

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Recenti progressi nel valore clinico e nel potenziale della dexmedetomidina (DEXDOR)

La dexmedetomidina, un agonista altamente selettivo dei recettori α_2 -adrenergici, ha proprietà sedative, ansiolitiche, analgesiche, simpaticolitiche e risparmiatori di oppioidi e induce una risposta sedativa unica che mostra una facile transizione dal sonno alla veglia, consentendo così al paziente di essere collaborativo e comunicativo quando stimolato. Studi recenti indicano diverse applicazioni cliniche emergenti attraverso percorsi diversi.

Vengono esaminati i dati recenti sugli studi sulla dexmedetomidina, esplorando in particolare le diverse vie di somministrazione, le implicazioni sperimentali, gli effetti clinici e i vantaggi comparativi rispetto ad altri farmaci. Vengono presentate le vie attuali di somministrazione, gli effetti farmacologici e le possibili applicazioni della dexmedetomidina. Funziona stimolando i recettori α_2 -adrenergici pre e post-sinaptici all'interno del sistema nervoso centrale, portando all'iperpolarizzazione dei neuroni noradrenergici, all'induzione di un ciclo di feedback inibitorio e alla riduzione della secrezione di noradrenalina, provocando un effetto simpaticolitico, oltre ai suoi effetti antinfiammatori, induzione del sonno, recupero intestinale e riduzione del mal di gola. Rispetto ad agonisti simili dei recettori α_2 -adrenergici, la dexmedetomidina presenta sia il vantaggio farmacodinamico di un rapporto di affinità $\alpha_2:\alpha_1$ -adrenergico significativamente maggiore sia un vantaggio farmacocinetico di avere un'emivita di eliminazione significativamente più breve. Nella sua applicazione clinica, è stato riportato che la dexmedetomidina presenta un numero significativo di benefici tra cui sedazione sicura per vari interventi chirurgici, miglioramento dell'analgesia intraoperatoria e postoperatoria, sedazione per vie aeree compromesse senza depressione respiratoria, nefroprotezione e stabilità dell'emodinamica ipotensiva, riduzione della nausea postoperatoria e incidenza di vomito e brividi postoperatori e diminuzione delle perdite ematiche intraoperatorie. Sebbene l'applicazione clinica della dexmedetomidina sia promettente, è ancora limitata e sono necessarie ulteriori ricerche per migliorare la comprensione delle sue proprietà farmacologiche, della selezione dei pazienti, del dosaggio e degli effetti avversi.

Parole chiave: dexmedetomidina, anestesia, analgesico, sedazione, chirurgia, antinfiammatorio.

Introduzione

La dexmedetomidina è un ansiolitico, sedativo e antidolorifico. È notevole la sua capacità di fornire sedazione senza rischio di depressione respiratoria rispetto ad altri farmaci comunemente usati come fentanil e propofol e può fornire sedazione cooperativa o risvegliabile. Come farmaco simpaticolitico, la dexmedetomidina funziona come agonista dei recettori α_2 -adrenergici in alcune parti del cervello. Sebbene sia stata inizialmente approvata per l'uso endovenoso per un massimo di 24 ore solo nella popolazione adulta in terapia intensiva, le sue applicazioni nella pratica clinica si è ampliata negli ultimi anni. L'uso per sedazione procedurale con dexmedetomidina è stato inoltre approvato dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2003 ed è apparso utile in molteplici applicazioni off-label tra cui la sedazione pediatrica, la somministrazione orale o intranasale e l'uso come coadiuvante di tecniche di analgesia/anestesia locale. La dexmedetomidina può ridurre l'incidenza del delirio

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

postoperatorio, una complicanza relativamente comune e grave nei pazienti chirurgici in cui è presente uno stato mentale temporaneo caratterizzato da confusione, linguaggio incoerente, ansia e allucinazioni.

I numerosi effetti fisiologici favorevoli della dexmedetomidina hanno portato alla sua crescente popolarità e applicazione, generando molti studi preclinici e clinici negli ultimi anni. Questi studi hanno caratterizzato la sua somministrazione attraverso diverse vie, endovenosa, intratecale, intranasale, intramuscolare, inalatoria e orale, nonché in sedazioni procedurali e chirurgiche. Considerando la natura progressiva e dinamica della ricerca, è di grande importanza esaminare costantemente gli aggiornamenti e i progressi fatti in un campo importante come l'applicazione della dexmedetomidina, in particolare una panoramica ben integrata che acquisisca i dati più recenti sull'argomento. Questo articolo esamina i dati attuali sui valori sperimentali e clinici della dexmedetomidina e in relazione a studi comparativi con agenti simili.

Panoramica sulla dexmedetomidina

In quanto agonista del recettore adrenergico α_2 altamente selettivo, la dexmedetomidina possiede diverse proprietà desiderabili, tra cui il risparmio di analgesici oppioidi e di anestetico, un effetto simpaticolitico centrale, sedazione risvegliabile che imita il sonno naturale e capacità di stabilizzazione cardiovascolare. La dexmedetomidina agisce sul locus coeruleus per produrre sedazione dose-dipendente con solo un modesto effetto emodinamico e senza depressione respiratoria. È approvata per la sedazione procedurale con molte indicazioni off-label per le quali è impiegata in medicina perioperatoria. È inoltre approvato dall'Agenzia europea del farmaco dal 2017 per la sedazione e l'analgesia. La dexmedetomidina manifesta i suoi effetti ipnotici attraverso la stimolazione dei recettori α_2 centrali pre e postsinaptici nel locus coeruleus, portando all'induzione di uno stato di incoscienza simile al sonno naturale, con i pazienti che rimangono facilmente risvegliabile e cooperativi. Il farmaco si distribuisce rapidamente e viene metabolizzato principalmente a livello epatico in metaboliti inattivi mediante idrossilazione e glucuronidazione. La dexmedetomidina possiede numerose proprietà importanti, tra cui la sua efficacia nel ridurre il delirio senza deprimere la respirazione. Nonostante ciò, effetti emodinamici come ipertensione transitoria, bradicardia e ipotensione derivano dalle sue proprietà vasocostrittive e simpaticolitiche periferiche.

Applicazione in terapia intensiva

Studi clinici hanno dimostrato che la dexmedetomidina è adatta sia per la sedazione a breve che a lungo termine in un ambiente di terapia intensiva, ed è associata a un tempo più breve per l'estubazione, a una durata più breve della ventilazione meccanica, nonché a un risveglio più facile dei pazienti, più collaborativi e in grado di comunicare meglio rispetto a quelli che ricevono midazolam o propofol. Altri studi randomizzati e controllati riportano anche che i pazienti trattati con dexmedetomidina hanno meno probabilità di manifestare delirio rispetto ai pazienti trattati con propofol, midazolam o remifentanil, e hanno più giorni liberi da delirio e coma rispetto ai pazienti che ricevono lorazepam. È anche associato a una diminuzione della durata della degenza in terapia intensiva. Per quanto riguarda i pazienti di età superiore a 65 anni che sono

