

# linee guida per la sedazione in endoscopia digestiva in età pediatrica



SIED

Società Italiana di Endoscopia Digestiva



SIGEP

Società Italiana di Gastroenterologia Pediatrica



ANOTE

Associazione Nazionale Operatori Tecnici di Endoscopia

Ringraziamo Roche per la collaborazione e per aver reso possibile la pubblicazione di queste Linee guida.

Linee guida per la sedazione in endoscopia digestiva in età pediatrica.  
Codice ISBN 88-900364-7-8



© 2001 AREA QUALITÀ® S.r.l.  
Via Comelico, 3 - 20135 MILANO  
E-mail: info@areaqualita.it  
Tutti i diritti riservati

Questo volume è stato stampato dalla tipografia Vigrafica di Monza nel mese di Ottobre 2001  
Progetto grafico e impaginazione:  
il Bozzetto - Milano

## 3 *Prefazione*

### **La situazione attuale in Italia 5**

5 Il panel multidisciplinare di esperti

### **Linee guida 7**

7 Introduzione

7 Metodologia di lavoro

9 Raccomandazioni

9 1<sup>a</sup> parte

Chi, quando e come sedare

9 2<sup>a</sup> parte

Monitoraggio della sedazione

10 *I Valutazione del paziente*

10 *II Preparazione del paziente*

10 *III Monitoraggio*

13 *IV Rilevazione dei parametri vitali*

13 *V Gestione della sedazione/analgesia*

13 *VI Supporti di emergenza*

14 *VII Accesso venoso*

14 *VIII Dimissibilità*

14 *IX Situazioni particolari*

15 *X Anestesia topica*

15 Il parere del magistrato

16 Il parere del cittadino

### **Appendici 17**

17 1 Esempio di materiale occorrente per la sedazione conscia-analgesia ed equipaggiamento di emergenza

19 2 Farmacologia della sedazione

39 3 Ausilio per la valutazione anamnestica dei pazienti da sottoporre a sedazione

40 4 Esempio di scheda infermieristica

43 5 Preparazione all'esame endoscopico

44 6 Valutazione dello stato di coscienza e dell'efficacia della sedazione

45 7 Monitoraggio postsedazione e dimissibilità dei pazienti sottoposti a sedazione-analgesia

### **Referenze bibliografiche 46**

## Prefazione

**D**opo l'esperienza della stesura delle linee Guida sulla Sedazione in Endoscopia Digestiva condotta da un panel multidisciplinare nel 1999 e conclusasi con una pubblicazione già diffusa fra i soci SIED, ci si è resi conto che rimaneva fuori un'importante area di applicazione della tecnica di sedazione, ovvero l'ambito pediatrico.

Se è vero che l'esame endoscopico viene vissuto dall'adulto come atto invasivo traumatico e "particolarmente sgradito", ciò è ancor più vero nel bambino in cui esistono risvolti psicologici più profondi. Non bisogna dimenticare che in età pediatrica, e soprattutto in età prescolare, il bimbo avverte e assorbe anche tutta l'ansia dei genitori che non sempre riescono a dominarla. È certo comunque che qualsiasi atto medico necessita di "preparazione, consapevolezza e quindi collaborazione" da parte del paziente: ciò spesso non è facilmente ottenibile con un semplice colloquio. Da qui nasce, ancor più che in età adulta, la inderogabile necessità di trovare una modalità di esecuzione dell'esame endoscopico nel bambino, finalizzata a provocare il minor trauma psicologico possibile e la massima collaborazione efficace per poter assicurare una prestazione di qualità.

Date le diverse convinzioni e la difformità di atteggiamento su questo approccio, la SIED ha ritenuto necessario iniziare un confronto e una collaborazione con la società italiana di gastroenterologia pediatrica (S.I.G.E.P.).

Circa 1 anno fa, a metà del 2000, si è pertanto costituito un panel multidisciplinare composto da endoscopisti dell'adulto, gastroenterologi endoscopisti pediatri, anestesisti, psicologi dell'età evolutiva e operatori tecnici di endoscopia (membri ANOTE), che ha affrontato il problema da diversi punti di vista basandosi sulla revisione della letteratura e sulle proprie esperienze e ha elaborato questo tanto atteso volume sulle "tecniche di sedazione e monitoraggio in età pediatrica" che abbiamo il piacere di presentare a tutti i soci SIED, SIGEP e SIAARTI.

Ancora una volta dobbiamo ringraziare la ROCHE che con il suo impegno ha reso possibile la presente pubblicazione.

Presidente SIED  
Prof. Ercole De Masi

**N**on è accettabile che alcun essere vivente debba sopportare un dolore non necessario. Per lungo tempo è stata opinione diffusa che quanto più fosse giovane un individuo, tanto meno fosse sviluppata la percezione del dolore, inducendo a ritenere che i rischi di una sedazione durante una procedura strumentale nei bambini superassero di gran lunga i benefici. Questo fa comprendere perché il più spesso bambini, in diversi ambienti clinici, non sono trattati per il dolore. È ormai dimostrato che le basi anatomiche e fisiologiche nocicettive sono presenti anche nel neonato pre-termine, che sembra, anzi, essere più sensibile agli stimoli dolorosi e avere aumentate risposte a stimoli successivi. Il dolore non trattato in bambini piccoli è associato con un'aumentata morbilità e mortalità. Sono stati sviluppati diversi strumenti per la stima del grado di dolore con i quali i clinici possono valutare gli effetti degli interventi rivolti ad abolirlo. È, pertanto, necessario che le nuove conoscenze pertinenti il trattamento del dolore siano applicate nella pratica clinica.

Le linee guida sulle "Tecniche di Sedazione e Monitoraggio in Età Pediatrica", redatte da un panel multidisciplinare, comprendente oltre che due società scientifiche, SIED, SIGEP alcuni membri della SIAARTI, altre figure professionali e laiche, rappresentano un momento importante in tale campo. Esse, infatti, da una parte soddisfano i criteri auspicati in letteratura per la stesura delle linee guida, dall'altra, sono un prodotto della collaborazione della SIGEP con società scientifiche non pediatriche con interessi affini, che la società vuole sempre più rafforzare per costituire un continuum scientifico e culturale dall'età pediatrica a quella adulta.

Il supporto fornito dalla ROCHE dimostra come l'industria possa contribuire a prodotti di qualità nel campo medico.

Presidente SIGEP  
Prof. Giuseppe Magazzù

**L'**esperienza del panel multidisciplinare sulla sedazione, iniziata due anni fa con la stesura delle linee guida sulla sedazione in endoscopia digestiva, ha prodotto un evento di straordinaria importanza: due professionalità, quella infermieristica e quella medica, si sono confrontate e hanno collaborato all'elaborazione di procedure di interesse comune. Infermieri e medici di endoscopia digestiva che lavorano fianco a fianco costantemente hanno trovato un punto di sintesi con l'obiettivo di migliorare e migliorarsi per rispondere al meglio ai bisogni di salute e di sicurezza. Quando si affrontano le problematiche di salute del paziente pediatrico, tutto diventa più complicato e le manovre endoscopiche devono tenere ben presente la peculiarità dell'età evolutiva, il coinvolgimento dei genitori con le loro ansie e i loro timori, da qui la necessità di avere linee guida specifiche sulla sedazione in età pediatrica.

L'endoscopia digestiva è una manovra invasiva che se non supportata adeguatamente da un lavoro di preparazione psicologico, assistenziale e farmacologico, può produrre traumi in particolar modo nell'età pediatrica. Evitare al bambino esperienze negative diventa imperativo. La sedazione assume pertanto una valenza importante per raggiungere tale obiettivo, così come la collaborazione fra le diverse professionalità mediche e infermieristiche è indispensabile per rendere più confortevoli e sicure le manovre endoscopiche e le tecniche di sedazione.

L'infermiere di endoscopia individua i bisogni assistenziali del bambino coinvolgendo attivamente i genitori, collabora alla preparazione e all'esecuzione dell'esame, segue costantemente il monitoraggio del paziente, attiva tutti i presidi tecnici e farmacologici per qualsiasi evenienza, anche in emergenza; segue il bambino e i genitori fino alla dimissione dall'unità endoscopica.

La proficua collaborazione fra le società mediche di endoscopia: SIED, di gastroenterologia pediatrica: SIGEP, di anestesia: SIAARTI, degli infermieri di endoscopia: ANOTE, con il prezioso contributo del legale e dell'associazione dei cittadini, ha prodotto uno strumento fondamentale e unico nel suo genere, per praticare la sedazione in età pediatrica.

Questo lavoro è stato realizzato grazie anche al contributo attivo dell'Azienda farmaceutica ROCHE che ringraziamo per avere reso possibile il coinvolgimento a pieno titolo della componente infermieristica.

Mirco Tincani  
Presidente ANOTE



**Endoscopia, come tecnica diagnostica e di intervento, ha presentato nel corso degli ultimi 10 anni una crescente applicabilità in ambito pediatrico in relazione allo sviluppo tec-**

**nologico, alla disponibilità di strumenti adatti al bambino oltre che di elevata risoluzione qualitativa. Tale indagine è di fatto di pertinenza di numerose figure professionali (gastroenterologo pediatra, chirurgo pediatra, gastroenterologo ed endoscopista dell'adulto) per cui differenti risultano gli approcci e i comportamenti in relazione all'utilizzo della sedazione o dell'analgesia.**

Nel 1998, è stata condotta, nell'ambito della Società Italiana di Gastroenterologia Pediatrica, una indagine conoscitiva riguardo l'utilizzo della sedazione presso centri di endoscopia pediatrica sia in ambito medico che chirurgico. I risultati hanno evidenziato che su 16 centri interpellati 10 (75%) eseguono sedazione profonda per qualunque tipo di procedura sia del tratto digestivo superiore che inferiore, sia diagnostico che operativo; in questo ambito variabile era la scelta dei farmaci, la posologia, le modalità di somministrazione e di monitoraggio; in 3 centri di questo gruppo, la sedazione era condotta dall'anestesista presente in sala endoscopica. I restanti centri si avvalevano: in 4 casi dell'esecuzione dell'anestesia generale con la disponibilità della sala operatoria per ogni tipo di esame e i restanti 2 centri, che eseguivano solo endoscopia diagnostica, non ricorrevano ad alcun tipo di sedazione o "preparazione farmacologica" all'esame.

Se le differenze di comportamento sono già presenti presso centri che svolgono la loro attività in ambito pediatrico, è presumibile che lo spettro di variabilità diventi più ampio se si inseriscono anche altre figure professionali come gli endoscopisti dell'adulto "dedicati" anche al-

l'età pediatrica o coloro che occasionalmente o per situazioni di emergenza eseguono indagini endoscopiche nel bambino.

Nel corso degli ultimi 2 anni inoltre sempre più numerose sono le segnalazioni in letteratura riguardo la necessità, in relazione alla disponibilità di nuovi farmaci più efficaci nell'indurre sedazione e con ridotti rischi per effetti collaterali, di un migliore e completo controllo del "dolore" e dello stato di ansia del bambino sottoposto a procedura di tipo invasivo.

Da quanto detto è scaturita la necessità della stesura di linee guida che consentano un migliore e più sicuro utilizzo della sedazione in endoscopia digestiva pediatrica, una migliore conoscenza dei profili dei farmaci utilizzati, un adeguamento delle risorse tecnologiche dei vari centri in relazione anche alla disponibilità di attrezzatura per il monitoraggio e la gestione di eventuali complicanze.

## PANEL MULTIDISCIPLINARE DI ESPERTI INDIVIDUATI A LIVELLO NAZIONALE

Il Panel multidisciplinare di esperti nazionali è stato costituito sulla base dell'interesse specifico per l'argomento includendo dieci rappresentanti della SIGEP, tre anestesisti pediatri appartenenti alla SIAARTI, tre rappresentanti SIED di cui un medico-legale gastroenterologo-endoscopista, due tecnici di endoscopia pediatrica (ANOTE), una psicologa dell'età evolutiva infine è stata richiesta la consulenza di un anestesista esperto di farmacologia clinica per la parte farmacologica e di una epidemiologa per la metodologia.

Il gruppo è stato coordinato dal Dott. Claudio Romano (Coordinamento organizzativo) e dalla Dott.ssa Rita Conigliaro (Coordinamento scientifico).

## PARTECIPANTI AL PANEL

Dott. Sergio Amarri,  
Modena, SIGEP

Prof. Salvatore Cucchiara,  
Roma, SIGEP

Dott. Luigi Dall'Oglio,  
Roma, SIGEP

Prof. Gianluigi De' Angelis,  
Parma, SIGEP

Dott. Costantino De Giacomo,  
Pavia, SIGEP

Dott. Diego Falchetti,  
Brescia, SIGEP

Dott. Giovanni Federici  
D'Abriola,  
Roma, SIGEP

Dott.ssa Graziella Guariso,  
Padova, SIGEP

Dott. Sergio Luzzani,  
Milano, SIGEP

Dott. Alberto Ravelli,  
Brescia, SIGEP

Dott. Claudio Romano,  
Reggio Calabria, SIGEP

Dott. Antonio Battistini,  
Modena,  
Medico-Legale SIED

Dott.ssa Rita Conigliaro,  
Reggio Emilia, SIED

Dott. Alessandro Zambelli,  
Crema, SIED

Dott.ssa Franca Benini,  
Padova, anestesista SIAARTI

Dott. Raul Laviani,  
Roma, anestesista SIAARTI

Dott. Sandro Murolo,  
Brescia, anestesista SIAARTI

Dott.ssa Silvia Amendola,  
Roma, psicologa

IP Marisa Bettini, Roma,  
ANOTE

C.S. GIULIANA PERTICA,  
BRESCIA, ANOTE

### Consulente di Farmacologia Clinica

Prof. Vito Aldo Peduto: anestesista. Direttore dell'Istituto di Anestesia e Terapia Intensiva Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Università agli Studi di Perugia.

### Consulente per la metodologia

Dott.ssa M.Pia Fantini: pediatra, ricercatrice del Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica dell'Università agli Studi di Bologna. Consulente Agenzia Sanitaria Regionale - Emilia

### Coordinamento organizzativo

Dott. Claudio Romano

### Coordinamento scientifico

Dott.ssa Rita Conigliaro

## INTRODUZIONE

**I termine “sedazione/analgesia” identifica una condizione farmacologicamente indotta di ansiolisi, amnesia, analgesia e attenuazione del disagio procurato da una procedura invasiva, in assenza di depressione respiratoria e cardiovascolare.**

La possibilità di mantenere il contatto verbale e l'integrità dei riflessi protettivi delle vie aeree discriminano il livello conscio, cosciente o vigile della sedazione da quello profondo, che a sua volta si differenzia dall'anestesia vera e propria per la persistenza della risposta riflessa agli stimoli nocicettivi.

Scopo di questo lavoro è la stesura di raccomandazioni di comportamento clinico prodotte con il metodo della revisione della letteratura.

Le raccomandazioni che seguono sono rivolte a non-anestesisti e si pongono tre obiettivi:

- 1** identificare le conoscenze necessarie per eseguire autonomamente sedazione/analgesia per indagini diagnostiche, beneficiando di ansiolisi, amnesia, analgesia e collaborazione in condizioni controllate per ridurre, al contempo, al minimo i rischi da sedazione di cui l'ipossimia è la più frequente espressione riscontrata come riduzione di saturazione di ossigeno, seppur con scarso rilievo clinico. Infatti gli eventi avversi causati dalla sedazione cosciente sono riportati con un incidenza dello 0.54% e con una mortalità dello 0.03%;
- 2** facilitare l'identificazione di situazioni gravate da rischi aggiuntivi, in cui è opportuno richiedere la collaborazione di un anestesista;
- 3** informare sui codici comportamentali idonei a prevenire e combattere gli eventi avversi conseguenti a uno scorretto uso della sedazione.

Esula dagli scopi del documento la disamina degli eventi connessi con l'esecuzione di una sedazione profonda o di una anestesia generale, di specifica competenza anestesilogica.

Si riportano di seguito la metodologia di lavoro, le raccomandazioni e una serie di appendici quali proposte pratiche per l'applicazione delle Linee Guida stesse.

## METODOLOGIA DI LAVORO

In tale area esistevano già Linee Guida scritte dalle società scientifiche, comprese le più recenti, quelle della SIED (Linee Guida sulla sedazione in Endoscopia SIED 2000) per la cui stesura erano stati consultati tutti i documenti di altre Società Scientifiche sull'argomento riferiti all'adulto; per il presente documento si è anche consultata la letteratura specifica dell'età pediatrica, in particolare la linea guida dell'Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Guidelines for the elective use of conscious sedation, deep sedation and general anesthesia in pediatrics patients (AAP, 1992).

Si sono pertanto esaminati i materiali già pubblicati valutandone la qualità, esaustività e l'applicabilità. Inoltre altro documento basilare è stato ritenuto quello redatto dalla Società Americana di Anestesiologia (ASA) riferito all'uso della Sedazione e Analgesia praticato dai Non Anestesisti. Infine nei punti non ben definiti dai documenti e lavori scientifici consultati si è riportato il parere del Panel.

Dai livelli di evidenza si sono definiti quelli delle raccomandazioni come riportato nella tabella seguente.

## tabella dei livelli delle raccomandazioni

**livello 1** raccomandazione di tipo A

studi clinici randomizzati controllati (RCT) e/o revisioni sistematiche di RCT

**livello 2** raccomandazione di tipo B

trial prospettici con o senza controlli con ampie casistiche

**livello 3** raccomandazione di tipo C

case report, consensus, parere di esperti, proposte delle società scientifiche, parere del Panel

La ricerca bibliografica è stata condotta attraverso la banca dati di Medline (Pubmed) che indicizza 3900 riviste dal 1966 con aggiornamento settimanale, con la strategia sotto riportata:

#### parole chiave

- Endoscopy and Sedation and Pediatric
- Periodo: 1988-2000
- Selezionati: 118 lavori

La Linea Guida che riportava la metodologia di stesura più documentata ed espressa, è stata quella dell'ASA, dove esiste una definizione dei termini di giudizio con sottoclassificazioni dell'evidenza per cui per ogni affermazione viene specificato se è un dato desunto dalla letteratura o dal parere degli esperti e viene così classificato:

#### per l'analisi della letteratura si distinguono 3 livelli

##### *dati insufficienti*

non esistono sufficienti dati pubblicati che forniscano un'indicazione o relazione fra intervento e risultati;

##### *evidenza qualitativa*

c'è una evidenza qualitativa in forma di "case reports" o di studi descrittivi ma c'è un'insufficiente evidenza quantitativa per stabilire una relazione statistica fra intervento e risultati;

##### *evidenza quantitativa e qualitativa*

esistono dati quantitativi sufficienti che indicano una relazione statisticamente significativa fra intervento e risultati ( $P < 0.01$ ) e i dati qualitativi sono di "supporto".

per il parere degli esperti, realizzato tramite questionario scritto con uno "score" da 1 (forte disaccordo) a 5 (forte accordo), si riconoscono pure 3 livelli

##### *suggerito*

quando il n° delle risposte individuali comprese fra 4 e 5 dello score supera il n° di quelle comprese fra 1 e 2 ;

##### *raccomandato*

50% o più di risposte erano comprese fra 4 o 5;

##### *fortemente raccomandato*

50% o più di risposte erano pari a 5.

Si è infine tenuto conto, da parte del gruppo, dell'applicabilità delle raccomandazioni nella realtà italiana, sia per il livello medico che infermieristico credendo utile fare affermazioni anche "impegnative" che possano migliorare il livello di applicazione della pratica della sedazione con attenzione specifica all'età pediatrica nel rispetto del diritto degli utenti e delle loro famiglie che desiderano che i bambini siano sottoposti a indagini endoscopiche in modo "sicuro" e "confortevole".

Si è infine ritenuto opportuno completare il presente volume con un'ampia trattazione sulla farmacologia clinica dei farmaci della analgo/sedazione perché si ritiene che la peculiarità, complessità e "delicatezza" dell'età pediatrica ci imponga, anche eticamente, di avere un bagaglio conoscitivo il più completo possibile onde evitare eventuali errori o "leggerezze" che nel bambino potrebbero avere conseguenze importanti e quindi "colpevoli".

## RACCOMANDAZIONI

**1<sup>a</sup>**  
parte

chi, quando  
e come  
sedare

### OBIETTIVI

Obiettivi della sedazione in endoscopia sono:

*per il paziente:* riduzione/abolizione del dolore, del trauma psicofisico e del suo ricordo;

*per il genitore:* la sedazione permette la riduzione dell'ansia correlata all'esperienza dolorosa/disagio del paziente e alle ripercussioni sul suo sviluppo psichico;

garanzia di una più facile e accurata esecuzione della procedura endoscopica.

### CHI SEDARE

La sedazione è raccomandata per ogni procedura di carattere endoscopico (Racc. B) in età pediatrica.

Può essere evitata la sedazione nel bambino collaborante (con genitore o tutore consenziente) che desideri eseguire una procedura diagnostica senza sedazione.

La raccomandazione è di grado A per la sedazione in gruppi di pazienti a rischio più elevato di complicanze:

- 1 Tutti i pazienti in cui sono compromesse le funzioni della vita di relazione (cerebrolesi, ritardi psicomotori ecc.) in quanto incapaci di una qualsiasi forma di collaborazione (es. mantenere la postura obbligata durante l'esame).

