



Analgo-sedazione in Terapia Intensiva Linee Guida

Prof. Quirino PIACEVOLI

Spettro di attività dei farmaci sedativi e analgesici

Depressione respiratoria / anti-tosse



SEDAZIONE

ANALGESIA

Amnesia

Ipnosi

Ansiolisi

BENZODIAZEPINE

PROPOFOL

OPPIOIDI

Analgesia Based Sedation

La maggioranza dei pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva necessita di analgo-sedazione anche quando non proviene dalla sala operatoria.

Scenario in Terapia Intensiva

DOLORE

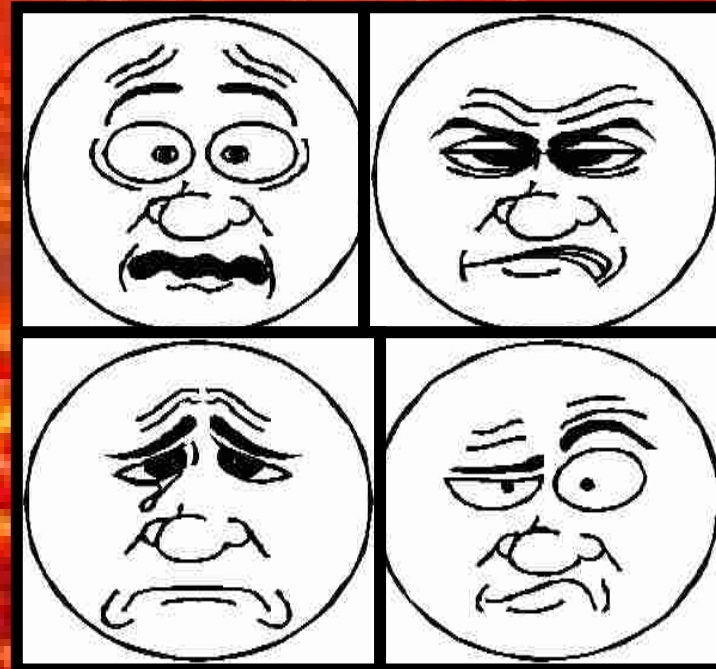
Manovre
mediche

Ansia

Paura

Inquinamento
acustico

VM



Nursing








Deprivazione
di sonno

Difficoltà a
comunicare

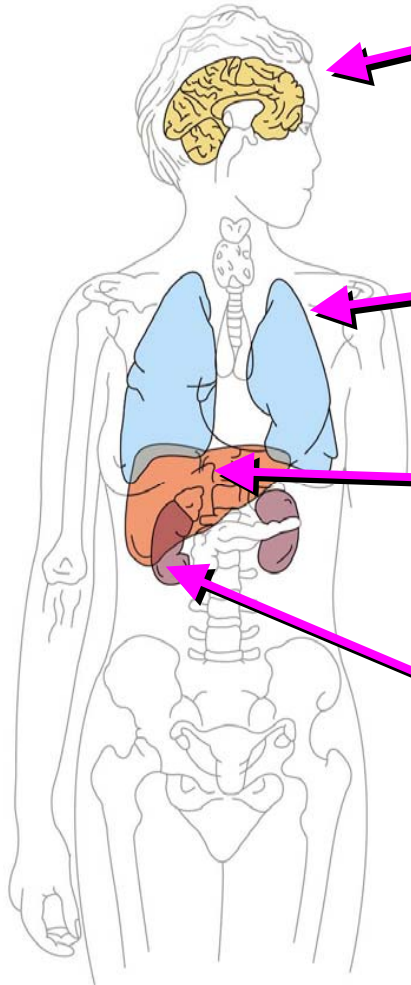
Maggiore rischio di
morbilità/mortalità

Perdita di
memoria

Obiettivi della analgesia e sedazione in TI

-  ridurre il consumo di O_2
-  evitare estubazioni non programmate
-  facilitare la ventilazione, evitare insulti polmonari secondari
-  evitare aumenti della PIC
-  evitare risvegli brutali e rumorosi
-  ridurre l'uso di curari
-  analgesia- ansiolisi- (amnesia)

Metabolismo organo dipendente



98% dei pz non possono dare il consenso informato

90% dei pz sono sottoposti a VAM

30% dei pz settici presentano indicazioni per il trapianto di fegato nel primo giorno

30% di tutti i pz ammessi in TI hanno una insufficienza renale nel primo giorno

Flessibilità

- ★ **Armonizzarsi con le necessità del pz**
 - Breve degenza
 - Lunga degenza
 - Cambiamenti delle condizioni cliniche
- ★ **Medici**
- ★ **Infermieri e terapeuti**
- ★ **Farmaci**

Complicanze dovute a mancata misurazione del livello di sedazione

insufficiente sedazione

- 1.aumento dello stress
- 2.agitazione
- 3.ipertensione, tachicardia
- 4.asincronia col ventilatore
- 5.danno polmonare VALI

eccessiva sedazione

- 1.coma farmacologico
- 2.prolungata V.M. ↑ VAP
- 3.immobilità, TVP, atonia muscol.
- 4.insulti cerebrali non riconosciuti
- 5.tolleranza, astinenza
- 6.aumento dei costi

MA Ramsay, JAMA 2000;284

Proprietà richieste al farmaco ideale per l'analgosedazione in TI

- 👉 rapido onset
- 👉 durata d'azione prevedibile
- 👉 assenza di metaboliti attivi
- 👉 rapido recupero alla sospensione
- 👉 facilità di titolazione
- 👉 metabolismo organo-indipendente
- 👉 minima interazione farmacologica
- 👉 elevato indice terapeutico
- 👉 no tolleranza no astinenza
- 👉 basso costo

Sedation in Intensive Care Unit

Ostermann ME Jama 2000; 283:1451

-  maggioranza delle TI americane non usa protocolli
-  varietà di scale utilizzate
-  la più utilizzata la scala di Ramsay
-  differenti livelli ideali di sedazione

