

STUDI PRELIMINARI SULL'EFFICACIA DELL'INFUSIONE CONTINUA DI LIDOCAINA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE INTRAOPERATORIO NEL CANE

PRELIMINARY STUDIES OF CONTINUOUS INFUSION LIDOCAINE
EFFECTIVENES IN THE TREATMENT OF DOG INTRAOPERATORY PAIN

PIERRE MELANIE ⁽¹⁾, LARA LEONARDI ⁽²⁾, ANGELA BRIGANTI ⁽³⁾,
GLORIA BREGHI ⁽¹⁾

RIASSUNTO

Lo studio si propone di valutare il possibile utilizzo della lidocaina come analgesico sistemico. È stato messo a confronto un gruppo trattato con lidocaina in infusione endovenosa con un gruppo di controllo. Sono stati valutati i parametri fisiologici più importanti e le variazioni della concentrazione di isofluorano tra i due gruppi. I risultati ottenuti sono incoraggianti. La notevole riduzione di isofluorano somministrato, rispetto al gruppo di controllo, sembra dimostrare l'effettivo potere analgesico della lidocaina utilizzata in infusione.

Parole chiave: lidocaina, infusione endovenosa, analgesia, cane.

SUMMARY

Lidocaine is a well known anaesthetic, commonly used to do any kind of local and regional anaesthesia. It is also employed for its antiarrhythmic activity during intensive care. The study has the aim of weighing lidocaine as a systemic analgesic in the dog. In the first group of patients lidocaine was administered intravenously by constant rate infusion throughout the procedure. In the control group no analgesics were administered during the procedure. The most important physiological parameters (heart rate and electrocardiogram, respiratory rate, parzial saturation of oxigen, and so on), and the forane concentration changes have been collected. These data have then been compared to the control group data.

An infusion of lidocaine is easily manageable, it helps us to obtain a good analgesia during the whole surgical procedure, even if conventional analgesics have not been administered during premedication. The results obtained during this study are encourag-

⁽¹⁾ Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

⁽²⁾ Titolare di Contratto di Ricerca - Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

⁽³⁾ Laureato frequentatore - Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

ing; the most significant result shown was the reduction of the percentage of halogenated anaesthetics administered, according to the few data found in literature. The heart rate, mean arterial pressure and respiratory rate were within normal physiological limits. No significant differences were identified between mean arterial pressure for the two groups during the procedure.

Key words: lidocaine or lignocaine, intravenous infusion, analgesia, dog.

INTRODUZIONE

Studi in Medicina umana hanno dimostrato che la lidocaina, somministrata per via generale, può essere di notevole aiuto nel trattamento delle sindromi dolorose quali l'adiposi dolorosa (Devillers & Oranje, 1999), la fibromialgia (Raphael e coll., 2002), la neuropatia diabetica, le cefalee (Sotgiu, 2000), il dolore postherpetico (Baranowski e coll., 1999).

La ricerca bibliografica ha mostrato scarsità di risultati a tale proposito in medicina veterinaria (Boothe, 2001; Allen e coll., 2001). In medicina umana, così come in medicina veterinaria, la lidocaina viene utilizzata prevalentemente per effettuare anestesia loco-regionale in tutte le sue forme e nella terapia intensiva per la sua attività antiaritmica (Booth & Mc Donald, 1991).

Abbiamo pertanto deciso di approfondire quale possa essere la rilevanza dell'utilizzo della lidocaina nel trattamento del dolore intraoperatorio nei soggetti in anestesia.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti della lidocaina somministrata in infusione endovenosa (e.v.) lenta per il trattamento del dolore intraoperatorio nel cane.

Ci aspettiamo quindi di osservare una buona analgesia intraoperatoria in soggetti che hanno ricevuto premedicazione, induzione e mantenimento senza altro analgesico; ci aspettiamo inoltre di osservare una riduzione della concentrazione di anestetico inalatorio somministrato.