### 2 Pazienti affetti da stati morbosi concomitanti

- Cardiomiopatie complesse: cardiopatia congestizia, malattie cardiache congenite cianotizzanti.
- Broncopneumopatie: asma grave, fibrosi cistica, displasia broncopolmonare, apnea, malformazioni stenose della trachea e dei bronchi, pregresse crisi di apnea.
- Neuropatie: paralisi cerebrale, ipertensione endocranica, epilessia.
- Gastroenteropatie: sanguinamenti gastrointestinali, insufficienza epatica.
- Insufficienza renale.
- Malattie sistemiche: sepsi, shock, disidratazione e disturbi elettrolitici.

### QUANDO E COME SEDARE

*Sedazione conscia*

- esofagogastroduodenoscopia (EGDS)
- rettosigmoidoscopia diagnostica

*Sedazione profonda o anestesia generale*

- colangio-pancreatografia retrograda (ERCP)
- endoscopia operativa
- coloro che lo richiedono in maniera "motivata" (patologia organica di base, ripetizione dell'esame) (Racc. C).
- pancoloscopia

**2<sup>a</sup>**  
parte

monitoraggio  
della  
sedazione

Questa seconda parte contiene le raccomandazioni sulle modalità di sedazione e monitoraggio eseguiti dai non-anestesisti redatta con la consulenza degli anestesisti (SIAARTI) presenti nel Panel.

Le raccomandazioni sono tutte di tipo A (tranne quelle specificate in parentesi) come già riportato dalle Linee Guida ASA (ASA, 1996).

## I - VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

È necessaria una valutazione complessiva del paziente che tenga conto anche del contesto psicologico personale e familiare in relazione all'impiego di farmaci depressori di funzioni vitali, in modo da acquisire elementi utili a ridurre l'incidenza di eventi avversi.

### raccomandazioni

- a Prima di procedere alla sedazione/analgesia, ricercare e valutare:
  - 1 età e peso del bambino;
  - 2 gli elementi di rilievo della storia clinica;
  - 3 l'eventuale insorgenza notturna di stridore laringeo o apnea;
  - 4 precedenti esperienze di anestesia o di sedazione/analgesia, ed eventuali effetti collaterali;
  - 5 le terapie farmacologiche in atto ed eventuali allergie.
- b Durante l'esame obiettivo porre particolare attenzione allo stato delle vie aeree (dismorfismi facciali, apertura della bocca, mobilità del collo e dell'articolazione temporo-mandibolare).
- c Procedere alla registrazione basale di frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistemica, saturazione in O<sub>2</sub>.
- d Verificare le presenza di patologie diverse da quella oggetto di indagine, procedere ad approfondimenti diagnostici, ed eventualmente richiedere le opportune consulenze.

## II - PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Gli esperti concordano sul fatto che il fornire al genitore/tutore e al paziente informazioni appropriate circa la sedazione/analgesia, procedendo congiuntamente a una serena valutazione di rischi, benefici e possibili alternative, agevola la procedura e pone al riparo da eventuali contenziosi. L'adozione del digiuno prima della sedazione ne riduce morbilità e mortalità.

### raccomandazioni

- a Richiedere il consenso informato prima di procedere alla sedazione/analgesia contestualmente alla richiesta di consenso alla procedura endoscopica.

### segue

- Quando è possibile per età e capacità di comunicazione ottenere il consenso anche dal minore.
- b In elezione, assicurarsi del digiuno per un tempo che garantisca lo svuotamento gastrico prima dell'esecuzione della sedazione/analgesia.
- Seguendo i consigli per il digiuno presenti nelle linee guida della American Academy of Pediatrics (AAP 1992) l'assunzione di cibi liquidi e solidi dovrebbe essere così regolata:
  - 1 lattanti 0-5 mesi: nessun cibo durante le 4 ore precedenti l'esame;
  - 2 lattanti e bambini 6-36 mesi: nessun cibo durante le 6 ore precedenti l'esame;
  - 3 bambini con età superiore a 36 mesi: nessun cibo durante le 8 ore precedenti l'esame;
  - 4 è consentita l'assunzione di piccole quantità di liquidi chiari (anche calorici) fino a 2 ore prima dell'esame (Racc. B);
  - 5 nel sospetto clinico di patologia con rallentato svuotamento esofago-gastrico si consiglia di prolungare adeguatamente i tempi di digiuno.
- c In urgenza/emergenza, o in circostanze in cui lo svuotamento gastrico è compromesso, definire modalità e livello di sedazione fino all'anestesia generale compatibili col rischio di aspirazione di contenuto gastrico.

## III - MONITORAGGIO

### A. livello di coscienza

È utile premettere che la sedazione è un processo "continuum", infatti anche con basse dosi di sedativi e/o oppiacei si può indurre un approfondimento del livello di sedazione fino all'anestesia generale, ma ai fini comprensivo/didattici è possibile identificare distinti livelli di sedazione, corrispondenti ad altrettanti gradi di compromissione dei riflessi protettivi delle vie aeree e della funzione respiratoria, in base alla risposta del paziente ai comandi verbali e agli stimoli nocicettivi.

- 1 Sedazione "consocia", "cosciente", "vigile": o "sedazione minima" (ansiolisi), fino alla sedazione/analgesia moderata in cui la risposta ai coman-

di verbali è presente e congrua. In tal caso i riflessi protettivi delle vie aeree sono preservati, e la funzione respiratoria indenne.

- 2 Sedazione “profonda” in cui: la risposta ai comandi verbali è torpida, incongrua o assente, ma è evocabile quella riflessa agli stimoli nocicettivi. In tal caso i riflessi protettivi delle vie aeree sono inefficienti, e la funzione respiratoria compromessa.
- 3 Anestesia generale in cui: non è evocabile nemmeno la risposta riflessa agli stimoli nocicettivi. In tal caso i riflessi protettivi delle vie aeree sono assenti, e la funzione respiratoria compromessa.

#### raccomandazioni

- a Verificare con periodicità ravvicinata presenza e congruità di risposta a comandi verbali (aprire gli occhi, stringere la mano o eseguire un respiro profondo) impartiti con tono di voce normale, a meno che non si tratti di pazienti “pre-verbali”, non collaboranti o affetti da ipoacusia. Nei bambini più piccoli questa raccomandazione può essere più difficile da applicare e andranno utilizzate strategie “personalizzate”, come per esempio la verifica di stimolazioni tattili o visive sperimentate prima di iniziare la sedazione.
- b Definire preventivamente col paziente un segnale di percezione di uno stimolo tattile qualora la verifica del contatto verbale ostacoli o sia ostacolata dall’indagine o dall’età del bambino.
- c In assenza di contatto verbale e di risposta agli stimoli tattili, sospendere le manovre endoscopiche, non necessariamente estrarre lo strumento e tempestivamente provvedere a: assicurare la pervietà delle vie aeree, decomprimere il viscere, assistere la ventilazione, ossigenare, ed eventualmente antagonizzare gli effetti depressivi respiratori dei farmaci sedativi e/o analgesici.

#### B. ventilazione

Tra gli esperti c’è concordanza sui seguenti punti:

- 1 una depressione respiratoria da farmaci

sedativi e/o analgesici è causa di morbilità e mortalità possibili durante indagini endoscopiche nonostante la bassa incidenza riportata (0.54% di eventi avversi e 0.03% di mortalità) (ARROWSMITH J. ET AL, 1991).

- 2 un corretto monitoraggio della ventilazione attenua il rischio di complicanze gravi;
- 3 una depressione respiratoria insorge più frequentemente prima o dopo il completamento della procedura endoscopica, quando non sussistono gli stimoli;
- 4 inizialmente la depressione respiratoria da benzodiazepine è sostenuta prevalentemente da riduzione del volume corrente (ipoventilazione), dopo alcuni minuti soprattutto da ostruzione meccanica delle vie aeree per riduzione di attività tonica dei muscoli ipofaringei (il russare è un segno di allarme);
- 5 la depressione respiratoria da oppioidi è invece riconducibile prevalentemente a riduzione della frequenza respiratoria (bradipnea);
- 6 l’associazione benzodiazepina-oppioide risulta sinergica in senso depressivo respiratorio, per il concorso di ipoventilazione, bradipnea e ottundimento della risposta ventilatoria ipossica e ipercapnica;
- 7 flumazenil e naloxone antagonizzano in maniera competitiva la depressione respiratoria indotta dai corrispondenti agonisti, ma per la legge di azione di massa l’insorgenza può essere relativamente lenta e la durata non sufficiente a prevenire una risedazione.

#### raccomandazioni

- a Controllare costantemente la ventilazione mediante osservazione diretta dell’attività respiratoria, eventuale auscultazione stetoscopica periodica del torace, ponendo particolare attenzione laddove vengano impiegati eventuali strumenti di contenimento, che impediscono una facile ispezione.
- b Continuare il controllo della ventilazione anche dopo il completamento dell’indagine endoscopica, specie se i farmaci sedativi e/o analgesici sono stati somministrati per via enterale (per esempio per via rettale), o per via parenterale ma in bolus supplementari.

## segue

- c In caso di associazione con un oppioide (che va somministrato per primo), ridurre la dose di benzodiazepina.
- d Una volta verificato il grado di sedazione da oppioide, “personalizzare” la dose di benzodiazepina con una posologia non fissa (mg/kg) ma mirata su uno specifico effetto clinico (per esempio: disartria, diplopia, ptosi palpebrale).
- e Frazionare la dose in piccoli boli, intervallati dal tempo necessario a verificarne l'effetto.
- f Se il paziente russa, sollevare la mandibola e iperestendere la testa.
- g Antagonizzare una eventuale depressione respiratoria con flumazenil se prevale l'ipoventilazione, naloxone se domina la bradipnea, entrambi i farmaci se i due fatti coesistono.
- h Tenere in debito conto il rischio di risedazione dopo somministrazione di antagonisti, e quindi la necessità di boli supplementari dei suddetti antagonisti e l'obbligo di osservazione protratta.

### C. ossigenazione

C'è concordanza tra i consulenti e la letteratura sui seguenti punti:

- 1 quanto più precoce è il riconoscimento di ipossiemia, tanto più basso è il rischio di arresto cardiaco, di danni cerebrali irreversibili o decesso;
- 2 un monitoraggio pulsossimetrico identifica un episodio ipossimico prima di qualsivoglia segno clinico;
- 3 la cianosi è tardiva, infida e difficilmente apprezzabile in soggetti anemici, di pelle scura e in ambienti poco illuminati, mentre la pulsossimetria misura la SaO<sub>2</sub> indipendentemente dal colore della pelle, dalla concentrazione di emoglobina e dalle condizioni ambientali di illuminazione;
- 4 se è presente vasocostrizione periferica, il riscontro pulsossimetrico di desaturazione può avvenire in ritardo rispetto all'esaurimento delle riserve funzionali di O<sub>2</sub>;
- 5 la pulsossimetria integra ma non sostituisce il monitoraggio della ventilazione. Infatti una

desaturazione può instaurarsi prima che le alterazioni ventilatorie siano clinicamente apprezzabili; e in corso di ossigenoterapia il pulsossimetro registra con ritardo la comparsa di apnea;

- 6 l'ossigenoterapia non elimina il rischio di ipossiemia ma amplia solo il margine temporale di intervento correttivo (aumento della riserva funzionale di O<sub>2</sub>).

Il rischio di ipossiemia è ancora più elevato nel lattante per i seguenti motivi:

- ↗ Il consumo di ossigeno nel lattante è circa il doppio di quello dell'adulto e aumenta fino a 4 volte nel caso in cui la temperatura ambientale sia inferiore di 2 °C a quella corporea del bambino;
- ↗ il lattante ha una commistione venosa più elevata dell'adulto in ragione di una maggior quota di shunt artero-venoso;
- ↗ ha una ridotta capacità ossiforetica per la persistenza di alti tassi di emoglobina fetale.

- 7 La capnografia evidenzia precocemente una progressiva insufficienza ventilatoria. La misurazione della CO<sub>2</sub> espirata consente di ridurre l'incidenza di ipercapnia o ipocapnia nei bambini e di evitare potenziali eventi avversi.

## raccomandazioni

- a Attuare il monitoraggio pulsossimetrico in tutti i casi di sedazione/analgesia, senza escludere gli allarmi acustici.
- b Abbinare una ossigenoterapia mediante cannula nasale in tutti i lattanti e nei bambini giudicati a rischio, e specificamente in presenza di asma, broncopneumopatia cronica, processi flogistici o malformativi a carico delle vie aeree superiori, cardiopatie, obesità, malattie neurologiche, sleep apnea.

### D. emodinamica

La letteratura concorda sul fatto che il monitoraggio di frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistemica, abbinato al monitoraggio con elettrocardiogramma (ECG) in pazienti a rischio specifico (in particolare nelle cardiomiopatie complesse), riduce l'incidenza di complicanze cardiovascolari. Particolare attenzione sarà necessario porre nei bambini di età inferiore a 3 anni che sono più a rischio per l'insorgenza di bradiaritmia.

**raccomandazioni**

- a Registrare i valori basali di frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistemica.
- b Durante e dopo sedazione/analgesia attuare un controllo automatico continuo della frequenza.
- c Abbinare il monitoraggio ECG in pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolari e quando si eseguano procedure a maggiore invasività, complessità e durata.
- d Settare opportunamente e attivare gli allarmi di pressione arteriosa minima-massima, e di evento critico.

**IV - RILEVAZIONE DEI PARAMETRI VITALI**

La letteratura sancisce la necessità di rilevare i parametri vitali (livello di coscienza, ventilazione, ossigenazione, emodinamica) prima, durante e dopo sedazione/analgesia al fine di rendere immediatamente disponibili tutte le informazioni utili a identificare la causa di un evento avverso e di mantenere l'attenzione del personale addetto alla rilevazione con eventuale registrazione.

**raccomandazioni**

- a Rilevare i parametri relativi a livello di coscienza, ventilazione, ossigenazione ed emodinamica a intervalli regolari e predefiniti in base alle condizioni cliniche del paziente, alla dose globale di farmaci sedativi e/o analgesici, e alla durata della procedura.
- b Rilevare i suddetti parametri almeno nelle seguenti fasi: prima e dopo la procedura, all'atto della dimissione e ripetutamente quando le condizioni cliniche lo richiedano.

**V - GESTIONE DELLA SEDAZIONE/ANALGESIA**

I consulenti SIAARTI e le Linee Guida ASA, ASGE, BSG e della American Academy of Pediatrics giudicano necessario che durante le procedure sia presente e operante personale dedicato alla gestione della sedazione/analgesia. Tale opinione viene sostenuta sebbene non ci sia sufficiente letteratura per affermare che un controllo attendibile delle funzioni vitali non possa essere garantito dalla

stessa persona che esegue l'indagine strumentale. Inoltre gli stessi consulenti ritengono che tale monitoraggio debba essere garantito da personale qualificato, addestrato e periodicamente aggiornato.

**raccomandazioni tipo C**

- a Affidare l'esecuzione e la vigilanza sulla sicurezza della sedazione/analgesia a personale diverso dall'operatore, adeguatamente formato e addestrato.
- b Tale formazione concerne:
  - b<sub>1</sub> l'implementazione di conoscenze farmacologiche di:
    - benzodiazepine e oppioidi, con particolare riguardo agli effetti depressivi respiratori e cardiovascolari dei singoli farmaci e delle associazioni, e agli intervalli di somministrazione a rischio di overdose cumulativa;
    - flumazenil e naloxone, con particolare riguardo alle differenze di cinetica rispetto ai rispettivi agonisti, e agli effetti collaterali peculiari.
  - b<sub>2</sub> l'addestramento al:
    - controllo delle funzioni vitali,
    - ripristino della pervietà delle vie aeree,
    - ossigenazione e alla ventilazione a pressione positiva mediante maschera facciale.
    - alle manovre rianimatorie di base mediante la partecipazione ai corsi di PBLIS (Pediatric Basic Life Support) da parte di medici e infermieri coinvolti nell'esecuzione delle procedure endoscopiche

**VI - SUPPORTI DI EMERGENZA**

C'è concordanza in letteratura sul fatto che la disponibilità dei supporti di emergenza e degli antagonisti specifici di benzodiazepine e oppioidi riduce i rischi della sedazione/analgesia. Un defibrillatore deve essere prontamente disponibile.

**raccomandazioni**

- a Verificare la disponibilità delle attrezzature per mantenere pervie le vie aeree, ossigenare e ventilare a pressione positiva (cannule, Ambu, aspiratore ecc.).

## segue .....

- b Verificare la disponibilità di farmaci antagonisti dei sedativi/analgesici (naloxone, flumazenil) e farmaci per il trattamento dell'emergenza, incluse le reazioni allergiche/idiosincrasiche (steroidi, antistaminici, adrenalina).
- c Verificare la disponibilità di un defibrillatore (sicuramente carico) (Racc. C).

## VII - ACCESSO VENOSO

L'accesso venoso consente la somministrazione controllata di farmaci con un effetto più prevedibile che non quello conseguente all'assorbimento attraverso le mucose digestive. Il mantenimento dell'accesso venoso è comunque raccomandato (Racc. C) fino al completo recupero psicomotorio e del coordinamento temporospaziale congruo all'età, e in quanto riduce i rischi della sedazione/analgesia.

È comunque da considerare che la venipuntura in età pediatrica spesso è più traumatica della stessa procedura endoscopica pertanto è opportuno considerare utile l'opzione di utilizzare farmaci somministrabili anche per via enterale (orale, nasale, sublinguale, rettale) (v. appendice n° 2) procedendo all'incannulamento venoso solo dopo aver ottenuto una soddisfacente ansiolisi ed aver anestetizzato il sito di venipuntura.

Valutare caso per caso (Racc. C) l'opportunità di disporre di un accesso venoso se la sedazione è stata effettuata per via alternativa a quella venosa, poiché in tali casi non lo si ritiene indispensabile.

## raccomandazioni .....

- a Procedere all'incannulamento di una vena periferica (preferibilmente del braccio destro, in considerazione della postura in decubito laterale sinistro adottata durante l'esame endoscopico) dopo aver anestetizzato il sito di venipuntura (con cloruro di etile spray o cerotto EMLA);
- b Mantenere la pervietà dell'accesso venoso fino al cessare del rischio di depressione respiratoria.

## VIII - DIMISSIBILITÀ

I consulenti e le Linee Guida (citate al paragrafo V) concordano sulla necessità di definire criteri univoci di dimissibilità dopo una sedazione/analgesia, al fine di ridurre i rischi di depressione cardio-respiratoria una volta cessata l'osservazione.

Anche se non esiste sufficiente letteratura sul monitoraggio post-procedura i consulenti concordano altresì sulla necessità di prolungare il periodo di osservazione qualora siano stati somministrati flumazenil e/o naloxone; e sul fatto che amnesia, disattenzione e distorsioni di giudizio possono persistere per diverse ore.

## raccomandazioni .....

- È necessario che vengano soddisfatti i criteri di dimissibilità dopo sedazione/analgesia in età pediatrica (v. appendice n° 7):
- a I pazienti devono essere monitorati e/o controllati finché è cessato il rischio di depressione cardio-respiratoria.
- b Il livello di coscienza congruo per l'età e i parametri vitali, in assenza di stimolazioni, devono essere rilevati a intervalli regolari, pertanto sono necessari:
  - – locale dedicato;
  - – personale dedicato.
- c Deve essere ripristinato lo stato di vigilanza precedente la procedura e/o un livello di coscienza congruo per l'età.
- d I parametri vitali devono essere ritornati stabilmente ai valori - congrui per l'età - precedenti la procedura.
- e All'atto della dimissione il paziente deve essere affidato a un genitore /tutore responsabile, che sia in grado di gestirlo e di avvisare nel caso di eventuali complicanze a distanza.
- f Devono essere rilasciate istruzioni scritte riguardanti l'assunzione di alimenti, farmaci e attività consentite dopo la procedura con indirizzi/recapiti telefonici cui riferirsi in caso di necessità.

## IX - SITUAZIONI PARTICOLARI

Vi è concordanza in letteratura sul fatto che pazienti non collaboranti a una valutazione preli-

minare o a un precedente tentativo (nonostante una adeguata sedazione); o pazienti già elencati nel paragrafo “Chi sedare”, sono da considerare naturalmente predisposti allo sviluppo di complicanze in caso di sedazione/analgesia .

In tali circostanze è utile una valutazione congiunta con un consulente anestesista e con il consulente specialista della patologia in questione.

#### raccomandazioni

- Richiedere la consulenza di uno specialista di patologia e di un anestesista in caso di pazienti di difficile gestione o giudicati per qualsivoglia ragione a rischio di complicanze da sedazione/analgesia.

## IL PARERE DEL MAGISTRATO

**I documento propone linee guida per la sedazione conscia/analgesia finalizzata all'esecuzione di procedure endoscopiche in età pediatrica.**

Similmente al precedente documento riguardante le linee guida per la sedazione conscia nell'adulto, anche questo nasce con lo scopo di proporre i comportamenti più adeguati, basati sul parere concorde di esperti e letteratura attuale. Nessun vincolo impositivo dunque, ma solo indicazioni, “raccomandazioni” per condotte improntate alla “buona pratica clinica”.

