Is there a role for high-dose opioid anaesthesia in the 1990's?

Carl C. Hug Jr MD PhD

In the 1960's, 0.5–3 mg · kg⁻¹ doses of morphine were observed to render patients critically ill with valvular heart disease unconscious with minimal haemodynamic changes except for occasional episodes of transient hypotension related to histamine release. Such patients tolerated volatile anaesthetics poorly because of cardiovascular depression. Consequently, morphine in combination with muscle relaxants became a popular general anaesthetic for patients undergoing valvular heart surgery. When this anaesthetic technique was extended to considerably healthier patients undergoing coronary artery surgery, the limitations of morphine as an anaesthetic became apparent with episodes of hypertension and tachycardia in response to noxious stimulation as well as intraoperative awareness with subsequent recall.

In an attempt to overcome the shortcomings of morphine, fentanyl was investigated in extremely large doses (equivalent to morphine in doses of 10 or more mg · kg⁻¹) and found to produce minimal haemodynamic changes (no histamine release and anticholinergic premedication minimized bradycardia) and fewer incidences of intraoperative awakening, hypertension and tachycardia. The fact that such large doses (50–150 µg · kg⁻¹) were associated with prolonged ventilatory depression and slow awakening was not an important issue because it was common practice to maintain mechanical pulmonary ventilation of cardiac surgical patients overnight. Because there were still episodes of inadequate anaesthesia, some practitioners added benzodiazepines or other hypnotics to high doses of fentanyl to ensure unconsciousness during the surgical operation. This further lengthened the time to recovery of spontaneous ventilation. Critically ill patients, especially those with severe cardiovascular disease, were anaesthetized with high-dose fentanyl anaesthesia with or without supplementary hypnotics for all types of major surgical operations, and again, the duration of mechanical ventilation and ICU care were not particularly important issues.

Now, in the 1990's, mandates to reduce the costs of medical care have led to efforts to shorten the length of stay in PACU's and ICU's and to reduce the overall duration of hospitalization. Alternatives to high-dose fentanyl-type anaesthesia are being sought because the prolonged requirement for ventilatory support and inten-

sive care are now recognized as major contributors to hospital costs. In this context, I will address the question, "Is There A Role For High-Dose Opioid Anaesthesia In The 1990's?"

Opioid pharmacology applied to anesthesia

Acting on the central nervous system (CNS), the opioids produce analgesia, sleep, respiratory depression to the point of apnoea, and blunt somatic, sympathetic and endocrine responses to stressful, noxious stimulation. These effects can be realized with moderate doses (producing moderate plasma and CNS concentrations) especially when the opioid is used in combination with a hypnotic or inhaled anaesthetic (also in moderate doses and concentrations). However, there is a great deal of variability among patients and this is particularly evident when the anaesthetist attempts to accomplish all of these objectives using an opioid alone. It is impossible to produce the loss of consciousness in some patients (and animals) with enormous doses of any opioid studied to date. The problem is that large doses of opioids alone act on the CNS to produce muscular rigidity which necessitates the use of a muscle relaxant which can mask arousal and awakening when a noxious stimulation is encountered. As yet, there is no reliable method to detect arousal and awareness in paralysed subjects.

Except for the action of opioids on the brain stem vagal nuclei to produce slowing of the heart and slight lowering of blood pressure (which can be prevented or antagonized by atropine-like drugs), the administration of a very large dose of fentanyl or sufentanil produces relatively little haemodynamic effect in a patient with a normal circulating blood volume. Actually, the major haemodynamic embarrassment associated with opioids is the consequence of ventilatory depression which requires intermittent positive-pressure ventilation that can reduce venous return, especially in the face of truncal rigidity and reduced ventilatory compliance. When sufficient opioid concentrations exist to block the sympathetic and endocrine responses to noxious stimulation, hae-

From the Departments of Anesthesiology and Pharmacology, Emory University School of Medicine, The Emory Clinic, Atlanta, Georgia USA.

modynamics remain stable throughout the operative period.

