

LE PAGINE UTILI

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

Remimazolam (Byfavo): caratteristiche farmacologiche e applicazioni cliniche in anestesiologia

Una nuova benzodiazepina (BDZ) ad azione ultrabreve, remimazolam (CNS 7056), è stata sviluppata e indicata come “droghe leggere” per ottenere un profilo sedativo migliore dei farmaci attuali.

In particolare, il legame esterasi nel remimazolam consente una rapida idrolisi per inattivazione dei metaboliti da parte di esterasi tissutali aspecifiche tale da indurre un unico e favorevole profilo farmacologico, comprendente la rapida insorgenza e risoluzione della sedazione e una durata di azione prevedibile. Similmente ad altri BDZ, i suoi effetti sedativi possono essere antagonizzati utilizzando il flumazenil, un BDZ antagonista. La farmacocinetica e la farmacodinamica del remimazolam sono caratterizzate da una clearance relativamente elevata, un volume di distribuzione ridotto allo steady-state e un'emivita di eliminazione breve, un'emivita contesto-sensitivo breve e un rapido inizio d'azione e di recupero, espressione di una rapida eliminazione, minimo accumulo tissutale e facile controllo.

Inoltre, il remimazolam possiede un profilo di sicurezza superiore, inclusa una bassa rischio di depressione cardiorespiratoria e dolore all'iniezione, rendendolo un agente ipnotico preferito in vari contesti clinici. I primi studi clinici suggeriscono che il remimazolam è ben tollerato ed efficace per la sedazione procedurale e per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale. Ad oggi, tuttavia, l'uso clinico di remimazolam è stato limitato a pochi studi su volontari e a un numero limitato di studi clinici. Pertanto, sono necessari ulteriori studi riguardanti i problemi di recupero o le complicanze postoperatoria, le caratteristiche dei cambiamenti dell'elettroencefalogramma e un'analisi costi-benefici per facilitarne l'uso diffuso.

Parole chiave: Benzodiazepina; Ipnotico; Anestesia farmacodinamica; Farmacocinetica; Remimazolam; Sedazione.

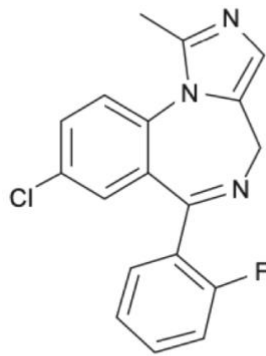
INTRODUZIONE

Remimazolam besilato (ByFavo negli Stati Uniti e in Europa), è un prodotto idrosolubile, una benzodiazepina (BDZ) per via endovenosa (IV) ad azione ultrabreve. E' stato di recente approvato come anestetico generale (nel gennaio 2020 in Giappone e gennaio 2021 in Corea del Sud) e per l'uso in sedazione procedurale (a luglio 2020 negli USA e in Cina, a marzo 2021

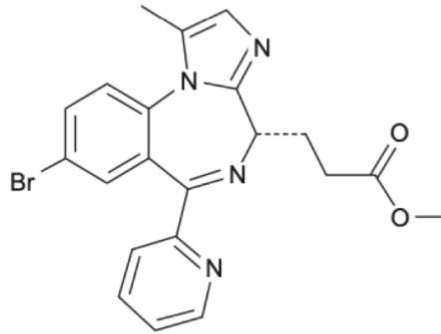
LE PAGINE UTILI

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

in Europa e in agosto 2021 nella Corea del Sud) negli adulti. Simile al midazolam, il remimazolam potenzia l'attività del recettore γ -amino-dell'acido butirrico A (GABAA) per indurre



Midazolam



Remimazolam

Figura 1 Struttura molecolare del Midazolam e del Remimazolam

la iperpolarizzazione della membrana, inibendo così l'attività neurale attraverso un aumento dell'afflusso di cloruro. Inoltre, è un farmaco progettato per incorporare una porzione di estere carbossilico nel nucleo BDZ (Fig. 1). Con tali modifiche strutturali simile al remifentanil, il remimazolam viene rapidamente idrolizzato ad un

metabolita farmacologicamente inattivo (CNS 7054) attraverso un'esterasi tissutale non specifica (Fig. 2), che porta alla rapida insorgenza e risoluzione della sedazione e della durata d'azione prevedibile.

Similmente ad altri BDZ, è possibile utilizzare il flumazenil per antagonizzare l'effetto sedativo del remimazolam. A causa delle sue proprietà favorevoli, tra cui la rapida insorgenza, il metabolismo organo-indipendente, la breve durata d'azione, il recupero prevedibile, la disponibilità di un agente antagonista e un profilo di sicurezza superiore, simile ad altri BDZ in termini di stabilità emodinamica, il remimazolam sembra avere diversi vantaggi rispetto ai farmaci sedativi a breve durata d'azione attualmente disponibili. In questa revisione, le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica e le applicazioni cliniche del remimazolam sono stati discussi con le evidenze attualmente disponibili in letteratura.