Rispetto al documento precedente, le peculiarità del paziente pediatrico impongono precauzioni ulteriori nel definire i casi in cui l'endoscopista può procedere alla sedazione conscia/analgesia. È d'obbligo identificare il limite di età/sviluppo somato-cognitivo, le manovre endoscopiche in cui procedere autonomamente, l'esperienza specifica in endoscopia pediatrica di operatore ed équipe. Queste specifiche si aggiungono alle raccomandazioni generali circa la formazione specifica delle problematiche della sedazione e la disponibilità di strumentario ed attrezzature necessari per operare in condizioni di garanzia per il paziente.

In sostanza deve essere più rigorosa la selezione dei casi/indicazioni in cui l'endoscopista può

## X - ANESTESIA TOPICA

Mancano studi controllati su pazienti in età pediatrica. Si è invece osservato che negli adulti l'anestesia locale (anestesia topica del faringe) mediante spray, gel o compresse di xilocaina, lidocaina o tetracaina migliora la tolleranza degli esami endoscopici del tratto digestivo superiore. In considerazione della possibile inutilità dell'anestesia locale in pazienti sedati e dell'assenza di dati sul dosaggio ideale, sembra opportuno consigliare l'utilizzo delle compresse o degli spray o gel di anestetici topici esclusivamente ai pazienti in età scolare e sufficientemente collaboranti che siano in grado di mantenere una breve apnea durante l'applicazione, (in caso di uso dello spray) in modo da evitare l'inalazione e l'irritazione della laringe.

procedere autonomamente alla sedazione conscia.

In linea generale è corretto prevedere la sedazione per tutte le procedure endoscopiche in età pediatrica. Nello specifico, in presenza di un paziente in condizioni cliniche e in età/sviluppo somato-cognitivo idonei a stabilire la relazione indispensabile a monitorare lo stato di coscienza, in un ambiente dotato di provata specifica competenza pediatrica e per manovre endoscopiche di routine quali esofagogastroduodenoscopia e rettosigmoidoscopia diagnostiche, appare legittimo che l'operatore endoscopista proceda alla sedazione conscia/analgesia; l'obiettivo è fornire a tutti i piccoli pazienti un esame il più confortevole e accurato possibile, evitando traumi fisici e psicologici ingiustificati e particolarmente dannosi in caso di necessità di controlli ripetuti.

Il documento fornisce anche indicazioni per individuare condizioni cliniche e situazioni da sottoporre alla competenza dello specialista in anestesia e rianimazione.

Di particolare rilievo etico e giuridico è la raccomandazione del “colloquio informativo” da tenere con il genitore/tutore ma anche con il piccolo paziente. Questo colloquio, oltre a costituire presupposto imprescindibile all'acquisizione del consenso, è certamente utile a gestire/ridurre l'ansia che precede la procedura endoscopica, in un qualche modo propedeutico alla stessa sedazione conscia.

*Gianfranco Iadecola, Sostituto Procuratore della Repubblica della Suprema Corte di Cassazione*

## IL PARERE DEL CITTADINO

“La colonscopia di Giovanni”



**Quando, dopo un'ennesima visita e un'analisi dei dati di laboratorio, fu deciso di sottoporre Giovanni a colonscopia, mi prese un senso di angoscia e di preoccupazione. Avevo**

**sempre sentito parlare di quest'indagine come di una metodica invasiva e di difficile esecuzione, con sofferenza per il paziente. Figuriamoci in un piccolo di 10 anni!**

Domandai se non sarebbe stato il caso di eseguire l'esame in anestesia generale. Mi fu spiegato qualche minuto prima della colonscopia che Giovanni avrebbe ricevuto in vena dei farmaci, lo avrebbero sedato e avrebbero attenuato il dolore dovuto all'introduzione dello strumento endoscopico. Giovanni, inoltre, sarebbe stato controllato durante l'indagine per quanto riguarda il ritmo cardiaco e la ossigenazione del sangue grazie a un elettrodo applicato a un dito come un cerotto. Mi venne chiesto di firmare il cosiddetto “consenso informato”, cioè il consenso scritto all'esecuzione dell'esame endoscopico dopo avere ricevuto spiegazioni su cosa fosse la colonscopia, quali i vantaggi e le complicanze, sui rischi dei farmaci iniettati endovena per la sedazione. Il team medico mi rassicurò

su quest'ultimo punto sia perché Giovanni non aveva mai avuto episodi di allergia a farmaci, sia perché nella sala endoscopica vi erano disponibili farmaci per l'emergenza, sia perché la monitoraggio del ritmo cardiaco e della ossigenazione del sangue avrebbe consentito di individuare precocemente effetti collaterali dei farmaci impiegati per la sedazione.

Dopo l'avvio dell'infusione Giovanni si assopì, mentre il monitor scandiva i battiti del suo cuore. Ho potuto assistere all'indagine e seguire le immagini endoscopiche su un grande video. L'esame fu eseguito in modo sereno per circa 25 lunghi minuti, durante i quali Giovanni si lamentò un po' durante alcune manovre particolari di raddrizzamento dello strumento da parte dell'operatore. Era, tuttavia, un lamento contenuto che non interferiva con lo svolgimento dell'esame, Giovanni era in una specie di dormiveglia, aveva gli occhi aperti che giravano alla ricerca di qualcosa o di qualcuno, di tanto in tanto accennava il bisogno di evacuare.

Quando l'esame finì, Giovanni, già sveglio, rimase in sala endoscopica per 30 minuti, sempre con il monitor acceso. Era sereno, lamentava soltanto dolori addominali, ma di intensità contenuta. Nei giorni seguenti Giovanni parlava vagamente dell'esame endoscopico cui si era sottoposto, ricordava soltanto l'ingresso nella sala di endoscopia, l'infermiera che cercava di prendere una vena sul suo braccio, i medici intorno con il colonoscopio.

*La mamma di un bambino sottoposto a colonscopia*

## APPENDICE N° 1

### Esempio di materiale occorrente per la sedazione conscia - analgesia ed equipaggiamento di emergenza

#### OCCORRENTE PER ACCESSO ENDOVENOSO

- ↗ Guanti monouso
- ↗ Disinfettante per la cute
- ↗ Tamponi di cotone o garze
- ↗ Cateteri endovenosi (di varie misure)
- ↗ Fleboclisi
- ↗ Siringhe da 5, 10, 20 cc
- ↗ Aghi sterili per aspirazione di farmaci
- ↗ Cerotti

#### OCCORRENTE PER CONTROLLO DI BASE DELLE VIE AEREE

- ↗ Sorgente di O<sub>2</sub>
- ↗ Sistema di aspirazione
- ↗ Sondini per aspirazione di varie misure
- ↗ Maschere facciali di varie misure
- ↗ Ambu
- ↗ Cannule orali di Guedel o di Mayo (di varie misure)

#### OCCORRENTE PER CONTROLLO AVANZATO DELLE VIE AEREE

- ↗ Laringoscopi con lame di varie misure (in particolare misure pediatriche)
- ↗ Tubi endotracheali cuffiati (varie misure)

#### FARMACI SEDATIVI/ANALGESICI

- ↗ Diazepam
- ↗ Midazolam
- ↗ Meperidina

#### FARMACI ANTAGONISTI

- ↗ Naloxone
- ↗ Flumazenil

#### FARMACI DI EMERGENZA

- ↗ Adrenalina
- ↗ Efedrina
- ↗ Atropina
- ↗ Lidocaina
- ↗ Glucosio (10%, 30%, 50%)
- ↗ Difenidramina
- ↗ Idrocortisone, metilprednisolone o desametasone

#### OCCORRENTE PER LA SALA ENDOSCOPICA

- ↗ Pulsiossimetro (preferibile il modello con allarmi differenziati)
- ↗ Monitor ECG
- ↗ Sfigmomanometro
- ↗ Carrello di emergenza (contenente l'occorrente per il controllo avanzato delle vie aeree)
- ↗ Defibrillatore
- ↗ Capnometro

*Qualora la sala endoscopica sia rispondente ai requisiti strutturali (evacuazione gas anestetici ecc.) può essere presente l'apparecchio di anestesia per l'anestesia generale.*



## Farmacologia della sedazione

a cura del Prof. Vito Peduto

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Perugia, Sezione di Anestesia,  
Analgesia e Terapia Intensiva

### PREMESSA



**esecuzione di una procedura endoscopica nella popolazione pediatrica non può prescindere dalla sedazione, indipendentemente dalla durata e dal grado di invasività: non solo perché**

**il bambino è per definizione non collaborante, ma anche perché, diversamente, il trauma psichico scatenerrebbe in oltre la metà dei casi turbe neuro-comportamentali (incubi, enuresi, instabilità emotiva, fobia di abbandono, inappetenza), persistenti anche a distanza di 1 anno dall'evento<sup>[1]</sup>.**

Il sedativo ideale dovrebbe assicurare livelli modulabili di ipnosi, ansiolisi, amnesia e analgesia, in assenza di depressione cardio-respiratoria clinicamente significativa e di effetti irritativi locali. Inoltre dovrebbe possedere un'ampia finestra terapeutica, una chiara correlazione dose-effetto, un onset rapido e un offset compatibile con procedure ambulatoriali di durata relativamente breve. Naturalmente un farmaco del genere non esiste, e la globalità degli obiettivi terapeutici può essere raggiunta solo associando un componente della famiglia degli oppiacei con uno della famiglia dei GABA-mimetici: visto che i primi non sono amnesici né ansiolitici, e ai secondi manca la componente analgesica. Purtroppo l'associazione è sinergica in termini di depressione cardio-respiratoria, per di più in circostanze di utilizzo lontane dall'ideale quanto a monitoraggio di funzioni vitali e competenze specialistiche; e il sinergismo è tanto più marcato quanto maggiore è la potenza dei farmaci utilizzati. A questo proposito è opportuno sottolineare che potenza e rapidità procedono di pari passo, perché entrambe dipendenti dalla lipofilità: quindi chi privilegia

un composto a cinetiche rapide (propofol, fentanyl), perché apparentemente più adatto alle esigenze gestionali endoscopiche, metta in conto l'amplificazione dei rischi di depressione di funzioni vitali. Insomma nelle mani di un endoscopista pediatrico meperidina e midazolam, pur essendo meno potenti di propofol e fentanyl, garantiscono un rapporto rischi/benefici più favorevole. La trattazione farà dunque riferimento elettivamente a questi due farmaci, cercando di volta in volta di far emergere le differenze rispetto ai congeneri che giustificano la preferenza loro accordata e la bassa incidenza di complicanze (0.3%)<sup>[2]</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. KAIN Z., *Postoperative maladaptive behavioral changes in children: incidence, risk factors and interventions*. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 51: 217-26.
2. BALSELIS F., WYLIE R., KAY M., STEFFEN R., *Use of conscious sedation for lower and upper gastrointestinal endoscopic examinations in children, adolescents, and young adults: a twelve-year review*. Gastrointest Endosc. 1997; 45: 375-80.

## FARMACOLOGIA CLINICA DELLA MEPERIDINA

### 1 - FARMACOCINETICA

Questa amina terziaria fenil-piperidinica venne sintetizzata nel 1939 da Eisleb e Schaumann, convinti di aver identificato un anticolinergico ad azione spasmolitica e non il capostipite degli oppiacei di sintesi<sup>[1]</sup>.

Dal punto di vista chimico-fisico è 28 volte più lipofila della morfina ( $\lambda_{\text{octanolo/acqua}} = 39$  vs 1.4) e più spiccatamente basica ( $\text{pK}_a = 8.6$  vs 7.9)<sup>[2]</sup>, per cui la percentuale non ionizzata a pH fisiologico è minore (10 vs 23%). Inoltre la quota di binding proteico è doppia (70 vs 35%) e il legame prevalente è con la  $\alpha 1$ -glicoproteina acida (AAG)<sup>[3]</sup>. La bassa rappresentatività di questa proteina nelle fasce estreme di età comporta un aumento della quota libera a parità di dose, e di conseguenza un potenziamento degli effetti<sup>[4]</sup>; analoghi i riscontri in corso di acidosi, quando la quota libera può arrivare al 70%<sup>[5]</sup>. Invece

l'efficacia diminuisce in caso di traumi, ustioni e procedure chirurgiche, per ragioni opposte<sup>[6,7,8]</sup>.

Rispetto alla morfina, l'oppiaceo in esame possiede 1/500 della affinità di binding per i recettori oppioidi  $\mu$  e  $\delta$ <sup>[9]</sup> e 1/10 della potenza analgesica (100 mg di meperidina equivalgono a 10 mg di morfina)<sup>[10]</sup>. Evidentemente la maggiore lipofilità compensa solo in parte una differenza di 8 volte (2.1 vs 16.1%) nella quota diffusibile (non ionizzata né legata alle proteine plasmatiche); ma garantendo un più rapido attraversamento bidirezionale della barriera emato-encefalica e una concentrazione cerebrale 600 volte più alta<sup>[9]</sup>, accelera onset e offset e verticalizza la curva dose-effetto.

La meperidina esplica un effetto analgesico di durata relativamente breve (da un minimo di 30 minuti a un massimo di 2 ore), a causa della rapida e intensa distribuzione tissutale; ma persiste nell'organismo più a lungo di quanto lasci intendere la sua efficacia.

L'indice di estrazione epatica è intermedio (0.56)<sup>[11]</sup>; quindi la clearance risente delle variazioni tanto perfusionali<sup>[12]</sup> che di funzionalità epatica<sup>[13]</sup>.

Nel neonato l'eliminazione è 5 volte più lenta che nell'adulto<sup>[14]</sup>; a causa della fisiologica immaturità dei sistemi di detossificazione, e di una altrettanto fisiologica contrazione della filtrazione glomerulare. Addirittura può prolungarsi fino a 60 ore nei nati da madri trattate con l'analgesico durante il travaglio<sup>[15]</sup>. Anche nel lattante il  $t_{1/2\beta}$  è 3 volte più lungo, per raddoppio del Volume di distribuzione (Vd 7.2 vs 4 l/kg) e conseguente dimezzamento della clearance (8 vs 15 ml/kg/min)<sup>[16]</sup>.

Le biodegradazione epatica della meperidina, catalizzata dal CYP 3A4, avviene per idrolisi ad acido meperidinico o per demetilazione a normeperidina e successiva idrolisi ad acido normeperidinico. I due cataboliti terminali sono farmacologicamente inerti, mentre l'intermedio conserva circa la metà della potenza analgesica del progenitore e più del doppio di attitudine convulsivante e psicogenica<sup>[17]</sup>. Le manifestazioni neurotossiche (allucinazioni acustiche e visive, deliri paranoidi, tremori, mioclonie e convulsioni generalizzate) risultano insensibili al naloxone, verosimilmente perché mediate da recettori  $k$ . Addirittura l'antagonista tende ad aggravarle, per displacement di farmaco dai recettori  $\mu$  e  $\delta$  ed aumento del binding col recet-

tore  $k$ , e facilmente scatena crisi comiziali<sup>[18]</sup>. L'anemia falciforme accentua i rischi di neurotossicità, verosimilmente per la concomitante presenza di nefropatia<sup>[19]</sup>.

Al valore fisiologico di pH urinario il 7% circa della dose iniettata viene escreta imm modificata insieme a una frazione identica di normeperidina. L'acidificazione delle urine incrementa fino al 30% l'escrezione del farmaco, e fino allo 80% quella del metabolita ( $pK_a = 9.7$ ), per ionizzazione e ostacolo al riassorbimento tubulare<sup>[20]</sup>. Dunque l'infusione di cloruro di ammonio costituisce il mezzo più efficace per accelerarne l'escrezione, mentre midazolam e carbamazepina consentono di controllare agitazione psicomotoria e convulsioni<sup>[21]</sup>.

L'insufficienza renale amplifica potenza e durata d'azione della meperidina, per ridotto binding proteico e rallentamento della clearance<sup>[22]</sup>. Inoltre il  $t_{1/2\beta}$  della normeperidina, già 6 volte più lento di quello del composto progenitore (20 vs 3.5 ore), si prolunga ulteriormente (fino a 40 ore), accentuando i rischi di neurotossicità da accumulo<sup>[23]</sup>.

Una seconda controindicazione è rappresentata da un trattamento concomitante con anti-MAO (tranilcipromina, pargilina e affini). Infatti l'iperattivazione serotoninergica centrale e spinale innesca entro pochi minuti depressione respiratoria marcata, e subito dopo una sindrome eccitatoria simil-neurolettica maligna (iperpiressia, rigidità muscolare, instabilità emodinamica, nistagmo, deliri, convulsioni e coma)<sup>[24]</sup>. In analogia, l'associazione con fenotiazine (clorpromazina, promazina e affini) scatena letargia e marcata depressione cardio-respiratoria<sup>[25]</sup>, per accentuata conversione metabolica a normeperidina (induzione enzimatica) e sinergismo depressivo cerebrale tra il metabolita e la fenotiazina. La conversione metabolica a normeperidina risulta accentuata anche dal fenobarbital<sup>[26]</sup> e dalla difenilidantoina<sup>[27]</sup>.

Sebbene non esista una formulazione per uso orale, la somministrazione di meperidina per questa via comporta una ionizzazione completa del farmaco a livello gastrico (con relativo intrappolamento), e un assorbimento ottimale al pH alcalino del lume intestinale<sup>[28]</sup>. In genere il picco plasmatico viene raggiunto in circa 2 ore, con una biodisponibilità prossima al 60%<sup>[29]</sup>.

L'assorbimento rettale è largamente impre-

vedibile (la biodisponibilità varia dal 32% allo 81%), e può risultare talmente lento da indurre depressione respiratoria quando il bambino non è più sotto controllo medico<sup>[30]</sup>.

Invece il farmaco è ben assorbito attraverso la mucosa nasale: la biodisponibilità si aggira intorno allo 80%, l'onset è di 12 minuti, e il picco viene raggiunto dopo mezz'ora<sup>[31]</sup>. Unico inconveniente, il sapore sgradevole se deglutito<sup>[32]</sup>.

La biodisponibilità dopo somministrazione deltoidea è prossima al 100%, con un onset time di circa 10 minuti e un picco a 30 minuti<sup>[20]</sup>. Se la perfusione locale è meno soddisfacente (iniezione glutea) o ostacolata dalla vasocostrizione periferica da stress, la biodisponibilità scende al di sotto dello 80%<sup>[33]</sup>. Comunque entità e latenza del picco plasmatico variano sensibilmente: a seconda della perfusione, della profondità di inoculo e della massa adiposa<sup>[34]</sup>.

Un bolo e.v. genererebbe una concentrazione cerebrale clinicamente efficace in meno di 1 minuti se durante il primo passaggio l'endotelio polmonare non arrivasse a trattenerne fino al 65%. L'uptake rallenta l'onset (circa 4 minuti) e riduce di 4 volte il picco; ma nei passaggi successivi declina rapidamente, invertendosi al calare della concentrazione plasmatica<sup>[35]</sup>.

In conclusione, esiste una notevole variabilità individuale nella risposta analgesica di meperidina, di natura farmacodinamica più che farmacocinetica. Comunque nella popolazione pediatrica il range posologico in grado di assicurare una concentrazione plasmatica clinicamente efficace è compreso tra 0.5 e 1.5 mg/kg.

## 2 – FARMACODINAMICA

La meperidina (Petidina Cloridrato®) è un depressore del SNC: induce analgesia, sedazione, euforia e depressione respiratoria, abolisce il riflesso corneale, rallenta la cinesi gastrica, libera istamina e stimola la “chemoreceptor trigger zone”. Rispetto alla morfina l'effetto sedativo è più blando, dura meno e non si accompagna a modificazioni EEG di sonno. Per quanto concerne gli effetti respiratori, nel lattante riduce solo la pendenza della curva di risposta ventilatoria alla CO<sub>2</sub>, mentre la morfina la sposta anche a destra<sup>[36]</sup>.

Nel bambino concentrazioni equi-analgesiche di oppiacei diversi dalla meperidina depri-

mono in egual misura, e in maniera dose-dipendente, volume corrente, frequenza respiratoria e drive chimico<sup>[37]</sup>. L'ipoventilazione alveolare è riconducibile prevalentemente alla compromissione del contributo intercostale alla genesi dello sforzo inspiratorio, per maggiore vulnerabilità depressiva dei motoneuroni intercostali rispetto al nervo frenico<sup>[38]</sup>. La meperidina si differenzia perché stimola e non deprime la frequenza respiratoria<sup>[39]</sup>. In tal modo agevola lo sforzo compensatorio esercitato dal diaframma, sebbene i due fattori abbinati non sempre riescono a garantire l'eucapnia. Insomma anche con la meperidina può instaurarsi ipercarbia, modica (incrementi di PaCO<sub>2</sub> di 3-4 mm Hg) ma persistente (circa 4 ore); e dal momento che tale evento aumenta il flusso ematico cerebrale, è bene evitare la sedazione in respiro spontaneo in presenza di patologie espansive o ipertensione liquorale<sup>[40]</sup>.