Per quanto riguarda la sua attività antiaritmica, la lidocaina somministrata in bolo e.v. (endovenosa) inizia ad agire in 1-2 minuti e dura circa 20-30 minuti; in linea di massima il picco ematico si ottiene dopo 5 minuti. Per questi motivi l'infusione e.v. deve essere prece-

duta da un bolo iniziale, altrimenti le concentrazioni ematiche terapeutiche vengono raggiunte dopo un'ora (Febbo e coll., 2001).

Si tratta di un farmaco ormai da tempo conosciuto, di frequente utilizzo sia in medicina veterinaria che umana, di cui si conoscono bene gli effetti collaterali e le dosi tossiche ($22 \pm 6,7$ mg/kg) (Pascoe, 2000; Pignataro, 2000).

Gli anestetici locali (A.L.) compresa la lidocaina, agiscono sulle fibre nervose a livello dei canali del sodio provocandone l'inibizione.

Questi farmaci quindi, impedendo il passaggio del sodio attraverso i propri canali presenti sulle membrane cellulari, bloccano lo stimolo nervoso in partenza; tale meccanismo può essere spiegato con due teorie che si combinano l'una con l'altra: la *teoria recettoriale*, secondo la quale gli A.L. si caricano positivamente all'interno dei tessuti e si posizionano sul canale del sodio impedendone il passaggio (in questo modo non si genera nessun potenziale d'azione), mentre la *teoria dell'espansione della membrana*, ipotizza che le molecole di A.L. penetrano all'interno della membrana cellulare, inducendone una certa fluidificazione ed espansione, con conseguente collasso dei canali del sodio.

La combinazione di queste due azioni fa sì che la soglia di eccitazione della fibra nervosa aumenti con conseguente rallentamento della propagazione dell'impulso nervoso fino al raggiungimento del blocco completo della conduzione (Ramaioli, 1997).

Per quanto riguarda l'azione a livello del S.N.C., i meccanismi con cui gli A.L., ed in particolare la lidocaina, agiscono sono ancora abbastanza oscuri (Schwarz & Puil, 1999), anche se possiamo ipotizzare un'attività simile a quella sopra indicata. In particolare sembra che l'azione a livello centrale si svolga soprattutto sui neuroni del corno dorsale del midollo spinale. Altri siti d'azione potrebbero inoltre essere i neuroni gangliari (Schwarz & Puil, 1999; Sotgiu, 2000).

Di fatto il meccanismo che sta alla base del loro effetto anestetico non spiega completamente l'effetto analgesico. L'analgesia centrale dovuta alla somministrazione sistemica di A.L. potrebbe anche essere spiegata attraverso la presenza di metaboliti attivi, che svolgerebbero azione glicino-simile (la glicina è un trasmettitore inibitorio molto diffuso nel sistema nervoso) (Sotgiu, 2000).

MATERIALI E METODI

Il campionamento ha incluso 10 soggetti.

Il criterio di selezione ha richiesto soggetti con un elettrocardiogramma (ECG) pre-operatorio nella norma, concentrazioni elettrolitiche normali come da bibliografia (Raphael e coll., 2002) ed un profilo biochimico epato-renale nella norma.

I soggetti sono stati suddivisi random in due gruppi di 5.

PROTOCOLLO *Gruppo A*
(Lidocaina)

PREMEDICAZIONE

Medetomidina: 5 g/Kg e.v.

Diazepam: 0,4 mg/Kg e.v.

Ketamina: 1 mg/Kg e.v.

INDUZIONE

Propofol: $2,02 \pm 0,09$ mg/Kg e.v.

Lidocaina: 1 mg/Kg e.v. (Bolo)

MANTENIMENTO

Isoflurano + O₂

Lidocaina: 2 mg/Kg/h e.v. (Infus.)

RISVEGLIO

Atipamezolo: 25 g/Kg i.m.

Butorfanolo tartrato: 0,01 mg/Kg i.m.

PROCOLLO *Gruppo B*
(controllo)

PREMEDICAZIONE

Medetomidina: 5 g/Kg e.v.

