

Due strategie di somministrazione della morfina per il controllo del dolore post-chirurgico dopo anestesia con remifentanil



Ann. Ital. Chir., 2010 81: 205-209

Carlotta Magri*, Letizia Leogrande*, Gabriele Tola*, Ilaria Mascilini*, Giorgio Di Rocco**, Andrea Laurenzi**, Francesca Frezzotti**, Guglielmo Tellan*, Adriano Redler**, Giovanna Delogu*

Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

* Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del Dolore

** Dipartimento di Scienze Chirurgiche

Two strategies of morphine administration on the control of post-surgical pain after anesthesia with remifentanil

AIM: *The post-operative pain (POP) is accompanied by autonomic, psychological and behavioural responses which can result in a significant increase in morbidity and mortality. The purpose of this study was to compare the efficacy and safety of intravenous bolus administration of morphine versus subcutaneous administration.*

MATERIAL OF STUDY: *Fifty subjects scheduled for elective abdominal surgery were randomized into a group S (n = 26) and group E (n = 24). The first group was administered morphine (0.35 mg/kg) subcutaneously immediately after induction of anesthesia, while the second group the same drug at a dose of 0.25 mg/kg was administered intravenously 45' before the end of the intervention. All patients received intraoperative remifentanil (0,25-0,50 µg/kg/min), and at the end of surgery paracetamolo 1g and ondansetron 4mg. Upon awakening, the DPO has been reviewed by the NRS (numerical scale of pain) at time zero (T0), after 30' (t1), 1h (T2) and 24h (T3). Furthermore, it was annotated request for rescue doses of morphine and the collateral effects.*

RESULTS: *The two study groups did not show significant differences related to the anthropometric characteristics, duration of surgery, type of surgery, ASA class. No difference between the two groups was highlighted during the evaluation of POP, through NRS scale and quantity of "rescue" doses requested. In group E there was a single case of respiratory depression.*

CONCLUSIONS: *Our study suggests that whether intravenous or subcutaneous administration of morphine, both simple and economical analgesic techniques, they are able to guarantee the same quality control of POP in patients undergoing abdominal surgery.*

KEY WORDS: Abdominal surgery, Morphine, Post-operative pain.

Introduzione

Il dolore postoperatorio (DPO) è considerato il dolore acuto più caratteristico e, pur essendo generalmente caratterizzato da forte intensità e breve durata, tuttavia,

se non adeguatamente trattato, può assumere la connotazione di vera e propria cronicità. Il DPO risulta estremamente variabile e le sue modalità di presentazione sono dipendenti da eventuali patologie preesistenti, da sede e tipo di intervento chirurgico nonché da quei fattori psicologici che la correlazione dolore-danno tissutale comporta¹. Il DPO, pertanto, necessita di trattamento non solo per evidenti ragioni umanitarie ma anche, e soprattutto, per gli effetti avversi responsabili di un significativo aumento della morbilità e della mortalità²⁻⁶. Infatti, è ampiamente dimostrato come le complesse risposte bio-umorali indotte dal "dolore patologico" sia-

Pervenuto in Redazione Marzo 2010. Accettato per la pubblicazione Aprile 2010.

Per corrispondenza: Dott. Giorgio Di Rocco, Via S. Ippolito, 15° 00162 Roma (RM) (e-mail: giorgiodirocco@virgilio.it)

no in grado di determinare nel lungo periodo alterazioni organiche, psicologiche e comportamentali di assoluto rilievo^{7,8}. Ad ulteriore supporto di questa tesi, un adeguato trattamento del DPO si è dimostrato significativamente associato a tempi di ospedalizzazione più brevi ed ad una riduzione della morbilità e mortalità⁶⁻⁹.

Le strategie di gestione del DPO possono prevedere, in accordo con la vasta letteratura in materia, una Patient Control Analgesia (PCA) con oppiacei sistemici, una analgesia epidurale con oppioidi e/o anestetici locali o, eventualmente, protocolli di analgesia loco-regionale¹⁰⁻¹⁶. Chiaramente il successo di una strategia, solitamente misurato mediante scale di "valutazione" del dolore, dipende anche dalla disponibilità e dall'organizzazione di risorse economiche e, non da ultimo, dalla formazione professionale del personale coinvolto.