La meperidina tende ad attenuare il broncospasmo da irritazione meccanica o chimica, in virtù dell'attività anticolinergica. Per la stessa ragione causa secchezza delle fauci, e midriasi piuttosto che miosi.

In dosi analgesiche è sostanzialmente priva di effetti cardiovascolari, ma può indurre vertigini e marcata ipotensione in ortostatismo o per brusche variazioni di postura, ed episodi sincopali in caso di infusione rapida (da depressione diretta del centro vasomotore)<sup>[41]</sup>. La stabilità emodinamica è garantita da un aumento di frequenza cardiaca (su base anti-muscarinica) che compensa la vasodilatazione arteriolare e venulare<sup>[42]</sup>. Inoltre è dotata di discreta attività anestetica locale, in virtù della quale esercita un'efficace azione anti-aritmica chinidino-simile<sup>[43]</sup>; ma è controindicata in caso di tachiaritmie sopraventricolari, in quanto rimuove il controllo parasimpatico sulla conduzione AV.

La meperidina riduce la peristalsi intestinale e le contrazioni segmentali; ed aumenta, meno di morfina e fentanyl, la pressione intrabiliare e il tono della sfintere di Oddi<sup>[44]</sup>. L'effetto spasmogeno sembrerebbe mediato da un'azione diretta sul muscolo liscio: infatti risponde al nitrato di amile ma non al naloxone né all'atropina<sup>[45]</sup>.

Infine la meperidina è il più efficace farmaco anti-brivido conosciuto: abbassa vistosamente

te la temperatura di innesco del riflesso attraverso la stimolazione di recettori k spinali<sup>[46]</sup>.

### 3 - ANTAGONISMO FARMACOLOGICO

Il naloxone (Narcan®) è in grado di antagonizzare tutti gli effetti della meperidina, ma quelli k-mediati richiedono dosi molto alte. Il picco plasmatico dopo somministrazione e.v. Viene raggiunto entro 2 minuti e si dimezza entro 5, a causa di una rapida redistribuzione e di una clearance superiore a 30 ml/kg/min<sup>[47]</sup>. Il  $t_{1/2\beta}$  è di circa 1 ora, ma la durata d'azione è dose-indipendente e non supera 45 minuti<sup>[48]</sup>. È dunque possibile la ricomparsa di depressione respiratoria e sedazione, in caso di overdose accidentale da agonisti, se non si abbina al bolo e.v. (0.4 mg) una infusione continua (3-10 µg/kg/ora) o un bolo i.m.

Il naloxone può scatenare crisi ipertensive, tachicardia parossistica, aritmie ventricolari ed edema polmonare acuto, per brusco incremento del tono simpatico efferente<sup>[49]</sup>. Sebbene tali complicanze prescindano dalla dose (sono insorte anche con 0.08 mg)<sup>[50]</sup>, è buona norma somministrarlo lentamente, in frazioni di 0.01 mg ogni 2-3 minuti, fino al raggiungimento dell'effetto desiderato.

### 4 - ALTRI OPIACEI

Le cinetiche della morfina non presentano alcuna peculiarità nel bambino, ma al di sotto di 6 mesi di vita il  $t_{1/2\beta}$  raddoppia e la clearance è 5 volte più lenta<sup>[51, 52]</sup>. Inoltre il lattante è più sensibile agli effetti depressivi respiratori del farmaco<sup>[36]</sup>; più resistente agli effetti analgesici (il dolore ricompare per concentrazioni plasmatiche 7 volte più alte)<sup>[51]</sup>; e più esposto al rischio di convulsioni, per accumulo o rallentata escrezione dei metaboliti neurotossici morfina-6-glucuronide e normorfina<sup>[53]</sup>. Infine sono sconsigliabili vie di somministrazione diverse dalla e.v.: perché un assorbimento prolungato accentua i rischi di depressione respiratoria tardiva, e dilata ulteriormente un tempo di osservazione che già non collima con la breve durata della procedura.

Il fentanyl è circa 1000 volte più potente della meperidina: sia nell'efficacia che nella pe-

ricolosità. Quando viene utilizzato in contesti diversi dalla sala operatoria, lo 1% dei pazienti rischia la vita per complicanze cardio-respiratorie (bradicardia, ipotensione e depressione respiratoria)<sup>[54]</sup>. Inoltre l'effetto terapeutico cessa dopo 30-45 minuti, per rapida redistribuzione ai compartimenti periferici<sup>[55]</sup>; ma il rischio di depressione respiratoria persiste per almeno 2 ore, a causa di imprevedibili picchi secondari di concentrazione plasmatica<sup>[56]</sup>.

Ma problemi cardio-respiratori possono insorgere anche al momento della somministrazione, soprattutto se rapida. Infatti il farmaco può compromettere pervietà delle vie aeree e meccanica respiratoria, per rigidità della gabbia toracica e chiusura della glottide<sup>[57]</sup>; e indurre bradicardia per effetto vagotonico centrale e ottundimento della branca cronotropa del baroriflesso<sup>[58]</sup>.

Inoltre l'associazione con BDZ è spiccatamente sinergica in senso depressivo cardio-respiratorio. Insomma ai fini della sedazione pediatrica i vantaggi di cinetica e di versatilità di vie di somministrazione non compensano gli inconvenienti creati da una potenza eccessiva e da una finestra terapeutica troppo angusta. Le stesse considerazioni valgono ancor di più per i congeneri di sintesi alfentanil, sufentanil e remifentanil.

### 5 - CONCLUSIONI

La necessità di abolire il dolore e il disagio evocati dalla procedura endoscopica impone l'utilizzo di un oppiaceo: nel bambino ancor più che nell'adulto, essendo più vulnerabile e sprovvisto di capacità critiche. Di fatto nella realtà clinica avviene esattamente il contrario, col più debole che a parità di diagnosi ha meno probabilità di beneficiare di un trattamento analgesico. A tal fine, soprattutto quando la gestione della sedazione è affidata a figure professionali diverse dall'anestesista, la meperidina è da considerare il farmaco di prima scelta. Infatti le esigenze poste da una procedura a bassa invasività e di durata relativamente breve vengono abbondantemente soddisfatte dalle cinetiche e dalla potenza di questo farmaco.

Invece la maneggevolezza di altri oppiacei nel contesto in esame è largamente defici-

taria: a causa di cinetiche troppo rapide o largamente imprevedibili; perché la potenza analgesica e depressiva respiratoria è eccessiva; o perché sinergizzano con le BDZ in termini di depressione cardiovascolare e respiratoria. In più tutti gli altri oppiacei sono vagotonici, mentre la meperidina possiede spiccate attitudini vagolitiche ed anti-aritmiche, particolarmente vantaggiose in un contesto che facilmente evoca riflessi cardiovascolari a mediazione vagale.

## BIBLIOGRAFIA

- EISLEB V.O., SCHAUMANN O., DOLANTIN, *Ein neuartiges spasmolytikum und analgesikum. Chemisches und pharmacologisches. Dtsch Med Wochenschr* 1939; 65: 967-8.
- KAUFMAN J.J., SEMO N.M., KOSKI W.S., *Microelectrometric titration measurements of the pKa's and partition and drug distribution coefficients of narcotics and narcotic antagonists. J Med Chem* 1975; 18: 647-55.
- HOLMBERG L., ODAR-CEDERLOF L., NILSSON J.L.G., EHRNEBO M., BOREUS L.O., *Pethidine binding in blood cells and plasma proteins in old and young subjects. Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 175-9.
- CHAN K., KENDALL M.J., MITCHARD M., WELLS W.D.E., *The effect of ageing on plasma pethidine concentration. Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 298-302.
- LA ROSA C., MATHER L.E., MORGAN D.J., *Pethidine binding in whole blood. Methodology and clinical significance. Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 405-9.
- KIRKWOOD C.F., EDWARDS D.J., LALKA D., LASEKAY G., HASSETT J.M., SLAUGHTER R.L., *The pharmacokinetics of meperidine in acute trauma patients. J trauma* 1986; 26: 1090-3.
- BLOEDOW D.C., GODFELLOW L.A., MARVIN J., HEIMBACH D., *Meperidine disposition in burn patients. Res commun chem path pharmacol* 1986; 54: 87-99.
- TAMSEN A., HARTVIG P., FAGERLUND C., DAHLSTROM B., *Patient-controlled analgesic therapy. Part I: Pharmacokinetics of pethidine in the per- and post-operative periods. Clin pharmacokinet* 1982; 7: 149-63.
- PERT C.B., SNYDER S.H., PORTOGHESE P.S., *Correlation of opiate receptor affinity with analgesic effects of meperidine homologues. J med chem* 1976; 19: 1248-59.
- JANSSEN P.A.J., *Potent, new analgesics, tailored-made for different purposes. Acta anaesthesiol scand* 1982; 26: 262-8.
- EDWARDS D.J., SVENSSON C.K., VISCO J.P., LALKA D., *Clinical pharmacokinetics of pethidine. Clin pharmacokinet* 1982; 7:4 21-33.
- KLOTZ U., MCHORSE T.S., WILKINSON G.R., SCHENKER S., *The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. Clin pharmacol ther* 1974; 16: 667-75.
- MCHORSE T.S., WILKINSON G.R., JOHNSON R.F. SCHENKER S., *Effect of acute viral hepatitis in man on the disposition and elimination of meperidine. Gastroenterology* 1975; 68: 775-80.
- KUHNERT B.R., KUHNERT P.M., PROCHASKA A.L., SOKOL R.J., *Meperidine disposition in mother, neonate, and nonpregnant females. Clin pharmacol ther* 1980; 27: 486-91.
- MORSELLI P.L., ROVEI V., *Placental transfer of pethidine and norpethidine and their pharmacokinetics in the newborn. Eur j clin pharmacol* 1980; 18: 25-30.
- POKELA M.L. OLKKOLA KIT., KOIVISTO M., RYHÄNEN P., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. Clin pharmacol ther* 1992; 52: 342-9.
- UMANS J.G., INTURRISI C.E., *Antinociceptive activity and toxicity of meperidine and normeperidine in mice. J pharmacol exp ther* 1982; 223: 203-6.
- GELLER R.J., *Meperidine in patient-controlled analgesia: a near-fatal mishap. Anesth analg* 1993; 76: 655-7.
- PRYLE B.J., GRECH H., STODDART P.A., CARSON R., O'MAHONEY T., REYNOLDS F., *Toxicity of norpethidine in sick cell crisis. Bmj* 1992; 304: 1478-9.
- VERBEECK R.K., BRANCH R.A., WILKINSON G.R., *Meperidine disposition in man: influence of urinary pH and route of administration. Clin pharmacol ther* 1981; 30: 619-28.
- SHOCHET R.B., MURRAY G.B., *Neuropsychiatric toxicity of meperidine. J intensive care med* 1988; 3: 246-52.
- CHAN K., TSE J., JENNINGS F., ORME M.E., *Pharmacokinetics of low-dose intravenous pethidine in patients with renal dysfunction. J clin pharmacol* 1987;27: 516-22.
- SZETO H.F., INTURRISI C.E., HOUDE R., SAAL S., CHEIGH J., REIDENBERG M.M., *Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. Ann intern med* 1977; 86: 738-41.
- BROWNE B., LINTER S., *Monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesics: a critical review of the implications for treatment. Br j psychiatry* 1987; 151: 210-2.
- STAMBAUGH J.E., WAINER I.W., *Drug interaction: meperidine and chlorpromazine, a toxic combination. J clin pharmacol* 1981; 21: 140-6.
- STAMBAUGH J.E., WAINER I.W., HEMPHILL D.M., SCHWARTZ I., *A potentially toxic drug interaction between pethidine (meperidine) and phenobarbitone. Lancet* 1977; 1: 398-9.

27. POND S.M., KRETSCHMAR K.M., *Effect of phenytoin on meperidine clearance and normeperidine formation.* Clin pharmacol ther 1981; 30: 680-6.
28. TRUDNOWSKI R.J., GESSNER T., *Mechanism for gastric accumulation of meperidine and effect of antacid.* Can anaesth soc j 1980; 27: 496-9.
29. MATHER L.E., TUCKER G.T., *Systemic availability of orally administered meperidine.* Clin pharmacol ther 1976; 20: 535-40.
30. JACOBSEN J., FLACHS H., DICH-NIELSEN J.O., ROSEN J., LARSEN A.B., HVIDBERG E.F., *Comparative plasma concentration profiles after i.v., I.M. And rectal administration of pethidine in children.* Br j anaesth 1988; 60: 623-6.
31. STRIEBEL W.H., MALEWICZ J., HERMANN K., CASTELLO R., *Intranasal meperidine titration for postoperative pain relief.* Anesth analg 1993; 76: 1047-51.
32. STRIEBEL H.W., BONILLO B., SCHWAGMEIER R., DOPJANS D., SPIES C., *Self-administered intranasal meperidine for postoperative pain management.* Can j anaesth 1995; 42: 287-91.
33. MATHER L.E., LINDOP M.J., TUCKER G.T., PFLUG A.E., *Pethidine revisited: plasma concentrations and effects after intramuscular injection.* Br j anaesth 1975; 47: 1269-75.
34. AUSTIN K.L., STAPLETON J.V., MATHER L.E., *Multiple intramuscular injections: a major source of variability in analgesic response to meperidine.* Pain 1980; 8: 47-62.
35. ROERIG D.L., KOTRLY K.J., VUCINS E.J., AHLF S.B., DAWSON C.A., KAMPINE J.P., *First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in the human lung.* Anesthesiology 1987; 67: 466-72.
36. WAY W.L., COSTLEY E.C., WAY E.L., *Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine.* Clin pharmacol ther 1965; 6: 454-61.
37. DOWNES J.J., KEMP R.A., LAMBERTSEN C.J., *The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man.* J pharmacol exp ther 1967; 158: 416-20.
38. RIGG J.R.A., RONTI P., *Changes in rib cage and diaphragm contribution to ventilation after morphine.* Anesthesiology 1981; 55: 507-14.
39. ORKIN L.R., EGGE R.K., ROVENSTINE E.A., *Effect of nisentil, meperidine and morphine on respiration in man.* Anesthesiology 1955; 16: 699-707.
40. KEPES E.R., *Effect of demerol on cerebrospinal fluid pressure.* Anesthesiology 1952; 13: 281-9.
41. KING B.D., ELDER J.D., DRIPPS R.D., *The effect of intravenous administration of meperidine upon circulation of man and upon the circulatory response to tilt.* Surg gynecol obstet 1952; 94: 591-7.
42. PAUCA A.L., *Effect of pethidine premedication and halothane anaesthesia on upper limb blood flow.* Br j anaesth 1992; 68: 621-2.
43. HELGESEN K.G., REFSUM H., *Arrhythmogenic, antiarrhythmic and inotropic properties of opioids. Effects of piritramide, pethidine and morphine compared on heart muscle isolated from rats.* Pharmacology 1987; 35: 121-9.
44. RADNAY P.A., DUNCALF D., NOVAKOVIC M., LESSER M.L., *Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol, and naloxone.* Anesth analg 1984; 63: 441-4.
45. GOLDBERG M., VATASHKY E., HASKEL Y., SEROR D., NISSAN S., HANANI M., *The effect of meperidine on the guinea pig extrahepatic biliary tract.* Anesth analg 1987; 66: 1282-6.
46. KURZ M., BELANI K.G., SESSLER D.I., KURTZ A., LARSON M.D., SCHROEDER M., BLANCHARD D., *Naloxone, meperidine, and shivering.* Anesthesiology 1993; 79: 1193-1201.
47. NGAI S.H., BERKOWITZ B.A., YANG J.C., HEMPSTEAD J., SPECTOR S., *Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action.* Anesthesiology 1976; 44: 398-401.
48. DRUMMOND G.B., DAVIE I.T., SCOTT D.B., *Naloxone: dose-dependent antagonism of respiratory depression by fentanyl in anaesthetized patients.* Br j anaesth 1977; 49: 151-4.
49. FLACKE J.W., FLACKE W.E., BLOOR B.C., OLEWINE S., *Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs.* Anesth analg 1983; 62: 305-13.
50. PARTRIDGE B.L., WARD C.F., *Pulmonary edema following low-dose naloxone administration.* Anesthesiology 1986; 65: 709-10.
51. OLKKOLA K.I.T., MAUNUKSALA E.L., KORPELA R., ROSENBERG P.H., *Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children.* Clin pharmacol ther 1988; 44: 128-36.
52. LYNN A.M., SLATTERY J.T., *Morphine pharmacokinetics in early pregnancy.* Anesthesiology 1987; 66: 136-9.
53. KOREN G., BUTT W., PAPE K., *Morphine-induced seizures in newborn infants.* Vet hum toxicol 1985; 27: 519-20.
54. CHUDNOFSKY C.R., WRIGHT S.W., DRONEN S.C., BORRON S.W., WRIGHT M.B., *The safety of fentanyl use in the emergency department.* Ann emerg med 1989; 18: 635-9.
55. MCCLAIN D.A., HUG C.C. JR, *Intravenous fentanyl kinetics.* Clin pharmacol ther 1980; 28: 106-14.
56. ADAMS A.P., PYBUS D.A., *Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anaesthesia.* Bmj 1978; 1: 278-9.
57. FAHNENSTICH H., STEFFAN J., KAU N., BARTMANN P., *Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants.* Crit care med 2000; 28: 836-9.
58. MURAT I., LEVRON J.C., BERG A., SAINT-MAURICE C., *Effects of fentanyl on baroreceptor reflex control of heart rate in newborn infants.* Anesthesiology 1988; 68: 717-22.

## FARMACOLOGIA CLINICA DEL MIDAZOLAM

### 1 - CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE

Questa imidazo-benzodiazepina venne sintetizzata nel 1976 da Fryer e Walser, ragionevolmente convinti di aver ottenuto, attraverso l'inserimento di un radicale metilico sul carbonio in posizione 1 dell'anello diazepinico, la sua fusione con un anello imidazolico e la presenza in quest'ultimo di un atomo di azoto, una molecola a cinetiche rapide, potente, a bassa tossicità, e soprattutto idrosolubile e stabile: tanto da poterla preparare in formulazione iniettabile senza aggiunta di solventi organici<sup>[1]</sup>. Infatti il midazolam (Ipnovel®):

- ↗ è basico (pKa = 6.15);
- ↗ i suoi sali (maleato e idroclorurato) si solubilizzano in un medium acquoso acidico (la soluzione iniettabile ha un pH intorno a 3.3);
- ↗ a differenza del diazepam (Valium®) non contiene solventi organici (40% di glicol etilenico e 10% di alcool etilico, tamponati col 5% di acido benzoico e benzoato di sodio), responsabili dell'alta incidenza di effetti irritativi locali quando quel farmaco viene somministrato per via parenterale;
- ↗ Può essere diluito con qualsiasi cristalloide (glucosata, fisiologica, Ringer);
- ↗ Può essere miscelato nella stessa siringa con i sali acidi di altri farmaci basici (morfina, meperidina, atropina ecc.).

Invece il diazepam si adsorbe alle pareti di siringhe e linee infusionali in materiale plastico<sup>[2]</sup>. Inoltre la sua idrofobicità è tale che un tentativo di diluizione al di sopra di 0.05 mg/ml (1 ml in 100 ml di solvente) con qualsivoglia cristalloide o col plasma ne determina la precipitazione microcristallina<sup>[3,4]</sup>. Infine la miscelazione con altri farmaci che spostino il pH al di sotto di 4 o al di sopra di 8, ne determina l'idrolisi spontanea<sup>[5]</sup>.

In soluzione acidica il 20% delle molecole di midazolam si trova nella configurazione strutturale con anello imidazolico aperto. A pH fisiologico l'anello si chiude e la base libera acquisisce una lipoficità superiore a quella del diazepam<sup>[6]</sup> e una notevole resistenza all'idrolisi spontanea<sup>[1]</sup>. Una seconda caratteristica strutturale, ovvero la presenza di un radicale

metilico in posizione C<sub>1</sub> dell'anello diazepinico, rende la durata d'azione del midazolam più breve di quella del diazepam: perché più facilmente ossidabile rispetto al radicale metilico in posizione N<sub>2</sub> presente nella molecola del diazepam<sup>[1]</sup>.

Infine la quota di binding proteico è pari al 94%, e il legame prevalente è con l'albumina<sup>[7]</sup>. Come per il diazepam, ancor più estesamente legato alla stessa proteina (98%), modeste variazioni albuminemiche possono evocare significative anomalie di risposta clinica. Ma a differenza del diazepam, la clearance del midazolam è di tipo non-restrittivo (l'indice di estrazione eccede la frazione libera): quindi il fegato è in grado di rimuovere dal sangue anche il farmaco legato<sup>[8]</sup>.

### 2 - MECCANISMO D'AZIONE

La potenza di una BDZ è in correlazione lineare con l'affinità di binding per specifici ed eterogenei siti di riconoscimento, ad alta rappresentatività nella corteccia cerebrale (soprattutto frontale), nel sistema limbico, nell'ippocampo, nell'ipotalamo, nel cervelletto, nei gangli della base, in alcune aree del tronco e nelle corna posteriori del midollo spinale<sup>[9]</sup>. I determinanti strutturali del sito BDZ sono forniti dalle subunità  $\alpha$  e  $\gamma$  del recettore GABAA, un complesso macromolecolare pentamerico che comprende anche il sito di binding del neurotrasmettitore inibitorio GABA, un canale ionico selettivo per il cloro, e diversi siti di riconoscimento per altri neuromodulatori allosterici<sup>[10]</sup>.