Diazepam: 0,4 mg/Kg e.v.

Ketamina: 1 mg/Kg e.v.

INDUZIONE

Propofol: $1,73 \pm 0,26$ mg/Kg e.v.

MANTENIMENTO

Isoflurano + O₂

RISVEGLIO

Atipamezolo: 25 g/Kg i.m.

Butorfanolo tartrato: 0,01 mg/Kg i.m.

Per l'infusione di lidocaina è stata utilizzata una pompa a siringa (50 ml) modello Braun Perfusor.

MONITORAGGIO

La pressione arteriosa (NIBP) ed in particolare la pressione arteriosa media (PAM) è stata monitorizzata prima della premedicazione, dopo l'induzione, prima del bolo di lidocaina e successivamente durante tutto l'intervento ad intervalli di dieci minuti.

Durante l'intervento sono inoltre stati monitorizzati ECG, frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR) e saturazione par-

ziale di ossigeno (SpO_2) ed i segni clinici per valutare il piano anestesiológico (riflesso palpebrale, posizione del bulbo oculare, miorilassamento).

Per il monitoraggio abbiamo utilizzato:

- Surgivet 58480A1 (NIBP), BCI International Waukesha, Wisconsin, Usa;
- Cardiodigit SCF 315 ATM (ECG), 78310 Z.I. De Coignieres, Maurepas, France;
- ApAlert (FR) Veterinary Respiration Monitor, RM5, 11 Girraween Grove;
- Ashgrove QLD 4060, Australia;
- Pulse Oximeter (FC e SpO_2), Ohmeda Biox 3740, Louisville, CO 80027, Usa.

I dati ottenuti sono stati elaborati statisticamente mediante l'analisi della varianza ad una via (ANOVA), considerandoli significativi per $P \leq 0,05$ ed altamente significativi per $P \leq 0,01$. È stata inoltre eseguita la regressione lineare dei diversi parametri in relazione al tempo ed infine la correlazione tra le diverse coppie di parametri, calcolando il coefficiente di correlazione $r = \pm 1,00$ significativo per $P \leq 0,05$ ed altamente significativo per $P \leq 0,01$ (programma JMP).

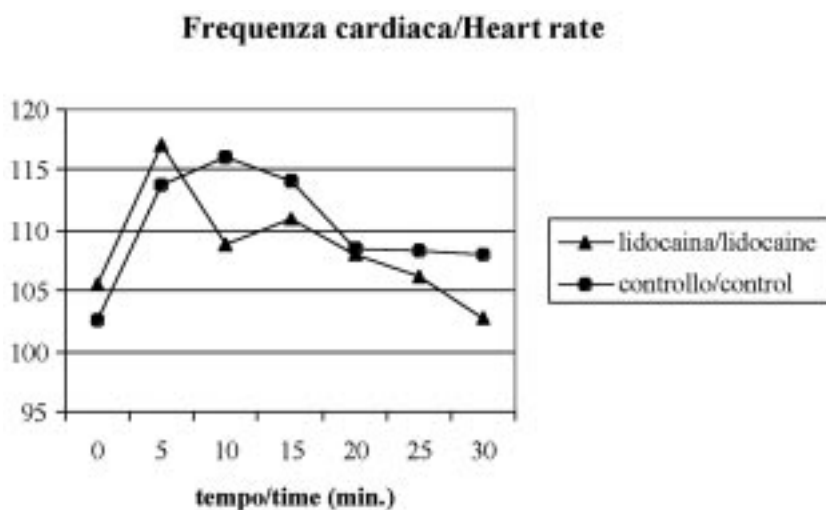
RISULTATI

L'analisi della varianza è stata applicata sui valori medi della FC, della FR, PAM e della concentrazione dell'isofluorano del gruppo B verso quelli del gruppo A.