Comuni analgesici e sedativi

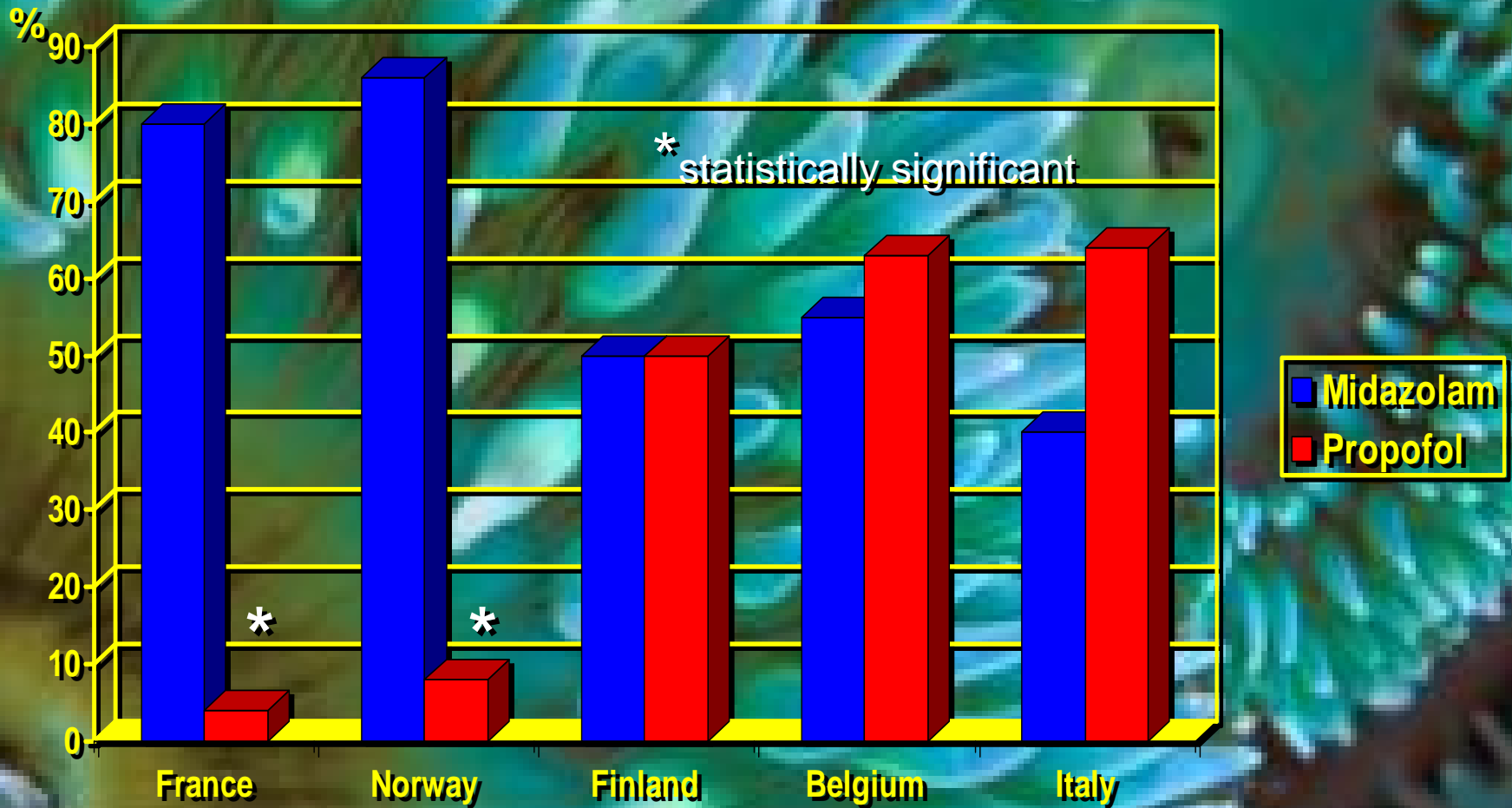
Analgesia

- Morfina (33%)
- Fentanyl (33%)
- Sufentanil (24%)
- Piritramide (0.7%)
- Alfentanil
- Petidina

Sedazione

- Midazolam (63%)
- Propofol (35%)
- Alopèridolo (9%)
- Clonidina (1.8%)
- Ketamina (1.2%)

USO DEI SEDATIVI



Soliman et al, Brit J Anaesth 2001;87:186-92

Limitazioni nell'uso di analgesici e sedativi

- ▶ **Accumulo**
- ▶ **Metabolismo non prevedibile**
- ▶ **Metaboliti attivi**
- ▶ **Effetti collaterali indesiderabili**

Effetti indesiderati degli oppioidi

Oppioidi

Vasodilatazione

Confusione

Depressione
respiratoria

Depressione
motilità
intestinale

Effetti indesiderati degli analgo - sedativi

Generale

Sedazione profonda

Risveglio/estubazione ritardata

Benzodiazepine

Ipotensione

Depressione respiratoria

Agitazione/confusione

α_2 -agonisti

Iperensione

Bradycardia

Propofol

Ipertrigliceridemia

Depressione CVS

Coagulazione

Immunodifesa

Ipotensione

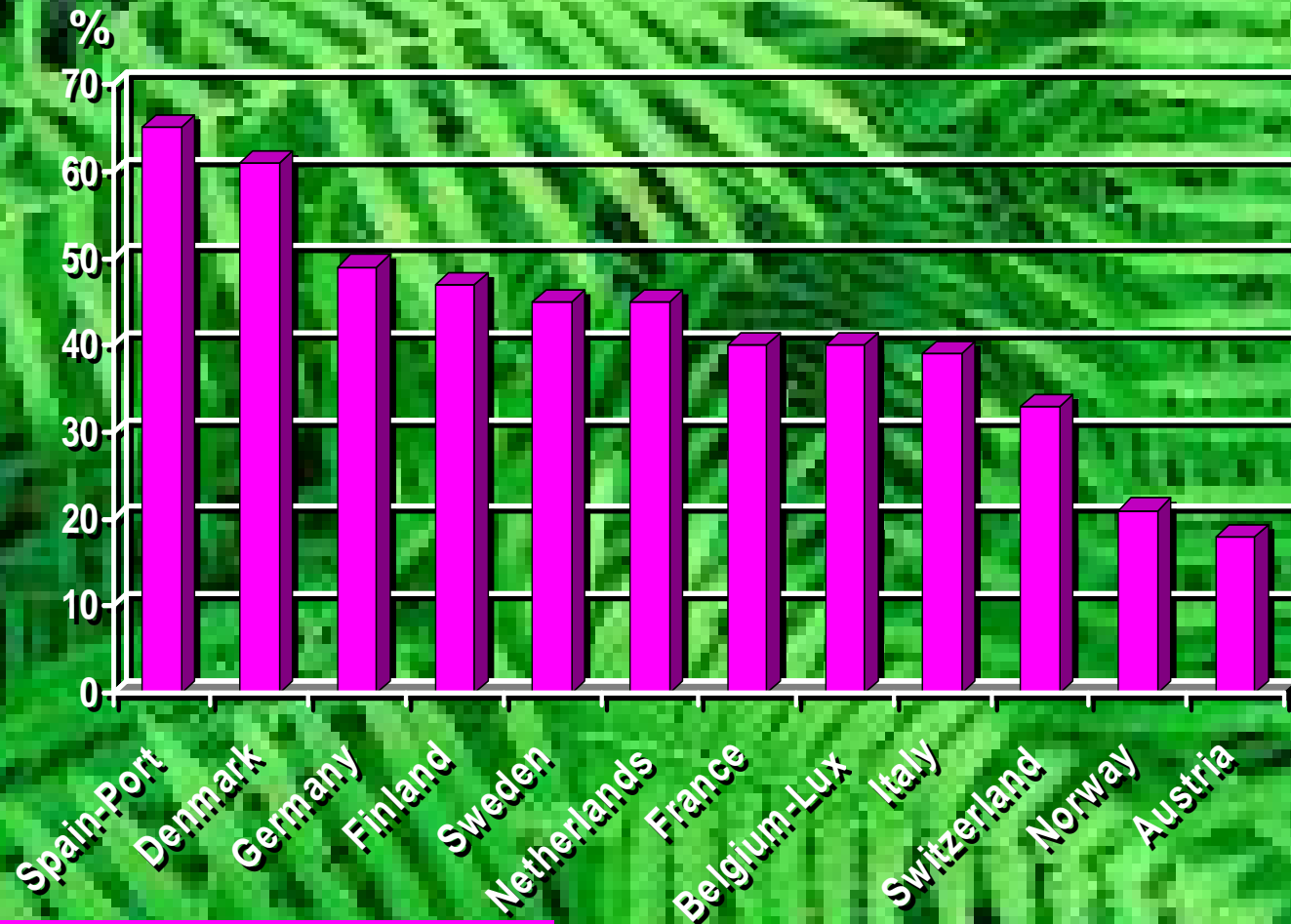
Ketamina

Iperensione

Secrezione

Disforia

Utilizzo della scala sedativa nelle TI Europee



Soliman et al, Brit J Anaesth 2001;87:186-92

Sedazione adeguata in TI: risposta alla chiamata

| | Gruppo studio no.68 | Controllo no.60 |
|--------------------------|------------------------|--------------------|
| Durata della VAM | 4.9 giorni | 7.3 giorni ** |
| LOS in TI | 6.4 giorni | 9.9 giorni * |
| Sottogruppi di Midazolam | | |
| Dose tot. Midazolam | 230 mg | 426 mg * |
| Dose media infusa | 0.032 mg/kg/h | 0.054 mg/kg/h |
| Dose tot. Morfina | 205 mg | 481 mg ** |
| Dose media infusa | 0.027 mg/kg/h | 0.05 mg/kg/h ** |

Bertolini G et al *Minerva Anesthesiol.* 2001
Studio GiViTi su 128 UTI italiane 31 farmaci utilizzati
nel 64% era somministrato 1 solo farmaco: propofol,
fentanil, diazepam.

GiViTi *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:73
128 UTI studio su l'uso di analgesici nelle prime 48h,
dopo chirurgia maggiore: su 661 pz il 49% nessun
oppioide, il 35% nessun analgesico.
336 pz ricevevano 1 oppioide, il 42% richiedeva una
sola somministrazione in bolo/die.
I pz incapaci di comunicare non ricevevano alcun
analgesico.

