

Regula Bettschart-Wolfensberger *, Lorenzo Novello

* PD, Dr. med. vet., PhD, DiplECVA
Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, Tierspital – Anaesthesia Section,
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich, Switzerland
E-mail: rbettschart@vetclinics.unizh.ch

Post-operative analgesia after remifentanil-based anaesthesia

VRA 2005; 3(2):43-48

Cafiero T, Di Minno RM, Sivoletta G, Di Iorio C

Immediate postoperative pain management in patients undergoing major abdominal surgery after remifentanil-based anaesthesia: Sufentanil vs tramadol

Minerva Anestesiologica 2004; 70: 661-669

PAPER SUMMARY, COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

Remifentanil is a very potent ultrashort acting opioid, that is mainly used as a part of balanced anaesthesia regimens for management of intraoperative pain. Effective plasma levels of this drug can only be maintained using continuous infusions, as tissue esterases inactivate remifentanil within minutes following its application. The advantages of this specific pharmacokinetic behaviour are that no accumulation occurs and that patients wake up very rapidly independent of a functioning metabolism and duration of infusion. Further plasma levels can be titrated to effect very rapidly. On the other hand will the rapid offset of analgesia during awakening from anaesthesia lead to dangerous cardiovascular changes due to mainly sympathoadrenal changes as a consequence of pain.

The study discussed here was performed in order to compare two possible strategies to reduce immediate postoperative pain (and thus cardiovascular changes) following remifentanil-sevoflurane anaesthesia. Sixty patients undergoing major abdominal surgery were randomly allocated to receive 20 minutes before the end of surgery either sufentanil (S) 0.15 mcg/kg or tramadol (T) 100 mg/patient i.v. A blinded observer scored sedation following extubation and assessed pain using a verbal rating score (VRS) at awakening and 5, 10, 30, 60 minutes afterwards. Blood pressure (monitored indirectly), heart rate and rate pressure product were recorded before surgery, during surgery, at extubation, and 5, 10, 30, and 60 minutes thereafter. Significant differences between the groups were the following: heart rate was lower with sufentanil 5 minutes following extubation (mean 78 vs 86); rate pressure product was lower with sufentanil at extubation and five minutes later; verbal rating score values were significantly lower with sufentanil 5 and 10 minutes following extubation. No other significant differences regarding measured values or side effects were noted.

In order to avoid overdosing and consecutively severe respiratory depression patients receiving sufentanil were dosed per kg. Tramadol on the other hand was dosed per patient. As bodyweight ranged from 58-90 kg, this resulted in a relatively wide dose range per kg. It is possible that individual patients were underdosed. This may have

contributed to the fact that verbal rating score values and rate pressure product were higher for T following the first 10 minutes following extubation. The study demonstrated that both drugs represent a possibility for postoperative pain control following remifentanil. The use of sufentanil dosed per kg was better in controlling pain and occurring increases in cardiovascular variables than tramadol dosed per patient. But the differences were only moderate and very short lived. If an adequate dosing of tramadol per kg instead of per patient would have influenced the outcome remains to be tested. Further it would be interesting to compare analgesia in the two groups for a longer postoperative time period.

Remifentanil is the hydrochloride salt of 3-[4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidine] propanoic acid, methyl ester. The trade name is Ultiva (Glaxo Wellcome, but marketed in the UK by Elan Pharma Ltd), and it is a sterile, endotoxin-free, preservative-free, white to off-white, lyophilized powder, to be reconstituted in water before use. It should be further diluted to concentrations of 20 to 250 mcg ml⁻¹ (for use in humans, but definitely to lower concentrations for use in small dogs and cats) with one of the following: water for injections, 5% dextrose, 5% dextrose and 0.9% sodium chloride, 0.9% sodium chloride, or 0.45% sodium chloride. Once reconstituted in water then diluted with dextrose 5% down to 20 mcg ml⁻¹, the solution remains stable at room temperature for up to 24 hours. Ultiva is marketed as glass vials containing 1 mg, 2 mg, and 5 mg of remifentanil base. The vials contain hydrochloric acid and glycine USP 15 mg vial⁻¹, the last being a neurotransmitter which renders the preparation unsuitable for epidural or subarachnoid injection.

