

Dexmedetomidina intranasale per sedazione procedurale

GIORGIO COZZI¹, GIULIANA MORABITO², GIULIA CADDEO³, STEFANIA NORBEDO¹, NATALIA MAXIMOVA¹, FEDERICO POROPAT¹, FRANCESCA BARBIERI³, DAVIDE ZANON¹, ALESSANDRA MAESTRO¹, LAURA TRAVAN¹, STEFANO FURLAN¹, EGIDIO BARBI¹

¹IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste; ²Università degli Studi di Messina; ³Università degli Studi di Trieste

La dexmedetomidina è un farmaco ben conosciuto, utilizzato da alcuni anni anche nella sedazione per diagnostica per immagini nel bambino. Una revisione della letteratura e la prima esperienza italiana di utilizzo del farmaco per via endonasale confermano un eccellente profilo di sicurezza e ne evidenziano alcuni limiti gestionali (discreta latenza per l'addormentamento e tempi lunghi di risveglio). Non siamo di fronte alla "pallottola magica" ma abbiamo sicuramente uno strumento in più di grande semplicità, sicurezza e utilità.

La sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria, gestita in prima persona da medici pediatri, è una pratica ormai consolidata in numerose realtà assistenziali. Negli ultimi anni evidenze sempre più consistenti hanno mostrato l'efficacia dell'utilizzo della dexmedetomidina, un sedativo con un profilo di sicurezza particolarmente interessante in ambito di sedazione pediatrica^{1,2}.

In linea teorica i farmaci utilizzati in corso di sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria dovrebbero possedere caratteristiche che garantiscano: una rapida azione e un rapido smaltimento; proprietà sedative associate a proprietà analgesiche; un profilo farmacocinetico e farmacodinamico in grado di garantire un effetto sedativo prevedibile in funzione del dosaggio somministrato; un basso rischio di depressione respiratoria e un rapporto molto favorevole tra efficacia ed effetti avversi. Nessun farmaco da solo riassume tutte queste caratteristiche e spesso quindi si ricorre ad associazioni farmacologiche³. La dexmedetomidina però ha proprietà farmacologiche uniche rispetto agli altri farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica ed è un'opzione terapeutica che merita di essere valorizzata⁴.

INTRANASAL DEXMEDETOMIDINE FOR PROCEDURAL SEDATION

(*Medico e Bambino* 2016;35:641-645)

Key words

Dexmedetomidine, Procedural sedation, Children, Non-painful procedures

Summary

Sedation outside the operating theatre for diagnostic and therapeutic procedures in children is more and more frequently performed. Most of the sedative drugs commonly used in this setting, such as midazolam, chloral hydrate and propofol, may induce respiratory depression and apnoea. Dexmedetomidine is a high selective alpha2-adrenergic receptor agonist that acts in the locus coeruleus and induces a natural state of non-rapid eye movement sleep. Contrary to most of the other sedatives, it preserves respiratory drive. Moreover, it neither causes respiratory depression nor influences the patency and tone of the airways. Dexmedetomidine use in paediatrics has been extensively evaluated in clinical studies in the intensive care unit setting. Recently, substantial evidence has showed its efficacy and safety via the intranasal route outside the intensive care setting. Dexmedetomidine has only a minor analgesic effect, so its use is ideal for non-painful diagnostic radiological or instrumental procedures. The main adverse event reported with dexmedetomidine is a relative haemodynamic variability, which only rarely needs a medical support. All these features make dexmedetomidine use particularly interesting for non-painful procedures outside the operating theatre. However, in Italy its use via the intranasal route is still off-label.

CHE COS'È LA DEXMEDETOMIDINA?

È un farmaco agonista del recettore alfa-adrenergico centrale, analogo della clonidina, ma altamente selettivo (rapporto 2:1=1620:1), ad azione ipnoinducente e ansiolitica². A livello del sistema nervoso centrale, attraverso la stimolazione dei recettori α_2 -adrenergici del *locus coeruleus*, induce un sonno paragonabile agli stadi 2-3 del sonno non-REM.

