

Sedazione e anestesia loco-regionale in Chirurgia Maxillo-Facciale

F. Azzeri, M. Baroncia, A.M. De Paolini, A. Renzi, S. Shahrokhi, Q. Piacevoli

Introduzione

Un gran numero di procedure chirurgiche si esegue, oggi, con metodiche meno invasive rispetto al passato, utilizzando sempre più spesso tecniche anestesiológicas locali o loco-regionali associate a sedazione, invece dell'anestesia generale^{1, 2, 3}.

La sedazione, fino a pochi anni fa, è stata effettuata dal medico anestesista o somministrando boli subentranti di sedativi, cioè "titrando" i farmaci, fino ad ottenere il livello di obnubilamento del sensorio ritenuto adeguato alla situazione, oppure somministrando infusioni continue degli stessi basandosi su dosaggi proporzionati al peso del paziente (mg/Kg/h).

In caso di procedure chirurgiche particolarmente cruenta, con dolore difficile da controllare completamente con l'anestesia locale o loco-regionale, ai sedativi si è aggiunto un oppiaceo, con lo scopo di ottenere un paziente calmo e tranquillo, o un sonno facilmente risvegliabile a comando, che permette, comunque, al paziente, il mantenimento del controllo autonomo delle vie aeree e del respiro⁴.

Tale situazione di sedazione ottimale, con conservazione dei riflessi e del respiro spontaneo, non è facile da raggiungere, e neppure da mantenere, soprattutto se si usano farmaci sedativi che, come il Midazolam, hanno una finestra terapeutica molto stretta ed un tempo di effetto picco (time to peak effect) ritardato^{5, 6}.

Non è infrequente, infatti, ottenere con queste metodiche un sovradosaggio indesiderato, nel tentativo di accelerare il raggiungimento del livello di sedazione desiderato, con conseguente presentazione di apnea, pericolosa in assenza di adeguato monitoraggio dei parametri vitali.

Il Propofol è usato molto frequentemente, a dosaggi sub-ipnotici, per la sedazione cosciente, in combinazione con l'anestesia locale o loco-regionale, per le sue proprietà farmacocinetiche favorevoli, che lo rendono facilmente titrabile ed adattabile alle esigenze individuali.

Ha un rapido onset ed una breve durata di azione, e determina quindi rapide risposte alle modificazioni della velocità di infusione, con scarsi effetti collaterali⁷.

L'uso di infusioni manuali di propofol, però, è legato a maggiore probabilità di effetti collaterali indesiderati, ed in primo luogo una eccessiva sedazione, con perdita del controllo autonomo del respiro, da parte del paziente⁸.