Un periodo particolarmente a rischio nell'ambito del trattamento del DPO, è rappresentato dalle prime 24h dopo la transizione dall'anestesia totale specie nel caso in cui si impieghino oppioidi di nuova generazione come il remifentanil¹⁷⁻²⁰. Quest'ultimo è un μ -agonista con proprietà farmacocinetiche uniche, caratterizzate da rapido inizio e termine dell'effetto, indipendentemente dalla durata di somministrazione. Per queste sue caratteristiche, il remifentanil è un composto estremamente maneggevole ma purtroppo, a causa della sua corta emivita, necessita del supporto di un altro analgesico prima della cessazione della sua infusione. A tale riguardo, numerosi studi hanno tentato di valutare l'eventuale beneficio della somministrazione associata di morfina; tuttavia i risultati ottenuti non sono a tutt'oggi concordi ovvero tali da indicare una strategia univoca nell'impiego della morfina medesima²¹⁻²⁶.

Su questa base abbiamo condotto il presente studio allo scopo di verificare l'efficacia e la sicurezza di due tecniche antalgiche, ossia la somministrazione di morfina in bolo vs quella di morfina sottocute, per la gestione del dolore postoperatorio in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia addominale in cui l'analgesia intraoperatoria veniva ottenuta tramite remifentanil.

Materiale e metodo

Previa approvazione da parte del Comitato Etico e consenso informato dell'operando sono stati arruolati nello studio cinquanta soggetti con i seguenti criteri: età inferiore ai 18 anni, assenza di patologie renali, cardiache, respiratorie o psichiatriche, classificazione ASA I o II; erano altresì esclusi i soggetti obesi (peso > 40% del valore ideale), donne in stato gravidico, come anche i pazienti con anamnesi positiva per intossicazioni da alcool o da oppioidi. I casi sono stati distribuiti ad random in due gruppi: il gruppo S (n= 26) ha ricevuto morfina sottocute (0,35mg/kg) subito dopo l'induzione, il gruppo E (n = 24) ha ricevuto morfina endovena (0,25mg/kg) 45' prima della fine dell'intervento.

Dopo premedicazione con 2 mg di midazolam, è stata posizionata una cannula venosa a livello dell'arto superiore. Il monitoraggio di base ha compreso la misurazione cruenta della pressione, l'elettrocardiografia, la pulsiossimetria e la capnografia.

L'anestesia generale ha seguito un protocollo standard. L'induzione veniva realizzata con propofol (2-3 mg/kg), ed infusione continua di remifentanil (0,25 μ g/kg/min) e l'intubazione orotracheale facilitata dalla somministrazione di 0.1 mg/kg di vecuronio. Era quindi inserita una cannula in arteria radiale per il monitoraggio cruento della pressione sanguigna. Il mantenimento era ottenuto tramite sevofluorane 1-1,5%, aria e ossigeno e l'analgesia intraoperatoria garantita dall'infusione di remifentanil (0,25-0,50 μ g/kg/min). Per la miorisoluzione si somministrava vecuronio al bisogno. Alla fine dell'intervento i pazienti ricevevano paracetamolo 1gr ev e ondansetron 4mg ev. L'operato veniva quindi trasferito nella recovery room dove si procedeva alla valutazione del grado di dolore. Allo scopo si utilizzava la Numeric Rate Scale (NRS) che prevede uno score da 0 a 10. Più precisamente allo 0 corrispondeva nessun dolore, valori da 1 a 4 rappresentavano dolore lieve, da 5 a 7 dolore moderato, 8 e 9 dolore intenso, mentre il valore 10 indicava dolore insopportabile. (Fig. 1)

E' stata, inoltre, considerata la richiesta di dosi rescue di morfina e gli effetti collaterali come nausea e vomito nonchè l'eventuale depressione respiratoria identificata come stato clinico tale da richiedere la somministrazione di naloxone.

I tempi di indagine sono stati i seguenti: t_0 all'ingresso nella recovery room con paziente sveglio, in grado di rispondere ai comandi semplici; t_1 , t_2 , e t_3 rispettivamente a 30', 60' minuti e a 24 ore da t_0 .

