

Farmacologia dei nuovi oppioidi

Dr.ssa G. Lazzaro

U.O. II Anestesia e Rianimazione ARNAS Civico Palermo

[full text .pdf download](#)

L'oppioide è il farmaco essenziale dell'Anestesia Bilanciata per il mantenimento intraoperatorio dell'**analgesia**.

L'oppioide di riferimento per la valutazione dell'impiego clinico delle nuove molecole è il fentanyl che è a tutt'oggi diffusamente utilizzato nella pratica anestesologica quotidiana (1).

Nella valutazione clinica di queste molecole, l'elemento iniziale è dato dall'**età** del paziente.

Quale impatto può avere l'età del ricevente sulla cinetica dell'oppioide somministrato?

Nelle età estreme le differenze sono sensibilissime.

Nel **neonato** la velocità di eliminazione degli oppioidi è molto lenta rispetto al giovane adulto e soltanto dopo l'anno di età essa può esservi assimilata.(2)

Il motivo sta nella metabolizzazione epatica degli oppioidi che presuppone un sistema enzimatico maturo specie sul versante del citocromo P450 (CYP450). (3)

L'unica eccezione è rappresentata dal remifentanil che viene metabolizzato dalle esterasi aspecifiche plasmatiche e tessutali che oltre che ubiquitarie sono già presenti in quantità sufficiente alla nascita anche nei prematuri.

Nell'età avanzata e specialmente nel **grande anziano** esistono evidenze che consigliano un'opportuna riduzione della posologia degli oppioidi: la richiesta del dosaggio di fentanyl si riduce con l'aumentare dell'età, tanto che per ottenere le stesse risposte elettroencefalografiche (EEG) dai 20 ai 90 anni, è necessario ridurre le dosi di oppioide del 50%.(4)

A questa regola non si sottrae neppure il remifentanil che col progredire dell'età, va ridotto sia come "dose carico" che come "regime infusione".(5)

Il **peso corporeo** è un'altra variabile di cui ci si ricorda allorchè ci si trova davanti a pazienti obesi, quelli che creano le maggiori indecisioni.(6)

Non è facile selezionare la migliore dose/carico o il miglior regime infusione nei pazienti con Body Mass Index (BMI) > di 30 – 35.

Calcolare sul peso attuale espone al sovradosaggio.

Calcolare sul peso ideale espone al sottodosaggio.

Più realisticamente si dovrebbe aggiungere al calcolo effettuato sul peso ideale, un 25%.

Concretamente conviene calcolare la dose basale sul peso ideale e titolarla all'effetto desiderato.

Il remifentanil non si sottrae a questa regola; tuttavia anche nel paziente obeso mantiene il grande vantaggio dell'**emivita insensibile al contesto**.

La **funzionalità renale** influenza la cinetica degli oppioidi antecedenti al fentanyl (es. accumulo dei metaboliti della morfina).(7)

Il remifentanil non risente affatto della funzionalità renale e, in caso di insufficienza severa, l'accumulo del suo metabolita è comunque privo di significato clinico.(8)

La **funzionalità epatica** incide pesantemente nei casi in cui è compromessa, sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica degli oppioidi poiché, ad eccezione del remifentanil, è la sede dominante della loro via metabolica.

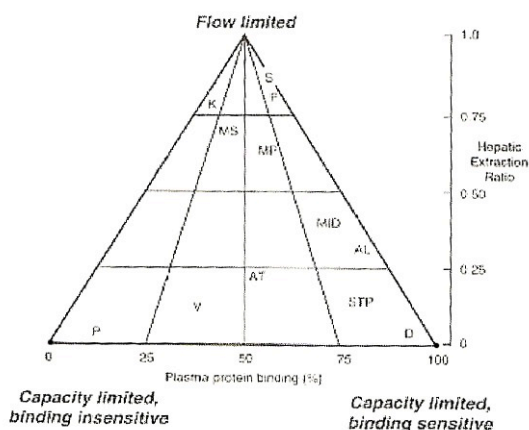
Svolgono un ruolo importante sia le variazioni del **flusso ematico** epatico sia le variazioni dell'**assetto enzimatico** e dell'assetto **proteico**, nonché le variazioni "quantitative" del compartimento plasmatico dovute agli **edemi**.