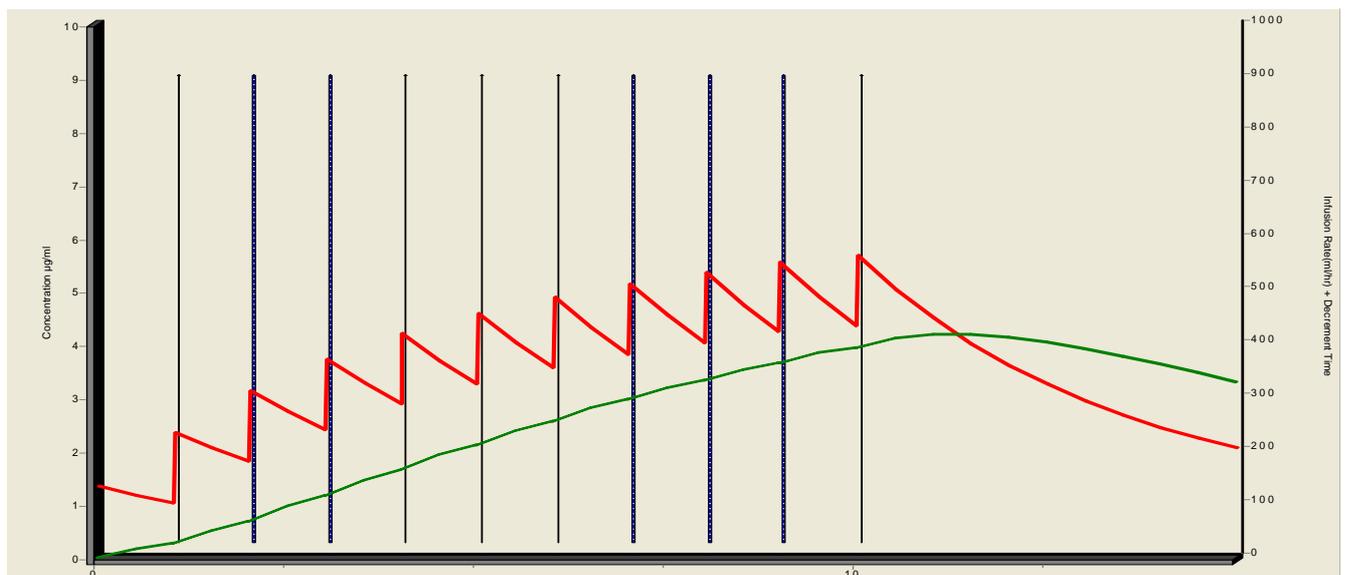


Fig. 1: Boli di propofol 0,3 mg/kg ogni minuto per 10 minuti: tra il 3° ed il 4° minuto si raggiunge una concentrazione di farmaco al sito effetore tra 1,2 e 1,6 mcg/ml (sedazione); proseguendo con i boli, al 10° minuto si raggiunge una

concentrazione al sito effettore di 4 mcg/ml (ipnosi profonda). Grafico costruito con il programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny.

Come si evince dalla fig. 1, l'infusione manuale di boli subentranti di 0,3 mg/Kg ogni minuto (linee verticali) determina una concentrazione ematica progressivamente ascendente (linea discontinua, a denti di sega), ed una concentrazione al sito effettore che già al 4° - 5° minuto è di 1,2 – 1,4 mcg/ml (linea continua), sufficiente quale dose "sedativa"; se si prosegue con la stessa modalità di infusione, però, a partire già dal 6° minuto si raggiunge una dose "ipnotica" (maggiore di 1,6 mcg/ml), ed al 10° minuto l'ipnosi raggiunta è profonda, e verosimilmente si assiste ad arresto del respiro spontaneo (4 mcg/ml al sito effettore).

L'infusione manuale di un bolo, seguita da una infusione continua, espone certamente ad un rischio minore di sovradosaggio, nel breve periodo, ma è comunque difficilmente gestibile per interventi di durata maggiore di 30-60 minuti, come si evince dalla figura n° 2, perché mantenendo la stessa velocità di infusione la concentrazione ematica e quella al sito effettore lentamente ma progressivamente vanno aumentando.



Fig. 2: Propofol, bolo di 0,5 mg/Kg seguito da infusione continua di 4 mcg/Kg/h.

Al sito effettore si ottengono le seguenti concentrazioni in mcg/ml: dopo 1 minuto 0,5; dopo 2 minuti 0,8; dopo 3 minuti 1; dopo 4 minuti 1,2; dopo 6 minuti e fino a 15 minuti 1,3 (sedazione); poi la concentrazione al sito effettore aumenta progressivamente e raggiunge 1,8 mcg/ml dopo 1 ora, continuando ad aumentare ulteriormente, seppure con progressione lenta. Grafico costruito con il programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny.

Certamente la migliore modalità di somministrazione continua di ipnotici per sedazione, associata ad anestesia locale o loco-regionale, è la "TCI" (Target Controlled Infusion), infusione basata su di un target plasmatico o, ancor meglio, un target al sito effettore^{9, 10, 11}.

Il sistema TCI è costruito su modelli farmacocinetici tricompartmentali, che consentono di richiedere ed ottenere facilmente una determinata concentrazione (nel plasma o, meglio, direttamente al sito effettore) e mantenerla poi nel tempo, senza pericolo di sovradosaggio, e con la possibilità di rapidi aggiustamenti della concentrazione, in funzione delle variabili esigenze del paziente, nei diversi momenti dell'atto chirurgico.