Per quanto atteneva alle dosi "rescue" di morfina, il "titraggio" di questo farmaco veniva iniziato quando NRS era maggiore di 4, e consisteva nella somministrazione di boli endovenosi ripetuti di 2mg dell'oppioide ogni 5 minuti fino al raggiungimento di uno score del dolore inferiore

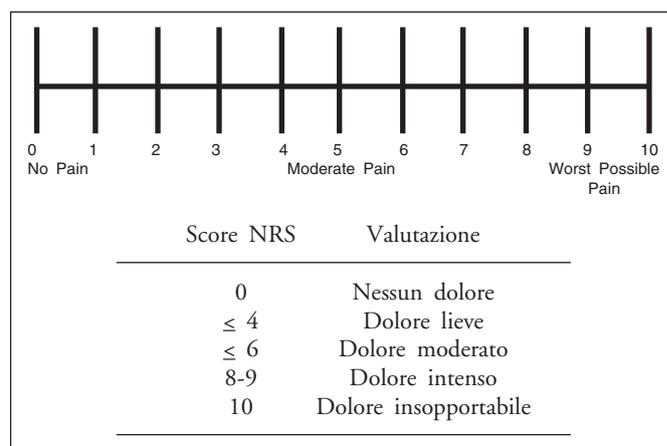


Fig. 1: Numeric Rate Scale (NRS).

TABELLA I - Caratteristiche clinico demografiche dei pazienti

	Gruppo S (n = 26)	Gruppo E (n = 24)
*Età (aa)	59,9 ± 8,04	59,25 ± 11,72
*Peso (kg)	65,19 ± 11,74	67,91 ± 12,54
Genere (f/m)	11/15	12/12
ASA (I-II)	II	II

*I valori sono espressi come media ± ds.

TABELLA II - Tipi di procedura chirurgica, durata dell'intervento e tempo dell'anestesia.

	Gruppo S	Gruppo E
Emicolectomia sn	14	16
Emicolectomia dx allargata	7	5
Gastrectomia totale	5	3
*Durata intervento (min)	185,30 ± 53,63	210,22 ± 12,53
*Durata anestesia	179,25 ± 43,57	206,19 ± 11,87

*I valori sono espressi come media ± ds.

a 4. Tale procedura si protraeva fino a 24h dall'intervento. Inoltre il team operatorio è sempre stato lo stesso e gli anestesisti che hanno proceduto alla valutazione ignoravano il gruppo di appartenenza del paziente.

I dati sono riportati come valori medi ± ds. L'analisi statistica ha fatto ricorso al Kruskal-Wallis Test, al Wilcoxon test ed al χ^2 test, quando richiesti. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati

I due gruppi di soggetti arruolati sono risultati omogenei per quanto atteneva alle caratteristiche demografiche e cliniche riportate nella tabella I.

La tabella II descrive i tipi di intervento chirurgico, la durata media degli stessi ed il tempo dell'anestesia generale. Precisiamo che non sono risultate differenze significative rispetto alla quantità totale di remifentanil somministrata nei due gruppi, rispettivamente $4,77 \pm 0,03$ mg nel gruppo S e $4,68 \pm 0,03$ mg. Il recupero dall'anestesia è stato rapido in tutti i casi e l'estubazione è avvenuta dopo $15,6 \pm 1,8$ e $14,8 \pm 2,1$ minuti rispettivamente nei pazienti S e in quelli E.

Il time-course della valutazione del dolore nei due gruppi è rappresentato nella Fig. 2.

Come si può osservare i valori medi di score decrescono dal tempo 0 al tempo t3 senza che si rilevi una differenza significativa di risposta nei due gruppi studiati in ogni momento di verifica. Per quanto attiene alla domanda di morfina nelle 24 ore post-intervento i dati

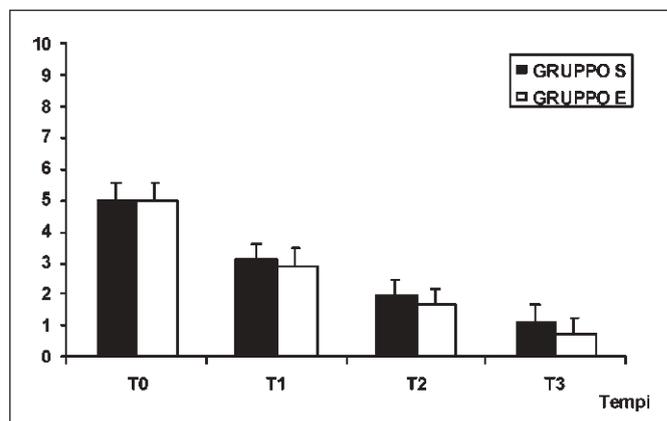


Fig. 2: Score del dolore nei due gruppi nei tempi di studio. I dati sono riportati come media ± ds.