L'azione del farmaco sul sistema nervoso periferico è principalmente simpaticolitica, ed è quella che comporta i principali effetti collaterali dello stesso. Ha un effetto emodinamico bifasico, caratterizzato da un iniziale incremento della pressione arteriosa sistolica associato a bradicardia, a cui fa seguito una stabilizzazione del ritmo cardiaco associata a una relativa ipotensione.

Infine, interagendo a livello spinale

e soprasspinale con il rilascio di nora-drenalina e sostanza P, la dexmedetomidina inibisce la trasmissione dei segnali nocicettivi, portando a un modesto effetto analgesico⁴.

La caratteristica peculiare della dexmedetomidina, unica rispetto agli altri sedativi comunemente utilizzati in corso di sedazione procedurale, è di non deprimere il centro del respiro e non influire sulla morfologia e dinamica delle prime vie respiratorie durante la sedazione⁵. Può essere utilizzata in associazione ad altri farmaci comunemente utilizzati in corso di analgo-sedazione: midazolam, ketamina, propofol.

La dexmedetomidina è disponibile negli USA come sedativo utilizzabile per via endovenosa dal 1999. È stata inizialmente impiegata su pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva, sottoposti a ventilazione meccanica. In questo ambito si è dimostrata efficace nel risparmiare l'utilizzo di altri sedativi, nel favorire lo svezzamento dalla ventilazione assistita e nel ridurre i casi di delirio⁶. Nel 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) e nel 2011 la *European Medicines Agency* (EMA) ne hanno approvato l'utilizzo al di fuori della terapia intensiva.

In età pediatrica, secondo le indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la dexmedetomidina è utilizzabile, per via endovenosa, a tutte le età, compresa quella neonatale, in terapia intensiva e nel bambino, per sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria (Legge n. 648/1996). La somministrazione per via intranasale a tutte le età e l'utilizzo nel neonato per sedazione procedurale al di fuori della terapia intensiva sono al momento *off-label*.

Come la maggior parte dei farmaci sedativi, l'utilizzo della dexmedetomidina sarebbe riservato a medici "specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di terapia intensiva".

Esiste però una consistente evidenza pediatrica sull'utilizzo della dexmedetomidina da parte di medici non anestesisti, con un ottimo profilo di sicurezza ed efficacia. Una recente revisione di oltre 13.000 casi in cui era stata utilizzata la dexmedetomidina in corso di sedazione procedurale ha evidenziato un profilo di sicurezza del farmaco

ottimo, con un ridottissimo numero di eventi avversi gravi, anche se utilizzato da medici non anestesisti (4026 casi)⁷.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

È un farmaco altamente lipofilo, per cui si distribuisce rapidamente nei tessuti. Ha un'emivita di distribuzione di 6 minuti e di eliminazione di 2-3 ore. Nel sangue si lega in gran parte a proteine plasmatiche, mantenendo una frazione libera approssimativamente del 6%. Viene metabolizzata a livello epatico, principalmente attraverso il complesso enzimatico del citocromo P450. Non sono noti derivati tossici del suo metabolismo. Una volta metabolizzata, viene eliminata principalmente con le urine⁸.

LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La dexmedetomidina in età pediatrica è stata inizialmente utilizzata per via endovenosa, come sedativo in terapia intensiva. Successivamente è stata impiegata in corso di sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria, sempre per via endovenosa, con grande evidenza di efficacia e sicurezza⁹.