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Farmacocinetica

Le proprietà farmacocinetiche del remimazolam endovena sono state studiate nei precedenti studi di fase I che coinvolgevano volontari sani in cui è stato somministrato con un'iniezione in bolo singolo e infusione continua, e si è riscontrato che remimazolam presenta una clearance relativamente elevata, un piccolo volume di distribuzione allo steady-state, una emivita di eliminazione breve, una breve emivita contesto-sensibile (CSHT), e una farmacocinetica lineare di primo ordine.

LE PAGINE UTILI

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

Lo studio iniziale di fase I per la determinazione della dose, il primo studio sull'uomo di remimazolam, è stato condotto per confrontare la farmacocinetica del remimazolam (0,01–0,30 mg/kg somministrati in 1 minuto) con quello del midazolam (0,075 mg/kg somministrati in 1 minuto). Il volume di distribuzione (Vss) medio di remimazolam è 34,8 L, mentre quella del midazolam è 81,8 L. Inoltre, la clearance di eliminazione del remimazolam è stata di circa tre volte maggiore di quella del midazolam (70,3 contro 23,0 L/h) e indipendente dal peso corporeo. I tempi medi di permanenza in circolo della remimazolam e midazolam erano rispettivamente di 0,51 ore e 3,62 ore; l'emivita terminale erano 0,75 h e 4,29 h, rispettivamente. Una successiva analisi farmacocinetica che comprendeva dati di 20 volontari maschi sani che hanno ricevuto infusione continua di remimazolam (5 mg/min per 5 minuti, seguito da 3 mg/min per 15 minuti e

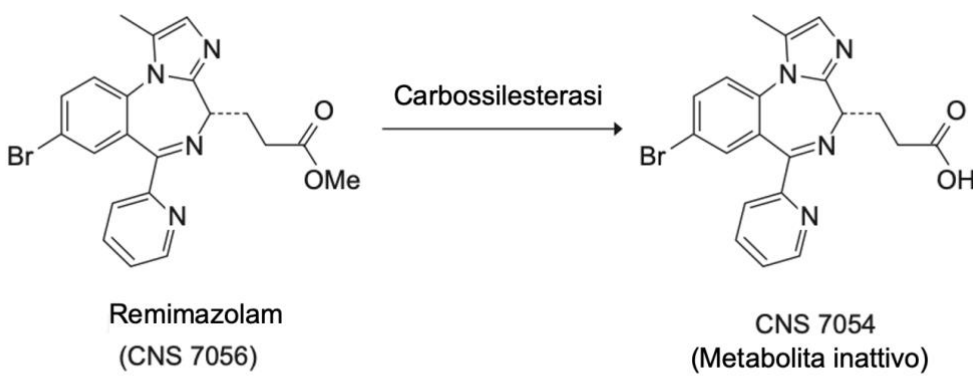


Figura 2 Metabolismo del Remimazolam (CNS 7056) nel metabolita inattivo

1 mg/min per 15 minuti) hanno mostrato profili simili a quelli di uno studio precedente di fase I che prevede l'iniezione endovenosa in bolo di remimazolam. L'analisi ha rivelato un Vss

piccolo (35,4 L/h), un'elevata clearance di eliminazione (1,15 L/min), un'emivita breve (70 min) e una farmacocinetica di primo ordine lineare.

Il remimazolam viene rapidamente ed ampiamente metabolizzato dalle esterasi tissutale (principalmente carbossilesterasi epatica) in un metabolita farmacologicamente inattivo di acido carbossilico (CNS 7054), che ha un'affinità circa 300 volte inferiore a quella del suo composto originario. L'analisi farmacologica simultanea sul CNS 7054 e del remimazolam ha rivelato che il 7054 sul CNS ha un profilo farmacocinetico con volume di distribuzione più piccolo, una clearance più lenta e un tempo di permanenza più lungo rispetto a quelli del remimazolam. Inoltre, uno studio recente che utilizza un sistema 3D bioreattore per valutare la stabilità a lungo termine del metabolismo del remimazolam nelle cellule epatiche dell'uomo ha dimostrato che l'infusione continua di remimazolam per 5 giorni ha mostrato un metabolismo stabile e non ha avuto nessun effetto dannoso sull'attività metabolica e sull'integrità delle cellule epatiche.

Remimazolam viene escreto prevalentemente nelle urine. Dopo 24 ore di iniezione di remimazolam (0,2 o 0,3 mg/kg IV), più dell'80% della dose è stato rilevato nelle urine come metabolita e meno dell'1% della dose originale è stata rilevata come farmaco immutato. Il legame con le proteine plasmatiche dei remimazolam era di circa il 92%, prevalentemente con l'albumina sierica. Il CSHT medio simulato, ovvero il tempo richiesto per la riduzione del 50% della concentrazione plasmatica del farmaco dopo l'arresto dell'infusione, ottenuto dall'analisi farmacologica, ha rivelato che l'offset del remimazolam dopo la cessazione dell'infusione è stata

