

GESTIONE DELL' ANALGESIA INTRA-OPERATORIA CON FENTANYL NEL CANE

MANAGEMENT OF INTRAOPERATIVE ANALGESIA WITH FENTANYL IN DOG

ELENA BIANCHI ⁽¹⁾, PIERRE MELANIE ⁽²⁾, LARA LEONARDI ⁽³⁾,
GLORIA BREGHI ⁽²⁾

RIASSUNTO

L'attività analgesica del fentanyl è associata ad effetti collaterali che devono essere tenuti in considerazione, soprattutto quando associato ad altri farmaci, come quelli anestesiológicos, che provocano implicazioni nella dinamica cardio-circolatoria e respiratoria. Il presente lavoro, pertanto, valuta le variazioni dei parametri emodinamici e respiratori conseguenti alla somministrazione di fentanyl associato ad altri anestetici impiegati per interventi di ortopedia. Dai risultati ottenuti abbiamo verificato che la somministrazione di fentanyl non comporta modificazioni rilevanti dei parametri vitali, pur riducendo la percentuale di isoflurano erogato, e garantisce un'analgesia adeguata.

Parole chiave: anestesia, analgesia, fentanyl, cane.

SUMMARY

Pre-emptive administration of analgesics may prevent dorsal horn hyperexcitability and wind-up. Fentanyl is a synthetic μ opioid agonist from 80 to 100 times more potent than morphine approximately, but having shorter duration of action. The side effects of fentanyl analgesic action must be taken in account above all when the fentanyl is associated to other drugs with similar effects. This works presents the results obtained about the changes in the emodynamic and respiratory parameters due to the administering of both fentanyl and another anaesthetics used during orthopedic operations. In this study we observed 6 dogs undergoing 90 minutes of orthopaedic surgery. The fentanyl administering does not involve considerable changes in the vital parameters even though it lowers the administered forane percentage and ensures suitable analgesia. Considering efficacy, the progressive forane percentage reduction, shows a good analgesia achievement. The chosen protocol seems to be adequate according to an analgesic/anaesthetic

⁽¹⁾ Dottoranda in Medicina d'Urgenza Veterinaria, anno 2000.

⁽²⁾ Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

⁽³⁾ Titolare di Contratto di Ricerca - Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

and safety point of view, even though the excessive vocalizations caused more by the side effect of fentanyl than by pain.

Key words: anaesthesia, analgesia, fentanyl, dog.

INTRODUZIONE

La gestione del dolore ha tardato ad acquisire importanza in medicina veterinaria per la poca attenzione e per l'evidente difficoltà nella sua valutazione. Pertanto la conoscenza degli analgesici risulta limitata.

La somministrazione di analgesici prima dell'insorgenza dello stimolo algico ha lo scopo di evitare l'ipereccitabilità dei neuroni del midollo spinale con iperalgesia conseguente, fenomeno noto anche con il nome di wind-up (Bennet, 2000).

Il fentanyl è un oppioide di sintesi, agonista puro dei recettori OP_3 (μ), con attività sedativa ed analgesica 80-100 volte più potente della morfina ma di breve durata. La sua azione, dopo somministrazione endovenosa (e.v.), si esplica in 3-8 minuti, con un picco a 30 minuti, esaurendo l'attività nel giro di 60 minuti (Thurmon e coll., 1999).

È indicato per il dolore intra-operatorio acuto ed intenso trasmesso dalle fibre A- δ (Seymour & Gleed, 1999).

Gli effetti collaterali sul sistema cardio-respiratorio vanno dalla bradicardia sinusale per aumento del tono vagale (Papich, 2000), all'affanno e riduzione della ventilazione minuto con possibile apnea. La depressione respiratoria può durare anche qualche ora, ovvero più a lungo dell'effetto analgesico.

All'aumentare della dose, aumenta l'attività analgesica e con essa gli effetti sul sistema cardiaco che divengono dunque fattori limitanti (Gardon & Schatzmann, 1984).

Con il naloxone, antagonista specifico, gli effetti collaterali sul sistema cardio-respiratorio possono essere contrastati efficacemente e possono comunque recidivare una volta esauritosi l'effetto di quest'ultimo (30-60 minuti).

L'eccitazione al risveglio è un fenomeno abbastanza frequente così come fenomeni di vomito e coprostasi.

