




FARMACOLOGIA DEGLI AGENTI IMPIEGATI NEI REGIMI DI SEDOANALGESIA IN UTI



Diego Atzeni
Rianimazione Marino




Farmacologia degli agenti della sedoanalgesia

- Farmacodinamica
 - Farmacocinetica
 - Farmacoeconomia
- 

Farmacocinetica

- **ADME**
- La fase di distribuzione riguarda la attitudine che le molecole mostrano ad attraversare le barriere endoteliali per raggiungere siti extravascolari
- Il metabolismo riguarda la biotrasformazione che come noto trasforma il farmaco in composti di piu facile eliminazione . Assume rilevanza la trasformazione in metaboliti intermedi dotati di attivita biologica intrinseca
- La eliminazione riguarda le varie Clearances epatiche , renali ecc che rendono conto in parte delle emivite di



Il volume di distribuzione

Esiste un solo Volume di distribuzione?

Quali fattori condizionano la grandezza?

Per quale ragione diamo ad esso
importanza???

La malattia critica condiziona veramente
questa grandezza?

In che modo la comprensione di questo
volume deve condizionare il nostro
operare nei regimi di infusione
continua???

Volume di distribuzione 3

- Cosa condiziona questo volume?
- *Legame proteico*
- *Lipofilia della molecola*
- *Affinità relativa per proteine tissutali*
- *Composizione corporea*
- *Oversized third space*
- *Riduzione della clearance d'organo*

Ancora sul Volume di distribuzione

- Espressione matematica del V_d
- $V_d = \frac{\text{Dose di farmaco somministrata}}{\text{Concentrazione plasmatica}}$

Concentrazione plasmatica

Ma la concentrazione plasmatica del farmaco somministrato in vero

viene determinata usualmente almeno in 3 tempi

T 0 = immediate post infusion time

T 1 = corrispondente alla T 1/2 50

T finale = corrispondente alla fase di eliminazione lenta

**ABBIAMO QUINDI MOLTI VOLUMI DI
DISTRIBUZIONE**

Il concetto di emivita

- La conoscenza delle emivite di un farmaco diventa importante laddove si deve determinare il numero di dosi giornaliere da somministrarsi
- Nelle infusioni continue endovenose le emivite di eliminazione determinano al raggiungimento dello steady state il maggior tool clinico guida per l'aggiustamento di dose
- I fattori che condizionano la emivita di un farmaco X sono appunto il suo V_{dapp} e la sua Clearance totale
- Ne deriva che la relazione tra emivita, V_{dapp} , Clearance, predicono con sufficiente attendibilità il profilo cinetico di una certa molecola




Caratteristiche ideali

- Basso V_d iniziale
- Rapida redistribuzione extravascolare
- Rapido raggiungimento dello steady state
- V_d allo steady state non elevato
- Produzione di metaboliti a scarsa attività biologica
- Bassa propensione a fenomeni di tachifilassi



Drugs

- Midazolam
 - Lorazepam
 - Propofol
 - Remifentanyl
 - Sufentanyl
 - Fentanyl
 - Aloperidolo
- 

Farmacocinetica

Farmaci	PB %	Vd = L/Kg	Metaboliti	T _{1/2} α Emivita α	Clearance
Midazolam	> 80 %	1,2 L / Kg	Attivi 1 idrossilato 4 idrossilato	T _{1/2} α 150 min	GFR dependent
Lorazepam	➤ 80 %	1,2 L / Kg	Coniugati con Glucuronati Inattivi	T _{1/2} α 450 min	GFR dependent
Propofol	> 80 %	2,4 L / Kg	Inattivi	T _{1/2} α 2-4 min	Liver dependent

Come regolare la V.I di mantenimento

DRUG	Target plasmatico	Drug Clearance PC 70 Kg	Diluizione del farmaco	Velocita' di infusione
Midazolam	100 µg/ml	7ml/kg/min	1 mg/ml	3 ml/h
Lorazepam	17 ng / ml	1,5 ml/Kg/min	2 mg/ml	5,75 ml/h
Propofol	3 µg / ml	35 ml/Kg/min	20 mg/ml	20 ml/h

Esempio pratico : $V.I = Conc.Target \times Clearance\ plasmatica$

Assumiamo che i farmaci su citati siano eliminati preferenzialmente per Filtrazione Renale

Il Target plasmatico per ottenere un Ramsay sedation score di 3 e' quello riportato

Benche' le Clearances possano essere determinate , ricaviamo i valori da tabelle

Esempio per il Midazolam : $C_{pt} (100 \mu g/ml) \times 29400\ ml/h = 0,1\ mg \times 29,4L = 2,9\ mg/h$