LE PAGINE UTILI

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

più veloce di quella del midazolam ma simile a quello del propofol. Dopo 3 ore di infusione a velocità costante, il CSHT di remimazolam è stato di circa 7,5 minuti contro 40 min e 7,5 minuti rispettivamente per midazolam e propofol. In particolare, il CSHT del remimazolam sembra esserlo relativamente indipendente dalla durata dell'infusione, raggiungendo il suo valore

Tabella 1 Principali caratteristiche del Propofol, Midazolam e Remimazolam come ipnotici endovenosi per anestesia e sedazione

Caratteristiche	Propofol	Midazolam	Remimazolam
Soluzione iniettabile pronto all'uso	+	+	-
Assenza di dolore all'iniezione	-	+	+
Assenza di depressione cardiocircolatoria e respiratoria	-	+	+
Metaboliti attivi	-	+	-
Disponibilità di un antagonista	-	+	+
Breve emivita contesto sensitivo	+	-	+
Onset (min)	<1	3-5	1-2
Recupero (min)	10	20-80	10-40
Metabolismo	Epatico/extraepatico	Epatico	Idrolisi da esterasi tissutale
Legame proteico (%)	98	97	92

massimo dopo 2 ore di infusione a velocità costante, mentre il CSHT del midazolam aumenta con la durata dell'infusione.

Un fattore importante da considerare è come le proprietà farmacocinetiche del remimazolam sono alterate in varie popolazioni, in particolare nei pazienti anziani e in quelli con problemi renali o insufficienza epatica. *Le proprietà farmacocinetiche non sono significativamente differenti tra gli anziani (età mediana: 66,0 anni) rispetto ai pazienti giovani (età media: 21,0 anni), pazienti con funzionalità renale normale (filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²) rispetto a quelli con insufficienza renale allo stadio terminale (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), e pazienti con funzionalità epatica normale rispetto a quelli con disfunzione epatica lieve/moderata (classe Child-Pugh A e B).* Al contrario, l'area sotto la curva concentrazione-tempo nei valori da 0 all'infinito (AUC_{0-inf}) era più alta e la clearance era inferiore nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe C) rispetto a quella dei volontari sani, (38,1%, entrambi). Di conseguenza, *l'esposizione al remimazolam sicuramente può essere aumentata e l'eliminazione può essere prolungata in pazienti con grave insufficienza epatica; quindi, per questi pazienti si raccomanda un aggiustamento adeguato della dose.* Tuttavia, queste analisi farmacocinetiche sono state effettuate utilizzando dati sparsi provenienti da piccole popolazioni; quindi, sono necessari studi randomizzati e controllati su larga scala chiarire il profilo di sicurezza del remimazolam nelle suddette popolazioni.

Farmacodinamica

La somministrazione IV di remimazolam potenzia l'attività dei recettori GABA_A contenenti subunità γ e di conseguenza avvia l'iperpolarizzazione della membrana cellulare e successiva inibizione dell'attività neurale attraverso un aumento dell'afflusso di cloruro. Simile al midazolam,

LE PAGINE UTILI

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

il remimazolam potenzia le correnti GABA_A attraverso sub-recettori GABA_A (α_1 , α_2 , α_3 o α_5); ma non ha una chiara selettività per i diversi sottotipi.

L'analisi farmacodinamiche dell'effetto sedativo del remimazolam basato su vari parametri come l'elettroencefalogramma (EEG), l'indice bispettrale (BIS), l'indice Narcotrend e lo score Modified Observer's Assessment evidenzia un rapido e onset e offset e una profondità e durata dose-correlate della sedazione. In un unico studio a dose crescente con somministrazione endovena di remimazolam di 0,5 mg o maggiore è stato osservato un rapido onset e una sedazione dose-dipendente.

Inoltre, 0,075-0,20 mg/kg di remimazolam IV ha indotto un picco di sedazione più rapido (entro 1-4 minuti dopo l'iniezione) e una sedazione più profonda rispetto a 0,075 mg/Kg di midazolam endovena (punteggio MOAA/S < 2 rispetto a 3-4 rispettivamente). E si è avuto un tempo mediano di recupero più veloce (5-20 minuti rispetto a 40 minuti, rispettivamente).

Successivamente, uno studio di fase I ha trovato che l'infusione continua di remimazolam (induzione con 0,2 mg/kg di remimazolam in 1 min e successivo mantenimento con 1,0 mg/kg/h per 2 h) ha comportato una sedazione più profonda e un recupero più rapido rispetto a quelli del midazolam (0,15 mg/kg in 1 minuto e successivo mantenimento di 2 ore con 0,05 mg/kg/h). Inoltre, uno studio farmacodinamico che ha coinvolto volontari maschi sani ha riscontrato che il punteggio MOAA/S è diminuito rapidamente da 5 a < 2 (ovvero, piena vigilanza dalla perdita di coscienza) entro 5 minuti dall'inizio di un'infusione di remimazolam di 35 minuti e la vigilanza completa è stata raggiunta dopo 19 minuti dalla cessazione dell'infusione. Una recente analisi di modellazione time-to-event utilizzando vari dati degli studi clinici hanno dimostrato che non è stato osservato un effetto cumulativo per circa 9 ore anche se somministrato durante l'anestesia generale. Questi risultati si possono spiegare con il rapido offset e il breve CSHT del remimazolam.