Le BDZ potenziano gli effetti del GABA facilitandone l'interazione con la popolazione di recettori GABAA provvisti del sito BDZ<sup>[11]</sup>. Le modificazioni strutturali che conseguono a tale interazione portano all'apertura del canale e al transito di anioni cloro secondo il gradiente elettrochimico: se il terminale GABAergico è presinaptico, la conseguenza fisiologica è l'inibizione del release di un neurotrasmettitore eccitatorio; se invece è post-sinaptico, la membrana si iperpolarizza e diviene refrattaria alla conduzione del potenziale d'azione<sup>[12]</sup>.

La neuromodulazione allosterica operata dalla BDZ fa sì che aumenti la frequenza, non il tempo di apertura del canale ionico né la sua conduttanza. Inoltre la sua efficacia è massima in condizioni di ridotta disponibilità sinaptica

di GABA (- 50%), ma cessa del tutto se il livello di neurotrasmettitore scende al di sotto dello 80%<sup>[13]</sup>. Addirittura in assenza di GABA può agire da agonista inverso, ovvero da neuromodulatore negativo della funzione del canale ionico. Ciò spiegherebbe l'effetto paradossale, ansiogeno e psicomimetico, indotto talvolta da questi farmaci in soggetti appartenenti alle fasce estreme di età, soprattutto se cerebrolesi o affetti da turbe della personalità, e in circostanze ad alto impatto emozionale<sup>[14]</sup>.

Dunque le BDZ:

- ↪ Attivano soltanto i recettori GABAA provvisti delle subunità  $\alpha$  e  $\gamma$ ;
- ↪ Sono efficaci solo quando la disponibilità sinaptica di GABA è bassa;
- ↪ Risultano incapaci di incrementare l'iperpolarizzazione neuronale oltre il livello massimale consentito dalla concentrazione di neurotrasmettitore.

Insomma spostano a sinistra la curva concentrazione-effetto del GABA senza modificare la risposta massimale. Dunque non meraviglia che il loro indice terapeutico sia eccezionalmente ampio<sup>[15]</sup>.

Anche il propofol e i barbiturici interagiscono con lo stesso complesso recettoriale, ma a differenza delle BDZ:

- ↪ Aumentano la conduttanza al cloro e prolungano il tempo di apertura del canale ionico;
- ↪ Reclutano tutti i recettori GABAA accessibili, a prescindere dalla presenza o meno del sito BDZ;
- ↪ Non necessitano dell'intermediazione del GABA.

Ne deriva che la loro potenza è più alta, ma l'indice terapeutico è enormemente più basso di quello BDZ.

Pur riconoscendo composti grossolanamente differenti sul piano strutturale, il sito accoglie soltanto molecole provviste di due requisiti chimico-fisici di idoneità<sup>[16]</sup>:

- ↪ Una cavità lipofila, espressa dall'anello benzenico;
- ↪ Due accettori di legami a idrogeno sull'anello diazepinico (azoto, ossigeno o fluoro), distanziati di 3.6 Å°.

Soddisfa tali requisiti l'intero spettro di Ligandi: dagli agonisti completi e parziali, prevalentemente ansiolitici o ipnotici in virtù di un'attività intrinseca positiva; agli agonisti inversi completi o parziali, ansiogeni e convulsivanti a causa di una attività intrinseca negativa; transitando per l'antagonista flumazenil, ad alta affinità di binding e del tutto privo di attività intrinseca.

Differenze e gradualità di insorgenza degli effetti neurocomportamentali degli agonisti completi dipendono, oltre che dall'affinità di binding, anche dal grado di occupazione degli specifici siti di riconoscimento sul recettore GABAA, eterogenei quanto il recettore stesso. Per esempio l'ansiolisi da midazolam insorge per reclutamento di un numero di siti 4 volte più basso di quello necessario per evocare l'effetto ipnotico (20 vs 80%); e dal momento che flumazenil e midazolam competono per quei siti, spiazzandosi reciprocamente in ubbidienza alla legge di azione di massa, una sedazione abolita dal flumazenil può essere ripristinata da una dose addizionale di BDZ. In analogia, una bassa dose di antagonista può trasformare una sedazione profonda in banale sonnolenza, senza intaccare ansiolisi e amnesia, sensibili solo alle alte dosi<sup>[17]</sup>.

### 3 - FARMACOCINETICA

Una premedicazione per os tranquillizza il bambino e agevola la separazione dai genitori e l'incanalamento venoso. Per questa via il midazolam viene assorbito più rapidamente di altre BDZ: una dose di 0.5 mg/kg genera il picco plasmatico mediamente entro 30 minuti<sup>[18]</sup>, contro i 60 del diazepam<sup>[19]</sup>. La concentrazione plasmatica rimane al di sopra della soglia di efficacia per almeno 30 minuti, garantendo una sedazione più intensa, e un effetto amnesico pari a quella ottenibile con 10 mg di diazepam somministrati e.v.<sup>[20]</sup>. In compenso la biodisponibilità orale di questo farmaco è prossima al 100%<sup>[19]</sup>, mentre un rilevante first-pass metabolism riduce quella del midazolam in media del 60%<sup>[21]</sup>. Un incremento della posologia oltre 0.5 mg/kg, mirante a colmare il tributo pagato al metabolismo pre-sistemico, non migliora l'efficacia e accentua il rischio di effetti collaterali (vertigini, diplopia, disforia, atassia)<sup>[22]</sup>: perché la saturazione del first-pass genera concentrazioni plasmatiche in incremento logaritmico<sup>[23]</sup>. Infine la biodisponibilità non si modifica se il midazolam viene

assunto prima o durante il pasto, ma diminuisce se avviene durante la digestione<sup>[24]</sup>.

Non esiste in commercio una formulazione per uso orale (infatti in Italia è registrata solo la forma per uso parenterale) ma si può utilizzare la soluzione iniettabile, diluendola con edulcoranti (sciroppi o gelato) per attenuarne il sapore sgradevole e intensamente amaro, e invitando il bambino a deglutire velocemente.

La via rettale presenta gli stessi vantaggi e gli stessi limiti della via orale. Infatti l'assorbimento è relativamente rapido, con una latenza del picco plasmatico di circa 20 minuti<sup>[25]</sup>; ma la biodisponibilità rimane al di sotto del 50%<sup>[26]</sup>; soprattutto se il farmaco è stato depositato in sedi distali del canale anale, tributarie della vena emorroidaria superiore che, a differenza delle consorelle media e inferiore, drena nel circolo portale e non in quello sistemico. Il problema non è di facile soluzione, stante la brevità del retto nel bambino. Intervengono anche altre variabili, quali l'assorbimento fecale, la perdita anale e il pH locale: che nei bambini è spiccatamente alcalino (9.6 vs 7.9 dell'adulto), a causa della secrezione attiva di bicarbonato da parte della mucosa, e con un ampio range di variabilità (da 7.2 a 12.1)<sup>[27]</sup>. Ovviamente l'alcalinità riduce la ionizzazione e accelera l'assorbimento.

Nei lattanti il midazolam somministrato per via rettale evoca frequentemente singhiozzo, sensibile allo spray nasale di cloruro di etile. Ma a prescindere da questo inconveniente, 0.5 mg/kg diluiti in 5 ml di fisiologica assicurano entro 15 minuti una sedazione pari a quella ottenibile con 0.15 mg/kg somministrati i.m.<sup>[28]</sup>. Dosi più alte prolungano il ricoveri e possono indurre reazioni paradosse. Invece la somministrazione di diazepam per la stessa via garantisce un assorbimento rapido e una biodisponibilità ottimale, ma è fonte di dolore urente e di stimolo alla defecazione<sup>[29]</sup>.

Rispetto alla via enterale, la transmucosa (nasale o sublinguale) assicura un uptake nel circolo sistemico più consistente e più rapido e una biodisponibilità maggiore ma pur sempre incompleta, a causa della deglutizione e/o espulsione di una parte di farmaco. La via nasale risolve il problema dell'accesso venoso ma è mal accetta: anche quando si cerchi di attenuare il bruciore sfruttando entrambe le coane e spruzzandovi il

farmaco in piccoli boli (0.1 ml) con uno spray. La via sublinguale è meglio tollerata<sup>[30]</sup>, soprattutto se si utilizza come veicolo una caramella di gelatina di frutta. Rimane il vincolo della cooperazione del bambino, che deve trattenerla sotto la lingua per almeno 1 minuto. In alternativa si può utilizzare uno sciroppo alla fragola, da depositare sulla lingua in piccoli boli. Comunque entrambe le vie generano il picco plasmatico mediamente entro una diecina di minuti dalla somministrazione di 0.2 mg/kg, con un onset della sedazione più precoce di quello ottenibile con una dose doppia somministrata per via enterale<sup>[31]</sup>, e una biodisponibilità prossima al 60%<sup>[32]</sup>.

Un'altra via elettiva in mancanza di accesso venoso è quella i.m., garante di un onset più rapido e di una biodisponibilità doppia rispetto alla via enterale<sup>[33]</sup>, ma non rispetto alla via transmucosa<sup>[34]</sup>. L'assorbimento del midazolam è più prevedibile e più celere di quello del diazepam: l'insorgenza del picco plasmatico e il completamento dell'assorbimento frazionale richiedono, rispettivamente, la metà (17 vs 34 minuti) e 1/3 (1 vs 3 hr) del tempo richiesto dal diazepam<sup>[35]</sup>. Inoltre con questo farmaco il picco plasmatico non supera il 60% di quello ottenibile per os<sup>[19]</sup>, e raramente raggiunge la soglia di efficacia amnesica e sedativa (400 ng/ml)<sup>[36]</sup>. Infine gli effetti irritativi locali del midazolam sono modesti o del tutto assenti, mentre quelli evocati dal diazepam intensi e fastidiosi<sup>[37]</sup>. In sintesi, 0.08 mg/kg di midazolam i.m. assicurano ansiolisi, amnesia e sedazione entro 10 minuti e per circa 1 ora, senza ritardare il risveglio né procrastinare la dimissibilità<sup>[38]</sup>.

Una dose compresa tra 0.05 e 0.1 mg/kg somministrata e.v. è efficace entro 5 minuti e per circa 30: in virtù della spiccata lipofilità, che garantisce una rapida equilibratura sangue-encefalo<sup>[39]</sup>; di una altrettanto rapida redistribuzione dal compartimento centrale e quello periferico<sup>[39]</sup>; e di una clearance almeno 20 volte più celere di quella del diazepam (11 vs 0.5 ml/kg/min)<sup>[21]</sup>. A proposito di questa via, è opportuno ricordare che il suo utilizzo nella popolazione pediatrica comporta un'incidenza di desaturazione del 10%: in funzione della dose e indipendentemente dalla velocità di somministrazione<sup>[40]</sup>. Si consideri però che la sedazione riduce mediamente del 30% il consumo di O<sub>2</sub><sup>[41]</sup>.

Il Diazepam è improponibile per via e.v. in quanto il solvente evoca dolore urente nel sito di inoculo nel 35% dei casi, e tromboflebite nel

23%<sup>[42]</sup>, soprattutto se la vena è di piccolo calibro<sup>[43]</sup> (e quelle del bambino lo sono per definizione). Per ovviare all'inconveniente è stata proposta il Diazelmus<sup>®</sup>, ovvero una formulazione in emulsione acquosa di olio di soia. Il prodotto ha ridotto drasticamente l'incidenza di tromboflebite<sup>[44]</sup>, ma a scapito di un dimezzamento della biodisponibilità<sup>[45]</sup>, verosimilmente per coalescenza delle micelle adipose e intrappolamento del farmaco. Chi volesse ovviare al nuovo problema raddoppiando la dose, triplicherebbe il valore di picco del metabolita attivo N-desmetildiazepam<sup>[46]</sup>.

Come già accennato, è la struttura chimica a rendere più agevole l'inattivazione metabolica del midazolam rispetto al diazepam<sup>[1]</sup>. Punto di attacco elettivo è il radicale metilico in posizione 1 dell'anello diazepinico, con formazione di 1-idrossimidazolam<sup>[47]</sup>. Il metabolita conserva 1/5 della potenza intrinseca del midazolam<sup>[48]</sup>; e sebbene venga eliminato più velocemente, è responsabile di un modico spostamento a sinistra della curva dose-effetto del progenitore assunto per os<sup>[49]</sup>. Invece la clearance del diazepam è rallentata dalla relativa resistenza all'idrolisi del radicale metilico in N<sub>2</sub> dell'anello diazepinico. Oltretutto il metabolita che si forma (desmetildiazepam) è farmacologicamente attivo, potente quasi quanto il progenitore, e con cinetiche di eliminazione rese ancor più lente ( $t_{1/2\beta} > 80$  hr) da una difficoltosa ossidazione a oxazepam, a sua volta ancora farmacologicamente attivo<sup>[46]</sup>.

Dal momento che l'indice di estrazione epatica del midazolam è intermedio (0.56)<sup>[21]</sup>, la sua inattivazione risente in egual misura tanto delle variazioni di perfusione epatica che dell'efficienza dell'isoenzima CYP 3A4<sup>[18]</sup>. Invece l'indice estrattivo del diazepam tende a zero (<0.3) ed è di tipo restrittivo: quindi risulta insensibile alle variazioni di perfusione; ma fortemente condizionato dall'efficienza degli enzimi microsomiali e dalle oscillazioni di binding proteico<sup>[46]</sup>.

Riassumendo, sul piano delle cinetiche il midazolam si differenzia dal diazepam non solo per la vistosa differenza di velocità di inattivazione metabolica; ma anche per un profilo distributivo sostanzialmente antitetico, visto che il  $t_{1/2\alpha}$  è 1/5 (9 vs 45 minuti), e il  $t_{1/2\beta}$  1/20 (2.4 vs 40 ore), a parità di Vd (1.4 vs 1.2 l/kg)<sup>[21]</sup>.

Inoltre il midazolam non causa quegli episodi di risedazione osservati col diazepam e riconducibili a picchi secondari di concentrazione plasmatica, da ritorno in circolo del farmaco depositato nel compartimento periferico nel momento in cui nel sangue è presente anche il suo metabolita attivo<sup>[50]</sup>. Insomma cinetiche e potenza del midazolam coincidono con le esigenze sedative in ambito endoscopico e anestesilogico, mentre quelle del diazepam si adattano meglio alle necessità ansiolitiche e anti-epiletiche in ambito neuro-psichiatrico.

Nella popolazione pediatrica il  $t_{1/2\beta}$  del midazolam è la metà di quello dell'adulto (1.17 vs 2.4 ore): in parte per riduzione di Vd (minore massa muscolare e adiposa); ma soprattutto in virtù di una clearance accelerata<sup>[51]</sup>. Invece nel neonato lo stesso parametro risente dell'imaturità funzionale del CYP 3A4, e nei prematuri è circa 2 volte più lento che nei nati a termine<sup>[52]</sup>. In analogia, fino alla terza settimana di vita l'idrossilazione del diazepam è inesistente e la glucurono-coniugazione fortemente deficitaria<sup>[19]</sup>.

Le cinetiche di eliminazione del midazolam risultano rallentate da trattamenti concomitanti con farmaci che fungono da inibitori del CYP 3A4 (itraconazolo, ketoconazolo, diltiazem, verapamil, eritromicina, fluvoxamina); o che condividono con la BDZ il ruolo di substrato (fentanyl, alfentanil, buprenorfina, codeina, paracetamolo, bupivacaina, lidocaina, ropivacaina, granisetron, ondansetron, metilprednisolone, ciclosporina, fenotiazine ecc.). In particolare, un bambino in terapia con eritromicina risponde al midazolam con livelli di sedazione più profondi e più persistenti del previsto<sup>[53]</sup>.

L'insufficienza renale influenza le cinetiche del midazolam attraverso l'intermediazione dell'ipoalbuminemia che l'accompagna: la riduzione di binding proteico comporta un potenziamento degli effetti a parità di dose, un aumento di e una accelerazione della clearance<sup>[4]</sup>.

Rispetto al diazepam, questo farmaco possiede una potenza intrinseca 6 volte maggiore in termini di compromissione psicométrica ed EEG; ma una cinetica di equilibratura sangue-encefalo 2.5 volte più lenta<sup>[54]</sup>: verosimilmente perché la maggiore complessità della struttura molecolare rallenta l'attraversamento della barriera emato-encefalica. Insomma se venisse ri-

spettato il rapporto di equipotenza 1:6 (mg/mg), gli effetti clinici del diazepam comparirebbero più precocemente. In realtà nelle comparazioni cliniche il confronto tra i due farmaci viene generalmente condotto accettando un'equipotenza 1:2, e in tal modo le differenze di onset scompaiono.

Come per altri farmaci spiccatamente lipofili, anche per le BDZ la durata d'azione prescinde dal valore di  $t_{1/2\beta}$ . Infatti l'iniziale decremento rapido della concentrazione plasmatica, in corrispondenza del quale cessano gli effetti terapeutici, è dovuto alla redistribuzione dal compartimento centrale a quello periferico. Entità e velocità del trasferimento, espresse rispettivamente dal e dal  $t_{1/2\alpha}$ , dipendono a loro volta dal peso molecolare, dalla lipofilità e dalla frazione libera. Il midazolam è più lipofilo del diazepam e meno legato alle proteine plasmatiche, ma possiede una struttura molecolare più complessa, per cui il  $t_{1/2}$  è analogo ma il picco plasmatico si dimezza in 1/5 del tempo richiesto dal diazepam (9 vs 45 minuti). Dunque i suoi effetti cesserebbero prima se non fosse 6 volte più potente. Insomma anche per la durata d'azione non sono documentabili apprezzabili differenze tra i due farmaci. Invece le vistose differenze di clearance e di produzione di metaboliti attivi fanno sì che gli effetti residui neurocomportamentali del diazepam persistano più a lungo.

In conclusione il midazolam possiede, rispetto al diazepam, i seguenti vantaggi:

- ↗ versatilità di vie di somministrazione;
- ↗ compatibilità di diluizione e di miscelazione;
- ↗ maggiore potenza sedativa ed amnesica;
- ↗ più rapida regressione del deterioramento cognitivo e mnesico.

Invece è paragonabile al diazepam in termini di insorgenza e regressione degli effetti ipnotici e sedativi.

## 4 - FARMACODINAMICA

### 4.1 - EFFETTI NEURO-COMPORTAMENTALI

L'efficacia sedativa del midazolam è la somma degli effetti ansiolitici, ipnotici e amnesici, ciascuno dei quali riconosce un peculiare meccanismo e una distinta area anatomica.

Questo farmaco è uno dei più potenti an-

siolitici conosciuti. Come per le altre BDZ, l'azione anti-stress è mediata dalla già ricordata up-regulation dei recettori GABAA, e quindi dal potenziamento del controllo inibitorio GABAergico sul sistema dopaminergico mesolimbico-prefrontale, elettivamente attivato dall'ansia e dalla paura<sup>[55]</sup>.

Lo stesso farmaco è anche un potente ipno-induttore: accorcia la latenza, abolisce i risvegli notturni e garantisce un sonno profondo e riposante perché, a differenza dei barbiturici, non modifica apprezzabilmente la fase REM<sup>[56]</sup>. La sede anatomica in cui elettivamente si realizza parrebbe essere l'area preottica mediale.

Infine il midazolam esercita spiccati effetti amnesici, che prescindono dalla sedazione e che, in ambito anestesilogico ed endoscopico, rappresentano un innegabile vantaggio terapeutico e non un effetto collaterale come in ambito neuro-psichiatrico. Infatti un bambino che non conservi alcun ricordo di una procedura invasiva in futuro l'accetterà meglio di chi l'abbia memorizzata. La potenza amnesica è nettamente superiore a quella del diazepam, sebbene scaturisca da un identico meccanismo: l'accentuazione della neuromodulazione inibitoria GABAergica a livello di ippocampo e amigdala<sup>[57]</sup>. L'amnesia è anterograda, si realizza in assenza di apprezzabili variazioni dello stato di coscienza, è più intensa per gli stimoli acustici e tattili che per quelli visivi e nocicettivi, e scaturisce da una compromissione della codificazione e del consolidamento di nuove informazioni piuttosto che da interferenze su registrazione e rievocazione del vissuto<sup>[58]</sup>. Addirittura le BDZ, attenuando le interferenze sensoriali, facilitano il richiamo delle informazioni acquisite prima della loro assunzione ("facilitazione retrograda")<sup>[59]</sup>. Favoriscono soprattutto il richiamo "stato-dipendente", per cui il rimosso di un'esperienza sgradevole in corso di sedazione BDZ può riaffiorare durante una risedazione con gli stessi farmaci in circostanze analoghe<sup>[60]</sup>.