Because of the unreliability of "pure opioid anaesthesia" in producing unconsciousness and the lack of any amnesic effects, anaesthetists tend to supplement opioids with other types of CNS depressants. Benzodiazepine premedication provides amnesia and enhances the chances of producing unconsciousness with opioids with seemingly little haemodynamic embarrassment. On the other hand, when either a large dose of opioid or of a hypnotic is used to render the patient nonresponsive (i.e., asleep or unconscious), then the intravenous administration of an extremely small dose of the other (i.e., opioid after hypnotic induction or hypnotic after opioid induction) can produce hypotension, sometimes dramatic in its severity. This apparently synergistic interaction appears to result from dramatic decreases in sympathetic nervous system activity leading to decreases in systemic vascular resistance and venous return (increased venous capacitance). The hypotension is usually corrected promptly by the administration of an alpha adrenergic agonist such as phenylephrine. This opioid-hypnotic interaction may also contribute to the vasodilatation apparent in cardiac surgical patients during and after cardiopulmonary bypass (CPB). The dose vs response relationships for the interactions have not been described, and it may be possible to use the drugs in certain dose combinations and rates of administration with minimal risk of hypotension.

Problems with opioid anaesthesia

"Pure opioid anaesthesia" does not reliably produce unconsciousness, prevent arousal, or provide amnesia. Opioids are typically used in combination with muscle relaxants to prevent/treat opioid-induced skeletal muscle rigidity and to facilitate the surgical operation. The haemodynamic changes observed intraoperatively include bradycardia and hypotension as noted above which are relatively easy to prevent and treat. Doses of opioids inadequate to suppress the sympathetic and haemodynamic responses to noxious stimulation are associated with hypertension and tachycardia often occurring suddenly in response to intense noxious stimulation. Under such circumstances, additional doses of the opioid are seldom effective in reversing these acute haemodynamic manifestations which are reliably controlled with intravenous administration of vasodilators and beta adrenergic receptor blockers.

Postoperatively, the major problem with opioid anaesthesia is prolonged ventilatory depression that results from a large dose of opioid alone or from a combination of an opioid with a hypnotic which interact synergistically to produce more intense and prolonged ventilatory depression. Either way, the result necessitates prolonged

mechanical ventilation and ICU care which increase costs.

Related issues

A number of recent developments in the care of patients with cardiovascular disease, especially those undergoing cardiac surgery, have changed the perspectives in which to view high-dose opioid anaesthesia. The US patent protection of fentanyl has expired and it is now a relatively inexpensive drug making it more popular than its brother Al and sister Su among anaesthetists. There has been an increased understanding of the pharmacokinetic and dynamic behaviour of the opioids, and most importantly, there is an increasing awareness of the variability among patients in both pharmacokinetic and pharmacodynamic terms. The contributions of chronic medication taken preoperatively to the conduct of general anaesthesia have been identified and led to new combinations of drugs intended to reduce opioid requirements intraoperatively (e.g., alpha₂ adrenergic agonists). With extensive cardiovascular monitoring it is relatively easy to control haemodynamics intraoperatively and to tailor therapy to specific needs and problems, including those resulting from drug interactions. Improvements in surgical technique and especially in myocardial preservation during CPB have reduced the time required for recovery of myocardial function after CPB. The use of drugs (e.g., aprotinin, Amicar) to preserve platelet function and to reduce the inflammatory responses to CPB have been shown to reduce postoperative coagulopathy. These and other improvements have reduced the duration of intensive care required postoperatively. The anaesthetist is challenged to achieve all of the objectives of anaesthesia and still allow appropriately rapid recovery of the patient so that tracheal extubation and discharge from the ICU can be achieved as early as possible.

Evolving practices

There are two basic approaches to the use of any drug. (1) Titrate the dose as precisely as possible to the individual patient's needs and thereby minimize side effects and allow a rapid recovery. (2) For drugs with minimal dose-related side effects (e.g., opioids in a mechanically ventilated patient), maintain the plasma and CNS concentrations at a sufficiently high level to prevent any response to any intensity of stimulation in any and all patients. This second approach leads to a prolonged recovery time in most patients when termination of drug effects depends on biotransformation and excretion, especially for lipid-soluble drugs that undergo widespread distribution throughout body tissues from which they must be returned to organs of biotransformation and excretion. However, this approach is feasible with a drug

that has a very rapid recovery time because of rapid biotransformation in all body tissues (e.g., esterase hydrolysis of remifentanyl) or extensive redistribution to inactive sites (e.g., propofol). In terms of the use of opioids in high-risk patients such as those undergoing cardiac surgery, two patterns of practice seem to be evolving currently with new possibilities on the horizons of clinical investigation.

