

LA SEDAZIONE DEL NEONATO IN CASO DI PROCEDURE DIAGNOSTICHE NON DOLOROSE IN CUI È NECESSARIA L'IMMOBILITÀ'

Mario Diplomatico, Sabino Moschella
UOC di Neonatologia e TIN – A.O.R.N. San Giuseppe Moscati, Avellino

In un periodo storico in cui si pone sempre più attenzione al dolore e alla mininvasività, un nuovo farmaco utilizzabile in sicurezza senza necessità di accesso venoso si è fatto spazio in età neonatale e pediatrica per le sedazioni procedurali (e non solo): la Dexmedetomidina.

È un agonista altamente selettivo del recettore α -2 con attività simpaticolitica che determina l'inibizione del rilascio della noradrenalina con effetto:

- Ipnoinducente (induce un sonno paragonabile agli stadi 2-3 non-REM)
- Sedativo e ansiolitico grazie alla diminuzione dell'attività di scarica del locus coeruleus
- Analgesico, seppur in modo lieve, grazie all'attività sul corno posteriore del midollo spinale senza quindi un vero e proprio ruolo analgesico in ambito di procedure dolorose.

La sua farmacocinetica è legata alla sua natura altamente lipofilica, con legame per il 94% all'albumina e all' α -1- glicoproteina determinando una rapida distribuzione ai tessuti, e alla capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. L'emivita di distribuzione è di 6 minuti, l'inizio di azione si ottiene dopo 15-30 minuti con una durata di azione circa 1-2 ore (fino a 3), viene metabolizzata a livello epatico mediante il CYP450 ed eliminata in 2-3 ore attraverso le urine.

I vantaggi di questo farmaco sono:

- assenza di effetti depressivi sul drive respiratorio
- mantenimento dei riflessi protettivi delle vie aeree
- possibilità di somministrazione attraverso molteplici vie (endovena, intramuscolo, intranasale e buccale).

Sempre più evidenze raccomandano l'utilizzo della Dexmedetomidina, come unico farmaco, per l'esecuzione di procedure diagnostiche non dolorose in cui sia necessaria una immobilità: RM, TC, ABR, ecocardiografia ed è anche indicata per l'esecuzione dell'elettroencefalogramma poiché non modifica l'architettura EEG e non influisce sull'attività epilettica (anzi sembra avere anche un effetto neuroprotettivo).

Le controindicazioni al suo utilizzo sono: bradicardia, aritmie cardiache, sindrome del QT lungo, Sindrome di WPW, blocco AV di II-III grado, concomitante uso di digossina, ipertensione e ipotensione, ipovolemia, patologia cerebrovascolare acuta, ipertensione endocranica, Sindrome di Rett, Sindrome di Marfan, soppressione midollo osseo, piastrinopenia ($< 60000/\mu\text{L}$), anemia a cellule falciformi, disturbi della coagulazione, obesità, vomito.

La posologia della Dexmedetomidina per l'analgosedazione procedurale in epoca neonatale è il seguente:

- Endovenosa: 0.5-1 mcg/kg, diluiti in soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%, da infondere in 10 minuti con pompa a siringa. Inizio di azione in 10-15 minuti con durata di 30-45 minuti.
- Intranasale: 2-3 mcg/kg ripetibile dopo 30 minuti al dosaggio di 1 mcg/kg mediante atomizzatore nasale (dispositivo MAD) per circa 15 secondi o in alternativa siringa da insulina senza ago. Inizio di azione in 20-30 minuti (fino a 50 minuti nel lattante più grande) con durata di azione di 60-90 minuti. Una dose unica è efficace nel 85-95% dei casi.

Il farmaco può essere somministrato assoluto o diluito con soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%.

NB: Il neonato prematuro ha una clearance plasmatica ridotta e un'emivita di eliminazione più lunga.

