

STUDI PRELIMINARI SU UNA NUOVA FORMULAZIONE DI SUFENTANIL A LUNGA AZIONE (LA) NEL CANE: VALUTAZIONI ANALGESICHE (Parte II)

Bufalari A., Nannarone S., Adami C., Di Meo A., Short C.E.*

Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria, Sezione di Chirurgica e Radiodiagnostica;

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

Parole chiave: cane, sufentanil, analgesia, ipotermia.

Key words: dog, sufentanil, analgesia, hypothermia.

Summary. The aim of this study was to evaluate the analgesic responses after the administration of a long-acting (LA) sufentanil formulation given by intramuscular route in the dog. The study design has been already described in previous study (Bufalari et al., 2004) and included the administration of sufentanil (50 µg/kg, IM) to evaluate the analgesic, cardiopulmonary, EEG, body temperature and hormonal responses of dogs under nociceptive stimulus (thermal and mechanical stimulation). The EEG, gas analysis and cardiovascular parameters were evaluated at following times: T0 (before sufentanil, no stimulus), T0S (before sufentanil, under stimulus), T05BS (30 minutes after sufentanil, before stimulus), T05S (30 minutes after sufentanil, under stimulus), T05PS (30 minutes after sufentanil, 30 seconds post stimulus [PS]) T1BS, T1S and T1PS (1 hour before, under and post stimulus) and 1-hour intervals before, under and post stimulus for a period of 12 hours. Except for the EEG, all parameters were collected also at T24 (24 hours after sufentanil). EEG responses showed an increase of total amplitude (TA) while the frequencies did not change. All dogs were responsive to all kind of noises but a good degree of sedation for 12 hours after sufentanil was noted. Mean values of pain score recorded at T0S resulted statistically higher compared to those noted following sufentanil administration. Good sedation/analgesia and moderate respiratory depression (statistically significant increase on PaCO₂) combined to a good trend of cardiovascular parameters make this formulation suitable for clinical applications. Side effects as hypothermia, noise-sensitivity and ataxia have to be take in account for 12-24 hours after injection of sufentanil LA.

Introduzione. La somministrazione di farmaci analgesici sin dalla fase preoperatoria è una procedura essenziale per attuare un corretto protocollo anestesilogico, in quanto consente di ridurre in modo significativo la dose di analgesici e di anestetici non solo nel periodo intraoperatorio, ma anche nel postoperatorio (Pascoe, 1992). La nuova formulazione di sufentanil a lunga azione (LA) è stata sviluppata allo scopo di fornire una copertura analgesica continua e duratura. La finalità di questo studio è stata di determinare le qualità analgesiche e gli eventuali effetti secondari della formulazione in oggetto.

Materiali e metodi. Per la parte comune relativa ai materiali e metodi si rimanda alla consultazione del precedente studio (Bufalari et al., 2004). In questa seconda parte della ricerca, i 6 cani, precedentemente impiegati senza essere sottoposti a stimolazione, sono stati trattati con sufentanil LA (50 µg/kg, IM) e sottoposti, quindi, alla valutazione della loro risposta alla stimolazione algica di tipo meccanico (gruppo SM) e, dopo 15 giorni, al fine di favorire un sicuro recupero dalla precedente fase anestetica, alla stimolazione di tipo termico (gruppo ST). Lo stimolo meccanico è stato effettuato mediante compressione dei 2/3 terminali della coda (cambiando ogni volta sede) usando un enterostato tipo Doyen chiuso alla prima tacca di serraggio per circa 2 secondi. Lo stimolo termico è stato praticato immergendo un piede (alternativamente degli arti anteriori o posteriori) in una bacinella di acqua e ghiaccio

per circa 5 secondi. La raccolta dei dati è stata effettuata con 3 misurazioni: immediatamente prima dello stimolo (C), durante la stimolazione (S) e 30 secondi post-stimolo (P). Gli intervalli di tempo considerati sono stati: T0 (controllo, prima del sufentanil), T05 (30 minuti dopo il sufentanil) T1 fino a T12 (ad intervalli di 1 ora) e T24. Ad ogni misurazione sono stati rilevati i seguenti parametri: grado di analgesia, temperatura corporea (T°), ECG, EEG, frequenza cardiaca (FC), pressioni arteriose dirette (PAS, PAM, PAD), frequenza respiratoria (FR), ET_{CO2}, saturazione di emoglobina (SpO₂); i prelievi di sangue per l'emogasanalisi (PaO₂, PaCO₂, pH, SaO₂, HCO₃⁻, BE-B) e per la valutazione di cortisolo, ACTH e concentrazione ematica di sufentanil sono stati effettuati, per ogni intervallo di tempo, durante la stimolazione (S). La descrizione dei parametri adottati per la valutazione soggettiva del grado di analgesia è riportata in Tabella 1.

