

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA SPECIALISTICA

*“Analgesia post-operatoria mediante due differenti anestetici
locali per via peridurale”*

Relatori:

Prof. Francesco GIUNTA

Dr.ssa Adriana PAOLICCHI

Candidato:

Irene VERONA

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

Riassunto analitico

Il posizionamento del catetere peridurale, oltre che migliorare la tecnica anestesiológica durante un intervento chirurgico, risulta vantaggioso anche per il controllo del dolore post-operatorio. Con la PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) la terapia del dolore diviene allo stesso tempo terapia continua e terapia al bisogno: la prima viene attuata mediante una pompa che consente l'infusione nello spazio peridurale di una miscela di farmaci ad effetto analgesico; la seconda è resa possibile dalla presenza di un pulsante, mediante il quale il paziente può autosomministrarsi un bolo aggiuntivo qualora avvertisse dolore. I farmaci impiegati sono generalmente un'associazione di un oppioide con un anestetico locale; il loro uso, tuttavia, non è esente da effetti collaterali, tra i quali prurito, blocco motorio, nausea, vomito, ritenzione urinaria, ipotensione, depressione respiratoria. Confrontare i due anestetici locali Ropivacaina e Levobupivacaina, che vengono impiegati nella pratica clinica in associazione all'oppioide Sufentanil, ha permesso di valutare se ci siano differenze nell'incidenza di effetti collaterali e nel controllo del dolore tra i due farmaci in modo da poter ottimizzare i protocolli terapeutici del dolore acuto post-operatorio.

Prefazione

La PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) è una modalità di somministrazione di farmaci analgesici (generalmente una miscela costituita dall'anestetico locale e dall'oppioide), che consente di ottenere un buon controllo del dolore acuto post-operatorio. Questa tecnica, tuttavia, può essere associata alla comparsa di diversi effetti collaterali. Lo scopo di questo studio è verificare se esistano differenze nell'incidenza di sintomi da discomfort e nel controllo del dolore a seconda che si usi come anestetico locale la Ropivacaina o la Levobupivacaina. Sono stati messi a confronto due gruppi di pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore addominale ed urologica in regime di elezione trattati per l'analgesia post-operatoria con PCEA: nel primo gruppo (64 pazienti) è stata somministrata una miscela che prevedeva l'associazione Ropivacaina-Sufentanyl, mentre nel secondo (56 pazienti) Levobupivacaina-Sufentanyl. In entrambi i casi sono stati valutati, in un periodo di 48 ore dalla fine dell'intervento chirurgico, il pain-relief, i principali parametri vitali, l'incidenza di effetti collaterali, la quantità totale di farmaco somministrato, il numero di volte che il paziente ha richiesto il bolo aggiuntivo e il numero di infusioni effettuate.

Ciò che ha spinto a intraprendere questo studio è l'introduzione nella pratica clinica della levobupivacaina, farmaco di nuova generazione rispetto alla ropivacaina che offrirebbe secondo i dati della letteratura differenti vantaggi.

Sommario

1. Introduzione: dalla terapia al bisogno alla autosomministrazione dei farmaci	5
2. Analgesia peridurale e PCEA	8
2.1. Tecnica di posizionamento del catetere peridurale.....	9
2.2. Utilizzo del catetere peridurale nell'ambito dell'anestesia integrata	13
2.3. Analgesia post-operatoria per via peridurale	14
2.4. PCEA: evoluzione della terapia ad infusione continua	15
2.5. Ruolo dell'Acute PainService	18
3. Anestetici locali	20
3.1. Definizione e caratteristiche	21
3.2. Struttura e Proprietà Fisico-Chimiche	23
3.3. Fisiologia della trasmissione nervosa e meccanismo d'azione degli anestetici locali	26
3.4. Farmacocinetica e farmacodinamica degli anestetici locali.....	28
4. Due anestetici locali: Ropivacaina e Levobupivacaina	32
4.1. Ropivacaina	34
4.2. Levobupivacaina	38
4.3. Confronto Ropivacaina e Levobupivacaina.....	45
5. Studio.....	48
5.1. Materiali e metodi	49
5.2. Analisi statistica.....	53
5.3. Risultati	54
5.4. Discussione	61
5.5. Conclusioni	63
Bibliografia.....	64

1. Introduzione: dalla terapia al bisogno alla autosomministrazione di farmaci

Molti sono stati i miglioramenti ottenuti nel campo delle conoscenze e del trattamento del dolore, specie quello acuto post-operatorio che, se non adeguatamente trattato, può portare ad una serie di complicanze: respiratorie, cardiovascolari, gastrointestinali, genito-urinarie, endocrino-metaboliche e psicologiche. Le complicanze respiratorie si hanno in quanto il dolore e/o residui di anestesia riducono i volumi polmonari e aboliscono il riflesso della tosse da cui possono derivare condizioni quali atelettasie e ritenzione di catarro e, quindi, infezione ed ipossiemia. Tra le complicanze cardiovascolari si annovera il rischio di trombosi, dovuto alla ridotta mobilità del paziente e, quindi, all'aumento della stasi venosa. Il dolore aumenta il tono del simpatico derivandone una riduzione del flusso periferico di sangue con conseguente ritardo di guarigione della ferita e aumento degli spasmi muscolari; inoltre, l'aumento del tono simpatico provoca uno stato di ipertensione, tachicardia e aumento del consumo di ossigeno, per cui aumenta il rischio di ischemia miocardica. Le complicanze gastrointestinali sono date da una ridotta motilità gastrica ed intestinale, mentre la ritenzione urinaria è una frequente complicanza genito-urinaria. Una complicanza endocrino-metabolica è l'iperglicemia, ma si può avere anche aumento del fibrinogeno e aumento dell'attività piastrinica, un aumento del catabolismo proteico negativo. Le ripercussioni a livello psicologico sono l'ansietà, la paura e la privazione del sonno [1]. Attraverso meccanismi molecolari che coinvolgono i mediatori dell'infiammazione, un trattamento inadeguato del dolore acuto post-operatorio può comportare l'instaurarsi di una sindrome da dolore persistente [2-3]. Da ciò si evince quanto sia importante instaurare una terapia efficace.

Le classi farmacologiche utilizzate per l'analgesia post-operatoria sono FANS, oppioidi e anestetici locali. FANS e oppioidi, singolarmente od in associazione, possono essere somministrati per via intramuscolare/sottocutanea, endovenosa, orale sub-linguale, rettale, transdermica; gli anestetici locali sono somministrati per via peridurale, in genere in associazione con un oppioide. Risulta chiaro che, oltre ad avere la possibilità di impostare terapie associate, anche la scelta della via di somministrazione può condizionare il successo del trattamento. Inoltre, ciò che condiziona il risultato, è soprattutto il modo in cui la terapia viene impostata.

Fino ad alcuni anni fa veniva attuata una terapia al bisogno: il percorso iniziava con la domanda di trattamento da parte del paziente che avvertiva la sensazione dolorosa; l'iter prevedeva così la richiesta al personale infermieristico di un farmaco per il dolore, la valutazione del caso, la somministrazione, l'assorbimento ed infine il sollievo. Questo percorso determinava un lungo tempo necessario fra la richiesta e l'effetto, tale da fare in modo che il dolore potesse manifestarsi in tutta la sua intensità.

Successivamente, si è passati al modello di "progetto terapia" che prevedeva la somministrazione del farmaco ad orari programmati, in modo da poter prevenire con più efficacia l'instaurarsi di dolore post-operatorio di entità elevata; tuttavia, non ottenendo in questo modo una concentrazione plasmatica di farmaco costante, il controllo del dolore poteva risultare non ottimale.

Con la possibilità di disporre di apparecchiature che permettono una somministrazione automatica di farmaco, sia per via endovenosa che per via peridurale, si è passati al concetto di terapia continua. L'indiscusso vantaggio di ottenere in questo modo una concentrazione di farmaco costante e, quindi, un miglior controllo del dolore, si accompagna purtroppo ad una più elevata incidenza di effetti collaterali dose-correlati.

L'attuale terapia del dolore acuto post-operatorio unisce il concetto di terapia

continua a quello di terapia al bisogno. Questo nasce dalla necessità di ottenere un pain-relief e contemporaneamente avere una bassa incidenza di effetti collaterali. Se è vero che gli effetti collaterali sono dose-correlati, è chiaro che, conseguentemente alla diminuzione della dose di farmaco, questi diminuiscono, ed inevitabilmente peggiore è il controllo del dolore. Ecco che il ritorno del concetto di terapia al bisogno in questo contesto assume un nuovo significato: mantenendo bassi dosaggi di farmaco in infusione continua ed associando la possibilità di somministrarne un bolo aggiuntivo al bisogno, possiamo ottenere sia un buon controllo del dolore che una bassa incidenza di effetti collaterali. Sia la via endovenosa (PCA, Patient Controlled Analgesia) che quella peridurale (PCEA, Patient Controlled Epidural Analgesia) possono essere impiegate per l'applicazione di questa modalità di terapia. Mediante un pulsante, che può essere premuto in qualsiasi momento, il paziente modifica la sua terapia in tempo reale, se ne avverte la necessità. Il rischio di intercorrere in un sovradosaggio viene eliminato, poiché il dispositivo è dotato di un tempo di blocco che non consente il rilascio del farmaco indipendentemente dal numero di volte che il paziente schiaccia il pulsante. Con le apparecchiature oggi a disposizione, si è arrivati ad una nuova concezione di terapia: “ paziente controllo di sé stesso”.

2. Analgesia peridurale e PCEA

La tecnica del blocco peridurale prevede il posizionamento di un catetere nello spazio peridurale (v.fig. 1) e l'infusione attraverso questo di una miscela di farmaci costituita generalmente da un oppioide e da un anestetico locale. I vantaggi offerti da questa procedura invasiva sono rappresentati sia da una gestione migliore del paziente durante l'intervento chirurgico, con dosi totali di anestetici generali ridotte, che dalla possibilità di ottenere un'analgesia più efficace nel periodo post-operatorio. Inoltre, numerosi studi dimostrano il miglior outcome dei pazienti chirurgici che hanno ricevuto analgesia per via peridurale rispetto a quelli che sono trattati per altre vie [4-5-6-7].

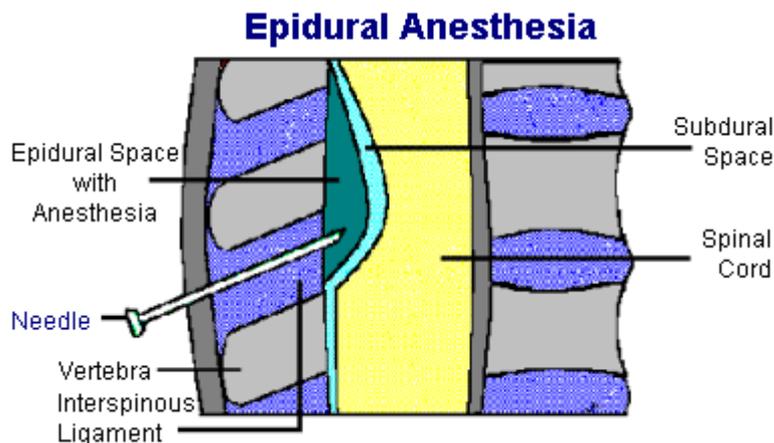


Figura 1: Rappresentazione schematica dello spazio peridurale

2.1. Tecnica di posizionamento del catetere peridurale

La puntura peridurale può essere eseguita sul paziente in posizione seduta, laterale o prona. La posizione seduta, consentendo di ottenere una completa flessione della colonna, è spesso quella più utilizzata in quanto risulta più facile l'identificazione della linea mediana e il riconoscimento delle anomalie della spina dorsale. Per il rischio di lipotimie e soprattutto per il discomfort nel caso delle pazienti gravide si ricorre alla posizione sul fianco con il capo flesso sul tronco, le gambe flesse sulle cosce, le cosce flesse sul bacino e la superficie del dorso perpendicolare al piano del letto operatorio. Questa posizione è più confortevole per il paziente. Meno comoda per il paziente, ma necessaria per eseguire la puntura peridurale sotto fluoroscopia è la posizione prona. Quindi è chiaro che la posizione migliore dipende dal tipo di analgesia che si vuole ottenere: in genere è preferita la posizione seduta o prona per la peridurale cervicale, mentre la posizione coricata sul fianco è indicata per la peridurale toracica e lombare, la posizione prona per l'applicazione della peridurale sacrale e in quelle condizioni in cui si prevede l'utilizzo dell'intensificatore di immagine.

Lo spazio intervertebrale viene scelto in base al blocco che si vuole ottenere (v.fig. 2). Se, ad esempio, lo scopo è controllare il dolore radicolare, si sceglie l'interspazio vertebrale corrispondente al forame di coniugazione da cui esce la radice da trattare; se lo scopo è controllare il dolore tissutale, si sceglie l'interspazio corrispondente al forame di coniugazione che dà passaggio alla radice diretta al metamero centrale dell'area da rendere analgesica. Per riconoscere i forami vertebrali (o gli spazi interlaminari, se si usa la tecnica paramediana) vengono ricercati i punti di repere sul dorso del paziente; è importante ricordare che le radici nervose escono nel tratto toraco-lombare al di sotto del metamero vertebrale di numero corrispondente, mentre nel tratto cervicale ad di sopra di quel metamero nel

tratto cervicale. Se è necessaria la massima precisione, i soli rilievi palpatori non bastano e si ricorre in questo caso all'aiuto della fluoroscopia.

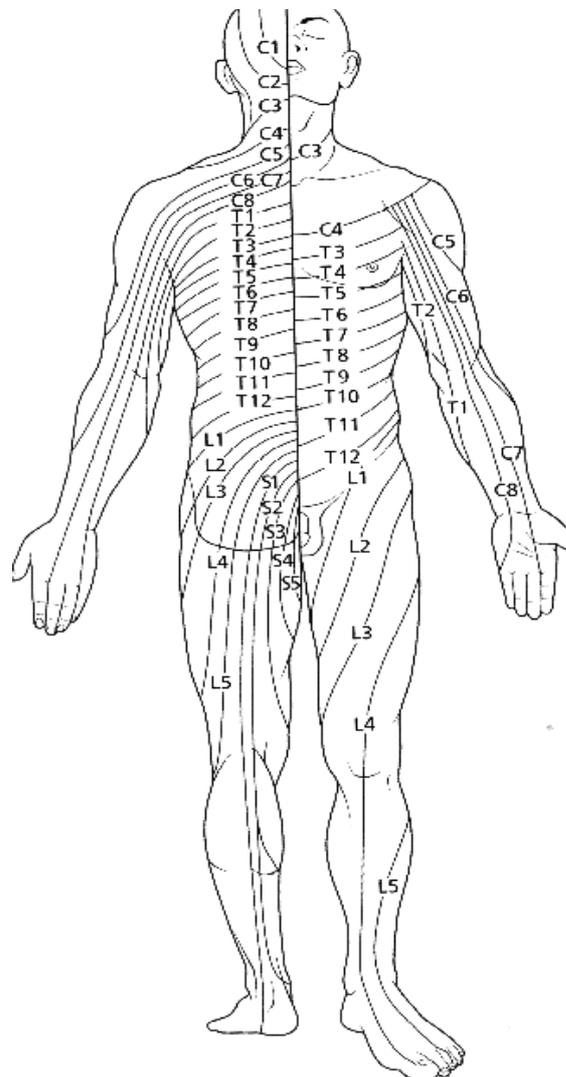


Figura 2: Rappresentazione schematica della localizzazione cutanea dell'innervazione sensitiva

Lo spazio peridurale può essere raggiunto per via mediana, para-mediana e laterale. Se viene scelta la via mediana, l'ago viene introdotto in un punto localizzato a metà tra gli apici di due processi spinosi contigui; prendendo come riferimento il livello dell'apice del processo spinoso sottostante, l'introduzione dell'ago avviene a 1-2 centimetri lateralmente alla linea mediana per la via para-mediana, e a 4-5 centimetri laterale a essa per la via laterale. Previa anestesia della cute e dei tessuti profondi, viene quindi

posizionato l'ago di Thuoy dirigendolo verso il legamento giallo.

