

GLI ANESTETICI OPIACEI DI NUOVA GENERAZIONE

**Antonello Bufalari, DMV, PhD, Chiara Adami, DMV, Salvatore Padua, DMV
Antonio Di Meo, DMV. Sezione di Clinica Chirurgica e Radiodiagnostica Veterinaria,
Facoltà di Medicina Veterinaria di Perugia, Via S. Costanzo 4, 06126. Tel/fax
075/5857710, abufalar@unipg.it
50 Congresso Nazionale scivac**

Gli analgesici oppiacei esplicano la loro azione farmacologica legandosi ai recettori per gli oppioidi stereospecifici presenti a livello centrale e periferico. Gli effetti dipendono dal tipo di recettori coinvolti, dalla loro localizzazione e dalla selettività del legame con essi. Il meccanismo d'azione consiste in una modulazione inibitoria della trasmissione sinaptica nel SNC. In particolare, a livello pre-sinaptico gli oppiacei determinano una diminuzione della liberazione dei neurotrasmettitori eccitatori (principalmente la sostanza P ed il glutammato). Inoltre, inibiscono l'attività dell'adenilato-ciclastasi, cui conseguono diminuzione della produzione di AMPc e, dunque, iperpolarizzazione di membrana neuronale, caratterizzata da riduzione della capacità di scarica, tramite apertura dei canali del potassio, ad opera degli agonisti μ e δ , e per chiusura delle correnti dei canali del calcio ad opera degli agonisti κ .

Classificazione degli oppiacei

In base al tipo di legame con i recettori specifici, gli oppiacei vengono distinti in tre classi: agonisti puri, agonisti parziali e agonisti antagonisti, antagonisti.

- **Agonisti puri:** questo gruppo include molecole caratterizzate da una elevata affinità nei confronti dei recettori μ , ma in grado di legarsi anche ai recettori κ e δ . Appartengono a questa classe la *morfina*, la *meperidina*, l'*ossimorfone*, la *codeina*, il *metadone*, il *fentanyl*, l'*alfentanil*, il *sufentanil*, il *remifentanil*.
- **Agonisti parziali ed agonisti- antagonisti:** le molecole appartenenti a questo gruppo si comportano da agonisti nei confronti di alcuni recettori, e da antagonisti nei confronti di altri, oppure manifestano solo una debole e parziale attività agonista. Sono agonisti-antagonisti il *butorfanolo*, la *pentazocina* e la *nalbufina*; mentre la *buprenorfina* è un agonista parziale verso i recettori μ .
- **Antagonisti:** questi farmaci si legano al recettore senza tuttavia attivare la trasduzione del segnale; pertanto, non sono in grado di produrre alcun effetto. Vengono impiegati per antagonizzare gli effetti degli altri oppioidi. Appartengono a questa categoria il *naloxone*, il *naltrexone* e il *nalmefene*; la loro azione antagonista è rivolta principalmente nei confronti dei recettori μ ed, in misura minore, verso i recettori δ e κ .

GLI OPIACEI DI NUOVA GENERAZIONE

Fentanyl

Il fentanyl citrato (Fentanest ®) è un narcotico di sintesi e possiede una potenza pari a circa 100 volte quella della morfina. È un agonista puro dei recettori μ e viene impiegato come analgesico e blando sedativo in particolar modo nel cane.

Farmacocinetica

Agisce rapidamente dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare (3-5 minuti), ed è caratterizzato, in virtù della spiccata liposolubilità, da una breve durata d'azione, compresa tra i 5 ed i 20 minuti, in relazione alla dose. Si lega in elevata percentuale alle proteine plasmatiche e subisce una significativa redistribuzione tissutale; da ciò si evince che la velocità di eliminazione del farmaco è piuttosto variabile. Viene metabolizzato a livello epatico mediante reazioni di dealchilazione ed idrossilazione, ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente con le urine. L'emivita di eliminazione è di 2-4 ore. Tuttavia, l'emivita di

eliminazione terminale è relativamente lunga ed aumenta in maniera esponenziale dopo una o due ore di infusione continua; ciò suggerisce che i dosaggi dovrebbero essere ridotti trascorse due ore di infusione (Nolan, 2000).

