

# Sedazione in corso di ventilazione non invasiva

**Matteo Simoncini**  
**Chiara Caponetto**  
**Valentina Difino**

Il tema della sedazione in corso di ventilazione non invasiva (NIV) è un argomento quanto mai attuale, ma le evidenze sul suo utilizzo sono molto controverse. Se da un lato non si è mai riusciti a dimostrare un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza – alcuni lavori suggeriscono addirittura un’associazione tra livello di sedazione e *outcome* negativi – non possiamo, tuttavia, dimenticare come la grande attenzione rivolta a questo argomento derivi da esigenze cliniche specifiche. L’adattamento del paziente alla NIV è alla base del successo di tale pratica, successo inficiato spesso dallo stato psichico del paziente, reattivo al ricovero, fino a veri e propri stati di *delirium* (in alcune casistiche fino all’80%). Queste condizioni risultano essere tra le principali cause di fallimento della NIV e sono associate a un netto incremento di complicanze, quali l’intubazione orotracheale e l’*exitus*. Il ricorso alla sedazione diventa quindi

molto spesso una necessità, riducendo il tasso di fallimento terapeutico della NIV.

In tale contesto, in cui una pronta selezione dei pazienti candidabili alla sedazione diventa un elemento chiave, è necessario disporre di strumenti che permettano di identificare precocemente il *delirium*, tra cui per esempio il *confusion assessment method* (CAM) e la sua variante specifica per le Unità di Terapia Intensiva (CAM-ICU).

Un ulteriore elemento chiave nella gestione di questi pazienti è la riduzione dei potenziali effetti avversi correlati all’impiego dei farmaci sedativi: l’*optimum* deve prevedere il mantenimento della minima sedazione utile. Come raggiungere tale obiettivo? Ricorrendo a frequenti rivalutazioni del paziente con scale validate, come la *Richmond Agitation-Sedation Scale* – RASS (Tabella 1), il cui *target* ideale da mantenere corrisponde a un punteggio tra +1 e -2.

Da alcune recenti casistiche internazionali emerge come tali strumenti siano purtroppo ampiamente sottoutilizzati nelle Terapie Intensive e Semi-intensive.

## I farmaci

### Dexmedetomidina

La dexmedetomidina è un simpatico-litico che agisce come alfa-2 agonista pre-sinaptico, determinando un'inibizione del rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose del sistema nervoso simpatico. Possiede una serie di proprietà farmacologiche che la rendono uno dei farmaci sedativi di maggior interesse nel *setting* semi-intensivo e su cui, negli ultimi anni, si è concentrato un discreto interesse da parte del mondo scientifico. Non inibisce i centri del respiro, possiede proprietà analgesiche e antinfiammatorie ed è uno dei pochi farmaci sedativi in grado di non alterare la fisiologica architettura del sonno. Rispetto alle benzodiazepine si è dimostrata superiore nella preven-

zione del delirio, nella riduzione dei tempi di degenza e di ventilazione meccanica; quindi manifesta un vantaggio in termini di riduzione di mortalità e una minor incidenza di disfunzione del SNC.

Le caratteristiche farmacocinetiche la rendono piuttosto maneggevole per la sua breve emivita (circa due ore) e l'ampio metabolismo epatico che consente una stabilità farmacocinetica in pazienti con riduzione del filtrato renale anche grave. Gli effetti collaterali più comuni, direttamente correlati con le proprietà farmacodinamiche della molecola, sono la bradicardia e l'ipotensione.

Viene utilizzata in infusione continua (dosaggio 0,2 – 0,7 µg/kg\*hr-1), avviando l'infusione con dosaggi intermedio-bassi, titolandone il dosaggio sulla base della ri-

Punteggio	Definizione	Descrizione	Azioni
4	Combattivo	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per se stesso o per lo staff	Osservazione del paziente
3	Molto agitato	Aggressivo, rischio evidente di rimozione cateteri o tubi	
2	Agitato	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica	
1	Irrequieto	Ansioso ma senza movimenti aggressivi e vigorosi	
0	Sveglio e tranquillo	Comprende i periodi di sonno fisiologico	
-1	Soporoso	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo > 10 secondi	Stimolazione verbale
-2	Lievemente sedato	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo < 10 secondi	
-3	Moderatamente sedato	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)	
-4	Sedazione profonda	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura occhi alla stimolazione fisica	Stimolazione fisica
-5	Non risvegliabile	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa	

**Tabella 1.** Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).

sposta clinica, considerando che dopo un aggiustamento posologico lo *steady state* viene raggiunto dopo circa 30-60 minuti; per le caratteristiche sopracitate in pazienti ipotesi, bradicardici o con insufficienza epatica è più che ragionevole considerare una riduzione dei dosaggi iniziali.

### **Clonidina**

La clonidina è un alfa-litico centrale, utilizzato principalmente come antipertensivo, ma presenta un ruolo come adiuvante della sedoanalgesia. Utilizzata principalmente in associazione ad altri farmaci per aumentarne il potere sedativo e analgesico e permetterne una riduzione delle dosi somministrate (per esempio, in associazione agli oppioidi). Il meccanismo potrebbe essere dovuto al modesto effetto anti-nocicettivo attraverso la stimolazione dei recettori postsinaptici alfa-2-adrenergici centrali del midollo spinale e dei nuclei del tronco cerebrale. Il ruolo della clonidina come sedativo indipendente rimane dubbio e l'effetto ipotensivo ne limita il suo utilizzo.