La via mediana risulta semplice sia per la facile identificazione dei processi spinosi, sia per la consistenza che offre il legamento interspinoso che ancora saldamente l'ago; inoltre permette l'ingresso dell'ago lontano dai plessi venosi posti lateralmente. Tuttavia, a livello toracico, essa può non consentire l'ingresso nello spazio peridurale poiché, per l'embricatura dei processi spinosi, può non esservi una linea retta che unisce idealmente la cute al legamento giallo; a livello lombare, inoltre, dove i processi spinosi sono quasi perpendicolari al canale spinale, la scelta di questo ingresso obbliga l'ago ad una traiettoria con un angolo retto che può ostacolare la successiva progressione del catetere. Rimane da considerare anche che, entrando nello spazio peridurale lungo la linea mediana, l'ago si vada ad inserire dove il grasso è più saldamente ancorato al legamento giallo; ne risulta che il liquido iniettato, anziché disperdersi, vada a creare un'ulteriore concamerazione che ostacolerebbe la progressione del catetere; inoltre, anziché avere una pressione negativa, si andrebbe a creare una pressione positiva che farebbe refluire il liquido nella siringa [8]. È opinione comune che, tra le diverse traiettorie, quella para-mediana sia da preferire. È facilmente intuibile che se l'ago entra nello spazio peridurale con un angolo ottuso, risulti più agevole l'introduzione del catetere. La via para-mediana, inoltre, consente di collocare la punta dell'ago o il catetere sul lato voluto, a destra o a sinistra della linea mediana; con la tecnica della via mediana, invece, quasi certamente l'ago non raggiungerà lo spazio peridurale in una posizione intermedia come quella di riferimento sulla cute, ma si collocherà leggermente a destra o a sinistra in maniera casuale.

Per l'identificazione dello spazio peridurale, una delle tecniche più utilizzate è la tecnica del mandrino liquido o della perdita di resistenza che si basa sull'apprezzamento del gradiente di resistenza tra il legamento giallo e lo spazio peridurale durante l'avanzamento dell'ago. In genere si utilizza una siringa caricata con soluzione fisiologica che viene collegata all'ago di

Thuoy; l'operatore afferra il cono dell'ago tra il pollice e l'indice di una mano, il cui dorso è appoggiato alla schiena del paziente, e con il pollice dell'altra mano esercita una pressione costante sul pistone della siringa mentre l'ago avanza nei tessuti; in questo modo, egli apprezza una marcata resistenza all'iniezione quando la punta dell'ago si trova nel legamento giallo, ed un'improvvisa perdita di resistenza quando supera il legamento ed entra nello spazio peridurale. Altra tecnica meno usata è la tecnica della goccia pendente.

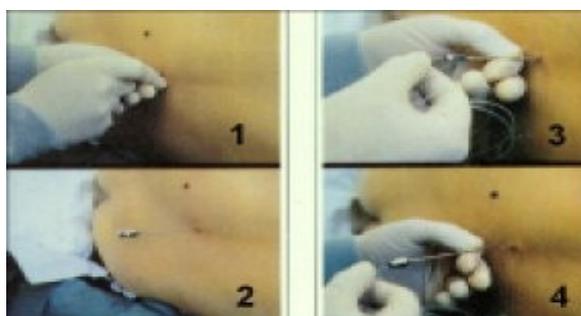


Figura 3: Posizionamento del catetere peridurale

Raggiunto lo spazio peridurale, il catetere viene fatto scorrere all'interno dell'ago per 2-3 cm (v. fig.3). A questo punto, vengono iniettati 2-3 ml di lidocaina 2% allo scopo di verificare che la punta del catetere non sia migrata nella spazio subaracnoideo; una volta accertato che non si sia verificato blocco motorio, si procede al fissaggio del catetere. Questa manovra ha una valenza diversa a seconda del tempo che si presume il catetere debba restare in sede. Se si tratta del tempo necessario all'intervento chirurgico o di pochi giorni, come per l'analgesia peridurale, viene fissato con cerotti, mentre se il catetere deve restare in sede per settimane, per il trattamento del dolore cronico, è opportuno procedere alla sua tunnellizzazione in paravertebrale, consentendo di aumentare la fissità del catetere e limitare la possibilità che esso si sfilii a seguito dei normali movimenti dei piani muscolari.

2.2. Utilizzo del catetere peridurale nell'ambito dell'anestesia integrata

In previsione di un intervento chirurgico, la scelta della tecnica anestesiológica dovrebbe prendere in considerazione l'impatto che l'atto chirurgico può avere sul vissuto del paziente e deve tenere conto di numerosi fattori, quali il sanguinamento, il dolore e lo stress, con le loro inevitabili ripercussioni psichiche ed emodinamiche [9].

L'anestesia generale, se da un lato rappresenta una tecnica anestesiológica capace di garantire sedazione e protezione nei confronti dell'ambiente chirurgico (rumori, odori sgradevoli, eventuali stati d'emergenza) e del mantenimento di posture scomode per periodi di tempo prolungati, dall'altro non consente di abolire le risposte ormonali ed emodinamiche allo stress chirurgico, pur mantenendo elevate concentrazioni plasmatiche di oppioidi [10-11-12]. Al contrario, l'anestesia epidurale, nonostante non possa garantire la tolleranza agli stress dell'ambiente chirurgico e alla postura, si è dimostrata una tecnica vantaggiosa soprattutto nel controllo delle reazioni endocrinometaboliche indotte dallo stress chirurgico [13], con diminuzione delle perdite perioperatorie [14].

Il concetto di anestesia integrata nasce dalla necessità di migliorare la tecnica anestesiológica in modo da ottenere i vantaggi di entrambe le strategie, ed al contempo di ovviare gli effetti avversi; attraverso la realizzazione di una contemporanea anestesia epidurale e generale blanda si ha un consumo minore di farmaci, ottenendo il miglior controllo possibile dello stress metabolico e psicologico durante l'intervento. In aggiunta, è da ricordare inoltre il ruolo che le diverse tecniche anestesiológicas hanno sul controllo del dolore post-operatorio; la permanenza del catetere peridurale, consente la somministrazione di farmaci ad effetto analgesico nello spazio peridurale, garantendo un miglior controllo del dolore post-operatorio rispetto ad altre strategie terapeutiche [15].

2.3. Analgesia post-operatoria per via peridurale

L'analgesia peridurale rappresenta una delle tecniche che offre i maggiori vantaggi in termini di sollievo dal dolore, sia acuto che cronico, nonostante il posizionamento di un catetere peridurale richieda un buon grado di abilità tecnica e, come tutte le procedure invasive, non sia esente da complicanze.

La permanenza del catetere peridurale, utilizzato per l'anestesia integrata durante l'intervento, offre la possibilità di attuare una strategia terapeutica di indubbi vantaggi; attraverso questa via è possibile somministrare farmaci ad effetto analgesico in modo continuo. I farmaci utilizzati possono essere oppioidi o l'associazione oppioide-anestetico locale. Numerosi studi dimostrano che tra le tecniche più utilizzate di analgesia post-operatoria (PCA con oppioidi, FANS) vi è evidenza che le tecniche epidurali con anestetico locale o con anestetico locale e oppioide sono più efficaci nel controllo del dolore dinamico dopo procedure di chirurgia maggiore[16] .

Per alcune indicazioni ben selezionate, quindi, un blocco peridurale è efficace, in un'alta percentuale di casi produce sollievo dal dolore e di conseguenza, migliora l'esito chirurgico.

La disponibilità di apparecchiature computerizzate permette la somministrazione, in totale sicurezza, di farmaci analgesici potenti ed a piccoli dosaggi, in associazione o meno ad anestetici locali a bassissima concentrazione; la maggior parte degli studi dimostra però che l'uso combinato di anestetici locali ed oppioidi, rispetto all'utilizzo degli stessi singolarmente presi, è associato ad un significativo miglioramento del controllo del dolore durante il movimento dopo chirurgia addominale, ortopedica e toracica [17]. Con questo metodo di somministrazione della terapia analgesica, si ha la possibilità di ottenere un rapido sollievo dal dolore con dosi minori di farmaco, minimizzando quindi gli effetti collaterali dose-correlati.

2.4. PCEA: evoluzione della terapia ad infusione continua

Con l'acronimo PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) si intende una terapia del dolore che prevede l'infusione continua di analgesici nello spazio peridurale, con la possibilità di autosomministrazione di una dose aggiuntiva di farmaco da parte del paziente qualora ne avvertisse la necessità; questo è reso possibile grazie ad un dispositivo computerizzato che, oltre ad infondere il farmaco ad una velocità prestabilita, ne permette un ulteriore rilascio su richiesta.

Grazie a questa peculiarità, la PCEA offre molti vantaggi per il controllo del dolore acuto post-operatorio e viene oggi considerata la metodica standard per il pain-relief; è una delle tecniche più efficaci e trova il suo impiego soprattutto nella chirurgia addominale, toracica, urologica maggiore, pelvica e nella chirurgia degli arti inferiori. In tutte queste condizioni il blocco produce non solo un sollievo completo interrompendo le afferenze nocicettive dalle strutture somatiche e dai visceri, ma, con il blocco delle fibre efferenti, somatiche e simpatiche, riduce o elimina anche lo spasmo muscolare riflesso, l'ileo da iperattività simpatica e le risposte neuroendocrine che di solito fanno seguito a malattie e traumi acuti. È stato ipotizzato che la riduzione della risposta endocrina, metabolica e infiammatoria allo stress chirurgico possa migliorare la prognosi del paziente grazie a una minore incidenza di complicanze a carico dei vari organi e apparati [18].

Il controllo del dolore è ottimizzato perché, oltre all'infusione continua a bassi dosaggi di farmaco nello spazio peridurale, il paziente può, premendo un pulsante, autosomministrarsi un bolo di farmaco se ne avvertisse la necessità (v.fig.4). In questo modo viene attuata contemporaneamente una terapia continua ed una terapia al bisogno in tempo reale, eliminando cioè i tempi che intercorrono tra comparsa del dolore, intervento del medico e

somministrazione del farmaco.



figura 4: Pompa per infusione con pulsante per la richiesta di farmaco

Il rischio di incorrere in un sovradosaggio viene eliminato, in quanto il dispositivo è dotato di un blocco a tempo, per cui non viene rilasciata una nuova dose di farmaco finché non trascorre un certo periodo di tempo dalla somministrazione precedente; nel così detto “tempo di lockout”, che in genere va da 10 a 15 minuti, non vengono somministrati boli, indipendentemente dal numero di volte di richiesta del paziente.

Le infusioni standard prevedono l'associazione di un oppioide (Fentanyl o Sufentanyl) con un anestetico locale (Ropivacaina o Levobupivacaina) in maniera da ottenere un effetto sinergico per l'ottimizzazione dell'analgesia. La velocità di infusione viene modulata in base al livello di pain relief, all'eventuale comparsa di effetti collaterali; in genere varia tra 3 e 5 ml/h.

La PCEA non è esente da effetti collaterali. Infatti, se da un lato è possibile minimizzarne l'incidenza riducendo la velocità basale di infusione, dall'altro non si scenderà ad di sotto di una soglia sicuramente non associata ad effetti avversi, mantenendo al contempo un controllo del dolore. Gli effetti indesiderati di più frequente riscontro e considerati tipici sono: prurito, blocco motorio, nausea, vomito, ritenzione urinaria, ipotensione, depressione

respiratoria. Alcuni, quindi, sono gravi e, fortunatamente, poco frequenti, mentre altri, anche se lievi, possono non essere tollerati dal paziente, che sceglie la sospensione della terapia o la rimozione del catetere, optando per una terapia ad orario. La valutazione del paziente con catetere peridurale riveste importanza anche da questo punto di vista, sia per la possibilità di effettuare un monitoraggio dei parametri vitali, sia per poter intervenire tempestivamente in caso di comparsa di effetti indesiderati poco tollerati dal paziente, prima che questi decida per la rimozione del catetere. Cambiamenti al regime analgesico possono essere effettuati considerando che la maggior parte degli effetti collaterali viene attenuata riducendo la velocità di infusione.

Da considerare, inoltre, l'insuccesso del trattamento anestetico mediante peridurale; il mancato blocco nervoso, da cui deriva un pessimo controllo del dolore, sebbene sia sicuramente una condizione benigna senza complicanze, segna l'insuccesso di una procedura terapeutica e si ripercuote sul paziente che auspicava ad un controllo del dolore acuto post-operatorio continuo e autogestito.

In letteratura sono raramente riportate altre complicanze, quali dolore radicolare e lesione di nervi periferici, condizioni autolimitantesi.

In caso di insorgenza di ascesso o ematoma peridurale è necessario l'intervento del medico che, se tempestivo e adeguato, riduce al minimo le sequele.

2.5. Ruolo dell'Acute Pain Service

L'Acute Pain Service, è un modello organizzativo che si occupa della gestione e del controllo del dolore dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Svolge questo ruolo attraverso un percorso che prevede la valutazione del pain-relief, dei parametri vitali e l'eventuale presenza di effetti indesiderati del paziente ad intervalli di tempo variabili che vanno dalle 3 alle 6 ore nelle prime 24 ore.

Nella fattispecie, se consideriamo il controllo dei pazienti trattati con PCEA, la scheda che viene compilata correntemente riporta, oltre ai dati appena citati, anche la quantità di farmaco totale; inoltre, la valutazione viene protratta fino al momento della rimozione del catetere. Da ogni scheda si possono, quindi, acquisire informazioni sul trattamento antalgico attuato in ogni paziente, se è stato necessario modificare la terapia e perché, se il controllo del dolore è stato ottimale e con quali dosaggi di farmaco.

Altro dato importante rilevabile dalla scheda è il numero di infusioni extra effettuate ed il numero di volte che il paziente ha premuto il pulsante per la richiesta: questo sicuramente offre informazioni sul controllo del dolore. È chiaro che il paziente schiaccia il pulsante se avverte dolore, ma il dispositivo è dotato di un blocco a tempo e, se le richieste sono troppo frequenti, il farmaco non viene rilasciato per non incorrere nel sovradosaggio.

Se il paziente schiaccia il pulsante durante il tempo di lock-out, il dispositivo non rilascia il farmaco; si avrà cioè un numero di infusioni minore rispetto al numero di richieste. Se il paziente schiaccia il pulsante per l'infusione del bolo aggiuntivo ad intervalli di tempo sempre al di fuori del tempo di lock-out, corrisponderà un numero di infusioni uguale al numero di richiesta.