Come gli oppioidi, anche gli antagonisti dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) (ad es. ketamina, destrometorfano, amantidina) somministrati preventivamente, riducono il *wind-up*, poiché i recetto-

ri suddetti giocano un ruolo importante nello sviluppo della ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale (Petersen-Felix & Curatolo, 2000). La ketamina infatti, già a basse dosi (0,5-1,0 mg/kg), si lega ai recettori NMDA localizzati a livello cerebrospinale (Mama e coll., 2000; Dich-Nielsen e coll., 1992; Roytblat e coll., 1993) e assicura analgesia somatica senza catalessi o incoscienza.

Inoltre, in qualità di antagonista dei recettori NMDA, la ketamina contrasta la tolleranza acuta che si può verificare in seguito a somministrazione di oppioidi e che rende talvolta insoddisfacente l'impiego di quest'ultimi in analgesia preventiva. La tolleranza acuta può infatti rendere necessario elevare i dosaggi di oppioidi nel periodo post-operatorio, quando invece ci aspetteremmo una riduzione del loro dosaggio (Petersen-Felix & Curatolo, 2000).

L'attivazione dei recettori NMDA da parte di glutammato riduce la sensibilità dei recettori oppioidi ai loro agonisti, perciò bloccandoli con un antagonista, la ketamina, si evita la tolleranza (Bennet, 2000).

Infatti il pretrattamento con ketamina, che di per sé ha un moderato effetto analgesico, aumenta l'analgesia e previene lo sviluppo dell'iperanalgesia a lungo termine (Celerier e coll., 2000).

L'associazione di ketamina sembra ridurre la richiesta di oppioidi nella gestione del dolore (Pascoe, 2000).

Il presente lavoro ha lo scopo di valutare la sicurezza dell'associazione del fentanyl con altri anestetici nel momento operatorio con particolare attenzione alle modificazioni emodinamiche e respiratorie.

MATERIALI E METODI

Il protocollo di studio coinvolge un gruppo di 6 cani (maschi e femmine, $3,6 \pm 3,2$ anni d'età, $25,5 \pm 8,3$ kg di peso, classe ASA II e III) sottoposti ad interventi di ortopedia della durata di circa 90 minuti. I soggetti sono stati valutati clinicamente in sede pre-operatoria con rilevamento dei parametri fisiologici poi monitorizzati durante tutto l'intervento con intervallo di dieci minuti.

La *premedicazione* dei soggetti cateterizzati a livello di vena cefalica e safena è avvenuta con:

- Medetomidina 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{e.v.}$
- Diazepam 0,3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{e.v.}$

- Ketamina 1 mg/kg/e.v.

seguiti dopo $23 \pm 5,4$ minuti da:

- Fentanyl 2 μ g/kg/e.v.

L'induzione è avvenuta dopo $12 \pm 5,8$ minuti con:

- Propofol 2,1 \pm 0,7 mg/kg/e.v.

Il mantenimento ha previsto l'utilizzo di:

- Isoflurano in ossigeno (soggetti intubati e in respirazione spontanea)

- 4 μ g/kg/ora di fentanyl in infusione continua (CRI).

Al termine dell'intervento, l'interruzione dell'anestetico gassoso e dell'infusione di fentanyl sono state seguite dalla somministrazione di:

- Atipamezolo 26,5 \pm 6,6 μ g/kg/i.m.
- Butorfanolo 0,01 mg/kg/i.m.

La fluidoterapia ha previsto l'uso di Ringer Lattato, NaCl 0,9% (10 ml/kg/ora) e, in caso di necessità, lisato di gelatine (Emagel®).

Il monitoraggio di frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), pressione arteriosa non invasiva (NIBP) è avvenuto a:

- soggetto non sedato (To), dopo la sedazione senza fentanyl (s), dopo la somministrazione di fentanyl (f), in seguito ad induzione (i) ed ogni 10 minuti durante l'intervento.

Durante l'intervento, oltre ai parametri suddetti, sono stati monitorizzati ad intervalli di dieci minuti: ECG, saturazione parziale di ossigeno (SPO₂), anidride carbonica a fine espirazione (ETCO₂), grado di miorilassamento. L'analgesia intra-operatoria è stata quantificata tramite valutazione dei parametri che testimoniano lo stato algico (FC, NIBP ecc. ...) nonché dal grado di miorilassamento apprezzato dal chirurgo (da 1+ a 3+).