### 4.2 - EFFETTI RESPIRATORI

Le BDZ ottundono la responsività riflessa faringo-laringea<sup>[61]</sup> per rimozione del controllo parasimpatico sulla vie aeree superiori operato da neuroni che originano dalla superficie ventromediale del midollo allungato<sup>[62]</sup>. Il midazolam

compromette la deglutizione per circa 2 ore, per cui è consigliabile procrastinare l'assunzione di liquidi oltre questo arco temporale se si vuole eludere il pericolo di aspirazione.

Gli stessi farmaci deprimono il tono basale del muscolo liscio tracheo-bronchiale e attenuano la broncoostruzione da istamina, per inibizione diretta di canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L<sup>[63]</sup>. L'azione calcio-antagonista è insensibile tanto agli antagonisti BDZ che a quelli muscarinici e  $\beta$ -adrenergici, e giustifica la sicurezza d'uso di midazolam e flumazenil nel soggetto asmatico.

Le BDZ piú lipofile possono causare depressione respiratoria fino all'apnea subito dopo un bolo e.v., per attivazione selettiva di recettori post-sinaptici GABAA dislocati nell'area intermedia della superficie ventrale del midollo allungato<sup>[64]</sup>. Dopo questa fase possono indurre respiro stertoroso per aumento delle resistenze sovraglottiche<sup>[65]</sup>, trasformabile dal sonno e da una non improbabile flessione del collo in vera e propria apnea ostruttiva. Infatti riducono il tono dei muscoli striati orofaringei e in particolare del genioglossa, il cui ruolo fisiologico è di impedire che la base della lingua scivoli in orofaringe<sup>[66]</sup>.

In questa seconda fase la BDZ altera anche la meccanica respiratoria: per depressione selettiva, dose-dipendente e flumazenil-sensibile, del firing frenico, e quindi del contributo diaframmatico alla genesi del volume corrente<sup>[67]</sup>. Il compenso viene da un sensibile incremento del contributo intercostale<sup>[68]</sup>, e chi osservi la gabbia toracica può essere tratto in inganno se associa acriticamente difficoltà respiratoria con ridotta escursione. L'incremento di attività inspiratoria intercostale genera a sua volta una depressione infraglottica, che tende ulteriormente a collassare le vie aeree superiori, visto che la BDZ deprime anche l'attività fasica del muscolo genioidioideo, e quindi la sua fisiologica funzione faringo-dilatatrice<sup>[69]</sup>.

Riassumendo, le BDZ riducono il volume corrente per ostruzione meccanica sovraglottica e depressione diaframmatica. La compromissione ventilatoria viene parzialmente compensata dall'incremento del contributo intercostale; nonché dal reclutamento dei muscoli addominali, che aumentano la frequenza respiratoria accorciando l'espirazione<sup>[68]</sup>. I due

meccanismi mantengono inalterato il volume minuto<sup>[70]</sup>; ma non risolvendo l'ipoventilazione alveolare, non eliminano il rischio di ipercapnia. In compenso l'ipossiemia è rara, perché alle dosi sedative il farmaco deprime moderatamente e fugacemente il drive ipercapnico, attenuando la pendenza della curva senza spostarla verso destra<sup>[71]</sup>. Insomma la sedazione con solo midazolam può comportare un modesto incremento di PaCO<sub>2</sub>, ma eventuali episodi di desaturazione compaiono solo in presenza di fattori aggiuntivi di rischio: uno dei quali è l'appartenenza alle fasce estreme di età. Invece quando il midazolam è associato al fentanyl, il 50% circa dei pazienti va incontro ad apnea, e il 90% presenta ipossiemia<sup>[71]</sup>. Infatti l'oppiaceo deprime marcatamente il drive ipercapnico, induce bradipnea e compromette in toto la meccanica respiratoria (ipertono dei muscoli intercostali e depressione del firing frenico)<sup>[67, 72]</sup>. Al contrario, l'associazione con meperidina non deprime il drive ipercapnico<sup>[73]</sup> e non modifica né il volume corrente né la frequenza respiratoria<sup>[74]</sup>. L'unico sinergismo depressivo è un prolungamento dell'espiazione, per ulteriore decremento del contributo diaframmatico alla genesi del volume corrente<sup>[74]</sup>. Quindi ai fini di una sedazione gestita dall'endoscopista, l'associazione midazolam-meperidina consente di ottenere risultati terapeutici soddisfacenti con minori rischi di depressione respiratoria rispetto all'abbinamento con fentanyl o altri congeneri di sintesi.

L'ostruzione delle vie aeree sovraglottiche è la sola causa dell'incremento di lavoro respiratorio riscontrato in corso di sedazione BDZ, considerato che questi farmaci non modificano né la compliance polmonare dinamica né la capacità funzionale residua<sup>[75]</sup>. Per questa ragione, e per quanto precedentemente esposto, in corso di sedazione con midazolam e meperidina è bene posizionare una cannula di Guedel, mantenere la postura del collo in modica estensione, sollevare la mandibola, e valutare l'opportunità di una ossigenoterapia nasale a pressione positiva continua. Tali precauzioni divengono obbligatorie quando il paziente presenta uno o più fattori aggiuntivi di rischio, ovvero fasce estreme di età, patologie infiammatorie acute delle vie aeree, apnea notturna ecc.

### 4.3 - EFFETTI CARDIOVASCOLARI

In vitro, ovvero in assenza di meccanismi riflessi compensatori, le BDZ deprimono la contrattilità miocardica con un meccanismo diretto di natura calcio-antagonista: ovvero un'inibizione di canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L che, attivati dall'onda di depolarizzazione, mediano l'ingresso quantale di  $Ca^{++}$  trigger per il release dello stesso ione dai depositi reticolo-sarcoplasmatici<sup>[76]</sup>.

Come l'effetto broncodilatatore, anche quello miocardio-depressivo risulta insensibile agli antagonisti BDZ centrali e periferici<sup>[77]</sup>. Dunque non intervengono recettori BDZ periferici, presenti nel miocardio di lavoro e funzionalmente abbinati a canali del calcio. Quei recettori sono invece responsabili dell'attività anti-aritmica, ovvero della capacità delle BDZ di attenuare l'automatismo ectopico ventricolare per rallentamento del plateau del potenziale d'azione<sup>[78]</sup>.

Le BDZ riducono la frequenza cardiaca con un meccanismo duplice: da un lato, l'inibizione non competitiva di canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L, presenti anche nel miocardio di conduzione<sup>[79]</sup>; dall'altro, l'attenuazione centrale, GABA-mediata, del tono simpatico efferente<sup>[80]</sup>. Il flumazenil ne antagonizza parzialmente l'effetto cronotropo negativo, abolendo la seconda componente<sup>[76]</sup>.

I farmaci in esame inducono vasodilatazione arteriosa periferica agendo direttamente sul muscolo liscio della parete vasale. Ancora una volta ne è responsabile un'inibizione non competitiva del flusso trans-sarcolemmatico di ioni calcio attraverso canali voltaggio-dipendenti di tipo L<sup>[81]</sup>. Infine le BDZ esercitano una spiccata attività venodilatatrice: per inibizione del release di noradrenalina dai terminali simpatici (azione calcio-antagonista presinaptica); e iporesponsività degli adrenocettori  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  post-giunzionali<sup>[82]</sup>.

Globalmente considerati, gli effetti cardiovascolari delle BDZ documentati in vitro appaiono grossolanamente destruenti; ma per fortuna in vivo non è così. Infatti dosi ipnotiche di midazolam riducono del 5-10% la pressione arteriosa sistolica e diastolica, e aumenta del 18% la frequenza cardiaca<sup>[83]</sup>; mentre il diazepam riduce del 18% la pressione arteriosa sistolica senza modificare la

frequenza cardiaca<sup>[84]</sup>. Evidentemente gli effetti diretti registrati in vitro innescano in vivo risposte riflesse di natura ortosimpatica. Un primo compenso alla riduzione di preload viene da una mobilitazione di massa volemica dal territorio splancnico, per attivazione della branca pressoria del baroriflesso<sup>[85]</sup>. Peraltro questa risposta è compromessa nel diabetico e nell'anziano; e se è già sfruttata dal farmaco, perde di efficacia in caso di ipovolemia da altre cause<sup>[86]</sup>, e viceversa<sup>[87]</sup>. Insomma gli effetti ipotensivi delle BDZ divengono clinicamente significativi se è compromesso il tono simpatico efferente. L'altra componente del baroriflesso, ovvero la branca cronotropa, viene depressa dalle BDZ in maniera flumazenil-sensibile<sup>[88]</sup>; ma nonostante ciò la frequenza cardiaca aumenta, in quanto questi farmaci contemporaneamente potenziano l'inibizione tonica GABA-mediata sui neuroni pre-gangliari parasimpatici cardiaci del tronco cerebrale<sup>[89]</sup>.

In conclusione, il compenso agli effetti depressivi diretti delle BDZ sull'apparato cardiovascolare risiede:

- ↗ nella preservazione della branca pressoria del baroriflesso;
- ↗ nell'aumento di frequenza cardiaca, per azione vagolitica centrale.

Ne deriva che l'associazione con un oppiaceo vagotonico può causare bradicardia e marcata ipotensione, per compromissione di entrambi i meccanismi compensatori da parte dell'oppiaceo: soprattutto quando la sua somministrazione segue quella BDZ<sup>[90]</sup>. Il rischio di destabilizzazione emodinamica non sussiste se la BDZ viene associata con meperidina, stante la peculiare attitudine vagolitica di questo oppiaceo.

### 4.4 - ALTRI EFFETTI

Le BDZ esercitano un'efficace azione anti-emetica<sup>[91]</sup>, da ricondurre verosimilmente alla riduzione dell'ansia e all'inibizione del release di dopamina nella chemoreceptor trigger zone. Inoltre non compromettono apprezzabilmente la termoregolazione<sup>[92]</sup>; e innalzano la soglia di tolleranza neuronale all'insulto ischemico<sup>[93]</sup>. Infine riducono in parallelo flusso ematico cerebrale e CMRO<sub>2</sub>, preservando il loro accoppiamento fisiologico<sup>[94]</sup> e la risposta vasomotoria distrettuale alla CO<sub>2</sub><sup>[95]</sup>. Dal

momento che la sedazione con meperidina e midazolam in respiro spontaneo tende a determinare ipercapnia, nei pazienti con lesioni espansive cerebrali è opportuno procedere a intubazione e monitoraggio capnometrico.

Le BDZ scatenano, nello 1.4% dei bambini sedati per endoscopie digestive, pianto inconsolabile, ostilità, aggressività, disorientamento, allucinazioni, disforia, agitazione e tachicardia<sup>[96]</sup>. A rischio di innesco di questa reazione disinibitoria paradossa sono gli appartenenti alle fasce estreme di età, in condizioni generali compromesse, con turbe latenti della personalità (impulsività, tendenze aggressive), cerebrolesi o fortemente ansiosi, sovrasedati con un derivato potente e a cinetiche rapide in circostanze ad alto indice di stress<sup>[97]</sup>. Se non trattata, la reazione può durare fino a 4 ore; per fortuna risponde a basse dosi di flumazenil (0.1-0.2 mg) entro 1-50 minuti, con una rapidità inversamente correlata alla dose di agonista<sup>[96, 98]</sup>.

## 5 - ALTRI SEDATIVI

Un farmaco molto popolare in pediatria per la sedazione di bambini al di sotto di 3 anni, ed erroneamente considerato maneggevole e sicuro, è l'idrato di cloralio. Questo metabolita del tricloroetilene trova ancora applicazione nella diagnostica per immagini, per ottenere immobilità e ovviare al disagio generato da claustrofobia, rumore e ostilità termica ambientale; ma non può soddisfare le esigenze endoscopiche, essendo sprovvisto di attitudini analgesiche. D'altro canto il picco plasmatico non viene raggiunto prima di 1 ora; e sia l'intensità che la durata degli effetti sedativi di una dose terapeutica (<100 mg/kg) risultano largamente imprevedibili, con un'incidenza di insuccessi del 13%<sup>[99]</sup>. Inoltre il sapore è sgradevole; e il metabolita attivo tricloroetanolo è epatotossico e con un t<sub>1/2β</sub> di 10 ore nel bambino e di 27 ore nel neonato<sup>[100]</sup>. Dunque un paziente pediatrico sedato con cloralio è esposto al rischio di risedazione, dopo un intervallo libero di apparente benessere, per presenza in circolo di quote residue di farmaco e del suo metabolita attivo. Infine il cloralio, sensibilizzando il miocardio alle catecolamine, accorciando il periodo refrattario e deprimendo la contrattilità miocardica, può innescare tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali, che al pari degli effetti depressivi respiratori e dell'ostruzione meccanica

delle vie aeree (per depressione selettiva dell'attività del muscolo genioglosso), non sono antagonizzabili farmacologicamente<sup>[101, 102]</sup>. Dunque non meraviglia che, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio aggiuntivi (cardiopatie congenite, ipertrofia adeno-tonsillare, sleep apnea, encefalopatia di Leigh ecc.), questo farmaco comporti un'incidenza di desaturazione del 5.4%<sup>[99]</sup>; e che sia implicato nel 17% degli incidenti da sedazione eseguita in ambito pediatrico da non-anestesiisti, con una mortalità del 65%<sup>[103]</sup>.

Un secondo ipnotico-sedativo è il propofol: confacente alle esigenze della sedazione pediatrica gestita dall'endoscopista per potenza e rapidità di risveglio, ma non per praticità e sicurezza d'uso. Infatti è somministrabile solo per via endovenosa, evoca dolore urente nel punto di inoculo, richiederebbe una infusione continua, e induce apnea, bradicardia e ipotensione in un'alta percentuale di casi.

## BIBLIOGRAFIA

1. GERECKE M., *Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines*. Br j clin pharmacol 1983; 16: 11s-6s.
2. WINSNES M., JEPPSON R., SJÖBERG B., *Diazepam adsorption to infusion sets and plastic syringes*. Acta anaesthesiol scand 1981; 25: 93-6.
3. MORRIS M.E., *Compatibility and stability of diazepam injection following dilution with intravenous fluids*. Am j hosp pharm 1978; 35: 669-72.
4. JUSKO W.J., GRETCH M., GASSETT R., *Precipitation of diazepam from intravenous preparations*. Jama 1973; 225: 176.
5. HAN W.W., YAKATAN G.J., MANESS D.D., *Kinetics and mechanisms of hydrolysis of 1,4-benzodiazepines. II: oxazepam and diazepam*. J pharm sci 1977; 66: 573-7.
6. GREENBLATT D.J., ARENDT R.M., ABERNETHY D.R., GILES H.G., SELLERS E.M., SHADER R.I., *In vitro quantitation of benzodiazepine lipophilicity: relation to in vivo distribution*. Br j anaesth 1983; 55: 985-9.
7. MOSCHITTO L.J., GREENBLATT D.J., *Concentration-independent plasma protein binding of benzodiazepines*. J pharm pharmacol 1983; 35: 179-80.
8. ALLONEN H., ZIEGLER G., KLOTZ U., *Midazolam kinetics*. Clin pharmacol ther 1981; 30: 653-61.
9. ZEZULA J., CORTÉS R., PROBST A., PALACIOS J.M., *Benzodiazepine receptor sites in the human brain: autoradiographic mapping*. Neuroscience 1988; 25: 771-95.

10. SIGEL E., BUHR A., *The benzodiazepine binding site of gaba receptors*. *Tips* 1997; 18:4 25-9.
11. COSTA E., GUIDOTTI A., TOFFANO G., *Molecular mechanisms mediating the action of benzodiazepines on gaba receptors*. *Br j psychiatry* 1978; 133: 239-48.
12. STUDY R.E., BARKER J.L., *Cellular mechanisms of benzodiazepine action*. *Jama* 1982; 247: 2147-51.
13. BIGGIO G., BRODIE B.B., COSTA E., GUIDOTTI A., *Mechanisms by which diazepam, muscimol and other drugs change the content of cgmp in cerebellar cortex*. *Proc natl acad sci usa* 1977; 74: 3592-6.
14. SANNA E., FOLLESA P., BIGGIO G., *I recettori dell'ansia e del sonno e il meccanismo d'azione delle benzodiazepine*. In: *le benzodiazepine: dalle molecole alla pratica clinica*. Ed. G. Biggio. Springer, Milano, 2000, pagg. 29-49.
15. GREENBLATT D.J., WOO E., ALLEN M.D., ORSULAK P.J., SHADER R.I., *Rapid recovery from massive diazepam overdose*. *Jama* 1978; 240: 1872-4.
16. TRAPANI G., *La chimica delle benzodiazepine: differenze strutturali*. In: *le benzodiazepine. Dalle molecole alla pratica clinica*. Ed. G. Biggio, Springer, Milano, 2000, pagg. 7-28.
17. AMREIN R., HETZEL W., *Pharmacology of domicum® (midazolam) and anexate® (flumazenil)*. *Acta anaesthesiol scand* 1990; 34/suppl 92: 6-15.
18. HEIZMANN P., ECKERT M., ZIEGLER W.H., *Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man*. *Br j clin pharmacol* 1983; 16: 43s-9s.
19. MANDELLI M., TOGNONI G., GARATTINI S., *Clinical pharmacokinetics of diazepam*. *Clin pharmacokinet* 1978; 3: 72-91.
20. O'BOYLE C.A., HARRIS D., BARRY H., McVREARY V., BEWLEY A., FOX E., *Comparison of midazolam by mouth and diazepam I.V. In outpatient oral surgery*. *Br j anaesth* 1987; 59: 746-54.
21. REVES J.G., FRAGEN R.J., VINIK R., GREENBLATT D.J., *Midazolam: pharmacology and uses*. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
22. McMILLAN C.O., SPAHR-SCHOPFER I.A., SIKICH N., HARTLEY E., LERMAN J., *Premedication of children with oral midazolam*. *Can j anaesth* 1992; 39: 545-50.
23. BORNEMANN L.D., MINUTI B.H., CREWS T., REES M.M.C., BLUMENTHAL H.P., COLBURN W.A., PATEL I.H., *Dose dependent pharmacokinetics of midazolam*. *Eur j clin pharmacol* 1985; 29: 91-5.
24. BORNEMANN L.D., CREWS T., CHEN S.S., TWARDAK S., PATEL I.H., *Influence of food on midazolam absorption*. *J clin pharmacol* 1986; 26: 55-9.
25. SAINT-MAURICE C., MEISTELMAN C., REY E., ESTEVE C., DE LAUTRE D., OLIVE G., *The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children*. *Anesthesiology* 1986; 65: 536-8.
26. CLAUSEN T.G., WOLFF J., HANSEN P.B., LARSEN F., RASMUSSEN S.N., DIXON J.S., CREVOISIER C., *Pharmacokinetics of midazolam and a-hydroxy-midazolam following rectal and intravenous administration*. *Br j clin pharmacol* 1987; 23:4 57-63.
27. JANTZEN J.P., TZANOVA I., WITTON P.K., KLEIN A.M., *Rectal pH in children*. *Can j anaesth* 1989; 36: 665-7.
28. DE JONG P.C., VERBURG M.P., *Comparison of rectal and intramuscular administration of midazolam and atropine for premedication of children*. *Acta anaesthesiol scand* 1988; 32: 485-9.
29. HANSEN H.C., HARBOE H., DRENCK N.E., *Local irritation after administration of diazepam in a rectal solution*. *Br j anaesth* 1989; 63: 287-9.
30. KARL H.W., ROSENBERGER J.L., LARACH M.G., RUFFLE J.M., *Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes*. *Anesthesiology* 1993; 78: 885-91.
31. LEJUS C., RENAUDIN M., TESTA S., MALINOVSKI J.M., VIGIER T., SOURON R., *Midazolam for premedication in children: nasal vs. Rectal administration*. *Eur j anaesthesiol* 1997; 14: 244-9.
32. WALBERGH E.J. WLLS R.J., ECKHERT J., *Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration*. *Anesthesiology* 1991; 74: 233-5.
33. CREVOISIER P., ECKERT M., HEIZMANN P., THURNEYSSEN D.J., ZIEGLER W.H., *Relation entre l'effet clinique et la pharmacocinétique du midazolam après administration I.M.* *Arzneim forsch/drug res* 1981; 31: 2211-5.
34. ECHEVERRI E.A., TROUTMAN K.C., GEORGE W., *Absorption and elimination of midazolam by submucosal and intramuscular routes*. *Anesth prog* 1990; 37: 277-81.
35. HUNG O.R., DYCK J.B., VARVEL J., SHAFER S.L., STANSKI D.R., *Comparative absorption kinetics of intramuscular midazolam and diazepam*. *Can j anaesth* 1996; 43: 450-5.
36. ASSAF R.A.E., DUNDEE J.W., GAMBLE J.A.S., *The influence of the route of administration on the clinical action of diazepam*. *Anaesthesia* 1975; 30: 152-8.
37. KORTILLA K., LINNOILA M., *Absorption and sedative effects of diazepam after oral administration and intramuscular administration into the vastus lateralis muscle and the deltoid muscle*. *Br j anaesth* 1975; 47: 457-63.
38. RITA L., SELENY F.L., MAZUREK A., RABINS S., *Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: a double-blind controlled study with morphine*. *Anesthesiology* 1985; 63: 528-31.