Effetti collaterali

Il fentanyl può indurre una depressione respiratoria dose-dipendente che si manifesta con riduzione della frequenza respiratoria e del volume tidale, aumento della $ETCO_2$ e, nei casi più gravi, apnea. La depressione respiratoria può persistere anche una volta cessata l'azione analgesica; pertanto il monitoraggio del paziente dovrebbe protrarsi anche oltre il termine dell'intervento chirurgico.

Analogamente agli altri oppioidi che inibiscono la funzionalità respiratoria, il fentanyl non è indicato in pazienti affetti da trauma cranico che presentino edema o aumento della pressione intracranica, poiché l'ipercapnia determina aumento della perfusione cerebrale.

Ad eccezione dell'effetto bradicardizzante, il farmaco a dosaggi terapeutici produce effetti minimi sul sistema cardiovascolare; tuttavia può comparire ipotensione, seppure transitoria, qualora si somministri l'oppioide per via endovenosa in associazione ai barbiturici. Complessivamente il farmaco esercita un'azione simpaticolitica; pertanto tra gli altri possibili effetti collaterali si annoverano rilascio dello sfintere anale e scialorrea.

Sufentanil

Il sufentanil citrato (Fentatienil ®) 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 di 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.

Farmacocinetica e Farmacodinamica

Questo farmaco è più liposolubile del fentanyl. Viene metabolizzato a livello epatico, soprattutto attraverso reazioni di dealchilazione e di demetilazione. Nel cane la maggior parte dei metaboliti viene eliminata con le urine (60%). Si lega in elevata percentuale alle proteine plasmatiche, e possiede un'emivita di 2-3 ore (Bailey e Stanley, 1994).

Effetti collaterali

Gli effetti cardiovascolari e respiratori sono simili a quelli del fentanyl (Abdul-Rasool, 1989). La durata degli effetti respiratori è uguale od inferiore rispetto a quella dell'effetto analgesico. Se comparato al fentanyl, tuttavia, il sufentanil sembra produrre una minore depressione respiratoria nei pazienti umani (Bailey *et al.*, 1986), e dimostra di avere un margine di sicurezza cardiovascolare superiore nel cane sottoposto ad analgesia chirurgica profonda (Monk, 1988). È opportuno, in ogni caso, intubare preventivamente il paziente per poterlo ventilare in caso di necessità. Gli effetti emodinamici del sufentanil nel cane sono minimi, anche con l'impiego di dosi elevate, se si esclude la bradicardia vago mediata.

Tuttavia, l'associazione con altri farmaci anestetici ad azione ipotensiva (propofol o isoflurano), potrebbe determinare un significativo calo della pressione ematica.

Tra gli effetti collaterali si fa menzione all'affanno, probabilmente causato dall'attivazione del centro termoregolatore ipotalamico, che viene riscontrato con maggior frequenza nei pazienti non affetti da dolore (Lascelles, 2000).

Alfentanil

L'alfentanil cloridrato (Fentalim ®) è un derivato fenilpiperidinico analogo del fentanyl. È un oppioide agonista puro dei recettori μ (Branson, 2001)

Farmacocinetica e farmacodinamica

L'alfentanil agisce rapidamente dopo somministrazione in vena (circa 1-2 minuti), e 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; tale legame,

inoltre, è meno influenzato dal pH rispetto a quanto avviene per il fentanyl ed il sufentanil. Metabolismo ed eliminazione avvengono in maniera analoga a fentanyl e sufentanil.; tuttavia, il ridotto volume di distribuzione rende l'eliminazione del farmaco rapida e la sua durata d'azione breve. Inoltre, non dà luogo a fenomeni di accumulo rilevanti, neppure in caso di infusioni prolungate

Effetti collaterali

L'alfentanil ha un maggiore potere vagotonico rispetto al fentanyl e ciò può rendere necessaria la somministrazione di anticolinergici al fine di prevenire bradiaritmie clinicamente significative. Similmente agli altri oppiacei di sintesi, anche l'alfentanil può indurre una depressione respiratoria dose dipendente.

Remifentanil

Il remifentanil cloridrato (Ultiva®) è un oppioide di sintesi derivato della 4-anilidopiperidina che agisce sui recettori μ . La potenza analgesica del remifentanil è intermedia tra quella del fentanyl e dell'alfentanil.