Tabella 1: Descrizione dei parametri impiegati per la valutazione soggettiva del grado di analgesia

GRADO DI ANALGESIA	
Punteggio	Descrizione
4	Risposta esagerata alla stimolazione, fasi di eccitazione, intense vocalizzazioni
3	Assenza di analgesia, marcata risposta motoria coda o piede, sollevamento della testa, vocalizzazioni
2	Discreta analgesia, moderata risposta motoria coda o piede, sollevamento testa, apertura palpebre o rotazione occhi
1	Buona analgesia, scarsa risposta motoria volontaria coda o piede, apertura palpebre o rotazione occhi
0	Ottima analgesia, nessuna risposta motoria coda o piede, sedazione, decubito sternale

Durante lo studio, i cani sono stati posti su un apposito letto a rete e, al fine di ridurre ulteriormente eventuali problemi di decubito, è stata più volte cambiata la loro posizione. A seconda del parametro valutato, lo studio delle differenze è stato effettuato tramite analisi della varianza (ANOVA) a 1 o 2 vie senza replicazione. In quest'ultimo caso, in presenza di significatività, è stato impiegato il Dunnett test per valutare la significatività tra i valori del controllo e quelli dei tempi successivi ($p \leq 0,01$). I risultati sono espressi come valori medi \pm DS.

Risultati. I risultati del grado di analgesia e dei principali parametri cardiorespiratori ed emogasanalitici sono riportati in Tabella 2 (SM) e 3 (ST). I parametri dell'EEG hanno evidenziato un aumento dei valori di attività elettrica totale [Total amplitude (TA)] in particolare nelle 4 ore successive alla somministrazione del sufentanil, mentre la frequenza [Spectral Edge (SE)] è rimasta invariata.

Tabella 2: Gruppo SM; GA: Grado di Analgesia. * Valori significativi ($p \leq 0,01$) rispetto al controllo

	Controllo	30 min (05)	1 ora	2 ore	4 ore	6 ore	8 ore	10 ore	12 ore	24 ore
GA	3,5 \pm 0,6	*1 \pm 1	*0,7 \pm 0,8	*0,5 \pm 0,8	*0,2 \pm 0,4	*0,3 \pm 0,5	*0 \pm 0	*0,2 \pm 0,4	*0 \pm 0	*1,2 \pm 1,2
FC	104,7 \pm 25,7	*78,3 \pm 19	*59,7 \pm 9,6	*66 \pm 7,1	*66,8 \pm 18,5	*51,3 \pm 4,9	*48,2 \pm 5,5	*56 \pm 11	*44,8 \pm 7,1	*62 \pm 13,9
PAS	181,3 \pm 41,3	180,3 \pm 39,5	178,2 \pm 25,6	167,5 \pm 20,4	169,2 \pm 27,3	167,5 \pm 19,4	165,0 \pm 24,0	162,0 \pm 18,8	164,7 \pm 19,3	182,7 \pm 39,1
PAD	99 \pm 18,2	88,7 \pm 22,7	85,8 \pm 13,3	*70,7 \pm 13,0	79,3 \pm 17,2	*71,5 \pm 16,1	*68,0 \pm 11,1	*64,2 \pm 7,3	*61,8 \pm 14,1	87,2 \pm 21,6
PAM	138,3 \pm 26,3	129,5 \pm 30,5	127,3 \pm 16,8	116,2 \pm 14,9	117,5 \pm 22,3	*111,0 \pm 19,6	*107,7 \pm 19,2	*101,3 \pm 13,3	*100,0 \pm 17,3	128,2 \pm 30,9
FR	34,8 \pm 24,8	*111,0 \pm 65,6	*90,5 \pm 46,4	38,0 \pm 43,5	31,3 \pm 20,1	15,0 \pm 10,5	12,2 \pm 4,0	15,0 \pm 7,5	14,0 \pm 6,4	27,3 \pm 12,9
PaCO ₂	34,3 \pm 3,4	*42,0 \pm 9,1	*43,1 \pm 7,1	*43,0 \pm 9,0	*43,8 \pm 8,7	*44,8 \pm 5,8	*45,8 \pm 10,5	*45,3 \pm 8,5	*48,2 \pm 8,6	*44,0 \pm 8,8
PaO ₂	96,0 \pm 6,7	92,7 \pm 8,4	90,9 \pm 3,5	85,3 \pm 11,0	89,1 \pm 11,2	*81,7 \pm 12,7	*74,6 \pm 12,2	*78,3 \pm 8,7	*78,7 \pm 9,8	*83,7 \pm 8,7
SaO ₂	97,5 \pm 0,5	96,3 \pm 1,6	96,0 \pm 0,9	95,1 \pm 2,4	95,9 \pm 1,7	*94,2 \pm 3,6	*92,8 \pm 3,8	*94,1 \pm 2,8	*93,2 \pm 5,0	95,0 \pm 2,3
T°	39,1 \pm 0,3	38,5 \pm 0,4	*37,8 \pm 0,7	*36,5 \pm 0,7	*35,6 \pm 0,7	*35,6 \pm 0,9	*35,3 \pm 1,1	*35,3 \pm 1,2	*35,3 \pm 1,2	*36,6 \pm 0,8