Nella scheda viene valutato il dolore a riposo e il dolore al movimento mediante l'utilizzo di un sistema self-report, in genere la scala numerica

verbale; viene chiesto al paziente: “Quanto dolore sente da 0 a 10 se 0 è nessun dolore e 10 è il massimo dolore immaginabile?”. Un valore inferiore a 3 è considerato indicativo di un accettabile controllo del dolore.

Poniamo a questo punto l'esempio di due pazienti con punteggio VNS rispettivamente di 1 e 2, quindi considerati con dolore accettabile: se a quello con punteggio 1, corrisponde un numero di infusioni/numero di richiesta uguale a 32/100, posso affermare che il paziente ha un buon controllo del dolore? Oppure, se quello con punteggio 2 ha un numero di infusioni/numero di richiesta uguale a 1/1, il controllo del dolore è considerato essere peggiore rispetto al primo paziente?

La PCEA, oltre ai vantaggi già descritti, offre la possibilità di completare la valutazione del dolore attraverso un dato che, se opportunamente elaborato in quel contesto, può indicare se la terapia è ottimale, se sono opportune delle modifiche o se è utile aggiungere altre strategie terapeutiche.

3. Anestetici locali

Gli anestetici locali sono farmaci che hanno la proprietà di bloccare, in modo reversibile, la conduzione nervosa quando vengono applicati sul tessuto nervoso in concentrazione appropriata.

Essi appartengono ad un gruppo di composti chimici abbastanza omogeneo che ha in comune numerose caratteristiche strutturali.

Il capostipite di questi composti è la cocaina, un alcaloide naturale isolato dalle foglie di coca e la cui azione anestetica locale sulla congiuntiva umana fu dimostrata dall'oculista viennese Karl Koller nel 1884. Da allora sono stati sintetizzati numerosi composti al fine di ottenere un farmaco con le caratteristiche ideali di un anestetico locale:

1. ottima potenza ed efficacia a basse concentrazioni
2. buona penetrabilità
3. breve periodo di latenza
4. lunga durata d'azione
5. bassa tossicità sistemica
6. nessuna neurotossicità
7. completa reversibilità d'azione
8. pH della preparazione il più possibile vicino a quello fisiologico
9. nessun fastidio all'iniezione
10. stabilità della preparazione

3.1. Definizione e caratteristiche

Gli anestetici locali sono farmaci che bloccano la conduzione nervosa se applicati ad un tessuto o ad una fibra nervosa in concentrazioni che non danneggino permanentemente i tessuti stessi. Essi agiscono su ogni parte e su ogni tipo di fibra del tessuto nervoso in modo reversibile e prevedibile, senza lasciare danni strutturali.

Si definisce potenza di un anestetico locale la dose minima efficace che permette di ottenere le condizioni desiderate, quali ad esempio una regione anestetizzata durante un intervento chirurgico.

La tossicità è definita come la reazione dell'organismo ad una certa dose di farmaco. La tossicità in laboratorio si definisce con la mortalità, e, in particolare con la dose minima letale (MDL 50), cioè la quantità di farmaco minima necessaria per uccidere il 50% degli animali usati come test. La tossicità può essere sistemica o locale: la prima è riferita agli effetti del farmaco sull'intero organismo, la seconda agli effetti sulle strutture cellulari ed è anche chiamata citotossicità.

Anestetico Locale	Tossicità	Potenza	Indice Anestetico
Procaina	1	1	1
Pontocaina	12	5-10	0,5
Clorprocaina	2,4	0,5	0,2
Mepivacaina	0,75	3	4
Lidocaina	1,5	3	2
Bupivacaina	3	3-4	1,5

Tabella 1: Potenza, Tossicità (relative alla Procaina) e Indice Anestetico

La sicurezza di un anestetico locale è dipendente dalla relazione tra la sua potenza e la sua tossicità, o meglio, è proporzionale alla potenza e

inversamente proporzionale alla tossicità. Se la potenza è elevata e la tossicità è bassa, il margine di sicurezza sarà ampio. Il rapporto tra potenza e tossicità viene detto indice anestetico.(v. Tab. 1)

3.2. Struttura e proprietà fisico-chimiche

Gli anestetici locali possono essere classificati in base alla struttura chimica in amino-esteri (es: procaina, clorprocaina, tetracaina) e amino-amidi (es: prilocaina, etidocaina, lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, ropivacaina, levobupivacaina).

Alcuni di questi composti hanno un atomo di carbonio asimmetrico ed i loro levo- o destro-enantiomeri possono avere differenti proprietà anestetiche o tossicologiche.

In genere gli anestetici locali si ritrovano in commercio come misture racemiche, ma ropivacaina e levobupivacaina risultano costituite da un singolo enantiomero.

La struttura chimica degli anestetici locali (v. fig. 5) può essere suddivisa in 3 sub-unità [19]:

La sub-unità 1 è la porzione aromatica della molecola. È costituita da un nucleo di benzene, responsabile della liposolubilità della molecola stessa; l'introduzione di un ulteriore gruppo lipofilo a questo nucleo, aumenta ulteriormente la liposolubilità della molecola, ma influenza anche il pKa. La struttura di questa porzione aromatica è anche importante per la definizione della compatibilità dell'anestetico locale con il suo recettore.

La sub-unità 2 è costituita da una catena di idrocarburi; l'allungamento di questa catena o l'aggiunta di una catena alchilica laterale contribuisce ad aumentare la liposolubilità della molecola.

La sub-unità 3 è costituita da un'ammina terziaria, responsabile della idrosolubilità della molecola.

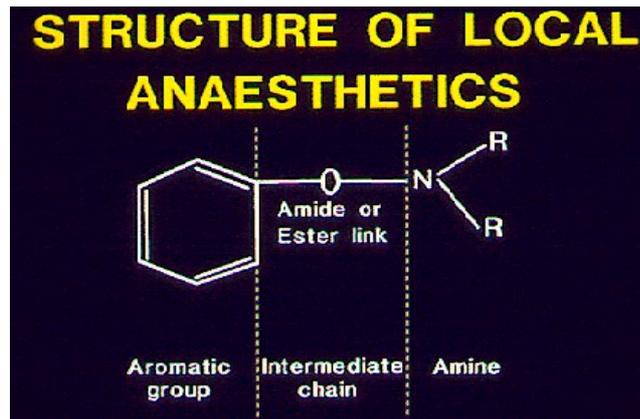


Figura5: Struttura chimica degli anestetici locali

Il tipo di legame esterico o amidico tra polo lipofilo e catena intermedia conferisce alla molecola proprietà diverse e permette la distinzione degli anestetici locali in due classi: tipo amino-estere e tipo amino amidico.

Gli anestetici locali di tipo amino-estere sono metabolizzati rapidamente dalle pseudocolinesterasi plasmatiche, mentre quelli di tipo amino-amidico sono metabolizzati per dealchilazione ossidativa nel fegato con formazione di metaboliti intermedi attivi, quindi dotati di azione prolungata; quest'ultimi sono anche più stabili e resistenti alle variazioni termiche (sterilizzazione).

Gli anestetici locali hanno un peso molecolare compreso tra 220 e 350 Dalton. Sono basi deboli, scarsamente solubili ed instabili in acqua. Per questo vengono combinati con un acido forte (HCl) per ottenere dei sali stabili e solubili in acqua a pH 4 – 7. Le preparazioni commerciali in cui è aggiunta adrenalina hanno un pH più acido a causa della presenza di agenti antiossidanti (bisolfito di sodio).

Nelle soluzioni acquose, come quelle che si trovano in commercio, la forma cationica, ionizzata e idrosolubile, è in equilibrio con quella non-ionizzata, libera e liposolubile. Il grado di ionizzazione dipende dal pH della soluzione e dal pKa del farmaco stesso (il pKa è il pH al quale la concentrazione della forma cationica è uguale a quella della frazione non-ionizzata). Per questo motivo in soluzione acida aumenta la forma ionizzata (idrosolubile) ed in ambiente alcalino quella non-ionizzata (liposolubile).

Gli anestetici locali possono essere distinti in base alla loro potenza, durata d'azione e tempo di latenza (onset).

La potenza è legata alla capacità di passare la membrana nervosa e quindi alla liposolubilità; la durata d'azione è correlata alla affinità di legame con le proteine dei recettori; il tempo di latenza è legato alle proprietà fisico-chimiche della molecola, quali il pKa e alla sua liposolubilità [20-21] (v. tab.2)

	PM	Pka	LS	LP%
Procaina	236	8.9	0.02	5.8
Clorprocaina	271	8.7	0.14	-
Tetracaina	264	8.5	4.1	76
Prilocaina	220	7	0.9	-
Etidocaina	276	7.7	141	94
Lidocaina	234	7.9	2.9	64
Mepivacaina	246	7.8	0.8	78
Bupivacaina	288	8.2	28	96
Ropivacaina	274	8.0	3	95

Tabella 2: Principali proprietà fisico chimiche degli anestetici locali (PM: peso molecolare; LS: liposolubilità; LP%: legame proteico%)

3.3. Fisiologia della trasmissione nervosa e meccanismo d'azione degli anestetici locali

Gli anestetici locali bloccano la conduzione nervosa ostacolando la propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone, probabilmente inibendo il passaggio del sodio agendo su specifici recettori che controllano il meccanismo responsabile delle modifiche di conduttanza nei canali del sodio [22-23-24].

Come è noto, la membrana cellulare dell'assone è composta da un doppio strato di fosfolipidi ricoperti sulla loro superficie esterna ed interna da uno strato proteico. La membrana contiene anche numerosi canali proteici che mettono in collegamento gli spazi extracellulari con quelli intracellulari. Questi canali ionici sono numerosi e ciascuno di essi possiede una selettività per uno ione. A riposo, la membrana cellulare è più permeabile al potassio che al sodio e questa permeabilità selettiva genera un gradiente elettrochimico di circa -70 mv (potenziale a riposo).

Quando alla membrana si applica uno stimolo di intensità sufficiente, si genera un campo elettrico. La depolarizzazione avviene quando si aprono i canali del sodio e del potassio, permettendo ai rispettivi ioni di equilibrarsi tra i fluidi dello spazio intracellulare ed extracellulare. Questo riequilibrio di ioni genera il potenziale d'azione, che ha la capacità di autopropagarsi. Dopo la depolarizzazione, il sodio è riportato attivamente fuori dalla cellula, mentre il potassio è attivamente introdotto nella cellula per ristabilire il potenziale a riposo di membrana. Gli anestetici locali impediscono il processo di depolarizzazione.

Secondo la teoria di Singer-Nicholson [23], il canale del sodio è situato all'interno di una struttura proteica che attraversa la membrana nervosa in tutto il suo spessore. All'interno del canale del sodio ci sarebbe un "cancello" che controlla l'entrata del sodio. Nell'assone a riposo il cancello è chiuso e

non permette il passaggio degli ioni sodio. Durante il potenziale d'azione il cancello si apre per permettere l'entrata degli ioni sodio, responsabili della iniziale depolarizzazione dell'assone. Questo meccanismo "a cancello" può essere inattivato dal legame dell'anestetico locale (in forma ionizzata) con un recettore interno al canale (e quindi situato sulla superficie interna dell'assone). La frazione non-ionizzata (liposolubile) dell'anestetico locale è responsabile della diffusione del farmaco attraverso il tessuto connettivo e le membrane cellulari, in particolare quella assonica, mentre la frazione ionizzata (idrosolubile) è quella attiva farmacologicamente. L'interno della cellula è più acido dell'esterno, per cui vi sono più ioni idrogeno disponibili ad interagire con la base anestetica aumentando la parte di farmaco attivo farmacologicamente (catione) disponibile all'interno dell'assone stesso.

3.4. Farmacocinetica e farmacodinamica degli anestetici locali

Lo scopo principale degli studi di farmacocinetica e farmacodinamica è quello di definire gli effetti di un farmaco a determinate concentrazioni plasmatiche in determinate condizioni fisiologiche[25-26-27].

Al contrario degli altri farmaci, l'efficacia degli anestetici locali non è proporzionale alla quantità di farmaco che raggiunge la circolazione ematica; questa condizione determina, piuttosto, la comparsa di effetti collaterali.

Gli anestetici locali sono farmaci che non vengono somministrati per via endovenosa e lo studio delle loro concentrazioni plasmatiche in relazione alla dose somministrata per altra via risulta importante per definirne la tossicità. Inoltre, lo studio farmacocinetico di un anestetico locale può essere usato per valutare gli eventi che seguono una somministrazione endovenosa accidentale di anestetico locale.

La concentrazione plasmatica e, quindi, la tossicità degli anestetici locali dipende dall'assorbimento sistemico, dalla distribuzione, dal metabolismo e dall'escrezione.

Assorbimento

L'assorbimento sistemico di un anestetico locale, non essendo un processo farmacocinetico singolo, dipende da numerosi fattori, in quanto la distribuzione e l'eliminazione avvengono simultaneamente non appena il farmaco raggiunge la circolazione sistemica.

La velocità di assorbimento è un fattore che riveste massima importanza per stabilire la probabilità che una certa dose produrrà sintomi tossici in un certo paziente.

La velocità di assorbimento può essere influenzata da:

a) punto di iniezione

La velocità di rimozione dell'anestetico locale in relazione al punto di

iniezione è in rapporto alla densità vascolare, alla presenza di tessuto capace di legarsi all'anestetico e alle proprietà fisico-chimiche dell'anestetico stesso. In linea generale la velocità di assorbimento per un anestetico locale iniettato per un blocco regionale diminuisce con il seguente ordine: intercostale, intrapleurico, caudale, epidurale, brachiale, subaracnoideo, sciatico-femorale.

b) proprietà fisico-chimiche

Le proprietà fisico-chimiche, quali la liposolubilità, il pKa, il legame proteico, l'affinità tissutale ed il peso molecolare, governano i meccanismi primari che regolano i movimenti dell'anestetico locale nell'organismo: il deflusso dal sito d'iniezione, la diffusione ed il trasporto vascolare.

c) caratteristiche fisiche

Sono costituite dal volume e dalla concentrazione dell'anestetico locale e dalla velocità di iniezione.

Il picco della concentrazione plasmatica è correlato in modo lineare alla massa di anestetico locale iniettato. Tuttavia, una volta saturati i siti di legame, un ulteriore aumento della massa determina un aumento della concentrazione plasmatica sproporzionato.

La velocità di somministrazione è anche importante, in quanto vi è una relazione diretta tra velocità di iniezione e picco plasmatico.

d) adiuvanti

L'aggiunta di vasocostrittori alla soluzione anestetica può ridurre l'assorbimento e quindi i livelli ematici dell'anestetico locale, specialmente se la soluzione è stata iniettata in zone altamente vascolarizzate (come ad esempio avviene nei blocchi intercostale, epidurale o del plesso brachiale).

L'aggiunta di bicarbonato può determinare un aumento della concentrazione plasmatica secondaria alla vasodilatazione dovuta alla liberazione di CO₂ e all'aumentata frazione non-ionizzata dell'anestetico locale.

e) stato fisiologico del paziente

Modificazioni dell'assorbimento degli anestetici locali possono essere

osservate in relazione all'età, alla gravidanza e alle malattie vascolari periferiche.

