

# LA VIA PERIDURALE: CONFRONTO TRA METODICHE DI SOMMINISTRAZIONE

---

## PERIDURAL WAY: COMPARISON BETWEEN ADMINISTRATION MODALITIES

*Boaz Gedaliahu Samolsky-Dekel, Carlotta Moretti, Francesca Sangiorgi,  
Rita Maria Melotti, Gianfranco Di Nino*

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Anestesiologiche,  
Università degli Studi di Bologna  
Acute Pain Service, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi*

---

### RIASSUNTO

*Nel periodo peri-operatorio il controllo del dolore permette di migliorare la qualità di vita dei pazienti, riduce le complicanze e permette un più veloce recupero post-operatorio. Un elemento imprescindibile per l'impostazione e il mantenimento di un adeguato trattamento antalgico è la corretta somministrazione degli analgesici. Il presente lavoro confronta la somministrazione continua e quella intermittente a boli di soluzioni analgesiche per via peridurale. Dai nostri dati emerge che entrambe le modalità considerate sono efficaci nel controllo del dolore peri-operatorio nei pazienti affetti da Arterioipatia Ostruttiva Cronica Periferica. Ciononostante, dato che lo schema di somministrazione a boli richiede un impegno organizzativo notevole, si raccomanda l'introduzione dell'analgesia peridurale controllata dal paziente (PCEA, Patient Controlled Epidural Analgesia).*

### **Parole chiave**

*Analgesia peri-operatoria, Acute Pain Service, AOCP, via peridurale, anestetici locali, oppiacei, somministrazione continua, somministrazione a boli, Patient Controlled Epidural Analgesia*

### SUMMARY

*Pain control in the peri-operative period allows improvement of the patients' quality of life, reduces the occurrence of complications and allows a faster post-operative recovery. The correct administration of analgesics is an essential element for the formulation and the maintenance of a suitable treatment. The present study compares the continuous modality and that of the intermittent boluses for the administration of analgesic solutions via epidural route. Our findings suggest that both modalities are efficient in the control of the peri-operative pain of patients with Chronic Obstructive Peripheral Arteropathy. Nevertheless, since the scheme of boluses administration requires a major organizational burden, the introduction of Patient Controlled Epidural Analgesia (PCEA) is recommended.*

### **Key words**

*Perioperative analgesia, Acute Pain Service, AOCP, Epidural route, local anaesthetics, opioids, continuous administration, intermittent boluses administration, Patient Controlled Epidural Analgesia*

## INTRODUZIONE

Argomento della presente trattazione è il confronto delle metodiche di somministrazione di soluzioni analgesiche per via peridurale in pazienti ospedalizzati nel periodo peri-operatorio e in particolare la comparazione tra l'utilizzo della somministrazione continua e quella intermittente a boli.

Scopo dello studio era anche quello di esplorare potenziali caratteristiche del paziente e del setting clinico che possono influenzare la strategia terapeutica. Oltre all'inquadramento della situazione attuale, i risultati di questa indagine possono rappresentare la base di interventi migliorativi.

Il campione da noi studiato era costituito da pazienti affetti da Arterio-patia Ostruttiva Cronica Periferica (AOCP). L'AOCP è una patologia causata dalla progressiva occlusione delle arterie con conseguenti danni di natura ischemica.

Secondo la classificazione di Fontane, la clinica evolve in quattro stadi: da quello asintomatico a quello delle lesioni trofiche con ulcere o gangrena. La progressione attraverso gli stadi comporta un aumento della sintomatologia algica che compromette gravemente la qualità di vita di questi pazienti.

Con la somministrazione peridurale è possibile ottenere un blocco differenziale sensitivo motorio. Infatti, in base alle proprietà fisico-chimiche degli anestetici locali, le fibre nervose con funzione, diametro e costituzione diversi, mostrano una diversa sensibilità al farmaco usato.

Questa caratteristica consente di raggiungere un'adeguata analgesia

non accompagnata da blocco motorio, ideale per una mobilitazione precoce. La progressione del blocco nervoso per i diversi tipi di fibre è nell'ordine: fibre  $\beta$  (pregangliari simpatiche), C, A- $\delta$  (dolorifiche, termiche), A- $\gamma$  (tono muscolare posturale), A- $\beta$  (tatto-pressorie), A- $\alpha$  (motorie). Quando il blocco regredisce, l'ordine di interessamento delle fibre è l'opposto, quindi il recupero del movimento può precedere il recupero della sensibilità e della funzione simpatica.