Tabella 3: Gruppo ST; GA: Grado di Analgesia. * Valori significativi ($p \leq 0,01$) rispetto al controllo

	Controllo	30 min (05)	1 ora	2 ore	4 ore	6 ore	8 ore	10 ore	12 ore	24 ore
GA	3,3 \pm 0,8	*0,3 \pm 0,8	*0 \pm 0	*0 \pm 0	*0 \pm 0	*0 \pm 0	*0,5 \pm 0,6	*0,2 \pm 0,4	*0,3 \pm 0,8	*1,3 \pm 1
FC	89 \pm 15,7	*68,7 \pm 22,0	*66,8 \pm 21,9	*72,2 \pm 19,1	*58,8 \pm 9,7	*48,3 \pm 8,7	*50,7 \pm 8,1	*48,7 \pm 10,6	*45,8 \pm 3,2	*54,7 \pm 12,8
PAS	167,8 \pm 20,9	167,7 \pm 27,4	172,2 \pm 33,4	165 \pm 37,6	164 \pm 30,3	154,3 \pm 12,9	152 \pm 24,5	154,3 \pm 23,6	162,3 \pm 12,8	170,3 \pm 16,6
PAD	92,3 \pm 14,7	78,7 \pm 12,6	79,2 \pm 14,6	77,3 \pm 19,9	*67,7 \pm 17,7	*64,7 \pm 14,9	*64,5 \pm 16,1	*65 \pm 22,4	*62,8 \pm 13,2	86,8 \pm 32,9
PAM	128,3 \pm 19,5	117,7 \pm 22	119,7 \pm 22,7	115,8 \pm 29,8	108,3 \pm 24,8	102,8 \pm 16,8	102,3 \pm 21,5	100,8 \pm 26,5	103,7 \pm 14,7	116,7 \pm 23
FR	23,2 \pm 10,2	*119,2 \pm 89,1	54 \pm 41,2	34,2 \pm 26,2	15,7 \pm 7,1	10,7 \pm 5,2	14,8 \pm 6,4	12,7 \pm 5,4	15,5 \pm 6,1	46 \pm 47,2
ET _{CO2}	36,6 \pm 2,3	*45,4 \pm 5,5	*46,1 \pm 6	*47 \pm 4,4	*46,6 \pm 6,8	*46,3 \pm 4,1	*46,4 \pm 6,9	*48,9 \pm 5,8	*45,7 \pm 5,3	*45 \pm 5,2
PaO ₂	103,9 \pm 11,6	*85,7 \pm 11,9	*84,8 \pm 8,2	*86,8 \pm 12	*79,3 \pm 10,3	*81 \pm 6,7	*82,7 \pm 10,6	*84,1 \pm 15,2	*81,7 \pm 9,1	*82,5 \pm 13,8
SaO ₂	97,9 \pm 0,6	*94,8 \pm 2,5	*94,9 \pm 2	*94,9 \pm 2,5	*93,6 \pm 3,1	*94,5 \pm 1,5	*94,4 \pm 3,3	*93,8 \pm 2,9	*94,7 \pm 1,6	*94,4 \pm 2,6
T°	39 \pm 0,3	38,4 \pm 0,4	*37,8 \pm 0,5	*37 \pm 0,7	*36,2 \pm 1,3	*35,5 \pm 1,2	*35 \pm 1,2	*34,9 \pm 1,3	*34,9 \pm 1,2	*36,2 \pm 0,7

