

# Farmacologia delle benzodiazepine utilizzate in anestesia-rianimazione

M. Boussofara, M. Raucoules-Aimé

*A causa delle loro proprietà ansiolitiche, amnesizzanti, sedative, miorilassanti e anticonvulsivanti le benzodiazepine sono spesso prescritte nella pratica anestesiológica o in terapia intensiva. Le benzodiazepine sono molecole di basso peso molecolare, caratterizzate dalla loro liposolubilità, che permette un passaggio rapido a livello del tessuto cerebrale. L'intensità del loro effetto clinico dipende dal grado di affinità ai recettori benzodiazepinici centrali, così come dalla dose somministrata. Le benzodiazepine sono caratterizzate da un eccellente assorbimento nel tratto digerente. La biodisponibilità delle benzodiazepine a livello delle sedi d'azione, così come i loro effetti farmacodinamici, sono strettamente collegati al tasso di albuminemia. Le benzodiazepine sono metabolizzate a livello dei microsomi epatici e poi eliminate per via renale sotto forma di metaboliti coniugati. Il midazolam, per le sue proprietà fisicochimiche e farmacocinetiche, è la benzodiazepina di scelta nella pratica anestesiológica e in rianimazione. Il principale inconveniente di queste molecole resta la loro grande variabilità interindividuale, che giustifica una titolazione, un monitoraggio cardiorespiratorio, perfino, un'assistenza respiratoria quando vengono somministrate per via endovenosa, in particolare nelle età estreme o nei pazienti il cui stato generale è alterato o associato a patologie viscerali, renale o epatica. La sedazione prolungata con midazolam nel reparto di rianimazione richiede un monitoraggio attraverso uno score di sedazione o indice bispettrale (BIS) al fine di adattare al meglio le dosi somministrate e di accorciare, così, il ritardo di estubazione.*

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Benzodiazepine; Farmacocinetica; Midazolam

## Struttura dell'articolo

|                                           |   |
|-------------------------------------------|---|
| ■ Introduzione                            | 1 |
| ■ Meccanismo d'azione                     | 1 |
| ■ Proprietà fisicochimiche                | 2 |
| ■ Dati farmacocinetici                    | 2 |
| Assorbimento                              | 2 |
| Ripartizione                              | 2 |
| Metabolismo                               | 2 |
| Fattori che modificano la farmacocinetica | 3 |
| ■ Indicazioni                             | 3 |
| Premedicazione                            | 3 |
| Nel periodo pre- e intraoperatorio        | 4 |
| In rianimazione                           | 4 |
| ■ Principali effetti secondari            | 4 |
| Sistema respiratorio                      | 4 |
| Sistema cardiovascolare                   | 5 |
| Reazioni paradose                         | 5 |
| Sovradosaggio                             | 5 |
| ■ Controindicazioni                       | 5 |
| ■ Conclusioni                             | 6 |

## ■ Introduzione

Le benzodiazepine sono prescritte in premedicazione nell'adulto e per la sedazione prolungata in ambito rianimatorio. Tutte le benzodiazepine possiedono proprietà ansiolitiche, amnesizzanti, sedative, miorilassanti e anticonvulsivanti simili. Il midazolam rimane tuttavia la benzodiazepina più utilizzata. Le sue caratteristiche fisicochimiche gli conferiscono proprietà farmacologiche adatte alle limitazioni anestetiche, compresa la pratica ambulatoriale.

## ■ Meccanismo d'azione

Recettori specifici delle benzodiazepine sono stati identificati nel sistema nervoso centrale. Questi recettori fanno parte integrante del complesso GABA recettore e la fissazione della benzodiazepina provoca un effetto GABA<sub>A</sub> inibitore [1]. L'intensità dell'effetto clinico è correlata al grado di affinità della molecola per i suoi recettori e alla dose somministrata. Un effetto ansiolitico e anticonvulsivante è ottenuto per una percentuale di fissazione sui recettori inferiore al 20%. Un tasso di occupazione compreso tra il 30% e il 50% determina un effetto sedativo e amnesizzante. L'effetto ipnotico è ottenuto per valori superiori al 60%, il che sottolinea l'importanza di somministrare le benzodiazepine per titolazione al fine di ottenere l'effetto sedativo desiderato, limitando inoltre il rischio di sovradosaggio [2].