1. Effetti sull'indice ipnotico derivato dall'EEG

Nella moderna pratica dell'anestesia, gli indicatori della profondità dell'anestesia derivati dall'EEG processato sono stati ampiamente utilizzati per la valutazione dell'effetto sedativo dei farmaci anestetici, in particolare per l'anestesia IV a causa della maggiore variabilità interindividuale rispetto agli anestetici inalatori. Quindi, la valutazione degli effetti di remimazolam sugli indici ipnotici derivati dall'EEG durante l'anestesia è una questione pratica cruciale. Uno studio precedente ha rivelato che l'EEG si modifica dopo un bolo di midazolam (0,2 o 0,3 mg/kg) con una prevalenza dell'attività beta, in particolare nel lobo frontale, e questi valori nel BIS si sono mantenuti intorno a 60.

Attualmente, i cambiamenti EEG prodotti dal remimazolam non sono completamente chiariti. In una fase di studio 1 di 20 volontari sani, le variazioni dell'EEG durante l'infusione di remimazolam sono state caratterizzate da un iniziale aumento transitorio di potenza nelle frequenze beta e un conseguente aumento di potenza nella banda di frequenza delta; non erano evidenti modelli EEG isoelettrici o di burst suppression.

L'algoritmo BIS è stato ottimizzato per fornire una risposta lineare e uniforme a dosi crescenti di propofol. Al contrario, la profondità della sedazione e l'indice del BIS erano debolmente correlati per il midazolam rispetto al propofol. Inoltre, i database utilizzati per sviluppare l'indice BIS non includeva dati EEG di pazienti trattati in anestesia con remimazolam.

LE PAGINE UTILI

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

Ad oggi, il corretto range dell'indice ipnotico derivato dell'EEG per l'anestesia con remimazolam non è stato chiaramente dimostrato. Inoltre, l'indice Narcotrend, uno degli indici ipnotici derivati dall'EEG, ha mostrato una relazione relativamente debole con il punteggio MOAA/S in volontari che hanno ricevuto remimazolam.

Di conseguenza, sono necessari ulteriori studi che indaghino le caratteristiche dell'EEG indotto dal remimazolam e gli effetti sugli indici ipnotici derivati dall'EEG del remimazolam per determinare livelli appropriati di ipnosi durante l'anestesia e la sedazione con remimazolam.

Infusione target controllata (TCI)

L'infusione target controllata è un metodo per infondere farmaci per via endovenosa mantenendo una concentrazione di farmaco prevista definita dall'utente. È stato utilizzato per più di due decenni nella pratica in ambito clinico di anestesia per somministrare ipnotici e oppioidi.

In particolare, la TCI è una tecnica consolidata per proporre sedazione e anestesia. È disponibile anche il sistema TCI per la somministrazione di remifentanil, farmaco ad azione ultrabreve, anche se il beneficio del TCI è meno evidente rispetto a quello dell'infusione manuale. C'è anche una controversia sull'applicazione della TCI al remimazolam, un altro farmaco ad azione breve con emivita breve, elevata clearance, e Vss, che di solito può essere titolato aggiustando la velocità di fusione.

Tuttavia, uno studio precedente ha rivelato che nelle simulazioni di TCI con diversi anestetici, le concentrazioni all'equilibrio dopo l'infusione di remimazolam e di propofol erano raggiunte rispettivamente dopo circa 60 minuti e più di 60 minuti, mentre ci sono voluti circa 10 minuti con l'infusione di remifentanil. Questi risultati indicano che l'applicazione clinica del TCI per la somministrazione di remimazolam sarebbe ragionevole e vantaggioso.

In linea di principio parametri di farmacocinetici/farmacodinamici (PK/PD) stimati utilizzando un modello mammillare multi-compartimentale sono necessari per somministrare farmaci tramite il metodo TCI utilizzando le attrezzature attualmente disponibili. È stato introdotto un modello PK/PD per il remimazolam utilizzando un modello mamillare multi-compartimentale. Tuttavia, questo modello è stato sviluppato solo in 20 volontari maschi sani. Il modello PK/PD si applica solo quando le condizioni cliniche e le caratteristiche del paziente corrispondono a quelle dei soggetti nel gruppo di sviluppo del modello. Di conseguenza, il suddetto modello non è adatto per la somministrazione di remimazolam tramite il metodo TCI in popolazioni chirurgiche diverse. Anche se un modello PK/PD di popolazione che utilizza un modello mammillare multi-compartimentale è stato costruito per pazienti chirurgici, questo modello non è adatto attualmente per il sistema TCI disponibile perché il parametro di clearance è stato considerato variabile nel tempo. Pertanto, nuovi modelli compartimentali PK/PD dovrebbero essere sviluppati in diverse popolazioni e contesti clinici per ampie applicazioni di somministrazione della TCI per remimazolam.