39. ARENDT R.M., GREENBLATT D.J., DE JONG R.H., BONIN J.D., ABERNETHY D.R., EHRENBURG B.L., GILES H.G., Sellers E.M., Shader R.I., *In vitro correlates of benzodiazepine cerebrospinal fluid uptake, pharmacodynamic action and peripheral distribution.* J pharmacol exp ther 1983; 227: 98-106.
40. ALEXANDER C.M., TELLER L.E., GROSS J.B., *Slow injection does not prevent midazolam-induced ventilatory depression.* Anesth analg 1992; 74: 260-4.
41. KIRVELÄ O., KATILA A., AANTAA R., KANTO J., HIMBERG J.J., *Metabolic and subjective responses to oral diazepam and midazolam.* Eur j anaesthesiol 1994; 11: 365-9.
42. CARROUGHER J.G., KADAKIA S., SHAFFER R.T., BARRILLEAUX C., *Venous complications of midazolam versus diazepam.* Gastrointest endosc 1993; 39: 396-9.
43. MORGAN M., TRASH W.J., BLANTON P.L., GLASER J.J., *Incidence and extent of venous sequelae with intravenous diazepam utilizing a standardized conscious sedation technique.* J periodontol 1983; 54: 680-4.
44. JENSEN S., HÜTTEL M.S., SCHOU OLSEN A., *Venous complications after I.V. Administration of diazelmus (diazepam) and dormicum (midazolam).* Br j anaesth 1981; 53: 1083-5.
45. FEE J.P.H., COLLIER P.S., DUNDEE J.W., *Bioavailability of three formulations of intravenous diazepam.* Acta anaesthesiol scand 1986; 30: 337-40.
46. HILLESTAD L., HANSEN T., MELSOM H., DRIVENES A., *Diazepam metabolism in normal man. I: serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration.* Clin pharmacol ther 1974; 16: 479-84.
47. ARENDT R.M., GREENBLATT D.J., GARLAND W.A., *Quantitation by gas chromatography of the 1- and 4-hydroxy metabolites of midazolam in human plasma.* Pharmacology 1984; 29: 158-64.
48. ZIEGLER W.H., SCHALCH E., LEISHMAN B., ECKERT M., *Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites.* Br j clin pharmacol 1983; 16: 63s-9s.
49. MANDEMA J.W., TUK B., VAN STEVENINCK A.L., BREIMER D.D., COHEN A.F., DANHOF M., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite a-hydroxymidazolam in healthy volunteers.* Clin pharmacol ther 1992; 51: 715-28.
50. BAIRD E.S., HAILEY D.M., *Delayed recovery from a sedative: correlation of the plasma levels of diazepam with clinical effects after oral and intravenous administration.* Br j anaesth 1972; 44: 803-8.
51. PAYNE K., MATTHEYSE F.J., LIEBENBERG D., DAWES T., *The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients.* Eur j clin pharmacol 1989; 37: 267-72.
52. BURTIN P., JACQZ-AIGRAIN E., GIRARD P., LENCLÉN R., MAGNY J.F., BETREMIEUX P., TEHIRY C., DESPLANQUES L., MUSSAT P., *Population pharmacokinetics of midazolam in neonates.* Clin pharmacol ther 1994; 56: 615-25.
53. HILLER A., OLKKOLA K.T., ISOHANNI P., SAARNIVAARA L., *Unconsciousness associated with midazolam and erythromycin.* Br j anaesth 1990; 65: 826-8.
54. MOULD D.R., DEFEO T.M., REELE S., MILLA G., LIMJUCO R., CREWS T., CHOMA N., PATEL I.H., *Simultaneous modeling of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and diazepam.* Clin pharmacol ther 1995; 58: 35-43.
55. BIGGIO G., CONCAS A., CORDA M.G., GIORGI O., SANNA E., SERRA M., *Gabaergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effect of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs.* Pharmacol ther 1990; 48: 121-42.
56. MONTI J.M., DEBELLIS J., GRATADOUX E., ALTERWAIN P., ALTIER H., D'ANGELO L., *Sleep laboratory study of the effects of midazolam in insomniac patients.* Eur j clin pharmacol 1982; 21: 479-84.
57. GHONEIM M.M., MEWALDT S.P., *Benzodiazepines and human memory: a review.* Anesthesiology 1990; 72: 926-38.
58. O'BOYLE C.A., *Benzodiazepine-induced amnesia and anaesthetic practice: a review.* Psychopharmacol ser 1988; 6: 146-65.
59. HINRICHS J.V., GHONEIM M.M., MEWALDT S.P., *Diazepam and memory: retrograde facilitation produced by interference reduction.* Psychopharmacology 1984; 84: 158-62.
60. O'BOYLE C.A., BARRY H., FOX E., HARRIS D., MCCREARY C., *Benzodiazepine-induced event amnesia following a stressful surgical procedure.* Psychopharmacology 1987; 91: 244-7.
61. MURPHY P.J., LANGTON J.A., BARKER P., SMITH G., *Effect of oral diazepam on the sensitivity of upper airway reflexes.* Br j anaesth 1993; 70: 131-4.
62. HAXHIU M.A., VAN LUNTEREN E., CHERNIACK N.S., DEAL E.C., *Benzodiazepines acting on ventral surface of medulla cause airway dilation.* Am j physiol 1989; 257: r810-5.
63. YAMAKAGE M., MATSUZAKI T., TSUJIGUCHI N., HONMA Y., NAMIKI A., *Inhibitory effects of diazepam and midazolam on  $Ca^{2+}$  and  $K^{+}$  channels in canine tracheal smooth muscle cells.* Anesthesiology 1999; 90: 197-207.
64. TAVEIRA DA SILVA A.M., PINEO S., GILLIS R.A., *Gamma-aminobutyric acid type a recep-*

- tor blockade at the intermediate area of the ventral surface of the medulla counteracts the cardiorespiratory depression produced by intravenous midazolam. *Pharmacology* 1992; 45: 154-61.
65. MONTRAVERS P., DUREUIL B., DESMONTS J.M., *Effects of i.V. Midazolam on upper airway resistance.* *Br j anaesth* 1992; 68: 27-31.
  66. LEITER J.C., KNUTH S.L., KROL R.C., BARTLETT D., *The effect of diazepam on genioglossal muscle activity in normal human subjects.* *Am rev respir dis* 1985; 132: 216-9.
  67. MA D., SAPSED-SYRNE S.M., CHAKRABARTI M.K., WHITWAM J.G., *Synergistic interaction between the effects of propofol and midazolam with fentanyl on phrenic nerve activity in rabbits.* *Acta anaesthesiol scand* 1998; 42: 670-7.
  68. MOREL D.R., FORSTER A., BACHMANN M., SUTER P.M., *Effect of intravenous midazolam on breathing pattern and chest wall mechanics in humans.* *J appl physiol* 1984; 57: 1104-10.
  69. DHONNEUR G., COMBES X., LEROUX B., DUVALDESTIN P., *Postoperative obstructive apnea.* *Anesth analg* 1999; 89: 762-7.
  70. POWER S.J., MORGAN M., CHAKRABARTI M.K., *Carbon dioxide response curves following midazolam and diazepam.* *Br j anaesth* 1983; 55: 837-41.
  71. BAILEY P.L., PACE N.L., ASHBURN M.A., MOLL J.W.B., EAST K.A., STANLEY T.H., *Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl.* *Anesthesiology* 1990; 73: 826-30.
  72. NEIDHART P., BURGNER M.C., SCHWIEGER I., SUTER P.M., *Chest wall rigidity during fentanyl- and midazolam-fentanyl induction: ventilatory and haemodynamic effects.* *Acta anaesthesiol scand* 1989; 33: 1-5.
  73. PAULSON B.A., BECKER L.D., WAY W.L., *The effects of intravenous lorazepam alone and with meperidine on ventilation in man.* *Acta anaesthesiol scand* 1983; 27: 400-2.
  74. BERGGREN L., ERIKSSON I., MOLLENHOLT P., *Changes in breathing pattern and chest wall mechanics after benzodiazepines in combination with meperidine.* *Acta anaesthesiol scand* 1987; 31: 381-6.
  75. MONTRAVERS P., DUREUIL B., MOLLIEUX S., DESMONTS J.M., *Effects of intravenous midazolam on the work of breathing.* *Anesth analg* 1994; 79: 558-62.
  76. NAKAE Y., KANAYA B., NAMIKI A., *The direct effects of diazepam and midazolam on myocardial depression in cultured rat ventricular myocytes.* *Anesth analg* 1997; 85: 729-33.
  77. SAEGUSA K., FURUKAWA Y., OGIWARA Y., TAKEDA M., CHIBA S., *Pharmacologic basis of responses to midazolam in the isolated, cross-perfused, canine right atrium.* *Anesth analg* 1987; 66: 711-8.
  78. RUIZ F., HERNÁNDEZ J., PÉREZ D., *The effect of diazepam on ventricular automaticity induced by a local injury. Evidence of involvement of "peripheral type" benzodiazepine receptors.* *J pharm pharmacol* 1989; 41: 306-10.
  79. NONAKA A., KASHIMOTO S., IMAMURA M., FURUYA A., KUMAZAWA T., *Mechanism of the negative inotropic effect of midazolam and diazepam in cultured foetal mouse cardiac myocytes.* *Eur j anaesthesiol* 1997; 14:4 81-7.
  80. FLACKE J.W., DAVIS L.J., FLACKE W.E., BLOOR B.C., VAN ETEN A.P., (1985) *effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone.* *Anesth analg* 64: 1053-1059
  81. FRENCH J.F., *Rapoport rm, matlib ma. Possible mechanism of benzodiazepine-induced relaxation of vascular smooth muscle.* *J cardiovasc pharmacol* 1989; 14: 405-11.
  82. KOBAYASHI Y., MULDOON S.M., KIYOSE M., HAGIWARA T., KUMASAKA S., OKABE E., *Inhibition by midazolam of the adrenergic function in the isolated canine mesenteric vein.* *Acta anaesthesiol scand* 1998; 42: 1157-63.
  83. FORSTER A., GARDAZ J.P., SUTER P.M., GEMPERLE M., *I.V. Midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers.* *Br j anaesth* 1980; 52: 907-11.
  84. SAMUELSON P.N., REVES J.G., KOUCHOUKOS N.T., SMITH L.R., *Dole km hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease.* *Anesth analg* 1981; 60: 802-9.
  85. GELMAN S., REVES J.G., HARRIS D., *Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation.* *Anesth analg* 1983; 62: 135-9.
  86. GLISSON S.N., *Investigation of midazolam's influence on physiological and hormonal responses to hypotension.* *J cardiovasc pharmacol* 1987; 9:4 5-50
  87. ADAMS P., GELMAN S., REVES J.G., GREENBLATT D.J., ALVIS M., BRADLEY E., *Midazolam pharmacodynamics and pharmacokinetics during acute hypovolemia.* *Anesthesiology* 1985; 63: 140-6.
  88. SAKAMOTO M., YASUMOTO M., OHSUMI H., CHOI H., SHIBATA Y., KANO T., *Effects of midazolam and flumazenil on carotid sinus baroreflex control of circulation in rabbits.* *Br j anaesth* 1994; 73: 384-7.
  89. DIMICCO J.A., *Evidence for control of cardiac vagal tone by benzodiazepine receptors.* *Neuropharmacology* 1987; 26: 553-9.
  90. BURTIN P., DAOUD P., JACQZ-AIGRAIN E., MUSSAT P., MORIETTE G., *Hypotension with midazolam and fentanyl in the newborn.* *Lancet* 1991; 337: 1545-6.
  91. KHALIL S.N., BERRY J.M., HOWARD G., LAWSON K., HANIS C., MAZOW M.L., STANLEY T.H., *The antiemetic effect of lorazepam after outpatient strabismus surgery in children.* *Anesthesiology* 1992; 77: 915-9.

92. KURZ A., SESSLER D.I., ANNADATA R., DECHERT M., CHRISTENSEN R., BJORKSTEN A.R., Midazolam minutimally impairs thermoregulatory control. *Anesth analg* 1995; 81: 393-8.
93. ITO H., WATANABE Y., ISSHIKI I., UCHINO H., *Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the gabaa receptors.* *Acta anaesthesiol scand* 1999; 43: 153-62.
94. FLEISHER J.E., MILDE J.H., MOYER T.P., MICHENFELDER J.D., *Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with ro 15-1788.* *Anesthesiology* 1988; 68: 234-42.
95. STREBEL S., KAUFMANN M., GUARDIOLA M.P., SCHAEFER H.G., *Cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide is preserved during propofol and midazolam anesthesia in humans.* *Anesth analg* 1994; 78: 884-8.
96. MASSANARI M., NOVITSKY J., REINSTEIN L.J., *Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy.* *Clin pediatr* 1997; 36: 681-4.
97. VAN DER BIJL P., POELOFSE J.A., *Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review.* *J oral maxillofac surg* 1991; 49: 519-23.
98. HONAN V.J., *Paradoxical reaction to midazolam and control with flumazenil.* *Gastrointest endosc* 1994; 40: 86-8.
99. MALVIYA S., VOEPEL-LEWIS T., TAIT A.R., *Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists.* *Anesth analg* 1997; 85: 1207-13.
100. MAYERS D.J., BINDMARSH K.W., SANKARAN K., GORECKI D.K., KASIAN G.F., *Chloral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonates and children.* *Dev pharmacol ther* 1991; 16: 71-7.
101. SING K., ERICKSON T., AMITAI Y., OREYHORCZUK D., *Chloral hydrate toxicity from oral and intravenous administration.* *Clin toxicol* 1996; 34: 101-6.
102. PERSHAD I., PALMISANO P., NICHOLS M., *Chloral hydrate: the good and the bad.* *Pediatr emerg care* 1999; 15: 432-5.
103. COTÉ C.I., KARL H.W., NOTTERMAN D.A., XEINBERG J.A., MCCLOSKEY C., *Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation.* *Pediatrics* 2000; 106: 633-44.

## FARMACOLOGIA CLINICA DEL FLUMAZENIL

Il flumazenil (Anexate<sup>R</sup>) è una imidazo-benzodiazepina strutturalmente assimilabile al midazolam, dal quale si differenzia per una basicità meno marcata ma comunque sufficiente per prepararlo in soluzione acquosa iniettabile (0.1 mg/ml) a pH 4.0. Inoltre, pur essendo meno li-

profico, ha un volume di distribuzione sovrapponibile (1 vs 1.3 l/kg), in virtù di una quota di binding proteico più bassa (31% vs 98%)<sup>[1]</sup>. La distribuzione è rapida, con una costante di tempo in biofase di circa 5 minuti; e altrettanto lo è il declino ridistributivo<sup>[2]</sup>. La clearance è più celere di quella del midazolam (15 vs 10 ml/kg/min), e l'emivita di eliminazione più breve (100 vs 130 minuti)<sup>[1]</sup>. Infine il fegato ne dissativa il 99.8% (per idrolisi esterica e demetilazione), trasformandolo nel corrispondente acido carbossilico, che il rene elimina sotto forma di glucurono-coniugato. Il farmaco ha un coefficiente di estrazione di 0.6: in caso di compromissione metabolica o perfusionale del fegato, il rallentamento dell'eliminazione potrebbe risultare clinicamente vantaggioso se la patologia d'organo avesse rallentato anche le cinetiche della BDZ da antagonizzare. Infine l'emivita di assorbimento per os è di circa 20 minuti, ma la biodisponibilità (16%) è drasticamente ridotta da un'alta estrazione pre-sistemica.

Dal momento che il flumazenil viene eliminato più celermente di qualsiasi agonista di uso corrente, è concreto il rischio di risedazione dopo un intervallo libero di circa 1 ora: soprattutto in caso di overdose di BDZ a lunga durata d'azione; e se la modalità di somministrazione o le condizioni del paziente ne hanno favorito l'accumulo<sup>[3, 4]</sup>. In tali circostanze è dunque opportuno estendere il periodo di osservazione, e al bisogno ripristinare l'antagonismo con boli supplementari o una infusione continua (0.1-0.5 mg/ora).

Dosi massive di flumazenil non influenzano la funzione respiratoria ma sono in grado di prevenire gli effetti depressivi centrali delle BDZ<sup>[5]</sup>. Invece una dose terapeutica normalizza la ventilazione alveolare compromessa dall'agonista, ripristina il range fisiologico del drive chimico<sup>[6]</sup>, e antagonizza incremento di resistenze polmonari e ipotonia diaframmatica<sup>[7]</sup>. Il farmaco può essere utilizzato con tranquillità negli asmatici sedati con BDZ, perché non ne antagonizza la broncodilatazione. Rispetto alla compromissione respiratoria e della vigilanza, però, la sua efficacia ha una durata diversa (rispettivamente 30 e 60 minuti), e dosi superiori a 1 mg prolungano solo l'antagonismo della sedazione<sup>[6]</sup>. Dunque un bambino che abbia richiesto il flumazenil deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 2 ore. Ovviamente in caso

di depressione respiratoria mista da BDZ e oppiaceo risponde al flumazenil solo la componente BDZ-mediata. Dunque non è detto che la saturazione arteriosa migliori; addirittura può peggiorare se l'antagonista ha rimosso la protezione esercitata dalla BDZ sulla rigidità muscolare indotta dall'oppiaceo.

Il flumazenil è privo di attività intrinseca ma abolisce gli effetti clinici delle BDZ: in ordine inverso rispetto alla loro comparsa; in rapporto reciproco con la dose; e a prescindere dalla sequenza di somministrazione. Per esempio un bolo di 1 mg somministrato 5 minuti dopo una dose ipnotica di midazolam ripristina rapidamente il riflesso palpebrale, la ventilazione spontanea e la vigilanza; 2.5 mg risolvono la compromissione psicomotoria indotta da un'infusione continua; e 5 mg rendono inefficace anche un bolo successivo di agonista. Inoltre l'ansiolisi insorge con basse dosi di midazolam e regredisce con alte dosi di flumazenil, mentre per l'ipnosi avviene il contrario. Infine il flumazenil antagonizza l'amnesia BDZ in senso anterogrado ma non retrogrado<sup>[8]</sup>. In conclusione, col flumazenil è possibile modulare una sedazione BDZ, interromperla in qualsiasi momento o ripristinare un sensorio compromesso da un sovradosaggio accidentale. Ancora una volta il farmaco smaschera solo la componente BDZ: l'eventuale persistenza di uno stato confusionale deve orientare la diagnosi verso altre cause, farmacologiche e non.

Nelle intossicazioni miste da BDZ e farmaci simpato-attivanti o epilettogeni (antidepressivi triciclici, cocaina, litio, metilxantine ecc.) il flumazenil può scatenare crisi comiziali e aritmie ventricolari, per rimozione della neuromodulazione inibitoria BDZ sul firing neuronale e l'outflow simpatico. Insomma è controindicato in soggetti comatosi che presentino al contempo mioclonie, ipertensione, tachicardia e/o reperti ECG di allungamento del QT<sup>[9]</sup>. In analogia, può scatenare convulsioni o attacchi di panico in soggetti epilettici o psicolabili in trattamento cronico con BDZ.

A differenza del naloxone, il flumazenil non stimola l'asse ipofisi-surrene, l'outflow simpatico e l'apparato cardiovascolare<sup>[10]</sup>. Inoltre nei cardiopatici sedati con BDZ ripristina la vigilanza e riporta ai valori basali l'emodinamica sistemica e coronarica<sup>[11]</sup>; ma dal momento che gli agonisti riducono il preload, è opportuno

utilizzarlo con cautela se le pressioni telediastiche ventricolari sono già alte. Infine il suo utilizzo, alla fine di una procedura invasiva che abbia comportato l'impiego di una BDZ, non influenza la percezione nocicettiva ma aumenta l'incidenza di nausea e vomito.

## BIBLIOGRAFIA

1. SHORT T.G., YOUNG K.K., TAN P., TAM Y.H., GIN T., OH T.E., *Midazolam and flumazenil pharmacokinetics and pharmacodynamics following simultaneous administration to human volunteers*. Acta anaesthesiol scand 1994; 38: 350-6.
2. FISET P., LEMMENS H.L.M., EGAN T.E., SHAFER S.L., STANSKI D.R., *Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effect of flumazenil in healthy volunteers sedated with midazolam*. Clin pharmacol ther 1995; 58: 567-82.
3. GHOURI A.F., RAMIREZ RUIZ M.A., WHITE P.F., *Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation*. Anesthesiology 1994; 81: 333-9.
4. BREHENY F., *Reversal of midazolam sedation with flumazenil*. Crit care med 1992; 20: 736-9.
5. FORSTER A., CRETENAND G., KLOPFENSTEIN C.E., MOREL D.E., *Absence of agonist effects of high-dose flumazenil on ventilation and psychometric performance in human volunteers*. Anesth analg 1993; 77: 980-4.
6. FLÖGEL C.M., WARD D.S., WADA D.R., RITTER J., *The effects of large-dose flumazenil on midazolam-induced ventilatory depression*. Anesth analg 1993; 77: 1207-14.
7. MURPHY P.J., ERSKINE R., LANGTON J.A., *The effect of intravenously administered diazepam, midazolam and flumazenil on the sensitivity of upper airway reflexes*. Anaesthesia 1994; 49: 105-10.
8. GHONEIM M.M., BLOCK R.I., SUM PING S.T., EL-ZAHABY H.M., HINRICH S.J.V., *The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition*. Anesthesiology 1993; 79: 1183-92.
9. HOJER J., BAEHRENDTZ S., MATELL G., GUSTAFSSON L.L., *Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled trial*. Bmj 1990; 301: 1308-11.
10. WHITE P.F., SHAFER A., BOYLE III W.A., DOZE V.A., DUNCAN S., *Benzodiazepine antagonism does not provoke a stress response*. Anesthesiology 1989; 70: 636-9.
11. GELLER E., HALPERN P., CHERNILAS J., NIV D., MILLER H.B., *Cardiorespiratory effects of antagonism of diazepam sedation with flumazenil in patients with cardiac disease*. Anesth analg 1991; 72: 207-11.