Remifentanil has a very high clearance related to its hydrolysis by plasma and tissue esterases, which action is independent from most physiologic or pathologic circumstances. Remifentanil clearance is also independent from pseudo cholinesterase activity. Remifentanil does not distribute to fat tissue, and its pharmacokinetics are not appreciably different in obese versus lean patients. Hence, in clinical practice the dose should be calculated on lean

body mass and not total body weight. Remifentanyl is metabolized to an acid metabolite that is excreted through the kidney. The metabolite shows an analgesic potency about 0.1% of remifentanyl, thus its clinical impact is negligible. Because its clearance is not related to liver function, remifentanyl can be safely used in patient with liver disease/insufficiency, and even in the anhepatic phase of liver transplantation. In very old human patients remifentanyl clearance is reduced, and it could be related to progressive shrinking of 'noble' tissues with age. However, this does not affect the duration of action. As a result, in this population infusion rates should be reduced, and titrated to clinical effect. Remifentanyl preserves placental blood flow, and although it crosses the placenta, it disappears very rapidly from neonate blood due to high metabolic clearance. Therefore it can be used safely in pregnancy and for caesarean section. Remifentanyl pharmacokinetics have been shown to be very similar in adults and children, and the drug is currently licensed for clinical use in children 1 to 12 years old.

Remifentanyl is a pure mi-agonist opioid, is effectively antagonized by naloxone, and produces profound analgesia. It is indicated for use as a supplement to general anaesthetics during induction, and as an analgesic during maintenance of anaesthesia. Patients receiving 1.0 then 0.5 mcg kg⁻¹ min⁻¹ of remifentanyl responded to intubation and skin incision to a lesser extent compared to patients receiving alfentanil.¹³ Similar results were claimed by a study comparing remifentanyl and alfentanil during laparoscopic surgery.¹¹ Blunting the haemodynamic response to intubation is dose related until 1.0 mcg kg⁻¹ min⁻¹, then there is no improvement on increasing the dose up to 2.0 mcg kg⁻¹ min⁻¹.¹²

Although remifentanyl affects the spectral edge (SE₉₅), it does not reliably produce loss of consciousness, unless doses far in excess of clinical doses are used. Such high doses are associated to severe muscle rigidity and bradycardia. Therefore remifentanyl is not recommended as a sole anaesthetic agent for induction, and should be associated with an inhalational agent or intravenous hypnotic.⁵ Similarly, when sedation is required during regional anaesthesia or low-invasive surface procedures, better results are achieved using remifentanyl in association with midazolam or propofol. Remifentanyl reduces the minimal alveolar concentration (MAC) of inhalational agents in a similar fashion to other opioids, including the ceiling effect, but it does not provide adequate anaesthesia if used alone, even at very high concentration.⁷

Remifentanyl provides effective opioid analgesia, however due to its rapid offset patients will experience immediate pain after emergence from anaesthesia unless an early and effective pain therapy is instituted. Many opioids, low rate remifentanyl infusion,¹³ and regional techniques have been suggested for this purpose.¹ A rational approach in discontinuing remifentanyl is also mandatory in individual patients when haemodynamic response at extubation must be blunted as much as possible.

Like other pure mi-agonist opioids, remifentanyl may cause respiratory depression, sedation, nausea and vomiting, muscle rigidity, bradycardia and pruritus. However, all these effects are short lived and antagonized by naloxone, like the analgesic effect. In patients breathing

spontaneously the onset of life-threatening apnoea can be very rapid, and has been associated with rapid administration of 0.5 mcg kg⁻¹ doses or infusion rate increases within 2 minutes of a previous increase.¹³ In order to limit the incidence of apnoea it has been suggested to inject boluses over 30 seconds and to change infusion rates no more frequently than at 10-min intervals. Bradycardia seems to be more likely to occur in patients given remifentanyl than alfentanil.¹³ Bradycardia is not likely to occur in the presence of a vagolytic drug, i.e. pancuronium.¹² Remifentanyl has not been associated with histamine release.

Although remifentanyl has been investigated experimentally in dogs and its use in veterinary anaesthesia has increased during recent years, almost nothing has been released about its clinical use in companion animals.^{3,9,10}

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl and its principle metabolite (GR90291) have been determined in dogs, and results are consistent with studies performed in humans.⁴ In the same study the relative potency of GR90291 resulted about 1/4600th the potency of remifentanyl. As discussed above, the primary route of elimination of GR90291 is by kidney, therefore accurate knowledge of the relative potency is important to assess the significance of its accumulation. According to results, the effects of GR90291 may be clinically relevant only during prolonged, high dose infusions of remifentanyl in anephric patients.

