

I nuovi oppioidi nell' Anestesia Bilanciata: confronto e rapporti con gli anestetici inalatori di ultima generazione

Dr.ssa G.Lazzaro U.O. II Anestesia e Rianimazione ARNAS Civico Palermo

L'anestetico inalatorio **alogenato** è il farmaco essenziale dell'Anestesia Bilanciata per il mantenimento intraoperatorio dell' **abolizione della coscienza** e dell' **amnesia**.

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

L'**analgesia**, la più importante proprietà farmacologica degli oppioidi, può essere di tipo *sovraspinale* (mediata dai recettori μ), *spinale* (mediata dai recettori κ) e *modulata perifericamente* (mediata dalle molecole dell'acido arachidonico e dalle **prostaglandine**).

Tipicamente l'analgesia da oppioidi è di tipo **sovraspinale**; gli effetti collaterali quali la depressione respiratoria e l'ileo intestinale sono anch'essi correlati all'attività del recettore μ .

L' **affinità** di un oppioide per il **recettore μ** , ne condiziona la "**potenza**" analgesica.

Un'elevata densità di recettori tipo μ -1 è stata rilevata in **aree encefaliche** molto importanti per la **modulazione centrale** del dolore quali: l'ipotalamo, il corpo striato, la sostanza grigia periacqueduttale. (1)

L'analgesia da oppioidi di tipo squisitamente **spinale** è mediata dai recettori κ ma, in considerazione di un'elevata presenza lungo il midollo spinale di recettori di tipo μ -1, si suppone che anche l'attivazione di questi ultimi giochi un ruolo importante nel determinismo dell'analgesia spinale. (2)

L'oppioide di riferimento per la valutazione delle nuove molecole nella pratica anestesologica, resta tutt'ora il Fentanyl (3) molecola a tutt'oggi di larghissimo impiego nella pratica anestesologica.

Se consideriamo l'affinità per il recettore μ -1 la caratteristica fondamentale per stabilire la potenza analgesica di una molecola, tra sufentanil, fentanyl, alfentanil e remifentanil, il più potente risulta il sufentanil.

Quando si determina la concentrazione plasmatica di ciascun oppioide necessaria a **ridurre del 50% la MAC dell' isoflurano**, la potenza relativa di sufentanil – fentanyl – remifentanil – alfentanil, è pari a 1:10:10:80. (4)

Nella miriade di parametri e modelli farmacocinetici che inondano gli anestesisti, con cui è francamente difficile avere dimestichezza malgrado le ovvie ricadute nella pratica anestesologica comune, sono stati conati nuovi concetti, quali: "*sito effettore*", "*tempo di equilibrio plasma/sito effettore*", "*emivita contesto – sensibile (CSHT)*", "*tempo di decremento alla sospensione della somministrazione del farmaco*" che tuttavia, devono essere "interiorizzati" dall'anestesista, poichè quando dovrà scegliere il farmaco più adatto da utilizzare in base alla tipologia del paziente e dell'intervento chirurgico, sono proprio le caratteristiche farmacocinetiche che condizioneranno la scelta di un farmaco anziché di un altro..

La difficoltà dell'applicazione clinica di questi concetti dipende dall'impossibilità attuale di una misurazione "istantanea" della concentrazione plasmatici degli oppioidi, fatto che limita la diffusione delle tecniche di TCI nella TIVA.

Ciò non accade con gli anestetici alogenati poiché nelle moderne workstation di cui sono dotati i ventilatori modernamente in uso nelle sale operatorie, è possibile la misurazione "respiro per respiro" della frazione inspirata e soprattutto della MAC e della frazione espirata dell'alogeno, stima certa di quanto dell'alogenato da noi erogato al paziente, è effettivamente passato nel suo tessuto cerebrale: controllare l'anestesia generale inalatoria vuol dire infatti, controllare la concentrazione dell'alogenato nel tessuto cerebrale.

In ragione di ciò sono state sviluppate con l'ausilio di modelli matematici vere e proprie "tabelle" grazie alle quali noi sappiamo che a *quella* data quantità di oppioide in infusione continua, espressa in *ml/h* sulla siringa elettrica e calcolata in base al peso del paziente, corrisponde *quella* data concentrazione plasmatica in $\mu\text{g/ml}$, che garantisce un adeguato livello di analgesia per *quel* paziente.