Distribuzione

La concentrazione relativa degli anestetici locali nei vari organi dipende dalla vascolarizzazione degli organi stessi, per è possibile osservare elevate concentrazioni di anestetico locale nel polmone e nel rene. Tuttavia, la maggior parte di anestetico locale si ritrova nei muscoli scheletrici.

Dopo l'assorbimento, l'anestetico locale è rapidamente distribuito agli organi riccamente vascolarizzati, che costituiscono il cosiddetto compartimento centrale.

La consistenza della captazione dell'anestetico locale da parte di questi organi densamente vascolarizzati viene espressa dal volume del compartimento centrale (V_c). La quantità di farmaco all'interno degli organi del compartimento centrale può essere stimata se si conosce il V_c e la concentrazione plasmatica del farmaco (C_p) secondo la formula: $V_c \times C_p$. Contemporaneamente, l'anestetico locale si distribuisce anche ad organi meno perfusi, quali l'adipe, che vanno a costituire il compartimento periferico V_p , di cui, tuttavia, è più difficile misurarne il volume.

Metabolismo ed Escrezione

Il metabolismo degli anestetici locali dipende dalla loro configurazione chimica.

Gli esteri sono idrolizzati nel plasma dalle pseudocolinesterasi.

Le amidi subiscono una degradazione enzimatica a livello epatico. La clearance di questa classe di anestetici locali è pressoché totalmente metabolica in quanto solo l'1-5% della dose viene escreta immodificata nelle urine. In pratica la clearance degli anestetici locali di tipo amidico è essenzialmente uguale a quella epatica. Quest'ultima dipende sia dalla velocità con cui il farmaco si presenta al fegato, quindi dal flusso epatico, che dall'efficacia con cui il fegato è in grado di rimuovere il farmaco dalla circolazione, cioè dalla velocità epatica di estrazione.

Per gli anestetici locali ad alta estrazione epatica, quali la lidocaina e l'etidocaina, la clearance epatica è estremamente dipendente dal flusso epatico. Per cui tutti quei fattori, farmacologici, fisiologici o patologici, che alterino il flusso epatico, viene alterata anche la clearance di questi farmaci. La bupivacaina e la mepivacaina, invece, hanno una bassa estrazione epatica, per cui i fattori che determinano la clearance epatica sono la clearance intrinseca (affinità enzimatica) e la concentrazione di farmaco libero. Quest'ultima è in stretta relazione con il legame proteico. Le due proteine più importanti sono l'albumina e l'alfa-2-glicoproteina acida (A2GA).

Il 60% di queste proteine si trovano nel compartimento extravascolare. L'albumina è una proteina a bassa affinità, ma ad alta capacità, mentre la A2GA è una proteina ad alta affinità e bassa capacità. Per questo motivo mentre A2GA può essere saturabile, l'albumina, anche in presenza di dosi tossiche non può essere saturata.

L'equilibrio acido-base e la quantità di proteine plasmatiche cui gli anestetici locali si possono legare sono i fattori che maggiormente determinano la quantità di anestetico locale libero nel plasma e disponibile nei tessuti.

La conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche degli anestetici locali è di vitale importanza quando questi sono somministrati in dosi ripetute o in infusione continua, come avviene per l'analgesia epidurale postoperatoria. Ad esempio, l'emivita plasmatica della lidocaina è di circa 90 minuti, per cui occorre ridurre la dose di lidocaina del 50% se ne viene somministrata una seconda dose entro 90 minuti dalla prima, per evitare l'accumulo plasmatico e quindi gli eventuali fenomeni tossici. Al contrario, sia l'etidocaina che la bupivacaina tendono ad accumularsi nei tessuti, specialmente nel grasso della regione dell'iniezione, con una minor tendenza all'accumulo nel sangue.

Per questi motivi gli anestetici locali a lunga durata d'azione sono i più adatti ad essere somministrati in boli ripetuti o in infusione continua[28].

4. Due anestetici locali: ropivacaina e levobupivacaina

L'evidenza clinica ha dimostrato come gli anestetici locali a lunga durata d'azione ed in particolare la bupivacaina siano più cardiotossici di quelli a breve durata d'azione [29].

Al contrario degli agenti racemici, gli anestetici locali chirali ad un singolo enantiomero offrono il vantaggio di una ridotta tossicità [30].

Per tali motivi l'anestesia regionale moderna ha sviluppato la produzione dei singoli enantiomeri degli anestetici locali amidici come ropivacaina e levobupivacaina.

Definiamo come isomeri due composti che contengono lo stesso numero di atomi degli stessi elementi, ma in differenti arrangiamenti strutturali. Gli enantiomeri sono due composti aventi fra loro relazione di immagine speculare. Una molecola si dice chirale quando non è sovrapponibile alla sua immagine speculare. Per convenzione il segno (+) definisce un enantiomero che ruota il piano della luce polarizzata a destra (senso orario o destrorotatorio); il segno (-) definisce un enantiomero che ruota il piano della luce polarizzata a sinistra (senso antiorario o levorotatorio). Le dizioni "Destrorso" e "Sinistorso" definiscono la configurazione di 4 ligandi intorno all'atomo di carbonio stereogenico. Se il numero atomico conta dall'alto verso il basso intorno all'atomo di carbonio in direzione oraria è usato il termine (R). Se al contrario conta dall'alto verso il basso in direzione antioraria è usato il termine (S).

L'anello lipofilo xilidinico della lidocaina, combinato con l'anello piperidinico idrofilo della cocaina, produce i derivati della piperidil-xilidina che hanno una natura chirale: ropivacaina e bupivacaina.

La sostituzione del gruppo propile dell'anello piperidinico dà la propivacaina, il cui enantiomero (s)-, l'unica forma disponibile, è la ropivacaina, omologo propilico della bupivacaina di recente introdotto.

La sostituzione con un gruppo butile dà la bupivacaina, la cui chiralità è rappresentata da dex e levo bupivacaina, gli enantiomeri R(-) ed S(-). Più di recente è stata prodotta la levobupivacaina, l'enantiomero S(-)- puro della bupivacaina.

4.1. Ropivacaina

Caratteristiche generali

La ropivacaina cloridrato è un nuovo anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione, preparato come s-isomero anziché come miscela racemica come la bupivacaina; l'uso di s-isomeri piuttosto che di miscele racemiche, in genere, riduce la tossicità sistemica di una molecola.

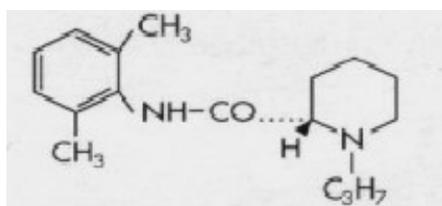


Figura 6: Struttura chimica Ropivacaina

La sua liposolubilità è intermedia tra quella della lidocaina e della bupivacaina, mentre il legame proteico è simile a quello della bupivacaina.

Si caratterizza da tutti gli altri AL per essere un s-enantiomero in soluzione al 99%, caratteristica che conferisce, quindi, solo le specifiche proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa forma chimica.

Proprietà

La sua solubilità nella forma commerciale è intorno a valori di pH 6. La sua clearance plasmatica totale è di 440ml/min, la renale di 1ml/min, il suo volume di distribuzione è di 47l, che determinano una emivita di 1.8 ore.

Il farmaco iniettato per via peridurale mostra un assorbimento bifasico con una emivita delle due fasi rispettivamente di 14 minuti e 4 ore.

Il suo legame proteico nel plasma è con la alfa-1-glicoproteina acida.

Viene metabolizzata in maniera predominante con idrolisi aromatica ed escreta per l'86% con le urine (v.tab.3)

Clearance Plasmatica (ml/min)	440
Vol. distrib.(l)	47
Emivita (h)	1.8
Frazione libera (%)	0.06
Metabolita maggiore	3-idrossi-ropivacaina

Tabella 3: Profilo farmacologico della Ropivacaina

Effetti clinici

I suoi effetti clinici sono sovrapponibili a quelli della bupivacaina, ma ha il vantaggio di un blocco motorio meno profondo e di minor durata, caratteristica che probabilmente la rende un farmaco di scelta per l'anestesia peridurale [31].

A carico delle fibre nervose la sua azione sembra essere, a bassi dosaggi, sovrapponibile a quello della bupivacaina, mentre aumentando la concentrazione la ropivacaina sembra avere un effetto più selettivo per le fibre sensitive, con l'effetto clinico di un ridotto blocco motorio.

Paragonata alla bupivacaina, la ropivacaina, infatti, possiede per la medesima concentrazione sierica: minore blocco motorio quando utilizzata a basse concentrazioni; minore tossicità cardiaca; minore liposolubilità; simile blocco sensitivo; onset lievemente inferiore.

La ropivacaina, quindi, sarebbe dotata di un blocco differenziale (blocco sensitivo > blocco motorio) maggiore della bupivacaina.

Il suo tempo di latenza è sovrapponibile a quello rilevato per la bupivacaina e non sembra essere modificato dall'aggiunta di adrenalina [32]. Una proprietà interessante della ropivacaina, infatti, diversamente da altri anestetici locali, è la scarsa tendenza alla vasodilatazione per cui l'aggiunta di adrenalina non influenza significativamente la durata e la qualità del blocco e non incide sul livello plasmatico del farmaco quando usato in anestesia regionale.

Ropivacaina e bupivacaina (0,25%) sono state valutate in infusione continua

in anestesia peridurale nel travaglio di parto: entrambi i farmaci hanno prodotto un effetto analgesico efficace e comparabile senza effetti negativi sull'out-come fetale. Nel taglio cesareo condotto in anestesia peridurale, bupivacaina e ropivacaina alla concentrazione di 0,50% hanno prodotto un'adeguata ed equivalente anestesia chirurgica, anche se la ropivacaina ha mostrato un onset e una durata minore del blocco motorio.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono gli stessi delle altre amidi a lunga durata, ma in particolare, si è rilevata una ridotta tossicità cardiaca rispetto alla bupivacaina [33].

I risultati di uno studio condotto su un preparato muscolare di fibre di Purkinje, hanno mostrato che la bupivacaina causa la maggiore depressione sull'eccitabilità e sulla conduzione cardiaca, la lidocaina ha il minore effetto depressivo, mentre la ropivacaina occupa una posizione intermedia tra i due anestetici.

Analogo comportamento si verifica sull'attività elettrica cerebrale in seguito alla somministrazione endovenosa in ratti, cani e conigli, di bupivacaina, lidocaina e ropivacaina. La dose convulsivante della ropivacaina era maggiore della bupivacaina, ma inferiore a quella della lidocaina.

Gli effetti collaterali minori, quali nausea e vomito, nelle pazienti gravide sembrano essere di minore rilevanza clinica, sempre in comparazione alla bupivacaina. La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta: il minore legame proteico dell'anestetico nel feto è dovuto alla fisiologica carenza di alfa-1-globuline sieriche, determinando una concentrazione plasmatica fetale minore di quella materna.

Sovradosaggio

Il sovradosaggio è dato dalla somministrazione endovenosa accidentale. Si manifesta con segni e sintomi a carico del sistema nervoso e cardiovascolare. Il primo segno di sovradosaggio rimane a carico del SNC: si manifesta gradualmente con sintomi e segni di severità crescente.

Inizialmente si rilevano sintomi quali: disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, vertigini, leggera euforia, ronzio e parestesia.

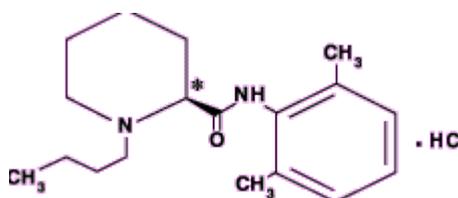
Gli effetti più severi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare e possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni a causa dell'aumentata attività muscolare e di una interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare anche apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta e prolunga gli effetti tossici degli anestetici locali. Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione degli anestetici locali nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali, si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei volontari, l'infusione intravenosa di ropivacaina ha indotto una diminuzione della conduttività e della contrattilità. Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato sedato con benzodiazepine o barbiturici.

4.2. Levobupivacaina

Caratteristiche generali

La Levobupivacaina [34] è un enantiomero della bupivacaina, l'anestetico locale amidico a lunga durata d'azione più largamente usato. Al contrario della bupivacaina, che è una miscela di levo e di destro-isomeri, la levobupivacaina è un levo-isomero puro. È stata recentemente approvata per l'uso clinico anche in Italia.



*Illustrazione 7: Levobupivacaina:
struttura chimica*

Proprietà

La levobupivacaina, come le altre pipercolil-xilidine è un sale di acido idrocloridico; tali composti sono basi deboli, dunque la loro alcalinizzazione produce un aumento della forma indissociata e velocizza l'onset del blocco nervoso [35].

La levobupivacaina è formulata come sale idrato e la sua preparazione allo 0,25% contiene 2,5 mg/mL di base libera. Un'ampolla di levobupivacaina ha l'11% di moli attive in più di un'ampolla di bupivacaina racemica; per tale differenza, nell'espressione molecolare, la levobupivacaina è del 13% meno potente della bupivacaina racemica [36].

Sono state osservate differenze stereoselettive tra i 2 enantiomeri e fra questi e la mistura racemica: la levobupivacaina ha mostrato una percentuale leggermente maggiore di legame alle proteine plasmatiche, un volume di distribuzione inferiore, una clearance plasmatica maggiore, ed un t_{1/2} beta

inferiore rispetto all'R-(+)-enantiomero [37]. In uno studio australiano del 1998 non si sono riscontrate differenze nella farmacocinetica sistemica della S(-)-bupivacaina se somministrata da sola o come componente della bupivacaina [38].

Effetti clinici

Studi clinici hanno dimostrato che la levobupivacaina, per via epidurale, produce un blocco sensitivo e motorio clinicamente simile a quello della bupivacaina, in pazienti sottoposti a chirurgia [39].

L'onset della levobupivacaina è minore o uguale a 15 minuti con le varie tecniche anestetiche [40]. In pazienti adulti, la levobupivacaina ha prodotto blocco sensitivo per più di 9 ore dopo somministrazione epidurale di quantità minore o uguale a 202.5mg, per più di 6.5 ore dopo 15 mg, intratecali e per più di 17 ore dopo blocco del plesso brachiale con 2 mg/kg.

Ulteriori studi clinici randomizzati in doppio cieco hanno stabilito che gli effetti anestetici e analgesici della levobupivacaina sono molto simili a quelli della bupivacaina alle stesse dosi. Il blocco sensitivo tende ad essere più lungo con la levobupivacaina che con la bupivacaina, per una differenza da 23 a 45 minuti con la somministrazione epidurale ed approssimativamente di 2 ore con il blocco nervoso periferico. Comunque, la durata del blocco sensitivo è stata significativamente più lunga con la levobupivacaina allo 0.75% che con la levobupivacaina allo 0.5% o con la bupivacaina allo 0.5% ed allo 0.75% [39].

Somministrata per via epidurale, la levobupivacaina produce un blocco motorio meno prolungato di quello sensitivo. Questa differenza non è osservata con il blocco nervoso periferico. Con l'uso dell'infiltrazione locale o con la somministrazione peribulbare di levobupivacaina sono state raggiunte condizioni soddisfacenti per la chirurgia ed un buon controllo del dolore.