APPLICAZIONI CLINICHE DEL REMIMAZOLAM

Remimazolam per la sedazione procedurale

La sedazione procedurale viene utilizzata per consentire un completamento efficace di procedure diagnostiche o terapeutiche che potrebbero non essere confortevole per i pazienti o

LE PAGINE UTILI

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

dolorose. Si ritiene che le caratteristiche ideali degli agenti ipnotici utilizzati per le procedure in sedazione prevedano una rapida insorgenza d'azione e un recupero con minima sedazione residua, facilità d'uso e pochi effetti avversi.

Le principali caratteristiche di tre sedativi ampiamente utilizzati nella pratica anestesiológica moderna sono riassunte nella Tabella 1. BDZ sedativi, compreso il midazolam che è considerato il gold standard, sono stati spesso utilizzati a causa del loro inizio d'azione rapido e alto potenziale amnesico. Comunque, il metabolita attivo del midazolam è un potente sedativo che può prolungare il tempo di sedazione. Al contrario, remimazolam ha un legame estere rapidamente idrolizzato che produce un metabolita inattivo; pertanto, sembra essere un sedativo ideale termini di sedazione residua minima e metabolismo organo-indipendente.

Rispetto al midazolam, remimazolam come sedativo per la sedazione procedurale (tipicamente integrata da un oppioide) produce una sedazione rapida e un recupero lucido con bassa predisposizione alle alterazioni della pressione sanguigna e alla depressione respiratoria. In uno studio di fase III che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del remimazolam con quelle di midazolam, un totale di 461 pazienti sottoposti a colonscopia è stata assegnata in modo casuale a uno dei tre bracci dello studio (5 mg di remimazolam con dosi supplementari di 2,5 mg remimazolam, midazolam o placebo più midazolam). Il successo procedurale è stato definito come il completamento della colonscopia senza sedativo di supporto; è stato raggiunto nel 91,3, 25,2 e 1,7% dei pazienti trattati con remimazolam, midazolam e placebo più midazolam di supporto, rispettivamente. Inoltre, rispetto a coloro che avevano ricevuto midazolam, meno pazienti che hanno ricevuto remimazolam hanno manifestato ipotensione e hanno mostrato un recupero più rapido. Questi dati indicano che il remimazolam può essere somministrato in modo sicuro per la sedazione procedurale e consente un rapido recupero delle funzioni neuropsichiatriche rispetto al midazolam.

Il Propofol è un altro sedativo frequentemente utilizzato per la sedazione nelle procedure. Sebbene abbia una rapida insorgenza d'azione e emivita molto breve, determina un maggior numero di eventi avversi, possibile ipotensione, depressione respiratoria, bradicardia e dolore dopo l'iniezione. Pertanto, sono necessari sedativi più sicuri che ne garantiscono l'efficacia. Uno studio clinico che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di remimazolam vs. il propofol per la sedazione procedurale ha suggerito che il remimazolam è risultato non inferiore in termini di efficacia sedativa e ha presentato un profilo di sicurezza migliore rispetto a quello del propofol.

Chen et al. hanno dimostrato che la frequenza del successo nelle procedure nel gruppo remimazolam era simile a quello del gruppo propofol (96,91% vs. 100%, rispettivamente) in 384 pazienti sottoposti a colonscopia. La valutazione della sicurezza ha rivelato che il numero totale di eventi avversi era più bassi nel gruppo remimazolam rispetto al gruppo propofol; in particolare, erano meno frequenti nei pazienti trattati con remimazolam il dolore al sito di iniezione, l'aumento della bilirubina, la riduzione della frequenza respiratoria e l'ipossia.

Risultati simili sono stati riportati in un altro studio non inferiore eseguito su pazienti sottoposti a endoscopia del tratto gastrointestinale superiore. In sintesi, il remimazolam e propofol hanno avuto un successo simile per la sedazione, ma il remimazolam ha avuto un tasso più favorevole di sicurezza rispetto a quello del propofol.

LE PAGINE UTILI

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

Inoltre, lo stato fisico del paziente influisce sulla sicurezza e il recupero dalla sedazione procedurale. Una classificazione ASA più elevata si associa ad un rischio più elevato di eventi avversi periprocedurali. Uno studio randomizzato che ha coinvolto pazienti in cui era previsto un alto rischio per la colonscopia ha evidenziato che l'efficacia e la sicurezza del remimazolam per la sedazione procedurale dei pazienti ad alto rischio ASA era paragonabile a quelli a basso rischio ASA. Questi risultati indicano che il remimazolam è altrettanto efficace, efficiente e sicuro per la sedazione procedurale nei pazienti con ASA a basso ed alto rischio.