Discussione e Conclusioni. I risultati relativi all'EEG e agli effetti cardiopolmonari (Tabella 2 e 3) sono sovrapponibili a quelli descritti precedentemente (Bufalari et al., 2004). Gli effetti sedativi sono risultati evidenti (decubito laterale e/o sternale) e prolungati, dato che un certo grado di atassia e assopimento è stato osservato anche a T24. La risposta alla stimolazione algica riscontrata ad ogni intervallo di tempo dopo la somministrazione di sufentanil è risultata sempre significativamente più bassa rispetto a T0S (stimolazione algica prima del sufentanil). In molti cani l'analgesia è perdurata ben oltre T12, fino a raggiungere T24. In virtù della particolare formulazione del veicolo, si verifica un lento rilascio dell'oppiaceo che determina un picco di concentrazione ematica, a 6 ore dalla somministrazione IM, pari a $1,53 \pm 0,45$ ng/ml, mentre l'emivita del farmaco è di $15,8 \pm 5,1$ ore (Veerbeck J, 1998). L'efficacia analgesica del sufentanil nel cane è stata dimostrata da De Castro et al. (1979) che ha evidenziato valori di 625:1 rispetto alla morfina e di 5:1 rispetto al fentanyl, con un margine di sicurezza 24 volte superiore alla morfina e 5 volte nei confronti del fentanyl. L'ipotermia evidenziata in questo studio (Tabella 2 e 3), statisticamente significativa, è da considerare clinicamente rilevante, così come, nonostante quella ambientale fosse costantemente mantenuta a 24°C, il ritorno nella norma della temperatura corporea si è avuto non prima di 36-48 ore. Quest'ultima è controllata da un complesso sistema ad alta integrazione che bilancia con precisione la perdita di calore e la sua produzione. Il calore è un sottoprodotto del metabolismo e deriva da: lavoro muscolare, tremori e termogenesi chimica; mentre la perdita di calore è una conseguenza della dispersione mediante evaporazione, convezione, conduzione e irradiazione (Polis et al., 2004). In questo studio l'ipotermia è da considerarsi conseguenza della ridotta attività muscolare e dell'effetto della diminuita attività metabolica, come dimostrato anche nell'uomo in seguito al trattamento con oppiacei (Okada et al., 1998). Altri effetti secondari evidenziati quali scialorrea, sensibilità ai rumori o defecazione post-sufentanil (2 cani per rilasciamento dello sfintere anale) sono stati riportati anche da altri autori (Bufalari et al., 2005 e Polis et al., 2004). Così come sono stati osservati sporadici fenomeni eccitatori in 3 cani (1 ST, 2 SM) facilmente controllati con la somministrazione di acepromazina (10-30 µg/kg, EV). Nessun caso di emesi è stato riscontrato durante la procedura anestetica. In base ai risultati ottenuti, è possibile affermare che il sufentanil LA fornisce marcata e prolungata (oltre 12 ore) analgesia, evidenti effetti sedativi e ipotermia clinicamente significativa. Pertanto, con le necessarie precauzioni per limitare il grado di ipotermia, il farmaco potrebbe essere utilmente impiegato in campo clinico come analgesico a lunga durata. Ulteriori studi sono necessari per valutare la compatibilità della formulazione in associazione ad altri anestetici.

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. Bufalari A., Nannarone S., Arcelli R., Moriconi F., Short C.E.: Studi preliminari su una nuova formulazione analgesica nel cane: valutazioni cardiorespiratorie ed EEG (Parte I) Atti XI Congresso SICV, 45-48, 2004
3. Bufalari A., Nannarone S., Adami C., Di Meo A.: Fentanyl or sufentanil continuous infusion during isoflurane anaesthesia in dogs: clinical experiences. Proceedings AVA, 20-23 April, 82, 2005
4. 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
5. Okada Y., Powis M., McEwan A., Piero M.: Fentanyl analgesia increases the incidence of postoperative hypotermia in neonates. Pediatr Surg Int 13, 508-511, 1998

6. Pascoe P.: Control of postoperative pain in animals receiving inhalant anesthetics. In Short C.E. & Van Posnak A. (eds): *Animal Pain*, Churchill Livingstone, New York, pp 348-352, 1992
7. Polis I., Moens Y., Gasthuys F., Hoeben D., Tshamala M.: Anti-nociceptive and sedative effects of sufentanil long acting during and after sevoflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Med* 51, 242-248, 2004
8. Veerbeek J.: Pharmacokinetic study with sufentanil LA. Janssen report, 1998