Linee guida della JCAHO

Jacobbi J et al. Crit Care Med 2002; 30:119

- tutti i pz critici hanno diritto alla terapia del dolore
- il dolore va misurato e la risposta controllata utilizzando scale appropriate al paziente
- i pz che non possono comunicare debbono essere valutati osservando le modificazioni comportamentali, collegate al dolore (movimenti, espressione facciale e posturale), e fisiologiche (FC, FR, PA) e valutando come tali parametri si modificano con la terapia antalgica.

Tecniche di analgesia e sedazione

Attuali

Tecnica basata sulla sedazione

Dose fissa di analgesico e
titrazione di sedativo

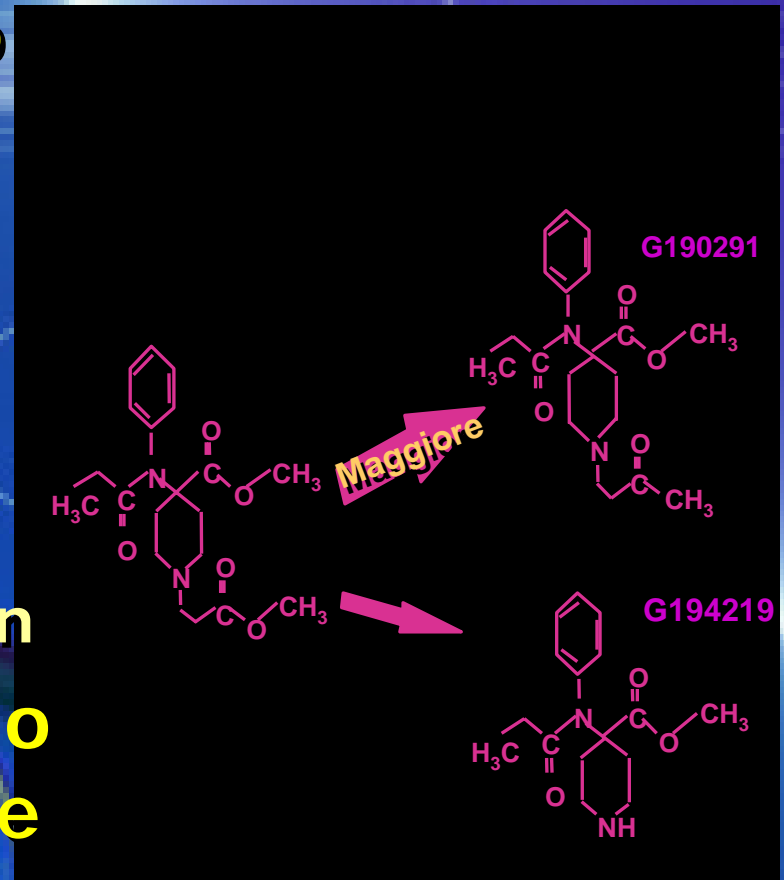
Futuro

Tecnica basata sugli oppioidi

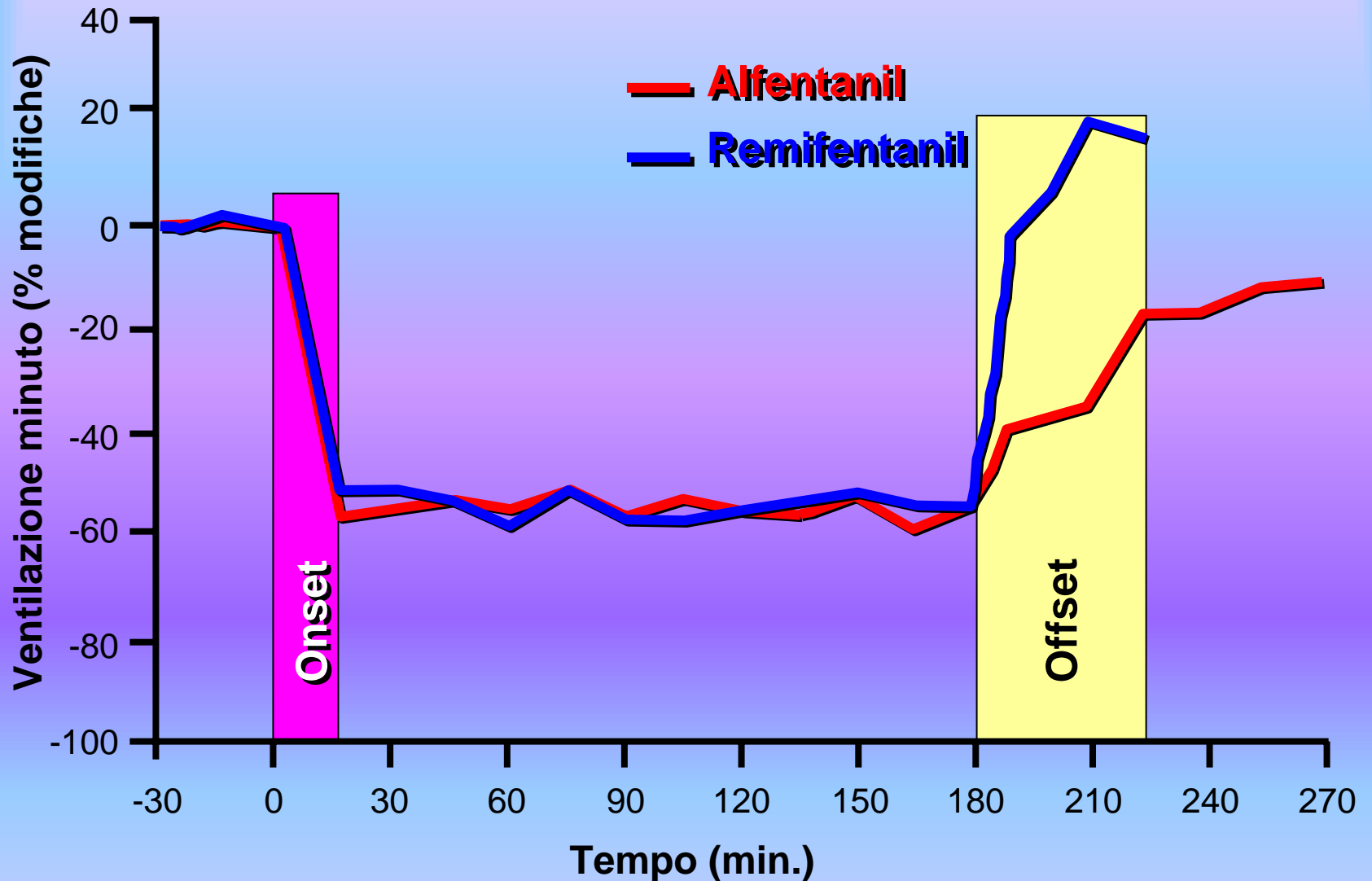
Titrazione di oppioide e se
necessario il sedativo

Remifentanyl

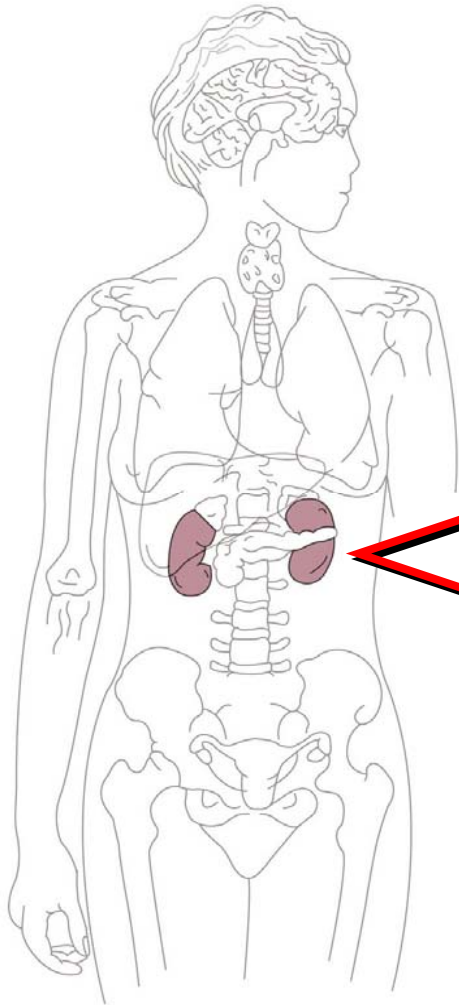
- **Oppioide nuovo ed unico**
- **μ agonista selettivo**
- **Effetti singolarmente prevedibili**
 - rapido onset \approx 1 min
 - facile da titrare
 - rapido recupero \approx 5-15 min
- **No accumulo di farmaco o metabolita (clinicalmente significativo)**