La **Piramide di Rushkie** illustra bene l'influenza del flusso ematico e del metabolismo epatico sugli oppioidi.

Al vertice della piramide troviamo Fentanyl (F) e Sufentanyl (S) poiché risentono fortemente delle variazioni del flusso ematico epatico vista l'alta quota di "estrazione epatica". L'Alfentanyl (AL) stà in una porzione più bassa della piramide poiché più che delle variazioni di flusso, vista la bassa quota di "estrazione epatica", risente delle variazioni dell'attività enzimatica.

Tutti e tre gli oppioidi citati stanno comunque in una porzione della piramide che prevede un elevato legame con le proteine plasmatiche.

Nella piramide non compare il remifentanil poiché il suo metabolismo è totalmente indipendente dalla funzionalità epatica così come suffragato dal mantenimento di una regolare cinetica di eliminazione durante la fase anepatica del trapianto di fegato.(9)



Il **tipo di chirurgia** può influenzare la farmacologia degli oppioidi.

La **chirurgia addominale** può ridurre il flusso ematico a livello del fegato.

La **cardiochirurgia**, allorchè si utilizzi il by – pass aortopolmonare, condiziona molto la farmacologia degli anestetici poiché comporta diverse variazioni a carico dei flussi distrettuali, dell'equilibrio acido – base, del volume di distribuzione per causa del priming, del protidogramma, della temperatura corporea.(10)

Fentanyl, sufentanyl e alfentanyl sembrano seguire lo stesso destino in corso di emodiluizione ipotermica con riduzione progressiva della concentrazione durante la fase considerata e aumento nella fase di recupero della temperatura con incremento del tempo di eliminazione e dei volumi di distribuzione, correlabile a un decremento fino al 50% dell' alfa-1- glicoproteina acida.

Il remifentanil sembra immune da tali problematiche.

Le **complicanze** chirurgiche intraoperatorie influenzano la farmacologia degli oppioidi.

In corso di **shock emorragico intraoperatorio** gli oppioidi con cinetica contesto – sensibile come il fentanyl hanno, in virtù della riduzione del comparto centrale e del secondo comparto (V1 e V2), una concentrazione proporzionalmente aumentata e un tempo di eliminazione prolungato.

Il remifentanil è stato indagato anche in tal senso e i risultati degli studi condotti suggeriscono la riduzione del regime infusivo del farmaco in corso di shock emorragico.(11)

Profilo farmacocinetico del remifentanil

Il remifentanil ha una cinetica **lineare e dose – indipendente** (1)

La sua distribuzione può essere descritta da un modello farmacocinetico a 2 o 3 compartimenti (2,3) sebbene la distribuzione nel 3° compartimento sia limitata, risultando < 5% del totale (1).

L' **emivita "sensibile" al contesto**, c.d. **CSHT**, è un momento imprescindibile per verificare l'idoneità di un farmaco alla somministrazione per infusione endovenosa continua.

E' uno standard per il confronto dei profili farmacocinetici, ottenibile con simulazioni al computer e rappresentato graficamente.

Schematicamente è espressione del tempo richiesto per ridurre del 50% la concentrazione plasmatica che produce l'effetto clinico.

Nel caso del **remifentanil** dopo un'infusione della durata di 240 minuti, questo tempo è risultato pari a **3,7 minuti** (per sufentanyl, alfentanyl e fentanyl tale tempo è risultato rispettivamente di 33,9, 58,5 e 262 minuti) e, a differenza di altri agonisti per i recettori μ per gli oppiacei, è risultato **indipendente dalla durata dell'infusione** (1,2,3,4) .

Una così breve emivita nell'ordine di appena 4 minuti, consente di attribuire al remifentanil una cinetica **insensibile** al contesto.

