



INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NELLA SEDO-ANALGESIA: NUOVO AGGIORNAMENTO DELLE LINEE GUIDA PEDIATRICHE

Drug-Drug Interactions in analgesia and sedation: new guidelines update for pediatrics

Emanuele Bignardi, Marta Gentili¹, Elena Zoia², Anna Mandelli², Dario Cattaneo¹, Emilio Clementi¹, Vera Battini¹, Michele Gringeri¹, Giulia Mosini¹, Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹

Progetto di stage svolto presso ¹UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, - ASST-Fatebenefratelli- Sacco, Milano

²UO Anestesia, Terapia intensiva Cure Palliative pediatriche, ASST-Fatebenefratelli-Ospedale Sacco, Milano

Keywords

Drug-drug interactions (DDIs)
Paediatrics
Sedation
Analgesia
Pharmacokinetics
Adverse events
Clinical practice
Guidelines

Abstract

Introduction Pediatric Intensive Care Units (PICUs) are critical settings, where fragile patients are treated, requiring quick and precise medical decisions. Moreover, since children are often more sensible to pain and discomfort deriving from medical procedures, analgesia and sedation are frequently necessary. Therefore, a combination of several drugs is required, thus increasing the chance of drug-drug interactions (DDIs). Furthermore, as children cannot be considered as "little adults", it is important to carefully consider the paediatric pharmacokinetics (PK), which importantly differ from that of adult patients.

Aims The main objective of this work was to analyse DDIs arising from the combined use of different sedo-analgesic drugs in the context of PICUs. Moreover, the pharmacokinetic (PK) profile of these medications has been considered. In particular, understanding the issues related to DDIs and paediatric PK may help to a better use of sedo-analgesic drugs in children, thus reducing the chance of adverse events (AEs).

Methods Two main databases for DDIs have been screened for interactions between sedo-analgesic drugs. In particular, Terap (Istituto Mario Negri) has been considered for the Italian scenario, while Clinical Pharmacology database has been used to take into account the interactions occurring between drugs marketed in the United States. DDIs have been divided into three main classes, namely "contraindicated/severe", "major" and "moderate". Concerning the PK profile of sedo-analgesic drugs, Clinical Pharmacology was the main source of information. Moreover, the summary of Product Characteristics (SmPC) of each medication has been carefully examined, thus allowing a comprehensive collection on all the available information. Lastly, literature research using PubMed database has been performed to fully elucidate the DDIs and PK profiles.

Results Previous release of paediatric sedo-analgesia guidelines has been considered for determining which drugs have to be examined. Among the different classes of medications, opioids show the highest number of DDIs, thus they should be used with more attention than other drugs. Moreover, the database and literature search has shown that there is poor information about the paediatric PK profile of the majority of drugs considered.

Conclusions Our analysis highlighted that information about DDIs and PK profile is essential in the PICU clinical practice. The data acquired through this work may be useful to integrate the clinical information in updating guidelines for sedo-analgesia in paediatrics.

Introduzione

Farmacologia dei soggetti pediatrici

La popolazione pediatrica potrebbe essere divisa in sottocategorie, ciascuna con caratteristiche peculiari per quanto concerne la risposta ai farmaci. Sebbene qualsiasi suddivisione sia in qualche modo arbitraria, la classificazione E11 dell'*International Council of Harmonization* (ICH) può essere un punto di partenza per ulteriori considerazioni [1]. Tale linea guida suggerisce la seguente categorizzazione della popolazione pediatrica:

- 1) neonati pre-termine;
- 2) neonati a termine (0-27 giorni);
- 3) infanti e lattanti (28 giorni-23 mesi);
- 4) bambini (2-11 anni);
- 5) adolescenti (12-18 anni).

L'assunzione che i bambini non siano dei "piccoli adulti" risulta tanto più vera nel momento in cui si considerano i parametri farmacocinetici [2]. Inoltre, i cambiamenti legati allo sviluppo che si verificano durante l'età pediatrica possono profondamente influenzare la risposta dei pazienti ai farmaci. Sebbene poco studiate, le differenze nei parametri farmacocinetici tra bambini e adulti devono essere attentamente considerate nel momento della somministrazione di farmaci; infatti è ben noto che assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) sono tutti influenzati dall'età e dal grado di sviluppo dei soggetti.

Differenze farmacocinetiche dal neonato all'adolescente

ASSORBIMENTO

La maggior parte delle differenze osservate nell'assorbimento dei farmaci tra bambini e adulti è correlata con i cambiamenti anatomici e fisiologici legati allo sviluppo. Nel caso dei neonati, il pH gastrico più elevato dovuto alla minore secrezione di acido cloridrico e dalla frequenza di alimentazione limita l'assorbimento dei farmaci per via orale e questo può essere rilevante nel caso di farmaci che vengono degradati a livello gastrico. Un altro fattore importante che influenza l'assorbimento è il tempo di svuotamento dello stomaco, prolungato in neonati ed infanti, che riduce l'assorbimento dei farmaci, così che servono tempi più lunghi per raggiungere la concentrazione terapeutica plasmatica [3]. Tutti questi fattori, ad esempio, aumentano le concentrazioni di penicillina nei neonati di 5-6 volte in più rispetto ai bambini più grandi.

DISTRIBUZIONE

Nella popolazione pediatrica, il volume di distribuzione (Vd) di molti farmaci sembra diminuire con l'aumentare dell'età; esso risulta essere maggiore nei neonati, mentre si normalizza sui valori degli adulti negli adolescenti. In particolare, i valori del Vd sono influenzati dalle percentuali totali di acqua e grasso corporei: infatti, le prime sono maggiori nei bambini, mentre le seconde risultano essere minori. Queste differenze impattano sul Vd a seconda delle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco somministrato: per i farmaci idrosolubili, il Vd è più ampio nell'infanzia, mentre per i farmaci lipofili è inferiore, se comparato agli adulti. Un altro parametro che cambia nel tempo è il grado di legame del farmaco alle proteine plasmatiche, che tende a ridursi nei neonati e negli infanti per diverse ragioni:

- (i) La quantità totale di proteine plasmatiche è minore nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti, così come è ridotta la loro affinità di legame ai farmaci. Pertanto, queste caratteristiche possono causare una distribuzione maggiore del farmaco, con conseguente aumento della frazione di farmaco non legata alle proteine plasmatiche [4].
- (ii) I neonati presentano una concentrazione più alta di bilirubina e di acidi grassi liberi, che contribuisce a spiazzare il farmaco dai siti di legame delle proteine; ciò comporta l'aumento della sua concentrazione libera.

Le implicazioni cliniche di queste differenze farmacocinetiche sono maggiormente rilevanti per quei farmaci che sono fortemente legati alle proteine plasmatiche e che hanno una finestra terapeutica più ristretta. Pertanto, durante la somministrazione di tali medicinali, è necessario un aggiustamento della dose al fine di ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

METABOLISMO

Il metabolismo di un farmaco può essere definito come la trasformazione biochimica del farmaco stesso da una forma chimica in un'altra, ad opera di un sistema enzimatico specializzato. Il sito principale del metabolismo dei farmaci è il fegato, sebbene anche altri organi, come reni, cervello, polmoni ed intestino concorrano alla trasformazione dei medicinali.

Il metabolismo include due fasi principali, definite I e II, con lo scopo finale di diminuire la lipofilia degli xenobiotici e favorirne l'eliminazione. Le reazioni di fase I consistono nell'introduzione o nell'esposizione di gruppi funzionali [4], mentre durante la fase II i metaboliti dei farmaci sono coniugati con substrati endogeni idrofili come l'acido glucuronico. Ciascuna fase metabolica è caratterizzata dall'intervento di differenti classi enzimatiche con specifica attività catabolica: il citocromo P450 rappresenta una superfamiglia di enzimi che catalizzano le reazioni di fase I, mentre quelle di fase II sono mediate da un set enzimatico più eterogeneo, come transferasi e idrolasi. Considerando questa elevata complessità, i profili di espressione degli enzimi metabolici nello sviluppo possono fortemente influenzare la farmacocinetica, così come anche l'efficacia e la sicurezza dei farmaci.

Alcuni studi hanno evidenziato come gli enzimi metabolici possano avere tre principali pattern di sviluppo, uno pre-natale, uno post-natale e uno costante con specifico ruolo per ciascuna fase di crescita [5]. Durante il periodo pre-natale, alcuni enzimi metabolici come il CYP3A7 sono molto espressi e la loro attività diminuisce rapidamente subito dopo la nascita. D'altra parte, l'espressione di enzimi quali i CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 aumenta velocemente nei primi giorni e mesi di vita e si normalizza in tempi rapidi sui livelli di espressione degli adulti. È stato inoltre dimostrata per i lattanti la necessità di somministrare alcuni farmaci in dose/Kg più elevata, in quanto questa categoria sembra avere un'elevata attività metabolica. Un esempio molto chiaro riguarda il trattamento nei neonati (<10 gg) con morfina, che richiede una somministrazione del 25% maggiore rispetto alla dose somministrata a infanti più grandi (1 anno), dovuta alla mancanza dell'enzima UGT2B che nell'uomo adulto è deputato al metabolismo dell'oppioide.