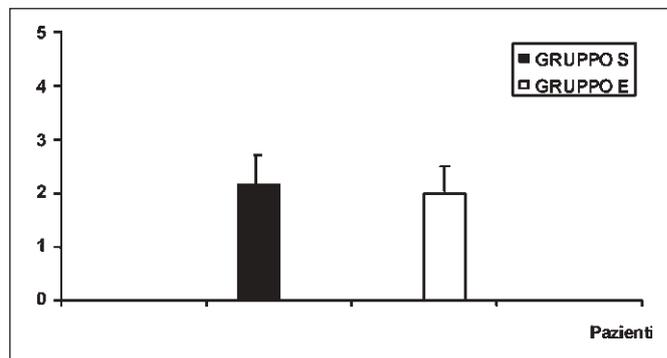


Fig. 3: Dosaggio totale di morfina "rescue" nei due gruppi di pazienti nelle 24 ore postoperatorie. I dati sono riportati come media ± ds.

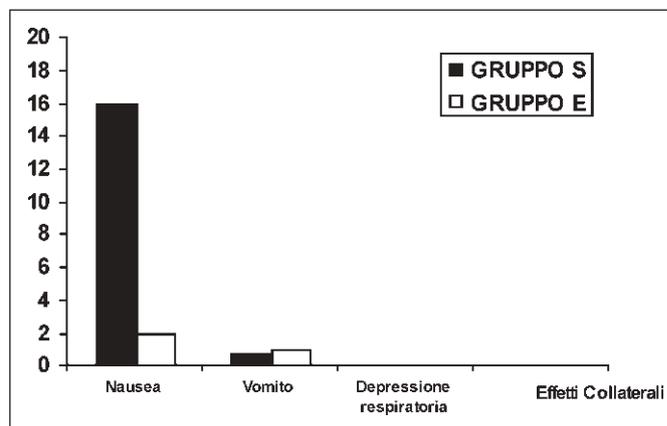


Fig. 4: Percentuale di pazienti che nei due gruppi hanno presentato effetti collaterali.

sono descritti nella Fig. 3. Anche in questo caso non si dimostra una discrepanza significativa fra pazienti E e pazienti S. I dosaggi globali richiesti si aggirano intorno ad un valore medio di $2,3 \pm 0,60$ mg con una somministrazione di boli più elevata nelle prime 6 ore postoperatorie.

Infine la Fig. 4 riporta la percentuale di soggetti nei due gruppi che hanno lamentato effetti collaterali: l'incidenza di nausea e vomito è apparsa sovrapponibile mentre è stato registrato un solo caso di depressione respiratoria fra i pazienti del gruppo E, caso prontamente risolto col naloxone.

Discussione

L'impiego del remifentanil in corso di procedura chirurgica anche complessa, ha mostrato il favore di molti anestesisti per l'estrema flessibilità del farmaco oltreché per l'ottima copertura analgesica che garantisce. La caratteristica di emivita bassissima del composto ha perciò enfatizzato ancor più la necessità di minimizzare il dolore post-operatorio immediato. Infatti la prosecuzione, in questo tempo, dell'infusione di remifentanil comporta un monitoraggio molto stretto dell'operato, spesso difficile da realizzare nella pratica corrente. È stata descritta al riguardo una incidenza di apnea abbastanza rilevante, compresa tra il 4 e 11%²⁷.

Pertanto, ancora oggi la morfina appare l'oppioide più idoneo al controllo del dolore post-operatorio ed i tentativi di raggiungere un ragionevole compromesso fra dosi, vie di introduzione del composto ed infusione di remifentanil sono allo stato attuale numerosi e talvolta discordanti. La stessa valutazione del dolore, attraverso le diverse scale proposte, non è scevra da critiche e, molto spesso, l'esito dei vari studi risulta inficiato anche dall'impiego di strumenti di valutazione differenziati²⁸⁻³⁰.

L'esperienza di cui riferiamo in questo studio appare abbastanza in linea con quella di indagini simili condotte utilizzando la morfina a dosaggi ed in tempi operatori diversi.

I risultati infatti concordano sulla necessità di integrare boli di morfina, somministrati durante l'atto chirurgico assieme al remifentanil, con un ulteriore complemento dell'oppioide nel post-operatorio immediato.