Rapido onset e recovery

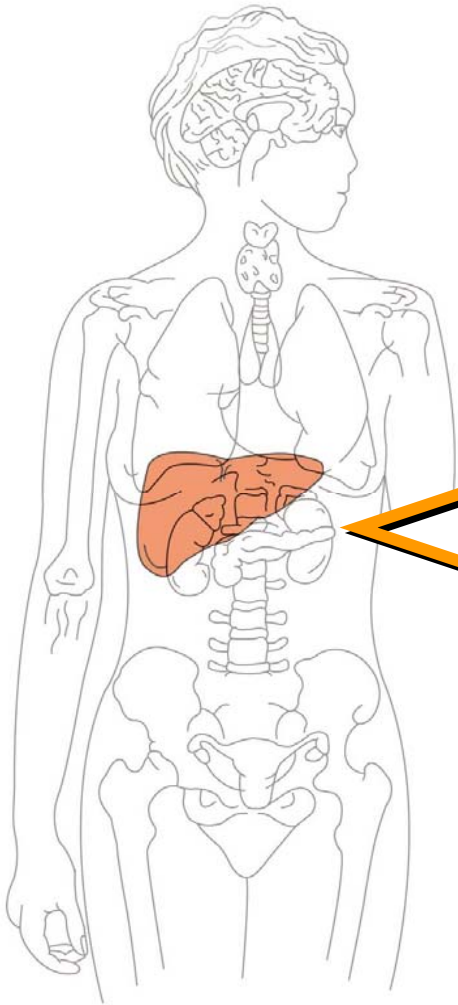


Metabolismo organo-dipendente



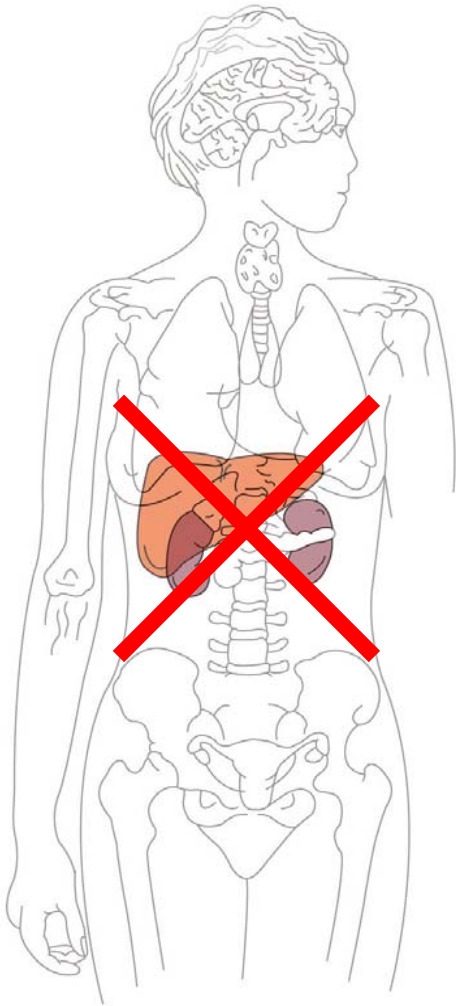
Morfina

Metabolismo organo-dipendente



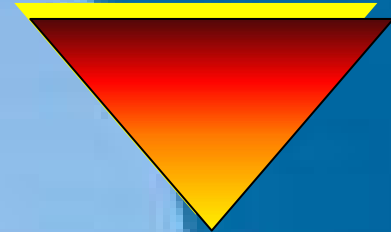
Fentanyl, sufentanil
e alfentanil

Metabolismo organo-dipendente



Metabolismo del Remifentanil

Metabolita