Somministrato per via intrarachidea o peridurale, il midazolam sembra potenziare o produrre un effetto antinocicettivo mediante l'attivazione dei recettori GABA presinaptici del corno dorsale del midollo [3]. Il midazolam riduce anche la trasmissione sinaptica eccitatoria. Il potenziamento dell'effetto antinocicettivo sarebbe anche la conseguenza dell'azione diretta del midazolam a livello del corno dorsale, dal momento che il midazolam agisce come un agonista dei recettori oppioidi  $\kappa$  e  $\delta$  [4].

Il flumazenil, antagonista selettivo delle benzodiazepine, presenta, per i recettori, un'affinità nettamente superiore rispetto a quella delle differenti benzodiazepine. Questo antagonismo competitivo riduce il tasso di occupazione dei recettori per le benzodiazepine permettendo di eliminare gli effetti clinici indotti.

## ■ Proprietà fisicochimiche

Le benzodiazepine sono farmaci liposolubili a basso peso molecolare, il che spiega il loro passaggio rapido a livello cerebrale [5]. Le principali benzodiazepine sono composti basici. Si tratta, per le meno recenti, del diazepam preparato in fiale (10 mg per 2 ml), in compresse o in sciroppo, e del flunitrazepam preparato in fiale (1 mg per 1 ml) o in compresse. Le forme endovenose sono diluite nel cloruro di propilene glicole, irritante per l'endotelio venoso. Tale eccipiente è all'origine di forti dolori all'iniezione ma anche di trombosi venose in più del 40% dei casi nei 10 giorni successivi all'iniezione del diazepam.

Il midazolam è attualmente la benzodiazepina più utilizzata. Si tratta di un'imidazobenzodiazepina sintetizzata nel 1976. Con  $\text{pH} \leq 4$ , l'anello diazepinico si apre in modo reversibile a livello della posizione 4 e 5, inducendo la formazione di un derivato stabile idrosolubile. A pH fisiologico l'anello si richiude e la molecola diviene liposolubile. Ciò spiega la rapidità di assorbimento a livello della mucosa digestiva e il passaggio rapido nel tessuto cerebrale. Il carattere basico della molecola ( $\text{pKa}$ : 6,15) sfocia, in ambiente acido, nella formazione di sali quali alcuni cloridrati idrosolubili, spiegando la buona tolleranza endovenosa o intramuscolare, la stabilità in ambiente acquoso e la durata d'azione breve [2]. L'anello imidazolico contribuisce al rafforzamento dell'attività del midazolam, aumentando l'affinità per i recettori benzodiazepinici.

Le benzodiazepine sono fortemente legate alle proteine plasmatiche, particolarmente all'albumina. La frazione libera, quella attiva, è del 20% per il flunitrazepam, del 10% per il lorazepam, del 3%-4% per il midazolam e di meno del 2% per il diazepam [6]. Un abbassamento dell'albuminemia associato a un cattivo stato nutrizionale o a un'insufficienza epatica o renale è all'origine di un aumento della frazione libera delle benzodiazepine e di un potenziamento degli effetti clinici. Ciò impone di ridurre le dosi in questi pazienti [7].

## ■ Dati farmacocinetici

### Assorbimento

Dopo la somministrazione per via orale l'effetto sedativo del midazolam può essere osservato dai 15 min con un effetto massimo a 30 min. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto a 60 min dopo l'ingestione. La biodisponibilità, che varia in funzione dell'importanza dell'effetto del primo passaggio epatico, è dell'80% per il diazepam e per il flunitrazepam e solamente del 40%-50% per il midazolam. Per il diazepam la presenza di un ciclo enteroepatico può contribuire a un aumento secondario dei livelli plasmatici e alla comparsa ritardata di una sedazione.