La difficoltà nella **titolazione** della somministrazione intraoperatoria corretta degli oppioidi è rappresentata non soltanto dal fatto che la stimolazione chirurgica è estremamente variabile in quanto ad entità nel corso dell'intervento, obbligando a variare la posologia dell'oppioide specie se in infusione continua, ma anche dai casi "non abitudinari" quali le età estreme, l'obesità, le chirurgie speciali, gli stati di shock emorragico.

Le conoscenze farmacocinetiche e farmacodinamiche di base sono dunque fondamentali per fronteggiare le predette condizioni.

Il peculiare profilo farmacocinetico del remifentanil caratterizzato dalla brevissima emivita contesto - sensibile unitamente all'elevata **potenza** analgesica che è di poco inferiore a quella del fentanil ma marcatamente superiore a quella dell'alfentanil (5), consentono di adeguare il livello di controllo analgesico in tempi molto rapidi nel corso delle vari fasi dell'intervento chirurgico a differente entità di stimolazione algica, permettendo la "**modulazione**" dell'analgesia.

Il rapido **onset** (5) e l'altrettanto rapido **offset** ottenuto grazie alle esterasi aspecifiche plasmatiche e tissutali senza necessità di metabolizzazione epatica (6), garantiscono rapidi tempi di recupero, senza "code" da accumulo ed effetti collaterali correlati come la depressione respiratoria postoperatoria e il rallentamento della peristalsi intestinale, tipici degli oppioidi a più lunga emivita contesto - sensibile.

I tempi di recupero del remifentanil in associazione con propofol in corso di TIVA sono dell'ordine di **7 minuti** per la ripresa della respirazione spontanea e **9 minuti** per la risposta ai comandi e la possibilità di estubazione (7). Ciò rende ragione della diffusione su larga scala dell'associazione propofol / remifentanil nell'anestesia in day – surgery.

Bibliografia

- 1) Mastronardi P. Scanni E. Cafiero T. Maresca A. Farmacologia dei moderni farmaci oppioidi Minerva Anestesiologica vol. 71, suppl. 1 al N.10: 153 – 155.
- 2) Olkkola KT "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. Clin: Pharmacokinet. 1995,28:385-404
- 3) Mannering GJ. "Drug metabolism in the newborn." Fed Proc. 1985;44:2302-8.
- 4) Scott JC "Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. J Pharmacol. Exp Ther 1987; 240:159-66

- 5) Minto CF "Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development". *Anesthesiology* 1997;86:10-23.
- 6) Egan TD "Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients." *Anesthesiology* 1998;89:562-73
- 7) Davies G. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin.Pharmakinet* 1996;31:410-22
- 8) Hoke JF "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997,87:533-41
- 9) Navapurkar VU "Metabolism of remifentanyl during liver transplantation" *Br.J Anaesth.* 1998;81:881-
- 10) Gedney JA "Pharmacokinetics of analgesics, sedatives and anaesthetic agents during cardiopulmonary by-pass. *Br.J Anaesth.*1995;75:344-51
- 11) Johnson KB "Influence of hemorrhagic shock on remifentanyl: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 2001;94:322-32.

Bibliografia Remifentanyl

- 1) Egan TD *et al.* The pharmacokinetics of the new short – acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 Nov;79(5):881-92
- 2) Glass PSA, Hardmann D, Kamiyama Y *et al*, Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra – short – acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth. Analg.* 1993 Nov; 77: 1031-40
- 3) Egan TD., Minto CF., Hermann DJ *et al.* Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics
- 4) Westmoreland CI., Hoke JF., Sebel PS, *et al.* Pharmacokinetics of remifentanyl (GI087074B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 1993 Nov;79(5):891- 903.
- 5) Egan TD Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin. Pharmacokinet.* 29 (2): 80 – 94; 1995.
- 6) Patel S.S., Spencer C.M. Remifentanyl *Drugs* 52 (3): 417 – 27; 1996.
- 7) Alper I., Erhan E., Ugur G. *et al.* Remifentanyl versus alfentanil in total intravenous anesthesia for day – case surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 20 (1): 61 – 4; 2003.