Farmacocinetica e farmacodinamica

Il remifentanil possiede un *onset time* pari a circa un minuto, si equilibra rapidamente tra il cervello ed il sangue, ed ha un ridotto volume di distribuzione. 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; ne consegue che il metabolismo del farmaco avviene in misura rilevante già in tessuti come muscolo, intestino e cervello, mentre il fegato offre un contributo trascurabile (Chism, 1996). Possiede un metabolita attivo, il GR90291, escreto dal rene, e dotato anch'esso di un'azione μ agonista, tuttavia di potenza trascurabile rispetto al remifentanil.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali riportati in letteratura per il remifentanil sono sovrapponibili a quelli degli altri oppioidi agonisti (Esca, 2003). Tuttavia, diversamente dagli altri agonisti puri, è di comune riscontro la rapida ripresa della normale funzionalità respiratoria appena l'infusione del farmaco viene interrotta.

CONCLUSIONI

Dal confronto tra gli oppiacei agonisti puri di nuova generazione emerge che il sufentanil fornisce una analgesia di qualità superiore rispetto al fentanyl, risultando anche più maneggevole e sicuro riguardo agli effetti sull'apparato cardiovascolare.

L'associazione con gli alogenati volatili, in particolare l'isofluorano, può tuttavia esacerbare la depressione respiratoria già provocata dagli oppioidi agonisti; pertanto, in sede intraoperatoria, è preferibile sottoporre il paziente a IPPV al fine di prevenire o trattare eventuali bradipnea e ipercapnia. Confrontando inoltre la qualità del risveglio in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici caratterizzati da una significativa stimolazione algica, rispettivamente in pazienti trattati e non con oppioidi di sintesi, si evince come l'utilizzo degli agonisti puri costituisca un aspetto imprescindibile dell'anestesia moderna, combinando una potente azione analgesica alla sicurezza di un protocollo efficace e versatile.

BIBLIOGRAFIA

Abdul-Rasool I.H., Ward D.S., (1989), Ventilatory and cardiovascular responses to sufentanil infusion in dogs anesthetized with isofluorane, *Anesth. Analg*, 69 (3): 300-306.

Bailey PL, Streisand JB, Pace NL, Bayless J, Stanley TH, (1986), Sufentanil produces shorter lasting respiratory depression and longer lasting analgesia than equipotent doses of fentanyl in human volunteers, *Anesthesiol*, 65, A: 493.

Branson K.R., Gross M.E., Booth N.H., (1999), Agonisti ed antagonisti oppiacei, *Farmacologia e terapeutica veterinaria*, Adams ed., 2a ed. italiana EMSI Roma, Cap. XIII.

Bufalari A., Nannarone S., Arcelli R., Moriconi F., Short C.E., (Giugno 2004), Studi preliminari su una nuova formulazione analgesica nel cane: Valutazioni Cardiorespiratorie ed EEG, *Atti dell' XI Congresso Nazionale SICV, Grugliasco (TO)*, 45-48.

Chism J.P., Rickert, (1996), The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanyl, a short acting opioid agonist, in male dogs during constant rate infusion, *Drug metabolism and disposition* Vol. 24 n°1: 34-40.

Esca S., Maresca A., Menafro A., Talia S., Ferrari D., Vesce G., (Giugno 2003), Anestesia Generale con Remifentanyl e Propofolo in infusione continua nel cane, *Atti del X Congresso Nazionale SICV, Ozzano dell'Emilia*, 97-101.

Lascelles B.D.X., (2000), Clinical Pharmacology of Analgesic Agents, *Animal Pain. A practice orientated approach to an effective pain control in animals*, Utrecht, Van der Wees, 85-97.

Mendes G. M., Selmi A.L., (2003), Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats, *JAVMA*, 223 (11): 1608-1613.

Monk J.P., Beresford R., Ward A., (1988), Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use), *Drug Evaluation*, 36: 286-313.

Murrell J.C., Notten R.W., Hellebrekers L.J., (2005), Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs, *The Veterinary Record*, 156: 804-808.

Nolan A.M., Flecknell P., Waterman Pearson A., (2000), Pharmacology of analgesic drugs, *Pain Management in Animals*, Ed. W.B. Saunders, 21-34.