In generale, è stato osservato che l'espressione degli enzimi metabolici raggiunge i livelli degli adulti a circa 1-2 anni di vita [4], nonostante vi siano pochi dati disponibili, soprattutto per la fase II, così che il comportamento di molti farmaci risulta imprevedibile.

ELIMINAZIONE

La via renale è la più importante via di eliminazione e differisce tra la popolazione adulta e quella pediatrica. L'eliminazione renale dei farmaci consiste in tre principali processi: filtrazione glomerulare, escrezione tubulare e riassorbimento tubulare. L'età del paziente può influenzare ognuno di questi processi, come nel caso della velocità di filtrazione (GFR) che risulta essere più bassa nei neonati e negli infanti e raggiunge livelli comparabili all'età adulta in 3-5 mesi [4], motivo per il quale la dose dei farmaci deve essere aggiustata in base all'età del paziente. Sebbene la filtrazione glomerulare maturi velocemente, le altre funzioni renali si sviluppano più lentamente (fino a 2 anni di età) influenzando in modo imprevedibile l'eliminazione dei farmaci. Questo comporta negli infanti un aumento dell'emivita dei farmaci somministrati, un aspetto di non poco conto da tenere in considerazione [4].

Bambini nelle Unità di terapia intensiva - punti critici: politerapia e scarse condizioni di salute

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) sono intrinseche a ciascun medicinale; nelle popolazioni speciali e in *setting* particolari, come le terapie intensive pediatriche, i farmaci possono rappresentare una criticità e in particolar modo i principi attivi sedo-analgesici, spesso utilizzati in combinazione e per periodi prolungati di tempo rispetto ad altri *setting* di cura, possono avere come effetto avverso l'iper-sedazione. Questa situazione, dovuta a una combinazione di più farmaci sedativi, è abbastanza comune e deriva da un effetto sinergico di tali medicinali. L'iper-sedazione può risultare un evento critico soprattutto nei pazienti obbligati alla respirazione meccanica, in quanto li espone al rischio di complicanze come le polmoniti. In altri casi l'iper-sedazione può derivare dalle problematiche renali ed epatiche dei pazienti: ad esempio, il metabolita

della morfina, morfina-6-glucuronide, si accumula in pazienti con disfunzioni renali, inducendo iper-anestesia e minori livelli di coscienza [6].

Nonostante i parametri farmacocinetici siano fondamentali, non sempre vengono presi in considerazione nella somministrazione di un mix di farmaci sedo-analgesici. In aggiunta, il quadro si complica con gli altri farmaci a cui i pazienti delle terapie intensive pediatriche sono già esposti e che aumentano la probabilità di interazioni farmacologiche. Le delicate condizioni di salute dei pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) richiedono attenzioni speciali, soprattutto nel momento in cui si rende necessaria la sedo-analgesia al fine di diminuire il dolore derivante da alcune procedure medico-diagnostiche.

Sedazione “procedurale” nei pazienti pediatrici

Nell'esecuzione di procedure terapeutiche e/o diagnostiche, i pazienti pediatrici potrebbero sperimentare più sofferenza e ansia rispetto agli adulti, quindi la sedazione, la riduzione dell'ansia e l'analgesia diventano cruciali [7].

La sedazione procedurale e l'analgesia comprendono tre fasi principali:

- 1) la valutazione pre-sedazione;
- 2) la sedazione vera e propria per la procedura;
- 3) il recupero post-procedurale.

Generalmente queste fasi vengono eseguite in sequenza e ciascuna mostra delle criticità. Il clinico deve valutare le condizioni generali del paziente e successivamente quelle cardiovascolari, respiratorie, renali, epatiche e gastrointestinali [7]. Solo dopo un'attenta analisi di tutti questi parametri, la sedazione procedurale potrà essere svolta in modo corretto e sicuro. In particolare, la fase di sedazione richiede un attento monitoraggio dei pazienti e, in caso di sedazione profonda o anestesia generale, anche una ventilazione meccanica. I parametri vitali devono essere monitorati e qualsiasi segnale di allarme dovrebbe risultare nell'interruzione della sedazione. Terminata la fase di sedazione, i segni vitali del paziente vengono riesaminati e dovrebbero essere monitorati fino al momento in cui non esista più un rischio di depressione cardiovascolare. Inoltre, dovrebbero essere valutati anche i livelli di coscienza, a seconda dell'età del paziente [7].

Gestione del dolore nei bambini

La gestione del dolore nei pazienti pediatrici è molto difficile da affrontare considerando che i bambini sono più fragili e suscettibili al dolore e spesso non sono in grado di esprimere la loro condizione dolorosa, soprattutto nelle prime fasi della vita. Proprio per questo motivo la terapia del dolore nei pazienti pediatrici può avere diverse opzioni. In particolar modo la soluzione maggiormente scelta riguarda l'utilizzo di una combinazione di farmaci endovena per raggiungere più efficacemente un adeguato stato di sedazione e analgesia, sempre considerando attentamente i possibili effetti indesiderati connessi all'utilizzo di combinazioni di farmaci a diversi dosaggi. Tra le classi di farmaci disponibili, gli oppioidi sembrano essere molto efficaci nella riduzione del dolore, sebbene sia ben nota la loro capacità di indurre depressione respiratoria e altri importanti eventi avversi [8].

Gradi della sedazione

Nonostante vengano distinte tre fasi, sarebbe meglio considerare la sedazione come un *continuum*, che va da uno stato di leggera sedazione a uno più profondo, fino a quella che viene chiamata anestesia generale [9]. Ci sono diverse classi di farmaci che inducono differenti gradi di sedazione, e la scelta del farmaco dipende dallo scopo finale della procedura. All'inizio del *continuum* si trova lo stato di sedazione minima, in cui il paziente è in grado di rispondere agli stimoli e di respirare autonomamente; in questo stato è possibile controllare i movimenti nei pazienti pediatrici durante procedure terapeutiche e/o diagnostiche di routine [9]. Successivamente, si trova lo stato di sedazione moderata, in cui il paziente è in grado di rispondere agli stimoli, ma solo in accompagnamento a stimolazione luminosa o tattile. In questa fase il bambino può mantenere una ventilazione autonoma, senza assistenza, ed è indicato quando si rendono necessarie procedure dolorose e disagiati, dove il controllo motorio deve essere

maggiore. Lo stato di sedazione profonda è invece attuato quando gli anestetici locali o topici non sono sufficienti, oppure quando si rende necessario un controllo completo dei movimenti. L'ultima fase della sedazione è l'anestesia generale, in cui il paziente non è in grado di rispondere agli stimoli, anche dolorosi. Questa fase è particolarmente critica per la popolazione pediatrica in quanto si rende necessario il supporto della ventilazione assistita. Ciò richiede un attento monitoraggio del paziente e la procedura deve essere interrotta nel caso in cui il soggetto mostri sofferenza [9].

Farmaci attualmente in uso nella sedo-analgesia pediatrica

Gli agenti farmacologici utilizzati nella sedo-analgesia pediatrica (SAP) sono aumentati nel corso dei decenni e possono essere suddivisi in quattro grandi classi: “anestetici puri”, “sedativi ipnotici”, “dissociativi” e “da inalazione” [10]. Gli anestetici puri comprendono oppioidi e non-oppioidi, mentre i sedativi-ipnotici includono le benzodiazepine, barbiturici e altri. In questo paragrafo verranno analizzati i farmaci principalmente impiegati nelle procedure di sedazione e analgesia, ponendo l'attenzione su alcune molecole appartenenti alla classe degli anestetici puri e degli agenti sedativi-ipnotici.

MIDAZOLAM

Questo farmaco appartiene alla classe delle benzodiazepine e possiede differenti effetti, come la riduzione dell'ansia, la sedazione, l'amnesia e la capacità anticonvulsivante. Grazie alla rapidità di azione e di scomparsa dell'effetto, viene ampiamente utilizzato nella SAP più di altri agenti, attraverso differenti vie di somministrazione (e.g. orale, parenterale e altre) [10]. Inoltre, il suo impiego nella sedazione procedurale ha diversi vantaggi quali l'effetto amnesico e il profilo di sicurezza elevato. Generalmente, le benzodiazepine possono essere utilizzare da sole o in combinazione con altri farmaci, quali il fentanyl o la ketamina. Nel caso di midazolam, si è osservato un effetto additivo, in combinazione con altri farmaci ad attività simile, sulla depressione respiratoria e nervosa.