Il remimazolam può essere usato come alternativa sicura e efficace ad altri sedativi ampiamente utilizzati, come ad es midazolam e propofol, per la sedazione endovenosa in pazienti sottoposti a varie procedure. Ulteriori studi clinici rivolti a valutare la qualità dell'esperienza del paziente, nuove formulazioni (ad esempio, intranasale o per inalazione) e le valutazioni costi-benefici post-commercializzazione sono fattori importanti per un uso diffuso del remimazolam nella sedazione procedurale.

1. Dosaggio e somministrazione

Per indurre e mantenere la sedazione procedurale negli adulti, il dosaggio di remimazolam deve essere titolato e personalizzato per ottenere la risposta clinica desiderata. Remimazolam IV è stato utilizzato alla dose di 5 mg in 1 minuto per l'induzione. Dosi supplementari di remimazolam IV (2,5 mg) nell'arco di 15 secondi con un tempo ≥ 2 minuti tra le dosi possono essere somministrate.

La dose raccomandata deve essere ridotta nei pazienti con ASA classe III/IV come segue: una dose di induzione di 2,5-5 mg di remimazolam e dosi aggiuntive di 1,25–2,5 mg in base alle condizioni generali del paziente e a discrezione del medico.

Le informazioni sulla prescrizione del remimazolam raccomandano di fare attenzione a possibile ipossia, bradicardia, e ipotensione. Di conseguenza, remimazolam dovrebbe essere generalmente somministrato da personale addestrato all'uso nella somministrazione di sedazione procedurale. Prima della somministrazione di remimazolam, farmaci, personale e attrezzature per il monitoraggio e la rianimazione dovrebbero essere preparati. Il monitoraggio continuo dei segni vitali deve essere eseguito durante la procedura di sedazione e durante tutto il periodo di recupero.

Remimazolam per l'anestesia generale

L'introduzione del remimazolam nella pratica clinica offre la possibilità di rivalutare la BDZ come principale anestetico per l'anestesia generale. Il remimazolam IV, usato come la componente ipnotica dell'anestesia endovenosa totale (TIVA), si è rivelato efficace quanto il propofol e ha dimostrato un profilo di sicurezza superiore per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale in pazienti chirurgici con ASA di classe I/II. L'infusione di remimazolam (6 o 12 mg/kg/h e.v., n = 150 o 150, rispettivamente) è stato somministrato per l'induzione seguito da 1 mg/kg/h alla dose iniziale di mantenimento. Un terzo gruppo di pazienti hanno ricevuto un regime posologico standard di propofol IV (2,0– 2,5 mg/kg/h, seguito da 4–10 mg/kg/h) (n = 75). A tutti i pazienti sono stati somministrati 0,25–0,5 µg/kg/min di remifentanil durante l'intero periodo di studio. L'endpoint primario di efficacia, definito come assenza di necessità di sedativo di salvataggio, assenza di risveglio o ricordo intraoperatorio e assenza di movimento del corpo, è stato ottenuto in tutti e tre i gruppi di pazienti, quindi con il raggiungimento della non inferiorità.

Da: *Anesth Pain Med* 2022;17:1-11

LE PAGINE UTILI

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

Il tempo medio per la perdita di coscienza e il tempo necessario per l'estubazione erano significativamente più lunghi per i pazienti trattati con remimazolam rispetto ai pazienti trattati con propofol (102,0 s per 6 mg/kg/ora di remimazolam e 88,7 s per 12 mg/kg/ora di remimazolam rispetto a 78,7 s per propofol, e 19,2 e 19,2 minuti contro 13,1 minuti, rispettivamente). In contrasto, rispetto al gruppo del propofol i pazienti dei gruppi remimazolam ha mostrato un eccellente profilo di sicurezza. I pazienti nei gruppi con remimazolam hanno sperimentato meno eventi ipotensivi (rispettivamente 35,3% e 34,7%) rispetto a quelli del gruppo propofol (60,0%). Meno pazienti nei gruppi remimazolam hanno avuto bisogno di vasopressori (40,0% e 42,7%, rispettivamente) o il trattamento per la bradicardia (rispettivamente 6,0% e 6,7%) rispetto al gruppo propofol.

Successivi studi comparativi randomizzati hanno confermato che il remimazolam sarebbe un farmaco utile per la componente ipnotica della TIVA, in particolare quando utilizzata per pazienti particolarmente vulnerabili. È interessante notare che entrambi i regimi di induzione nell'uomo (6 e 12 mg/kg/h) sono stati ugualmente efficaci e sicuri in 67 pazienti chirurgici ad alto rischio. Inoltre, uno studio clinico non pubblicato che ha confrontato il remimazolam con il propofol ha suggerito che il remimazolam avrebbe stabilità emodinamica migliore ed efficacia ipnotica simile in 90 pazienti ad alto rischio sottoposti ad intervento di cardiocirurgia maggiore. La dose d'induzione erano di 6 o 12 mg/kg/h di remimazolam IV (n= 34 e 28, rispettivamente), seguita da una dose di mantenimento di 1-3 mg/kg/h. Un altro gruppo ha ricevuto una dose di induzione di 2-2,5 mg/kg IV di propofol, ed è stato mantenuto utilizzando sevoflurano (fino all'inizio della circolazione extracorporea) e propofol (durante la circolazione extracorporea) (n =28). L'endpoint primario (nessuna richiesta per un ulteriore sedativo) è stata ottenuta nel 98% dei pazienti a cui è stata somministrata la terapia remimazolam e nel 96% di quelli a cui è stato somministrato propofol. Esordio (ora alla perdita di coscienza) e offset (tempo all'estubazione) era simile in tutti i gruppi di studio. I pazienti che avevano ricevuto il remimazolam richiedeva una dose significativamente inferiore di norepinefrina rispetto a coloro che sono stati anestetizzati utilizzando propofol-sevoflurano.