Sono stati impiegati:

- Cardiodigit SCF 315 ATM 78310 Z.I. De Coignieres Maurepas, France (ECG);
- ApAlert Veterinary Respiration Monitor RM5, 11 Girrawem Groove Ashgrove QLD 4060, Australia (FR);
- SurgiVet Patient Monitor 58480A1 BCI International Waukesha, Wisconsin, Usa (NIBP);
- Surgivet Capnometer V 820058480A1 BCI International Waukesha, Wisconsin, Usa, (ETCO₂);
- Pulse oximeter Ohmeda Biox 3740 Louisville, CO 80027, Usa (SPO₂);

- Pompa a siringa (50ml) Braun Perfusor.

Il risveglio è stato seguito annotando i tempi di ripresa del riflesso palpebrale fino al decubito sternale, e ne è stata valutata la qualità.

L'indagine statistica è stata effettuata con:

Statistica for Windows (Stat soft, Inc., 1995), Tulsa, OK. I test non parametrici utilizzati sono stati: Friedman ANOVA & Kendall's concordance per verificare la significatività delle differenze nel tempo di un parametro; Wilcoxon test per raffrontare i valori a coppia nel caso in cui vi fossero differenze all'interno del gruppo. Sono state ritenute significative, differenze con $P \leq 0,05$.

RISULTATI

L'indagine statistica ha rilevato variazioni nel tempo di: frequenza cardiaca, respiratoria, pressione sistolica e percentuale di isoflurano somministrato.

La frequenza cardiaca è diminuita dopo sedazione e si è mantenuta costante in seguito a somministrazione del bolo di fentanyl ed induzione con propofol. Ha poi manifestato un incremento dopo circa 40 minuti fino al termine dell'intervento. All'esame ECG non sono state riscontrate anomalie del tracciato.

La frequenza respiratoria è diminuita in modo analogo, in seguito alla somministrazione degli agenti di premedicazione, senza calare ulteriormente dopo il bolo di fentanyl.

La depressione respiratoria che ha seguito l'induzione si è protratta per circa 20 minuti per poi stabilizzarsi. Nel contesto intra-operatorio differenze statisticamente significative della frequenza respiratoria sono state rilevate soltanto tra il 20° e 40° minuto (Fig. 1).

Contrariamente all'andamento della pressione diastolica che non ha subito alterazioni significative, la sistolica si è ridotta dopo sedazione e somministrazione di fentanyl fino all'inizio dell'intervento per poi mantenersi costante.

L'isoflurano è stato erogato in percentuale progressivamente ridotta fino al 40° minuto e mantenuto poi costante.

La valutazione del grado di miorilassamento apprezzata dal chirurgo è stata di $2,8 \pm 0,3$.

Al risveglio, il riflesso palpebrale è comparso $7,8 \pm 2,9$ minuti

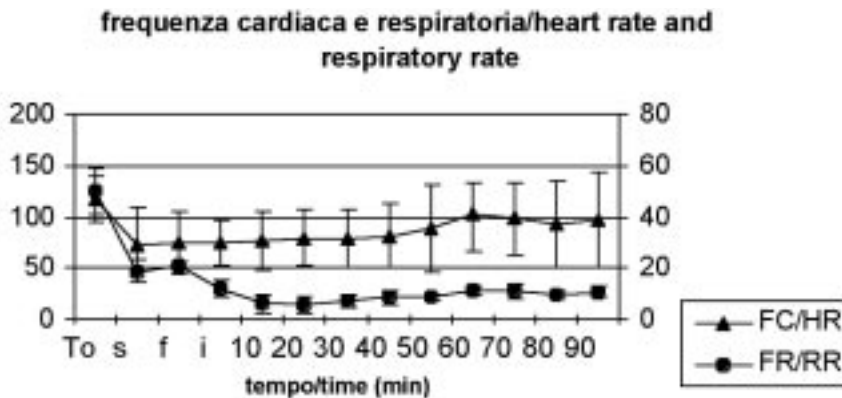


Fig. 1. Andamento dei valori medi \pm deviazione standard della frequenza cardiaca (bpm) e respiratoria (apm), in soggetti non sedati (To), in seguito a sedazione (s), somministrazione del bolo di fentanyl (f), induzione (i) ed in corso d'intervento. *Mean value and standard deviation changes in heart rate and respiratory rate in awake dog (To), after sedation (s), loading bolus of fentanyl (f), induction (i) and during surgery.*

dopo l'interruzione dell'anestetico gassoso coincidente con l'inoculazione di atipamezolo; il riflesso laringeo dopo $9,6 \pm 2,5$ minuti, il sollevamento della testa a $16,5 \pm 5,7$ minuti e la posizione di sfinge è stata ottenuta a $23,5 \pm 7,5$ minuti.