DEXMEDETOMIDINA

Questa molecola appartiene alla classe degli alfa-2 agonisti selettivi, mostrando duplice attività sedativa e analgesica. In particolare, l'effetto sedativo è maggiore rispetto a midazolam, motivo per il quale è particolarmente indicata nelle procedure complesse di *medical imaging* e per la sedazione di bambini autistici [10]. Le problematiche legate a questa molecola sono i tempi maggiori di insorgenza dell'effetto e di recupero.

PROPOFOL

Propofol fornisce sedazione senza analgesia ed è largamente utilizzato nell'ambito del pronto soccorso in caso sia richiesta la sedazione procedurale. I vantaggi del propofol includono una rapida insorgenza dell'effetto e un rapido recupero, sebbene ci sia il rischio di un'eccessiva depressione respiratoria. Poiché questo farmaco non induce analgesia, deve essere somministrato insieme ad un agente analgesico, come la ketamina o il fentanyl, a seconda delle situazioni.

KETAMINA

Si tratta di un agente dissociativo, che produce analgesia a basse dosi, mentre a dosaggi più elevati induce uno stato catatonico. Questo farmaco è usato con successo in diverse procedure all'interno del pronto soccorso, anche nella popolazione pediatrica. Il vantaggio principale della ketamina è il fatto che il paziente non è responsivo, sebbene la capacità e i riflessi respiratori siano mantenuti. Per queste caratteristiche uniche, tale farmaco è ampiamente utilizzato ed è generalmente considerato sicuro.

Tipologie di interazioni farmacologiche: interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche

Quando due farmaci sono assunti in modo concomitante, possono interagire e influenzarsi a vicenda, con il risultato di un accresciuto o diminuito effetto farmacologico [11]. Le interazioni farmacologiche sono di grande interesse nella pratica clinica, soprattutto quando più farmaci vengono somministrati contemporaneamente e in soggetti fragili.

Le interazioni possono essere classificate in base al meccanismo sotteso in:

- a) farmacologiche;
- b) farmacodinamiche;
- c) farmacocinetiche.

Le interazioni farmaceutiche avvengono prima della somministrazione del farmaco e generalmente comprendono l'incompatibilità dei farmaci per le soluzioni endovenose. Un esempio è il midazolam, che può essere miscelato solo con soluzione fisiologica [11]. Le interazioni farmacodinamiche si hanno al sito d'azione del farmaco e sottendono la diretta influenza sull'effetto farmacologico. Quelle farmacocinetiche, che sono le più frequenti, influenzano le varie fasi ADME, ed in particolar modo il metabolismo, che sembra essere la fase maggiormente coinvolta. L'assorbimento dei farmaci può essere ridotto da vari fattori, ad esempio dalla concomitante assunzione di un farmaco con cationi divalenti presenti negli antiacidi e nei prodotti derivanti dal latte [11]. Le interazioni che coinvolgono la distribuzione sono basate invece sulla competizione tra farmaci per il legame con le proteine plasmatiche. Un classico esempio è quello della furosemide che è in grado di spiazzare il warfarin dai siti di legame delle proteine plasmatiche, aumentando così il rischio di sanguinamenti [11]. Poiché l'eliminazione dei farmaci avviene soprattutto a livello renale, i farmaci che influenzano la funzionalità renale possono avere un effetto diretto anche sull'eliminazione, in particolar modo sulla riduzione della *clearance* e sul prolungamento dell'emivita di un farmaco. Il metabolismo è la fase più rilevante della farmacocinetica a livello di interazioni farmacologiche; infatti, in questa fase si verificano gli eventi di interazione più frequenti che coinvolgono sia la fase I che la fase II. Quando co-somministrati, due farmaci possono competere per lo stesso enzima metabolico, oppure una molecola può indurre o inibire il metabolismo di un altro medicinale [11]. L'inibizione del metabolismo è un processo rapido che porta all'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco, con conseguente effetto tossico, mentre l'induzione, che invece richiede attivazione genica e produzione di nuovo enzima, risulta in una diminuzione della concentrazione del farmaco con possibile fallimento terapeutico.

Considerando questo quadro così complesso, non sorprende che le interazioni farmacocinetiche influenzino fortemente la pratica clinica quotidiana e che siano di primaria importanza nei pazienti poli-trattati e/o poli-patologici, come nel *setting* delle UTI. Queste considerazioni sono particolarmente veritiere nel caso della popolazione pediatrica, soprattutto quando i bambini sono ospedalizzati e quando è richiesto l'utilizzo di diversi farmaci nella terapia. È da notare che le interazioni farmacologiche sono esse stesse una causa rilevante di ospedalizzazioni nell'1,1% dei casi [12].

Obiettivi

Poiché l'ospedalizzazione è una condizione spiacevole e poco confortevole, specialmente per i bambini, è cruciale la definizione di appropriate linee guida per ridurre il dolore e la sofferenza nei pazienti pediatrici. L'edizione più recente delle linee guida per la sedo-analgesia pediatrica [13] è stata il punto di partenza per questo progetto. In particolare, è risultato evidente come le informazioni relative alle interazioni farmacologiche e il profilo farmacocinetico dei farmaci sedo-analgesici fossero poco investigate.

Scopo del presente progetto era quindi di comprendere le problematiche nell'utilizzo di farmaci sedo-analgesici nelle terapie intensive pediatriche, con un focus particolare sulle possibili interazioni e la farmacocinetica di questi farmaci. Una corretta comprensione delle interazioni farmacologiche può aiutare a migliorare la pratica clinica per i pazienti pediatrici.

Metodi

Per raggiungere gli obiettivi prefissati, è stato costituito un gruppo di lavoro, comprendente anestesisti, pediatri e farmacologi clinici, che hanno contribuito in base alle loro competenze e capacità specialistiche. L'analisi delle interazioni farmacologiche si è concentrata sui farmaci sedo-analgesici utilizzati all'interno delle terapie intensive pediatriche.

Definizione delle potenziali interazioni farmacologiche e ricerca nei database

Sono stati utilizzati due database per la ricerca di potenziali interazioni farmacologiche tra i farmaci sedo-analgesici e tutti quelli presenti nelle banche dati:

- *Banca Dati TERAP® (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, SIFO) che contiene tutti i farmaci inseriti nel Prontuario Nazionale (PNT) italiano*

- *Clinical Pharmacology* che riguarda i farmaci commercializzati negli Stati Uniti. Questo database contiene anche monografie sui farmaci e tutta una serie di risorse utili al medico per un corretto utilizzo dei medicinali. Il suo utilizzo è ampiamente diffuso tra i professionisti sanitari e istituzioni accademiche e statali. Per la sua importanza, è quindi una fonte importante di dati attendibili ed aggiornati.

Le interazioni farmacologiche sono state classificate come “controindicate”, “maggiori” e “moderate”. Le interazioni controindicate hanno conseguenze così dannose che i farmaci interagenti non dovrebbero mai essere somministrati insieme, mentre un’interazione maggiore può avere un effetto letale e/o richiedere un intervento medico per ridurre e minimizzare il loro effetto deleterio. Infine, le interazioni moderate sono quelle che possono far peggiorare le condizioni del paziente e/o che richiedono una revisione della terapia. Nella nostra analisi, per le interazioni controindicate e maggiori sono stati considerati sia i meccanismi farmacodinamici sia quelle farmacocinetici, mentre per le interazioni moderate sono stati analizzati solo i meccanismi farmacocinetici.

Profilo farmacocinetico

Oltre allo studio delle interazioni farmacologiche, il progetto si è concentrato anche sul profilo farmacocinetico dei farmaci sedo-analgesici. Nel dettaglio, è stato impiegato il database *Clinical Pharmacology* come fonte primaria, mentre il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) è stato incluso nell’analisi per maggiore completezza. Per ciascun farmaco considerato, sono state analizzate tutte le fasi farmacocinetiche (i.e. ADME) e i dati ottenuti sono stati suddivisi per popolazione adulta e pediatrica. Sono state incluse nell’analisi anche la biodisponibilità delle diverse vie di somministrazione, i principali enzimi metabolici e le vie di escrezione.

Assorbimento Il grado di assorbimento è strettamente dipendente dalla via di somministrazione; quella endovenosa è la più efficace, mentre quella orale è generalmente preferita dai pazienti. Nell’analisi, è stata considerata la biodisponibilità di ciascun farmaco dopo somministrazione tramite differenti vie; nella pratica clinica sedo-analgesica, la via di somministrazione dipende dalle caratteristiche del farmaco, ma anche da quelle del paziente e ciò è particolarmente vero nei bambini ricoverati nelle terapie intensive, in cui è importante garantire una adeguata *compliance* del paziente, cosa che non è sempre facile in tale contesto.

Distribuzione Come per l’assorbimento, anche la distribuzione è stata analizzata per ciascun farmaco: sono stati considerati diversi parametri, come il Vd, la lipofilia e il grado di legame alle proteine plasmatiche.