Nel loro insieme, i primi dati clinici riportati suggeriscono che il remimazolam ha un eccellente profilo di efficacia e sicurezza come componente ipnotica dell'anestesia bilanciata. In particolare, attualmente, una delle ragioni principali per considerare remimazolam come supporto ipnotico all'anestesia generale è la sua stabilità emodinamica superiore. Tuttavia, per ottenere un uso diffuso, sono necessari ulteriori studi clinici che indagano il delirio post-intervento, la nausea e vomito postoperatori (PONV) e interazione farmacologica con analgesici oppioidi.

Questi dati clinici potrebbero essere di ulteriore aiuto chiarire le caratteristiche del remimazolam come anestetico IV.

1. Dosaggio e somministrazione

Le informazioni sulla prescrizione autorizzate di remimazolam per l'uso in anestesia generale specifica una dose iniziale di 6 o 12 mg/kg/h per l'induzione, seguito da 1 mg/kg/h (2 mg/kg/h di velocità di infusione massima) per il mantenimento. La velocità di mantenimento dell'infusione deve essere adattata in base alle condizioni generali del paziente condizioni generali e al livello di sedazione.

LE PAGINE UTILI

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

Ad oggi non sono stati pubblicati studi clinici di somministrazione di remimazolam in bolo per indurre l'anestesia; pertanto, la somministrazione in bolo non è attualmente raccomandata per l'anestesia generale. Pertanto, prove future sull'iniezione in bolo di remimazolam per l'induzione dell'anestesia generale sono giustificate per stabilire una modalità di somministrazione più pratica.

Remimazolam per sedazione in unità di terapia intensiva (ICU)

Perché i pazienti in terapia intensiva sono gravemente malati per insufficienza di organi essenziali (epatica o renale), il farmaco ideale di scelta in tale scenario sarebbe un agente ad azione breve con metabolismo indipendente dal fegato o dai reni. A questo proposito, remimazolam potrebbe teoricamente essere un farmaco promettente per sé nei pazienti in terapia intensiva grazie alle sue proprietà favorevoli di metabolismo organo indipendente, accumulo minimo e disponibilità di un farmaco in grado di antagonizzare l'effetto. Attualmente non sono disponibili evidenze cliniche pubblicate sulla potenziale utilità del remimazolam nella sedazione in terapia intensiva. Diversi studi sono in corso sulla fattibilità di soluzioni a lungo termine terapia con remimazolam in pazienti critici (NCT0461 1425 e NCT04815265).

Antagonismo col flumazenil

L'effetto ipnotico del remimazolam può essere antagonizzato utilizzando flumazenil, che è un antagonista del modulatore allosterico positivo degli effetti delle BDZ. Tuttavia, l'antagonismo non è possibile per molti altri ipnotici, incluso il propofol. L'antagonismo dell'effetto sedativo del remimazolam da parte del flumazenil è stato ben descritto in diversi studi precedenti. Per esempio, dopo sedazione ($MOAA/S \leq 3$) con 0,25 mg/kg di remimazolam IV in volontari sani sottoposti a colonscopia, il tempo mediano (intervallo) fino a quando il soggetto è ritornato completamente sveglio (3 punteggi consecutivi di MOAA/S pari a 5) è stato più breve per i pazienti trattati con flumazenil (0,5 mg) rispetto a pazienti nel gruppo placebo (1,0 rispetto a 10,5 min, rispettivamente).

Per antagonizzare l'effetto ipnotico dei BDZ, 0,2 mg di flumazenil sono raccomandati come dose iniziale; dovrebbe essere iniettato lentamente in 15 secondi per evitare possibili eventi avversi (ipertensione, tachicardia e ansia). Se il livello di coscienza desiderato non viene raggiunta dopo 60 s dalla dose iniziale, una seconda dose da 0,2 mg può essere iniettata e ripetuta dopo un intervallo 60 secondi fino ad un massimo di una dose totale di 1 mg. Successivamente, il dosaggio deve essere somministrato in base alla risposta del paziente.

Se si verifica una nuova sedazione, possono essere somministrate dosi ripetute a intervalli di 20 minuti. Per trattamenti ripetuti, non più di 1 mg deve essere somministrato in qualsiasi momento e non devono essere iniettati più di 3 mg in un periodo di 1 ora.