For the complex, critically ill patient for whom extended postoperative mechanical ventilation and ICU care is anticipated, high-dose opioid anaesthesia, preferably maintained by an infusion, is appropriate. Fentanyl in loading doses of $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ administered over 20–30 min followed by a continuous infusion of $10\text{--}20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ is satisfactory for intraoperative purposes and can be followed postoperatively with a constant infusion in the range of $1\text{--}3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ to maintain analgesia and suppression of reflex responses to the noxious stimuli associated with intensive care. These fentanyl infusion rates can be reduced considerably by the addition of relatively small doses or infusion rates of a hypnotic.

For relatively straightforward coronary or valvular heart surgery in uncomplicated patients, efforts are made to limit the doses/infusion rates of opioids throughout the perioperative period by judicious use of short-acting intravenous hypnotics and inhaled anaesthetics. The goal is to take maximum advantage of the favourable effects of each type of drug and to minimize the total dose of each in order to allow as rapid as possible recovery from their individual and combined effects. An emerging technique is the use of propofol infusions after CPB and continuing into the early hours of intensive care with the intention of reducing or stopping the propofol infusion once the patient's condition is appropriate for tracheal extubation. Of course, analgesic levels of opioids are required for patient comfort before and after extubation. Some are supplementing the opioid analgesics with NSAIDs (e.g., a limited number of doses of intravenous ketorolac or ibuprofen suppositories).

On the horizons of clinical investigation we see computer-assisted titration of intravenous anaesthetics (CATIA) which will facilitate the precise titration of individual drugs to individual patient needs providing that (1) there are reliable end points by which to judge the adequacy of anaesthetic action, especially in a paralyzed patient, and (2) drugs are chosen that have a short latency to their peak effect, a characteristic which facilitates recognition of the dose vs response relationship.

Alternatively, remifentanyl is a typical fentanyl-type drug with a short latency to its peak effect and a uniquely ultrashort duration which reflects rapid esterase hydrolysis in tissues throughout the body. With such a drug, it is feasible to maintain a high concentration in plasma and

the CNS for as long as necessary and then promptly reduce the infusion rate to analgesic levels or discontinue drug administration with expectations of a very prompt recovery. In fact, the major challenge in the use of such a rapidly eliminated opioid is the transition to a longer-acting opioid for the maintenance of postoperative analgesia.

Bibliography

- Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR. Comparison of a computer assisted infusion vs intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 851–61.
- Bell J, Sartain J, Wilkinson GAL, Sherry KM. Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: comparison with high-dose fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 162–6.
- Bovill JG, Sebel PS, Stanley TA. Opioid analgesics in anaesthesia; with special reference to their use in cardiovascular anaesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: 731–55.
- Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *BMJ* 1987; 294: 397–400.
- Hall RI, Moldenhauer CC, Hug CC Jr. Fentanyl plasma concentrations maintained by a simple infusion scheme in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993; 76: 957–63.
- Hug CC Jr. Does opioid "anaesthesia" exist? *Anesthesiology* 1990; 73: 1–4.
- Hug CC Jr. Awareness during cardiac anaesthesia. In: Sebel PS, Bonke B, Winograd E (Eds.). *Memory and Awareness in Anaesthesia*. Englewood Cliffs, NJ: 1993: 400–10.
- Hug CC Jr, Burm AGL, de Lange S. Alfentanil pharmacokinetics in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 78: 231–9.
- Karski JM, Teasdale SJ, Boylan J, et al. Propofol infusion for sedation after CABG. Hemodynamics and early extubation – preliminary results. *Can J Anaesth* 1993; 40: A69.
- Salmenpera M, Wilson D, Szlam F, Hug CC Jr. Anesthetic potency of the opioid GI87084B in dogs. *Anesthesiology* 1992; 77: A368.
- Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53–63.
- Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893–901.

Les morphiniques à hautes doses ont-ils encore un rôle à jouer aujourd'hui?

Carl C. Hug Jr MD PhD

Dans les années soixante, on a observé que des doses de morphine de 0,5 à 3 mg · kg⁻¹ anesthésiaient les porteurs de valvulopathies graves sans provoquer de changements hémodynamiques importants à l'exception de périodes d'hypotension transitoires causées par la libération d'histamine. Ces patients toléraient mal les anesthésiques volatils à cause de la dépression cardiovasculaire qu'ils provoquaient. En conséquence, la morphine associée aux myorelaxants devint un anesthésique général de choix pour les patients soumis à une chirurgie valvulaire cardiaque. Lorsqu'on a étendu cette pratique à des patients en meilleure condition soumis à une chirurgie des artères coronaires, les limites de la morphine se sont manifestées par des épisodes d'hypertension et de la tachycardie provoquées par la stimulation nociceptive ainsi que par des reprises de conscience peropératoires avec mémorisation subséquente.