ricoverati	in	unità	di	terap
------------	----	-------	----	-------

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

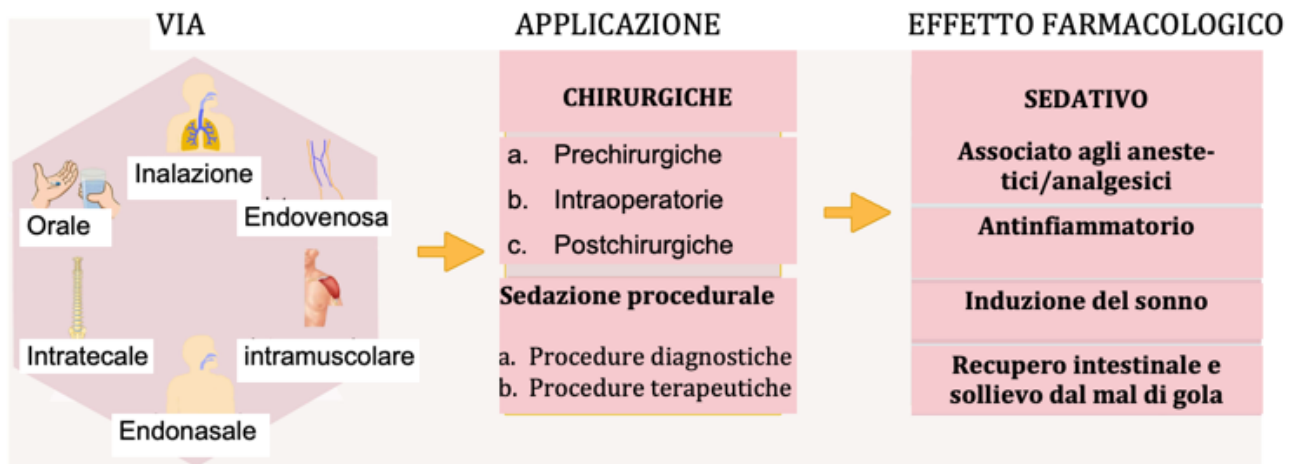


Figura 1 Percorsi, procedure ed effetti farmacologici della dexmedetomidina. Oltre alla via endovenosa la dexmedetomidina produce ugualmente un risultato farmacologico sufficiente attraverso altre vie di somministrazione sia nella sedazione chirurgica che procedurale. Nella sua applicazione, la dexmedetomidina funziona come un agente sedativo, analgesico, anestetico/analgesico aggiuntivo e antinfiammatorio, tra gli altri effetti desiderabili come il recupero della funzione intestinale e il sollievo dal mal di gola.

ia intensiva dopo chirurgia non cardiaca, uno studio ha osservato che la dexmedetomidina a basso dosaggio profilattico riduce significativamente l'incidenza del delirio durante i primi 7 giorni dopo l'intervento chirurgico. In pazienti critici con shock settico, un recente studio clinico riporta che sull'analisi aggiustata per più variabili dei dati ottenuti, la dexmedetomidina sembrava essere associata a minore necessità di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media target (MAP) rispetto alle cure abituali. L'infusione continua di dexmedetomidina è sempre più utilizzata per la sedazione anche in pazienti pediatrici in condizioni critiche, dove il suo profilo di sicurezza e l'efficacia nel ridurre l'incidenza della sindrome da astinenza durante lo svezzamento dai farmaci analgesici nel reparto di terapia intensiva pediatrica sono oggetto di studio clinico.

Applicazione in pediatria/bambini

Proprio come osservato negli adulti, la dexmedetomidina si è dimostrata utile in diverse aree dell'anestesia pediatrica dove le sue proprietà sedative sono utili per la premedicazione, intubazione con fibre ottiche, e procedure radiologiche. Il suo uso come coadiuvante per l'anestesia bilanciata dove potrebbe diminuire l'uso di altri farmaci, riducono il delirio al risveglio, i brividi postoperatori e il vomito e mostrano effetti neuroprotettivi. La dexmedetomidina è un sedativo efficace per neonati e bambini che deprime solo in minima parte il sistema respiratorio pur mantenendo la pervietà delle vie aeree. Indipendentemente da ciò, la dexmedetomidina può deprimere il sistema cardiovascolare, in particolare bradicardia, ipotensione e ipertensione si verificano in varia misura a seconda dell'età del bambino. Nel complesso, la grande sicurezza della dexmedetomidina suggerisce un uso efficace e sicuro in pediatria/bambini, con adeguati monitoraggi e interventi per la gestione delle sequele cardiovascolari.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Via di amministrazione

Attualmente, la dexmedetomidina è approvata solo per l'uso nell'uomo come farmaco per via endovenosa. Tuttavia, diversi studi hanno esplorato le potenzialità pratiche del suo utilizzo attraverso altri percorsi. Alcune delle vie documentate di somministrazione di dexmedetomidina che hanno guadagnato terreno includono la via intratecale, intranasale, orale, intramuscolare e inalatoria (Figura 1).

Per via endovenosa

L'approvazione iniziale della dexmedetomidina era per l'uso endovenoso fino a 24 ore negli adulti in terapia intensiva. La via di somministrazione endovenosa rimane una via di applicazione comune. Nella sua applicazione generale, il bolo endovenoso di dexmedetomidina viene somministrato in 10 minuti (dose di carico), seguito da un'infusione continua di mantenimento (infusione di mantenimento) per prevenire alterazioni emodinamiche. È stata descritta una diminuzione della frequenza cardiaca fino al 30% dal basale fino a 30 battiti/min dopo una dose iniziale di 0,5 mcg/kg nell'arco di 10 minuti.

La dexmedetomidina per via endovenosa con il suo profilo cardiorespiratorio stabile, una migliore sedazione, la soddisfazione generale del paziente e l'analgesia potrebbero essere un valido complemento per la sedazione intraoperatoria durante l'anestesia spinale. In circa il 55% delle pazienti sottoposti a parto cesareo in di anestesia epidurale o spinale manifestano brividi, che possono interferire con il monitoraggio dei segni vitali. Studi recenti hanno dimostrato che la dexmedetomidina per via endovenosa aiuta a ridurre i brividi associati all'anestesia. Uno di questi studi clinici ha osservato che un singolo bolo endovenoso di dexmedetomidina riduceva la durata dei brividi fino a 15 minuti durante parto cesareo in anestesia neuroassiale. Altri hanno osservato che la somministrazione di dexmedetomidina come bolo endovenoso lento di 15-30 mg in questo contesto è uguale o più efficace di 25 mg di meperidina per via endovenosa; funziona entro 45-90 s e la paziente richiederebbe raramente una seconda dose. La dexmedetomidina per via endovenosa è una modalità per ridurre i brividi durante il parto cesareo, limitando l'esposizione agli oppioidi nelle pazienti e la possibile sostituzione di farmaci come la meperidina.

Intratecale

Studi clinici hanno valutato l'effetto della dexmedetomidina intratecale sulla durata dell'analgesia postoperatoria, sull'intensità del dolore postoperatorio e sull'incidenza di eventi avversi. In una revisione sistematica e metanalisi di studi randomizzati e controllati, gli autori hanno concluso che la somministrazione intratecale di dexmedetomidina prolunga la durata dell'analgesia postoperatoria, diminuisce l'intensità del dolore nelle 24 ore e diminuisce l'incidenza dei brividi senza un aumento di altri eventi avversi. La dexmedetomidina intratecale aumenta la durata del blocco sensoriale e degli effetti analgesici e diminuisce il consumo di sufentanil salvato nel postoperatorio, un analgesico oppioide associato a rischi di dipendenza, abuso e uso improprio che possono portare a sovradosaggio e morte. L'analgesico Il ruolo analgesico della dexmedetomidina intratecale è promettente, grazie alla sua capacità di aumentare significativamente la durata dell'analgesia postoperatoria. La sua applicazione potrebbe essere presa in considerazione per i pazienti sottoposti a interventi chirurgici con notevole dolore

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

postoperatorio, e in particolare nei pazienti intolleranti all'analgesia sistemica. Nonostante ciò, la dose ottimale per vari interventi chirurgici e il suo impatto neurologico a lungo termine merita un'ulteriore valutazione. In uno studio comparativo dell'anestesia subaracnoidea integrata con dexmedetomidina intratecale o endovenosa, è stato osservato che sebbene l'insorgenza del blocco sensoriale e motorio fosse simile in entrambi i gruppi, vi era una durata più lunga nella regressione del recupero motorio e sensoriale di due segmenti nel gruppo con somministrazione intratecale. In effetti, la dexmedetomidina per via intratecale prolunga l'effetto dell'anestesia con sedazione risvegliabile rispetto alla dexmedetomidina per via endovenosa.