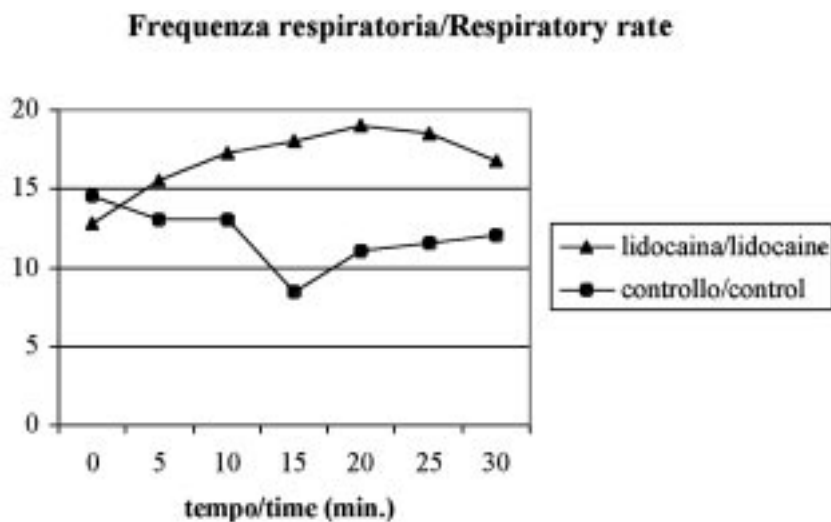
Il valore di $p < 0,01$ ottenuto dall'analisi della varianza applicata sui valori medi della FR del gruppo B verso quelli del gruppo A ha dimostrato una differenza altamente significativa.

La FC non ha subito variazioni l'ECG è risultato regolare e stabile nel tempo; dopo il bolo di lidocaina si nota un leggero calo della frequenza (Grafico 1). Nel gruppo A la FC media è risultata di $108,4 \pm 4,58$ e nel gruppo B di $110,1 \pm 4,68$.

Per quanto riguarda la FR, essa risulta essere elevata ma costante nel tempo; abbiamo riscontrato nel gruppo A una media di $16,82 \pm 2,13$ atti respiratori al minuto, mentre nel gruppo B di $11,92 \pm 1,90$ (Grafico 2).



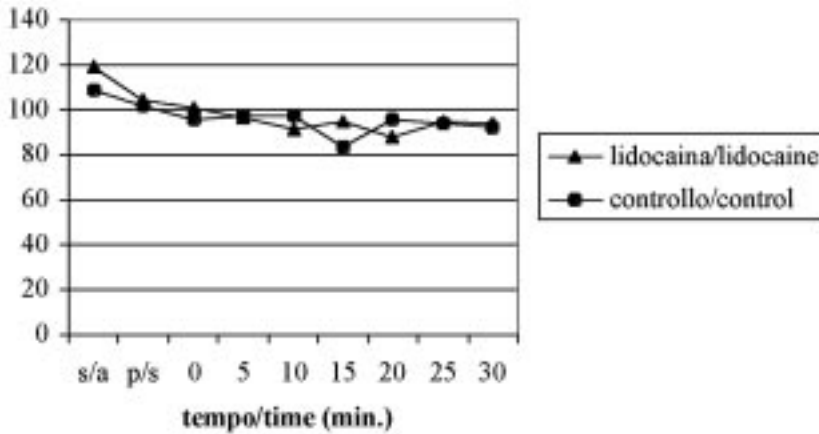
Graf. 1. Confronto della frequenza cardiaca FC media tra gruppo A e gruppo B.
Comparison of mean heart rate HR between group A and group B.



Graf. 2. Confronto della frequenza respiratoria FR media tra gruppo A e gruppo B.
Comparison of mean respiratory rate RR between group A and group B.

La PAM presenta un lieve decremento tra i soggetti vigili e quelli in anestesia, mentre fra i due gruppi i valori sono praticamente sovrapponibili (Grafico 3).

Pressione arteriosa media/Mean arterial pressure



Graf. 3. Confronto della pressione arteriosa media PAM fra gruppo A e gruppo B. s: soggetti svegli p: soggetti premedicati. *Comparison of mean arterial pressure MAP between group A and group B. a: awake s: sedated.*

La PAM nel gruppo A è risultata avere il valore medio di $98,27 \pm 9,18$, mentre nel gruppo B di $96,2 \pm 6,75$.