Metabolismo L’analisi di questa fase farmacocinetica ha incluso il sito metabolico principale, oltre alla classe enzimatica maggiormente coinvolta nel processo di biotrasformazione. Inoltre, quando applicabile, sono state incluse indicazioni sul possibile aggiustamento delle dosi in caso di insufficienza epatica.

Eliminazione In questo caso, è stata considerata la principale via di eliminazione per ciascun farmaco, insieme all’emivita e all’aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale.

Ricerca di letteratura

Al fine di includere tutti i dati farmacocinetici disponibili per i farmaci considerati, è stata condotta anche una ricerca di letteratura utilizzando il database PubMed.

Risultati

Tra i farmaci sedo-analgesici, sono stati selezionati quelli che vengono utilizzati di routine nella pratica clinica, all’interno delle UTI pediatriche e che sono stati considerati nella precedente edizione delle linee guida. Tra questi si trovano gli oppioidi, le benzodiazepine, gli anestetici e altri agenti.

I farmaci valutati nell’ambito di questo lavoro sono elencati nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Farmaci sedo-analgesci analizzati per l'analisi.

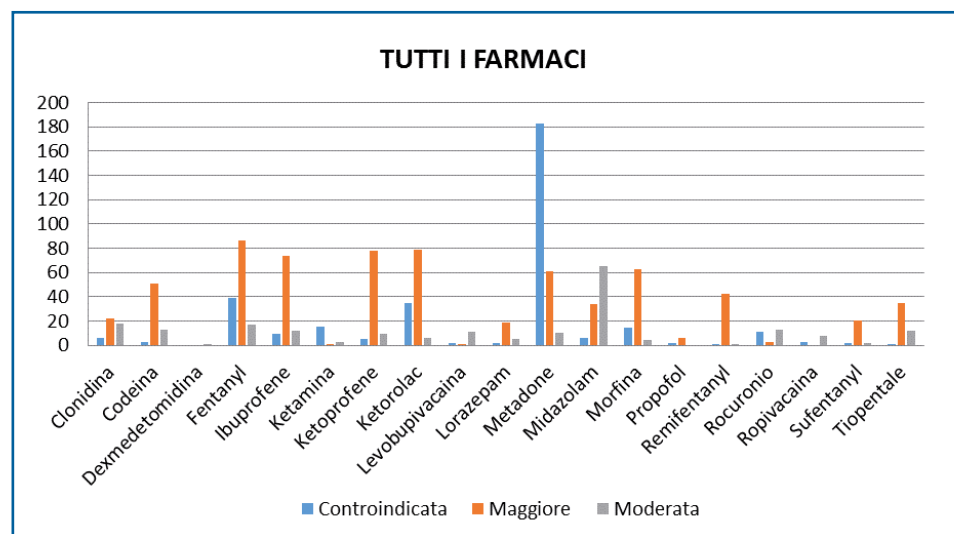
Farmaco	Classe farmaceutica
Clonidina	Alfa2 agonista
Codeina	Oppioide
Dexmedetomidina	Alfa2-agonista adrenergico
Fentanyl	Oppioide
Ibuprofene	FANS
Ketamina	Sedativo ipnotico
Ketoprofene	FANS
Ketorolac	FANS
Levobupivacaina	Anestetico locale amino-amidico
lorazepam	Benzodiazepina
Metadone	Oppioide
Midazolam	Benzodiazepina
Morfina	Oppioide
Propofol	Anestetico non barbiturico
Remifentanyl	Oppioide
Rocuronio	Bloccante neuromuscolare non depolarizzante
Ropivacaina	Anestetico locale amidico a lunga durata
Sufentanyl	Oppioide
Tiopentale	Barbiturico ad azione ultra-rapida

FANS: Farmaco antinfiammatorio non steroideo.

Interazioni tra farmaci

In **Figura 1** sono illustrate le frequenze di possibili interazioni farmacologiche per tutti i farmaci sedo-analgesci, che poi verranno presentati suddivisi per classi.

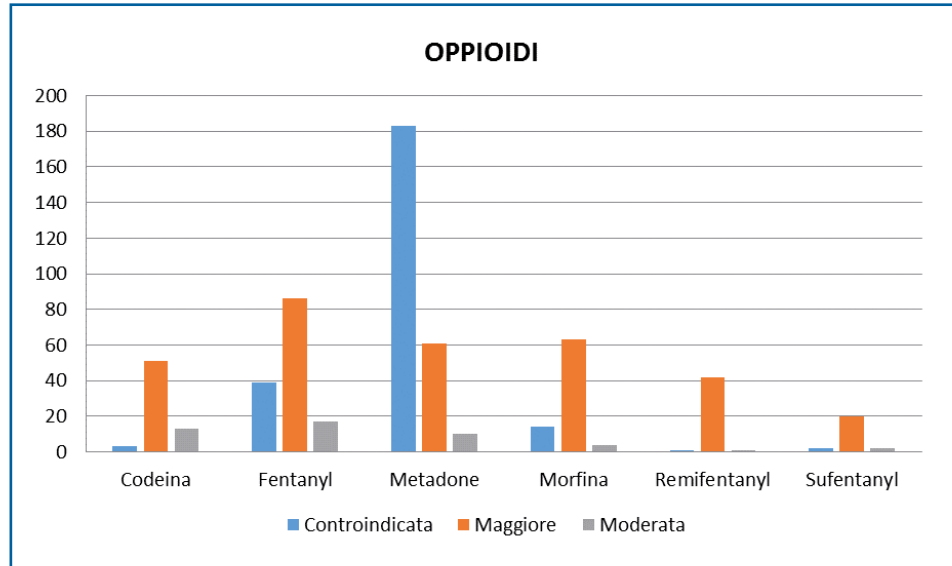
Figura 1 Interazioni farmacologiche totali divise per categorie di gravità.



OPPIOIDI

All'interno della classe degli oppioidi, il metadone è la molecola che mostra il maggior numero di interazioni, in particolare quelle classificate come “controindicate”. Come illustrato nella **Figura 2**, le interazioni della classe “maggiori” sono le più presenti per gli oppioidi, nonostante i derivati del fentanyl siano generalmente più sicuri da questo punto di vista.

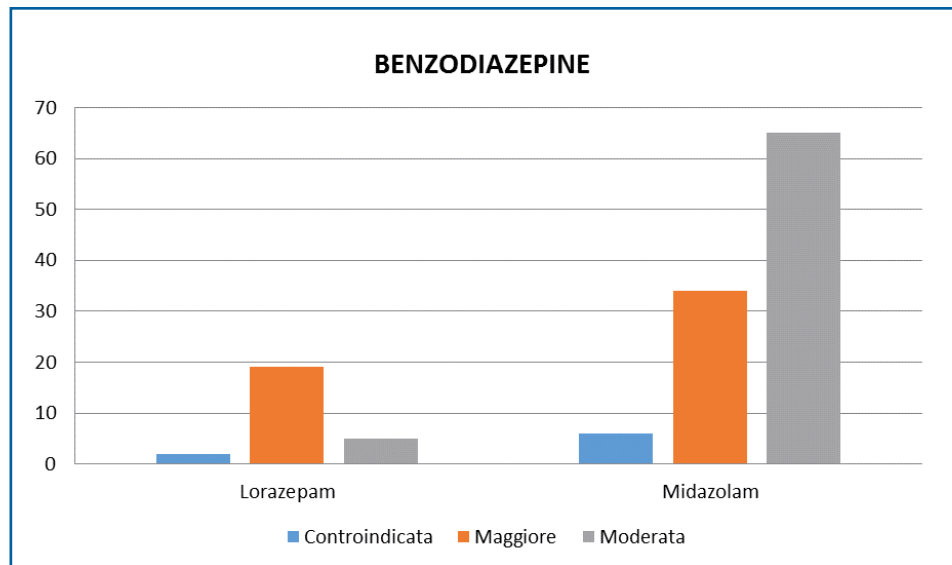
Figura 2 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



BENZODIAZEPINE

Sia lorazepam che midazolam sono largamente utilizzati nella pratica clinica, particolarmente per ridurre l'ansia nei pazienti pediatrici, spesso correlata a procedure diagnostiche o mediche. Il numero di interazioni controindicate è minore rispetto agli oppioidi sia per lorazepam che per midazolam (2 e 6, rispettivamente), sebbene le “maggiori” sono in numero più elevato per il midazolam (n=34 - **Figura 3**). Questi dati sono importanti se si considera che tale farmaco è utilizzato anche per il controllo delle crisi convulsive nei pazienti pediatrici.