La biodisponibilità del midazolam è aumentata dopo una somministrazione transmurale nasale (55%) o sublinguale [8]. Invece, per via rettale la biodisponibilità è diminuita e il picco d'azione è ritardato (dopo una dose di 0,3 mg/kg, la concentrazione plasmatica che garantisce una sedazione efficace è raggiunta in 20 min). A differenza delle altre benzodiazepine il midazolam è rapidamente assorbito per via intramuscolare, con una biodisponibilità oltre il 90%. L'effetto sedativo compare fin

dai 5 min con un effetto «picco» compreso tra i 15 e i 20 min. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto due volte più rapidamente con il midazolam ( $17,5 \pm 6,5$  min) rispetto al diazepam ( $33,8 \pm 7,5$  min) [9]. Il riassorbimento muscolare del midazolam è quasi completo al termine di un'ora. La via intramuscolare resta dunque un'alternativa per la premedicazione in anestesia, quando la somministrazione per via orale è impossibile.

## Ripartizione

A causa della loro liposolubilità a pH fisiologico, le benzodiazepine sono caratterizzate da una distribuzione rapida e da un ampio volume di distribuzione all'equilibrio. Nel soggetto sano l'emivita di distribuzione del midazolam è compresa tra i 5 e i 30 min, ovvero due volte più breve rispetto a quella del diazepam. Il suo volume di distribuzione all'equilibrio è compreso tra 1 e 2,5 l/kg ed è di 0,4-4,6 l/kg nei pazienti di rianimazione (dai 6 ai 15 min vs 30-60 min) [10]. È stata dimostrata, su un modello sperimentale, una diffusione rapida del midazolam nel liquido cefalorachidiano (LCR) qualche minuto dopo la somministrazione endovenosa, in una situazione di equilibrio delle concentrazioni tra il plasma e il LCR [5]. Il superamento della barriera ematoencefalica è in realtà un processo passivo che dipende, tra l'altro, dalla liposolubilità intrinseca delle molecole considerate a pH fisiologico.

Una fissazione tissutale cerebrale rapida (3 min quando il midazolam è somministrato per via endovenosa, 5 min quando è somministrato per via intramuscolare e 15 min quando è somministrato per via orale, nasale o rettale) spiega la latenza d'azione breve che caratterizza il midazolam [11]. Tuttavia, la cinetica classica plasmatica non è sufficiente a spiegare l'insieme della cinetica d'azione delle benzodiazepine. Più vicina alla realtà, ma di più difficile accesso, è la cinetica a livello delle sedi d'azione, che integra il trasferimento dell'agente nel sistema nervoso centrale e quindi fino ai recettori stessi. Misurando contemporaneamente la concentrazione plasmatica dell'agente e l'effetto ottenuto, è possibile dividere nel rapporto dose-effetto ciò che è dovuto alla farmacocinetica da ciò che è puramente farmacodinamico. Così, è stato dimostrato che il ritardo di recupero dopo una dose unica di midazolam è proporzionale alla dose somministrata, ma la velocità di recupero è costante e indipendente dalla dose. L'effetto massimo è proporzionale alla dose somministrata fino al plateau. Quando il midazolam è stato utilizzato al posto del diazepam per la sedazione, sono stati descritti episodi di sovradosaggio. All'epoca il midazolam era considerato come due volte più potente del diazepam. La modellizzazione farmacocinetica/farmacodinamica ha permesso di dimostrare che il midazolam è, in realtà, cinque volte più potente del diazepam, ma che il suo tempo di equilibrio sangue/cervello era più lento, cosa che implica che si debba aspettare più tempo dopo una monosomministrazione di midazolam per osservare l'effetto massimale e quindi per somministrare eventualmente del prodotto. La mancanza di tali nozioni, che potevano essere rivelate solo con l'analisi farmacocinetica/farmacodinamica, ha portato a complicanze.

Nella donna in gravidanza il passaggio placentare è rapido dopo l'iniezione endovenosa di diazepam e la soglia di concentrazione ottimale misurata a livello ombelicale è raggiunta in 5 min. I parametri farmacocinetici nel feto, dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa, sarebbero equivalenti a quelli osservati nella madre. La sua somministrazione endovenosa durante parti cesarei prima del clampaggio del cordone ombelicale può essere all'origine di un assorbimento fetale di durata prolungata (più di 12 ore), con uno punteggio di Apgar normale a 1 e a 5 min [12].

## Metabolismo

Le benzodiazepine sono metabolizzate a livello dei microsomi epatici. L'alterazione della funzionalità epatica (gittata o attività enzimatica) è all'origine di un aumento della loro emivita di eliminazione per diminuzione della clearance epatica [2].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756873>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756873>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)