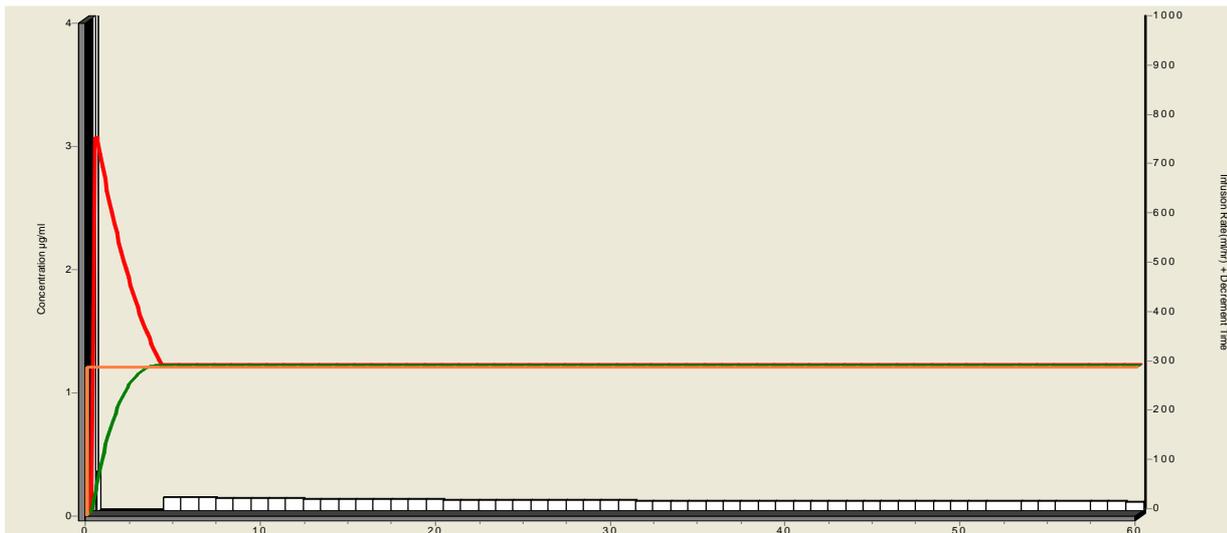


Fig. 3: TCI al sito effetore di Propofol con target di 1,2 mcg/ml: occorrono 3-4 minuti per raggiungere la concentrazione target di 1,2 mcg/ml al sito effetore, con una dose infusa di circa 0,8 mg/Kg; la concentrazione di 1,2 mcg/ml al sito effetore è mantenuta con una infusione continua decrescente di 3,5 – 3 mg/Kg/h. Grafico costruito con il programma di simulazione farmacocinetica Tivatrainer versione 7.5 di F. Engbers, N. Sutcliffe, G. Kenny.

Le variabili farmacocinetiche dei sedativi sono relativamente facili da controllare, con le metodiche T.C.I.. La notevole variabilità degli effetti farmacodinamici degli stessi farmaci, nei singoli individui, invece, determina un aumentato rischio di sovradosaggio relativo difficile da prevedere, con possibili conseguenti effetti collaterali.

Tali difficoltà hanno spinto numerosi Autori, fin dagli anni '90, a prendere in esame l'ipotesi di una sedazione controllata dal paziente: è il paziente stesso che si auto-somministra in boli endovenosi il sedativo, da solo od in associazione con un oppiaceo, fino al raggiungimento di un livello di sedazione da lui ritenuto soddisfacente^{12, 13, 14}. I farmaci più usati negli studi pubblicati sono il Midazolam ed il Propofol: per quest'ultimo, le dosi-bolo proposte sono state di 3 mg o fino ad un massimo di 0,7 mg/Kg, negli adulti, auto-somministrate dal paziente premendo un bottone, con un tempo di "lock out" tra 0 e 3 minuti; per il Midazolam le dosi-bolo descritte variano da 0,1 a 1,5 mg, con tempo di "lock out" tra 0 ed 1 minuto.