Intranasale

La somministrazione intranasale di dexmedetomidina produce una sedazione sicura ed efficace sia negli adulti che nei bambini. La dexmedetomidina intranasale può essere somministrata tramite gocce da una siringa o mediante atomizzazione della mucosa nasale, un modo sicuro e indolore di somministrare farmaci atomizzati con rapido assorbimento attraverso le membrane mucose nel flusso sanguigno del paziente. Mentre 1 µg/kg di dexmedetomidina intranasale produce una sedazione significativa nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, il tempo mediano (IC 95%) per l'inizio della sedazione è stimato in 25 (25–30) min e la durata media della sedazione è 85 (55–100) min. È stato riportato che, sebbene la somministrazione endovenosa di dexmedetomidina abbia un inizio significativamente più rapido rispetto alla somministrazione intranasale, non vi è alcuna differenza significativa nella durata della sedazione tra queste vie di trattamento. Inoltre, non vi è alcuna differenza significativa nel tempo di insorgenza mediano tra le vie intranasali dell'atomizzatore e delle gocce. La dexmedetomidina intranasale è stata utilizzata con successo per la sedazione nei bambini. Uno studio che ha confrontato i due metodi di somministrazione intranasale di dexmedetomidina tra 279 bambini riporta che il tasso di sedazione riuscita era dell'82,5% e dell'84,5% per l'atomizzatore e le gocce, rispettivamente, con un minor successo della sedazione nei bambini più grandi. Questo implica che entrambe le modalità di somministrazione intranasale di dexmedetomidina sono ugualmente efficaci, sebbene l'aumento dell'età dei bambini sia collegato a una ridotta probabilità di successo della sedazione. In uno studio simile su pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni, è stato osservato un tempo di insorgenza comparabile tra i due metodi, senza che nessun paziente richiedesse un intervento clinico nella riduzione della frequenza cardiaca e nessuno soffrisse di depressione respiratoria dopo la somministrazione di dexmedetomidina. Nonostante ciò, il punteggio per l'espressione del volto, movimento delle gambe, attività, pianto e consolabilità (FLACC) è stato ridotto nel gruppo del dispositivo di atomizzazione della mucosa rispetto al gruppo delle gocce; pertanto l'atomizzazione della mucosa nasale risulta come un'opzione migliore nel ridurre le risposte all'incannulamento venoso in pediatria.

Orale

Una formulazione orale di dexmedetomidina può ampliarne l'uso e i benefici in numerosi contesti di cura. Uno studio farmacocinetico e farmacodinamico della dexmedetomidina orale in volontari sani riporta che la sua somministrazione orale è associata a diminuzioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa media dipendenti dalla concentrazione plasmatica. Tuttavia, solo 700 µg (ma non 300 µg o 500 µg) hanno raggiunto concentrazioni plasmatiche associate

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

alla sedazione. Un altro studio ha valutato l'effetto di una formulazione orale solida a base di capsule di dexmedetomidina sulla polisonnografia. In questo studio clinico di Fase II in un unico sito, controllato con placebo, randomizzato, crossover, in doppio cieco, la dexmedetomidina orale ha aumentato di 63 minuti la durata del sonno di fase 2 con movimenti oculari non rapidi (non REM) e ha ridotto di 42 minuti la durata del sonno REM.

Molti studi hanno anche confrontato la dexmedetomidina orale con la premedicazione orale più diffusa nei bambini, il midazolam, per il profilo clinico favorevole e l'idoneità della dexmedetomidina come alternativa al midazolam. Sajid e colleghi hanno notato che la premedicazione con dexmedetomidina orale è efficace quanto il midazolam orale nel fornire sedazione e ansiolisi nei bambini. Inoltre, la dexmedetomidina in aggiunta riduce l'incidenza e la gravità dell'agitazione al risveglio. Osservazioni simili sono state documentate tra cui la dexmedetomidina orale che fornisce livelli di sedazione soddisfacenti, facilità di separazione dei genitori e accettazione della maschera nei bambini in modo simile al midazolam, con i bambini premedicati con dexmedetomidina che sperimentano un delirio al risveglio minore rispetto a quelli premedicati con midazolam.

Intramuscolare

La dexmedetomidina è stata somministrata agli adulti mediante iniezione intramuscolare per l'ansiolisi e la sedazione perioperatorie. Diversi studi iniziali hanno riportato che la via intramuscolare è un approccio alternativo alla somministrazione di dexmedetomidina per la sedazione pediatrica e hanno richiesto studi più ampi per valutare la sicurezza, l'efficacia e l'esito emodinamico associati con la dexmedetomidina intramuscolare nella cura dei pazienti. La dexmedetomidina intramuscolare potrebbe essere applicata nella sedazione pediatrica senza richiedere l'accesso endovenoso e ha vantaggi per l'elettroencefalografia attraverso la stimolazione del percorso naturale del sonno; tuttavia, solo un numero limitato di studi è stato documentato sull'efficacia della dexmedetomidina per via intramuscolare. Ricerche recenti hanno rilevato che la dexmedetomidina intramuscolare mostra un tasso di successo della sedazione più elevato e un tempo più breve per raggiungere il livello di sedazione desiderato rispetto al cloralio idrato orale; quindi, può essere un'efficace alternativa al cloralio idrato orale nei pazienti pediatrici che necessitano di sedazione per l'elettroencefalografia. I bambini con disturbi dello spettro autistico che richiedono sedazione procedurale possono rappresentare una sfida per pediatri e anestesisti al risveglio a causa della limitata comunicazione e abilità comportamentali scarsamente prevedibili. È interessante notare che una serie di casi di bambini con disturbi dello spettro autistico trattati con dexmedetomidina intramuscolare per eseguire procedure diagnostiche urgenti indolori in varie strutture sanitarie indica che questa via di somministrazione è fattibile per questi bambini speciali che necessitano di una sedazione procedurale urgente. Ci sono anche prove che la premedicazione con dexmedetomidina a basse dosi (1 µg/kg) per via intramuscolare induce efficacemente la sedazione preoperatoria e l'effetto anestetico adiuvante senza bradicardia o ipotensione clinicamente significative.

Inalazione

Studi recenti hanno esaminato gli effetti della somministrazione di dexmedetomidina per via nebulizzata. Ad esempio, Misra et al hanno valutato gli effetti della nebulizzazione preoperatoria

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

della dexmedetomidina sulla risposta emodinamica alla laringoscopia e all'intubazione ed hanno esaminato i requisiti anestetici-analgesci intraoperatori e gli esiti del recupero. Gli autori hanno concluso che la dexmedetomidina nebulizzata a 1 µg/kg ha attenuato l'aumento della frequenza cardiaca ma non della pressione sistolica dopo laringoscopia e ha ridotto il consumo intraoperatorio di anestetico e analgesico, quindi una probabile alternativa alla via endovenosa in interventi chirurgici di breve durata. In uno studio simile, la dexmedetomidina nebulizzata è stata valutata come premedicazione per attenuare la risposta emodinamica alla laringoscopia e all'intubazione tracheale. È stato riscontrato che l'inalazione del farmaco attenuava efficacemente la risposta allo stress alla laringoscopia e all'intubazione senza effetti negativi. Questi risultati promettenti forniscono una strada per un'ulteriore esplorazione della somministrazione per inalazione di dexmedetomidina.

