

# L'innovazione al banco di prova

Le principali novità farmacologiche in anestesia e sedazione sono state oggetto di una relazione in occasione dell'edizione 2023 del congresso nazionale SIAARTI.

Premesse e prospettive sono interessanti, poco significativi i test sul campo e in Italia si attendono ora le sperimentazioni cliniche

**Roberto Carminati**

**F**ra gli ipnotici di maggiore interesse per la capacità di raggiungere i risultati desiderati in anestesia limitando al minimo gli effetti collaterali remimazolam ha conquistato di recente il centro della scena. Si tratta di una benzodiazepina a vita ultra-breve che dall'organismo viene eliminata in virtù dell'azione di alcune esterasi plasmatiche aspecifiche e non deve quindi essere metabolizzato dai reni né dal fegato.

La sua inattivazione è rapida e la sua assunzione possibile anche da parte di pazienti dalle funzioni d'organo compromesse, salvo nei casi di problematiche epatiche di particolare gravità. Negli Stati Uniti, in Cina e nell'Unione europea è stato approvato il suo utilizzo per la sedazione; come ipnoinduttore e per il mantenimento dell'anestesia generale in Giappone, Corea del Sud e ancora nella Repubblica Popolare.

## Molti benefici, possibili svantaggi

Di remimazolam ha parlato fra gli altri il prof. Luigi Vetrugno, docente presso il dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche dell'Università Gabriele D'Annunzio di Chieti-Pescara.

Lo ha fatto in un'occasione quanto mai consona e cioè al congresso autunnale della Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva cui ha preso parte con la relazione sui passi avanti compiuti dalla ricerca e sperimentazione sugli ipnotici nel corso del 2023.

«Stiamo attendendone la disponibilità», ha chiarito Luigi Vetrugno in un'intervista a Farmacia Ospedaliera, «per poterlo mettere alla prova, anche perché la letteratura in materia è decisamente poco significativa. I casi analizzati sono pochi e i test sono stati realizzati in massima parte in Asia. Contiamo però di ottenere evidenze e informazioni diretti, in Italia e in Europa, entro un anno».

Certo è che rispetto ad alcuni suoi diffusi e popolari predecessori come il propofol il remimazolam sembra presentare differenze degne di nota, in senso migliorativo. «Il suo impatto emodinamico», ha spiegato Vetrugno, «è inferiore: i pazienti denotano una inferiore ipotensione e meno tachicardia mentre sia l'onset sia l'offset sono veloci. In sede di infusione non provoca dolore e appare sicuro anche quando è usato su soggetti ad alto rischio,

a scopi di anestesia generale o di sedazione, così come viene evidenziato da uno studio, ora in fase III su soggetti sottoposti a colonscopia. Il più facile recupero dello stato di coscienza precedente la procedura implica dimissioni più tempestive».

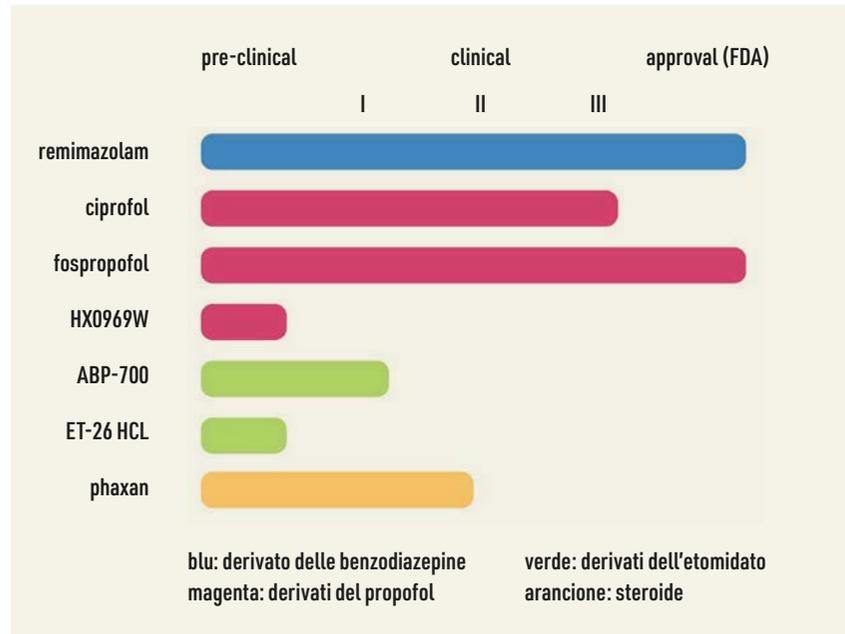
### Efficace e sostenibile (con qualche accorgimento)

Dalla sua il farmaco ha anche la caratteristica dell'ecosostenibilità. Viene immediatamente metabolizzato – grazie alla citata azione delle esterasi plasmatiche – in un metabolita inattivo che sembra del tutto innocuo per l'ecosistema acquatico. Lo stesso non può dirsi del propofol, che si accumula nel grasso corporeo e il cui metabolita è tossico per tutti gli organismi che vivono in acqua una volta rilasciato nell'ambiente. E non è, contrariamente a remimazolam, biodegradabile.