Le proprietà fisico-chimiche che influenzano l'attività degli anestetici locali sono principalmente: la solubilità nei lipidi, la capacità di legarsi alle proteine e il pKa.

La solubilità nei lipidi sembra essere il determinante principale della potenza dell'anestetico. All'aumentare della lipofilia, aumenta la potenza, fino a un coefficiente massimo oltre il quale questa correlazione non è più esistente. Il pKa è il valore di pH al quale la quota ionizzata e quella non ionizzata di un composto sono in equilibrio. Questo influenza l'onset in quanto la forma non carica dell'anestetico locale è quella primariamente coinvolta nella diffusione lungo i nervi e attraverso le membrane. La presenza di tale forma è inversamente proporzionale al pKa dell'anestetico locale, una volta che questo viene iniettato nei tessuti il cui pH è 7,4.

La capacità di legarsi alle proteine determina la durata di azione dell'anestetico locale. Se sulla proteina del canale del sodio è presente il sito recettoriale per l'anestetico locale, le sostanze che possiedono una maggiore affinità per tale proteina rimarranno legate a tale sito per un tempo più lungo.

Gli anestetici locali vengono spes-

so usati in associazione agli oppiacei sfruttando la loro sinergia in senso antalgico.<sup>1,2</sup>

Gli anestetici locali sensibilizzano i recettori specifici per gli oppiacei ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ). I recettori sono localizzati a livello sia pre che post sinaptico; a livello pre si ha una modificazione della conduttanza del calcio e del potassio con una iperpolarizzazione della membrana. Questo determina una inibizione della progressione del potenziale evocato dalla stimolazione della fibre A- $\delta$ , C, con ridotto rilascio di neurotrasmettitori algogeni.

Anche a livello post-sinaptico si ritiene che il loro effetto si espliciti in una iperpolarizzazione della membrana. Il confronto fra le due metodiche di somministrazione viene fatto in base a due diversi *outcome*: l'efficacia nel controllo del dolore e la comparsa di effetti collaterali rilevanti.

In letteratura vi sono diversi lavori che descrivono quelle che sono le caratteristiche peculiari di queste due tecniche: nello studio di Ueda e collaboratori viene messo in evidenza come la somministrazione in boli riesca a dare una migliore analgesia in termini di un maggior numero di segmenti spinali coinvolti.<sup>3</sup> Anche dallo studio di Bromage e collaboratori si evince che la soluzione somministrata a bolo si diffonda nello spazio peridurale in senso verticale coinvolgendo un maggior numero di segmenti spinali prima di essere sottratta dal tessuto perineuronale e dal flusso sanguigno. Ciò garantisce una miglior estensione del blocco sensoriale rispetto alla somministrazione continua.

I cateteri peridurali più utilizzati sono del tipo multi-orifizio. Come è noto dalla letteratura, quando la sommini-

strazione continua avviene attraverso un catetere di questo tipo la bassa pressione di infusione consente alla soluzione di fuoriuscire soprattutto dall'orifizio prossimale, mentre da quello distale tale flusso è praticamente nullo.<sup>4</sup> Quando invece la somministrazione avviene in boli, secondo Hogan e collaboratori (2002), la maggiore pressione di infusione genera un flusso più uniforme attraverso tutti gli orifizi garantendo così un'analgesia più completa e diffusa. Secondo Bromage e collaboratori (1970) uno schema temporale appropriato è la chiave per il mantenimento della analgesia mediante boli.

La scelta e l'aderenza allo schema temporale sono delle condizioni essenziali per ottenere e mantenere nel tempo un controllo efficace del dolore. Infatti, se l'intervallo tra i boli risulta essere prolungato, vi è un reale rischio di esaurimento dell'effetto analgesico prima che venga somministrato il bolo successivo.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il reparto di Chirurgia Vascolare dove è attivo un servizio di Terapia del dolore peri-operatorio (APS). Tra gli obiettivi di questo servizio figurano l'applicazione e il monitoraggio della terapia antalgica. Infatti, il controllo del dolore viene valutato dai medici del servizio tre volte al giorno utilizzando scale soggettive quali la Scala Verbale Semplice (SVS) e quella Analogica Visiva (VAS) in condizioni statiche e dinamiche e parametri oggettivi quali la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e quella respira-

toria. Nello studio, che è durato da gennaio a dicembre 2005, sono stati inclusi i pazienti ricoverati che hanno soddisfatto i seguenti criteri di inclusione: pazienti affetti da AOCP di grado avanzato che lamentavano dolore moderato-severo, ai quali è stato posizionato un catetere peridurale per la terapia antalgica peri-operatoria ed in grado di valutare il proprio dolore con scale soggettive.