I medici dovrebbero tenere presente che, a differenza della relazione tra rocuronio e sugammadex, il meccanismo d'azione del flumazenil verso le BDZ è meramente basata sull'antagonismo competitivo e che il flumazenil ha un'emivita terminale breve di 40–80 minuti. Anche se la concentrazione plasmatica del remimazolam è diminuita, l'effetto ipnotico del remimazolam potrebbe riemergere. Di conseguenza, dopo la somministrazione del flumazenil, i pazienti devono essere monitorati per la risedazione, depressione respiratoria e altri persistenti o ricorrenti effetti ipnotici per un periodo di tempo sufficiente. In pratica, la somministrazione di

LE PAGINE UTILI

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

routine di flumazenil per antagonizzare la sedazione indotta dal remimazolam non è raccomandata a causa della probabilità di sedazione di rimbalzo.

Problemi di sicurezza e direzioni future

Reazioni avverse associate al remimazolam durante la sedazione procedurale e l'esecuzione dell'anestesia sono ben documentate in vari studi clinici, che sono simili a quelli osservati con altre classiche BDZ. Le più comuni cose sono i cambiamenti della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, nausea e vomito. Ulteriori eventi avversi comprendono cefalea, sonnolenza e ipossia. Inoltre, i risultati di uno studio di elettrofisiologia cardiaca hanno mostrato che la ripolarizzazione cardiaca non viene prolungata dal remimazolam anche se un aumento transitorio della frequenza cardiaca può derivare da un piccolo incremento nell'intervallo QTc.

Quando confrontato con propofol sia nella sedazione che nell'anestesia generale, remimazolam ha mostrato un profilo di sicurezza migliore, inclusa una minore incidenza di ipotensione e minore necessità di trattamento della bradicardia e assenza di dolore durante l'iniezione.

Tuttavia, il propofol ha meno probabilità di sviluppare PONV. Un altro problema di sicurezza legato alla somministrazione di ipnotici riguarda l'abuso di droghe o il potenziale uso improprio. Uno studio che ha valutato il possibile abuso del remimazolam ha dimostrato un possibile abuso paragonabile o inferiore a quello del midazolam, che notoriamente è un farmaco con un basso livello di rischio di abuso IV.

La solubilità del remimazolam diminuisce a $\text{pH} > 4,0$; pertanto, le istruzioni del foglietto illustrativo specificano che non deve essere sciolto in una soluzione alcalina. *Di conseguenza, il Ringer lattato non deve essere utilizzato come solvente perché il farmaco non si dissolve completamente in soluzione e forma un precipitato.* Sasaki et al. ha riportato la formazione di precipitati bianchi legati all'uso combinato di remimazolam e la soluzione di Ringer, e valutato l'effetto di concentrazione di remimazolam sulla formazione del precipitato. In questo studio sperimentale, entrambi i tipi di soluzione di Ringer (lattato di Ringer [pH 5,9–6,2] e acetato di Ringer [pH 6,0–7,5]) hanno formato precipitati con remimazolam. Inoltre, gli autori hanno suggerito che se l'uso combinato è inevitabile, si raccomandano concentrazioni di remimazolam più basse e velocità di infusione della soluzione Ringer più alti per prevenire la formazione di precipitati.

Sebbene ci siano diversi studi in corso per il potenziale uso del remimazolam in vari contesti clinici in ambito pediatrico (NCT04720963, NCT04851717 e NCT04601350), la loro sicurezza ed efficacia non sono state ancora stabilite. ***Pertanto, ad oggi, remimazolam sia per l'anestesia generale e la sedazione non è disponibile nella popolazione pediatrica.*** Al momento sono disponibili dati limitati per caratterizzare il remimazolam in modo completo come ipnotico, anche se sette studi su volontari e sperimentazioni cliniche suggeriscono che il remimazolam è ben tollerato ed efficace per la sedazione procedurale, induzione e mantenimento dell'anestesia generale.

Pertanto, per garantire la sicurezza del paziente, l'attenta introduzione di questo nuovo agente ipnotico è necessario nella pratica clinica. Futuri studi per quanto riguarda l'interazione farmacologica con altri anestetici, nuove formulazioni, profili di sicurezza nella popolazione speciale, le modificazioni delle caratteristiche dell'EEG, la somministrazione di boli per

LE PAGINE UTILI

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

l'induzione dell'anestesia, PONV, deterioramento cognitivo postoperatorio e analisi costi-benefici sono essenziali per la comprensione del profilo completo di remimazolam.

CONCLUSIONE

Remimazolam è un nuovo agente ipnotico ad azione ultrabreve. Il suo vantaggio principale include rapida onset/offset, durata d'azione prevedibile, metabolismo quasi non influenzato dalla funzione d'organo, disponibilità di un farmaco antagonizzante e mantenimento di un'emodinamica stabile, rendendolo un potenziale farmaco da utilizzare in varie pratiche cliniche. Tuttavia, sono essenziali ulteriori studi clinici per valutare in modo completo il profilo di efficacia e sicurezza di questo farmaco prima della sua applicazione estesa in vari ambiti clinici.