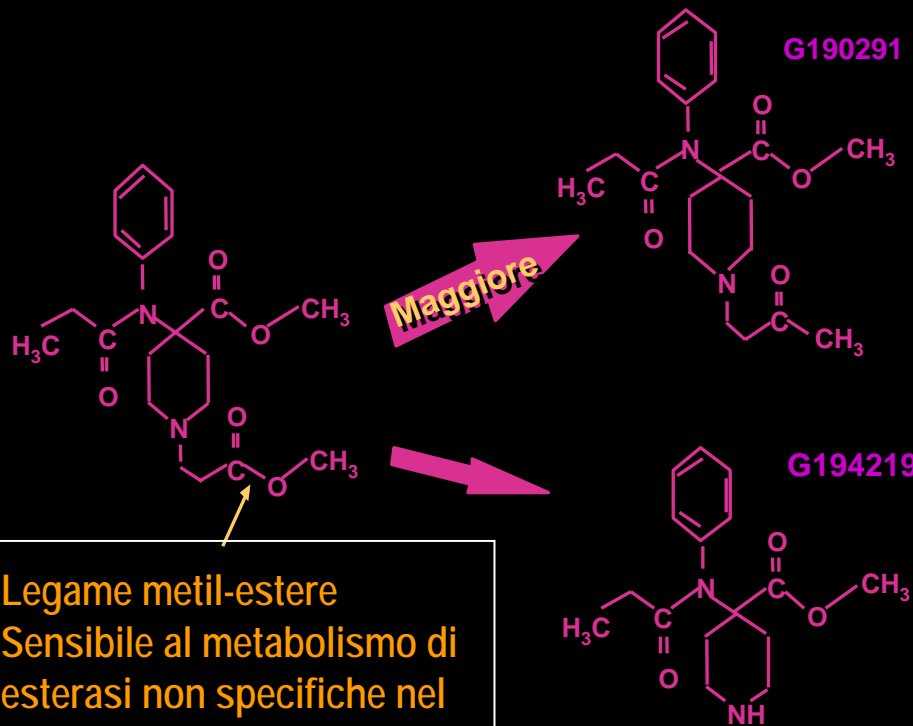


**Remifentanil
acido**

Escrezione renale

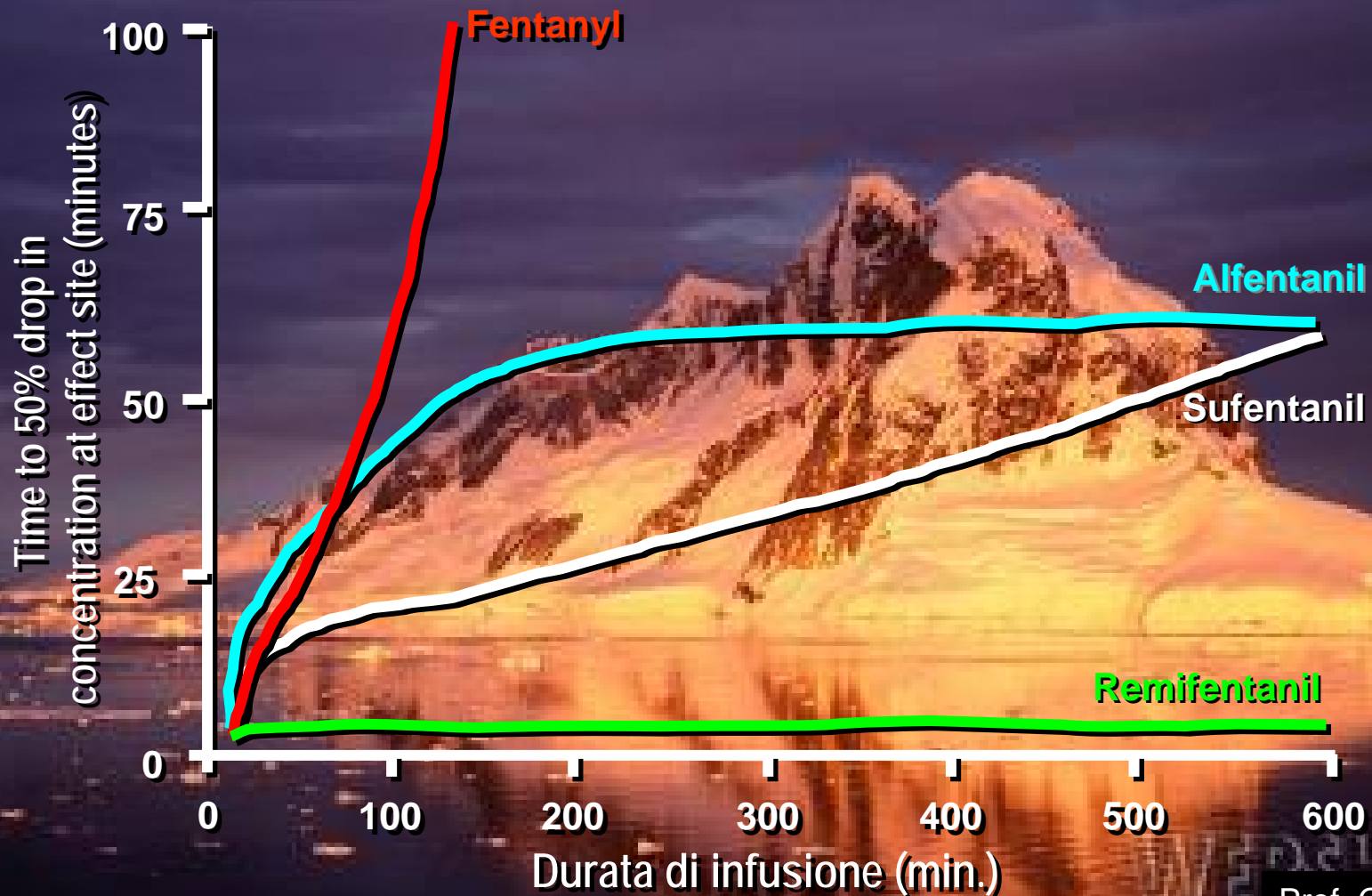
1/4600 μ -potenza

$t_{1/2}$ 90 min.



Legame metil-estere
Sensibile al metabolismo di
esterasi non specifiche nel
sangue e nei tessuti

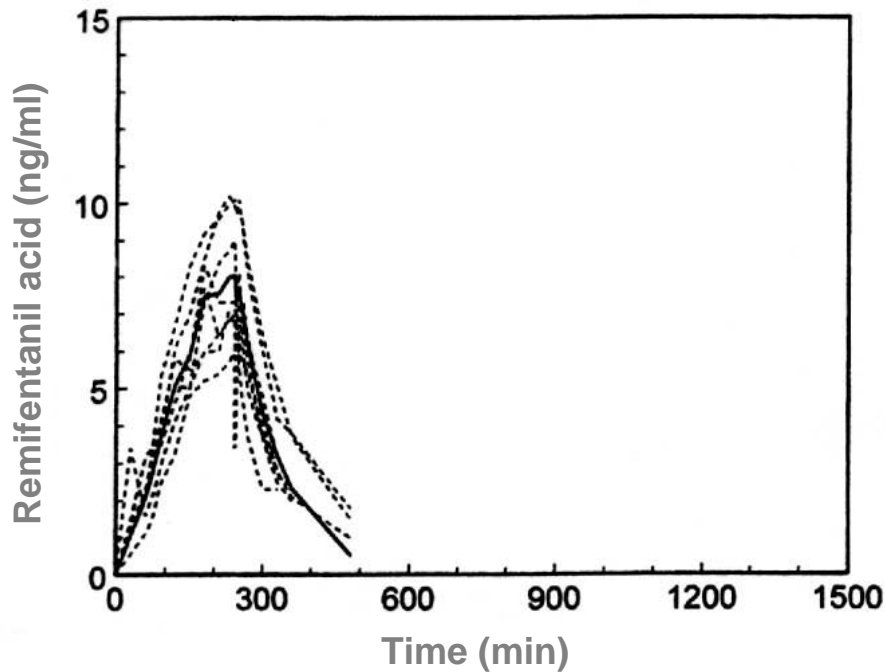
Non accumulo per somministrazioni a lungo termine