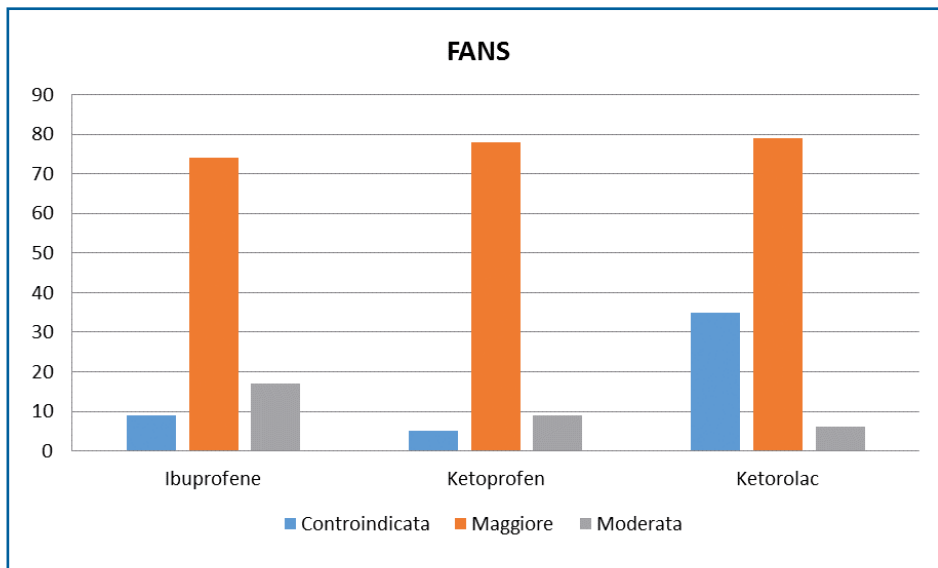
Figura 3 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



FANS

Tutti i FANS considerati manifestano un numero consistente di interazioni farmacologiche, anche se ketorolac mostra il maggior numero di quelle “controindicate” (n=35 - **Figura 4**). Considerando le interazioni “maggiori”, tutti i FANS ne mostrano un elevato numero e dovrebbero essere usati con cautela nell’indurre l’analgesia nei pazienti pediatrici.

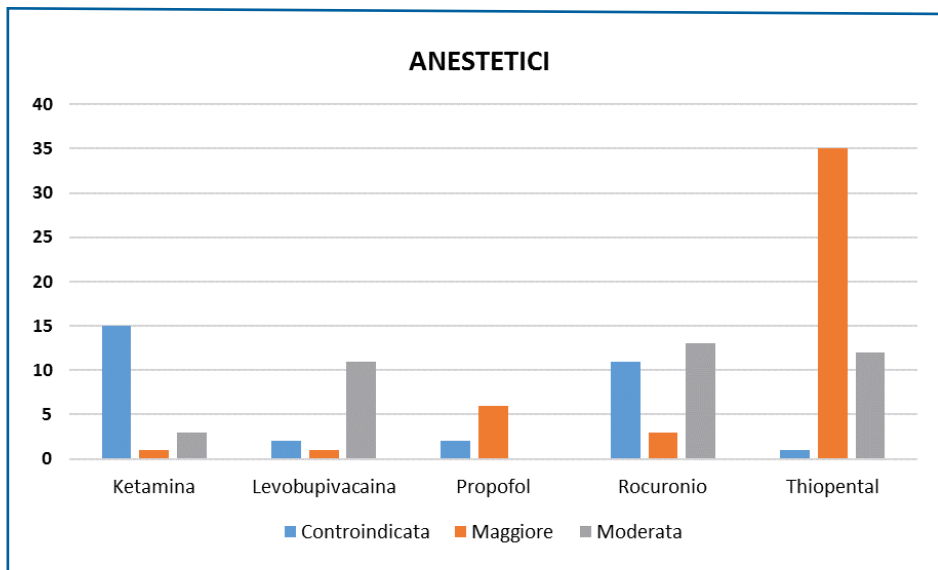
Figura 4 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



ANESTETICI

In questa classe, tiopentale è il farmaco che mostra il maggior numero di interazioni, particolarmente quelle classificate come “maggiori” (n=35 - **Figura 5**). In generale, gli anestetici sembrano essere abbastanza sicuri dal punto di vista delle interazioni. È importante ricordare che la scelta del corretto farmaco dipende molto dalle condizioni del paziente e dal meccanismo di azione della molecola: infatti, ropivacaina e levobupivacaina sono anestetici locali, mentre propofol, rocuronio, ketamina e tiopentale agiscono in modo sistemico.

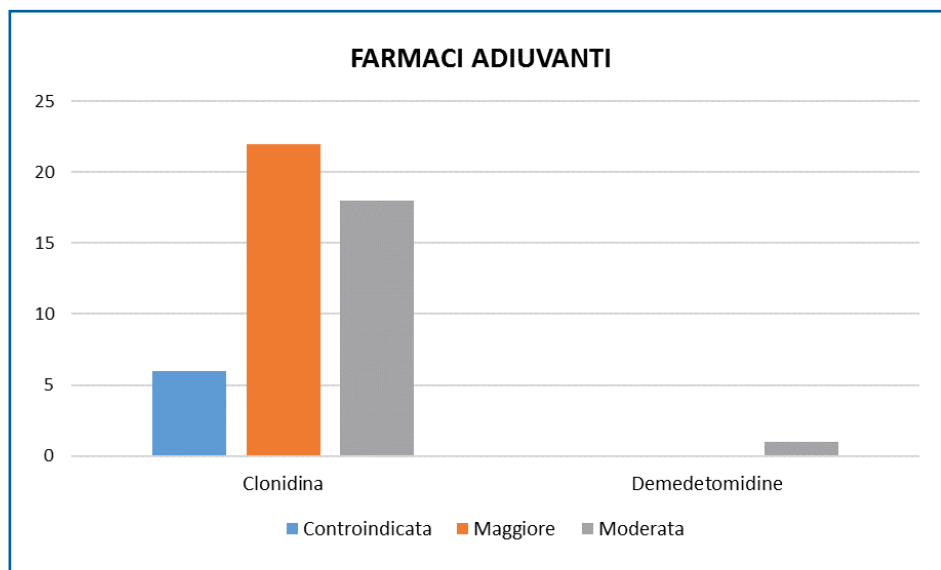
Figura 5 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



FARMACI ADIUVANTI

Questa categoria include la clonidina e la dexmedetomidina, che sono entrambe utilizzate per aumentare il potere sedativo e analgesico, così da permettere una riduzione delle dosi dei farmaci sedo-analgesici. La clonidina mostra il più elevato numero di interazioni, mentre la dexmedetomidina sembra essere più sicura da questo punto di vista. Tuttavia, questo scenario può essere dovuto al fatto che ci sono meno dati sulla dexmedetomidina rispetto alla clonidina. Il dettaglio delle interazioni farmacologiche è illustrato in **Figura 6**.

Figura 6 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



Profilo farmacocinetico

Ciascun medicinale è stato analizzato per i parametri ADME, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione.

OPPIOIDI

Codeina - La biodisponibilità orale di questo farmaco è circa del 90% ed è ampiamente distribuita a quasi tutti i tessuti corporei, mentre il grado di legame alle proteine plasmatiche è piuttosto basso, dal 7 al 25%. Riguardo al metabolismo, il sito principale è il fegato, dove il farmaco viene metabolizzato dall'isoforma enzimatica CYP2D6. Poiché questo enzima è estremamente polimorfo, è consigliabile attuare un test genetico che permetta di comprendere il profilo metabolico del paziente. Infatti, le varianti alleliche del CYP2D6 determinano se un soggetto sarà un metabolizzatore normale, ultra-rapido o lento con differente risposta al farmaco. La codeina è principalmente eliminata attraverso i reni (90%) e la sua emivita è di circa 3 ore.

Fentanyl - La biodisponibilità dipende fortemente dalla via di somministrazione: oltre alla via endovenosa, fentanyl può essere somministrato per via sub-linguale e con applicazioni transmucosali e la biodisponibilità di queste due vie è rispettivamente del 70% e del 60-70%. Fentanyl è distribuito rapidamente ad alcuni tessuti come il cervello, il cuore, i polmoni e la milza, mentre la distribuzione ai tessuti adiposi è più lenta. Inoltre, c'è una importante differenza tra adulti e bambini: il Vd è aumentato negli infanti, così che è necessaria una dose maggiore per raggiungere i valori di distribuzione degli adulti. Fentanyl ha una elevata lipofilia ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche (80-85%). Anche la fase metabolica risulta essere differente tra adulti e popolazione pediatrica: infatti, l'enzima responsabile del metabolismo del fentanyl matura durante i primi mesi di vita, raggiungendo il completo sviluppo solo dopo mesi o addirittura anni e ciò fa sì che il metabolismo del farmaco sia ridotto nelle

prime fasi della vita. In merito alla fase di eliminazione, il fentanyl è escreto principalmente attraverso le urine (75%) e l'emivita del farmaco è aumentata negli infanti se comparati alla popolazione adulta.