According to company leaflets,² remifentanyl provides rapid onset, haemodynamic stability and rapid offset. Ideally, this would ensure precise intra-operative control of the anaesthetic/analgesic depth and a fast recovery, making remifentanyl the best possible for very short procedures that include some degree of stimulation, and for very long procedures when drug accumulation may cause complications or side effects during both intra- and post-operative period. However, the real world is never so simple !

When remifentanyl is used as the analgesic component of general anaesthesia in dogs and cats, we usually deliver a loading dose of 0.5-1.0 mcg kg⁻¹ over few minutes followed by a constant rate infusion ranging from 0.15 mcg kg⁻¹ min⁻¹ to 0.3 mcg kg⁻¹ min⁻¹. Rarely we administer up to 0.4 mcg kg⁻¹ min⁻¹, for very short periods, according to the expected surgical stimulation. This approach ensures cardiovascular stability provided the surgical stimulation is constant over time: if intense surgical stimulation is applied a sudden cardiovascular response is always seen, and adjustments in remifentanyl or anaesthetic agent dose are required. This can make the anaesthetic procedure unstable and difficult to control, with episodes of marked hypertension and tachycardia followed by episodes of sudden hypotension and/or bradycardia. Therefore pre-emptive administration of a long lasting opioid at induction (i.e. morphine), or the administration of nitrous oxide throughout the procedure, or the combination with regional anaesthesia have been proposed in clinical practice to provide stability during surgeries in which a strong intermittent stimulation can be anticipated.^{2,3,9} Advantages (i.e. cardiovascular stability, post-operative analgesia, etc.) and disadvantages (i.e. nausea, vomiting,

sedation, respiratory depression, etc.) of different strategies have to be evaluated in every single patient.

On the other hand anaesthesia based on 'esterase metabolized opioid' has been advocated by Glaxo Wellcome: remifentanyl is used as the mainstay of the anaesthetic technique, and the anaesthetic agent (either inhalational or intravenous) is used in doses much lower than those required when using low doses opioid supplementation. This approach provides a very nice stability during surgical stimulation, making cardiovascular response to surgery and sudden changes in anaesthetic depth less likely to occur. However, the effect of excessive anaesthetic agents in the presence of such high doses of remifentanyl at times of minimal surgical stimulation may be responsible for episodes of hypotension and/or bradycardia we experienced, and some authors have already reported.^{9,12} Fortunately, these episodes can be reversed promptly by simple measures, as: fluid administration, vasopressor or vagolytic drug administration, reduction in the anaesthetic agent delivery, and reduction in remifentanyl infusion rate. However, if benefits of this anaesthetic approach outweigh risks has to be evaluated each time.

The intra-operative intravenous administration of a longer-acting opioid before terminating remifentanyl infusion seems to be effective in providing immediate postoperative pain relief, without significant effects on recovery times or post-anaesthetic complications.^{3,6} We usually administer 0.1 mg kg⁻¹ of morphine, intravenously over 10 minutes, 30 minutes before the end of surgery. Sometimes we use 0.005 mg kg⁻¹ of fentanyl, intravenously over 2 minutes, 5 minutes before the end of surgery instead. After discontinuing the general anaesthetic, in patients receiving morphine we usually reduce the remifentanyl infusion rate to 0.1 mcg kg⁻¹ min⁻¹ until extubation, to avoid cough and cardiovascular instability: then remifentanyl is discontinued and the patient is closely monitored until he is well awake. In patients receiving intravenous fentanyl, we stop the remifentanyl infusion immediately after discontinuing the general anaesthetic, and we administer 0.1 mg kg⁻¹ of morphine intravenously over 10 minutes after extubation.

In all patients post-operative analgesia is usually continued with methadone given intramuscularly, however in ICU patients, when trained medical staff and close monitoring are available, analgesia is continued with intravenous constant rate infusion of fentanyl or morphine.

Tramadol is a racemic mixture, and each enantiomer contributes to analgesia. The analgesic mode of action of tramadol is not fully understood: it has an opioid activity that may be related to an active demethylated metabolite (via P450 cytochrome), and it is also able to inhibit noradrenaline reuptake and to promote release of serotonin. The synergy of monoaminergic and opioid activity results in analgesia. Although tramadol is less potent than pure agonist opioids, in humans it is used to treat moderate pain after surgery (usually in combination with other drugs). Intravenous tramadol is 1/10th as potent as intravenous morphine. Tramadol causes less respiratory depression compared to opioids, representing an attractive alternative for analgesia in adults. Because tramadol enhances monoaminergic transmission, it is contraindicated in patients receiving monoamine oxidase inhibitors and caution is advised in epileptic patients.