La scelta della dose-bolo e del tempo di "lock out" è condizionata dall'esigenza di ottenere rapidamente l'effetto clinico desiderato (sedazione) e la necessità di evitare un sovradosaggio del farmaco e della sedazione.

Tra i due sedativi più usati, Midazolam e Propofol, quest'ultimo è certamente da preferire in quanto il suo tempo di "onset" è più rapido, e quindi più favorevole, di quello del Midazolam (il T1/2 Keo del Propofol è 2.6 minuti secondo Marsh¹⁵, 1.51 minuti secondo Schnider^{16, 17}), e la sua clearance è più rapida, e ciò lo rende più maneggevole rispetto al Midazolam.

Kenny e coll. hanno descritto una modalità di infusione TCI modificata per permettere al paziente stesso di variare la concentrazione target richiesta di Propofol, semplicemente spingendo un bottone (PMA= patient maintained sedation)^{18, 19}. La concentrazione target è incrementabile di 0,2 mcg/ml ad ogni pressione del bottone, con un tempo di "lock out" di 2 minuti, per permettere l'equilibrio tra la concentrazione plasmatica e quella al sito effetore. Nei primi 20 minuti, il sistema riduce di 0,2 mcg/ml il target se il paziente per 6 minuti non ha schiacciato il bottone; successivamente, il sistema riduce automaticamente il target di 0,2 mcg/ml ogni 12 minuti, in assenza di richieste da parte del paziente. Il target massimo raggiungibile è impostato a 3 mcg/ml, con un target iniziale impostato dal medico anestesista ad 1 mcg/ml.

Non è ancora chiaro se quest'ultima metodica, PMA, sia più vantaggiosa della somministrazione continua controllata dal medico anestesista, la quale, comunque, quando impiega il sistema TCI è

certamente più sicura, più vantaggiosa e più gradita rispetto alle altre modalità di infusione di farmaci sedativi.

Razionale

La chirurgia maxillo-facciale ha **caratteristiche peculiari** dal punto di vista della pratica anestesiológica per vari motivi, a causa dei quali l'associazione dell'anestesia locale alla sedazione non è così agevole, comoda e sicura come nel caso di altre chirurgie:

1. Le vie aeree superiori del paziente risultano spesso interessate dalla patologia oggetto dell'atto chirurgico, traumatica e non (lesioni importanti del volto, della bocca, o presenza di esiti di pregressi interventi sul distretto facciale): ciò rende talora indispensabile l'intubazione tracheale del paziente durante l'atto chirurgico, per la protezione delle vie aeree dal sangue, e quindi l'anestesia generale piuttosto che la locale o la locoregionale associata a sedazione.
2. Quando si sceglie, comunque, una metodica di anestesia locale associata a sedazione, la metodica TCI per la somministrazione degli analogo-sedativi risulta particolarmente vantaggiosa, rispetto alle tecniche manuali, perché permette una titrazione ottimale della profondità della sedazione stessa.
3. Al termine dell'intervento chirurgico, talora, il paziente presenta un bloccaggio dei due mascellari, oppure un tamponamento delle cavità nasali o paranasali; queste situazioni risultano estremamente fastidiose e stimolano tentativi di apertura forzata della bocca, o di rimozione dei corpi estranei dalle cavità tamponate, con possibile danneggiamento del lavoro chirurgico appena eseguito; ciò capita più frequentemente se il paziente è stato sottoposto ad anestesia generale e non ha recuperato prontamente le capacità cognitive. La possibilità di effettuare l'intervento in anestesia locale e sedazione può risultare quindi particolarmente vantaggioso da questo punto di vista, in quanto il paziente mantiene le proprie capacità cognitive e l'autocontrollo, durante tutta la durata dell'atto chirurgico ed al termine dello stesso.
4. Il chirurgo opera su un campo contiguo o coincidente con le vie aeree superiori del paziente, le quali perciò risultano inaccessibili all'anestesista durante l'intervento chirurgico. Operando in anestesia locale e sedazione, l'eventuale accidentale eccessiva profondità di quest'ultima, con conseguente bradipnea o addirittura apnea, e la conseguente ipossiemia, possono rappresentare una complicazione severa, che implica l'interruzione temporanea dell'atto chirurgico, l'assistenza ventilatoria del paziente, e talora, la necessità del controllo delle vie aeree tramite intubazione tracheale e la conversione della metodica in anestesia generale. L'intubazione tracheale d'urgenza, in questi casi, è gravata da maggiori rischi conseguenti alla presenza, nell'ipofaringe, di sangue refluo dal campo chirurgico. Per limitare al massimo i rischi citati (ipoventilazione ed ipossiemia, intubazione tracheale urgente in condizioni difficili) è indispensabile poter monitorizzare la profondità del piano anestetico raggiunto (BIS, Entropia, AEPex) e poter somministrare i farmaci basando la tecnica su un target plasmatico o, meglio, al sito effettore (TCI), anziché somministrando boli manuali o infusioni continue di analogo-sedativi, modulate solo sulla variabile peso del paziente.