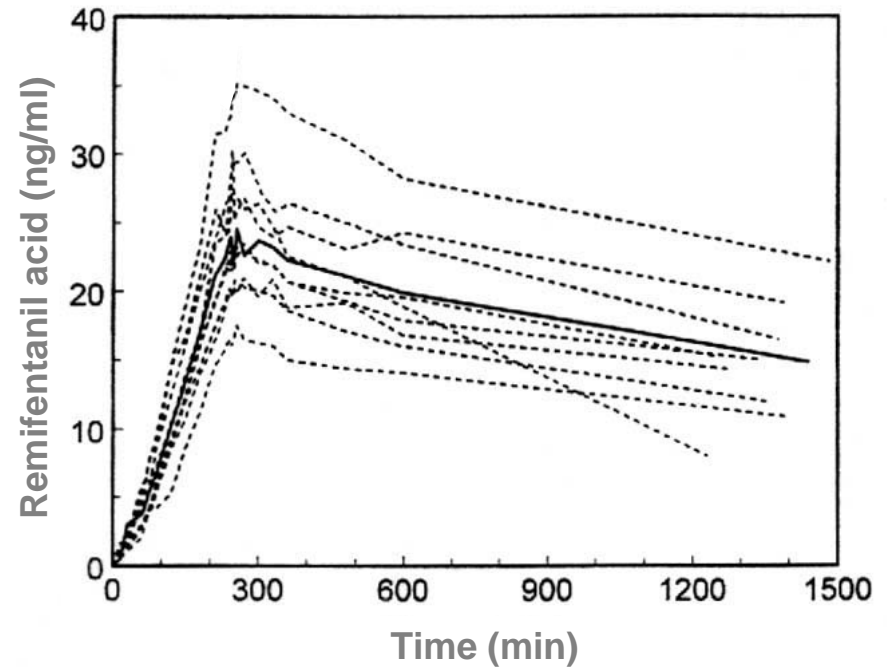
Remifentanil in volontari

Remifentanil acid concentration

Controls



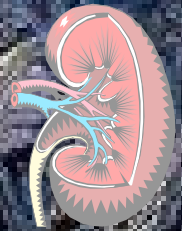
Renal failure



Hoke JF et al, Anesthesiology, 1997;87:533-41

Remifentanil – TI

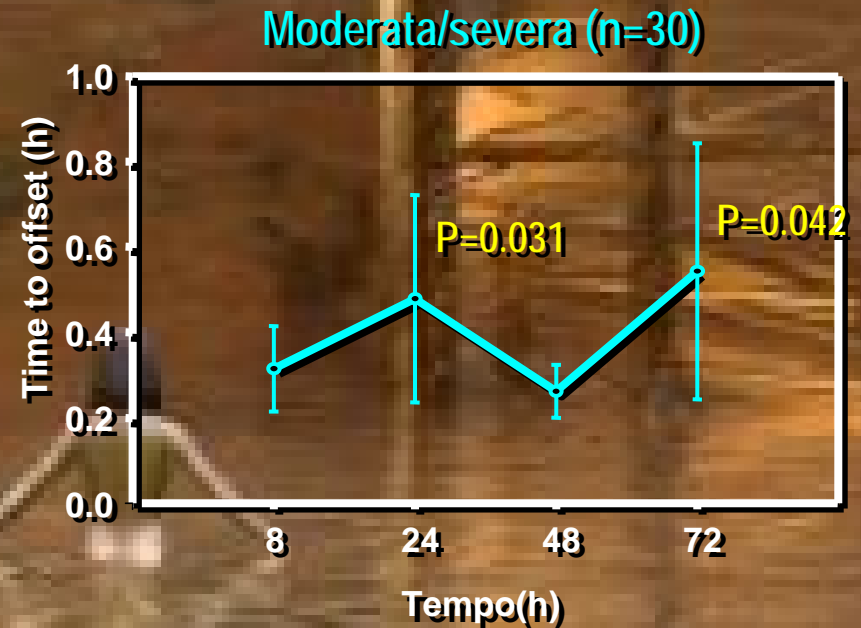
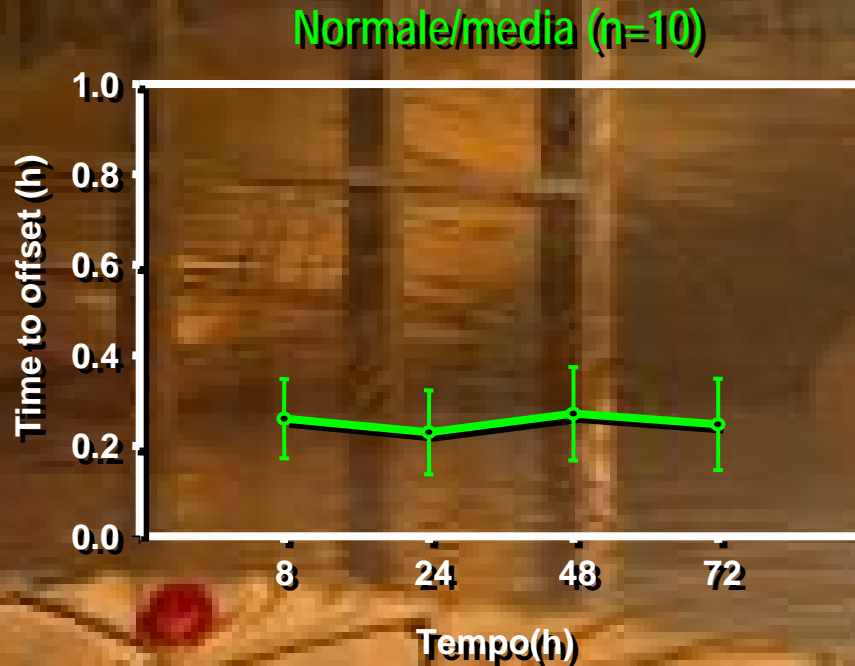
Insufficienza renale



| Caratteristiche dei pz | Normale/ media | Moderata/ severa |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Clearance creatinina (ml/m') | 62.9 (44-84) | 13.7 (0-49) |
| SAPS II Score | 41.0 (31-57) | 53.2 (16-91) |
| Durata infusione (h) | 64.3 (45.4-72.8) | 43.6 (4.8-72.5) |
| Dose infusa (µg/kg/min) | 0.218 (0.1-0.37) | 0.168 (0.07-0.4) |

Farmacocinetica - Farmacodinamica

Offset of effects: 8, 24, 48, 72 hours



Effetti μ -opioid non sono prolungati

Remifentanil ed insufficienza epatica

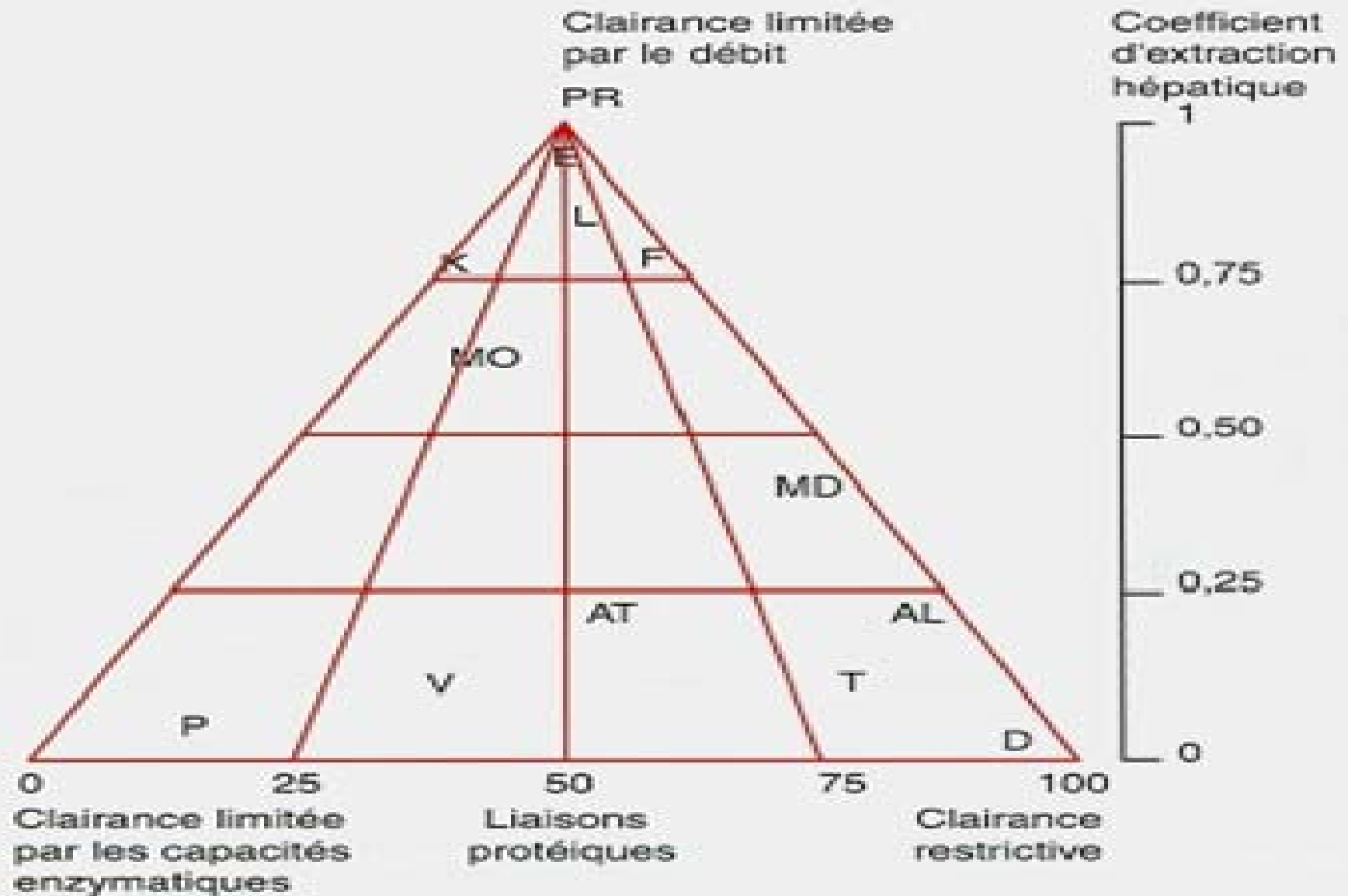


-  **Trapianto di fegato**
-  **Volontari: insufficienza epatica severa/controllo**

Farmacocinetica: Remifentanil, remifentanil acido immodificato

Farmacodinamica: sensibilità nelle epatopatie

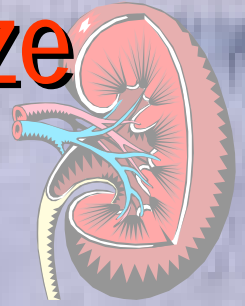
Navapurkar VU et al, Br J Anaesth 1998;81:881-6, Dershwitz M et al, Anesthesiology 1996;84:812-20



2 Triangle de Blaschke (d'après [7]). Tous les agents peuvent être placés sur ce triangle, qui relie le coefficient d'extraction hépatique à la liaison protéique. Exemples : AL : alfentanil ; AT : atracurium ; D : diazépam ; E : étomidate ; F : fentanyl ; K : kétamine ; L : lignocaine ; MO : morphine ; MD : midazolam ; P : pancuronium ; PR : propofol ; T : thiopental ; V : vécuronium.