Only one clinical paper has been published in veterinary medicine about tramadol. It compares tramadol (2 mg kg⁻¹) with morphine (0.2 mg kg⁻¹) for early post-operative pain control after ovariohysterectomy in dogs.⁸ Although there is no difference in pain or sedation scores between the two groups, it is not possible to separate the analgesic effects of other drugs administered at the same time (i.e. acepromazine, ketamine, midazolam, carprofen). Furthermore, it should be considered that tramadol was used for both intra-operative and post-operative analgesia. Although respiratory depression was not detected in any patient at any time during the 6 hours of post-operative monitoring, it is important to remember that delayed respiratory depression in humans usually occurs more than 6 hours after morphine administration. According to that, it is not possible to come to any conclusion about opioid related respiratory depression in dogs. Finally, we have no experience in using tramadol for post-operative analgesia after remifentanyl-based anaesthesia.

References

1. Bowdle TA, Ready LB, Kharasch ED, Nichols WW, Cox K. Transition to post-operative epidural or patient-controlled intravenous analgesia following total intravenous anaesthesia with remifentanyl and propofol for abdominal surgery *Eur J Anaesth* 1997; 14:374-379
2. Elan support services. Recipe cards, Elan Pharma Ltd., Abel Smith House, Gunnels Wood Road, Stevenage, Herts. SG1 2FG, UK
3. Franci P, Novello L. Il remifentanyl nell'anestesia del gatto: 5 casi. Proceedings of 50th SCIVAC National Congress – Rimini – Italy, 27 – 29 May 2005, pp 348
4. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharm Exp Ther* 1997; 281:226-232
5. Jhavery R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PSA. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87:253-259
6. Kochs E, Cote D, Deruyck L, Rauhala V, et al. Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84:169-173
7. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, et al. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996; 85:721-728

8. Mastrocinque S, Fantoni DT. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30:220-228
9. Murrell JC, Wesselink van Notten R, Hellebrekers LJ. Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *Vet Rec* 2005; 156:804-808
10. Novello L, Stefanelli E, Carobbi B, Scandone M: Doppia osteosintesi in anestesia regionale in paziente ASA 4. Proceedings, 50th SCIVAC Conference, Rimini, Italy, p 368, 2005. (abstr).
11. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, et al. Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anaesthesia. The Remifentanyl/Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anaesth Analg* 1997; 84:515-521
12. Royston D, Kirkham A, Adt M, Vanaken H, et al. Remifentanyl based total intravenous anaesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses throughout surgery. *Anesthesiology* 1996; 85:A83
13. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:307-317

Analgesia postoperatoria dopo anestesia con remifentanyl

a cura di Regula Bettschart-Wolfensberger * e Lorenzo Novello

* PD, Dr. med. vet., PhD, DiplECVA

Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, Tierspital – Anaesthesia Section, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich, Switzerland
E-mail: rbettschart@vetclinics.unizh.ch

Cafiero T, Di Minno RM, Sivoletta G, Di Iorio C

Trattamento del dolore postoperatorio precoce in pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore dopo anestesia basata su remifentanyl: sufentanil vs tramadolo

Minerva Anestesiologica 2004; 70: 661-669

BREVE RIASSUNTO, CONSIDERAZIONI E APPROCCIO COMPARATO

Il remifentanyl è un oppioide molto potente e ad azione brevissima che viene utilizzato principalmente per controllare la componente algica durante l'esecuzione di un'anestesia bilanciata. Le esterasi ematiche e tissutali sono in grado di metabolizzare il remifentanyl nell'arco di qualche minuto dalla sua somministrazione e pertanto si rende necessario somministrarlo in infusione endovenosa continua. Il principale vantaggio di tale rapida inattivazione consiste nel fatto che l'accumulo è di fatto impossibile e quindi il paziente è in grado di recuperare rapidamente indipendentemente dalla durata dell'infusione e dalle sue capacità metaboliche contingenti. Inoltre la concentrazione plasmatica, e di conseguenza l'effetto clinico, possono essere rapidamente modificati in base alla risposta individuale del paziente variando la velocità di infusione. Il principale svantaggio della molecola è rappresentato dal fatto che l'effetto antalgico scompare molto rapidamente e può condurre, in fase di risveglio dall'anestesia, ad intense alterazioni cardiovascolari dovute alla stimolazione del sistema simpatico da dolore postoperatorio.