I vantaggi della sedazione ottenuta con metodica TCI rispetto all'infusione manuale possono schematicamente fare riferimento a due ordini di fattori:

A. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli anestetici utilizzati.

B. Le modalità di somministrazione dei farmaci, attraverso computer che guidano le pompe infusionali basandosi su algoritmi che tengono conto sia delle caratteristiche dei farmaci stessi, che anche di alcune variabili relative al paziente, quali peso, altezza, età, sesso.

A. Circa le prime caratteristiche, possiamo così riassumerle, brevemente:

- L'onset time o, come si dice in modo più appropriato, il “**time to peak effect**”, cioè il tempo necessario per raggiungere l'effetto massimo (picco), cioè la massima concentrazione al sito effettore, di farmaci quali il propofol, il remifentanil, il mivacurium, è **molto breve**;
- L'**emivita sensibile al contesto**, e cioè il tempo necessario ad ottenere il dimezzamento della loro concentrazione plasmatica, dopo una infusione endovenosa di durata variabile, è anch'essa **molto breve**;
- Gli **effetti collaterali** sono scarsi, prevedibili e quindi facilmente **prevenibili**;
- Esiste la possibilità di **antagonizzazione farmacologica** con antidoti della maggior parte dei farmaci endovenosi usati clinicamente, quali gli oppioidi, i curari e le benzodiazepine.

Le caratteristiche farmacocinetiche sopra ricordate comportano le seguenti implicazioni positive, nelle diverse fasi dell'atto anestesiológico:

1. La possibilità di titolare con estrema precisione la somministrazione dei farmaci, in presenza di una adeguata monitoraggio non solo dei parametri vitali, ma anche della profondità del piano anestetico raggiunto (potenziali evocati, bispectral index o entropia), consente di adattare la metodica perfettamente e vantaggiosamente alla fase della **premedicazione/preinduzione**: si possono premedicare i pazienti nella presala operatoria utilizzando gli stessi farmaci ipnotici ed analgesici che saranno utilizzati durante tutto l'intervento, a dosaggi molto bassi, subanestetici; ciò rappresenta un vantaggio perché permette di valutare la risposta clinica del paziente ai farmaci stessi, di aggiustare le dosi alle esigenze del paziente, di farsi in anticipo un'idea abbastanza precisa dei dosaggi necessari per le varie fasi dell'intervento chirurgico. Il target di Propofol al sito effettore utilizzato in premedicazione oscilla intorno a valori di 0,5 µg/ml; può essere associato o meno a Remifentanil con target al sito effettore intorno a 1 ng/ml, se usato in modalità TCI, oppure infuso ad una velocità pari a circa 0,05 µg/Kg/min, se usato in modalità TIVA.