Dans le but de pallier aux déficiences de la morphine, le fentanyl à des doses extrêmement élevées a été étudié (équivalentes à des doses de morphine de 10 mg · kg⁻¹ et plus); on n'a observé que des changements hémodynamiques mineurs (absence d'histamino-libération et bradycardie négligeable après une prémédication anticholinergique), une incidence moins élevée de reprise de la conscience, d'hypertension et de tachycardie pendant l'intervention. Le fait que d'aussi fortes doses (50–150 µg · kg⁻¹ aient été associées à une dépression respiratoire prolongée et au retard du réveil n'était pas considéré comme un problème majeur parce que la pratique courante était de maintenir les opérés cardiaques sous ventilation mécanique pendant toute la nuit. Comme l'anesthésie n'était pas toujours adéquate, des anesthésistes ont ajouté aux doses de fentanyl élevées des benzodiazépines et d'autres hypnotiques pour garantir l'inconscience pendant l'intervention. Les malades gravement atteints, spécialement ceux qui souffraient de maladie cardiovasculaire avancée, ont été anesthésiés avec des doses élevées de fentanyl avec ou sans ajout d'hypnotiques pour une grande variété d'interventions majeures; là encore, la durée de la ventilation mécanique et du séjour à l'unité des soins intensifs (USI) n'apparaissaient pas comme des problèmes importants.

Maintenant, depuis 1990, le besoin de réduire les coûts des soins médicaux nous a contraint à diminuer la durée du séjour à l'USI et à l'unité des soins postanesthésiques et, de façon absolue, celui du séjour hospitalier. Nous sommes donc à la recherche de solutions de rechange aux doses élevées de fentanyl parce que la prolongation de la ventilation mécanique et du séjour aux soins intensifs sont reconnus actuellement pour contribuer énormément aux coûts hospitaliers. C'est dans ce contexte que je pose donc la question suivante: dans les années 90, les morphiniques à hautes doses ont-ils encore un rôle à jouer?

La pharmacologie des morphiniques appliquée à l'anesthésie

Par leur activité sur le système nerveux central (SNC), les narcotiques produisent l'analgésie, le sommeil, la dépression respiratoire allant jusqu'à l'apnée, et émoussent les réponses somatiques, endocriniennes et sympathiques à l'agression et aux stimuli nocifs. On peut réaliser ces objectifs avec des doses modérées (générant des concentrations plasmatiques et centrales modérées) surtout si on associe le morphinique à un hypnotique ou à un agent inhalatoire (eux aussi à des doses et concentrations modérées). Cependant, les patients diffèrent nettement entre eux et ceci devient particulièrement évident quand l'anesthésiste essaye d'atteindre tous ses objectifs avec un seul morphinique. Il est impossible d'entraîner une perte de conscience assurée chez l'humain (et aussi chez l'animal) avec les doses énormes qu'on a utilisé jusqu'à maintenant. Le problème réside surtout dans le fait que les doses élevées d'un morphinique seul agissent sur le SNC et entraînent une rigidité musculaire qui nécessite un myorelaxant lequel peut masquer l'éveil et la reprise de la conscience au moment d'un stimulus nocif. Jusqu'à maintenant, nous ne disposons pas de méthodes sûres pour déceler l'éveil et la reprise de conscience chez les sujets paralysés.

A l'exception du ralentissement de la fréquence cardiaque et d'une baisse légère de la pression artérielle (qui peuvent être prévenues ou traitées avec des anticholinergiques) provoquées par l'effet des morphiniques sur les noyaux vagues du tronc cérébral, l'administration de très

fortes doses de fentanyl ou de sufentanil produit relativement peu d'effets sur un sujet normovolémique. En réalité, le dérangement hémodynamique associé aux morphiniques résulte surtout de la dépression respiratoire qui nécessite la ventilation mécanique; celle-ci susceptible de diminuer le retour veineux, surtout en présence de rigidité tronculaire et d'une réduction de la compliance ventilatoire. Quand les concentrations de morphiniques sont suffisantes pour bloquer les réponses sympathiques et endocriniennes de la stimulation nociceptive, l'hémodynamique demeure stable pendant toute la durée de l'intervention.