Il presente studio vuole confrontare due diverse strategie per il controllo del dolore postoperatorio precoce, e le alterazioni cardiovascolari da esso prodotte, che consegue ad una anestesia condotta con l'associazione remifentanyl-sevofluorano. Sessanta pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore sono stati destinati con sistema random ad essere trattati con 0,15 mcg kg⁻¹ di sufentanil (gruppo S) o 100 mg totali di tramadolo (gruppo T) per via endovenosa. Un osservatore ignaro del trattamento ha valutato con una scala a punteggio la sedazione presente dopo l'estubazione e ha valutato l'analgesia postoperatoria al risveglio e dopo 5, 10, 30 e 60 minuti utilizzando una scala verbale (VRS). La pressione arteriosa (con sistema di misurazione indiretto), la frequenza cardiaca e il prodotto pressione-frequenza sono stati registrati a tempi prestabiliti: prima dell'intervento chirurgico, durante lo stesso, all'estubazione e 5, 10, 30, 60 minuti dopo.

Sono state riscontrate alcune differenze statisticamente significative tra i due gruppi:

- 5 minuti dopo l'estubazione la frequenza cardiaca è risultata essere inferiore nel gruppo trattato con sufentanil (gruppo S)
- all'estubazione e a 5 minuti dopo la stessa il prodotto pressione-frequenza è risultato essere inferiore nel gruppo trattato con sufentanil (gruppo S)
- 5 e 10 minuti dopo l'estubazione i punteggi ottenuti con la scala verbale (VRS) sono risultati essere inferiori nel gruppo trattato con sufentanil (gruppo S)

Non sono state riscontrate altre differenze statisticamente significative nei valori delle variabili misurate dallo studio. Va sottolineato che il sufentanil è stato dosato in mcg kg⁻¹ al fine di evitare l'instaurarsi di depressione respiratoria, mentre il tramadolo è stato somministrato in dose uguale in tutti i pazienti. In considerazione di ciò, dal momento che il peso dei pazienti arruolati è risultato compreso tra 58 e 90 kg, è possibile che alcuni pazienti abbiano ricevuto un dosaggio insufficiente di tramadolo. Ciò potrebbe in parte spiegare il fatto che nei 10 minuti successivi all'estubazione si siano riscontrati una peggiore analgesia e un più elevato valore del prodotto pressione-frequenza nel gruppo tramadolo.

Lo studio dimostra che entrambi i farmaci rappresentano una buona scelta quando sia necessario controllare il dolore postoperatorio precoce in pazienti che ricevono remifentanyl durante la chirurgia. L'utilizzo di un dosaggio pro kg di sufentanil ha garantito una migliore analgesia e un miglior controllo della risposta cardiovascolare rispetto al tramadolo dosato pro paziente. Tuttavia le differenze riscontrate sono risultate di modesta entità ed hanno raggiunto la significatività statistica solamente per un intervallo di tempo molto limitato: rimane da verificare se un dosaggio di tramadolo pro kg possa eliminare le differenze registrate. Inoltre sarebbe interessante indagare l'efficacia antalgica dei due diversi trattamenti in un intervallo di tempo più lungo.

Il remifentanil è un sale dell'estere metilico del 3-[4-metoxycarbonil-4-[(1-oxopropil)fenilamino]-1-piperidin] acido propanoico. Il nome commerciale è Ultiva (Glaxo Wellcome) ed è una polvere bianca, sterile, apirogena, liofilizzata, senza conservanti da ricostituire in acqua sterile ppi. Prima dell'uso dovrebbe essere ulteriormente diluito fino a 20 – 250 mcg ml⁻¹ (ma per l'uso nei pazienti di piccole dimensioni è necessaria una diluizione maggiore) in una delle seguenti soluzioni infusionali: acqua sterile ppi, glucosio 5%, glucosio 5% in sodio cloruro 0.9%, sodio cloruro 0.9%, sodio cloruro 0.45%. Una volta ricostituita e ulteriormente diluita fino a 20 mcg ml⁻¹ la soluzione è stabile a temperatura ambiente per 24 ore. Ultiva è commercializzato in fiale di vetro a tappo perforabile da 1 mg, 2 mg, and 5 mg di remifentanil base. La preparazione contiene anche acido cloridrico e glicina FU 15 mg vial⁻¹ (un neurotrasmettitore) e pertanto non si può somministrare per via epidurale o subaracnoidea.