2. La modalità TCI, in particolare quella al sito effettore, permette di modulare, in modo scalare e controllato, oppure molto rapidamente, quando necessario ed opportuno, la concentrazione di farmaco desiderata, non tanto a livello del plasma, ma proprio “al sito effettore”, ove i farmaci anestetici esercitano i loro effetti dinamici. Durante il **mantenimento** della sedazione, al variare dell'intensità dello stimolo algogeno evocato nelle varie fasi dell'atto chirurgico, anche il target dell'ipnotico e quello dell'analgesico eventualmente associato, dovranno variare, onde prevenire o una eccessiva profondità della sedazione nelle fasi in cui non serve o, al contrario, una eccessiva “superficializzazione” della sedazione intraoperatorio, con le relative risposte riflesse autonome e le conseguenti modificazioni dei parametri vitali, evidenziabili sui monitor. Sfruttando l'interazione tra i farmaci, ed in particolare il sinergismo farmacodinamico del Propofol associato al Remifentanil, è possibile mantenere la stessa profondità sedativa, aumentando progressivamente il dosaggio del Remifentanil e diminuendo in proporzione quello del Propofol, man mano che ci si approssima al termine dell'atto chirurgico (figura 3): questo permette di sfruttare le favorevoli caratteristiche cinetiche dell'oppiaceo, che ha un'emivita sensibile al contesto di soli 4 minuti, indipendentemente dalla durata della somministrazione, contro, per il Propofol, i 12 minuti dopo un'ora di infusione, 13 minuti dopo due ore e 14 minuti dopo tre ore.

3. Nel periodo **post-operatorio**, come pure durante la maggior parte dell'intervento operatorio, la chirurgia maxillo facciale, in genere, non è molto dolorosa. L'analgesia postoperatoria non necessita perciò di dosaggi pesanti di farmaci analgesici, la somministrazione dei quali, comunque, va iniziata tenendo conto del tempo di picco degli stessi e della durata d'azione degli anestetici locali utilizzati. In genere è sufficiente un oppiaceo minore quale il Tramadolo a dosi di 5 mg/Kg/die associato o meno a Ketorolac Trometamina alla dose massima di 90 mg/die, in

infusione continua iniziata almeno trenta minuti prima del termine dell'intervento del paziente o già all'inizio dell'intervento chirurgico, nel caso di interventi brevi.

B. Sulla particolare vantaggiosità della **modalità di somministrazione** degli agenti endovenosi attraverso computer che guidano le pompe infusionali, basandosi su algoritmi che tengono conto delle caratteristiche dei farmaci stessi, ed anche di alcune variabili attinenti ai pazienti (peso, età, sesso, altezza) è appena il caso di soffermarsi, molto brevemente, enumerandone alcuni:

1. Le richieste di farmaci differiscono con l'effetto desiderato: ad esempio, la concentrazione di oppioidi e sedativi necessaria per mantenere un pari livello di profondità della sedazione, nei diversi momenti dell'atto chirurgico, variano considerevolmente, e quindi, le dosi debbono essere aggiustate in modo da ottenere la giusta concentrazione in ogni momento: è quindi certamente vantaggioso avere a disposizione algoritmi farmacocinetici e pompe infusionali guidate da computer, per poter variare rapidamente e semplicemente le dosi dei farmaci al sito effettore, nelle diverse fasi dell'atto chirurgico.

2. La potenza relativa di un farmaco, per pazienti diversi, può essere diversa in funzione di variabili fisiologiche quali ad esempio l'età: le concentrazioni adeguate a saturare tutti i recettori μ degli oppioidi sono ridotte del 50% circa nei pazienti più anziani; il fabbisogno di propofol è ridotto anche del 30% per gli anziani. Tutto questo complica notevolmente il compito dell'anestesista, il quale però riceve un grande aiuto dalle macchine che, istantaneamente e continuativamente, mostrano quale sia l'effettiva concentrazione di farmaco ai siti di interesse.