La terapia antalgica peri-operatoria era data dalla somministrazione per via peridurale di anestetici locali associati o meno a oppiacei. In particolare gli anestetici locali usati erano la L-bupivacaina e la ropivacaina mentre l'oppiaceo era il fentanyl. Per stimare l'efficacia della terapia antalgica sono stati distinti due periodi di osservazione: il periodo pre-operatorio e quello post-operatorio. Come rappresenta-

tive del periodo pre-operatorio sono state considerate le valutazioni nelle 24 ore che precedevano l'intervento mentre per il periodo post-operatorio le valutazioni della prima giornata post-operatoria.

## RISULTATI

Complessivamente sono stati arruolati nello studio 188 pazienti. La terapia antalgica peri-operatoria era data dalla somministrazione per via epidurale di anestetici locali associati o meno a oppiacei, con modalità continua (elastomeri) o a boli. Dei 188 pazienti arruolati il 4.2% (n=8) sono stati esclusi dallo studio per dati insufficienti. In base al periodo di applicazione della terapia antalgica peri-operatoria (pre e/o post-operatorio), il campione era

Tabella 1  
Gruppi pazienti in base al periodo di applicazione della terapia antalgica

<i>Categoria</i>	<i>Percentuale</i>	<i>Numero pazienti</i>
Pazienti con terapia antalgica post-operatoria ma senza terapia antalgica pre-operatoria	51,1%	92
Pazienti con terapia antalgica sia pre che post-operatoria	38,9%	70
Pazienti con terapia pre-operatoria ma non valutati nel periodo post-operatorio*	10,0%	18

*\*perché in seguito all'intervento sono stati ricoverati in un reparto di terapia intensiva.*

suddiviso in tre gruppi principali (*Tabella 1*). In relazione alle modalità di somministrazione (boli oppure elastomeri), sono state identificate nel campione 4 categorie (*Tabella 2*).

Nel periodo pre-operatorio abbiamo riscontrato che entrambe le modalità di somministrazione erano efficaci nel controllo del dolore. Infatti, nella quasi totalità dei casi il dolore era assente o lieve e nessun paziente ha riferito dolore severo. Inoltre, la media dei valori della VAS è bassa per entrambe le modalità di somministrazione. Qualitativamente però, nel gruppo di pazienti con la somministrazione a boli vi è una tendenza a un miglior controllo del dolore.

Anche nel post-operatorio, l'efficacia antalgica delle due modalità di somministrazione era sovrapponibile. Il controllo del dolore risultava essere sempre migliore nel gruppo dei boli, nonostante la differenza non fosse staticamente significativa. Abbiamo voluto poi valutare l'influenza del tipo di somministrazione nel periodo pre-operatorio sull'efficacia antalgica nel post-operatorio. L'analgia nel periodo post-operatorio è efficace indipendentemente dalla modalità di somministrazione applicata nel pre-operatorio. Infatti, la quasi totalità dei pazienti ha riferito un dolore assente o lieve; la categoria del dolore moderato è scarsamente rappresentata e manca totalmente la categoria del dolore severo. Abbiamo valutato inoltre l'influenza di un'eventuale terapia antalgica pre-operatoria sull'efficacia dell'analgia nel periodo post-operatorio. A tal proposito è emerso che nel post-operatorio il dolore è stato controllato adeguatamente in presenza o meno di una terapia pre-operatoria.

L'applicazione o meno di questa terapia dipendeva però dalla severità del dolore. Infatti il trattamento antalgico era riservato ai pazienti con dolore moderato-severo al ricovero. L'efficacia antalgica nel post-operatorio in questi pazienti denota comunque l'eliminazione della memoria del dolore. Confrontando l'efficacia dell'analgia nei pazienti con terapia con boli di solo anestetico locale rispetto a quelli con terapia continua con anestetico locale in associazione o meno con un oppiaceo, non si è riscontrata una differenza significativa nel controllo del dolore. Qualitativamente però, la somministrazione a boli dava risultati migliori (*Tabella 3*). Uno degli obiettivi del nostro studio era valutare la presenza e la distribuzione degli eventi avversi e degli episodi di dolore incidente stimato in termini di richiesta di dosi rescue. Nel periodo pre-operatorio non ci sono stati né eventi avversi né richieste di dose rescue in entrambe le modalità di somministrazione. Nel periodo post-operatorio, la somministrazione continua era correlata con

una maggiore incidenza di effetti collaterali, tra cui si annoverano il blocco motorio, la ritenzione urinaria, le parestesie e il prurito. La somministrazione a boli, invece non ha dato alcun effetto avverso. I pazienti con somministrazione continua, inoltre hanno richiesto un maggior numero di dose rescue rispetto ai pazienti con boli.