Il remifentanil ha una eliminazione molto rapida dal momento che viene idrolizzato dalle esterasi plasmatiche e tissutali, la cui attività non viene influenzata dalle condizioni fisiopatologiche del paziente. L'eliminazione del farmaco non dipende nemmeno dall'attività delle pseudocolinesterasi. Il remifentanil non si ridistribuisce nel tessuto adiposo, facendo sì che nel paziente obeso la sua farmacocinetica non subisca alcuna modificazione: quindi in tali pazienti la dose va calcolata sulla massa magra e non sul peso corporeo. Il principale metabolita del remifentanil viene eliminato dal rene e ha una potenza analgesica pari a 0,1% della potenza analgesica del farmaco stesso: per questo motivo la sua importanza clinica è trascurabile. Dal momento che l'eliminazione non dipende dal fegato il farmaco viene utilizzato con sicurezza nei pazienti con patologia o insufficienza epatica, e anche nelle fasi anepatiche del trapianto di fegato. Nel paziente molto anziano (specie umana) l'eliminazione è ridotta, probabilmente a causa della progressiva riduzione dei tessuti nobili causata dall'età. Nell'anziano quindi l'infusione va ridotta, dosandola sull'effetto clinico. Il remifentanil mantiene il flusso uterino e, sebbene attraversi la barriera placentare, può essere utilizzato senza problemi sia in gravidanza che in corso di parto cesareo dal momento che anche nel neonato viene metabolizzato rapidamente. La farmacocinetica del remifentanil è pressoché identica sia nell'adulto che nel bambino e il farmaco è registrato per l'uso nell'adulto e nel bambino sopra 1 anno di età.

Il remifentanil è un agonista puro del recettore μ per gli oppioidi: causa quindi analgesia profonda e viene efficacemente antagonizzato dal naloxone. Viene proposto come co-induttore dell'anestesia e come analgesico in corso di anestesia bilanciata. In confronto all'alfentanil un bolo di 1.0 mcg kg⁻¹ min⁻¹ seguito da 0.5 mcg kg⁻¹ min⁻¹ di remifentanil garantisce una minor risposta all'intubazione e all'incisione della cute.¹³ Risultati analoghi si sono ottenuti confrontando remifentanil e alfentanil in pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopia.¹¹ L'attenuazione della risposta all'intubazione è dose dipendente fino a 1.0 mcg kg⁻¹ min⁻¹, mentre dosi più elevate (fino a 2.0 mcg kg⁻¹ min⁻¹) non garantiscono nessun ulteriore beneficio.¹²

Sebbene il remifentanil influenzi lo spectral edge (SE₉₅), tuttavia alle abituali dosi cliniche non garantisce la perdita di coscienza. Le dosi più elevate garantiscono la perdita di coscienza ma si accompagnano a rigidità muscolare e bradicardia molto gravi. Per questo motivo il farmaco non è indicato come unico induttore, ma andrebbe invece associato ad un alogenato in maschera o ad un ipnotico endovenoso.⁵ Per lo stesso motivo in corso di procedure chirurgiche superficiali o di anestesia loco-regionale, quando si renda necessaria solamente una sedazione, i risultati migliori si ottengono associando il remifentanil al midazolam o al propofol. Il remifentanil, come gli altri oppioidi, riduce la MAC degli alogenati e presenta l'effetto tetto, ma se utilizzato da solo non provoca anestesia generale, nemmeno a dosaggi molto elevati.⁷

Il remifentanil garantisce una analgesia da oppioide molto efficace, anche se per le sue peculiari caratteristiche non fornisce

alcuna copertura antalgica una volta che se ne sospenda l'infusione: il paziente sarà quindi esposto al dolore se non si provvede ad una efficace copertura antalgica che si instauri prima che il remifentanil cessi la sua azione. A tale scopo vengono utilizzati altri oppioidi, infusioni postoperatorie di dosi ridotte di remifentanil e blocchi loco-regionali.¹ L'accurato calcolo dei tempi farmacologici delle molecole utilizzate è ancor più importante in quei pazienti nei quali la risposta emodinamica all'estubazione deve essere assolutamente evitata.

Come altri μ agonisti puri anche il remifentanil può causare depressione respiratoria, sedazione, nausea, vomito, rigidità muscolare, bradicardia e prurito. Tuttavia questi effetti sono di breve durata e sono efficacemente antagonizzati dal naloxone, al pari degli effetti analgesici. In pazienti in respiro spontaneo l'apnea si può instaurare molto rapidamente ed è stata associata alla somministrazione rapida di boli da 0.5 mcg kg⁻¹ oppure a più incrementi successivi della velocità di infusione in un intervallo di tempo inferiore ai 2 minuti.¹³ Per limitarne l'incidenza è stato consigliato di somministrare i boli in 30 secondi e di cambiare la velocità di infusione ad intervalli di tempo non inferiori ai 2 minuti. La bradicardia sembra più frequente con il remifentanil rispetto all'alfentanil,¹³ e di solito non si verifica in presenza di farmaci ad effetto vagolitico come ad esempio il pancuronio.¹² Il remifentanil non causa rilascio di istamina.