A cause de l'incapacité de l'anesthésie morphinique « pure » de garantir à coup sûr l'inconscience et l'amnésie, les anesthésistes ont tendance à associer les morphiniques à d'autres types de dépresseurs du SNC. La prémédication aux benzodiazépines procure l'amnésie et augmente les chances pour les morphiniques de causer l'inconscience sans trop d'effets secondaires apparents sur l'hémodynamique. D'un autre côté, lorsqu'on utilise de fortes doses soit d'un morphinique soit d'un hypnotique pour rendre un malade insensible (c.-à.-d. endormi ou inconscient), l'administration intraveineuse d'une dose extrêmement faible de l'autre produit (c.-à.-d. d'un morphinique après une induction avec un hypnotique ou vice-versa) peut provoquer une hypotension très importante. Cette réaction d'apparence synergique semble résulter d'une importante baisse d'activité du système nerveux sympathique qui provoque une chute de la résistance vasculaire systémique et du retour veineux (augmentation de la capacitance veineuse). L'hypotension se corrige ordinairement facilement si on administre un agoniste α -adrénergique comme la phényléphrine. Cette interaction morphinique-hypnotique peut aussi contribuer à la vasodilatation apparente qui survient en chirurgie cardiaque pendant et après la circulation extracorporelle (CEC). La relation dose-effet de ces interactions n'a pas été décrite et il est possible d'utiliser ces drogues avec une multitude de variétés dans les doses et les vitesses d'administration avec un risque minime d'hypotension.

Les problèmes de l'anesthésie aux morphiniques

L'anesthésie « pure » aux morphiniques n'amène pas l'inconscience de façon fiable, ne prévient pas l'éveil postopératoire et ne procure pas l'amnésie. Les morphiniques sont régulièrement associés à des myorelaxants pour prévenir ou traiter la rigidité musculaire et pour faciliter l'intervention chirurgicale. Les changements hémodynamiques observés pendant l'intervention se manifestent surtout par de la bradycardie et de l'hypotension et, comme il a déjà été mentionné, ils sont assez faciles à prévenir et à traiter. Des doses insuffisantes pour supprimer les effets hémodynamiques des stimuli nociceptifs

s'accompagnent d'hypertension et de tachycardie qui surviennent soudainement en réponse à une stimulation nociceptive intense. Dans ces circonstances, des doses additionnelles de morphinique sont rarement efficaces pour contrer ces manifestations hémodynamiques aiguës qu'on peut contrôler plus sûrement par l'administration intraveineuse de vasodilatateurs et par des bloqueurs β -adrénergiques.

A la période postopératoire, le principal problème causé par l'anesthésie aux morphiniques est constitué par la dépression respiratoire, résultant d'une forte dose d'un morphinique administré isolément ou de l'association d'un morphinique avec un sédatif qui interagissent en synergie pour aggraver et prolonger cette dépression. D'une façon ou de l'autre, il en résulte la nécessité d'instituer la ventilation mécanique prolongée et l'admission à l'USI lesquels influencent défavorablement les coûts hospitaliers.

Questions connexes

Certains développements récents reliés aux soins des patients atteints de maladies cardiovasculaires, et spécialement ceux qui doivent subir une intervention, ont changé notre attitude en face de l'anesthésie aux morphiniques à hautes doses. Aux États-Unis, la protection par brevet du fentanyl est expirée et par conséquent, il est devenu un produit peu coûteux, ce qui a augmenté sa popularité auprès des anesthésistes au dépens des deux congénères Al et Su. On connaît mieux la pharmacocinétique et le comportement dynamique des morphiniques, et, ce qui est très important, on est de plus en plus conscient de la variabilité de leurs effets chez les individus tant sous l'aspect pharmacologique que pharmacodynamique. On a déjà identifié les répercussions de la médication de longue durée sur la conduite de l'anesthésie générale et on a développé de nouvelles associations pharmacologiques dans le but de diminuer les besoins en morphiniques pendant la chirurgie (par ex., avec les agonistes α_2 adrénergiques). Grâce à un monitoring cardiovasculaire complet, il est relativement facile de contrôler l'hémodynamique pendant l'intervention et de régler la thérapie à la mesure de besoins et des problèmes spécifiques, incluant ceux qui sont reliés aux interactions médicamenteuses. Les améliorations apportées à la technique chirurgicale et surtout le perfectionnement de la protection myocardique pendant la CEC ont réduit la durée nécessaire à la récupération de la fonction plaquettaire après la CEC. L'utilisation de produits pharmaceutiques (comme l'amicar et l'aprotinine) dans le but de préserver la fonction des plaquettes et d'atténuer la réponse inflammatoire à la CEC, diminue l'incidence de la coagulopathie postopératoire. Ce développement et les autres progrès réalisés permettent de diminuer la durée du séjour à l'USI. L'anesthésiste doit relever le défi d'atteindre tous ses objectifs

tout en assurant une récupération rapide de façon à ce que le patient soit extubé et reçoive son congé de l'USI le plus rapidement possible.

