

STUDI PRELIMINARI SU UNA NUOVA FORMULAZIONE ANALGESICA NEL CANE: VALUTAZIONI CARDIORESPIRATORIE ED EEG (Parte I)

Bufalari A., Nannarone S., Arcelli R., Moriconi F., Short C.E.*

Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria, Università degli Studi di Perugia,

*College of Veterinary Medicine, University of Tennessee (Knoxville)

Summary

The aim of this preliminary study was to evaluate the sedative, cardiopulmonary and electroencephalographic (EEG) responses after the administration of a new sufentanil formulation given by intramuscular route in the dog. This study has been carried out at the College of Veterinary Medicine of Cornell. Thirty days before the sufentanil anaesthetic trial, a VAP catheter was implanted in the common carotid artery in 6 dogs. The VAP was used during the anaesthesia trial to measure systemic arterial blood pressure and to collect samples for: cortisol, ACTH and sufentanil blood levels evaluation and arterial blood gas analysis. The study design of the anaesthetic trial included the administration of 50 µg/kg, IM of a new formulation of sufentanil to evaluate the cardiopulmonary, EEG and hormonal responses without nociceptive stimulus. The EEG, gas analysis and cardiovascular parameters were evaluated at time 0 (control, before sufentanil), time 0,5 (30 minutes after sufentanil), times 1 to 12 (1-12 hours after sufentanil) and, except for the EEG parameters, at time 24 (24 hours after sufentanil). Heart rate, mean and diastolic arterial pressure and temperature showed a significant decrease compare to the control value. Although the respiratory rate, PaCO₂ and PaO₂ showed a significant deviation from the control, their values remained within the clinical range. EEG responses showed an increase of total amplitude (TA) while the frequencies did not changed. All dogs were particular responsive to all kind of rumors but showed a good/deep degree of sedation for 24 hours after sufentanil. Good sedation, moderate respiratory depression combined to a good trend of cardiovascular parameters are to be considered on making this sufentanil formulation worth of further evaluation.

Introduzione

Un adeguato controllo del dolore intra- e post-operatorio è un elemento essenziale per un corretto protocollo anestesiológico. A questo scopo spesso si fa ricorso a farmaci oppiacei che, a seconda della molecola impiegata, devono essere somministrati più volte durante la giornata al fine di assicurare un periodo di copertura analgesica quanto più completo possibile. Lo studio e lo sviluppo di nuove formulazioni che rilasciassero l'oppiaceo dalla sede muscolare in modo graduale e in un lungo periodo di tempo, consentirebbe di fornire una copertura analgesica continua, riducendo al contempo il numero di somministrazioni. Il sufentanil è un oppiaceo agonista puro analogo tienilico del 4-anilino-piperidine (fentanil). Studi *in vitro* hanno dimostrato che la selettività del sufentanil per i recettori μ è superiore a quella del fentanil, morfina, meperidina e metadone (Hermans et al., 1983). 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 fentanil, mentre il margine di sicurezza (rapporto tra la dose responsabile di grave depressione cardiovascolare e quella in grado di determinare profonda analgesia) è 24 per il sufentanil e 5 per il fentanil (De Castro et al., 1979). Scopo di questa prima parte dello studio, prima di determinare le qualità analgesiche della formulazione in oggetto, è di chiarire quali siano gli effetti sedativi, cardiovascolari, elettroencefalografici (EEG) e respiratori del sufentanil somministrato per via IM nel cane.

Materiali e metodi

La ricerca è stata autorizzata dalla Commissione per l'impiego e la cura degli animali da laboratorio (IACUC) e realizzata presso i laboratori del College of Veterinary Medicine (Cornell). Sono stati utilizzati sei cani meticci interi, ASA I, equamente divisi per sesso e del peso medio di $17,0 \pm 1,4$ kg. Ciascun soggetto, 30 giorni prima dell'inizio della sperimentazione con sufentanil, è stato

sottoposto ad anestesia generale per poter impiantare chirurgicamente un catetere VAP nella carotide comune (Bufalari et al, 2001), al fine di poter effettuare durante il successivo trial anestetico, misurazioni dirette della pressione arteriosa e prelievi di campioni di sangue per: indagini emocromocitometriche e biochimiche, valutazioni emogasanalitiche e controlli del livello di cortisolo e di ACTH. Il protocollo sperimentale ha previsto l'impiego di sufentanil (50 µg/kg, IM) il cui veicolo aveva una nuova formulazione. Di ogni animale, al tempo 0 (controllo), a 30 minuti dopo il sufentanil e ad intervalli regolari di 1 ora per le successive 12 ore, e a 24 ore, sono stati rilevati i seguenti parametri: grado e durata di sedazione, temperatura corporea (T°), ECG, EEG, frequenza cardiaca (FC), pressioni arteriose dirette (PAS, PAM, PAD), frequenza respiratoria (FR), ETCO₂, e saturazione di ossigeno (SpO₂), rilievi emogasanalitici comprendenti: PaO₂, PaCO₂, pH, SaO₂, HCO₃⁻, BE-B. Nei medesimi intervalli di tempo, inoltre, sono stati effettuati prelievi di sangue per la valutazione del cortisolo e dell'ACTH e della concentrazione ematica di sufentanil. La valutazione soggettiva del grado di sedazione è stata effettuata impiegando una scala numerica da 0 a 4: 0 (profonda sedazione, decubito laterale), 1 (moderata sedazione, decubito sternale), 2 (scarsa sedazione, tentativi per stazione quadrupedale) 3 (assenza di sedazione) 4 (disforia o eccitazione). Nei 6 cani in esame non è stata indotta alcuna stimolazione algica. Per l'analisi delle differenze è stata impiegata l'analisi della varianza (ANOVA) a due vie senza replicazione e, successivamente, in presenza di differenze significative è stato impiegato il Dunnett test per valutare la significatività tra i valori del tempo basale e quelli dei tempi successivi. Tutti i risultati sono stati espressi come valori medi ± DS e le differenze sono state considerate significative per valori di P ≤ 0,01.