La **validità** delle tecniche di TCI va dunque vista alla luce di tre fattori fondamentali:

- la somministrazione endovenosa di un oppioide potente mediante TCI è risultata più sicura rispetto ad una tecnica controllata manualmente (5).
- la somministrazione endovenosa dell'oppioide a dosi basse e costanti è il presupposto per una corretta esecuzione dell'anestesia bilanciata. (6).
- la somministrazione di oppioidi (e se vogliamo, di tutti i farmaci impiegati nella conduzione dell'anestesia generale), con emivita *fortemente "contesto – sensibile" non dovrebbe* prescindere da una modalità "target – controllata" onde scongiurare i fenomeni legati all' "accumulo" del farmaco. (7).
- Lo studio dell' **associazione oppioide/anestetico alogenato** e del corretto rapporto tra i due farmaci, riguardo ai rispettivi dosaggi da utilizzare in corso di anestesia generale bilanciata è di recente attuazione e di ancor più recente acquisizione. Infatti tali studi sono strettamente correlati alle acquisizioni scientifiche inerenti i **diversi tipi di MAC** proposti per la valutazione della potenza anestetica degli alogenati e in che modo essi sono influenzati dalla contemporanea somministrazione di oppioidi.

Appena un decennio addietro l'anestesista conosceva un solo tipo di MAC: la **MAC 50**, intesa come la "*Minima Concentrazione Alveolare di anestetico necessaria ad abolire la risposta motoria nel 50% dei soggetti all'incisione chirurgica*". Attualmente sono disponibile diversi tipi di MAC per stabilire la potenza anestetica di un alogenato, da solo o in associazione ai farmaci oppioidi: la **MAC 95**, la **MAC awake 50 e 95** , la **MAC – bar 50 e 95**, ne sono un esempio. Per saggiare la potenza di un anestetico alogenato in associazione con oppioidi per esempio, è risultata fra tutte più idonea, in quanto maggiormente vicina a ciò che riguarda un livello squisitamente "chirurgico" di anestesia, la **MAC – bar 50 e/o 95**, introdotta da **Roizen** e intesa come la "**Minima concentrazione Alveolare in grado di abolire la risposta adrenergica rispettivamente nel 50% e nel 95% dei pazienti, alla stimolazione chirurgica**"

Parametri come la MAC awake sono meno utili per la valutazione di un anestetico alogenato in presenza di contemporanea somministrazione di oppioidi, poiché riguardano l'abolizione dello stato di coscienza e l'amnesia intraoperatoria, condizioni in cui l'impiego di oppioidi ha scarsa rilevanza clinica. (8) .

Gli studi fin qui condotti hanno dato risultati univoci indicando che il contemporaneo impiego dell'oppioide riduce significativamente il MAC-bar (da 57% a 84%) dell'anestetico alogenato, anche a basse concentrazioni plasmatiche (comprese fra 1 – 3 $\mu\text{g/ml}$). (9)

La riduzione del MAC-bar degli alogenati appare simile sia per il desflurane che per il sevoflurane e si verifica già a bassi dosaggi plasmatici di fentanyl o remifentanil compresi fra 1 – 3 µg/ml. Oltre i 3 µg/ml di fentanyl o remifentanil la concentrazione alveolare di desflurano o di sevoflurano non decresce ulteriormente all'aumentare della concentrazione di oppioide: 3 µg/ml è un "tetto", una "soglia": varcarla non produce riduzioni di MAC-bar. (10)

In parole semplici, usare contemporaneamente l'oppioide, a "basse" dosi, consente di ridurre notevolmente la concentrazione di alogenato nella miscela inalata, ma, cosa ancora più importante per le ovvie ricadute sulla pratica anestesologica quotidiana, è che l'incremento delle concentrazioni di oppioide, non produce ulteriori e significative riduzioni del MAC-bar, suggerendo un "effetto – tetto" o "ceiling – effect" dell'oppioide. (10)

Il valore di **MAC – awake**, a differenza degli altri indici, si modifica **poco** in presenza di contemporanea infusione di oppioide, indicando una **scarsa efficacia degli oppioidi nell'abolire quelle sensazioni afferenti, tra cui gli stimoli acustici, in grado di produrre l'awareness**, ossia il risveglio intraoperatorio del paziente. Ecco perché se in corso di anestesia generale bilanciata riduciamo oltre una certa soglia (misurabile con la frazione espirata o "end – tidal" di alogenato) la percentuale di anestetico inalatorio presente nella miscela gassosa inalata, incrementando il dosaggio dell'oppioide, rischiamo di provocare l'awareness del paziente che, in gergo, "è analgesizzato, ma sveglio". Inoltre ciò rende ragione della "non – correttezza" di utilizzare l'infusione di oppioidi, considerandola "off – label", durante analgesedazioni per interventi di breve durata in respiro spontaneo (la c.d. "Monitored Care Anestesia" o MAC), con lo scopo di deprimere anche lo stato di coscienza, poiché si potrebbe ottenere paradossalmente una condizione nella quale il paziente, reso difficilmente "contattabile", diviene ancor meno collaborante e può manifestare insufficienza respiratoria.

A tal fine, in corso di anestesia bilanciata, l' **associazione** anestetico **alogenato / oppioide** deve basarsi su una scelta di concentrazione alveolare di anestetico che non sia inferiore al valore di MAC awake 50 che, per il desflurane è **2.5%** e per il sevoflurane è **0.65%**.