### **Benzodiazepine**

Farmaci ad azione GABA-agonista centrale dotati di spiccate proprietà ipnotiche e ansiolitiche. Il midazolam è la molecola maggiormente utilizzata come sedativo grazie alla sua azione rapida e la breve emivita. Soggetto ad ampio metabolismo epatico, può essere utilizzato in sicurezza anche in pazienti con insufficienza renale severa. Nonostante la loro indiscussa efficacia, le benzodiazepine possiedono una serie di potenziali effetti avversi che ne condizionano l'utilizzo:

- ▶ potenziale delirigeno maggiore rispetto alle altre classi farmacologiche con possibile effetto paradossale di incremento dei livelli di agitazione (soprattutto nei soggetti anziani);

- ▶ azione inibente sui centri del respiro; le interazioni con la fisiologia respiratoria, sebbene in genere non particolarmente spiccate, non possono essere trascurate se consideriamo il contesto che stiamo analizzando;

- ▶ azione miorelassante; l'intervento sui muscoli faringei potrebbe mimare il meccanismo fisiopatologico delle apnee ostruttive.

Il loro impiego è stato inoltre correlato in letteratura con un incremento dei tempi di degenza e di ventilazione meccanica rispetto ad altre classi farmacologiche, pertanto alcune linee guida raccomandano di ridurre al minimo l'utilizzo: una valida strategia potrebbe essere il ricorso a terapie d'associazione.

### **Oppioidi**

Gli oppioidi sono agonisti dei recettori mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ) e sigma ( $\sigma$ ). Esplicano azioni analgesiche, ipnoinducenti e anti-tussigene.

L'introduzione nella pratica clinica dell'utilizzo di analoghi sintetici con minori effetti avversi, in particolare sul sistema respiratorio, ha offerto una valida opzione per la sedoanalgesia in pazienti critici. Diversi studi hanno dimostrato che l'infusione continua di basse dosi di tali farmaci in pazienti sottoposti a NIV ha permesso una minore percezione di *discomfort* da parte del paziente, garantendo il livello desiderato di sedazione conscia, senza significativi effetti sul *drive* respiratorio, sul volume minuto, sulla frequenza respiratoria, sul *pattern* respiratorio, sugli scambi gassosi o sull'emodinamica. Tra questi farmaci il remifentanil offre notevoli vantaggi, tra cui il rapido raggiungimento del volume di distribuzione allo *steady state* (in circa 10 minuti) e la brevissima emivita per degradazione da parte di esterasi

circolanti e tissutali, con un *onset* e un *offset* di azione celeri.

### Propofol

Il propofol è un farmaco ipnotico che agisce come agonista GABAergico. Il suo utilizzo è in genere limitato a un *setting* di Terapia Intensiva, sotto supervisione anestesiológica, poiché il potenziale effetto depressivo sui centri respiratori, sebbene generalmente modesto ai dosaggi utilizzati per la sedazione, associato al rischio di accumulo in corso di terapie prolungate, gli conferisce un potenziale di rischio non trascurabile. È una molecola in grado di produrre una sedazione potente con un *onset* e un *offset* di azione piuttosto rapidi; la *clearance* preferenzialmente epatica, analogamente alla dexmedetomidina, ne consente una stabilità farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale anche severa, ma bisognerebbe considerare una riduzione posologica nei pazienti con insufficienza epatica. Le caratteristiche farmacocinetiche lo rendono un farmaco potenzialmente molto adatto per la sedazione nel paziente critico. Seppur in misura minore rispetto alla dexmedetomidina anche il propofol può indurre ipotensione.

### Conclusioni

La sedazione non dev'essere utilizzata di *routine* nei pazienti sottoposti a NIV, ma può essere di aiuto in diverse situazioni legate sia alle condizioni critiche del paziente sia ad aspetti tipici della ventilazione non invasiva (interfacce utilizzate, impostazioni ventilatorie e durata del trattamento).

Una *flow chart* per l'approccio alla sedazione può essere quella proposta da Longrois e coll. in cui si consiglia di identificare le cause del *discomfort*, di valutare accuratamente le variabili potenziali associate al fallimento della NIV, tentando in prima istanza

approcci non farmacologici (comprese tecniche di rilassamento e, ovviamente, particolare attenzione deve essere prestata alle interfacce utilizzate); se le difficoltà persistono viene consigliato un approccio farmacologico.

In conclusione, la sedazione è una pratica molto spesso necessaria e potenzialmente in grado di migliorare l'*outcome* del paziente in cui vi è un mancato adattamento alla NIV a causa di agitazione e *delirium*. L'assenza di forti evidenze scientifiche sulla sua efficacia e i potenziali effetti avversi a essa correlati ne controindicano un utilizzo indiscriminato e impongono l'adozione di specifiche accortezze nel suo impiego, lasciando discrezionalità al curante nel singolo caso.

### Bibliografia di riferimento

- CONSTANTIN JM, SCHNEIDER E, CAYOT-CONSTANTIN S, ET AL. *Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study*. Intensive Care Med 2007;33:82-7.
- DEVLIN JW, NAVA S, FONG JJ, HILL NS. *Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure*. Crit Care Med 2007;35:2298-302.
- HUANG Z, CHEN YS, YANG ZL, LIU JY. *Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure*. Intern Med 2012;51:2299-305.
- LONGROIS D, CONTI G, MANTZ J, ET AL. *Sedation in non-invasive ventilation: do we know what to do (and why)?* Multidiscip Respir Med 2014, 9:56.
- ROCCO M, CONTI G, ALESSANDRI E, ET AL. *Rescue treatment for non-invasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgesedation: a pilot study*. Intensive Care Med 2010; 36:2060-5.