Una corrispondenza pubblicata su Pediatric Anesthesia dal gruppo di Neonatologia dell'Ospedale Burlo Garofalo di Trieste mostra come i prematuri sottoposti a RM all'età equivalente a termine necessitano nel 50 % dei casi di una unica somministrazione di Dexmedetomidina intranasale per ottenere una sedazione efficace a completare lo studio diagnostico mentre il 47% necessita di una dose rescue di Midazolam (intrasale al dosaggio di 0.1-0.2 mg/kg oppure endovenosa – se disponibile accesso venoso – al dosaggio di 0.05-0.1 mg/kg). Nel gruppo di controllo storico in cui le sedazioni venivano eseguite solo con Midazolam, il 5% ha presentato apnea con necessità di ventilazione a pressione positiva mentre nel gruppo Dexmedetomidina il 13% dei neonati ha presentato solo delle brevi desaturazioni (SatO₂ < 94%) a risoluzione spontanea e l'86% di questi neonati aveva ricevuto almeno una dose rescue di Midazolam. Non sono stati segnalati casi di bradicardia e non c'è mai stata necessità di intervento medico.

In caso di sedazione con Dexmedetomidina (\pm Midazolam) bisogna monitorare la funzione cardiorespiratoria dalla somministrazione del farmaco fino al risveglio completo ed evitare la somministrazione rapida di boli che potrebbero causare bradicardia e ipotensione. Nei pazienti con insufficienza epatica ed ipoalbuminemia bisogna considerare dosaggi inferiori rispetto a quelli indicati.

Effetti avversi gravi sono rari e gli effetti indesiderati, poco frequenti, riportati in letteratura sono:

- Broncospasmo, bradicardia, effetto bifasico sulla PA, aritmie, anemia, leucopenia, iperpotassiemia, acidosi, iperglicemia, agitazione, tremori, sindrome da astinenza (soprattutto in caso di rapida sospensione), poliuria.

L'effetto emodinamico bifasico determina un iniziale incremento della pressione arteriosa sistolica con bradicardia e successiva stabilizzazione del ritmo con relativa ipotensione. Solitamente non è necessario alcun intervento né per la bradicardia né per l'ipotensione e gli effetti avversi sono ulteriormente ridotti se somministrata per via endonasale al dosaggio di 2 mcg/kg

La Dexmedetomidina potenzia anche l'effetto di altri farmaci anestetici, sedativi, ipnotici ed oppioidi per cui può essere usata in associazione a questi per permetterne la riduzione del dosaggio.

In caso di fallimento della sedazione procedurale può essere usato il Midazolam (sia per via intranasale sia endovenosa) come terapia rescue con le dovute attenzioni alla depressione respiratoria data dalle benzodiazepine.

Farmaci ad azione cronotropa negativa come il propofol, la succinilcolina e il remifentanil possono potenziarne l'effetto vagotonico e cronotropo negativo; inoltre, farmaci come la digossina, β -bloccanti e calcio-antagonisti possono provocare una grave bradicardia.

La Dexmedetomidina va conservata a temperatura ambiente, protetta dalla luce, e dopo diluizione è stabile per 24 ore a 2-8°C.

In che modo bisogna procedere per eseguire una sedazione procedurale con Dexmedetomidina? Prima di tutto bisogna calcolare il tempo in cui somministrare il farmaco in base all'orario previsto di inizio dell'esame diagnostico e per evitare di svegliare il bambino si consiglia di applicare i tappi auricolari, avvolgere il neonato con un telino o una coperta e rimuovere eventuali indumenti contenenti parti metalliche (in caso di RM) prima o subito dopo la somministrazione del farmaco così da evitare al massimo le stimolazioni che subirà una volta sedato.

È fondamentale mantenere l'ambiente circostante tranquillo e silenzioso, preferibilmente coi genitori fino all'inizio della procedura, con monitoraggio saturimetrico (impostando gli allarmi solo per desaturazione e bradicardia per ridurre superflui stimoli uditivi) e facendo attenzione al posizionamento della testa in modo da mantenere pervie le vie aeree (evitare che la testa "cada" sul torace).