Valore sperimentale

La letteratura riporta una varietà di studi su modelli animali che sono collegati a una possibile applicazione nella medicina clinica. Tra i molti modelli sperimentali di malattie umane che hanno mostrato l'applicazione promettente della dexmedetomidina sono compresi modelli di danno polmonare acuto indotto da lipopolisaccaridi, danno miocardico, polmonari, e intestinali di lesioni da ischemia-riperfusion, legatura del cieco e modelli di puntura, modelli di sepsi cerebrali in vitro e in vivo, un modello murino di lesione cerebrale traumatica, e lesione del midollo spinale.

Ad esempio, il trattamento con dexmedetomidina in modelli sperimentali di sepsi riduce la trascrizione delle citochine, la mortalità, il danno cardiaco associato alla sepsi e inibisce l'infiammazione, rendendola vantaggiosa in condizioni settiche.

La dexmedetomidina sembra avere un ruolo protettivo per cuore, fegato e milza, nonché un ruolo benefico per la funzione di polmoni e reni poiché riduce le lesioni e l'apoptosi indotte dalla sepsi nei modelli di sepsi sperimentale intra-addominale. La sepsi è un antecedente frequente di danno polmonare caratterizzato da disfunzione mitocondriale, in cui l'integrità funzionale delle cellule è influenzata dalla dinamica mitocondriale. È interessante notare che la dexmedetomidina protegge i topi dalla legatura cecale e dal danno polmonare indotto dalla puntura mitigando i cambiamenti nella fusione e fissione mitocondriale. Inoltre, la dexmedetomidina previene il danno polmonare acuto indotto da endotossine in vivo e in vitro attraverso la conservazione dell'equilibrio dinamico e attenua il danno polmonare acuto indotto da lipopolisaccaridi bloccando lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale e l'apoptosi nei ratti modello. Il pretrattamento con dexmedetomidina nel modello di ratto di operazione simulata o ischemia/riperfusion miocardica, attenua significativamente il danno cardiaco indotto da ischemia/riperfusion, come evidenziato da una riduzione degli indicatori di danno a breve termine come la dimensione dell'infarto miocardico, l'apoptosi miocardica, nonché il miglioramento della funzione cardiaca a lungo termine a 4 settimane dopo la riperfusion. Altri meccanismi protettivi della dexmedetomidina sul tessuto cardiaco inibendo l'infiammazione e l'apoptosi attraverso la downregulation della via di segnalazione dello stress del reticolo endoplasmatico.

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Diversi studi sperimentali hanno dimostrato l'efficacia neuroprotettiva della dexmedetomidina in molti modelli neurologici e di lesioni cerebrali. Zhang e colleghi hanno studiato l'effetto della somministrazione neonatale di dexmedetomidina nel promuovere la neurogenesi dell'ippocampo e nel migliorare l'apprendimento spaziale e la memoria dipendente dall'ippocampo in condizioni fisiologiche. I risultati hanno indicato che 20 µg/kg di dexmedetomidina migliorano la memoria e l'apprendimento spaziale nei cuccioli di ratto, probabilmente attraverso la promozione della plasticità sinaptica e della neurogenesi ippocampale attraverso la stimolazione del fattore neurotrofico derivato dalla linea cellulare gliale (GDNF).

L'esposizione all'etanolo entro un periodo paragonabile al terzo trimestre nell'uomo determina un'evidente neurotossicità nell'ippocampo in via di sviluppo e deficit persistenti nella neurogenesi dell'ippocampo. Nel modello murino, il pretrattamento con dexmedetomidina protegge dall'inibizione mediata dall'etanolo della neurogenesi dell'ippocampo e inverte la neuroinfiammazione indotta dall'etanolo attraverso la repressione dell'attivazione della microglia e l'espressione di citochine infiammatorie come TNF α , IL-6, IL-1 β .

Effetti clinici

Come sedativo

La dexmedetomidina viene applicata come sedativo in terapia intensiva sia per adulti che per bambini, in procedure non chirurgiche e in procedure chirurgiche. È adatta per la sedazione a breve e lungo termine, nonché per la sedazione leggera e profonda. La premedicazione intranasale di dexmedetomidina viene impiegata come sedativo per ridurre lo stress e l'ansia prima dell'anestesia generale nei bambini. La revisione sistematica e la metanalisi di studi randomizzati controllati nei bambini indicano che il pre-farmaco intranasale con dexmedetomidina fornisce una sedazione più soddisfacente alla separazione dei genitori, riduce la necessità di analgesici di salvataggio, associato a un'incidenza significativamente più bassa di irritazione nasale e nausea e vomito postoperatoria, rispetto ad altri trattamenti di premedicazione. L'agitazione al risveglio è una delle più frequenti e intrattabili complicanze postoperatorie nei bambini sottoposti a chirurgia in anestesia generale. La dexmedetomidina fornisce una sedazione ideale, riducendo l'ansia preoperatoria e facilitando l'induzione regolare dell'anestesia, quindi ampiamente utilizzata in chirurgia pediatrica. La metanalisi dei dati esistenti indica che la dexmedetomidina non solo previene l'agitazione al risveglio, ma allevia anche il dolore postoperatorio, diminuisce la necessità di analgesici di salvataggio e riduce gli eventi di nausea e vomito postoperatori.

Come anestetico/analgesico aggiuntivo

È stato dimostrato che la dexmedetomidina funziona come anestetico aggiuntivo per potenziare componenti specifici dell'anestesia, consentendo dosi più basse di anestetici generali con minori effetti collaterali. Ad esempio, è stato proposto come anestetico locale perineurale aggiuntivo per prolungare la durata del blocco del nervo periferico, con nuove evidenze che indicano che migliora l'insorgenza, la qualità e l'analgesia del blocco del plesso brachiale. Independentemente da ciò, questi benefici devono essere soppesati rispetto a livelli elevati rischi di prolungamento

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

del blocco motorio e bradicardia transitoria e ipotensione. Gli effetti fisiologici favorevoli combinati con un profilo di effetti avversi limitato presentano la dexmedetomidina come un'attraente adiuvante dell'anestesia (inclusa generale e regionale) per una varietà di procedure in sala operatoria. La dexmedetomidina è stata utilizzata per prolungare le azioni anestetiche locali e potenziano gli effetti nei blocchi nervosi periferici. La valutazione delle attuali evidenze sull'uso della dexmedetomidina come adiuvante degli agenti anestetici locali per l'anestesia e l'analgesia con blocco caudale nei bambini indica dati sufficienti per raccomandarne l'aggiunta nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche infra-ombelicali. Oltre ai suoi effetti come sedativo, simpaticolitico e analgesico, la dexmedetomidina si è mostrata benefica nel suo uso come coadiuvante per: potenziare l'analgesia; regolare la risposta emodinamica all'intubazione e al pneumoperitoneo e ridurre gli eventi avversi associati agli oppioidi. Uno studio randomizzato controllato riporta che l'infusione intraoperatoria di dexmedetomidina come analgesia aggiuntiva è sicura ed efficace per migliorare l'analgesia, come evidente nel ridurre il numero di pazienti con dolore postoperatorio grave, consumo postoperatorio di morfina e prolungamento del tempo al primo utilizzo dell'analgesia di salvataggio.