Risultati

I risultati dell'EEG hanno evidenziato un aumento dei valori di attività elettrica totale [Total amplitude (TA)] in particolare nelle 4 ore immediatamente successive alla somministrazione del sufentanil, mentre la frequenza [Spectral Edge (SE)] è rimasta invariata. I risultati del livello di sedazione e dei principali parametri cardiorespiratori ed emogasanalitici sono riportati in tabella 1.

	Controllo	30 minuti	1 ora	2 ore	4 ore	6 ore	8 ore	10 ore	12 ore	24 ore
Sedaz	3±0,63	*0,7±1	*0,3±0,5	*0±0	*0,2±0,4	*0,3±0,5	*0,2±0,4	*0,2±0,4	*0±0	*0,8±1,2
FC	93,3±18,8	*63,3±13,5	*55,2±7,8	*56,3±9,9	*55,3±9,3	*55,7±14,8	*48,3±3,1	*41,8±5,9	*39,8±6,6	*48,3±2,4
PAS	166,5±33,8	170,5±17,2	175,3±22,6	173,8±18,5	168,3±22,2	154,3±17,9	145,2±33	145,5±18,8	155,5±21,2	172±24,1
PAD	82±5,3	83,8±15,4	83,3±16	78,3±12,3	70,8±12,7	67,5±16,8	57,5±11,4	*53,7±11,7	58±5,6	82,3±7,3
PAM	123,8±18,1	122,3±16,2	119,3±20,2	121±17,2	113,5±10,1	103,5±23,1	*93,5±13,2	*90,5±20,6	*90±12,9	115,3±14,4
FR	25,3±4,3	*107,3±59,2	*78±46,6	46±37,4	16,5±4,7	19,3±19,6	14±5,9	13,5±5,8	13,8±5	16,7±3,3
ETCO ₂	36,9±2,8	*42,5±6,8	*45,4±5,9	*45,6±4,9	*44,2±3,8	*48,3±4,8	*46,65,9	*47,7±6	*47,8±7,1	*45,1±7,1
PaO ₂	95,5±6,8	83,9±7,2	86±7,3	85,8±7,2	*77,8±6,6	81±9,9	*76,7±6,2	83,3±13,7	*76,8±16	90,4±22,4
SaO ₂	97,3±0,6	95±1,5	95,1±1,5	95,2±1,3	94,2±1,2	94,4±1,7	93,9±1,8	94,4±2,9	93,4±3,6	95,5±2,7
T°	39±0,3	*38±0,5	*37,5±0,6	*36,9±0,6	*36,4±0,7	*36±0,8	*35,6±0,9	*35,2±1,1	*34,9±1,1	*36,5±1,2

Tabella 1: * Valori statisticamente significativi ($p < 0,01$) rispetto al controllo

Discussione e Conclusioni

Sebbene non sia ancora chiaro come l'EEG si correli al livello di analgesia indotto da oppiacei, alcuni studi negli animali e nell'uomo hanno dimostrato che fentanil e sufentanil si comportano in maniera simile nei confronti delle risposte EEG, in quanto entrambi incrementano l'attività elettrica (TA) e diminuiscono la frequenza (SE) delle cellule nervose (Monk et al., 1988). Questi studi sono stati condotti impiegando gli oppiacei per via endovenosa ad alti dosaggi per indurre anestesia generale. Nel nostro studio il sufentanil è stato somministrato per via intramuscolare ad alti dosaggi (50 µg/kg) ma, in virtù della particolare formulazione del veicolo, si è verificato un lento rilascio del farmaco che ha indotto una buona od ottima sedazione senza mai dare anestesia generale. Per ciò che riguarda l'EEG è stato notato un aumento della TA, senza un rallentamento della SE. Dall'esame specifico delle frequenze si è notato che l'attività delle frequenze β, caratteristica dello stato di veglia, è solo in parte diminuita e le frequenze α, a minore frequenza, non sono risultate prevalenti. Gli effetti emodinamici nel cane sono minimi anche con l'impiego di alte dosi di sufentanil (Philbin et al., 1984) e non si verificano indesiderati rilasci di istamina