È necessario il seguente materiale:

- Saturimetro
- Borsa di rianimazione (con sondini di aspirazione 6-8-10 Fr, ambu, cannula di Mayo e maschera facciale adeguata al peso del neonato/lattante con reservoir e raccordo per presa di ossigeno)
- Flumazenil (da usare in caso di depressione respiratoria dovuta al Midazolam) da usare per via intranasale o endovena al dosaggio di 0.01-0.02 mg/kg, seguita da dosi successive di 0.005-0.01 mg/kg oppure infusione continua di 0.05 mg/h (0.004 mg/kg/h) fino a 6 ore.
- Coperta
- Destrosio gel 40% oppure Glucosio 33%
- Consenso informato firmato dai genitori per l'esecuzione della procedura e della sedazione

Consigliamo di eseguire la sedazione con:

- Dexmedetomidina intranasale al dosaggio di 3 mcg/kg 20-30 minuti prima dell'inizio dell'esame diagnostico

In caso di mancato ottenimento della sedazione oppure in caso di lattante (fino a 6 mesi) in cui si pensa che difficilmente basterà la Dexmedetomidina, si può utilizzare:

- Midazolam intranasale al dosaggio di 0.2-0.5 mg/kg in 15 secondi, ripetibile se necessario dopo 5-15 minuti. L'inizio di azione si ha in 10 minuti e dura circa 1 ora. Se disponibile un accesso venoso si potrà somministrare il Midazolam al dosaggio di 0.05-0.15 mg/kg circa 5 minuti prima con effetto in 5 minuti e ripetibile se inefficace dopo sempre 5 minuti; e la durata di azione sarà variabile tra 1-4 ore. Gli effetti collaterali principali da tener presenti sono l'apnea (ricordarsi di posizionare adeguatamente le vie aeree e prestare attenzione già subito dopo la somministrazione del farmaco) e le mioclonie.

In caso di fallimento anche del Midazolam si potrà usare la:

- Clorpromazina al dosaggio di 0.5 mg/kg in infusione continua lenta (0.5 mg/minuto) con durata di azione di 4-6 ore. Gli effetti collaterali più comuni sono l'ipotensione e l'ipotermia.

Qualora il piccolo paziente dovesse svegliarsi durante la procedura, spesso basterà mantenere l'ambiente tranquillo, preferibilmente con illuminazione ridotta, e farlo coccolare qualche minuto da un genitore per ottenere di nuovo l'addormentamento e continuare così l'esame diagnostico.

Ricordarsi di verificare l'autonomia respiratoria prima di iniziare l'esame, evitare movimenti bruschi e stimoli di ogni tipo tali da poter svegliare il paziente e controllare frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno dalla somministrazione del farmaco fino al risveglio.

Continuare il monitoraggio saturimetrico finché non si ottiene un risveglio completo e dimettere il paziente se non si sono rilevati problemi durante tutta la sedazione/procedura e se il paziente si alimenta senza difficoltà.

Illustrare ai genitori possibili comportamenti nelle ore successive a seconda del farmaco somministrato per la sedazione.

Come si è potuto notare, l'accesso venoso periferico non è necessario e anzi l'utilizzo della Dexmedetomidina (\pm Midazolam) permette di eseguire una sedazione procedurale evitando una venipuntura dolorosa e tutto lo stress che ne deriva per il piccolo paziente, genitori e personale sanitario.

Bibliografia:

- Farmacoterapia Neonatale SIN
- Bua J, Massaro M, Cossovel F, et al. Intranasal dexmedetomidine, as Midazolam-sparing drug, for MRI in preterm neonates. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(8):747-748. doi:10.1111/pan.13454
- Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(8):706-714. doi:10.1097/PCC.0000000000000200
- Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. 2014;164(2):276-82.e823. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.002
- Plambech MZ, Afshari A. Dexmedetomidine in the pediatric population: a review. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(3):320-332.
- G. Cozzi, G. Morabito, G. Caddeo, S. Norbedo, N. Maximova, F. Poropat, F. Barbieri, D. Zanon, A. Maestro, L. Travan, S. Furlan, E. Barbi Dexmedetomidina intranasale per sedazione procedurale. *Medico e Bambino* 2016;35(10):641-645 https://www.medicoebambino.com/?id=1610_641.pdf
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913. doi:10.1007/s40262-017-0507-7
- Cozzi G, Monasta L, Maximova N, et al. Combination of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam as sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(9):976-977. doi:10.1111/pan.13202