9 mg/h

Farmacocinetica comparata 2

<i>Oppioide</i>	<i>Bound fraction</i>	<i>Clearance</i>	<i>Volume di distr</i>	<i>Liposolubilita'</i>	<i>T ½ a - T ½ B</i>
Remifentanil	91%	50 cc / Kg / min	0,3 L / Kg	++	1 min / 5 min
Sufentanil	> 80 %	12 cc / Kg / min	2,5 L / Kg	+++	20 min / 180 min
Fentanil	> 80 %	15cc / Kg / min	4 L / Kg	++++	30 min / 150 min
Morfina	32 %	24cc / kg / min	3L / kg	+ / -	180 min

Criteri farmacocinetici di scelta

nella short term sedation

- Short term sedation : Il propofol possiede le caratteristiche ideali per le seguenti ragioni :
 - Vd iniziale **Basso** (comporta basso onset)
 - Emivita di redistribuzione **Rapida** (< 45 sec)
 - Emivita contesto sensibile **Bassa** per infusioni la cui durata sia inferiore alle 72 ore
 - Onset time inferiore a 30 sec dopo discontinuazione dell'infusione continua_

Criteria farmacocinetici di scelta nella Long run sedation

- *Lorazepam o Midazolam ?*
- *Perche' non dovrebbe essere impiegato il midazolam?*
- ***A) Emivita contesto sensibile ELEVATA***
- ***B) Produzione di Metabolita attivo 4 idrossilato***
- ***C) Piccolo decrementi del GFR comportano importanti ritenzioni del metabolita attivo***
- ***Costi elevati***

Ancora sulla Long run sedation : Il Lorazepam

- *A) legame proteico sovrapponibile al midazolam*
- *B) Volume di distribuzione allo steady state sovrapponibile al midazolam*
- *C) Nessuna produzione di metabolita attivo*
- *D) Minor interferenza del calo di GFR sulla relazione concentrazione/effetto*
- *E) Costi nettamente inferiori*

Quale analgesico usare?

- 1) Basso V_d iniziale
- 2) Debole sensibilità del contesto
- 3) Bassa propensione a saturare il comparto finale (cinetica tricompartmentale)
- 4) Debole relazione tra eliminazione e funzione d'organo
- 5) Rapido onset
- 6) Basso impatto emodinamico

Modello farmacocinetico 1

Midazolam

Ora	0	1	2	4	6	8	12	24>
Dose mg/hr <60 anni	Bolo: 2mg+ 6mg/hr	6	5	4	4	4	4	4
Dose >60 anni	Bolo: 2mg+ 3mg/hr	3	3	2	2	2	2	2
Risveglio dopo (hr)		rapido	rapido	rapido	rapido	rapido	15	15

Propofol

Ora	0	3	6	12	24	48	72	72>
Dose mcg/kg/min	Bolo 28mcg/kg+ 40 p.c.	35	35	30	30	25	22	20
Risveglio dopo (hr)		Molto rapido	Molto rapido	Molto rapido	Rapido	Rapido	1	4

Quale analgesico usare?

- *La scelta della molecola analgesica da impiegarsi dovrebbe essere eseguita sulla scorta di caratteristiche farmacocinetiche che condizionano in toto la elegibilita' del farmaco adoperato*
- *Tuttavia :*
- *Particolare riguardo va prestato alla associazione con il farmaco sedativo , in quanto la associazione farmacologica*
- *Produce effetti FARMACODINAMICI INATTESI*
- **REMIFENTANIL????**

La associazione BDZ/R vs BDZ/ M

- Regime inf. 1 = BDZ + Remifentanil
- Regime inf. 2 = BDZ + Morfina / Sufentanil
- Regime inf. 3 = BDZ + Propofol / remifent.
- Risulta evidente che il Remifentanil riduce
- La richiesta di BDZ , rispetto al gruppo BDZ + Morf/Sufent.
- Nella Short run sedoanalgesia tuttavia l'impiego del propof + Remifent. Sembra produrre un High Emodynamic Effect

Aloperidolo e delirio

- La via endovenosa appare la piu' idonea in acuto
- La via intramuscolare fornisce un rapido onset time (2/20 minuti) ma una piu' regolare distribuzione del farmaco (maggiore offset time)
- **L'impiego endovenoso appare preferibile in soluzione salina 100 cc da infondersi in 20'**
- *Monitorare l'ECG per fenomeno di Qt lungo e torsione di punta specie in pazienti ipomagnesiemici e con Qt al limite sup*
- *Half time $a > 50 h$*