Nonostante le molte, comprensibili aspettative, il professor Vetrugno preferisce mantenersi cauto, sia per via della limitatezza del campione sin qui esaminato e sia perché le prime revisioni hanno portato alla luce alcune reazioni indesiderate. Per esempio, il fatto che dopo la somministrazione del suo antagonista il flumazenil, come è tipico delle benzodiazepine, è stata descritta la possibilità di una re-sedazione. Inoltre, poiché una delle due forme di remimazolam può andare incontro a precipitazione nel caso di somministrazione intravenosa con Ringer acetato e/o lattato, la sua infusione insieme a soluzioni Ringer deve essere evitata, secondo gli studi. Allo stato attuale il primato di ipno-induttore più comune nelle sale operatorie e nei reparti di terapia intensiva di tutto il mondo resta nelle mani del già menzionato propofol, emulsione lipidica uovo-lecitina che agisce al livello dei recettori GABA A. Si è distinto nel tempo per gli onset e offset rapidi e la facilità d'uso ma, in linea con quanto anticipato, non è privo di controindicazioni.

### Effetti collaterali

«Non è indicato», ha argomentato Luigi Vetrugno, «per i pazienti con patologie cardiache gravi né per i più fragili: la sua somministrazione deve essere limitata agli individui stabili sotto l'aspetto dell'emodinamico. È utilizzato con finalità di mantenimento dell'anestesia con Total intravenous anaesthesia o TIVA quando sussistano pericoli legati a una storia familiare di ipertermia maligna, ove è necessario astenersi dalla somministrazione concomitante di vapori anestetici e



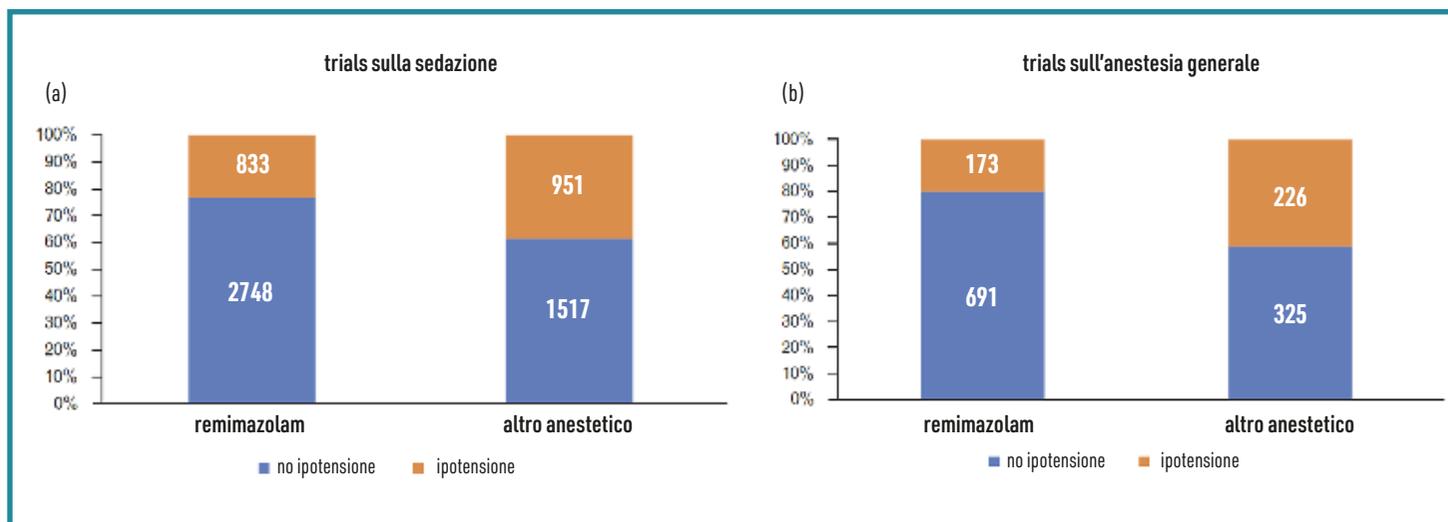
miorilassanti-depolarizzanti». Questo approccio, tuttavia, va riservato per lo più a questi casi. «Oggi», ha proseguito il docente dell'ateneo abruzzese, «la metodologia più diffusa prevede l'induzione dell'anestesia generale con un ipnotico per via endovenosa, seguita dal mantenimento con un vapore anestetico. E diverse varietà di questi vapori quali desflurane sono considerate particolarmente dannose per l'ambiente e sono state bandite in più Stati». Non solo. «Propofol», ha riflettuto Vetrugno, «quando somministrato in infusione continua, in alcuni pazienti, può dare una sindrome specifica (Propofol-infused syndrome o PRIS) dovuta altresì al suo contenuto lipidico e lipofilo. Ancora: riduce la contrattilità del cuore e risulta irritante per le vene nel punto di infusione. Per questo è non di rado fonte di dolore all'iniezione. Quindi, il farmaco più apprezzato per le tempistiche di onset e di offset è anche quanto mai ricco di effetti collaterali».