3. Il tempo necessario al raggiungimento dell'equilibrio farmacologico tra la concentrazione plasmatica e quella al sito effettore (cervello), per alcuni anestetici quali, ad esempio, il remifentanil, è maggiore negli anziani perché aumenta con l'età; l'età avanzata condiziona anche il tempo di comparsa degli effetti emodinamici del propofol, i quali si manifestano più tardivamente con l'avanzare degli anni. Queste proprietà suggeriscono che l'induzione della sedazione, nei pazienti più anziani, si dovrebbe raggiungere usando concentrazioni più basse che nei giovani adulti, e somministrando i farmaci più lentamente, per evitare sovradosaggi ed effetti collaterali. Poter titolare con notevole precisione la somministrazione dei farmaci, così come consentito dall'uso di pompe infusionali governate da computer dotati degli algoritmi farmacocinetici che tengono conto sia delle variabili relative ai farmaci, che di quelle attinenti al paziente, permette di essere accurati, gradualmente, adeguati alle esigenze dei chirurghi e degli operati, e perfettamente consapevoli, in ogni momento, del livello di concentrazione di farmaco raggiunto nei siti di interesse.

Conclusioni

Le macchine recentemente introdotte per la somministrazione di farmaci endovenosi con modalità T.C.I., in particolar modo con la modalità "al sito effettore", e le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci recentemente introdotti nell'armamentario anestesilogico, ci permettono di utilizzare con successo ed accettabile margine di sicurezza, metodiche quali la sedazione associata all'anestesia locale, anche in quelle chirurgie, quali la maxillo facciale, durante le quali è particolarmente importante modulare con precisione la profondità del piano anestetico o del livello di sedazione raggiunto, ed inoltre, di ottenere un rapido recupero in caso di accidentale eccessiva profondità della sedazione, con recupero precoce del controllo del respiro e delle funzioni cognitive e riduzione dei rischi connessi con la metodica.

References

1. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42: 3-6
2. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: an update on its clinical uses. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-43

3. Stevens MH, White PF. Monitored anesthesia care. In Miller RE, ed. *Anesthesia* 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1994; 1465-1480
4. Philip BK. The use of remifentanil in clinical anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1996; 40: Suppl.109, 170-173
5. White PF, Negus JB. Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. *J Clin Anesth* 1991; 3: 32-9
6. Holas A, Faulborn J. Propofol versus diazepam for sedation of patients undergoing ophthalmic surgery in regional anaesthesia. *Anaesthesist* 1993; 42: 766-772
7. Smith I, Monk TG, White PF et al. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic and anxiolytic properties. *Anesth Analg* 1994; 79: 313-9
8. Rosa G, Conti G, Orsi P et al. Effects of low-dose propofol on central respiratory drive, gas exchanges and respiratory pattern. *Acta Anaesth Scand* 1992; 36: 128-36
9. Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cedrati V et al. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J of Anesthesia* 1999; 46: 235-39
10. Struys MR, Tom DS, Birgit D, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399-406.
11. Wakeling HG, Zieran JB, Howell S, et al. Targeting effect compartment or central compartment concentration for propofol, which predicted the loss of consciousness? *Anesthesiology* 1999;90:92-97.
12. Rudkin et al "Intra-operative patient controlled sedation" *Anaesthesia* 1992,47:376-81
13. Osbourne et al "Intra-operative patient controlled sedation and patient attitude to control" *Anaesthesia* 1994,49(4):287-92
14. Irwin et al "Patient maintained propofol sedation" *Anaesthesia* 1997,52(6)525-30
15. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991 Jul;67(1):41-8.
16. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999 Jun;90(6):1502-16.
17. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998 May;88(5):1170-82.
18. Campbell L, Imrie G, Doherty P, Porteous C, Millar K, Kenny GN, Fletcher G. Patient maintained sedation for colonoscopy using a target controlled infusion of propofol. *Anaesthesia.* 2004 Feb;59(2):127-32.
19. Absalom AR, Kenny GN. Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery. *Br J Anaesth.* 2003 Jun;90(6):737-41.