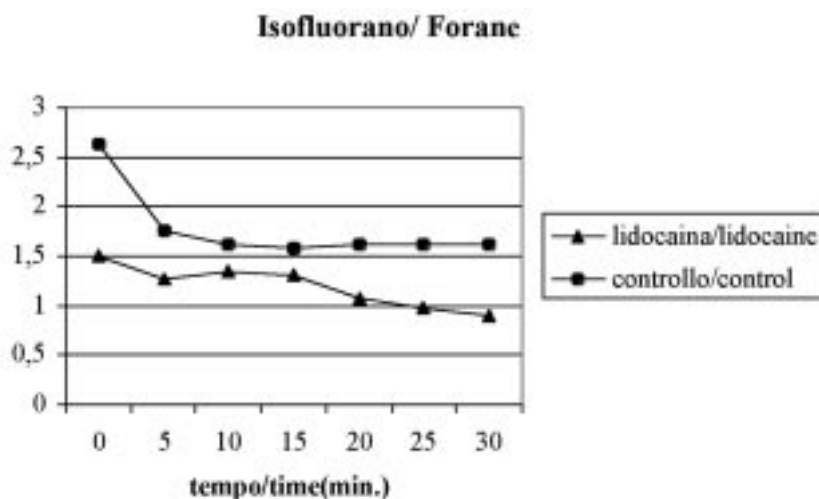
Il valore di $P = 0,004$ ottenuto dall'analisi della varianza applicata sui valori medi della concentrazione dell'isofluorano del gruppo B verso quelli del gruppo A ha dimostrato una differenza altamente significativa (Grafico 4; Tabella I).

È stato calcolato il coefficiente di correlazione sui valori medi della concentrazione dell'isofluorano del gruppo A nel tempo (Grafico 5). Il valore di $r = -0,95$ è risultato altamente significativo con $P = 0,001$

DISCUSSIONE

La gestione anestesiológica dei soggetti trattati con lidocaina non ha riscontrato nessun problema né dal punto di vista neurologico, né dal punto di vista cardio-respiratorio.

In effetti, come riportato in bibliografia, la lidocaina a concentrazioni terapeutiche, in soggetti in buono stato di salute, ha raramente



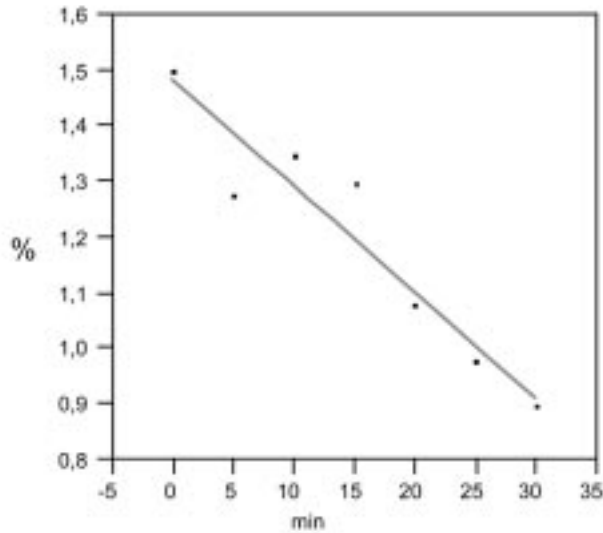
Graf. 4. Confronto della percentuale di isoflurano tra gruppo A e gruppo B.
Comparison of forane percentage, of group A and group B.