Sulla base delle esperienze acquisite con altri farmaci sedativi o analgesici (midazolam, fentanil)¹⁰ è stata testata anche per altre vie di somministrazione, *in primis* quella intramuscolare. È risultata efficace in corso di sedazione procedurale somministrata intramuscolo a un dosaggio di 1-4 µg/kg, ma tale modalità di somministrazione ha il grande limite di essere dolorosa e pertanto non può essere considerata di scelta in questo ambito. Particolare attenzione è stata posta alle vie di somministrazione trans-mucosali che, sfruttando il ricco circolo sanguigno locale ed evitando il metabolismo di primo passaggio, solitamente offrono una biodisponibilità maggiore di farmaco rispetto alla somministrazione orale. La biodisponibilità della somministrazione per via sublinguale (81,8%) e intranasale (65%) è risultata superiore rispetto a quella per via orale (16%), via che pertanto è da considerarsi poco vantaggiosa⁴.

La dexmedetomidina inoltre ha proprietà organolettiche che ben si adattano alla somministrazione per via intranasale. È infatti inodore, insapore e, al contrario del midazolam, non comporta irritazione locale.

Le prime evidenze riguardo alla somministrazione intranasale di dexmedetomidina si riferivano all'utilizzo come premedicazione di bambini che dovevano eseguire un intervento chirurgico^{11,12}. Negli ultimi anni, invece, sono state prodotte corpose evidenze sull'utilizzo della dexmedetomidina, come unico farmaco sedativo utilizzato, per la sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria nel bambino.

La dexmedetomidina intranasale a un dosaggio di 2-3 µg/kg in unica somministrazione si è dimostrata molto efficace in corso di procedure non dolorose, con percentuali di pazienti che raggiungevano una adeguata sedazione per portare a termine l'esame variabili tra l'85% e il 95% a seconda degli studi^{1,2,13,14}.

Il tempo medio di inizio di efficacia del farmaco varia tra 13 e 30 minuti e il tempo medio di risveglio tra 40 e 90 minuti dall'inizio dell'effetto.

Il farmaco è stato utilizzato con successo per eseguire tomografia computerizzata, *auditory brainstem response* (ABR), elettroencefalogramma, ecocardiogramma^{1,2,13,14}. La dexmedetomidina non modifica l'architettura EEG durante il sonno e non influisce sull'attività epilettica.

Per quanto riguarda la risonanza magnetica nucleare, alcuni studi hanno utilizzato la dexmedetomidina come premedicazione prima dell'esecuzione di altri sedativi¹⁵. Un unico studio, con un ridotto numero di pazienti arruolati, ha utilizzato la dexmedetomidina intranasale in singola somministrazione in corso di risonanza magnetica, evidenziando un'efficacia del 60%¹⁶.

La somministrazione intranasale è risultata molto sicura. Gli effetti collaterali più frequentemente descritti negli studi citati sono stati una relativa bradicardia e ipotensione, non tali però da necessitare di un intervento medico e di entità minore rispetto a quanto avviene durante la somministrazione endovenosa^{1,2,13-16}.

L'efficacia della somministrazione intranasale di dexmedetomidina, infine, non varia a seconda che avvenga tramite dispositivo MAD (*Mucosal Atomization Device*) o direttamente tramite siringa¹⁷.

L'utilizzo della dexmedetomidina per via intranasale permette di risparmiare il posizionamento di un accesso venoso in tutti quei bambini che devono sottoporsi a una procedura che di per sé non lo richiederebbe.

COME SI USA IN PRATICA

Per la somministrazione della dexmedetomidina per via intranasale si utilizzano le fiale di farmaco a uso endovenoso: *Dexdor* 100 µg/ml, fiale da 2 ml. Il costo di una fiala di farmaco è di circa 22 euro. Al fine di ottimizzare l'utilizzo delle fiale possono essere realizzati dei *vial* (flaconcini) per utilizzo ripetuto. La farmacia del nostro Istituto prepara *vial* da 8 ml di farmaco alla concentrazione di 50 µg/ml, diluendolo in soluzione fisiologica. Il farmaco comunque può anche essere somministrato non diluito.

La dexmedetomidina può essere aspirata tramite siringa da insulina e somministrata per via intranasale mediante dispositivo MAD, con l'accortezza di somministrare metà della dose in una narice e metà nell'altra e puntando il dispositivo con una lieve inclinazione verso la porzione mediale della narice.

