
Editorial

Intranasal opiates: old route for new drugs

Fiona E. Ralley MB FFARCS

The intranasal route of drug administration is well known to drug addicts. Used initially for cocaine,¹ there are reports of this route² for opiate self-abuse which may increase its popularity in these patients with the current risk of AIDS from shared needles. In a case report of demerol self-administration, the patient said he preferred the nasal to the oral route and stated that "the high occurred within ten minutes and was equivalent to or perhaps preferable to intramuscular use."²

Recently the intranasal route of drug administration has sparked the imagination of physicians, especially those dealing with children, as it avoids unpleasant intramuscular or intravenous injections. This route is extremely useful for those drugs that cannot be given orally due to high hepatic clearance as it bypasses the first pass effect of the liver. It allows for rapid absorption into the systemic circulation from the nasal mucosa, an area with a rich blood supply, and thus avoids the portal circulation. Intranasal administration has already been used for a variety of different drug families used in anaesthesia, such as midazolam,³ ketamine,⁴ and nitroglycerin.⁵ Absorption, however, appears to depend on the lack of effect on mucociliary function by the drug itself.⁶ Two factors have to be considered when optimizing dosage regimens for intranasal drug administration; first, the method and technique of administration and second, presence of pathology affecting nasal function (i.e. the common cold).⁶

Results of a placebo-controlled study suggest that sufentanil given in a low dose by the intranasal route produces effective preoperative sedation in the majority of patients.⁷ The onset of sedation was rapid compared with intramuscular or oral administration and was well accepted by the patients. In this study the authors considered that a possible disadvantage was the short duration of effective sedation which lasted only up to 60 min. However, this would also reduce pharmacological interference with drugs used at induction of anaesthesia. They suggested that sufentanil could be repeated if surgery had been delayed and that the rapid onset of action may allow for optimal timing of premedication especially

in semi-urgent procedures. At the same time, they showed that this route was relatively free of the opioid side effects such as nausea, vomiting, and dysphoria.⁷

In this issue Helmers *et al.*⁸ compared intravenous with intranasal sufentanil as premedication prior to elective surgery. As well as monitoring the onset time and degree of sedation they examined the haemodynamic and respiratory variables and measured sufentanil plasma concentrations. Although they showed that preoperative sedation via the intravenous route was of faster onset compared with the intranasal route (10 min vs 20 min), it had a shorter duration (20 min, compared with 60 min). Mean plasma sufentanil concentrations were similar in both groups by 30 min and showed that intranasal sufentanil is rapidly and effectively (78 per cent) absorbed from the nasal mucosa. Cardiovascular variables remained stable throughout the study with no intergroup differences. Respiratory rate was decreased significantly after both routes, but a rate below ten breaths per minute was not observed in any patient. No patient had an SaO₂ < 90 mmHg. The only side effect reported in either group was dizziness.

Sufentanil, one of the newer short-acting narcotic agents, appears to have better properties for this route of administration than other opiates. Its high potency : volume ratio allows an adequate dose to be contained in two to three drops which is ideal for intranasal medication.⁶ If larger volumes are administered, much of the drug is likely to be swallowed at the time of administration and lost from the systemic circulation. Transmucosal administration of opiates provides an equal or enhanced bioavailability compared with oral and parenteral delivery and the intranasal route appears to be an effective form of drug delivery.

However, we should look beyond the premedication period at other uses for this interesting route of administration. It has been suggested that if the newer morphinomimetic drugs such as sufentanil or alfentanil provide sufficiently intense but shortlasting analgesia similar to IV sedation it may permit reduction of closed extremity fractures or other painful procedures to be performed in the emergency room.⁹ Furthermore, it may also be useful in the area of diagnostic procedures. Morphine, fentanyl

Departments of Anesthesia, Royal Victoria Hospital, & McGill University, Montreal, Que.

and sufentanil have little effect on mucociliary function and therefore could be used for chronic nasal administration.¹⁰ Would this be useful in postoperative pain control or even for chronic pain management? Until more data on the safety of this route of administration is available it has been suggested that an anaesthetist be present at any time when opiates are administered in this fashion.⁹

Les opiacés par voie intranasale: vieilles voies pour les nouvelles drogues

La voie intranasale pour l'administration de drogue est bien connue par les drogués. Avec le risque croissant du SIDA par l'utilisation d'aiguilles contaminées, cette voie initialement utilisée pour la cocaïne¹ se voit de plus en plus² utilisée par les toxicomanes pour d'autres opiacés. Dans une histoire de cas d'auto-administration du démerol, le patient préférait la voie nasale à la voie orale et déclara que «le high» est survenu en dedans de dix minutes et était équivalent et/ou préférablement meilleur que l'administration intramusculaire.²

Récemment la voie intranasale a réveillé l'imagination des médecins spécialement ceux travaillant avec les enfants car cette voie éviterait les injections intramusculaires ou intraveineuses désagréables. Cette voie est extrêmement utile pour les médicaments qui ne peuvent être administrés par voie orale à cause d'une clairance hépatique élevée par effet du «first pass» du foie. Elle permet une absorption rapide dans le système circulatoire à partir de la muqueuse nasale, une région riche en réseaux sanguins et ainsi évite la circulation portale. L'administration intranasale a déjà été utilisée pour une variété de médicaments utilisés en anesthésie comme le midazolam,³ la kétamine,⁴ et la nitroglycérine.⁵ L'absorption cependant apparaît dépendante sur l'absence d'effet sur la fonction mucociliaire du médicament lui-même.⁶ Deux facteurs doivent être considérés lorsqu'on veut rendre optimale la dose pour l'administration intranasale; premièrement, la méthode et la technique de l'administration et deuxièmement la présence de pathologie affectant la fonction nasale (i.e. rhume).⁶