Come analgesico

La gestione del dolore intraoperatorio con analgesici come il remifentanil è associata a necessità di analgesici postoperatori elevati e consumo di oppioidi. Tuttavia, evidenze emergenti mostrano che la dexmedetomidina possiede proprietà caratteristiche che la presentano come un'analgesia promettente durante e dopo l'anestesia. Nella gestione del dolore post-chirurgico, è stato riportato che ha una migliore risposta al dolore e stabilità emodinamica rispetto alla ropivacaina e riduce il consumo intraoperatorio di oppioidi con una migliore qualità del sonno postoperatorio. In una revisione sistematica e metanalisi del dolore postoperatorio, l'anestesia generale con associato l'uso della dexmedetomidina hanno mostrato punteggi del dolore più bassi a riposo a due (outcome primario) e 24 (outcome secondari) postoperatori, con un minor uso di morfina postoperatoria e analgesia di salvataggio rispetto al remifentanil. Ciò mostra un certo livello di evidenza che la dexmedetomidina intraoperatoria durante l'anestesia generale migliora il controllo del dolore durante le prime 24 ore postoperatorie rispetto a remifentanil. L'infusione intraoperatoria di dexmedetomidina è efficace e sicura per aumentare l'analgesia durante e dopo la colecistectomia laparoscopica elettiva, dove sembra ridurre significativamente il numero di pazienti con dolore postoperatorio grave, consumo postoperatorio di morfina e prolungare il tempo al primo utilizzo dell'analgesia di salvataggio. Un altro studio ha concluso che le strategie di analgesia postoperatoria controllata dal paziente con combinazioni di oppioidi-dexmedetomidina riducono il dolore postoperatorio, il fabbisogno di oppioidi e gli eventi avversi correlati agli oppioidi, per cui la dexmedetomidina è un utile adiuvante dell'assunzione di oppioidi nell'analgesia controllata dal paziente. Tuttavia, un recente studio clinico ha affermato che l'anestesia bilanciata senza oppioidi con dexmedetomidina, rispetto a remifentanil, non produce meno eventi avversi postoperatori correlati agli oppioidi, ma piuttosto provoca una maggiore incidenza di eventi avversi gravi, in particolare bradicardia e ipossiemia.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Come antinfiammatorio

La maggior parte degli animali ha dimostrato l'effetto di riduzione della dexmedetomidina sui mediatori dell'infiammazione sierica e/o tissutale come TNF α , IL-6, IL-1 β , NF- κ B (fattore nucleare kappa potenziatore della catena leggera delle cellule B attivate) e TLR4 (toll-like recettore 4), tra gli altri. Molti di questi risultati sono stati confermati in studi sull'uomo, in cui è stato rilevato che la dexmedetomidina riduce la proteina C-reattiva (CRP), il TNF α , IL-6, IL-1 β e altera molti altri mediatori. Ad esempio, la dexmedetomidina inibisce la risposta infiammatoria e riduce l'immunosoppressione nei pazienti sottoposti a fusione spinale multilivello, previene il danno da ischemia-riperfusion renale in parte attraverso meccanismi antinfiammatori colinergici, e svolge ruolo di immunomodulatore nello spostamento dell'equilibrio delle citochine T-helper (Th)1/Th2 verso Th1 in pazienti con stress anestetico e chirurgico correlato.

La dexmedetomidina esercita effetti antinfiammatori in molte condizioni neurologiche riducendo la neuroinfiammazione. Uno studio recente documenta che la dexmedetomidina sovraregola lo stato di polarizzazione antinfiammatoria microgliale (M2) attraverso l'inibizione della fosforilazione di ERK1/2, con conseguente potenziamento degli effetti antinfiammatori nelle cellule BV2. Altri meccanismi associati all'effetto antinfiammatorio di la dexmedetomidina sulla microglia includono la riduzione dell'espressione dei geni marcatori infiammatori della microglia (M1) come il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , l'interleuchina-1 β (IL-1 β) e IL-6.

Come una nuova classe di miglioramento del sonno

Farmaco

Il sonno, che consiste in movimenti oculari rapidi (REM) e fasi non REM 1-3 (N1-N3), è uno stato naturale di ridotta vigilanza che è fondamentale per le normali funzioni cardiovascolari, immunitarie e cognitive.

L'induzione farmacologica di uno stato di vigilanza ridotto che neurofisiologicamente si avvicina ad un sonno naturale, noto come sonno biomimetico, può eliminare le disfunzioni camente, noto come sonno biomimetico, potrebbe eliminare la disfunzione neurocognitiva indotta da farmaci. Gli scienziati hanno esplorato l'applicazione della dexmedetomidina come potenziatore del sonno con risultati promettenti. Akeju e colleghi riferiscono che l'induzione farmacologica del sonno biomimetico N3 con benefici di risparmio psicomotorio è fattibile e suggeriscono che gli agonisti α 2a-adrenergici potrebbero essere sviluppati come una nuova classe di farmaci che migliorano il sonno con benefici di risparmio neurocognitivo. Una recente revisione sistematica ha mostrato che la dexmedetomidina ha vantaggi nel migliorare la qualità del sonno postoperatorio dei pazienti. Altri studi hanno anche valutato la fattibilità del sonno controllato dal paziente con dexmedetomidina nel trattamento dell'insonnia cronica intrattabile. L'analgesia controllata dal paziente (PCA) è un sistema "on-demand" che consente ai pazienti di autosomministrarsi farmaci per via endovenosa in piccole dosi in bolo. Uno studio PCA ha concluso che il sonno controllato dal paziente con la dexmedetomidina potrebbe essere un potenziale trattamento per i pazienti con insonnia cronica intrattabile; tuttavia, è un uso off-label

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

e i potenziali effetti collaterali della dexmedetomidina con l'uso a lungo termine richiedono un'ulteriore valutazione.

Ripresa peristalsi intestinale e mal di gola

Effetti di sollievo

Di recente, numerosi studi hanno esplorato l'effetto della dexmedetomidina sui parametri di recupero intestinale postoperatorio come il tempo ai primi rumori intestinali, il primo flatus o il tempo dell'inizio dell'alimentazione orale. Una revisione sistematica e una metanalisi di studi randomizzati e controllati hanno concluso che la somministrazione perioperatoria di dexmedetomidina in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale riduce notevolmente il tempo al primo flatus, e al recupero della funzionalità ma non si traduce in un tempo più breve per la dieta orale. In uno studio randomizzato controllato su pazienti sottoposti a nefrectomia laparoscopica, il l'infusione postoperatoria di dexmedetomidina a 0,04 µg/kg/h ha facilitato i movimenti intestinali, poiché i tempi della flatulenza, della defecazione e dell'alimentazione erano significativamente più brevi. Inoltre, la combinazione di infusione di lidocaina e dexmedetomidina ha migliorato significativamente il recupero postoperatorio della funzione intestinale e sollievo dal dolore nei pazienti sottoposti a isterectomia addominale.

Questi risultati indicano che sia la somministrazione postoperatoria che perioperatoria del farmaco migliora la funzione di recupero intestinale; quindi, la necessità di esplorare ulteriormente la condizione ottimale per massimizzare l'effetto, inclusi dosaggio e via.