La levobupivacaina si è mostrata in generale di efficacia pari a quella della bupivacaina per il controllo del dolore durante il travaglio, ed efficace per il

management del dolore postoperatorio specialmente se in combinazione con la clonidina, la morfina od il fentanyl. La levobupivacaina allo 0.25% è stata di pari efficacia della bupivacaina allo 0.25% in partorienti sottoposte ad anestesia epidurale in relazione al tempo di onset della analgesia, alla qualità della analgesia, alla estensione del blocco sensitivo ed al numero di pazienti con blocco motorio [39]. Uno studio di Bader et al del 1999 compara l'efficacia ed i parametri farmacocinetici della levobupivacaina allo 0.5% con la bupivacaina allo 0.5% per l'anestesia epidurale di 60 partorienti sottoposte a TC elettivo [41], mostrando differenze non significative.

Uno studio sull'efficacia relativa della levobupivacaina allo 0,25% in combinazione con morfina 0,005% in ic a 4 mL/h rispetto ad entrambi i farmaci da soli per l'anestesia epidurale postoperatoria in seguito a chirurgia addominale maggiore mostra un significativo miglioramento nell'efficacia analgesica postoperatoria con la somministrazione toracica epidurale della combinazione dei due farmaci rispetto alla somministrazione di entrambi i farmaci da soli [42].

Il blocco sensitivo e motorio prodotto da levobupivacaina 0.75% per via epidurale è comparabile a quello della bupivacaina racemica allo 0.75%, ben tollerato ed efficace in pazienti sottoposti a chirurgia addominale bassa [43].

In uno studio randomizzato doppio cieco sull'anestesia nel travaglio di parto comparante la levobupivacaina 0.125% con la bupivacaina racemica 0.125% in combinazione con sufentanil 0.75 mgr/mL ed epinefrina 1.25 mgr/mL per via intratecale, l'unica differenza considerevole osservata fra i 2 gruppi è stata l'assenza di compromissione della funzione motoria nelle partorienti trattate con levobupivacaina rispetto al gruppo trattato con bupivacaina racemica, nel quale l'incidenza di un blocco motorio di grado 1 della scala di Bromage è stato del 34%. Dunque la levobupivacaina intratecale ha un profilo clinico simile a quello della bupivacaina racemica ma a dosi uguali produce minor blocco motorio. Ciò implicherebbe un minor blocco motorio anche per via epidurale [44].

In pazienti sottoposti a protesi d'anca, dopo anestesia epidurale con 15 mL di levobupivacaina pura allo 0.75%, l'aggiunta di clonidina (8.3 microg/mL) all'infusione postoperatoria epidurale (6 mL/h) di levobupivacaina allo 0.125% è ben tollerata e fornisce una migliore analgesia rispetto ai due farmaci da soli [45].

Riguardo agli effetti clinici della somministrazione subaracnoidea di levobupivacaina, in uno studio su 20 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva dell'arto inferiore sono stati somministrati in posizione seduta 15 mg (3 mL) di una soluzione di levobupivacaina pura allo 0,5% attraverso lo spazio L2 o L3, e sono stati poi valutati lo spread dell'analgesia sensitiva, il grado di blocco motorio ed i parametri emodinamici. Un'anestesia chirurgica soddisfacente è stata ottenuta in 18 pazienti. Il tempo medio di onset dell'analgesia è stato di 2 minuti (range da 2 a 10 min) e la durata media dell'analgesia è stata di 388 minuti (range da 295 a 478 minuti). Questo gruppo di pazienti ha raggiunto blocco motorio completo, con un onset time mediano di 5 minuti e durata di 266 minuti. Tali risultati suggeriscono che la levobupivacaina fornisca un'anestesia chirurgica adeguata, ma che il grado di spread della soluzione pura sia imprevedibile [46].

In uno studio su 65 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore è stato dimostrato un significativo effetto additivo fra levobupivacaina 0.125% e fentanyl (4 microg/mL) somministrate tramite PCEA per il management del dolore postoperatorio rispetto ai 2 farmaci somministrati da soli [47].

Effetti collaterali

Da qualche anno c'è un particolare interesse per gli anestetici locali che mostrano lunga durata del blocco sensitivo ed effetti minori nel blocco motorio [48]. La bupivacaina racemica, anche se è al momento l'agente più largamente usato in chirurgia ed ostetricia, è associata a cardiotoxicità potenzialmente fatale. Questa è frequentemente somministrata in i.c. per fornire un'analgesia postoperatoria prolungata. Il profilo farmacocinetico della bupivacaina in i.c. è stato solo di recente approfondito ed ha mostrato

un lento incremento della concentrazione plasmatica totale con l'aumentare della durata dell'infusione; questo effetto è mitigato da cambiamenti nella concentrazione delle proteine plasmatiche durante il periodo postoperatorio, per cui le complicanze legate alla tossicità sistemica sono raramente osservate con questa modalità di somministrazione. La somministrazione continua dei singoli enantiomeri può essere considerata una scelta più sicura per il futuro [40].

La levobupivacaina, come gli altri anestetici locali, può produrre sequele cardiotoxiche con meccanismi diretti ed indiretti derivanti dal suo meccanismo d'azione, l'inibizione dei canali ionici voltaggio-dipendenti [49]. La maggior parte degli studi pre-clinici farmacodinamici sul blocco nervoso in vitro ed in vivo indica per la levobupivacaina potenza simile alla bupivacaina, ma minor rischio di tossicità cardiovascolare e sul SNC rispetto all'R-(+)-enantiomero; ciò è in parte spiegato dalla ridotta affinità al tessuto miocardico e cerebrale [37].

In volontari sani non sono stati osservati anomalie all'ECG clinicamente significative, effetti inotropi negativi o seri disturbi del SNC nell'ambito delle dosi usate. In una review [39], la levobupivacaina (da 75 a 122 mg), in studi su volontari sani, si è dimostrata meno aritmogena della bupivacaina, producendo minor allungamento dell'intervallo QT rispetto alla bupivacaina, ed un prolungamento dell'effetto anestetico dose dipendente allo stesso range di dosi. Il suo effetto sulla durata del QRS è stato significativamente più debole di quello della bupivacaina [50-51]. In uno studio su volontari sani è stato riportato, per la somministrazione di alte dosi di levobupivacaina, minori cambiamenti nell'ECG, minor diminuzione della contrattilità miocardica e dello stroke index rispetto alla bupivacaina racemica [52].

L'effetto depressivo sul SNC di 40 mg di levobupivacaina iv. si è mostrato minore di quello della stessa dose di bupivacaina, sia per l'entità dell'effetto, sia in termini di regioni della corteccia interessate [39]. Altri studi

confermano minori effetti convulsivanti da parte della levobupivacaina rispetto al composto racemico a parità di dosi somministrate [53]. In volontari sani la somministrazione endovenosa di levobupivacaina o di bupivacaina a 10 mg/min, fino alla comparsa di definiti sintomi neurologici o fino al raggiungimento di 150mg totali, ha mostrato simili dosi totali (56.1 mg e 47.9 mg per levobupivacaina e bupivacaina racemica rispettivamente) e simili concentrazioni plasmatiche finali (2.62 e 2.25 mcg/ml rispettivamente), ma una minor riduzione da parte della levobupivacaina dello stroke index (-5.14 vs -11.86 ml, P=0.001) e della frazione di eiezione (-2.50 vs -4.29%, P=0.024) ed, in conclusione, minor effetto inotropico negativo [54].

I profili di tollerabilità di levobupivacaina e bupivacaina sono risultati molto simili in trials clinici. La levobupivacaina è ben tollerata come la bupivacaina. In uno studio clinico coinvolgente 88 pazienti riceventi in modo randomizzato uno dei due farmaci, l'ipotensione intraoperatoria è stato l'effetto indesiderato più comunemente riportato con la levobupivacaina. Anche nel lavoro di Burke [34] l'effetto collaterale più comunemente associato con la somministrazione di levobupivacaina è stato l'ipotensione (31%) e non sono state osservate aritmie significative. Tuttavia il vantaggio di un agente rispetto ad un altro in laboratorio non è necessariamente mantenuto nella pratica clinica in quanto è da considerarsi anche l'influenza della potenza, non si può quindi stabilire una gerarchia solo in termini di tossicità [41].

Sovradosaggio

La levobupivacaina è risultata essere meno cardiotossica della bupivacaina sulla base delle dosi tollerate dagli animali di laboratorio prima dell'inizio di carditossicità severa, in particolare dissociazione elettro-meccanica o aritmie ventricolari maligne.

La levobupivacaina è meno tossica sul SNC rispetto alla bupivacaina a giudicare dalla dose maggiore tollerata prima dell'inizio delle convulsioni.

Studi preclinici in vivo comparanti gli effetti tossici della levobupivacaina e della bupivacaina sugli ovini [55] e sui suini [56] hanno mostrato per la levobupivacaina minor cardiotossicità, più alta LD50 e quindi un più ampio margine di sicurezza clinica che per la bupivacaina.

Un recente studio giapponese ha concluso che la tossicità sistemica a concentrazioni equivalenti della levobupivacaina è intermedia tra quella della ropivacaina e della bupivacaina, se somministrata alla stessa velocità d'infusione, e che l'arresto cardiaco ropivacaina-indotto appare essere più sensibile al trattamento rianimatorio che quello indotto da bupivacaina o levobupivacaina [57].

4.3. Ropivacaina e Levobupivacaina a confronto

Gli anestetici locali a lunga durata d'azione come bupivacaina, ropivacaina o levobupivacaina sono i farmaci di prima scelta per applicazioni di lunga durata attraverso cateteri nervosi periferici per l'anestesia e l'analgesia perioperatorie. Con l'uso di basse concentrazioni di questi potenti farmaci anche per un periodo di tempo prolungato non sono osservati livelli plasmatici tossici con l'eccezione delle iniezioni intravascolari accidentali. Sia la ropivacaina che la levobupivacaina simili in efficacia ed a più ampio margine di sicurezza rispetto alla bupivacaina, sono tuttavia più costose; sono richieste pertanto delle analisi costo/beneficio per definire più chiaramente il loro ruolo in anestesia ostetrica [58].

Un recente studio sulla efficacia relativa degli S(-)-enantiomeri levobupivacaina e ropivacaina rispetto alla bupivacaina (rispettivamente 0,25% e 0,75%) dopo somministrazione epidurale ed intratecale nel ratto conclude per la levobupivacaina un'azione analgesica di durata maggiore rispetto alla ropivacaina a concentrazioni equivalenti ed un simile effetto di blocco motorio a concentrazioni inferiori. La possibilità di un blocco differenziale significativo con la levobupivacaina in confronto a quello ottenibile con la bupivacaina merita ulteriori approfondimenti [59]. La levobupivacaina è simile alla bupivacaina ed alla ropivacaina non causando, dopo infusione continua di 1 h, importanti cambiamenti emodinamici nell'ovino gravido e nel feto. Non si riscontrano inoltre differenze significative fra i livelli fetali e tissutali del farmaco [60].

In uno studio su volontari sani si è dimostrato che levobupivacaina e ropivacaina producono simili effetti a livello del sistema nervoso centrale e cardiovascolare; entrambi i farmaci sono risultati meno cardiotossici di bupivacaina generando un minor effetto inotropo negativo. Nel lavoro di Camorcia è stato dimostrato che la minima dose analgesica per via

intratecale, valutata in 97 primipare, è risultata: 3,64 mg per ropivacaina, 2,94 per levobupivacaina e 2,37 per bupivacaina; questi risultati suggerirebbero la seguente gerarchia di potenza per via spinale: bupivacaina > levobupivacaina > ropivacaina [61].

In uno studio condotto su 328 pazienti sottoposti ad artroscopia della spalla, è stata valutata l'efficacia di levobupivacaina versus ropivacaina. La metà dei pazienti ha ricevuto 30 ml levobupivacaina 0,5% e l'altra metà 30 ml di ropivacaina 0,75%. 18 pazienti hanno richiesto approfondimento della sedazione, 16 nel gruppo della ropivacaina e 2 nel gruppo della levobupivacaina. 10 pazienti sono stati esclusi dallo studio in quanto non hanno raggiunto il livello di anestesia richiesto in meno di 30 minuti: 8 nel gruppo ropivacaina e 2 nel gruppo levobupivacaina. Levobupivacaina 0,5% rispetto a ropivacaina 0,75% presenta, quindi, con lo stesso volume utilizzato, un più rapido onset sensitivo, motorio e chirurgico [62].

In uno studio sono stati arruolati pazienti sottoposti a protesi totale di anca o di ginocchio in anestesia combinata spinale-epidurale; dopo l'intervento chirurgico, i pazienti hanno ricevuto una miscela di Levobupivacaina 0,125% e Sufentanyl 1mcg/ml oppure Ropivacaina 0,165% e Sufentanyl 1mcg/ml; la terapia analgesica post-operatoria prevedeva l'infusione basale a 3ml/h per 24 ore con bolo addizionale di 4ml (lockout 20 minuti), dopo 24 ore solo boli. Ogni 12 ore sono stati registrati VAS, volume di soluzione infuso, rapporto dose somministrata/dose richiesta; se l'analgesia risultava insufficiente dopo un'ora di dose massima PCEA i pazienti venivano trattati con farmaci analgesici per via sistemica (rescue therapy). Dallo studio sono stati esclusi 6 pazienti del gruppo ropivacaina e 1 paziente del gruppo levobupivacaina perché hanno richiesto rescue therapy. Alle concentrazioni usati entrambi i farmaci hanno fornito un'analgesia soddisfacente (VAS al movimento inferiore a 3). Nonostante l'utilizzo di una concentrazione maggiore di ropivacaina, il volume consumato è stato superiore nelle 48 ore rispetto a quello di levobupivacaina (221ml per ropivacaina e 178ml per

levobupivacaina). Il numero di richieste nelle 48 ore in media è stato 38,5 per ropivacaina e 28 per levobupivacaina [63].

Nello studio di Coppejans 91 partorienti sottoposte a taglio cesareo d'elezione sono state randomizzate a ricevere per via spinale 6,6mg di levobupivacaina, 10mg di ropivacaina e 6,6mg di bupivacaina (tutte addizionate a sufentanyl 3,3mcg); sono stati registrati blocco sensoriale, blocco motorio, richiesta di farmaco, per via epidurale, parametri emodinamici ed eventi avversi durante il periodo intraoperatorio. Sia levobupivacaina che ropivacaina forniscono una buona qualità anestetica in confronto a bupivacaina; è stato registrato un valore di pressione sistolica 10mmHg più alto con levobupivacaina rispetto bupivacaina e valori inferiori a 90mmHg si sono registrati solo nel 6% dei pazienti con levobupivacaina rispetto al 20% dei pazienti trattati con ropivacaina e bupivacaina [64].

In un altro studio sono state confrontate levobupivacaina e ropivacaina nel blocco del plesso lombare per la chirurgia ortopedica; il blocco motorio con levobupivacaina 0,5% è simile al blocco ottenuto con lo stesso volume e concentrazione di ropivacaina; la maggior durata del blocco sensitivo ottenuta con levobupivacaina, potrebbe ridurre la richiesta di farmaci analgesici nel periodo post-operatorio[65].