Metadone - Quando viene somministrato per via orale, il metadone è assorbito dal 36 al 100%. La molecola è altamente lipofila ed è per lo più legata alle proteine plasmatiche (58-90%). Per quanto concerne la fase di distribuzione, esistono importanti differenze tra la popolazione adulta e quella pediatrica: poiché infanti e bambini presentano una percentuale minore di tessuto adiposo, il Vd è minore in questi soggetti. Inoltre, la popolazione pediatrica presenta una minore capacità di legare il farmaco alle proteine plasmatiche, cosa che risulta in una maggiore concentrazione di metadone libero nel plasma. Il metabolismo del farmaco avviene principalmente nel fegato e nel tratto gastrointestinale (GI), dove la molecola subisce l'effetto di primo passaggio. Inoltre, il metadone è inibitore dell'isoforma enzimatica CYP2D6, mentre l'uso cronico induce l'enzima CYP3A4; essendo poi un substrato della glicoproteina-P, la concentrazione plasmatica e quindi l'effetto terapeutico ne sono fortemente influenzati. L'eliminazione del farmaco è principalmente epatica, mentre la via renale è meno rilevante; nella popolazione pediatrica, una ridotta filtrazione renale può influire sull'entità di metadone eliminato, con il risultato di un effetto aumentato.

Morfina - La biodisponibilità orale è abbastanza bassa, compresa tra 20 e 40%. Il volume di distribuzione è minore per la morfina se comparato a quello di altri oppioidi, mentre il grado di legame alle proteine plasmatiche è poco rilevante (25-35%). È importante il fatto che la distribuzione della morfina nel sistema nervoso centrale (SNC) sia impedito dalla barriera ematoencefalica (BEE). La biotrasformazione del farmaco avviene principalmente nel fegato, dove subisce coniugazione, anche se nella popolazione pediatrica l'incompleto sviluppo degli enzimi metabolici ne influenza il metabolismo, con il risultato di una clearance ridotta, nonostante i parametri farmacocinetici si normalizzino dopo 2-6 mesi dalla nascita. Il farmaco è eliminato attraverso le urine (90%) e in misura minore attraverso il fegato, quasi totalmente come metabolita e solo una piccola frazione viene eliminata nella forma non modificata.

Remifentanyl - È un farmaco moderatamente lipofilo e si lega alle proteine plasmatiche (70%). È stato osservato che, nella popolazione pediatrica, i parametri di distribuzione sono alterati, probabilmente a causa della diversa composizione corporea e dei *pathway* enzimatici, che però si normalizzano dopo il diciassettesimo anno di età. Il metabolismo di remifentanyl non avviene in un organo in particolare, ma il farmaco subisce idrolisi da parte di esterasi ubiquitarie non tessuto specifiche. Remifentanyl è principalmente eliminato come metabolita inattivo (95%) e la sua emivita è di circa 2 ore nella popolazione adulta.

Sufentanyl - Quando somministrato insieme a epinefrina, l'assorbimento complessivo viene ridotto, ma non si osservano importanti differenze tra la popolazione adulta e quella pediatrica. In merito alla fase di distribuzione, è importante sottolineare che sufentanyl è altamente legato alle proteine plasmatiche (93%) e il grado di legame è fortemente influenzato dal pH plasmatico. Il metabolismo del farmaco avviene nel fegato e nel tratto GI, con l'isoforma CYP3A4 come maggiore responsabile della biotrasformazione della molecola. La fase di eliminazione è differente tra adulti e infanti: l'emivita della molecola è diminuita nei neonati, mentre è fortemente prolungata negli infanti (fino a 434 minuti), mentre quella negli adulti è generalmente di 164 minuti.

BENZODIAZEPINE

Lorazepam - La biodisponibilità orale è generalmente elevata e lorazepam è rapidamente e completamente assorbito dopo la somministrazione orale. Il Vd nella popolazione pediatrica è influenzato dalla minore percentuale di tessuto adiposo, con i valori di Vd che diminuiscono immediatamente dopo la nascita. Tali parametri si normalizzano velocemente dopo alcuni mesi e sono comparabili a quelli degli adulti negli infanti e negli adolescenti. Lorazepam ha una elevata lipofilia e un forte legame alle proteine plasmatiche (>91%). Il metabolismo del farmaco avviene principalmente nel fegato,

dove lorazepam subisce coniugazione con l'acido glucuronico. L'emivita (adulti: 12 ore) è prolungata nella popolazione pediatrica, probabilmente a causa di un incompleto sviluppo del sistema di filtrazione renale.

Midazolam - Il farmaco può essere somministrato per via orale, intramuscolo e rettale, con biodisponibilità rispettivamente del 36%, 90% e 50%. La fase di distribuzione è simile tra adulti e popolazione pediatrica, con una rapida distribuzione a tutti i tessuti e il farmaco è in grado di passare la BEE e la placenta. Midazolam è altamente legato alle proteine plasmatiche (97%), soprattutto all'albumina. Il principale sito metabolico è il fegato, dove la molecola è idrossilata dal CYP3A4. Midazolam viene eliminato come metabolita attivo (80%) e presenta una emivita di 1-5 ore negli adulti, mentre nei neonati si osserva una emivita prolungata, in dipendenza dal fatto che il neonato sia prematuro o meno.

FANS

Ibuprofene - La biodisponibilità orale è circa dell'80%, anche se è fortemente ridotta quando ibuprofene viene somministrato insieme al cibo. La distribuzione è influenzata dalla temperatura corporea; negli infanti e nei bambini il Vd è minore rispetto agli adulti, sebbene aumenti con l'età e si normalizzi negli adolescenti. Ibuprofene è altamente lipofilo e quasi completamente legato alle proteine plasmatiche (fino al 99%). Il sito metabolico principale è il fegato, dove il farmaco è substrato del CYP2C9, che viene anche inibita dalla molecola. L'eliminazione avviene principalmente nelle urine come metaboliti.

Ketoprofene - La biodisponibilità orale raggiunge il 90% sia negli adulti che nella popolazione pediatrica. La fase di distribuzione è rapida; ketoprofene è altamente lipofilo e fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99%), in particolare all'albumina. Come per gli altri FANS, il farmaco è metabolizzato nel fegato, dove subisce coniugazione con l'acido glucuronico e anche ketoprofene è inibitore dell'isoforma enzimatica CYP2C9. L'eliminazione è attraverso le urine come metaboliti (99%) e l'emivita dipende molto dalla formulazione farmaceutica. Non si osservano sostanziali differenze nel profilo farmacocinetico tra adulti e popolazione pediatrica.

Ketorolac - il farmaco può essere somministrato per via orale (biodisponibilità del 100%), intramuscolare (100%) e intranasale (60% della biodisponibilità intramuscolare). Come gli altri FANS, ketorolac possiede una elevata lipofilia e un forte legame alle proteine plasmatiche (>99%). Il metabolismo è principalmente epatico e consiste nella idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico. Ketorolac è eliminato attraverso le urine ed è controindicato in pazienti con insufficienza renale.

ANESTETICI

Ketamina - Esistono differenti possibilità di somministrazione, tra cui quella orale ha la biodisponibilità minore (20-30%). La via intramuscolare presenta biodisponibilità elevata (93%), mentre la via intranasale del 60%. È importante sottolineare che nella popolazione pediatrica la via intramuscolare risulta in una più elevata biodisponibilità poiché neonati ed infanti possiedono una differente perfusione degli organi e differente composizione muscolare. In merito alla distribuzione, la ketamina è rapidamente distribuita in quegli organi maggiormente perfusi e generalmente questa fase dura 45 minuti, mentre il grado di legame alle proteine plasmatiche è trascurabile (12%). Il CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo ed è inibito dall'uso cronico del farmaco. Le differenze farmacocinetiche tra adulti e popolazione pediatrica non sono rilevanti.

Levobupivacaina - Questo farmaco è fortemente legato alle proteine plasmatiche (97%) e la sua elevata lipofilia risulta in un lento rilascio dal tessuto adiposo, dove si accumula. Il metabolismo della molecola avviene nel fegato, dove è substrato del CYP1A2 e del CYP3A4. L'eliminazione è principalmente attraverso le urine e parzialmente attraverso il fegato. Sono disponibili pochi dati farmacocinetici per quanto concerne la popolazione pediatrica.

Propofol - Questo anestetico è rapidamente distribuito in tutti i tessuti, è altamente lipofilo e fortemente legato alle proteine plasmatiche (95-99%). Inoltre, alcuni studi hanno osservato un aumento del Vd nella popolazione pediatrica, anche se tali dati

non sono significativi a causa del ridotto numero di soggetti del campione studiato. Il metabolismo di propofol avviene nel fegato, dove viene coniugato all'acido glucuronico, sebbene potrebbe esserci anche una biotrasformazione extra epatica. A causa di uno sviluppo differente degli enzimi e alla ridotta massa epatica, il metabolismo di propofol può variare tra adulti e popolazione pediatrica. L'eliminazione dell'anestetico è principalmente attraverso le urine come metaboliti; l'emivita è abbastanza lunga, poiché propofol è rilasciato lentamente dal tessuto adiposo.