Il mal di gola postoperatorio è una complicanza indesiderabile correlata all'intubazione dopo l'intervento chirurgico. Diversi studi hanno esaminato gli effetti della dexmedetomidina nel prevenire questo evento. Liu et al riferiscono che la somministrazione endovenosa perioperatoria di dexmedetomidina ha un effetto positivo sulla prevenzione del mal di gola. Diversi altri studi hanno indicato la capacità della dexmedetomidina di prevenire o ridurre l'incidenza e la gravità del mal di gola correlato all'intubazione, inclusa l'infusione intraoperatoria, e aerosol preoperatorio.

Applicazioni chirurgiche

Neurochirurgia e Neurochirurgia

Procedure

La dexmedetomidina stimola uno stato di sedazione risvegliabile, un effetto benefico nelle procedure neurochirurgiche che richiede al paziente di collaborare con procedure come la chirurgia del tumore o l'impianto di stimolatori cerebrali profondi. Durante le procedure neurochirurgiche che richiedono il monitoraggio dei potenziali somatosensoriali e/o motori, la dexmedetomidina potrebbe essere impiegata in aggiunta all'anestesia generale con farmaci GABAergici per ridurre il dosaggio di questi ultimi quando questi farmaci alterano i segnali di monitoraggio.^{1,112} L'uso della dexmedetomidina è stato anche associato ad effetti neuroprotettivi e ad una ridotta incidenza di delirio, ma mancano studi che confermino questi effetti in ambito neurochirurgico perioperatorio.

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

L'impianto dell'elettrodo di stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una procedura di trattamento comune per il morbo di Parkinson, varie distonie, la sindrome di Tourette resistente ai farmaci e un'opzione di trattamento futuro probabilmente più frequente per i disturbi ossessivo-compulsivi, la depressione e l'obesità. L'applicazione della dexmedetomidina nella chirurgia DBS presenta maggiori vantaggi rispetto alle benzodiazepine e al propofol. La dexmedetomidina sembra esercitare solo effetti modesti sulle proprietà elettrofisiologiche del cervello come velocità di scarica e ampiezze di registrazione, sebbene questi effetti possano dipendere dal dosaggio, metodo di somministrazione e posizione delle registrazioni. Un articolo di revisione in quest'area dell'applicazione della dexmedetomidina ha concluso che il suo uso nella gestione di condizioni, incluso il morbo di Parkinson durante la stimolazione cerebrale profonda unilaterale del nucleo subtalamico (STN) è sicuro ed efficace e potrebbe essere considerata un'opzione promettente per la sedazione durante questo tipo di procedura.

Altre aree delle procedure neurologiche che stanno ottenendo una maggiore applicazione della dexmedetomidina sono la craniotomia da sveglia e l'intubazione a fibre ottiche da sveglia. L'obiettivo della craniotomia da sveglia è mantenere un'adeguata sedazione, analgesia, stabilità respiratoria ed emodinamica e anche fornire un paziente collaborativo per test neurologici. L'uso dell'infusione di dexmedetomidina con blocco regionale del cuoio capelluto nei pazienti sottoposti a craniotomia da sveglia sembra sicuro ed efficace, con l'assenza di complicanze maggiori e un punteggio di soddisfazione del paziente più elevato, il che lo rende vicino a un agente ideale per la craniotomia in stato di veglia. Inoltre, è stato riscontrato che una combinazione di anestesia locale senza blocco del cuoio capelluto, infusione a basse dosi di dexmedetomidina, propofol e remifentanil, senza necessità di gestione delle vie aeree, presenta il vantaggio di diminuire la dose di ciascun farmaco e quindi ridurre la comparsa di effetti collaterali, mostrando risvegli tranquilli e rapidi dei pazienti e mantenendo il paziente rilassato durante l'intera procedura. Sia l'applicazione endovenosa che quella locale di dexmedetomidina durante l'intubazione con fibre ottiche in stato di veglia sembra promettente, diminuendo i cambiamenti improvvisi dei valori emodinamici e la tosse, e miglioramento della tolleranza del paziente e della qualità dell'intubazione.

Chirurgia cardiaca

La sicurezza e l'efficacia della dexmedetomidina nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia sono state riportate in diversi studi. Negli studi clinici, la sua applicazione in cardiocirurgia si traduce in una riduzione del tempo di intervento chirurgico e di permanenza nelle unità di terapia intensiva, in una riduzione dei rischi di anomalie emodinamiche e in un miglioramento del delirio con esiti di sicurezza complessivamente buoni. Nei pazienti più anziani sottoposti a cardiocirurgia, la somministrazione programmata di paracetamolo endovenoso nel postoperatorio, in combinazione con dexmedetomidina o propofol per via endovenosa, riduce il delirio in ospedale rispetto al placebo. Allo stesso modo, nei pazienti pediatrici sottoposti a cardiocirurgia, le infusioni intraoperatorie continue di dexmedetomidina riducono il fabbisogno di sevoflurano e diminuiscono l'incidenza di delirio al risveglio, che è associato a livelli ridotti di melatonina plasmatica e stress chirurgico. Rispetto al propofol, la sedazione con dexmedetomidina riduce l'incidenza, ritarda l'insorgenza e riduce la durata del delirio postoperatorio nei pazienti dopo un intervento chirurgico cardiaco. Altri studi hanno anche notato

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

che sebbene la dexmedetomidina possa ridurre il delirio postoperatorio ed è associato a una minore durata del tempo di intubazione dopo cardiocirurgia, potrebbe aumentare la bradicardia rispetto al propofol. D'altra parte, uno studio del 2013-2018 pubblicato su The Lancet riporta che l'infusione di dexmedetomidina, iniziata all'induzione dell'anestetico e continuata per 24 ore, non ha ridotto aritmie atriali postoperatorie o delirio in pazienti che si stavano riprendendo da un intervento cardiocirurgico. Un altro studio clinico ha osservato che l'aggiunta di dexmedetomidina a basso dosaggio a un regime sedativo a base di propofol non comporta un rischio diverso di delirio in ospedale nei pazienti più anziani sottoposti a cardiocirurgia. Queste apparenti contraddizioni richiedono ulteriori studi clinici per stabilire prove concrete su questi esiti.

Taglio cesareo

Gli studi dimostrano che la dexmedetomidina come supplemento agli anestetici si traduce in una migliore qualità dell'anestesia e riduce la necessità di agenti anestetici per il taglio cesareo. È stato riportato che la dexmedetomidina, come adiuvante, prolunga la durata dell'analgia spinale quando aggiunta all'anestetico locale. 5µg di dexmedetomidina per via intratecale migliorano l'efficacia della bupivacaina spinale del 24% nei pazienti sottoposti a taglio cesareo con anestesia spinale, senza che l'aggiunta di dexmedetomidina spinale abbia determinato alcun evento avverso. I brividi sono tra le complicazioni fastidiose comuni dell'anestesia spinale e provocano disagio e malcontento nelle partorienti sottoposte a taglio cesareo. La somministrazione intratecale di dexmedetomidina è efficace nel ridurre l'intensità e l'incidenza dei brividi nelle donne in travaglio sottoposte a taglio cesareo in anestesia spinale, senza effetti avversi importanti. È stato inoltre riportato che la dexmedetomidina esercita effetti protettivi sul danno renale di partorienti con preeclampsia sottoposte a parto cesareo. Una valutazione del suo effetto sia sulle madri che sui neonati durante il taglio cesareo in anestesia generale indica che la dexmedetomidina presenta punteggi Apgar neonatali e analgesia postoperatoria migliore, ridotta liberazione di catecolamine. Inoltre, l'uso di dexmedetomidina nel periodo perioperatorio del taglio cesareo non solo favorisce la conversione precoce all'allattamento al seno, ma può anche migliorare la qualità del recupero e il comfort della partorienti, ottimizzare l'analgia, ridurre il tempo fino alla prima lattazione e aumentare l'allattamento.