## DISCUSSIONE

Dall'analisi dei risultati è emerso che, entrambe le modalità di somministrazione erano efficaci nel controllo del dolore (statico e dinamico) e tale efficacia si è mostrata sia nel periodo pre che post-operatorio. In accordo con la letteratura<sup>3,5</sup> i nostri dati dimostrano che la via peridurale rappresenta un efficace strumento per il controllo del dolore in questi pazienti, in quanto determina sia un'azione antalgica diretta sia una indiretta, indotta dalla vasodilatazione periferica. Ciò risulta particolarmente vantaggioso in questi pazienti in cui la costrizione arteriosa

Tabella 2  
Gruppi pazienti in base alla modalità di somministrazione

	<i>Con terapia a boli</i>	<i>Con terapia a somministrazione continua</i>
Pazienti con terapia antalgica pre-operatoria, 50% (n=94)	80,9% (n=76)	19,1% (n=18)
Pazienti con terapia antalgica post-operatoria, 86,2% (n=162)	17,3% (n=28)	82,7% (n=134)

è fra le cause della sintomatologia dolorosa. Nonostante la differenza tra le due metodiche, in termini di efficacia analgesica, non sia stata statisticamente significativa, si è riscontrata, in accordo con la letteratura, una tendenza a un miglior controllo del dolore nel gruppo di pazienti con la somministrazione a boli. Una caratteristica di questo gruppo era l'oscillazione dei valori della VAS tra le varie valutazioni. Un'ipotesi per la giustificazione di tali oscillazioni può essere che nell'applicazione della terapia a boli non vi sia una totale aderenza allo schema temporale delle somministrazioni. Secondo Cousins et al (1984), nella terapia a boli, la scelta e l'aderenza allo schema temporale delle somministrazioni sono delle condizioni imprescindibili per ottenere e mantenere nel tempo

un controllo efficace del dolore. Se, infatti, l'intervallo tra i boli non viene rispettato e risulta essere prolungato, la somministrazione del bolo successivo avverrà quando ormai l'azione analgesica di quello precedente sarà esaurita. La somministrazione dei boli secondo uno schema temporale adeguato garantisce la continuità della copertura analgesica. A tal proposito va ricordato che lo schema a somministrazione a boli richiede un impegno organizzativo notevole che non sempre si riesce a soddisfare. Per ovviare a questa limitazione la letteratura propone l'utilizzo di dispositivi automatici capaci di erogare i boli prescritti in totale aderenza allo schema temporale richiesto. A tal proposito si può considerare, come intervento migliorativo, nella nostra realtà, l'in-

troduzione del PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia).<sup>6,7</sup> Uno degli obiettivi del nostro studio era di valutare la presenza e la distribuzione degli eventi avversi e degli episodi di dolore incidente. Nel periodo pre-operatorio non ci sono stati né eventi avversi né richieste di dose rescue in entrambi i gruppi. Non è stato possibile confrontare questo dato con altri studi poiché, a differenza del nostro, la letteratura si occupa solamente del periodo post-operatorio. Nel periodo post-operatorio la somministrazione continua era correlata con una maggiore incidenza di effetti collaterali. Tra questi ultimi si annoverano il blocco motorio, la ritenzione urinaria, le parestesie e il prurito. Questo dato è in disaccordo con Cullen et al (1985), secondo i quali la sommini-

Tabella 3  
Proporzioni delle categorie del dolore (statico e dinamico) nel periodo post-operatorio in funzione delle modalità di somministrazione applicate. DF, Degree of freedom (gradi di libertà)

