superiore a quella del fentanyl e tale legame è meno influenzato dal pH rispetto a quanto avviene per fentanyl e sufentanil. L'alfentanil è metabolizzato in sede epatica attraverso reazioni di dealchilazione e di demetilazione. Il suo ridotto volume di distribuzione ne rende l'eliminazione rapida, la sua durata d'azione è breve e il suo accumulo è scarso anche in caso di infusioni prolungate. Il suo indice terapeutico, cioè il rapporto tra la LD/50 e la ED/50, è di 1080 nel ratto, a dimostrazione di un margine di sicurezza nettamente superiore a quello del fentanyl (Fatale, 1999). L'alfentanil ha un maggiore potere vagotonico rispetto al fentanyl e spesso è necessario somministrare degli anticolinergici per prevenire delle bradiaritmie clinicamente significative. Tuttavia la somministrazione in infusione endovenosa continua ha evidenziato buona stabilità cardiovascolare nel cane (De Hert, 1991). Dose di carico di 5-10 mcg/kg, EV, seguita da infusione di 10-20 mcg/kg/h.

Remifentanil

Il remifentanil cloridrato è un oppioide di sintesi derivato della 4-anilidopiperidina che agisce sugli specifici recettori μ . La potenza analgesica del remifentanil è intermedia tra quella del fentanyl e dell'alfentanil. Il remifentanil possiede un rapido *onset time* (circa un minuto), si equilibra rapidamente tra il cervello ed il sangue e ha un ridotto volume di distribuzione (Chism, 1996). Il tempo di dimezzamento è particolarmente breve (3-5 min) ed è indipendente dalla durata della somministrazione. Nella struttura chimica del remifentanil è presente un estere metilico molto labile che rende il farmaco suscettibile di idrolisi da parte di esterasi eritrocitarie e tissutali aspecifiche; i muscoli, l'intestino ed il cervello sono gli organi che partecipano più attivamente alla *clearance* del remifentanil (Chism, 1996). Il fegato, pertanto, contribuisce in modo del tutto trascurabile al metabolismo del farmaco. Il suo principale metabolita ha anch'esso un'azione μ agonista ed è escreto dal rene, ha potenza d'azione trascurabile rispetto al remifentanil. Gli effetti collaterali riportati in letteratura per il remifentanil sono sovrapponibili a quelli degli altri oppioidi agonisti e consistono in apnea, bradicardia, modica ipotensione e rigidità muscolare. La depressione respiratoria che può verificarsi con l'uso del remifentanil suggerisce che debba essere garantita la ventilazione assistita del paziente durante l'intervento chirurgico. Tuttavia è di comune riscontro la rapida ripresa della normale funzionalità respiratoria appena l'infusione del farmaco viene interrotta. Dose di infusione 5-15 mcg/kg/h; non necessita di un bolo di carico.

Bibliografia

- Branson KR et al. Agonisti ed antagonisti oppiacei. In: Farmacologia e terapeutica veterinaria. Adams RH, Cap. XIII. Adams ed., 2a ed. italiana EMSI Roma, 1999
- Bufalari et al. Dexmedetomidine constant rate infusion during sufentanil and isoflurane anaesthesia in dogs. Proceedings AVA Barcelona, 100, 2008
- Bailey PL et al. Sufentanil produces shorter lasting respiratory depression and longer lasting analgesia than equipotent doses of fentanyl in human volunteers *Anesthesiol* 65, A493 1986
- Cassuto J et al. Inhibition of post-operative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Ansth Analg*, 64, 971-974, 2003
- Chism JP. The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanil, a short acting opioid agonist, in male dogs during constant rate infusion". In: *Drug metabolism and disposition*, 24,1: 34-40, 1996
- De Castro J et al. Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side-effects of eight narcotics in dogs. *Acta Anaesthesiol Belg* 30, 5-99, 1979
- De Hert SG. Study of effect of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs Thiopental, Etomidate, Propofol, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil. In: *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 42, 25-39, 1991
- Fatale M. Impiego in Sala Operatoria. In: *Atti del primo seminario di anestesia e rianimazione*, Roma, 43-45, 1999
- Koppert et al. Low dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology*, 89, 1345-1353, 1998
- Monk JP et al. Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. In: *Drug Evaluation*, 36: 286-313, 1988
- Smith et al. Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Vet Anesth Analg*. 31, 53-63, 2004
- Smith et al. Continual systemic infusion of lidocaine provides analgesia in an animal model of neuropathic pain. *Pain*. 97, 267-273, 2002