Con riferimento invece alla correlazione tra concentrazione plasmatica di fentanil e concentrazione alveolare di sevoflurane, (studiata da Katoh utilizzando come parametro di riferimento la MAC – bar 50), al raggiungimento di concentrazioni plasmatiche di fentanil pari a 1.8 – 2 ng/ml, la concentrazione alveolare di alogenato corrisponderà a un valore di **1.2 – 1.4%**.

Impiegando il remifentanil, al raggiungimento di concentrazioni plasmatiche di 3 ng/ml, la concentrazione alveolare di sevoflurane corrisponderà a un valore di **0.8 – 1%**.

Nel caso in cui venga scelto di portare la concentrazione plasmatica del fentanil o del remifentanil a 4 ng/ml, l'equivalente concentrazione alveolare di alogenato che permette di ottenere il valore di MAC – bar, risulta di **0.5%**. "Bene"- diremmo noi - di fronte a una così drastica riduzione della % di alogenato nella miscela inspirata, ma – ahimè - a queste due concentrazioni, né l'oppioide né l'alogenato sono in grado di garantire una completa abolizione della coscienza ed è quindi possibile incorrere in una situazione di awareness perché in ogni caso la concentrazione alveolare di alogenato deve essere mantenuta al di sopra della MAC awake 50 e quindi > 0.65% per il sevoflurane e 2.5% per il desfurane. (9, 10)

In altre parole, un corretto equilibrio fra alogenato ed oppioide si ottiene stabilendo "a priori" una concentrazione alveolare di anestetico alogenato adeguata a non permettere il recupero intraoperatorio della coscienza (MAC-awake) e poi, sulla base di questa scelta, si potrà bilanciare l'apporto di analgesico oppioide.

I valori plasmatici di analgesico possono essere ottenuti mediante regimi di perfusione basati sui dati farmacocinetici elaborati da appositi programmi o attraverso schemi posologici come quelli indicati da Shafer *et al.* (11)

Se il paziente mostra segni di anestesia non adeguata è preferibile aumentare la concentrazione di anestetico inalatorio in quanto il suo aumento ha un minor effetto sul tempo di risveglio rispetto ad un aumento dell'oppioide e non si incorre nel rischio di awareness.(12)

Basse concentrazioni plasmatiche di analgesico sono sufficienti per controllare i riflessi causati dagli stimoli algogeni in quanto permettono la saturazione dei recettori di questi farmaci ed evitano che fenomeni di redistribuzione (specie quando si utilizza il fentanil invece del remifentanil), determinino depressione respiratoria postoperatoria (13); si riduce inoltre l'incidenza di nausea e vomito postoperatori (PONV), e l'effetto depressore che gli oppioidi a dosaggio elevato provocano sulla peristalsi intestinale, specialmente dopo chirurgia addominale maggiore.

Bibliografia

- 1) Goodmann RR, *et al.* Visualization of m1 opiate receptor in rat brain by using a computerized autoradiographic subtraction technique: Proc.Natl Acad.Sci. USA 1985;82:6667-71.
- 2) Millan MJ. M-opioid receptor and analgesia. Trends Pharmacol. Sci. 1990; 11:70-76. Mastronardi P.
- 3) "Farmacologia dei moderni farmaci oppioidi" Minerva Anestesiologica vol. 71, suppl. 1 al N.10 pp 153 – 155. Mastronardi P. "Farmacologia dei moderni farmaci oppioidi" Minerva Anestesiologica vol. 71, suppl. 1 al N.10: 153 – 155.
- 4) Glass PSA. *et al.* CP50 for sufentanil. Anesthesiology 1990; 73:A378.
- 5) De Castro V. *et al.* Target-controlled infusion for Remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decrease remifentanil requirements. Anesth. Analg. 2003; 96:33-8
- 6) Torri G. *et al* Effects of two different target – controlled concentrations (1-2 ng/ml) of remifentanil on MAC-bar of sevoflurane. Anesthesiology 2004; 100:255-9.
- 7) Roizen MF. *et al.* Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision – MACbar. Anesthesiology 1981;54:390.
- 8) Roizen MF. *et al.* Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision – MACbar. Anesthesiology 1981;54:390.
- 9) Torri G. Cristallo F. Qual'è il corretto equilibrio fra oppioidi e anestetici alogenati?. Minerva Anestesiologica vol.71, suppl. 1 al N 10: 158-159.
- 10) Katoh T. Kobayashi S, *et al.* The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology 1999b; 90:398-405.
- 11) Shafer SI., Varvel JR., Aziz N., Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer – controlled infusion pump. Anesthesiology 1979; 77:1091-92.
- 12) Glass PSA. Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia. Its mechanism and dosing strategies. Anesthesiology 1998;88:5-6.
- 13) Stoeckel RK, Hengstmann JH, Schuttler J, Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. Br. J. Anaesth. 1979;51:771.