Les résultats d'une étude contrôlée avec placebo suggèrent que le sufentanil à faible dose par voie

intranasale produit une sédation efficace en période préopératoire chez le majorité des patients.⁷ L'installation de la sédation était rapide comparativement à l'administration intramusculaire ou orale et était acceptée par les patients. Dans cette étude, les auteurs considèrent comme un désavantage possible la courte durée de la sédation efficace qui n'a duré que 60 minutes au maximum. Ceci diminuera cependant l'interférence pharmacologique avec les médicaments utilisés lors de l'induction de l'anesthésie. Ils ont suggéré la répétition de l'administration de sufentanil si la chirurgie est retardée. Aussi l'installation rapide permettra une synchronisation optimale de la prémédication spécialement dans les procédures semi-urgentes. En même temps, ils ont démontré que cette voie était relativement libre des effets secondaires des opiacés tels que la nausée, les vomissements, et la dysphorie.

Dans ce numéro Helmers *et al.*⁸ ont comparé l'administration intraveineuse à l'administration intranasale du sufentanil comme prémédication avant une chirurgie élective. En même temps qu'ils ont surveillé le temps d'installation et le degré de la sédation, ils ont examiné les données hémodynamiques et respiratoires et mesuré les concentrations plasmatiques de sufentanil. Même s'ils ont démontré que la sédation préopératoire par voie intraveineuse était installée plus rapidement comparativement à la voie nasale (10 min vs 20 min), elle avait une durée d'action plus courte (20 min comparé à 60 min). La concentration plasmatique moyenne du sufentanil était similaire dans les deux groupes en 30 minutes démontrant que le sufentanil par voie nasale était rapidement et efficacement (78 pour cent) absorbé par la muqueuse nasale. Les données hémodynamiques ont demeuré stables à travers l'étude sans différence entre les groupes. La fréquence respiratoire diminua significativement dans les deux groupes et des fréquences inférieures à 10/min n'étaient pas observées chez aucun des patients. Aucun patient n'avait une SaO₂ < à 90 mmHg. Le seul effet secondaire rapporté dans l'un ou l'autre des groupes était l'étourdissement.

Le sufentanil, un des nouveaux agents narcotiques à action rapide, semble avoir de meilleures propriétés pour l'administration intranasale que les autres opiacés. Son rapport élevé puissance/volume permet à une dose adéquate d'être administrée en deux ou trois gouttes, ce qui est idéal pour la médication intranasale.⁶ Si de plus grands volumes sont administrés, la drogue est probablement avalée lors de l'administration et ne sera pas absorbée immédiatement par la circulation systémique. L'administration par voie nasale des opiacés apparaît comme étant une voie efficace pour l'administration des médicaments.

On doit cependant viser plus loin que la période de prémédication vers d'autres utilisations de cette voie

intéressante. Il a été suggéré que si les drogues telles que le sufentanil et l'alfentanil fournissent une analgésie intense de courte durée, elles pourront permettre la réduction fermée des fractures des extrémités ou autre procédure douloureuse d'être accomplie à l'urgence.⁹ De plus, elle pourra aussi être utile lors des procédures diagnostiques. La morphine, le fentanyl et le sufentanil ont peu d'effet sur la fonction mucociliaire et peuvent être utilisés pour l'administration chronique par voie nasale.¹⁰ Serait-ce une voie utile pour le contrôle de la douleur en période postopératoire ou le contrôle de la douleur chronique? Dans l'attente d'autres données concernant la sécurité de cette voie d'administration, il est suggéré qu'un anesthésiste soit présent en tout temps quand les opiacés sont administrés de cette façon.⁹

References

- 1 *Cohen S.* Cocaine: acute medical and psychiatric complications. *Psychiatric Annals* 1984; 14: 747-9.
- 2 *Tinsley JA, Rome JD.* Case report on intranasal use of meperidine. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 13-14.
- 3 *Wilton NCT, Leigh J, Rosen D, Pandit U.* Intranasal midazolam premedication in pre-school children. *Anesth Analg* 1988; 67: S260.
- 4 *Aldrete JA, Roman-de-Jesus JC, Russell LJ, D'Cruz O.* Intranasal ketamine as induction adjunct in children: preliminary report. *Anesthesiology* 1987; 67: A514.
- 5 *Mahajan RP, Vroger VK, Sharma SL, Singh H.* Intranasal nitroglycerin and intraocular pressure during general anesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 631-6.
- 6 *Hardy JG, Lee SW, Wilson CG.* Intranasal drug delivery by spray and drops. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 294-7.
- 7 *Vercauteren M, Boeckx E, Hanegreefs G, Noorduin H, Vanden Bussche G.* Intranasal sufentanil for pre-operative sedation. *Anaesthesia* 1988; 43: 270-3.
- 8 *Helmerts JHJH, Noorduin H, Van Peer A, Van Leeuwen L, Zuurmond WWA.* Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anaesth* 1989; 36: 00.
- 9 *Stanley TH.* New routes of administration and new delivery systems of anesthetics. *Anesthesiology* 1988; 68: 665-8.
- 10 *Hermenes WAJJ, Schusler-van Hees MTIW, Merkus FWHM.* The in vitro effect of morphine, fentanyl and sufentanil on ciliary beat frequency of human nasal epithelial tissue. *Acta Pharm Technol* 1987; 33: 88-90.