5. Studio

Nel contesto di un programma di gestione del dolore acuto postoperatorio, la valutazione dell'efficacia delle strategie terapeutiche rappresenta un obiettivo generale perseguibile per migliorare la pratica clinica. Nei compiti di un Servizio del Dolore Acuto è prevista un'attività di verifica dei protocolli adottati. In tal senso si inserisce lo studio proposto che valuta in soggetti sottoposti a chirurgia maggiore urologica ed addominale l'eventuale esistenza di differenze per quanto riguarda l'analgesia post-operatoria, nonché la comparsa di effetti collaterali nell'uso di una miscela contenente assieme al Sufentanil Ropivacaina o Levobupivacaina come anestetico locale somministrata per via peridurale PCEA; verranno inoltre confrontati i consumi totali di farmaco e il numero di richiesta di farmaco aggiuntivo.

Obiettivi dello studio:

1. Valutare il grado di sollievo dal dolore ottenuto con l'utilizzo di ropivacaina o levobupivacaina alla concentrazione di 1 mg/ml e compararne i risultati in termini di pain-relief, di insorgenza di effetti collaterali e di sicurezza nei vari intervalli di tempo;
2. Valutare le necessità di analgesico rescue dei due protocolli, intese sia nel numero di richieste aggiuntive di farmaco che nella quantità totale di farmaco

5.1. Materiali e Metodi

Presso la Clinica Chirurgica del Dipartimento di Chirurgia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana è stato eseguito a uno studio retrospettivo che ha visto l'arruolamento di 216 pazienti sottoposti a chirurgia addominale o urologica maggiore in elezione e che venivano trattati per l'analgesia post-operatoria mediante PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia).

Criteri di Inclusione

- età >18aa
- chirurgia maggiore (urologica o addominale)
- consenso al posizionamento del catetere peridurale
- paziente collaborante

Criteri di Esclusione

- età <18 aa
- mancato consenso al posizionamento del catetere peridurale
- assunzione di farmaci psichiatrici e/o condizioni cliniche pre-esistenti che rendono il paziente poco collaborante

A partire dall'ottobre 2007 fino a maggio 2008, sono stati arruolati 216 pazienti.

Il campione, selezionato in base ai criteri sopra esposti nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore addominale o urologico, è stato estrapolato all'interno del monitoraggio dell'Acute Pain Service.

Successivamente si è provveduto all'informatizzazione dei dati raccolti per la verifica degli obiettivi proposti.

Nelle 48 ore successive all'intervento è stato eseguito il monitoraggio di diversi indicatori con timing prestabilito (vedi allegato n°1) e sono stati

valutati (v. fig.8):

- dolore, a riposo e al movimento, tramite la scala verbale numerica (scala VNS)
- livello di sedazione
- frequenza cardiaca
- pressione arteriosa, sistolica e diastolica
- saturazione arteriosa di ossigeno
- frequenza respiratoria
- nausea e vomito attuali e riferiti (PONV)
- prurito
- blocco motorio
- quantità totale di farmaco
- numero di infusioni/numero richieste

Scheda perioperatoria

Cognome		Nome				Data																																																											
Intervento						Letto																																																											
Età	aa	Peso	kg	Altezza	cm	PA	FC	btt/min	SaO2																																																								
Segnalazioni								ASA	I II III IV I																																																								
								Goldman	II III IV																																																								
Terapia preoperatoria																																																																	
Allergie																																																																	
Premedicazione																																																																	
Anestesia		<input type="radio"/> TIVA <input type="radio"/> Bilanciata <input type="radio"/> Integrata		<input type="radio"/> Subaracnoidea <input type="radio"/> Combinata <input type="radio"/> Altro:		Gas		<input type="radio"/> Sevoflurano <input type="radio"/> Desflurano <input type="radio"/> Isoflurano		Et: N2O <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>																																																							
Induttore					Oppioide intraop.																																																												
Miorisolutore					Decurarizzazione farmacologica SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>																																																												
Anestetico locale					Quantità			Sede																																																									
Terapie intraoperatorie																																																																	
<input type="radio"/> Profilassi PONV: <input type="radio"/> Analgesia:																																																																	
Analgesia Postoperatoria		<input type="radio"/> Morfina		ev	im	h:					<input type="radio"/> Elastomero i.c.																																																						
		<input type="radio"/> Toradol		ev	im	h:					<input type="radio"/> PCA																																																						
		<input type="radio"/> Perfalgan		ev	h:					<input type="radio"/> PCEA																																																							
		<input type="radio"/> Contramal		ev	im	h:					<input type="radio"/> Peridurale solo i.c.																																																						
		<input type="radio"/> Temgesic		ev	im	h:					<input type="radio"/> Altro:																																																						
		<input type="radio"/> Tachidol		os	h:																																																												
<input type="radio"/> Altro:						h:																																																											
Terapie Recovery Room																																																																	
<input type="radio"/> Morfina		<input type="radio"/> Antiemetico		<input type="radio"/> Tramadolo		<input type="radio"/> Efedrina																																																											
<input type="radio"/> FANS		<input type="radio"/> Cortisonico		<input type="radio"/> Temgesic		<input type="radio"/> Antistaminico																																																											
<input type="radio"/> Antipertensivo		<input type="radio"/> Gastroprotettore		<input type="radio"/> BDZ		<input type="radio"/> Paracetamolo:																																																											
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">A</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">P</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">12</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">15</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">18</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">20</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">24</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">9</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">18</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">h:</td> <td style="text-align: center;">h:</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> </table>												A	P	12	15	18	20	24	9	18	9		h:	h:	15	18	20	24	9	12	18	9				18	20	24	9	12	18	9	15				20	24	9	12	15	18	9	15				24	9	12	18	9	15	20	9
	A	P	12	15	18	20	24	9	18	9																																																							
	h:	h:	15	18	20	24	9	12	18	9																																																							
			18	20	24	9	12	18	9	15																																																							
			20	24	9	12	15	18	9	15																																																							
			24	9	12	18	9	15	20	9																																																							
Dolore riposo																																																																	
<input type="checkbox"/> VRS <input type="checkbox"/> VAS <input type="checkbox"/> NRS																																																																	
Dolore movimento																																																																	
<input type="checkbox"/> VRS <input type="checkbox"/> VAS <input type="checkbox"/> NRS																																																																	
Sedazione																																																																	
FC																																																																	
PA																																																																	
SaO2																																																																	
FR																																																																	
PONV																																																																	
R A R A R A R A R A R A R A R A R A																																																																	
Prurito																																																																	
Blocco motorio																																																																	
Tot. farmaco																																																																	
PCA Inf./Rich.																																																																	
Variazione protocollo																																																																	

Legenda: Sedazione: 1=ansia e agitazione. 2=pz tranquillo e orientato 3=pz che esegue gli ordini 4=risp. imm. agli stimoli 5=risposta atten. agli stimoli

Figura 8: Scheda rilevazione dati

Le rilevazioni sono state effettuate all'arrivo e all'uscita dalla sala risvegli, a 6, a 12, a 24, a 36 ed a 48 ore dall'intervento chirurgico con i seguenti codici per i valori non numerici (tabella 4):

Punteggio assegnato	Sedazione	Ponv	Prurito	Blocco motorio
0	-	No	No	Assenza di blocco
1	Ansia e agitazione	Nausea occasionale	Occasionale/ circoscritto	Impossibilità a sollevare l'arto esteso
2	Tranquillo ed orientato	Nausea costante	Continuo/ diffuso	Impossibilità a flettere il ginocchio
3	Esegue gli ordini	Vomito	-	Assenza di movimento
4	Risposta immediata agli stimoli	-	-	-
5	Risposta attenuata agli stimoli	-	-	-
6	Assenza di risposta agli stimoli	-	-	-

Tabella 4: Legenda codici assegnati ai valori di rilevazione non numerici

Da un numero totale di 216 pazienti, 96 sono stati esclusi dallo studio poiché alcuni degli intervalli di rilevazione cadevano nelle ore notturne, per cui non è stato possibile effettuarli, oppure perché i pazienti sono stati trasferiti in terapia intensiva alla fine dell'intervento senza passare dalla sala risvegli.

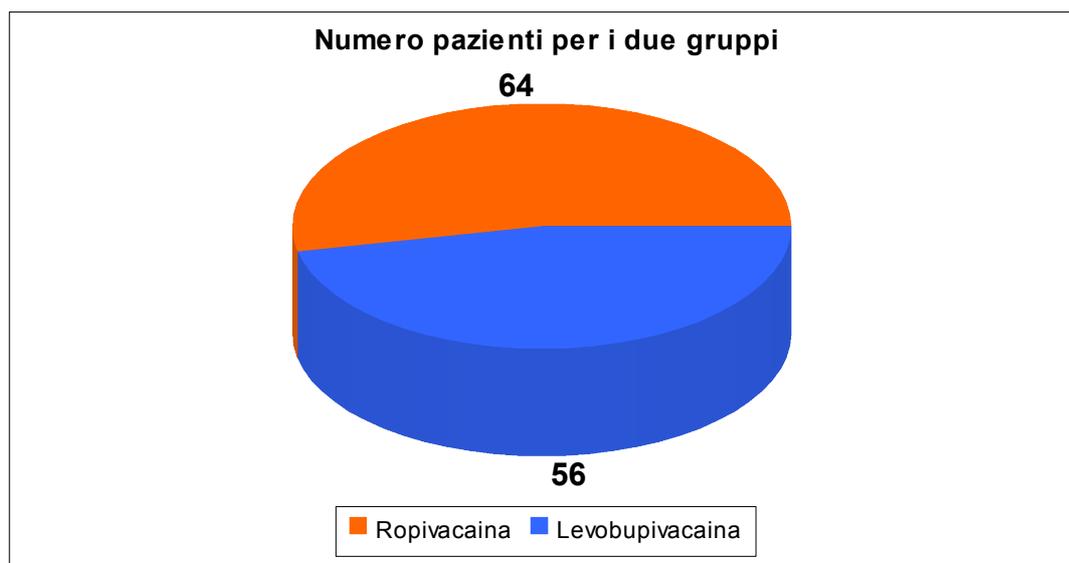
Dei 120 pazienti rimanenti, 64 sono stati trattati con ropivacaina-sufentanil, 56 con levobupivacaina-sufentanil, in tutti i casi la modalità di somministrazione era la PCEA. La velocità di infusione basale è stata di 3 ml/h, per una concentrazione di 1 mg/ml per entrambi i farmaci. La concentrazione dei due farmaci è stata inferiore rispetto ai dosaggi raccomandati (1,25 mg/ml per levobupivacaina e 2 mg/ml per ropivacaina) perché, sulla base della nostra esperienza clinica, tali concentrazioni erano associate ad una più alta incidenza di effetti collaterali.

5.2. Analisi Statistica

È stata effettuata un'analisi descrittiva delle caratteristiche socio-demografiche e antropometriche del campione, è stata ricercata l'esistenza di differenze statisticamente significative relativamente al controllo del dolore acuto post-operatorio, alla comparsa di effetti collaterali, ai valori dei principali parametri vitali, nel numero di richiesta di bolo aggiuntivo di farmaco, nella quantità totale di farmaco somministrata mediante un test t per le variabili continue e un test del chi quadro per le variabili categoriali.

5.3. Risultati

Dei 120 pazienti inclusi nello studio, 64 sono stati trattati con ropivacaina-sufentanil (gruppo 1), mentre i rimanenti 56 con levobupivacaina-sufentanil (gruppo 2).



Analisi descrittiva

Su un totale di 120 pazienti, 80 maschi e 40 femmine (v.tab.5) sono stati trattati con ropivacaina-sufentanil 46 maschi e 18 femmine; l'associazione di levobupivacaina-sufentanil si è riscontrata in 34 maschi e 22 femmine (P= 0.196)

	Maschi	Femmine	Totale
Ropivacaina	46	18	64
Levobupivacaina	34	22	56
Campione Totale	80	40	120

Tabella 5: Distribuzione per sesso nei due gruppi

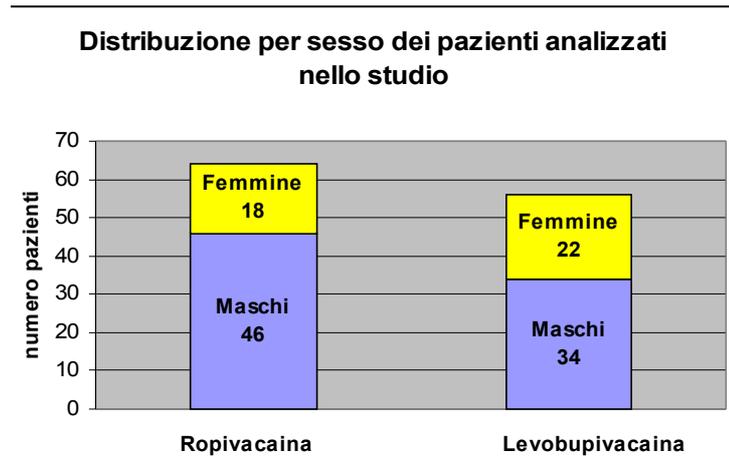


Figura 9: Rappresentazione grafica della distribuzione per sesso

L'età media del campione totale è stata 66,5 anni ed i due gruppi sono risultati omogenei (v. tab.6): nel gruppo ropivacaina-sufentanil l'età media è risultata 66,88 anni e nel gruppo levobupivacaina-sufentanil 66,07 anni (P=0.3375).

	Età media (anni)	Intervallo di confidenza
Ropivacaina	66,88	64,28 - 69,49
Levobupivacaina	66,07	63,16 – 68,97
Campione Totale	66,50	64,59 – 68,42

Tabella 6: Distribuzione per età nei due gruppi

L'indice di massa corporea (BMI) medio è stato calcolato per il campione totale ed è risultato 26.01 kg/m²; anche per questa variabile i due gruppi sono risultati omogenei (v. tab.7): 26,28 kg/m² per gruppo ropivacaina-sufentanil e 25,76 kg/m² per levobupivacaina-sufentanil (P=0.2315)

	BMI medio (Kg/m ²)	Intervallo di confidenza
Ropivacaina	26,28	25,21 – 27,35
Levobupivacaina	25,76	24,81 – 26,71
Campione Totale	26,01	25,31 – 26,71

Tabella 7: BMI medio nei due gruppi

La pressione arteriosa media basale del campione totale è risultata 94,53 ed i due campioni sono risultati anche in questo caso omogenei (P=0.4938) (v.tab.8).

	PAM (mmHg)	Intervallo di confidenza
Ropivacaina	94,55	90,98 – 98,11
Levobupivacaina	94,51	91,50 – 97,52
Campione totale	94,53	92,25 – 96,81

Tabella 8: Pressione arteriosa media (PAM) nei due gruppi

La frequenza cardiaca media del campione totale è risultata 76,67 bpm, e per i due gruppi come illustrato in tabella (P=0.2588)

	FC (bpm)	Intervallo di confidenza
Ropivacaina	77,49	73,86 – 81,12
Levobupivacaina	75,80	72,04 – 79,58
Campione Totale	76,67	74,10 – 79,23

Tabella 9: Frequenza cardiaca media (FC) dei due gruppi

Valutazione del dolore acuto post-operatorio

Il dolore è stato valutato mediante la scala verbale numerica, veniva cioè chiesto al paziente: “Quanto dolore sente da 0 a 10, se 0 corrisponde a nessun dolore e 10 al massimo dolore immaginabile?”.