Le modalità da noi utilizzate, sottocute ed endovenosa, in tempi diversi, non ha evidenziato sostanziali differenze fra i pazienti trattati per le due differenti vie per quanto atteneva alla risposta al dolore, misurata secondo NRS nel corso delle 24h post-chirurgiche.

Come già accennato l'impiego di differenti scale di valutazione del dolore può aver determinato una serie di risultati non conformi. Pertanto un limite di questo studio potrebbe essere l'utilizzo di una sola scala di monitoraggio, scelta per la semplicità del metodo tale da consentire un rilievo sufficientemente quantificabile del sintomo doloroso. Pur accettando questi limiti, ci preme sottolineare che i dati raccolti sono sostanzialmente simili a quelli di altri studi che hanno sperimentato più di una scala di valutazione del dolore post-operatorio, in indagini paragonabili a quella da noi condotta.

Anche la richiesta dell'oppioide nelle 24 ore successive

all'intervento è risultata sovrapponibile come quantità globale in tutti i pazienti studiati nonostante i due distinti modelli di somministrazione della morfina intraoperatoria. Nè possiamo ritenere che l'unico caso di depressione respiratoria registrato come effetto collaterale del programma antalgico possa indirizzarci verso l'uno piuttosto che verso l'altro schema di trattamento.

Pertanto il controllo ottimale del dolore post-operatorio, con l'introduzione di oppioidi quali il remifentanil nella pratica anestesologica/chirurgica, rimane ancora un problema aperto. La somministrazione di morfina intraoperatoria, nonostante i vari schemi proposti non può prescindere dall'uso complementare della stessa nelle 24h immediatamente seguenti l'intervento. Tale è la conclusione di questa nostra esperienza in sintonia con quella di altri clinici. Per minimizzare gli effetti collaterali dell'oppioide, quali nausea vomito e talvolta depressione respiratoria è forse auspicabile un approccio multimodale che preveda oltre a bassi dosaggi di morfina anche l'impiego di altri analgesici sinergici. La puntualizzazione di algoritmi di somministrazione nel periodo post-operatorio di questi composti, potrebbe rappresentare un interessante terreno di ricerca clinica.

Riassunto

OBIETTIVO: Il dolore post-operatorio (DPO) si accompagna a risposte autonome, psicologiche e comportamentali che, se non adeguatamente trattate, possono risultare in un significativo aumento della morbilità e della mortalità. Scopo di questo studio è stato pertanto quello di comparare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di morfina in bolo endovenoso versus quella di morfina sottocute in riferimento alla gestione del DPO.

MATERIALE E METODO: Cinquanta soggetti in lista per intervento di chirurgia addominale elettiva sono stati randomizzati in un gruppo S (n= 26) ed un gruppo E (n= 24). Al primo gruppo è stata somministrata morfina (0,35mg/kg) per via sottocutanea subito dopo l'induzione dell'anestesia, mentre al secondo gruppo il medesimo farmaco al dosaggio di 0,25mg/kg è stato somministrato per via endovenosa 45' prima della fine dell'intervento. Tutti i pazienti hanno ricevuto intraoperatoriamente remifentanil (0,25-0,50 µg/kg/min), e alla fine dell'atto chirurgico, paracetamolo 1g e ondansetron 4mg. Al risveglio, il DPO è stato valutato mediante la NRS (scala numerica del dolore) al tempo zero (t₀), a 30' (t₁), ad 1h (t₂) e a 24h (t₃). Inoltre, è stata annotata la richiesta di dosi rescue di morfina come anche gli effetti collaterali del farmaco.

RISULTATI: I due gruppi di studio non presentavano differenze significative per quanto riguardava le caratteristiche antropometriche, durata dell'intervento, tipo di chirurgia, classe ASA. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata evidenziata nel corso delle valutazioni seriate del

DPO, attraverso scala NRS e nella quantità di dosi "rescue" richieste. Nel gruppo E si è osservato un singolo caso di depressione respiratoria.

CONCLUSIONI: Il nostro studio suggerisce che sia la somministrazione di morfina in bolo endovenoso che quella sottocute, entrambe metodiche antalgiche semplici ed economiche, sono in grado di garantire la stessa qualità di controllo del DPO nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia addominale.