I pazienti sedati con dexmedetomidina possono essere risvegliati dalla manipolazione o dai rumori; è conveniente pertanto limitare il più possibile gli stimoli ai bambini una volta addormentati. Ideale sarebbe addormentarli già nel luogo della procedura.

Il monitoraggio durante la procedura deve garantire la rilevazione continua dei parametri vitali (frequenza cardiaca e SatO₂) e il poter visualizzare la dinamica respiratoria del paziente e la posizione del capo, se non immobilizzato. La rilevazione della pressione arteriosa durante la procedura può disturbare il sonno di alcuni bambini.

Per via intranasale il dosaggio efficace e sicuro più comunemente utilizzato è quello di 2-3 µg/kg. Alcuni Autori utilizzano anche un dosaggio di 4 µg/kg.

L'inizio del sonno può avere una latenza anche di 30-50 minuti. Nella nostra ridotta casistica nel neonato ha una latenza minore (*Box 1*). Se necessario, è possibile somministrare un secondo bolo a 1 µg/kg a distanza di 30 minuti dal primo o associare la somministrazione di midazolam per via orale o intranasale a 0,5 mg/kg (0,1 mg/kg nel neonato).

La dexmedetomidina ha ridottissime proprietà analgesiche; in caso di procedure dolorose, è necessario pertanto garantire un'adeguata analgesia attraverso l'associazione con altri farmaci. Una delle associazioni più vantaggiose è quella con la ketamina, poiché anch'essa non deprime il centro del respiro e limita l'effetto bradicardizzante e ipotensivo della

dexmedetomidina. A oggi vi sono poche evidenze sull'utilizzo di dexmedetomidina in corso di esofagogastroduodenoscopia nel bambino, comunque utilizzata come premedicazione di altri farmaci sedativo-analgesici^{18,19}. Non c'è ancora alcuna evidenza pediatrica sul suo utilizzo in corso di colonscopia.

La dexmedetomidina è un farmaco molto sicuro, ma non ha un antagonista. Qualora si verificasse una bradicardia o una ipotensione, non responsiva alla stimolazione del paziente e tale da necessitare di un trattamento, è indicata la somministrazione di un bolo di soluzione fisiologica. Un eventuale utilizzo di atropina va riservato solo a casi di bradicardia associata a segni di alterata perfusione²⁰.

Box 1 - L'ESPERIENZA SULL'USO DELLA DEXMEDETOMIDINA ALL'IRCCS MATERNO-INFANTILE "BURLO GAROFOLO" DI TRIESTE

La nostra esperienza sull'utilizzo della dexmedetomidina intranasale in corso di sedazione procedurale è ancora limitata. Abbiamo utilizzato il farmaco per procedure di diagnostica per immagini: risonanza magnetica, tomografia computerizzata e scintigrafia, in circa 70 bambini e 20 neonati. Il farmaco è stato utilizzato a un dosaggio di 3-4 µg/kg per lo più associata a midazolam per via orale o intranasale alla dose di 0,5 mg/kg (0,1 mg/kg nel neonato) o anche da sola. Questo approccio è risultato efficace nel portare a termine l'esame nel 90% dei casi, senza bisogno di trattamenti aggiuntivi o di posizionamento di accesso venoso. Nei casi in cui il grado di sedazione raggiunto non era soddisfacente, previo posizionamento di accesso venoso, sono stati utilizzati midazolam, ketamina o propofol. In questi casi la dexmedetomidina è risultata comunque utile come premedicazione per il posizionamento dell'accesso venoso.

Nei casi in cui è stato utilizzato il propofol, la dose necessaria al raggiungimento della sedazione è stata molto piccola. La scelta dell'associazione con la ketamina è nata dall'ottima sinergia tra i due farmaci; entrambi non deprimono il centro del respiro e la ketamina limita gli effetti collaterali emodinamici (bradicardia e ipotensione) della dexmedetomidina. Questa associazione è di fatto suggerita come molto vantaggiosa anche dalla letteratura. In termini di rapidità di azione, maneggevolezza, profondità di sedazione ed efficacia assoluta, la dexmedetomidina somministrata per via intranasale è sicuramente perdente rispetto al propofol per via endovenosa (nostro standard abituale di sedazione in risonanza magnetica nel bambino).