Chirurgia del cancro

La chirurgia è considerata la migliore opzione curativa per diversi tumori maligni. Ciononostante, l'uso dell'anestesia e la procedura chirurgica stessa sono associati a immunosoppressione e stress, che potrebbero contribuire alla disseminazione delle cellule tumorali residue e alla recidiva del cancro. Negli ultimi anni, i ricercatori hanno esplorato prove concrete relative alla possibilità che l'anestesia svolga un ruolo significativo nella recidiva e nelle metastasi del tumore. Proprio come altri agenti anestetici, i dati degli studi sugli animali hanno indicato un potenziale ruolo della dexmedetomidina nel promuovere le metastasi e la recidiva del cancro quando usata nel periodo perioperatorio, specialmente negli interventi chirurgici per il cancro al seno, probabilmente a causa della presenza di recettori α_2 nel tessuto del cancro al seno; tuttavia, mancano evidenze cliniche. A tal fine, uno studio prospettico randomizzato controllato

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

che ha esposto il siero postoperatorio di pazienti con carcinoma mammario che hanno ricevuto dexmedetomidina alle cellule MCF-7 ha osservato proliferazione, migrazione e invasione delle cellule MCF-7 significativamente elevate rispetto al siero preoperatorio. Ciò indica che nelle pazienti sottoposti a chirurgia primaria del cancro al seno, l'uso perioperatorio di dexmedetomidina può influenzare l'ambiente sierico in un modo da favorire la malignità delle cellule del cancro al seno.

In ogni caso, la dexmedetomidina ha mostrato numerosi effetti benefici nella sua applicazione nella chirurgia dei tumori. La sua somministrazione fornisce un'efficace protezione cardio-cerebrale durante la chirurgia del cancro del colon-retto, riduce il consumo di morfina, ritarda il tempo della prima integrazione analgesica e diminuisce l'intensità del dolore nel postoperatorio nella chirurgia del cancro addominale maggiore, e attenua l'immunosoppressione nei pazienti sottoposti a chirurgia del cancro orale radicale e ricostruttiva. La dexmedetomidina potrebbe ridurre efficacemente i livelli di espressione dei fattori infiammatori sierici postoperatori (inclusi TNF- α , IL-6) nei pazienti sottoposti a chirurgia del cancro gastrico, migliorare la funzione cognitiva postoperatoria regolando la via di segnalazione PI3K-Akt e promuovere il recupero della funzione cognitiva postoperatoria. La sua applicazione nella chirurgia dei tumori nei bambini, compresi i tumori maligni addominali, mostra una migliore analgesia postoperatoria con una migliore analgesia complessiva rispetto ad altri agenti come il fentanil. **L'applicazione chirurgica e i conseguenti effetti della dexmedetomidina sono riassunti nella Figura 2.**

Studi comparativi con altri farmaci FIN

L'efficacia della dexmedetomidina è stata confrontata con agenti simili in diversi studi. Ad esempio, uno studio sull'efficacia della dexmedetomidina intratecale e del fentanil nel ridurre il dolore viscerale durante un'isterectomia addominale eseguita in anestesia spinale ha mostrato una migliore performance della dexmedetomidina come adiuvante intratecale. Rispetto al fentanil, la dexmedetomidina ha ridotto al minimo il dolore viscerale e determinato un'analgesia postoperatoria prolungata. Allo stesso modo, la dexmedetomidina come anestetico locale adiuvante nell'anestesia spinale ha prolungato la durata dell'anestesia spinale, ha migliorato l'analgesia postoperatoria, ha ridotto l'incidenza del prurito e non ha aumentato l'incidenza di ipotensione e bradicardia rispetto al fentanil. Un altro rapporto ha indicato che durante l'anestesia generale per taglio cesareo, sebbene il remifentanil abbia dimostrato un migliore controllo della stabilità emodinamica, la dexmedetomidina ha evidenziato punteggi di Apgar neonatali migliori, analgesia postoperatoria e ridotto rilascio di catecolamine. Tuttavia, altri studi non hanno riportato differenze significative nell'effetto di dexmedetomidina e remifentanil sull'emodinamica materna e sull'indice bi-spettrale, e gli esiti neonatali nel parto cesareo elettivo, sebbene il remifentanil abbia ancora la capacità di causare una depressione respiratoria transitoria neonatale.

Nei pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio in anestesia spinale, la sedazione intraoperatoria con dexmedetomidina è risultata associata a una piccola ma clinicamente significativa riduzione dell'uso di oppioidi postoperatorio rispetto al propofol. L'aggiunta di dexmedetomidina e fentanil alla bupivacaina intratecale migliora il postoperatorio, il paziente rimane reattivo, questi farmaci GABAergici interferiscono fortemente con i segni clinici come il

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

tremore, anche a basse dosi. L'intubazione a fibre ottiche da sveglia è la tecnica standard per la gestione di pazienti con un atteso problema delle vie aeree. In tali situazioni, la sedazione cosciente è auspicabile non solo per rendere la procedura più tollerabile e confortevole per il paziente, ma anche per garantire condizioni di intubazione ottimali. Uno studio ha riportato che i pazienti che ricevono agonisti dei recettori α_2 -adrenergici sono più calmi e collaborativi con meno dolore e disagio durante l'intubazione a fibre ottiche da svegli rispetto a quelli che hanno ricevuto midazolam. Inoltre, la dexmedetomidina consente un'emodinamica stabile, una migliore resistenza e vie aeree pervie rispetto alla clonidina.

Discussione

La dexmedetomidina possiede potenti proprietà sedative e ansiolitiche ed è nota per il suo potenziale analgesico dovuto alla riduzione del tono simpatico. Produce un effetto dose-dipendente, che va dalla sedazione minima a quella profonda. Negli ultimi anni, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della dexmedetomidina sono state ampiamente studiate all'interno e al di là dell'ambito delle indicazioni attualmente approvate e stanno guadagnando popolarità e applicazione sempre maggiori. Gli studi attuali riportano i suoi effetti promettenti come agente antinfiammatorio, una nuova classe di farmaci che migliorano il sonno e un potenziatore della ripresa intestinale e sollievo del mal di gola. Ha mostrato una sicurezza ed efficacia ammirevoli nella sedazione procedurale sia chirurgica che non chirurgica negli adulti e nei giovani. Diversi studi comparativi che coinvolgono dexmedetomidina e altri agenti inclusi oppioidi (fentanil, morfina e sufentanil), agonisti α_2 adrenergici (clonidina), midazolam, neostigmina, solfato di magnesio e ketamina, riportano soprattutto effetti favorevoli della dexmedetomidina. Ad esempio, rapporti recenti indicano che la dexmedetomidina è un'alternativa promettente ai classici sedativi per la sedazione procedurale rispetto ad agenti come il midazolam, poiché dimostra una maggiore soddisfazione del paziente e dell'operatore per l'esperienza del paziente con meno dolore, minori requisiti analgesici e facile riutilizzabilità. Nell'unità di terapia intensiva, la sedazione ha lo scopo di ridurre il disagio del paziente, le richieste metaboliche durante l'insufficienza d'organo e aumentare la tolleranza alla ventilazione meccanica. Le linee guida della pratica clinica per l'uso prolungato di sedativi e analgesici nei malati critici, come quella proposta da Barr e colleghi, stabiliscono che la gestione del dolore, dell'agitazione e del delirio nei pazienti in terapia intensiva richiede una leggera sedazione, ad eccezione dei pazienti con sindrome da distress respiratorio o danno cerebrale e ipertensione endocranica (che richiedono piuttosto una sedazione profonda). Ci sono prove che la sedazione profonda nelle prime 48 ore dopo l'inizio della ventilazione meccanica sia associata a un'elevata mortalità a lungo termine. È interessante notare che è stata dimostrata la fattibilità e la sicurezza della sedazione da leggera a lieve con dexmedetomidina, oltre a essere un farmaco di prima linea per la sedazione nell'unità di terapia intensiva. Rispetto a midazolam e propofol, la dexmedetomidina è associata a una riduzione di 48 ore della degenza in terapia intensiva e della durata della ventilazione meccanica, nonché a una ridotta incidenza di delirio. Indipendentemente dal profilo emodinamico stabile prodotto dalla dexmedetomidina nelle procedure non chirurgiche e chirurgiche, potrebbe anche causare effetti collaterali associati ad alterazioni emodinamiche come ipertensione o ipotensione e bradicardia dovuta a α_2 -