Bibliografia

- 1) Cronin M, Redfern PA, Utting JE: *Psychometry and postoperative complaints in surgical patients*. Br J Anaesth, 1973; 45:879-84.
- 2) McQuay HJ, Dickenson AH: *Implication of nervous system plasticity for pain management*. Anesthesia, 1990; 45:101-02.
- 3) Pflug AE, Murphy TM, Butler SH, Tucker GT: *The effects of postoperative peridural analgesia on pulmonary therapy and pulmonary complications*. Anesthesiology, 1974; 41:8-17.
- 4) Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnson T: *Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients*. Anesthesiology, 1987; 66:729-36.
- 5) Kehlet H: *Surgical stress: The role of pain and analgesia*. Br J Anaesth, 1989; 63:189-95.
- 6) Cousins MJ: *Acute pain and injury response: Immediate and prolonged effects*. Regional Anaesthesia, 1989; 14:162-78.
- 7) Cousins MJ: *Acute pain and injury response: Immediate and prolonged effects*. Regional Anaesthesia, 1989; 14:162-78.
- 8) Bonica JJ: *Biology, pathophysiology and treatment of acute pain*. In: Vol 5 Lipton S, Miles J (eds) *Persistent pain*. Orlando Grune & Stratton, 1985; 1-32.
- 9) Kehlet H: *Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications*. In: 2nd edn Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds) *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*: Philadelphia, JB Lippincott, 1988; 145-88.
- 10) Ready LB, Ashburn M, Caplan RA, Carr DB, Connis RT, Dixon CL et al: *Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. A report of the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section*. Anesthesiology, 1995; 82:1071-81.
- 11) Stacey BR, Rudy TE, Nelhaus D: *Management of patient-controlled analgesia: A comparison of a primary surgeon and a dedicated pain service*. Anesth Analg, 1997; 85:130-4.
- 12) McArdle CS: *Continuous and patient-controlled analgesic infusions*. In: Doyle, (eds) *International symposium on pain control*. Royal Society of Medicine International Symposium, 1986; 123:17-22.
- 13) Ready LB, Loper KA, Nesselt M: *Epidural morphine is safe on surgical wards*. Anesthesiology, 1991; 75:452-6.
- 14) Shug SA, Torrie JJ: *Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service*. Pain, 1993; 55:387-91.
- 15) Breivik H: *Prolonged postoperative epidural analgesia: How to make it work safely and effectively*. Acta Anaesth Scand, 1996; 109:173-71.
- 16) Nolli M, Nicosia F: *La gestione del dolore postoperatorio. Obiettivi, identificazione e organizzazione delle procedure di sviluppo di un programma di terapia del dolore acuto postoperatorio*. Minerva Anestesiol, 2000; 66:585-601.
- 17) Wu CT, Yeh CC, Yu JC, Lee MM, Tao PL, Ho ST, et al: *Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2000; 44:63-68.
- 18) Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K: *The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: A randomized, double-blind study*. Anesth Analg, 1999; 89:711-16.
- 19) Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA: *The safety and utilization of patient controlled analgesia*. J Pain Symptom Manage, 1997; 14:202-9.
- 20) Macintyre PA, Jarvis DA: *Age is the best predictor of postoperative morphine requirements*. Pain, 1995; 64:354-67.
- 21) Wielbalck A, Bridner G, Van Aken H: *The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient controlled epidural analgesia*. Anesth Analg, 1997; 85:124-9.
- 22) De Kock M, Wiederkher P, Laghmiche A, Scholtes JL: *Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. A dose-response study*. Anesthesiology, 1997; 86:285-92.
- 23) Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Lim W, Evans SF: *Postoperative epidural infusion: A randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl*. Anesth Analg, 1997; 84:1323-328.
- 24) Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Ludtke R, Safayhi H, Ammon HP: *Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with bronchial asthma: Results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study*. Eur J Med Res, 1998; 3(11):511-14.
- 25) Tucker GT, Mather LE: *Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics*. Clin Pharmacokin, 1979; 4:241-78.
- 26) Glass PSA, Hardman Y, Kamiyama Y, et al: *Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI8704B)*. Anesth Analg, 1993; 77:1031-40.
- 27) Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B: *The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine*. J Clin Anesth, 2005; 17(7):537-42.
- 28) Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW: *The measurement of postoperative pain: A comparison of intensity scales in younger and older surgical patients*. Pain, 2005; 117(3):412-20.
- 29) Li L, Liu X, Herr K: *Postoperative pain intensity assessment: A comparison of four scales in Chinese adults*. Pain Med, 2007; 8(3):223-34.
- 30) Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G: *Pain intensity assessment in older adults: Use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults*. Clin J Pain, 2004; 20(4):207-19.