(Flacke et al., 1985). In questo studio la bradicardia, effetto tipico degli agonisti puri per stimolazione del nucleo del vago, è risultata significativa con un valore minimo ($39,8 \pm 6,6$ battiti/min) riscontrato 12 ore dopo la somministrazione di sufentanil. La tendenza ad una diminuzione della FC può essere, in parte, anche spiegata con il calo della T° e la progressiva sedazione sufentanil-indotta che ha indotto uno evidente stato di miorilassamento per tutte le 12 ore del trial e ancora presente a 24 ore quando il valore di FC è stato di $48,3 \pm 2,3$ battiti/min. Il ritorno ad un valore prossimo a quello del controllo (tempo 0) si è verificato solo a 72 ore quando la FC è stata di $103,3 \pm 32,8$ battiti/min. Ciò potrebbe far presupporre che gli effetti del sufentanil vadano oltre la preventivata durata di 12 ore. La pressione arteriosa media (PAM) e quella diastolica (PAD), nonostante palesino una diminuzione significativa nel corso del trial rispetto al controllo, non hanno evidenziato valori clinicamente importanti (valori minimi: PAM $89,1 \pm 13,0$ mmHg a 9 ore; PAD $53,7 \pm 11,7$ mmHg a 10 ore). È necessario ricordare che questi cani non sono stati sottoposti ad alcuna stimolazione algica e pertanto l'azione simpaticomimetica è stata minima o nulla. Così come per gli altri agonisti puri, la depressione respiratoria è dose-dipendente e, nell'uomo, risulta essere inferiore a quella indotta dal fentanil (Sandford et al., 1986). Inoltre, la depressione respiratoria indotta da sufentanil ha una durata uguale o inferiore rispetto all'effetto analgesico (Monk et al., 1988). Elevate dosi ($19 \mu\text{g}/\text{kg}$, EV) nell'uomo sono responsabili di significative modificazioni emogasanalitiche e di fenomeni di apnea. In questo studio, la PaO_2 e la ETCO_2 hanno evidenziato significative variazioni rispetto ai valori basali, ma senza raggiungere valori preoccupanti da un punto di vista clinico. La depressione del sistema respiratorio è da imputare all'effetto dose dipendente dell'oppiaceo e, pertanto, è presumibile che una riduzione della sua dose influirebbe meno negativamente sulla capacità respiratoria nel cane. Il grado di sedazione raggiunto nei soggetti in esame è da considerarsi buono o ottimo con un decubito laterale o sternale che è perdurato per oltre 12 ore; i cani, comunque, hanno dimostrato notevole sensibilità a forti e improvvisi rumori. In considerazione dello stato di miorilassamento e sedazione protrattisi per oltre 12 ore la T° è andata progressivamente calando e ciò può aver influito sul metabolismo e sulla attività cardiaca. In accordo con il protocollo di studio, non è stato attuato alcun tentativo per evitare lo stato di ipotermia (coperte, materassini riscaldati, etc.). La dose di farmaco impiegata in questo trial ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$) ha determinato una durata degli effetti sedativi, cardiocircolatori e respiratori maggiore delle attese (ben oltre le 12 ore). L'impiego di una dose minore consentirebbe di ridurre la durata degli effetti sedativi e cardiorespiratori e, presumibilmente, anche la loro entità. Nonostante ciò, i valori cardiocircolatori e respiratori, pur discostandosi in alcuni casi in modo significativo dai rispettivi controlli, sono rimasti entro un range clinicamente accettabile. Pertanto, dall'esame dei dati scaturiti da questa prima parte dello studio, riteniamo che la formulazione in oggetto possa essere suscettibile di ulteriori studi e approfondimenti.

Bibliografia

1. Bufalari A., Arcelli R., Bellezza E., Di Meo A.: Totally implantable vascular access ports in dogs. Proceedings of XX International Congress ESVS 259-262, 2001
2. Hermans B., Gommeren W., De Potter W.P., Leysen J.E. : Interaction of peptides and morphine-like narcotic analgesic with specifically labelled mu- and delta-oppiate receptor binding sites. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 263: 317-319, 1983
3. De Castro J., Van de Water A., Wouters L., Xhonneux R., Reneman R.: Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side-effects of eight narcotics in dogs. Acta Anaesthesiologica Belgica 30: 5-99, 1979
4. Monk J.P., Beresford R., Ward A.: Sufentanil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 36: 286-313, 1988
5. Philbin D.M., Foex P., Drummond G., Ryder W.A., Jones L.A.: Regional ventricular function with sufentanil anesthesia: the effect of nitrous oxide. Anesthesia and Analgesia 63: 260, 1984

6. Flacke J.W., Bloor B.C., Kripke B.J., Flacke W.E., Warneck C.M.: Comparison of morphine, meperidina, fentanil and sufentanil in balanced anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 64: 897-910, 1985
7. Sandford T.J., Smith N.T., Dec-Silver H., Harrison W.K.: A comparison of morphine, fentanil and sufentanil anaesthesia for cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 65: 259-266, 1986