Rocuronio - La fase di distribuzione è abbastanza rapida e il farmaco non si accumula nel tessuto adiposo. Il Vd è maggiore nei neonati e negli infanti, sebbene i valori si normalizzano dopo il diciassettesimo anno di vita. Il metabolismo della molecola avviene nel fegato, dove è substrato di deacetilasi e l'azione del rocuronio risulta prolungata nel caso di insufficienza epatica. L'eliminazione è sia renale che epatica e l'emivita è maggiore nei neonati e negli infanti, ma diminuisce all'aumentare dell'età. Rocuronio non è indicato nei pazienti con problemi renali.

Ropivacaina - L'assorbimento del farmaco risulta bifasico dopo somministrazione epidurale. La fase di distribuzione è rapida e coinvolge tutti i tessuti, la lipofilia è elevata, così come il grado di legame alle proteine plasmatiche (soprattutto alfa-glicoproteina-1). Il metabolismo di ropivacaina è epatico (in particolare CYP1A2 e in misura minore CYP3A4). Il farmaco è eliminato attraverso le urine come metabolita inattivo (86%). Come per altri anestetici, sono disponibili poche informazioni sul profilo farmacocinetico di ropivacaina nella popolazione pediatrica.

Tiopentale - la molecola viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione e la concentrazione plasmatica terapeutica viene raggiunta velocemente, così da risultare in un effetto ipnotico in 30 secondi. Tiopentale ha elevata lipofilia e il suo legame alle proteine plasmatiche raggiunge l'80%. Il farmaco si accumula nel tessuto adiposo, dove raggiunge concentrazioni 6-12 volte maggiori rispetto al plasma. Il metabolismo è soprattutto epatico (CYP3A4) e in misura minore nel cuore e nei reni. Tiopentale è eliminato attraverso le urine come metabolita inattivo. Ci sono pochi studi sistematici sul profilo farmacocinetico della molecola nella popolazione pediatrica.

FARMACI ADIUVANTI

Clonidina - Il farmaco può essere somministrato per via orale e transdermica, con biodisponibilità rispettivamente del 70-80% e del 60%. La lipofilia della molecola è elevata e il grado di legame alle proteine plasmatiche è del 30-40%. Il metabolismo della clonidina è epatico (50%) ed extra epatico: nel fegato, il principale enzima coinvolto è il CYP2D6. L'eliminazione è per la maggior parte renale e in misura minore epatica, mentre l'emivita è differente tra neonati e adulti, essendo quella dei primi prolungata fino a 77 ore (valore negli adulti: 12 ore). La clonidina è controindicata nei pazienti con compromissione renale, in cui è raccomandato un aggiustamento della dose.

Dexmedetomidina - Il farmaco è rapidamente distribuito in tutti i tessuti e il 94% è legato alle proteine plasmatiche. È importante notare che la compromissione epatica diminuisce fortemente il grado di legame alle proteine del plasma e pertanto è raccomandata cautela nei pazienti con questo tipo di problematiche. La biotrasformazione del farmaco include la coniugazione con l'acido glucuronico, metilazione e ossidazione. Le isoforme enzimatiche coinvolte nel metabolismo di dexmedetomidina sono diverse, tra cui CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2A6 e CYP2C19. L'eliminazione del farmaco avviene soprattutto attraverso le urine (95%) in forma di metaboliti, mentre una frazione ridotta viene eliminata con le feci.

In **Tabella 2** sono riassunti in modo schematico i parametri farmacocinetici dei farmaci analizzati.

Tabella 2 Profilo farmacocinetico dei farmaci sedo-analgesci selezionati.

	ASSORBIMENTO	DISTRIBUZIONE	METABOLISMO	ELIMINAZIONE
OPPIOIDI				
Codeina	Biodisponibilità orale: 90%	Vd: 3-6 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 7-25%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP2D6 e coniugazione	90% via renale Emivita: 3 ore
Fentanyl	Biodisponibilità: 54-76%	Vd: 4 L/Kg (adulti) Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 80-85%	Sito metabolico: fegato ed intestino Pathway enzimatico: CYP3A4	Via renale: 75% Via epatica: 10% Emivita: 3-12 ore
Metadone	Biodisponibilità orale: 36-100%	Vd: 3-4 L/Kg Elevate lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 85-90%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: CYP3A4 Metadone inibisce CYP2D6	Principalmente per via epatica Emivita: 14-55 ore a seconda della dose
Morfina	Biodisponibilità orale: 20-40%	Vd: 2-3 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 25-30%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: coniugazione	Principalmente tramite urine (90% come metaboliti)
Remifentanyl		Vd: 0,1-0,35 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 70%	Pathway enzimatico: la molecola è metabolizzata da esterasi ubiquitarie	Tramite urine: 95% Emivita: 2 ore negli adulti sani
Sufentanyl	Assorbimento ridotto quando co-somministrato con epinefrina	Vd: 14,2 L Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 93%	Sito metabolico: fegato ed intestino Pathway enzimatico: CYP3A4	Eliminazione attraverso via renale ed epatica Emivita: circa 3 ore (Adulti)
BENZODIAZEPINE				
Lorazepam	Rapido e completo assorbimento nel tratto GI	Vd: 1-3 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >91%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: coniugazione con acido glucuronico	Principalmente tramite urine Emivita: 12 ore
Midazolam	Biodisponibilità orale: 36% Biodisponibilità intramuscolo: 90% Biodisponibilità rettale: 50%	Vd: 0,7-1,2 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 94-97%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP3A4 (idrossilazione)	Eliminato principalmente tramite le urine Emivita: 1-5 ore
FANS				
Ibuprofene	Biodisponibilità orale: 80%	Vd: 0,12 L/Kg (adulti) Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 90-99%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP2C9	Principalmente tramite le urine Emivita: 2-4 ore
Ketoprofene	Biodisponibilità orale: 90%	Vd: 0,1 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >99%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: coniugazione con acido glucuronico Inibitore di CYP2C9	Principalmente tramite urine Emivita: 2-6 ore a seconda della formulazione
Ketorolac	Biodisponibilità orale e intramuscolo: 100% Biodisponibilità intranasale: 60% della via IM	Vd: 0,18-0,21 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >99%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: coniugazione con acido glucuronico e idrossilazione Inibitore di CYP2C9	Principalmente tramite urine Emivita: 5-6 ore
ANESTETICI				
Ketamina	Biodisponibilità orale: 20-30% Biodisponibilità IM: 93% Biodisponibilità intranasale: 35-50%	Vd: 2-3 L/Kg (adulti) Elevata lipofilia Legame alle protein plasmatiche: 12%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP3A4 Inibisce il CYP3A4 quando usato in cronico	Principalmente tramite urine Emivita: 2-3 ore
Levobupivacaina		Vd: 67L Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >97%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: CYP3A4, CYP1A2, coniugazione	Via renale: 70% Via epatica: 26% Emivita: 1,3 ore
Propofol		Vd: 0,2-0,79 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 90-95%	Sito metabolico: fegato e siti extra epatici Pathway enzimatico: coniugazione con acido glucuronico	Principalmente tramite urine Emivita: 3-12 ore

Continua >>>

Continua >>>

	ASSORBIMENTO	DISTRIBUZIONE	METABOLISMO	ELIMINAZIONE
ANESTETICI				
Rocuronio		Vd: 0,2 L/Kg (adulti sani) Legame alle proteine plasmatiche: 30%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: deacetilasi	Via renale: 40-45% Via epatica: 55-60% Emivita: 2,4 ore
Ropivacaina	Assorbimento bifasico dopo somministrazione epidurale	Vd: 47L Elevata lipofilia ed elevato legame alle proteine plasmatiche	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: CYP1A2 e CYP3A4	Principalmente tramite urine Emivita: 1,8 ore
Tiopentale	Concentrazioni plasmatiche terapeutiche raggiunte rapidamente	Vd: 0,4-4 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 80%	Sito metabolico: fegato e altri (reni e cervello) Pathway enzimatico: CYP3A4	Principalmente tramite urine Emivita: 3-8 ore
FARMACI ADIUVANTI				
Clonidina	Biodisponibilità orale: 70-80% Biodisponibilità trans-dermica: 60%	Vd: 2,9 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 30-40%	Sito metabolico: fegato (50%) Pathway enzimatico: CYP2D6	Via renale: 40-60% Via epatica: 20% Emivita: 12-16 ore (somministrazione orale)
Dexmedetomidina		Vd: 1,16-2,12 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 94%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: Coniugazione con acido glucuronico, metilazione ed ossidazione (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19)	Via renale: 95% Via epatica: 4-5% Emivita: circa 2 ore

Vd: volume di distribuzione

Discussione

L'utilizzo di farmaci sedo-analgesci nelle terapie intensive pediatriche è in continuo aumento soprattutto nell'attuazione di procedure mediche ed in particolar modo di quelle diagnostiche. Il motivo principale è l'elevata sensibilità dei pazienti pediatrici allo stress e al dolore causato da alcune procedure e in questi casi l'utilizzo di opportuni set di farmaci sedativi contribuisce al successo di questi procedimenti. A tal fine, sono state stilate delle linee guida negli ultimi anni per definire la migliore pratica clinica per la sedo-analgesia, molte delle quali però non tengono in considerazione le interazioni farmacologiche che possono crearsi nei pazienti pediatrici poli-trattati, specialmente nei casi di terapia intensiva. Pertanto, un'analisi sistematica delle interazioni e dei profili farmacocinetici dei farmaci utilizzati nelle diverse terapie, potrebbe facilitare la definizione di una migliore pratica clinica, evitando eventi avversi prevedibili indotti dalle interazioni tra farmaci. Questo lavoro ha avuto come scopo principale quello di generare un profilo delle interazioni farmacologiche dei più utilizzati farmaci sedo-analgesci rispetto a due banche dati di molecole, oltre a definire il profilo farmacocinetico complessivo per ciascuno di essi. Da ultimo, i dati ottenuti saranno successivamente utilizzati per l'aggiornamento delle linee guida, che potrebbero aiutare i medici nella pratica clinica di tutti i giorni, specialmente nel contesto delle terapie intensive pediatriche.