Sebbene il remifentanil sia stato ampiamente studiato nel cane e il suo utilizzo in anestesia veterinaria sia andato via via aumentando negli ultimi anni, poche sono le notizie disponibili circa il suo utilizzo clinico per l'anestesia dei piccoli animali.^{3,9,10} Farmacocinetica e farmacodinamica del remifentanil e del suo principale metabolita (GR90291) nel cane, e sono simili a quelle nell'uomo.⁴ Lo stesso studio ha stabilito che la potenza del GR90291 è 1/4600 della potenza del remifentanil. Come detto il GR90291 viene eliminato per via renale, e quindi è importante conoscerne la potenza relativa per capire il significato di un suo possibile accumulo. Tale accumulo può rivestire una qualche importanza clinica solamente nel caso di infusioni prolungate ad alto dosaggio in pazienti anefrici.

Secondo quanto dichiarato dal produttore nel suo materiale informativo destinato agli anestesisti il remifentanil garantisce rapida insorgenza d'azione, stabilità emodinamica e rapida scomparsa d'azione.² Ciò dovrebbe garantire un accurato controllo intraoperatorio della profondità dell'anestesia-analgesia e un rapido recupero della coscienza: l'ideale per procedure rapide che presentano stimolazione chirurgica e per procedure molto lunghe quando l'accumulo rappresenta un effetto indesiderato degli altri oppioidi, sia nell'intra che nel postoperatorio.

Ma il mondo reale non è mai così semplice !

Quando utilizziamo il remifentanil nel cane e nel gatto come analgesico in corso di anestesia generale di solito somministriamo una dose di carico di 0.5-1.0 mcg kg⁻¹ nell'arco di qualche minuto seguita da un'infusione continua compresa tra 0.15 e 0.3 mcg kg⁻¹ min⁻¹. Raramente saliamo a 0.4 mcg kg⁻¹ min⁻¹, e solo per brevi periodi quando la stimolazione chirurgica lo richiede. Questo schema infusionali garantisce stabilità cardiocircolatoria a patto che la stimolazione chirurgica si mantenga costante: infatti in caso di stimolazione intensa improvvisa si nota sempre una risposta cardiovascolare che richiede un aggiustamento nella dose del remifentanil o dell'anestetico. Questo può rendere l'anestesia instabile e di difficile controllo, con episodi di marcata ipertensione e tachicardia seguiti da episodi improvvisi di ipotensione e/o bradicardia. Per ovviare a questa evenienza assai frequente negli interventi chirurgici in cui lo stimolo applicato è intermittente e di intensità variabile, si è proposto di somministrare un oppioide a lunga durata (ad es. morfina) all'induzione dell'anestesia, oppure di associare il protossido d'azoto o un blocco loco-regionale.^{2,3,9} Vantaggi (ad es. stabilità emodinamica, analgesia postoperatoria, ecc.) e svantaggi (ad es. nausea, vomito,

depressione respiratoria, ecc.) di ciascun approccio vanno attentamente valutati nel singolo paziente.

Al contrario il produttore (Glaxo Wellcome) propone la "anestesia a base di oppioidi metabolizzati dalle esterasi": il remifentanil viene utilizzato come componente principale dell'anestesia e l'anestestico, sia esso inalatorio o intravenoso, viene utilizzato a dosi molto inferiori di quelle utilizzate abitualmente in corso di anestesia generale bilanciata con altri oppioidi. Questo approccio permette di mantenere un'ottima stabilità intraoperatoria, riducendo considerevolmente l'incidenza di risposte allo stimolo chirurgico e di instabilità del piano d'anestesia. Tuttavia l'effetto di eventuali leggeri sovradosaggi di anestesico, in presenza di dosi così elevate di remifentanil e in corrispondenza di stimolazione chirurgica scarsa o assente, può rendersi responsabile degli episodi di ipotensione e/o bradicardia che abbiamo riscontrato personalmente in alcuni casi, e che sono stati riportati anche da altri autori.^{9,12} Per fortuna questi episodi sono facilmente contrastabili mediante utilizzo di fluidi, farmaci vasoattivi o vagolitico, riduzione nella somministrazione di anestetico, riduzione dell'infusione di remifentanil. Se i benefici di questo tipo di anestesia siano maggiori dei possibili rischi va attentamente valutato in ogni singolo paziente.