La risposta del paziente è quindi un numero che può andare da 0 a 10.

Il dolore è stato valutato sia a riposo che al movimento nel timing prestabilito.

Il dolore a riposo è stato ben controllato per tutto il periodo di osservazione (VAS medio =0,38) ed è risultato nei due gruppi pressoché identico(v. fig.10)

Anche il dolore al movimento è stato ben controllato (VAS movimento medio =1,06)con i due farmaci (v. fig.11)

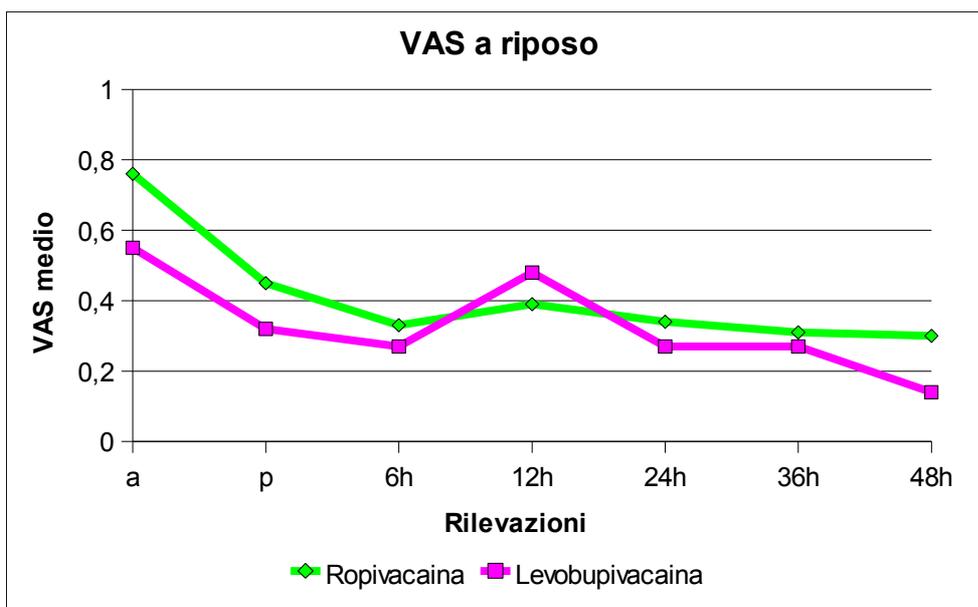


Figura 10: VAS medio a riposo nei due gruppi ($0.10 < P < 0.83$)

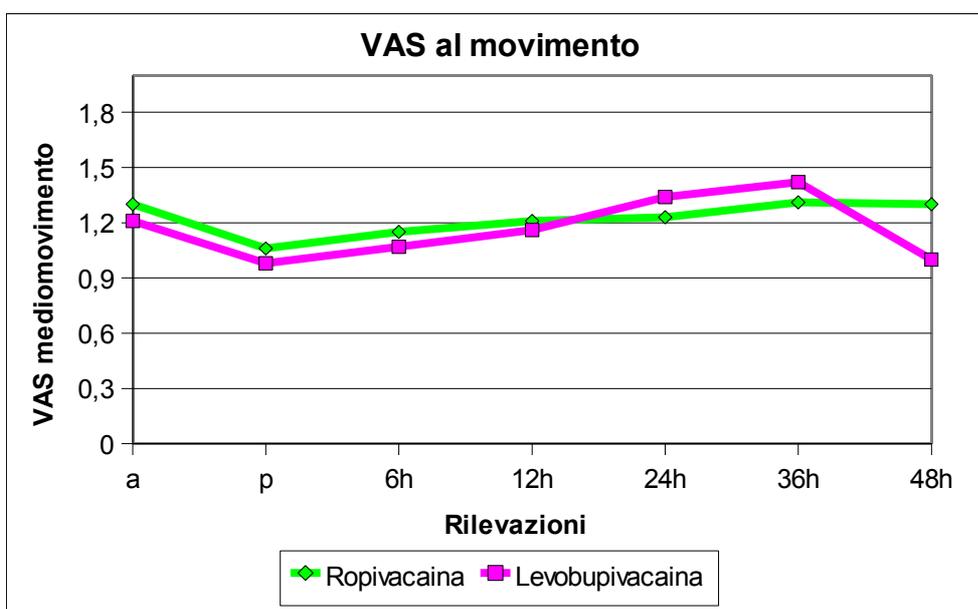


Figura 11: VAS al movimento medio nei due gruppi ($0.02 < P < 0.67$)

Valutazione della sedazione

La sedazione, essendo un parametro non numerico, è stata valutata assegnando dei codici (vedi tabella 4). Nei due gruppi la percentuale di pazienti con sedazione diversa da “paziente tranquillo ed orientato” è risultata equivalente (vedi tabella 10)

	Ropivacaina (%)	Levobupivacaina (%)
Arrivo Sala Risveglio	6,25	5,6
Uscita Sala Risveglio	3,12	5,36
6h	6,25	1,7%
12h	6,25	3,58
24h	3,12	3,58
36h	1,60	3,58
48h	4,70	0

Tabella 10: Percentuale di pazienti che presentavano un alterato livello di sedazione ($P > 0.06$)

Valutazione dei principali parametri vitali

Pressione arteriosa media, frequenza cardiaca (v. fig. 12-13), saturazione arteriosa di ossigeno, frequenza respiratoria si sono mantenute nei limiti della norma e non si sono verificate differenze significative nei due gruppi ($0.07 < P < 0.87$)

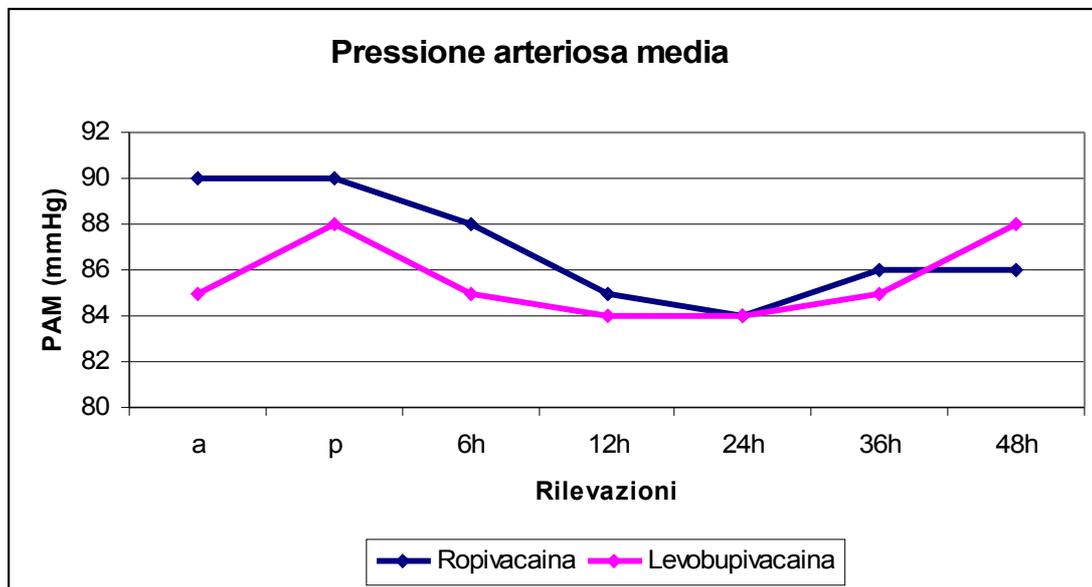


Figura 12: Pressione arteriosa media (PAM) nei due gruppi

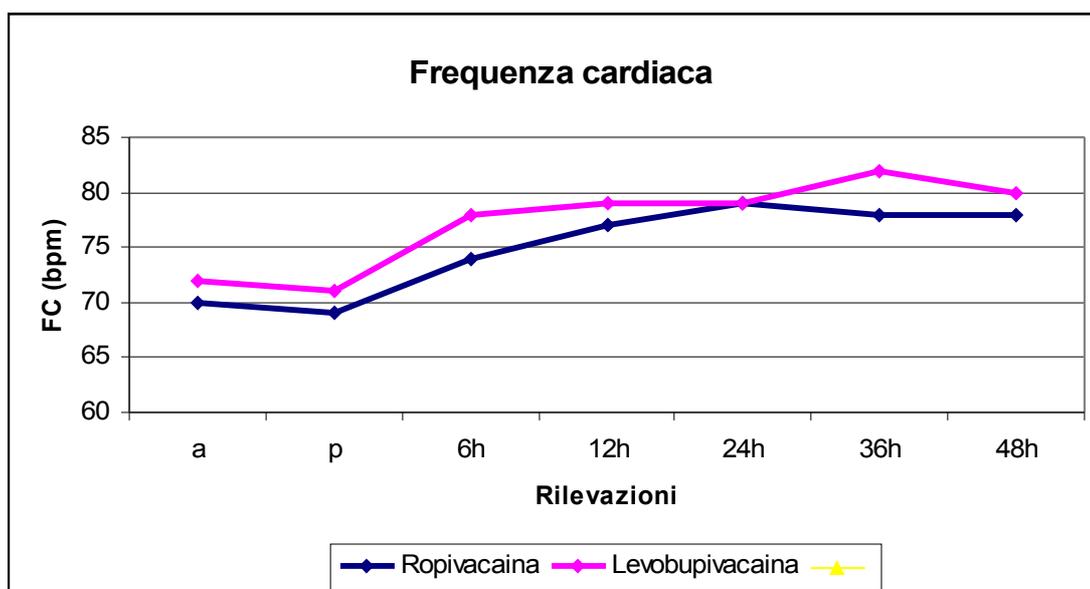


Figura 13: Frequenza cardiaca media (FC) nei due gruppi

Valutazione della comparsa di nausea e/o vomito (PONV)

I pazienti che hanno riferito nausea occasionale, nausea costante o vomito sono stati in media meno dell'1% (v. Tab.11).

	Ropivacaina	Levobupivacaina
Arrivo sala risveglio	0,98	0,94
Uscita sala risveglio	0,95	0,92
6h	0	0,94
12h	0,95	0,96
24h	0,96	0,94
36h	0,98	0
48h	0,98	0,96

Tabella 11: Percentuale di pazienti che ha riferito nausea occasionale, nausea costante o vomito nei due gruppi ($P < 0.06$)

Valutazione del rapporto tra numero di infusioni e numero di richieste di bolo aggiuntivo

Non si è verificata differenza tra i due campioni nel numero di dosi effettivamente rilasciate e numero di volte che il paziente ha premuto il pulsante (v. fig. 14).

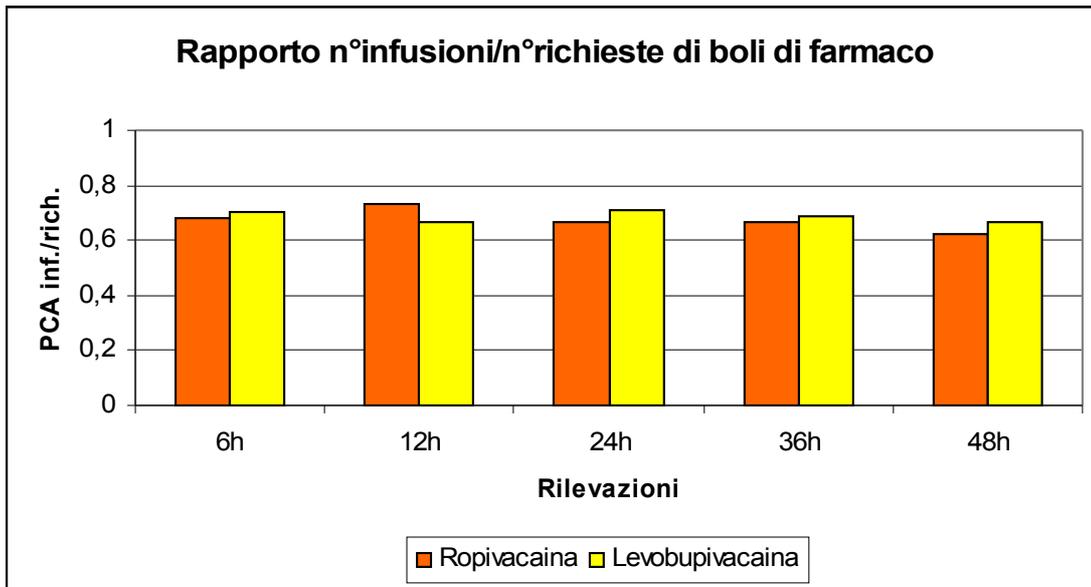


Illustrazione 14: Rappresentazione grafica del rapporto tra e numero infusioni e numero di richiesta boli di farmaco ($P < 0.06$)

Valutazione della quantità totale di farmaco

Il consumo totale di farmaco è stato inferiore per il gruppo trattato con levobupivacaina rispetto a quello trattato con ropivacaina per tutti i timing rilevati (v. fig. 15):

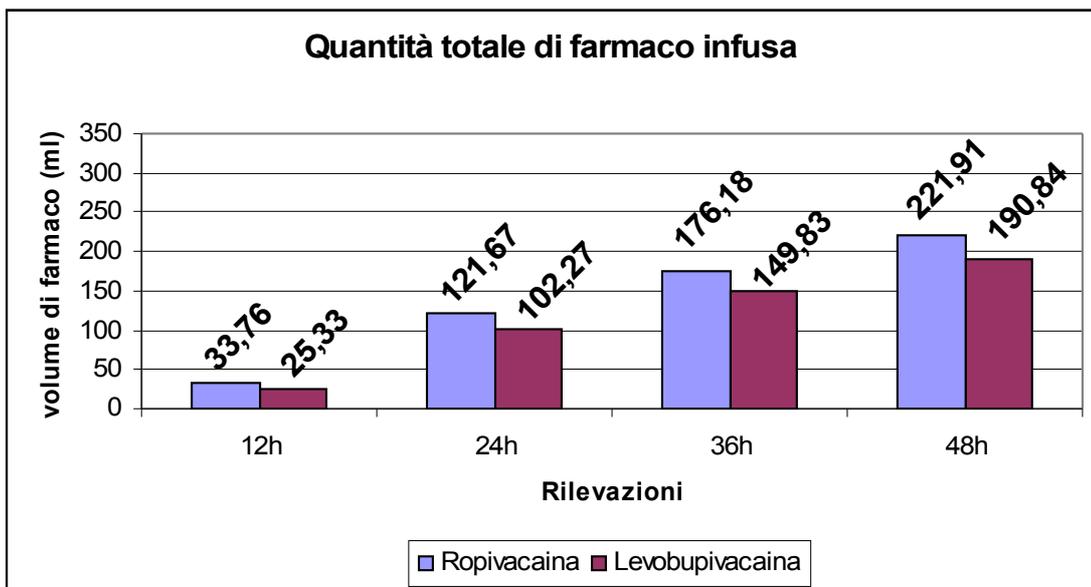


Figura 15: Quantità totale di farmaco infusa nei due gruppi ($P_{6h}=0.017$; $P_{12h}=0.013$; $P_{24h}=0.015$; $P_{36h}=0.043$; $P_{48h}=0.038$)

5.4. Discussioni

Lo studio dimostra che i due protocolli attualmente adottati per i pazienti chirurgici con PCEA consentono di ottenere un buon controllo del dolore acuto post-operatorio (VAS medio a riposo 0,38 ed al movimento 1,06), buona stabilità emodinamica e bassa incidenza di effetti collaterali. I due farmaci confrontati sono risultati entrambi efficaci e sicuri.