<i>Modalità/analgesici nel post-operatorio</i>		<i>n</i>	<i>Nessun Dolore</i>	<i>Lieve</i>	<i>Moderato</i>	<i>Severo</i>	<i>DF</i>	<i>X<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
Dolore statico	Boli con A.L.	28	57,2	42,8	0	0	4	2,545	>0,05
	Elastomero con A.L.	105	55,2	41,9	2,9	0			
	Elastomero con A.L.+ Oppiaceo	29	48,3	44,8	6,9	0			
	Totale	162							
Dolore dinamico	Boli con A.L.	28	35,7	60,7	3,6	0	4	1,123	>0,05
	Elastomero con A.L.	105	31,4	62,9	5,7	0			
	Elastomero con A.L.+ Oppiaceo	29	24,1	69	6,9	0			
	Totale	162							

strazione in continuo riduce la presenza di eventi avversi e in particolare l'ipotensione e il blocco motorio. Al contrario, la somministrazione a boli, in accordo con Duncan et al (1998), non era correlata ad alcun evento avverso. In accordo con la letteratura i pazienti con somministrazione continua hanno richiesto un maggior numero di dose rescue. La minore richiesta in modalità a boli può essere spiegata in vari modi. Infatti, la soluzione somministrata a bolo, si diffonde nello spazio peridurale in senso verticale coinvolgendo un maggior numero di segmenti spinali prima di essere sottratta dal tessuto peri-neuronale e dal flusso sanguigno.<sup>8,9</sup> Ciò garantisce una migliore estensione del blocco sensoriale rispetto alla somministrazione continua.<sup>3</sup> Un'ulteriore conferma della superiorità della somministrazione a boli è data dal fatto che nel nostro campione tutti i cateteri peridurali utilizzati erano del tipo multi-orifizio.<sup>4</sup> In base alla letteratura, la somministrazione di un'associazione di anestetico locale e oppiaceo, è particolarmente vantaggiosa in quanto i due farmaci si potenziano a vicenda. Dall'analisi dei nostri dati non possiamo affermare che la somministrazione di anestetico locale e oppiaceo in associazione diacono, in termini di efficacia analgesica, un risultato migliore rispetto ai boli e alla somministrazione continua di solo anestetico locale.

Gli effetti avversi attesi da questa associazione sono principalmente: la ritenzione urinaria e il prurito. Paradossalmente, questi effetti erano presenti solo nei pazienti con anestetico locale in somministrazione continua e non in associazione con oppiacei.

## CONCLUSIONI

Un'adeguata modalità di somministrazione è considerata un elemento imprescindibile per l'impostazione e il mantenimento di un idoneo trattamento antalgico e rappresenta il perno dell'intervento medico volto a limitare l'esperienza del dolore nei pazienti.

I pazienti affetti da AOCP presentano una sintomatologia algica importante, che altera la loro qualità di vita.

Il controllo del dolore permette di migliorare qualitativamente la condizione dei pazienti in attesa dell'intervento chirurgico, rendendoli meno vulnerabili a complicanze peri-operatorie e permette un più veloce recupero post-operatorio. Si può affermare che entrambe le modalità di somministrazione considerate sono efficaci nel controllo del dolore nel periodo peri-operatorio.

Si può quindi considerare la via peridurale un efficace strumento per il controllo del dolore in questi pazienti, in quanto determina sia un'azione antalgica diretta che una indiretta, indotta dalla vasodilatazione periferica. Dato che lo schema di somministrazione a boli richiede un impegno organizzativo notevole, si raccomanda, in accordo con la letteratura, l'introduzione dell'analgesia peridurale controllata dal paziente (PCEA, Patient Controlled Epidural Analgesia).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Cohen S, Pantuck CB, Amar D et al. The primary action of epidural fentanyl after cesarean delivery is via a spinal mechanism. *Anesth Analg* 2002; 94: 674-9.
- 2) Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y et al. Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part I): synergistic antinociceptive effects. *Anesthesiology* 1998; 89: 1455-63.
- 3) Ueda K, Ueda W, Manabe M. A comparative study of sequential epidural bolus technique and continuous epidural infusion. *Anesthesiology*. 2005; 103: 126-9.
- 4) Kaynar AM, Shankar KB. Epidural infusion: continuous or bolus? *Anesth Analg* 1999; 89: 534.
- 5) Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455-63.
- 6) Silvasti M, Pitkanen M. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous epidural analgesia after total knee arthroplasty *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 471-6.
- 7) Standl T, Burmeister MA, Ohnert H et al. Patient-controlled epidural analgesia reduces analgesic requirements compared to continuous epidural infusion after major abdominal surgery *Can J Anaesth* 2003;50: 258-64.
- 8) Lim Y, Sia AT, Ocampo C. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14: 305-9.
- 9) Mardirosoff C, Dumont L, Lemedioni P et al. Sensory block extension during combined spinal and epidural Reg *Anesth Pain Med* 1998; 23: 92-5.