Tremori e vocalizzazioni hanno accompagnato il risveglio per il 50% dei casi. Non sono stati registrati episodi di vomito.

DISCUSSIONE

Dal punto di vista della sicurezza, le modificazioni dei parametri emodinamici monitorizzati in seguito a premedicazione e durante tutto l'intervento sembrano non compromettere le funzioni vitali dei soggetti.

Come noto, la bradicardia è imputabile all'attività di medetomidina (Ko e coll., 2000) e fentanyl e solo in parte contrastata dalla ketamina.

La somministrazione di fentanyl in CRI garantisce la costanza della frequenza cardiaca per tutta la durata dell'intervento, minimizzando gli effetti collaterali oltre ad ottimizzare l'attività analgesica (Carroll, 1999).

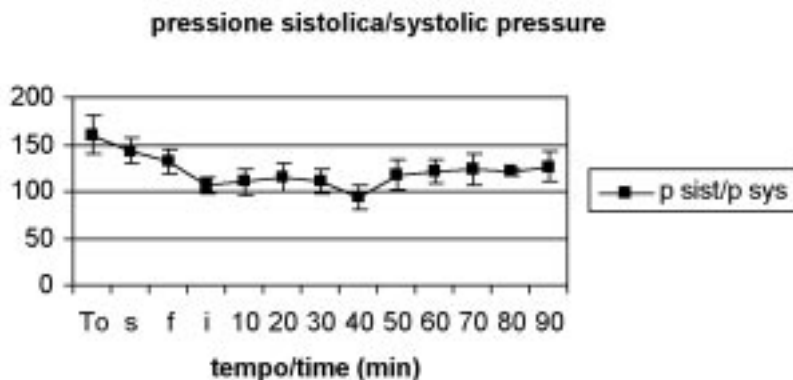


Fig. 2. Variazioni dei valori medi \pm deviazione standard di pressione sistolica (mmHg) in soggetti non sedati (To), in seguito a sedazione (s), somministrazione del bolo di fentanyl (f), induzione (i) ed in corso d'intervento. *Mean value and standard deviation changes in systolic pressure changes.*

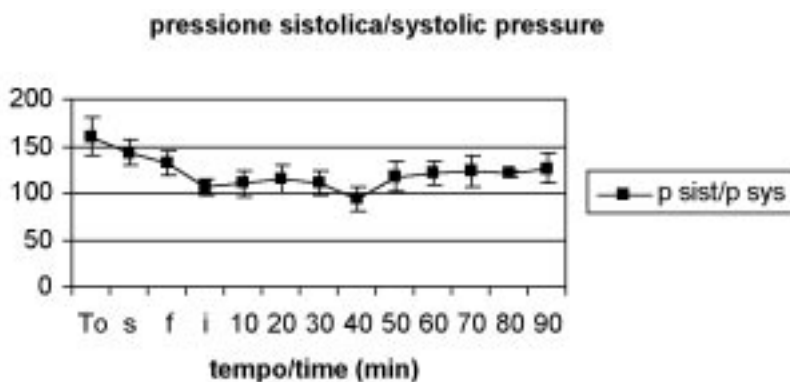


Fig. 3. Variazioni dei valori medi \pm deviazione standard della percentuale di isofluorano erogato nel corso dell'intervento. *Mean value and standard deviation changes in forane percentage during surgery.*

La frequenza respiratoria ha un andamento analogo risentendo dell'attività bradipneizzante sinergica di α_2 -agonisti ed oppioidi.

L'iniziale depressione respiratoria si risolve dopo 20 minuti d'intervento, ovvero dopo che l'effetto degli agenti di premedicazione inizia a diminuire.

Anche in questo caso la CRI del fentanyl oltre a garantire stabilità analgesica, conserva i parametri vitali nei limiti della norma.

La diminuzione della pressione sistolica non accompagnata da quella diastolica si verifica ancora una volta nella prima fase del monitoraggio cioè fino al 30° minuto d'intervento.