Tab. I. I valori di erogazione dell'isoflurano nei due gruppi, decremento assoluto ed in percentuale ad intervalli di cinque minuti. *The values of forane supplied both the groups and the absolute decreasing to in percentage every five minute.*

Gruppo B <i>Group B</i>	Gruppo A <i>Group A</i>	Riduzione <i>Decreasing</i>	Riduzione% <i>Decreasing %</i>
2,63	1,5	1,13	43
1,75	1,28	0,47	27
1,63	1,35	0,28	17
1,58	1,3	0,28	18
1,63	1,08	0,55	34
1,63	0,98	0,65	40
1,63	0,9	0,73	45

effetti rilevanti sugli apparati cardiocircolatorio, respiratorio e gastroenterico; inoltre il suo utilizzo può essere di valido aiuto come stabilizzante di membrana delle cellule cardiache per prevenire le disaritmie più facilmente riscontrabili durante l'anestesia generale (Adams, 1999). Comunque in tutti i soggetti il tracciato elettrocardiografico non ha presentato anomalie.

Coefficiente di correlazione/Correlation coefficient



Graf. 5. Rappresentazione grafica della correlazione tra la percentuale di isofluorano del gruppo A in funzione nel tempo (min). *Graphic representation of correlation the group A forane percentage vs. time's variable.*

La lidocaina utilizzata in infusione è risultata di facile gestione; ci ha consentito di mantenere una buona analgesia durante tutta la durata dell'intervento, pur non avendo somministrato analgesici convenzionali in premedicazione.

Dall'analisi statistica si evince una sostanziale omogeneità fra i gruppi riguardo a FC e PAM.

I risultati ottenuti con questo studio sono incoraggianti: il dato più significativo che è emerso è stata la notevole riduzione della percentuale di alogenato erogato pur mantenendo un buon piano anestesiológico, in accordo con i pochi dati riscontrati in bibliografia (Booth & McDonald, 1991). Inoltre, ulteriore conforto è dato dall'analisi statistica da cui risulta una differenza altamente significativa tra i due gruppi.

In base alla nostra esperienza la lidocaina sembra dotata di attività analgesica somatica e viscerale. È dunque auspicabile un ulteriore approfondimento al fine di indirizzare il campo di applicazione.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS R.H. (1999). Farmacologia e terapeutica veterinaria. II Ed. It., Emsi, Roma.
- ALLEN D.G., PRINGLE J.K., SMITH D.A. (2001). I farmaci per uso veterinario. II Ed. It, Piccin, Padova.
- BARANOWSKI A.P., DE COURCEJ J., BONELLO E. (1999). A trial of intravenous lidocaine on the Pain and Allodynia of Postherpetic Neuralgia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 17: 429-433.
- BOOTHE D.M. (2001). Small animal clinical pharmacology and therapeutics. W. B. Saunders, Texas.
- BOOTH N.H., Mc DONALD L.E. (1991). Farmacologia e terapeutica veterinaria. I Ed. It., EMSI, Roma.
- DEVILLERS O. (1999). Treatment of pain in adiposis dolorosa (Dercum's disease) with intravenous lidocaine: a case report with a 10-year follow-up. *Clinical & Experimental Dermatology*, 24 (3): 240.
- FEBBO E., VEZZONI A., CALDIN M., FURLANELLO T. (2001). Prontuario Terapeutico Veterinario. III Ed. It., SCIVAC, Cremona.
- FOX S., MOISE N.S. (1999). Text Book of Canine and Feline Cardiology, principles and clinical practis. II Ed., W.B. Saunders, Philadelphia.
- LEMKE K.A., DAWSON S.D. (2000). Local and regional anaesthesia, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 30 (4): 849-857.
- RAPHAEL J.H., SOUTHALL J.L., TREHARNE G.J., KITAS G.D. (2002). Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 3: 21.
- SCHWARZ S.K.W., PUIL E. (1999). Lidocaine produces a shunt in rats thalamocortical neurons, unaffected by GABA_A receptor blockade. *Neuroscience Letters*, 269 (1): 25-28.

LINKOGRAFIA

- SOTGIU M.L. (2000). http://www.pathosonline.it/NewFiles/3-4_00/anestetici.html
- RAMAIOLI F. (1997) <http://www.aaroi.it>
- PIGNATARO A. (2000) <http://anestit.unipa.it/farmalib/anloc2000.htm>