Remifentanil nelle insufficienze epatiche e renali



riassunto

Farmacocinetica

- ☾ Non si modifica in nessuna delle insufficienze
- ☾ Remifentanil acido si modifica in modo marcato nell'insufficienza renale

Farmacodinamica

- 🐸 Offset prevedibile
- 🐸 Effetti μ oppioidi non prolungati clinicamente



Trattamento del Neurotrauma



Trattamento chirurgico precoce



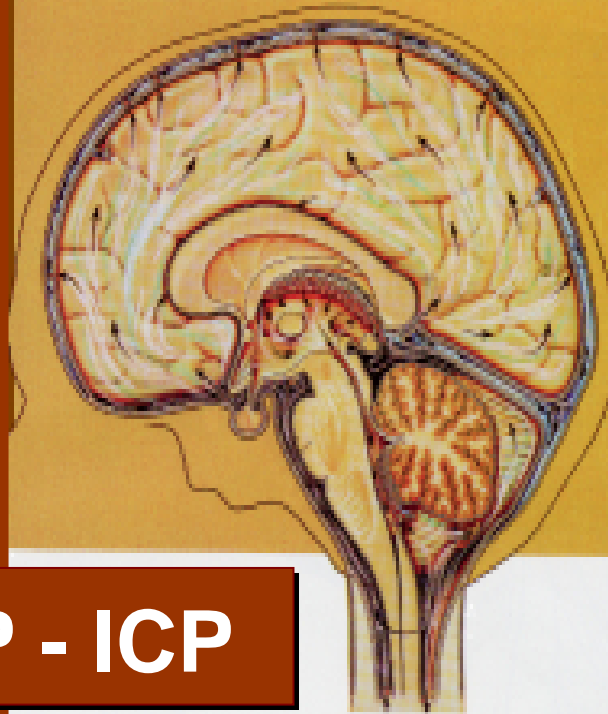
Trattamento delle situazioni critiche

evitare le cause secondarie al danno cerebrale

OBIETTIVO

Provvedere ad un ambiente
ottimale per il recupero
cerebrale

Pressione di perfusione cerebrale (CPP)



$$CPP = MAP - ICP$$

Oppioidi per la sedazione nel neurotrauma? (GCS<8)

- 😊 Azione analgesica
- 😊 Depressione respiratoria e della tosse
- 😊 Azione sull'emodinamica cerebrale



no modificazioni nel
CBF e nel $CMRO_2$



↑ della ICP secondaria
alla ↓ MAP

Infusione continua di sedativi nel neurotrauma

Vantaggi

- Più costante livello di sedazione
- Miglioramento del confort del pz

Svantaggi

- Accumulo
- Ritardo nella valutazione dello stato mentale

Infusione continua di Remifentanil in TI neurochirurgica

SICUREZZA

FLESSIBILITÀ

INDICAZIONI



Agitazione



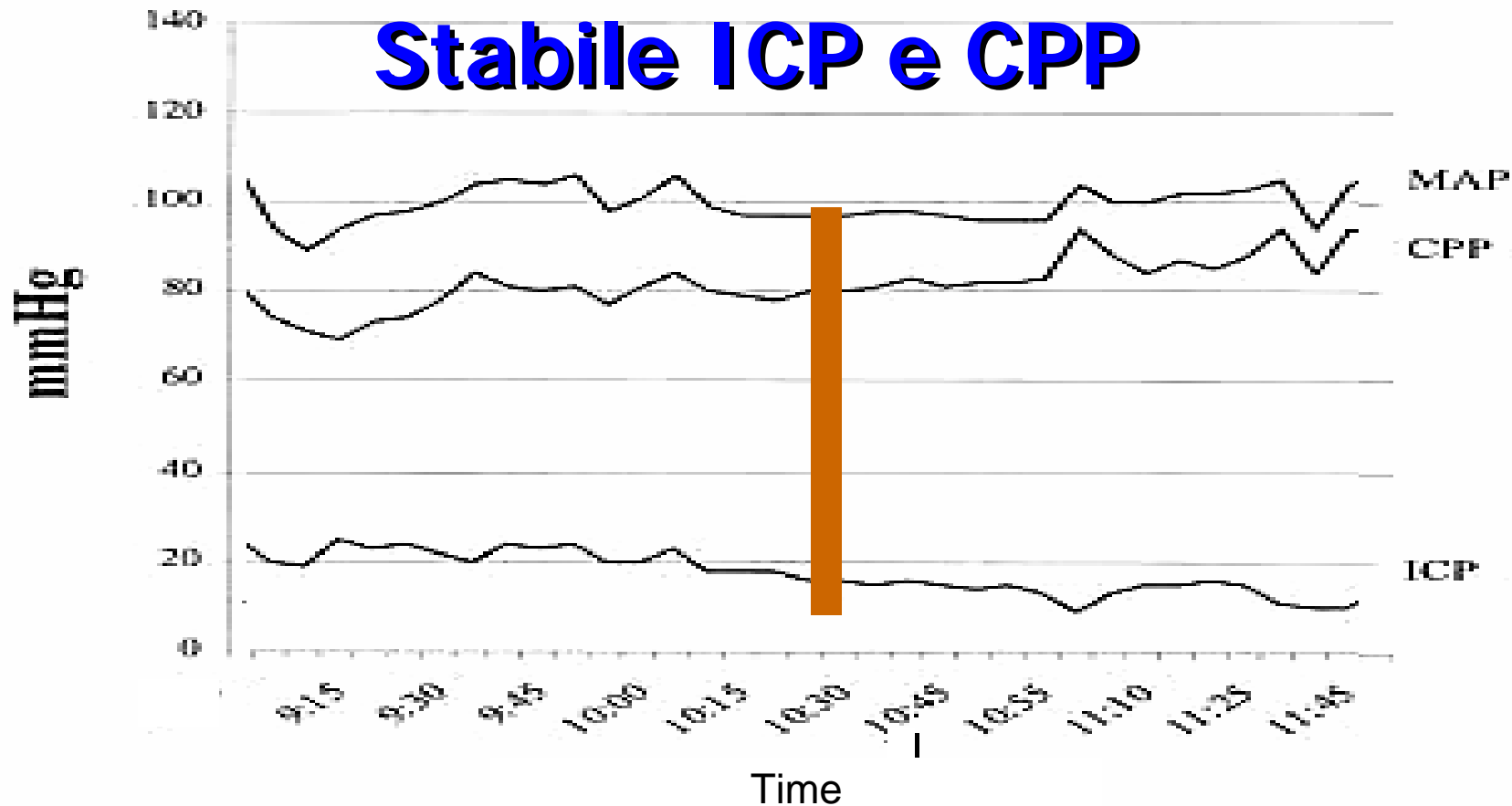
↑ ICP



Tosse

Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH *Neurosurgery* 2000; 46: 596-601

Drenaggio posturale con Remifentanil



Tipps et al, Neurosurgery 2000; 46: 596-601

Necessità di frequenti valutazioni neurologiche



Precoci scoperte delle disfunzioni neurologiche



Evitare test diagnostici non necessari (TC, MR, punture lombari, etc)