Di fatto, per massimizzarne l'efficacia, la dexmedetomidina intranasale va somministrata tra 30 e 50 minuti prima dell'inizio della procedura. Il sonno è simile a un sonno naturale con possibili risvegli per stimolazioni sostanziali. Il tempo di risveglio è lungo (può superare le 2 ore). Per quanto riguarda il neonato, nella nostra esperienza, il tempo di inizio di efficacia del farmaco è risultato minore rispetto a quello del bambino più grande: 10-15 minuti. Anche il tempo di risveglio è risultato più breve, con una durata del sonno massima di 90 minuti. La stimolazione del neonato ne comporta nella maggior parte dei casi un risveglio immediato.

Nella nostra casistica limitata non abbiamo registrato alcun caso di bradicardia o ipotensione significative e nessun bambino ha richiesto un trattamento di supporto in questo senso.

Anche laddove sia disponibile personale con *training* adeguato all'utilizzo del propofol i vantaggi restano non trascurabili in termini di sicurezza, in particolare per quanto riguarda l'assenza di rischio di depressione respiratoria durante la procedura. Inoltre, per i bambini con fattori di rischio per perdita di pervietà delle vie aeree o depressione respiratoria (ad esempio gli ex pretermine, i lattanti affetti da broncodisplasia o i bambini con particolari malformazioni o sindromi), la dexmedetomidina offre un vantaggio sostanziale, anche utilizzata da un sedatore esperto.

In sostanza, abbiamo in mano uno strumento ulteriore per l'analgo-sedazione. L'uso efficace richiede una maggiore strutturazione e attenzione rispetto all'utilizzo del propofol (maggiori tempi pre- e post-sedazione, limitazione degli stimoli), ma il profilo di sicurezza e la versatilità delle associazioni possibili sono sostanziali.

EFFETTI COLLATERALI E CONTROINDICAZIONI

Come già accennato, la dexmedetomidina presenta come effetto collaterale principale una relativa instabilità emodinamica. Uno studio, mirato alla rilevazione degli effetti collaterali del farmaco somministrato per via endovenosa ad alto dosaggio in corso di RMN a 544 bambini, ha evidenziato lo sviluppo di ipotensione nel 18,4% dei casi, una ipertensione di breve durata nel 25,2%, una bradicardia relativa nel 30,9% e una bradicardia significativa (frequenza cardiaca < 60 batt/min) nel 4,5%²¹.

La somministrazione per via intranasale si è dimostrata ancora più sicura, con una percentuale di pazienti che sviluppano bradicardia o ipotensione inferiore¹ e senza che nessuno di loro abbia avuto bisogno di intervento medico. A testimoniare ulteriormente la maneggevolezza del farmaco un *case report* ha segnalato il caso di un bambino di 20 mesi che in corso di RMN ha ricevuto una dose di dexmedetomidina endovenosa 60 volte maggiore rispetto a quella dovuta e ha sviluppato esclusivamente una ipersedazione, in assenza di effetti emodinamici significativi²².

Le controindicazioni all'utilizzo del farmaco, riportate in *Tabella I*, riguardano per lo più soggetti ad aumentato rischio di instabilità emodinamica, sebbene la dexmedetomidina intranasale sia stata impiegata con successo anche in pazienti con cardiopatia strutturale². Rimangono valide inoltre le comuni limitazioni all'esecuzione di sedazione procedurale: patologia respiratoria in atto o aumentato rischio di aspirazione (reflusso gastroesofageo o vomito non controllati), anomalie cranio-facciali tali da rendere difficoltosa una buona ventilazione con maschera o pazienti con *American Society of Anesthesiology* (ASA) *score* elevato, cioè a maggior rischio di eventi avversi durante sedazione, per comorbidità. Nonostante questo, va segnalato che la dexmedetomidina si è dimostrata efficace e sicura proprio in pazienti con morbidità respiratoria o ASA *score* elevato ed è pertanto una opzione terapeutica da tenere in grande considerazione in questi casi specifici^{7,23}.