Da: Journal of Inflammation Research 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

stimolazione pre e post-sinaptica dei recettori, che provoca vasodilatazione o vasocostrizione e bradicardia riflessa.

La gestione efficace del dolore acuto si è notevolmente evoluta negli ultimi anni ed è un'area di interesse principale nella ricerca per ridurre l'uso degli oppioidi. Il dolore post-chirurgico persistente ha un'incidenza del 30-50% e influenza negativamente la qualità della vita con un significativo onere negativo per gli individui, le famiglie e la società. La dexmedetomidina possiede proprietà analgesiche ed evidenzia diversi meccanismi d'azione farmacologici rispetto agli oppioidi e ad altri analgesici. È stato dimostrato che evoca una migliore risposta al dolore e stabilità emodinamica rispetto alla ropivacaina. Ci sono anche evidenze che la dexmedetomidina intraoperatoria durante l'anestesia generale migliora l'esito del dolore durante le prime 24 ore postoperatorie rispetto al remifentanil. Il suo utilizzo durante i blocchi nervosi provoca una diminuzione del dolore postoperatorio e come coadiuvante durante l'anestesia epidurale presenta effetti di risparmio anestetico. Inoltre, la dexmedetomidina ha effetti benefici nel ridurre il consumo intraoperatorio di oppioidi e nel migliorare la qualità del sonno postoperatorio.

La disfunzione cognitiva postoperatoria, una condizione caratterizzata da deficit neurocognitivi dopo procedure chirurgiche, potrebbe persistere per settimane o mesi dopo l'evento scatenante. Come delirio postoperatorio, delirio intensivo correlato all'assistenza e disfunzione cognitiva post-intensiva, sono probabilmente parte dello spettro dei difetti neurocognitivi che si verificano principalmente dopo una malattia critica generale (principalmente in persone con malattie vascolari, diabete, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, disturbi cognitivi preesistenti, disfunzioni e anziani). Questi effetti neurologici affliggono i pazienti con diversi esiti negativi, tra cui una maggiore durata della degenza negli ospedali e una maggiore mortalità. Fortunatamente, prove crescenti indicano che la dexmedetomidina può mitigare l'incidenza del delirio e della disfunzione cognitiva postoperatoria. Mentre è stato dimostrato il ruolo della neuroinfiammazione nella patogenesi della disfunzione cognitiva postoperatoria, è stato confermato anche l'effetto antinfiammatorio della dexmedetomidina all'interno del sistema nervoso centrale. Tuttavia, gli studi clinici disponibili sembrano presentare evidenze contrastanti, oltre all'applicazione variabile degli strumenti neurocognitivi e alle differenze negli endpoint temporali utilizzati per misurare i risultati clinici. Indipendentemente da ciò, numerosi studi clinici dimostrano che la dexmedetomidina riduce l'incidenza del delirio postoperatorio, una condizione fortemente associata a una maggiore incidenza di disfunzione cognitiva postoperatoria. Queste prove preliminari giustificano ulteriori studi clinici su larga scala per valutare ulteriormente il valore della dexmedetomidina in quest'area e le condizioni correlate.

L'anestesia spinale è una tecnica standard per tutti gli anestesisti e chirurghi e viene comunemente applicata in procedure come il taglio cesareo e altre procedure per la parte inferiore del corpo. È facile da usare, ha poca influenza sulle funzioni fisiologiche dell'organismo, consente al paziente di rimanere sveglio durante l'intervento chirurgico ed esclude i rischi dell'anestesia generale. Tuttavia, una serie di eventi avversi tra cui ipotensione, bradicardia, brividi, nausea e vomito sono associati all'anestesia spinale e potrebbero portare a ulteriori complicazioni. Ad esempio, il verificarsi di nausea e vomito durante le operazioni potrebbe causare l'errata inalazione del contenuto dello stomaco nei polmoni, con conseguente polmonite pericolosa per la vita. È interessante notare che vi sono prove di una maggiore sicurezza dell'anestesia spinale mediante l'uso della dexmedetomidina come anestesia adiuvante,

Da: *Journal of Inflammation Research* 2021:14

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

causando la ridotta incidenza di questi eventi avversi. Inoltre, può ridurre il tempo di insorgenza dell'anestesia locale e prolungare il tempo di durata del blocco senza aumentare gli effetti collaterali correlati al farmaco. Oltre alla dexmedetomidina, molti altri farmaci possono essere somministrati in aggiunta agli anestetici locali per migliorare l'efficacia e la qualità dell'anestesia spinale. Gli studi del confronto della dexmedetomidina e questi farmaci indicano principalmente vantaggi promettenti della dexmedetomidina. Ad esempio, la dexmedetomidina prolunga la durata dell'anestesia spinale, migliora l'analgesia postoperatoria, riduce l'incidenza del prurito e non aumenta l'incidenza di ipotensione e bradicardia rispetto al fentanil.

Conclusione

La dexmedetomidina è un farmaco utile e attraente, con un grande potenziale in molte situazioni cliniche. Oltre ai suoi noti effetti farmacologici primari, studi recenti riportano altri effetti come una nuova classe di farmaci per migliorare il sonno, il recupero intestinale, il sollievo del mal di gola e l'antinfiammatorio. Sebbene ricerche recenti indichino progressi ammirevoli nel suo valore clinico e nell'applicazione con potenziali promettenti, sono necessari ulteriori studi. Vi è la necessità di esplorare la condizione ottimale, compreso il dosaggio e la via di somministrazione, in cui la dexmedetomidina postoperatoria o intraoperatoria può mostrare i massimi effetti antinfiammatori, recupero intestinale, miglioramento del sonno e mal di gola. Anche gli effetti farmacologici e gli eventi avversi associati alla dexmedetomidina dovrebbero essere ben compresi da medici e anestesisti prima della sua applicazione. Inoltre, un'attenta selezione dei pazienti e la determinazione del dosaggio appropriato sono passaggi cruciali nell'applicazione della dexmedetomidina per garantire la sicurezza del paziente. Nella fase dei risultati contrastanti degli studi disponibili (che sono per lo più su piccola scala), c'è la necessità di studi randomizzati controllati di alta qualità, su ampio campione, per verificare gli effetti e la sicurezza della dexmedetomidina.