Gli oppioidi sembrano essere la classe farmaceutica con il più alto numero di interazioni farmacologiche, sia farmacodinamiche che farmacocinetiche, come evidenzia il fatto che quelle "controindicate" sono in numero davvero rilevante. Dal punto di vista delle interazioni farmacocinetiche, bisognerebbe avere particolare attenzione durante la co-somministrazione di un oppioide e di un inibitore o induttore del metabolismo. Nel caso specifico della codeina, che esplica il suo effetto terapeutico quando metabolizzata in morfina dal CYP2D6, l'uso concomitante di un inibitore dell'enzima può influenzare la conversione, riducendo così l'effetto terapeutico dell'oppioide. Ad accompagnare questa osservazione potrebbe essere molto importante valutare il profilo farmacogenetico dei pazienti al fine di rilevare eventuali polimorfismi del CYP2D6, responsabili delle differenze nel metabolismo della codeina.

Le interazioni farmacologiche classificate come "maggiori" sono rilevanti nel caso dei FANS. Tra queste, le più comuni sono quelle farmacodinamiche, come gli effetti additivi a livello del tratto gastrointestinale e dei reni. È noto che l'ibuprofene e

il ketoprofene aumentano l'effetto nocivo di farmaci gastrotossici, oltre ad esplicitare tossicità renale, proprio a causa del loro meccanismo di azione. Tutti questi effetti collaterali devono essere considerati nei pazienti con compromissione renale. Inoltre, ketorolac e ketoprofene possono dare interazioni farmacocinetiche, essendo substrati del CYP2C9, di cui sono anche inibitori; pertanto, è necessaria cautela quando si co-somministrano tali farmaci insieme a un inibitore di questo enzima.

Tra le varie classi di farmaci analizzate, gli anestetici non interferiscono con gli altri farmaci, motivo per il quale sono considerati generalmente sicuri. Un problema potrebbe essere l'eventuale effetto additivo quando co-somministrati, che potrebbe aumentare il rischio di depressione respiratoria e/o cardiovascolare; ciò comporterebbe complicazioni serie in caso di anestesia generale, dove tali farmaci generalmente sono co-somministrati. Da un punto di vista farmacocinetico, gli anestetici non presentano interazioni serie, sebbene il tiopentale induca il metabolismo di pochi altri farmaci. Nonostante un buon profilo di sicurezza, la ketamina presenta un numero moderato di interazioni "controindicate", così come il tiopentale mostra un numero più elevato di interazioni considerate "maggiori" (n=35).

Nei bambini, il profilo farmacocinetico è differente da quello degli adulti, quindi è essenziale conoscere tutte le possibili interazioni, siano esse farmacocinetiche che farmacodinamiche. In tal modo si potrà avere una migliore gestione del farmaco e del bambino in situazioni cliniche critiche come possono essere quelle dei pazienti ricoverati nelle UTI pediatriche. Inoltre, queste conoscenze permettono di evitare l'insorgenza di sospette ADR in seguito ad uno utilizzo scorretto di combinazioni di farmaci. Infatti, poiché i pazienti delle UTI pediatriche sono spesso politrattati, risulta evidente come la scelta di un farmaco sedo-analgésico possa essere influenzata dal numero di interazioni che esso presenta nei confronti di tutti gli altri farmaci disponibili, che siano o meno utilizzati nella sedo-analgésia. Da queste considerazioni, si è ritenuto di analizzare le interazioni che un farmaco sedo-analgésico presenta rispetto a tutti i farmaci contenuti nei database considerati. Il passo successivo è sicuramente quello di analizzare le interazioni tra singole coppie di farmaci sedo-analgésici, così da delucidare le possibili combinazioni da evitare nella pratica clinica delle UTI pediatriche.

Il lavoro presentato risulta quindi un punto di partenza per l'aggiornamento delle linee guida nella pratica clinica pediatrica sedo-analgésica, sebbene siano necessari ulteriori approfondimenti, soprattutto per quanto riguarda il profilo farmacocinetico di questi farmaci nei bambini; infatti, si è notata una mancanza di dati sperimentali a riguardo, probabilmente dovuta alle difficoltà nella sperimentazione clinica pediatrica. Tuttavia, nell'ambito dell'aggiornamento delle linee guida, questo lavoro costituisce un passo verso l'utilizzo integrato di dati riguardanti sia l'aspetto delle interazioni farmacologiche che il profilo farmacocinetico, peculiare nella popolazione pediatrica, oltre alle indicazioni cliniche già presenti nella precedente versione delle linee guida stesse. Pertanto, grazie anche a questi spunti, sarà possibile generare indicazioni cliniche che considerino un quadro più ampio, così da permettere un utilizzo sicuro ed efficace dei farmaci sedo-analgésici nei bambini.

Conclusioni

Le interazioni farmacologiche sono una problematica importante nei pazienti che richiedono la somministrazione di molteplici farmaci. Questo è particolarmente vero per i pazienti delle terapie intensive, le cui condizioni di salute possono far aumentare il rischio di insorgenza di sospette ADR. Inoltre, i pazienti pediatrici presentano un elevato rischio di interazioni farmacologiche, considerando lo stadio di sviluppo e le differenze nei parametri farmacocinetici, i quali sono cruciali nelle decisioni cliniche.

I farmaci sedo-analgésici sono una classe di medicinali che presenta un elevato rischio di interazioni farmacologiche, poiché sono spesso usati in combinazione e per periodi prolungati e vengono impiegati normalmente nelle terapie intensive pediatriche per alleviare la sofferenza e il dolore derivanti da procedure mediche e diagnostiche.

Questo lavoro vuole fornire degli spunti in merito al ruolo della farmacocinetica nel determinare le interazioni farmacologiche rilevanti tra farmaci sedo-analgésici. In par-

ticolare, le linee guida aggiornate serviranno a integrare le informazioni presenti nei piani integrati di cura, che vengono utilizzati nelle terapie intensive neonatali e pediatriche, nel territorio italiano. I dati nelle linee guida possono supportare una migliore conoscenza del profilo di sicurezza dei farmaci usati per la sedazione e l'analgesia nei pazienti pediatrici, aiutando anche i medici nel decidere la migliore strategia terapeutica per ottenere sedazione e analgesia efficaci e sicure nei pazienti pediatrici.

Bibliografia

- [1] International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Guideline E11 - Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Ultimo accesso il 15/01/2019.
- [2] Fernandez E, et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011; 3: 56-72.
- [3] Wagner J, Abdel-Rahman SM. Pediatric Pharmacokinetics. *Pediatrics in review*. 2013; 34(6): 258-269.
- [4] Lu H and Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19(4): 262-276.
- [5] Wildt NS, et al. Drug metabolism for the pediatrician. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 1137-1142.
- [6] Devlin JW, et al. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38: 6.
- [7] Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet*. 2006; 367: 766-780.
- [8] Doyle L, Colletti JE. Pediatric Procedural Sedation and Analgesia. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 279-292.
- [9] Krauss BS, et al. Procedural Sedation and Analgesia in Children. *N Engl J Med*. 2014; 370: e23.
- [10] Kost S, Roy A. Procedural Sedation and Analgesia in the Pediatric Emergency Department: A Review of Sedative Pharmacology. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*; 2010; 11(4): 233-242.
- [11] Becker D. Adverse Drug Interactions. *Anesth Prog*. 2011; 58: 31-41.
- [12] Day R, et al. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Internal medicine Journal*. 2017; 47(5):501-512.
- [13] Mondardini MC, et al. Update of recommendations for Analgosedation in pediatric intensive care unit. *Minerva anesthesiologica*. 2014; 80(9): 1018-1029.