## Ausilio per la valutazione anamnestica dei pazienti da sottoporre a sedazione

### ELEMENTI ANAMNESTICI DA RACCOLGERE CON DOMANDE IN GRADO DI FAR COMPRENDERE SE ESISTE UNA PATOLOGIA SPECIFICA D'ORGANO ASSOCIATA

#### SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- ↗ Ha sofferto durante la nascita? È stato ricoverato presso un reparto di neonatologia?
- ↗ Soffre di epilessia?
- ↗ Assume farmaci psicoattivi?

#### APPARATO RESPIRATORIO

- ↗ Soffre di bronchiti ricorrenti?
- ↗ Soffre di asma?
- ↗ Russa durante il riposo notturno?

#### APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

- ↗ Soffre di malattie cardiache?

#### ALLERGIE

- ↗ Soffre di allergie? (eventuali indicazioni su intolleranze o risposte avverse a farmaci usati in sedazione)
- ↗ È allergico a sostanze farmacologiche e/o chimiche?
- ↗ È stato mai sottoposto ad anestesia locale o generale?
- ↗ Ha avuto mai problemi con l'anestesia?

*È inoltre opportuno raccogliere ulteriori elementi semeiotico-clinici utili per l'inquadramento del rischio. A completamento di questa fase pre-procedura è compito esclusivo dell'endoscopista spiegare al paziente e al genitore/tutore che si chiede il suo consenso alla sedazione, spiegandone con termini semplici e comprensibili gli scopi, l'utilità, i vantaggi per il paziente e per il buon svolgimento dell'indagine, senza tralasciare l'accenno alle complicanze realisticamente più probabili e la comunicazione che in caso di problemi di qualsiasi natura esiste la possibilità di interventi risolutivi.*

**N.B.:** È buona norma assicurarsi che il paziente sia accompagnato dal genitore/tutore durante il ritorno al domicilio, e che all'accompagnatore – mediante un foglio informativo scritto – vengano fornite tutte le indicazioni utili a gestire ogni eventuale problema che si dovesse presentare.

## APPENDICE N° 4

### Esempio di scheda infermieristica

Data ..... ora .....

Nome ..... Cognome ..... Data nascita .....

Nomi tutori.....

#### ANAMNESI

Peso: kg.....

Superficie corporea: .....

Allergie:.....

Patologie associate:.....

Malattie broncopulmonari  Problemi emocoagulativi

Malattie epatiche  Epilessia

Obesità  Diabete

Trattamenti farmacologici in corso:.....

Precedenti interventi: .....

Ha mai avuto problemi con sedativi o anestetici?  Sì  No

#### VALUTAZIONE PRE-ENDOSCOPICA

Dentizione: .....

Procedura prevista  Gastrosopia  Colonscopia  ERCP  Operativa

Consenso informato  Sì  No

Stato di ansia del paziente:  elevato  ben compensato  apparentemente assente

Stato di ansia dei genitori: presenza  Sì  No

Digiuno  Sì  No

Preparazione intestinale  Sì  No

**MONITORAGGIO DEL PAZIENTE**Sedazione  Sì  NoSpecificare farmaci e dose:.....  
.....

Agitazione psicomotoria

Presente  Sì  NoNecessità di contenimento fisico  Sì  No**PARAMETRI DA RILEVARE DURANTE LA PROCEDURA**

Saturazione: inizio ..... durante ..... fine.....

Fc inizio ..... durante ..... fine.....

O<sub>2</sub> - erogato SÌ: l/min. ....**RISVEGLIO E DIMISSIONE**

Durata della procedura:

.....  
(dal momento di inizio della sedazione)

Livello di coscienza .....

Tempo di "osservazione" .....

(dalla fine della procedura alla dimissione)

**COMMENTI DEGLI OPERATORI**.....  
.....

Firma .....



## Preparazione all'esame endoscopico

È importante preparare tutti i bambini che devono effettuare un esame endoscopico anche se in sedazione. L'importanza dell'informazione per contenere l'ansia rispetto alle nuove esperienze è ormai accertata in ambito psicologico e aiuta i genitori a esplicitare e a gestire le fantasie sull'intrusività della procedura endoscopica.

## RACCOMANDAZIONI

- ↪ Richiedere se possibile la presenza di entrambi i genitori;
- ↪ rivolgere la spiegazione dell'esame prima al bambino e poi ai genitori;
- ↪ utilizzare un linguaggio adeguato allo sviluppo del bambino e al livello socio-culturale della famiglia;
- ↪ per i bambini più piccoli (fino a 8 anni) utilizzare strumenti di gioco per riprodurre la situazione d'esame (v. bambola, endoscopio giocattolo ecc.);
- ↪ spiegare dettagliatamente tutte le fasi dell'esame, dalla posizione sul lettino alla successiva merenda, soffermandosi sulle azioni del medico e dell'infermiera;
- ↪ dire al bambino che potrà avere dei conati di vomito e insegnargli a respirare in modo da poterli controllare il più possibile, insistendo sull'immobilità della lingua e sulla deglutizione;
- ↪ se si decide di non praticare la sedazione ma di somministrare solo l'anestesia topica del faringe spiegare l'effetto della caramella anestetico (da somministrare ai bambini sopra ai 3 anni);
- ↪ dare dei tempi di durata con parametri adeguati all'età dell'esame endoscopico;
- ↪ rassicurare il bambino che un genitore starà sempre con lui anche se non potrà vederlo;
- ↪ al termine del colloquio lasciare spazio prima a eventuali domande del bambino e poi a quelle dei genitori;
- ↪ indagare sempre sulla possibilità che un genitore abbia già eseguito un esame endoscopico e avvisarlo di evitare di trasferire al figlio l'eventuale esperienza negativa;
- ↪ se il bambino è al secondo esame endoscopico, facilitare il racconto della prima esperienza e soffermarsi sulle eventuali difficoltà incontrate;
- ↪ nel corso dell'esame aiutare il bambino a respirare come gli è stato spiegato, toccandogli anche il naso per facilitare la respirazione nasale.

## APPENDICE N° 6

### Valutazione dello stato di coscienza e dell'efficacia della sedazione

Per valutare e controllare il livello di sedazione/analgesia raggiunti, può essere utile identificare, eventualmente con valori numerici, alcuni indicatori del grado di coscienza.

Solitamente lo stato di sedazione si basa sull'osservazione di quattro elementi:

1. La risposta del paziente a stimoli verbali e tattili di crescente entità;
2. il tipo di eloquio spontaneo del paziente;
3. l'espressione del volto del paziente;
4. gli occhi e/o lo sguardo del paziente.

Tuttavia nel bambino alcuni di questi parametri possono perdere di significato e risulta pertanto difficile adottare le scale di valutazione obiettive per la valutazione dello stato di sedazione proposte per l'adulto. Pertanto si propone di utilizzare una scala di valutazione dell'adeguatezza della sedazione (RAS) proposta nel 1995 da Squires. La procedura endoscopica è possibile solo con un punteggio <6.

#### RELATIVE ADEQUACY SCALE (RAS)

per la valutazione dell'efficacia del trattamento sedativo

#### DESCRIZIONE

LIVELLO DI SEDAZIONE	DESCRIZIONE
1	Paziente addormentato durante la procedura
2	Paziente facilmente risvegliabile, ma collaborante
3	Paziente sveglio che può essere riaddormentato mediante somministrazione di un addizionale bolo sedativo.
4	Paziente sveglio, non riaddormentabile mediante somministrazione di un addizionale bolo sedativo, ma collaborante.
5	Paziente sveglio, agitato, non risponde a un addizionale bolo sedativo e necessita di assistenza per poter portare a termine la procedura.
6	Paziente incapace di portare a termine la procedura nonostante l'addizionale bolo sedativo e l'assistenza di un'infermiera.

SQUIRES R.H., MORRISS F., SCHLUTERMAN S., DREWS B., GALYEN L., BROWN K.O., *Efficacy, safety, and cost of intravenous sedation versus general anesthesia in children undergoing endoscopic procedures.* Gastrointest endosc, 1995, 41: 99.

**Monitoraggio postsedazione e dimissibilità  
dei pazienti sottoposti a sedazione/analgesia**

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ Tutti i bambini sottoposti a sedazione/analgesia devono essere controllati fino al momento in cui siano soddisfatti completamente i criteri di dimissibilità che si vorranno utilizzare;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ un infermiere/a deve vigilare sulle fasi del risveglio e sul raggiungimento dei criteri di dimissibilità;</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ la durata del periodo di osservazione dipenderà dal tipo di sedazione, dalle condizioni generali del paziente e dalla natura dell'indagine effettuata;</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ deve essere disponibile, su chiamata, un esperto in manovre rianimatorie;</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ la zona di risveglio deve essere attrezzata con apparecchiature per monitoraggio e rianimazione;</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ il livello di coscienza e i parametri vitali, in assenza di stimolazioni, devono essere rilevati a intervalli regolari. Il medico responsabile deve essere avvertito di ogni modifica dei parametri.</li> </ul> |

**DISMISSIONE**

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ Il paziente deve essere sveglio e orientato; bambini con stato mentale primitivamente alterato devono ritornare allo stato mentale precedente l'indagine;</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ i pazienti devono essere dimessi affidandoli a un adulto responsabile, in grado di accompagnarli a domicilio e riferire ogni complicanza postprocedura;</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ i parametri vitali devono essere stabili e in limiti accettabili;</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ agli accompagnatori i devono essere consegnate istruzioni scritte riguardanti l'assunzione di alimenti, farmaci e attività consentite dopo la procedura; inoltre devono avere un numero telefonico da chiamare in caso di emergenza.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>↪ deve passare un lasso di tempo sufficiente (almeno 1 ora), dall'ultima somministrazione di agenti antagonisti, per avere certezza che il paziente non sia nuovamente sotto sedazione/analgesia alla fine dell'effetto dell'antagonista;</li> </ul> |  |

- American Society of Anesthesiologists. *Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists*. *Anesthesiology* 1996; 84: 459-71.
- American Academy of Pediatrics, *Comité on Drugs: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures*. *Pediatrics* 1992; 90: 1110-1115
- SIED - SOCIETÀ ITALIANA DI ENDOSCOPIA DIGESTIVA, *Linee guida sulla sedazione in Endoscopia*. Suppl. 1 Giornale Italiano di Endoscopia Digestiva, Masson aprile 2000.
- SAGES, AGA, ASGE, ACG. *Sedation and monitoring of patients undergoing gastrointestinal Endoscopic procedures (Guideline)*. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 626-9.
- ASGE. *Guidelines for training in patient monitoring and sedation and analgesia*. ASGE Publication n° 1031: 5/98.
- BSG. *Guidelines: gastrointestinal endoscopy in general practice*. In "BSG Clinical Guidelines", 1995, www.bsg.org.uk.
- American College of Emergency Physicians. *Use of pediatric sedation and analgesia*. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 834-835
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Comprehensive accreditation manual for hospitals*. Oakbrook (IL) 2000.
- Consensus conference: *L'anesthésie en dehors du bloc opératoire*. Paris, 14 Novembre 1992.
- BSG. *The nurse endoscopist*. In: BSG Clinical Guidelines. 1995, www.bsg.org.uk
- \* \* \* \* \*
- AMENT M.E., BRILL J.E., *Pediatric endoscopy, deep sedation, conscious sedation, and general anesthesia - what is best?* *Gastrointest Endosc*. 1995; 41 (2): 173 -175.
- ANDRUS C.G., DEAN P.A., PONSKY J.L., *Evaluation of safe, effective intravenous sedation for utilization in endoscopic procedures*. *Surgical Endoscopy* 1990; 4: 179-83.
- ARROWSMITH J.B., GERSTMAN B.B., FLEISCHER D.E. ET AL., *Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/US. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy*. *Gastrointest Endosc* 1991, 4: 421-7.
- BAHAL-O'MARA N., NAHATA M.C., MURRAY R.D., ET AL., *Efficacy of diazepam and meperidine in ambulatory pediatric patients undergoing endoscopy: a randomized, double-blind trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 16 (4): 387-392.
- BAHAL-O'MARA N., NAHATA M.C., MURRAY R.D., LINSCHIED T.R., FISHBEIN M., HEITLINGER, LI B.U.K., MCCLUNG H.J., POTTER C., LININGER B., *Sedation with meperidine and midazolam in pediatric patients undergoing endoscopy*. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994; 47 (4): 319-323.
- BALSELLS F., WYLLIE R., KAY M., STEFFEN R., *Use of conscious sedation for lower and upper gastrointestinal endoscopic examinations in children, adolescents, and young adults: a twelve-year review*. *Gastrointest Endosc*. 1997; 45 (5): 375-80.
- BARAWI M., GRESS F., *Conscious sedation: is there a need for improvement?* *Gastrointest Endosc*. 2000; 51 (3): 365-368.
- BARNES S.D., *Sedation for pediatric patients outside the operating room*. *Progress in Anesthesiology* 1996; 10 (11) 195-208
- BAUMAN L.A., KISH I., BAUMANN R.C., POLITIS G.D., *Pediatric sedation with analgesia*. *Am J Emerg Med*. 1999; 17 (1): 1-3.
- BEHRENS R., SEILER A., RUPPRECHT T., LANG T., *Sedation versus general anesthesia in pediatric endoscopy*. *Klinische Pädiatrie*, 1993. 205 (3): 158-61.
- BELL G.D., *Premedication, preparation, and surveillance*. *Endoscopy*. 2000 Feb; 32 (2): 92-100.
- BELL G.D., CHARLTON J.E., *Colonoscopy - Is sedation necessary and is there any role for intravenous propofol?* *Endoscopy*. 2000; 32 (3): 264-267.
- COTÉ C.J., NOTTERMAN D.A., ET AL., *Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors*. *Pediatrics*, 2000. 105 (41): 805-814
- COTÉ C.J., KAEHL H.W., NOTTERMAN D.A., ET AL., *Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation*. *Pediatrics* 2000; 106: 633-644
- CAMPO R., BRULLET E., MONTSERRAT A., CALVET X., MOIX J., RUE M., ROQUE M., DONOSO BORDAS J.M., *Identification of factors that influence tolerance of upper gastrointestinal endoscopy*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Feb; 11 (2): 201-204.
- CHUANG E., WENNER W.J. JR, PICCOLI D.A., ALTSCHULER S.M., *Liacouras C.A., Intravenous sedation in pediatric upper gastrointestinal endoscopy*. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42 (2): 156-160.
- CLARK B.A., *A new approach to assessment and documentation of conscious sedation during endoscopic examinations*. *Gastroent Nurs*, 1998. 21 (2): 59-63.
- DILLON M., BROWN S., CASEY W., WALSH D., DURNIN M., ABUBAKER K., DRUMM B., *Colonoscopy under general anesthesia in children*. *Pediatrics*. 1998 Aug; 102 (2 Pt 1): 381-383.
- ELLETT M.L., *General anesthesia: an alternative to*

- sedation for pediatric endoscopic procedures. *Gastroent Nurs*, 1991. 13 (3): 166-168.
- FISHBEIN M., LUGO R.A., WOODLAND J., LININGER B., LINSCHIED T., *Evaluation of intranasal midazolam in children undergoing esophagogastroduodenoscopy*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25 (3): 261-266.
- FORBES G.M., COLLINS B.J., *Nitrous oxide for colonoscopy: a randomized controlled study*. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51 (3): 271-277
- GERSHMAN G., AMENT M.E., *Pediatric upper gastrointestinal endoscopy: state of the art*. *Acta Paediatr Taiwan*, 1999. 40 (6): 369-392.
- GILGER M.A., *Anesthesia for pediatric endoscopy*. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42 (6): 596.
- GILGER M.A., JEIVEN S.D., BARRISH J.O., MCCARROL L.R., *Oxygen desaturation and cardiac arrhythmias in children during esophagogastroduodenoscopy using conscious sedation*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1993. 39 (3): 392-395.
- HASSEL E., *Should pediatric gastroenterologists be iv drug users?* *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993. 16: 370-372.
- HOFLEY M.A., HOFLEY P.M., KEON T.P., GALLAGHER P.R., POON C., LIACOURAS C.A., *A placebo-controlled trial using intravenous atropine as an adjunct to conscious sedation in pediatric esophagogastroduodenoscopy*. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42 (5): 457-460.
- HOLM-KNUDSEN R., NYGARD E., LAUB M., *Rectal induction of anesthesia in children*. *Acta Anesthesiol Scand*, 1989. 33: 518-521.
- INGEBO K.R., RAYHORN N.J., HECHT R.M., SHELTON M.T., SILBER G.H., SHUB M.D., *Sedation in children: adequacy of two-hour fasting*. *J Pediatr*, 1997; 131(1 Pt 1): 155-158.
- KAUFFMAN R.E., BANNER W., ET AL., *Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures*. *Pediatrics* 1992. 89(6): 1110-1115.
- KINGSTON F., *Pediatric sedation: contributing to evidence-based practice*. *J Pediatr Nursing*. 2000 15(2):127-130
- KRAUSS B., GREEN S.M., *Sedation and analgesia for procedures in children*. *New England J Med*, 2000. 342(13): 938-945.
- LOWRIE L., WEISS A.H., LACOMBE C., *The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation*. *Pediatrics*, 1998. 102(3): E30.
- LAMIREAU T., DUBREUIL M., D'ACONCEICAO M., *Oxygen saturation during esophagogastroduodenoscopy in children: general anesthesia versus intravenous sedation*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Aug; 27(2): 172-175.
- LIACOURAS C.A., MASCARENHAS M., POON C., WENNER W.J., *Placebo-controlled trial assessing the use of oral midazolam as a premedication to conscious sedation for pediatric endoscopy*. *Gastrointest Endosc*. 1998 Jun; 47(6): 455-460.
- MAHAJAN L., WYLLIE R., STEFFEN R., ET AL., *The effects of psychological preparation program on anxiety in children and adolescents undergoing gastrointestinal endoscopy*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998. 27: 161-165.
- MASSANARI M., NOVITSKY J., REINSTEIN L.J., *Paradoxical reaction in children associated with midazolam use during endoscopy*. *Clinical pediatrics*, 1997. 36(12): 681-684.
- MYRON Y., LYNNE M.G., *The pediatric sedation unit: a mechanism for safe pediatric sedation*. *Pediatrics* 1999. 103 (1): 198-199.
- QUINE M.A., COLIN-JONES, *Gastrointestinal endoscopy: to sedate or not to sedate?* *Endoscopy*, 1996; 28: 306-307
- RAYHORN N., SHUB M., SERFIN S., ROGERS T., *Sedating pediatric patients for gastrointestinal endoscopy procedures: dosage ranges frequently exceed recommended guidelines*. *ESPGHAN* 1998.
- REY J.F., *Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: as much as possible or without?* *Endoscopy* 1996. 28: 308-309.
- SHAKER R., *A wake-up call? Unsedated versus conventional esophagogastroduodenoscopy*. *Gastroenterology*. 1999; 117(6): 1492-1495.
- SORBI D., GOSTOUT C.J., HENRY J., LINDOR K.D., *Unsedated small-caliber esophagogastroduodenoscopy (EGD) versus conventional EGD: a comparative study*. *Gastroenterology*. 1999; 117(6): 1301-1307.
- SQUIRES R.H. JR, MORRIS F., SCHLUTERMAN S., DREWS B, GALYEN L., BROWN K.O., *Efficacy, safety, and cost of intravenous sedation versus general anesthesia in children undergoing endoscopic procedures*. *Gastrointest Endosc*. 1995 Feb; 41(2): 99-104.
- TOLIA V., PETERS JM, GILGER MA. *Sedation for pediatric endoscopic procedures*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000. 30: 477-485.
- WILLE R.T., CHAFFEE B.W., RYAN M.L., ELTA G.L.I., WALTER V., BARNETT J.L., *Pharmacoeconomic evaluation of flumazenil for routine outpatient EGD*. *Gastrointest Endosc*. 2000 Mar; 51(3): 282-287.
- WILSON C., *Who should perform pediatric endoscopic sedation?* *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Jan; 18(1) 14-15.
- VALDIVIELSO SERNA A., *Acute pain, analgesia and sedation in the child (I): its detection and evaluation (see comments)*. *Spanish Anales Espanoles de Pediatria*. 1998 48 (1) 81-88
- ZEIGLER V.L., BROWN L.E., *Conscious sedation in the pediatric population. Special considerations*. *Critical care nurs clinics of North America*, 1997. 9(3): 381-394.