Un forte focus è inevitabilmente puntato sull'impatto emodinamico dell'ipnotico e tale cioè da influire il meno possibile sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca dei pazienti. L'induzione dell'anestesia è infatti un momento delicato quanto quello dell'intervento, come ha sottolineato l'intervistato, a maggior ragione quando in sala operatoria ci si trova di fronte un

**Panoramica dei nuovi ipnotici e del loro attuale stato di sviluppo farmacologico**



Luigi Vetrugno, docente presso il dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche dell'Università Gabriele D'Annunzio di Chieti-Pescara



**Incidenza cumulativa dell'ipotensione in trials comparativi**

paziente cardiopatico. L'eventualità di un collasso cardiovascolare è sempre da tenere in considerazione e la scelta del giusto ipnotico è fondamentale.

**Le speranze del passato**

Negli scorsi decenni sono state perciò molte le aspettative riposte per esempio nell'etomidato, fornito di prerogative ideali in termini di ipno-induzione e responsabile di pochi side effect su pressione e frequenza cardiaca. Dagli anni '80 dello scorso secolo ha guadagnato terreno e consensi nelle sale operatorie quanto nelle terapie intensive, in infusione continua. Questo metodo di somministrazione è stato però sospeso in seguito alla sua tossicità a livello del che hanno portato a un incremento della mortalità quando veniva somministrato in infusione continua. Pressoché perfetto, secondo Vetrugno, per le intubazioni a sequenza rapida - dato il rapido onset e la stabilità emodinamica - è ora oggetto di studi comparativi con la ketamina su una coorte di 2.364 adulti in terapia intensiva.

«Tuttavia», ha specificato il docente di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche della Gabriele D'Annunzio, «la ketamina, nota anche come anestetico da guerra, oltre a contribuire all'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, ha proprietà dissociative. È uno stupefacente e allucinogeno i cui effetti eccitatori sono vanificati solo con l'associazione alle benzodiazepine. Queste sono le ragioni per le quali attualmente il suo utilizzo come ipnotico è solamente sporadico».

Ci si muove su uno scenario complesso, qual è quello dell'anestesia generale in cui quattro sono le condizioni indispensabili che un farmaco deve soddisfare. La capacità di addormentare il pa-

ziente profondamente e fargli perdere coscienza in anestesia generale, in primo luogo; e poi quella di eliminare il dolore. E gli oppioidi sintetici potenti come fentanyl e remifentanyl svolgono un simile compito efficacemente.

**Nessuno è perfetto**

Si deve poi far sì che la muscolatura si rilasci perché il chirurgo possa lavorare senza resistenze e si possa procedere all'intubazione oro-tracheale e tale è il ruolo delle molecole note come curari. Infine, deve esserci ansiolisi in grado da garantire un'amnesia anterograda con una perdita della memoria.

«Per quanto remimazolam sembri possedere una marcia in più rispetto ad altri ipnotici», ha concluso Vetrugno, «a mio avviso nessuno dei farmaci ipnotici disponibili oggi può dirsi realmente capace di rispondere a tutti i requisiti elencati e scevro da effetti collaterali. Nella mia personale esperienza considero un buon farmaco anche il tiopentone sodico, un barbiturico dal veloce onset e tale da riuscire a indurre un sonno profondo, se correttamente dosato. È prodotto in Italia ma ne è vietata l'esportazione agli Stati Uniti dove veniva somministrato ai condannati alla sentenza capitale e d'altra parte, in ambito anestesilogico, presentava lo svantaggio, anche se minore rispetto al propofol di indurre ipotensione arteriosa. Inoltre, si è rivelato inadatto a quanti soffrono di insufficienze epatiche e del morbo di Addison, infine ai più rari malati di porfiria. È ciononostante presente nella lista dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e usato ai fini dell'anestesia generale in caso di taglio cesareo».

Segnaposto  
285.0mm x  
230.0mm