L'évolution de la pratique

On peut aborder chaque drogue de deux façon: 1) adapter la dose le plus précisément possible aux besoins individuels dans le but de minimiser les effets secondaires et faciliter la rapidité de la récupération; 2) pour les drogues dont les effets secondaires par rapport à la dose sont minimales (par ex., les morphiniques administrés à un patient ventilé mécaniquement), il faut maintenir des concentrations dans le plasma et au niveau du SNC suffisamment élevées pour prévenir l'apparition de réactions exagérées lors de la stimulation. Cette deuxième approche prolonge, dans la plupart des cas, la durée de la récupération lorsque la cessation de l'activité pharmacologique repose sur la biotransformation et sur l'excrétion. Cette notion s'applique spécialement aux drogues lipolubles qui passent par une distribution extensive aux tissus avant de revenir aux organes de biotransformation et d'excrétion. Cependant, cette approche ne s'applique que lorsque la drogue est favorisée par une laps de récupération très court par biotransformation tissulaire (par ex., l'hydrolyse estérasique du rémifentanyl) ou par une redistribution importante vers des sites inactifs (par ex., le propofol). En ce qui concerne l'utilisation de morphiniques chez les malades graves pour lesquels on anticipe la ventilation mécanique et un séjour prolongé à l'USI, une anesthésie aux morphiniques à hautes doses, de préférence, avec une perfusion continue est appropriée. Des doses de charge de l'ordre de fentanyl $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ administrées en 20–30 min suivies d'une perfusion continue de $10\text{--}20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ sont satisfaisantes pendant la période opératoire et peuvent être suivies à la période postopératoire par une perfusion continue de $1\text{--}3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ pour l'analgésie et la suppression des réflexes provoqués par les stimuli nociceptifs associés au séjour en unité de soins intensifs. Ces vitesses de perfusion peuvent être réduites considérablement si on ajoute un hypnotique à petites doses ou en perfusion lente.

Pour la chirurgie coronaire ou vasculaire chez le sujet non taré, on doit s'efforcer de limiter les doses et les vitesses de perfusion de morphiniques à la période opératoire par l'usage judicieux d'hypnotiques à court début d'action ou d'agents inhalatoires. L'objectif est de tirer le meilleur parti possible des propriétés de chacune des drogues et de réduire au minimum la dose totale de chacune dans le but d'abolir plus rapidement leurs effets individuels ou combinés. Une technique qui gagne en popularité consiste à administrer une perfusion de propofol après la CEC et de la continuer pendant les premières heures de séjour aux soins intensifs et d'arrêter

ou de réduire la perfusion dès que le patient est prêt pour l'extubation. Des niveaux adéquats de morphiniques sont nécessaires au confort du patient avant et après l'extubation. Certains ajoutent un supplément d'AINS aux morphiniques (par ex., du kétorolac par injections intraveineuses à petites doses ou de l'ibuprofène en suppositoires).

Nous entrevoyons dans un avenir pas trop éloigné le titrage des anesthésiques intraveineux contrôlé par ordinateur; cette technique permettra d'ajuster avec précision les drogues aux besoins individuels en autant 1) que seront appliqués des critères permettant de juger l'efficacité de l'anesthésie, surtout chez le patient curarisé et 2) que les drogues choisies auront une période de latence courte avant d'atteindre leur effet maximal, caractéristique qui favorise l'identification de la relation dose-effet.

Alternativement, nous pourrions administrer le rémifentanyl une drogue typique du groupe fentanyl avec une période de latence courte avant l'effet maximal et une durée d'action ultracourte qui reflète l'hydrolyse estérasique dans les tissus de l'organisme. Avec un tel produit, on peut maintenir dans le plasma et au niveau du SNC une concentration élevée aussi longtemps que nécessaire et réduire rapidement la vitesse de perfusion ou la discontinuer avec la perspective d'un réveil très rapide. En réalité, avec un morphinique éliminé si rapidement, le maintien de l'analgésie postopératoire constitue un défi de taille.

Bibliographie

(Voir page R93)