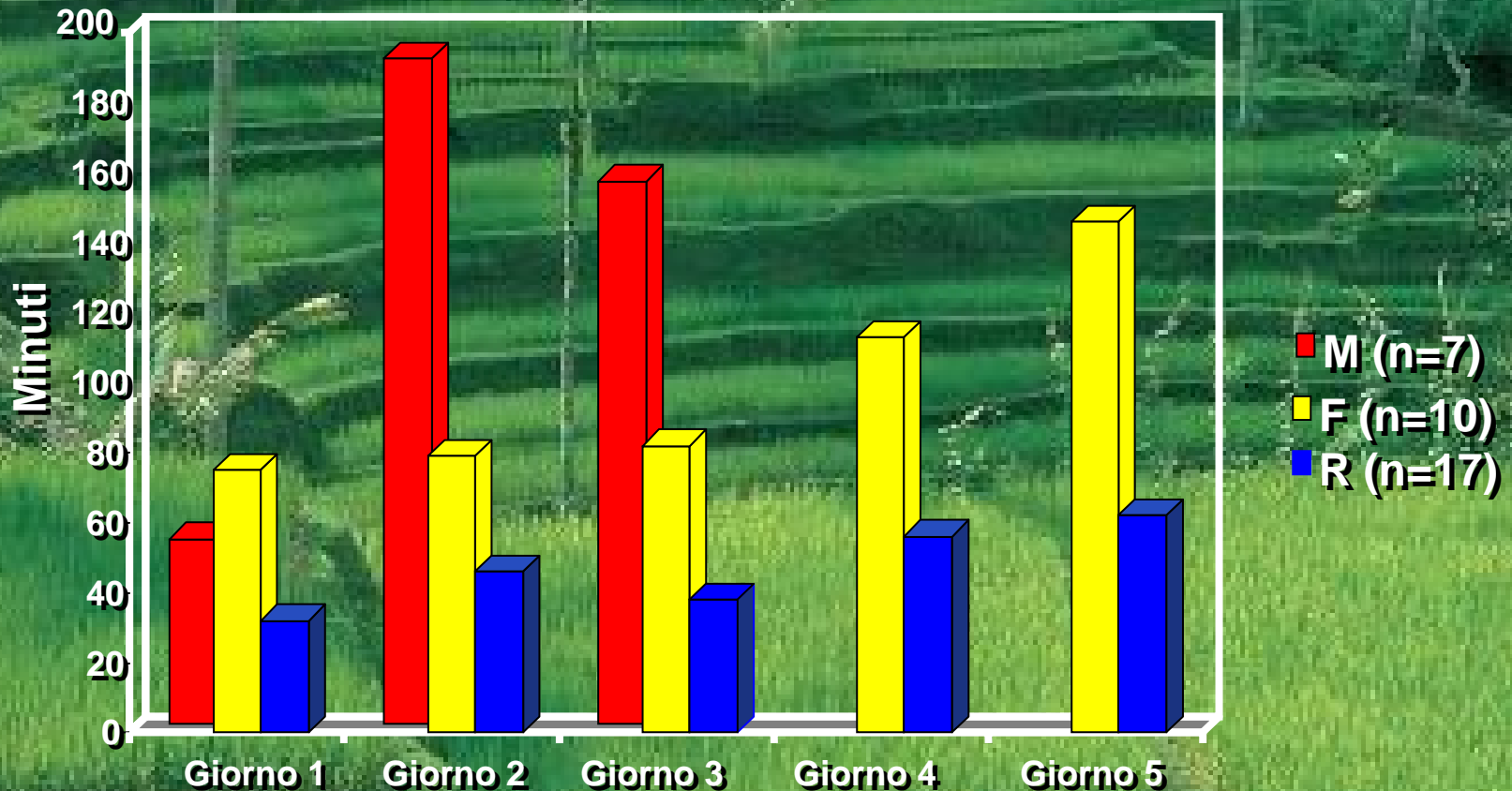


Ridurre le complicanze durante il trasporto



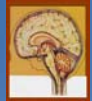
Ridurre i costi totali

Tempo necessario a fermare l'infusione fino alla completa valutazione neurologica giornaliera

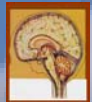


Karabinis A et al, Intensive Care Medicine 2001, 27 Suppl 2 S275

Remifentanil nel neurotrauma riassunto



Permette una componente analgesica ottimale



Può provvedere ad una maggiore stabilità emodinamica cerebrale e sistemica



Permette un risveglio più predittivo per la valutazione neurologica e/o lo svezzamento dalla ventilazione meccanica

Perché preferiamo il Remifentanil?

Midazolam
Propofol

Analgesia scarsa

Fentanyl
Sufentanil

Accumulo

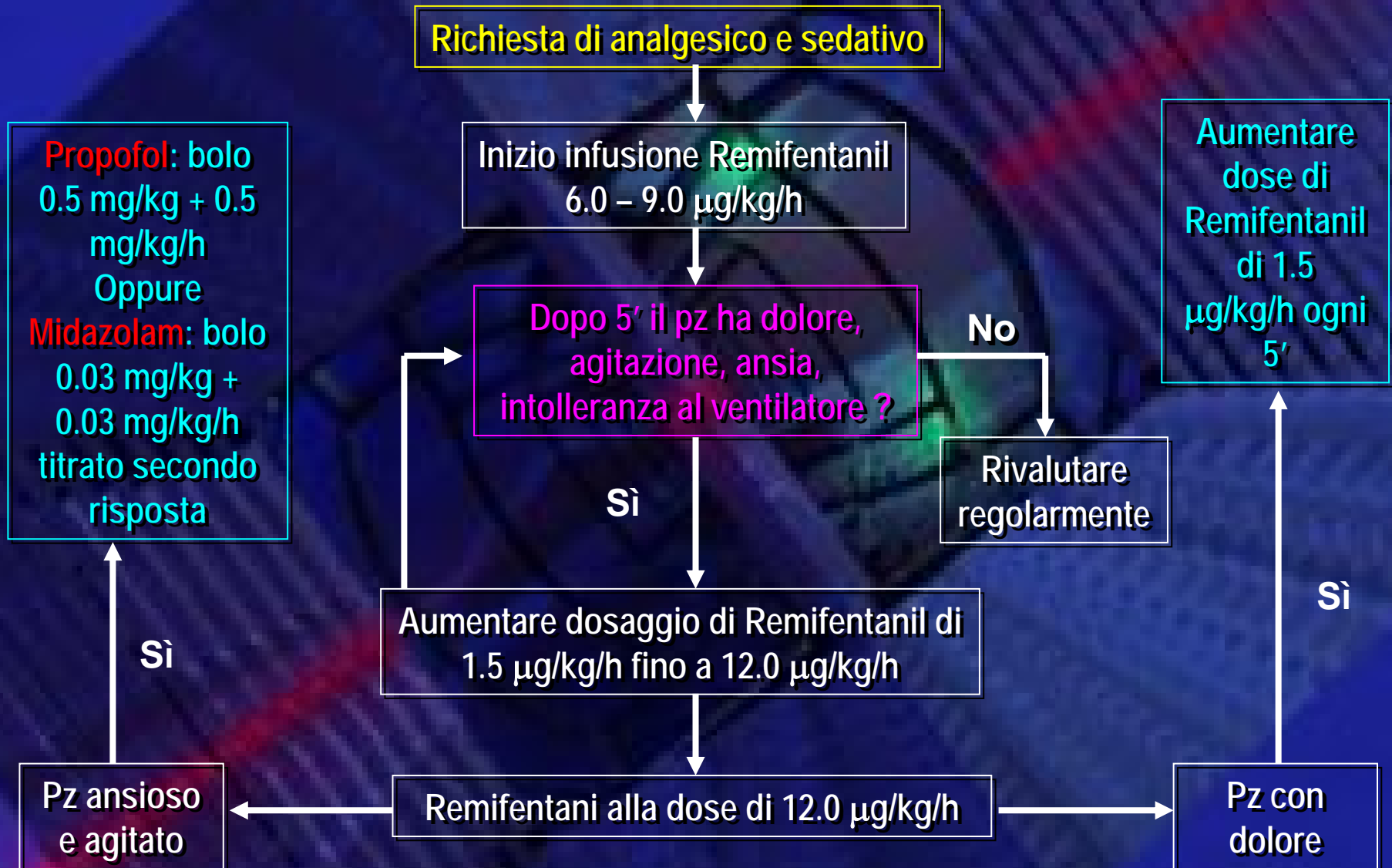
Alfentanil

- Azione solo sui recettori μ
- Accumulo

Remifentanil

- Azione sui recettori μ = analgesia
- Azione sui recettori δ e κ = sedazione
- Eliminazione estremamente rapida

Sinergia tra Remifentanil e sedativo



Analgesia per procedure stimolate

La dose di infusione del Remifentanil può essere aumentata per provvedere ad una richiesta di analgesia addizionale prima di una procedura di stimolazione/dolore.

Dose media di infusione
15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

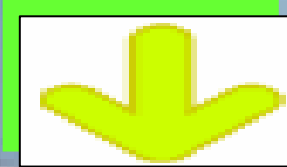


Massima dose di infusione
45.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

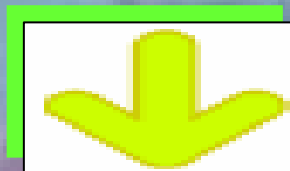
Una volta finita la procedura, si deve ripristinare la dose infusionale iniziale.

Passaggio ad un'analgesia a lunga durata

Il Remifentanil ha un offset rapido



La scelta dell'analgésico ad azione prolungata da somministrare dopo l'estubazione DEVE essere pianificata e iniziata prima di chiudere l'infusione di Remifentanil



Permette di raggiungere un effetto terapeutico stabilizzato.



**Grazie
per la
vostra
attenzione**

Prof. Quirino Piacevoli