La somministrazione endovenosa di un oppioide a lunga durata prima del termine dell'infusione di remifentanil sembra efficace nel garantire l'analgesia postoperatoria, non allungare i tempi di risveglio e non causare complicanze nel postoperatorio.^{3,6} Noi di solito somministriamo 0.1 mg kg⁻¹ di morfina, per via endovenosa nell'arco di 10 minuti, 30 minuti prima del termine della chirurgia. In alternativa, qualche volta utilizziamo 0.005 mg kg⁻¹ di fentanil, per via endovenosa nell'arco di 2 minuti, 5 minuti prima della fine della chirurgia. Dopo aver interrotto la somministrazione dell'anestetico di mantenimento, nei pazienti che hanno ricevuto morfina di solito riduciamo l'infusione di remifentanil a 0.1 mcg kg⁻¹ min⁻¹ fino all'estubazione, per evitare tosse e instabilità emodinamica, e quindi sospendiamo l'infusione e teniamo sotto stretto controllo il paziente fino a quando è completamente sveglio. Al contrario, nei pazienti che hanno ricevuto fentanil interrompiamo contemporaneamente sia la somministrazione di anestetico che di remifentanil, somministrando poi di 0.1 mg kg⁻¹ morfina per via endovenosa nell'arco di 10 minuti subito dopo l'estubazione. In tutti i nostri pazienti l'analgesia postoperatoria viene di solito garantita da somministrazioni programmate di metadone per via

intramuscolare. Tuttavia in pazienti ricoverati in ambiente intensivo, quando sono disponibili personale specializzato e monitoraggi adeguati, vengono utilizzate infusioni endovenose continue di morfina o di fentanil.

Il tramadolo è un composto racemico in cui entrambi gli enantiomeri hanno attività analgesica, e il suo meccanismo d'azione non è completamente conosciuto. Ha una attività oppioide, probabilmente correlata ad un metabolita attivo (demetilazione a livello di citocromo P450), oltre ad un'attività di inibizione del reuptake della noradrenalina e stimolazione del rilascio di serotonina. L'attività analgesica della molecola è garantita dal sinergismo delle due attività. Sebbene il tramadolo sia meno potente degli oppioidi agonisti puri, in medicina umana viene utilizzato, di solito in associazione ad altri farmaci, per il trattamento del dolore da moderato a grave. La potenza del tramadolo per via endovenosa è 1/10 di quella della morfina per la stessa via, tuttavia causa meno depressione respiratoria degli altri oppioidi e per questo viene spesso preferito a questi ultimi, soprattutto nell'adulto. Poiché il tramadolo stimola il sistema monoaminergico esso è controindicato in pazienti in terapia con anti-MAO e deve essere utilizzato con cautela nei pazienti epilettici.

Il solo lavoro clinico pubblicato in veterinaria sul tramadolo mette a confronto l'analgesia ottenuta con 2 mg kg⁻¹ di tramadolo e 0.2 mg kg⁻¹ di morfina per il controllo del dolore postoperatorio precoce in cani con piometra sottoposti ad ovarioisterectomia⁸ Anche se non si sono avute differenze significative tra i due gruppi, va sottolineato che non è possibile distinguere l'effetto sull'analgesia postoperatoria immediata dei farmaci testati dall'effetto dei farmaci utilizzati per l'anestesia (ad es. acepromazina, chetamina, midazolam, carprofen). Inoltre bisogna considerare che morfina e tramadolo, nei rispettivi gruppi, sono stati utilizzati sia per il dolore intraoperatorio che per quello postoperatorio, rendendo non omogenei i due gruppi. Sebbene lo studio non abbia riscontrato depressione respiratoria nelle 6 ore successive al termine della chirurgia, tuttavia è importante ricordare che la depressione respiratoria ritardata da morfina nell'uomo si verifica dopo non meno di 6-8 ore dopo la sua somministrazione. Pertanto in base a quanto esposto è impossibile trarre alcuna conclusione sull'incidenza di depressione respiratoria da oppioidi nel cane. Per concludere vogliamo aggiungere che non abbiamo alcuna esperienza clinica nell'uso del tramadolo come analgesico postoperatorio in pazienti che hanno ricevuto remifentanil nell'intraoperatorio.