La quantità totale di farmaco somministrata è risultata maggiore per ropivacaina rispetto a levobupivacaina (222 ml per ropivacaina vs 191 ml levobupivacaina).

Sia la velocità d'infusione basale che il rapporto tra numero richiesta bolo aggiuntivo/numero infusioni determinano il volume totale di farmaco somministrato.

Dai dati raccolti il rapporto tra numero infusioni/numero richiesta bolo aggiuntivo è risultato simile per i due gruppi, per cui si può affermare che i due farmaci sono stati infusi ad una velocità basale diversa.

Conoscendo il volume di farmaco somministrato e il numero totale delle infusioni a 48 ore ed il volume di ogni singolo bolo (3 ml), si può ricavare il volume di farmaco infuso in modalità continua (ml) nelle 48 ore:

Volume totale farmaco – (n° totale infusioni x volume singola infusione)

risultando per ropivacaina

$$222 - (18,41 \times 3) = 166,77 \text{ ml}$$

e per levobupivacaina

$$191 - (15,5 \times 3) = 144,5 \text{ ml}$$

dividendo questi risultati per la durata dell'infusione, si ricava il volume/ora, cioè la velocità di infusione basale: ropivacaina è stata infusa quindi alla velocità basale di 3,5 ml/h, mentre ropivacaina 3,01 ml/h

Perché per ottenere lo stesso effetto clinico le due velocità di infusione basale sono risultate diverse?

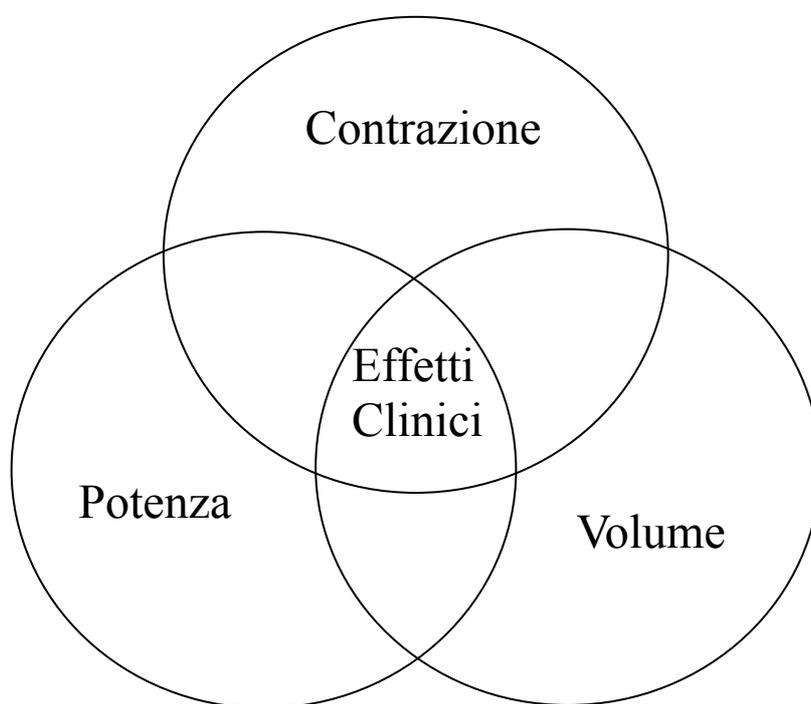
Generalmente la velocità di infusione varia da 3 a 5 ml/h e ciò che governa questo parametro è la clinica. La velocità di infusione è modulata sul grado di pain relief e sulla presenza di effetti collaterali del paziente, poiché questi risultano dose-correlati.

Le concentrazioni raccomandate per la gestione postoperatoria dei due farmaci sono diverse per ropivacaina e levobupivacaina (1,25 mg/ml per levobupivacaina e 2 mg/ml per ropivacaina); Ma la nostra storia clinica ha sempre utilizzato concentrazioni inferiori (ropivacaina 0,1 mg/ml e levobupivacaina 0,1 mg/ml) proprio in virtù dell'effetto sinergico delle miscele contenenti anestetico locale ed oppioide. Il risultato è una riduzione del 50% per ropivacaina del 25% per levobupivacaina rispetto al dosaggio raccomandato. Quindi il volume totale maggiore di ropivacaina rispetto a levobupivacaina è conseguenza del fatto che le concentrazioni a cui vengono infuse sono le medesime, ma non risultano equivalenti.

5.5. Conclusioni

L' utilizzo di farmaci non può prescindere dalla conoscenza delle indicazioni terapeutiche, della posologia, degli effetti collaterali, delle interazioni, delle controindicazioni. Tuttavia, è la clinica che indirizza verso la scelta di un farmaco; la conoscenza della farmacocinetica permette capire quanto la potenza, la concentrazione e il volume utilizzato possano essere determinanti nell'efficacia e nella sicurezza di un farmaco e siano, con peso diverso, responsabili dell'effetto clinico.

Questo studio testimonia come l'obiettivo clinico pain relief, la riduzione degli effetti collaterali e la sicurezza di un farmaco siano ottenibili modulando la relazione volume-concentrazione.



Bibliografia

1. Kehlet H “Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery” *Surg Clin North Am* 1999;79;431-43.
2. Kehlet H, Wilmore DW (2002). “Multimodal strategies to improve surgical outcome.” *Am J Surg*, 183: 630–41.
3. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM (2002). “Effectiveness of acute postoperative pain management. I. Evidence from published data” *Br J Anaesth*; 89: 409–23.
4. Del Vecchio L. et al. “Comparing the efficacy and safety of continuous epidural analgesia in abdominal and urological surgery between two opioids with different kinetic properties: morphine and sufentanyl” *Minerva Anesthesiol.* 2008; 74:69-76
5. Claude Mann et al. “Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery” *Anesthesiology* 2000; 92:433-41
6. Kolte K., Kehelet H. “Epidural anaesthesia and analgesia-effects on surgical stress responses and implication for postoperative nutrition” *Clinical Nutrition* 2002; 21(3):199-206
7. Thompson J.S. Et al. “Effects of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome. A randomized, controlled veterans affairs cooperative study” *Annals of surgery* (2001) vol.234 n°4, 560-571
8. Hogan Q, Toth J. “Anatomy of soft tissues of the spinal canal.” *Reg Anesth Pain Med.* 1999 Jul-Aug;24(4):303-10.
9. Spencer Liu, Carpenter RL, Neal JM. “Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome” *Anesthesiology* 1995;82(6):1474-506.
10. Stella L, Crescenti A. “Surgical stress: algetic and anaesthesiological consideration”. *Algos* 1985;2:21-6.
11. Editorial Views. “Does opioid “anesthesia” exist?” *Anesthesiology* 1990;73:1-4.
12. Philbin DM, Rosow CE, Schneider RC, Koski G “Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: how much is enough?” *Anesthesiology.* 1990 Jul;73(1):5-11.
13. Kehlet H. “Epidural analgesia and endocrinometabolic response to surgery. Update and perspectives.” *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:125.
14. D’Ambrosio A, Borghi B, Damato A, D’Amato G, Antonacci D, Valeri F.

- “Reducing perioperative blood loss in patients undergoing total hip arthroplasty.”
Int J Artif Organs 1999;22(1):47-51.
15. B. Borghi, C. Laici, S. Iuorio, A. Casati, G. Fanelli, D. Celleno, M. Michael, P. L. Serafini, A. Pusceddu per conto del Gruppo di Studio SIAARTI sull’Anestesia in Ortopedia “Anestesia epidurale vs generale” *Minerva Anesthesiol* 2002;68:171-7.
 16. Kehlet et al. “Effect of postoperative analgesia on surgical outcome” *Br J Anaesth*, 2001
 17. Wheattley RG et al. “Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia” *Br J Anaesth*, 2001
 18. Kehlet H. “Multimodal approach to control post-operative pathophysiology and rehabilitation” *Br J Anaesth* 1997;78:606).
 19. Kitahata “Lamina specific suppression of dorsal horn activity by mophine solfato” *Anesthesiology* 1974;41:39-48
 20. Steinberg et al. “Epidural sufentanil for analgesia for labor and delivery” *Reg Anesth* 1989 Sep-Oct;14(5):225-8
 21. Steinberg et al. “Comparison of sufentanil, bupivacaine, and their combination for epidural analgesia in obstetrics” *Reg Anesth* 1992 May-Jun;17(5):131-8
 22. Vertommen et al. “Comparison of three defferent doses of sufentanil to 0.125% bupivacaine given epidurally during labour” *Anaesthesia* 1994 Aug;49(8):678-81
 23. Gautier et al. “A double-blind comparison of 0.125% ropivacaine with sufentanil and 0.125% bupivacaine with sufentanil for epidural labor analgesia” *Anesthesiology* 1999 Mar;90(3):772-8
 24. Polley et al. “Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor” *Anesthesiology* 1998 Sep;89(3):626-32
 25. Kudials et al. “Comparison of sufentanil versus fentanyl with 0.125% bupivacaine for continuous labor epidural anesthesia.” (*CRNA* 1995 Feb;6(1):26:30);
 26. Herman et al. “Determination of the analgesic dose-response relationship for epidural fentanyl and sufentanil with bupivacaine 0.125% in laboring patients”; *J Clin Anesth* 1998 Dec;10(8):670-7
 27. Cohen et al. “Epidural analgesia for labour and delivery: fentanyl or sufentanil?” *Can J Anaesth* 1996 Apr;43(4):341-6
 28. Olofsson et al. “Obstetric outcome following epidural analgesia with bupivacaine-adrenaline 0.25% or bupivacaine 0.125% with sufentanil: a prospective randomized controlled study in 1000 parturients” *Acta Anaesthesiol Scand* 1998

Mar;42(3):284-92

29. Mather 2001 "Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice?" *Drugs* 2001;61(3):333-42.
30. De Jong RH "Cardiac glycoside and beta-adrenergic blocker facilitate resuscitation from bupivacaine cardiotoxicity" *Anesth Analg.* 1994 Feb;78(2):408-9.
31. St Amant et al."The effects of epidural opioids on fetal heart rate variability when coadministered with 0.25% bupivacaine for labor analgesia" *Am J Perinatology* 1998 Jun;15(6):351-6
32. St Amant et al."The effects of epidural opioids on fetal heart rate variability when coadministered with 0.25% bupivacaine for labor analgesia" *Am J Perinatology* 1998 Jun;15(6):351-6
33. Loftus et al. "Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor" *Anesthesiology* 1995 Aug;83(2):300-8
34. McLeod GA, Burke D. "Levobupivacaine" *Anaesthesia.* 2001 Apr; 56(4):331-41.
35. Capogna G, Celleno D, Camorcia "Levobupivacaine in obstetric analgesia and anaesthesia" *M.Minerva Anesthesiol.* 2001 Sep;67 (9 Suppl 1):24-8.
36. Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV."Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine." *Br J Anaesth.* 1998 Dec;81(6):899-901.
37. Foster RH, Markham A."Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic" *Drugs* 2000 Mar;59(3):551-79.
38. Mather LE, Huang YF, Veering B, Pryor ME. "Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep" *Anesth Analg.* 1998 Apr;86(4):805-11.
39. McClellan KJ, Spencer CM "Levobupivacaine" *Drugs* 1998Sep; 56(3):355-62; discussion 363-4.
40. Thomas JM, Schug SA. "Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions." *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jan;36(1):67-83.
41. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S."Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery." *Anesthesiology* 1999 Jun;90(6):1596-601.
42. Crews JC, Hord AH, Denson DD, Schatzman C."A comparison of the analgesic

- efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery.” *Anesth Analg.* 1999 Dec;89(6):1504-9.
43. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. ”A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery.” *Anesth Analg.* 2000 Mar;90(3):642-8.
 44. Vercauteren MP, Hans G, De Decker K, Adriaensen HA. “Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine.” *Anesth Analg.* 2001 Oct;93(4):996-1000.
 45. Milligan KR, Convery PN, Weir P, Quinn P, Connolly D. “The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement.” *Anesth Analg.* 2000 Aug;91(2):393-7.
 46. Burke D, Kennedy S, Bannister J. “Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery.” *Reg Anesth Pain Med.* 1999 Nov-Dec;24(6):519-23.
 47. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW. “A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 microg/mL, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedicsurgery.” *Anesth Analg.* 1999 Dec;89(6):1497-503.
 48. Dyhre H, Lång M, Wallin R, Renck H. “The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in the rat.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Nov;41(10):1346-52.
 49. Mather LE, Chang DH. “Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice?” *Drugs.* 2001;61(3):333-42.
 50. González T, Arias C, Caballero R, Moreno I, Delpón E, Tamargo J, Valenzuela C. ”Effects of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine on HERG channels: stereoselective bupivacaine block.” *Br J Pharmacol.* 2002 Dec;137(8):1269-79.
 51. Hollmann MW, Durieux ME, Graf BM. ”Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics.” *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001 Dec;14(6):741-9.
 52. Gristwood RW “Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine.” *Drug Saf.* 2002;25(3):153-63.
 53. Kanai Y, Katsuki H, Takasaki M. “Comparisons of the anesthetic potency and

- intracellular concentrations of S(-) and R() bupivacaine and ropivacaine in crayfish giant axon in vitro.” *Anesth Analg.* 2000 Feb;90(2):415-20.
54. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. “A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers.” *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Sep;46(3):245-9.
55. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT “Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep.” *Anesth Analg.* 1998 Apr; 86(4):797-804.
56. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. “A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine.” *Anesth Analg.* 2000 Jun;90(6):1308-14.
57. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. “Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats.” *Anesth Analg.* 2001 Sep;93(3):743-8.
58. Yun EM, Meadows W, Santos AC. “New amide local anaesthetics for obstetric use.” *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998 Sep; 12(3):461-71.
59. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, Kasaba T, Takasaki M. “Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration.” *Reg Anesth Pain Med.* 1999 Sep-Oct;24(5):444-52.
60. Santos AC, Karpel B, Noble G. “The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine” *Anesthesiology.* 1999 Jun;90(6):1698-703.
61. Camorcia et al. “Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intratecal labor analgesia” *Anesthesiology* 2005; 102:646-50
62. Di Donato et al. “Interscalenic brachial plexus block for arthroscopy in shoulder surgery using levobupivacaine 0,5% versus ropivacaine 0,75% plus tramadol and clonidine: quality, onset and duration” *the pain clinic*, vol.18, n°1, 2006, pp19-24
63. Smet “Randomized controlled trial of patient-controlled epidural analgesia after orthopaedic surgery with sufentanil and ropivacaine 0,165% or levobupivacaine 0,125%” *British Journal of Anaesthesia*, 2008; 100 (1:99-103)
64. Camorcia et al. “Epidural levobupivacaine, ropivacaine, and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour: a randomized trial” *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20:1-4

65. C. Piangatelli, C. De Angelis, L. Pecora, F. recanatini, D. Testasecca
“Levobupivacaine *versus* ropivacaine in psoas compartment block and sciatic
nerve block in orthopedic surgery of the lower extremity” *Minerva Anesthesiol*
2004;70:801-7