Tra i fattori che determinano variazioni della pressione arteriosa ed in particolare la sua diminuzione, citiamo frequenza cardiaca, volume di eiezione e le resistenze sistemiche.

Gli oppioidi, così come gli α_2 -agonisti determinano riduzione della frequenza cardiaca, della gittata ed in parte della contrattilità.

La ketamina ha effetti diametralmente opposti, ma alle dosi impiegate sembra non contrastare l'attività degli altri farmaci ad essa associati; il diazepam non influenza i parametri considerati (Thurmon e coll., 1999).

L'attività della ketamina si esaurisce più o meno dopo 30-40 minuti dalla somministrazione (Carroll, 1999), il che può far presupporre il venir meno della sua sinergia analgesica con fentanyl.

Al 30° minuto d'intervento si destabilizza leggermente il piano anestesiológico apprezzando variazioni seppur lievi dei parametri monitorizzati.

Per tale motivo molti Autori ricorrono alla somministrazione di ketamina in infusione continua in parallelo a quella di fentanyl (Carroll, 1999; Valerio e coll., 2002).

Dal punto di vista dell'efficacia, la progressiva diminuzione della percentuale di isofluorano erogato, testimonia il raggiungimento di un adeguato piano analgesico.

Il miorilassamento apprezzato dal chirurgo, pare confermare tale osservazione.

Per concludere, se da un lato il protocollo formulato appare adeguato da un punto di vista analgesico/anestetico e di sicurezza, non ha convinto la fase di risveglio per l'eccessivo numero di soggetti (50%) che ha presentato vocalizzazioni eccessive imputabili più ad effetti collaterali del fentanyl (allucinazioni, paura) che ad effettivo dolore.

BIBLIOGRAFIA

- BENNET G.J. (2000). Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J. Pain Symptom. Manage.*, 19 (1): 2-6.
- CARROLL G.L. (1999). Analgesics and pain. *Vet. Clin. Norht Am. Small Anim. Pract.*, 29 (3): 701-717.

- CELIERIER E., RIVAT C., JUN Y., LAULIN J.P., LARCHER A., REYNIER P., SIMONET G. (2000). Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 92 (2): 465-472.
- DICH-NIELSEN J.O., SVENDSEN L.B., BERTHELSEN P. (1992). Intramuscular low dose ketamine versus pethidine for post-operative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 36: 583.
- GLARDON O., SCHATZMANN U. (1984). Clinical aspects of anesthesia with etomidate-fentanyl in the dog. *Berl. Munch. Tierarztl Wochenschr*, 97 (11): 412-415.
- KO J.C., FOX S.M., MANDSAGER R.E. (2000). Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216: 1578-1583.
- MAMA K.R., GOLDEN A.E., MONNET E., MAGNUSSON K., KOLLIAS-BAKER C., HELLYER P.W., WAGNER A.E., MADDY K.L. (2000). Plasma and cerebrospinal fluid concentrations and NMDA receptor binding activity associated with intraoperative administration of low-dose ketamine in dogs. *Proceedings 7th world congress of veterinary anaesthesia*, Berne 20-23 sept.: 78.
- PAPICH M.G. (2000). Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. Norht Am. Small Anim. Pract.*, 30 (4): 815-837.
- PASCOE J.P. (2000). Perioperative pain management. *Vet. Clin. Norht Am. Small Anim. Pract.*, 30 (4): 919-932.
- PETERSEN-FELIX S., CURATOLO M. (2000). Neuroplasticity and wind-up- Theoretical and clinical aspects. *Proceedings 7th world congress of veterinary anaesthesia*, Berne 20-23 sept.: 1-3.
- ROYTBLAT L., KOROTKORUCHKO A., KATZ J., e coll. (1993). Postoperative Pain: the effect of low dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth. Analg.*, 77: 1161.
- SEYMOUR C., GLEED R. (1999). *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. Ed. BSAVA, UK.
- THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J. (1999). *Essential of small animal anesthesia & analgesia*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- VALERIO F., VARASANO V., MONTALTO D., MARISCOLI M., PETRIZZI L. (2002). Formulazione e sviluppo di un protocollo anestesilogico basato sull'utilizzo del fentanyl e ketamina a basso dosaggio in infusione continua in regime di anestesia bilanciata con isofluorano in ossigeno piro nel cane: studio di sette casi. *Atti IX Congr. Naz. S.I.C.V. Agripolis - Legnaro (PD)*, 20-22 giugno: 13-18.