CONTROINDICAZIONI ALL'UTILIZZO DELLA DEXMEDETOMIDINA

- Vomito o reflusso gastroesofageo non controllati (rischio di aspirazione)
- Apnea corrente o pregressa (negli ultimi 3 mesi); storia di apnea della prematurità richiedente monitoraggio
- Patologia respiratoria acuta (polmonite, asma non controllato, bronchite, infezione da virus respiratorio sinciziale)
- Anomalie cranio-facciali (correlate alla difficoltà di ventilazione tramite maschera, se necessaria)
- Bradicardia (frequenza cardiaca < 60 batt/min)
- Instabilità cardiaca (aritmie o disfunzioni cardiache significative, blocco atrio-ventricolare 2-3°, sindrome del QT lungo, sindrome di Wolff Parkinson White, cardiopatie congenite)
- Recente somministrazione di beta-bloccanti o digossina
- Ipertensione non controllata
- Stroke di recente insorgenza, sanguinamento intracranico
- Sindrome moyamoya
- Sindrome di Marfan
- ASA (*American Society of Anesthesiology*) status fisico uguale o > 3

Tabella I

Infine, essendo metabolizzata a livello epatico, l'utilizzo di dexmedetomidina è sconsigliato in pazienti con insufficienza epatica.

PROSPETTIVE

Dexmedetomidina nel neonato

In considerazione delle esperienze maturate su pazienti adulti e bambini, il farmaco è stato studiato anche nel neonato. Il primo *case report* pubblicato risale al 2009²⁴.

Negli anni successivi diversi studi retrospettivi con controllo storico hanno dimostrato che la dexmedetomidina è efficace in terapia intensiva neonatale (TIN), in bambini prematuri ventilati meccanicamente, nel ridurre la necessità di altri sedativi o narcotici, nel ridurre la durata della ventilazione meccanica e, rispetto al fentanil, nel migliorare il transito addominale con un più veloce raggiungimento della nutrizione enterale e una minore incidenza di sepsi²⁵.

Nel neonato il farmaco tende a comportare una relativa instabilità emodinamica ma, rispetto ai bambini più grandi, si verifica una minore incidenza di bradicardia^{26,27}. Anche i neonati cardiopatici sembrano tollerare bene il farmaco²⁷.

Recentemente è stato pubblicato il primo studio prospettico multicentrico sull'utilizzo della dexmedetomidina in infusione continua, come unico farmaco per l'analgosedazione, in neonati pretermine e a termine ricoverati in

TIN. Lo studio evidenzia un'ottima efficacia, con solo il 10% dei neonati trattati che necessita di altri sedativi e solo il 40% che necessita di analgesici. Il farmaco è risultato molto sicuro in quanto nessun bambino ha dovuto interrompere la somministrazione o ha avuto bisogno di supporto per instabilità emodinamica²⁸.

A oggi non vi sono studi sull'utilizzo della dexmedetomidina in corso di sedazione procedurale nel neonato, ma i dati preliminari raccolti presso il nostro Istituto sono molto promettenti (*Box 1*).

Neuroprotezione

Esistono studi su modelli animali che segnalano come i sedativi comunemente utilizzati in corso di sedazione procedurale siano in grado di determinare apoptosi neuronale, interferendo con la produzione di fattori di crescita neuronali attraverso il blocco di recettori del glutammato (ossido nitrico, ketamina) o tramite il potenziamento della trasmissione GABAergica (midazolam, propofol)²⁹. Nonostante quanto segnalato nei modelli murini, l'utilizzo di tali farmaci è comunque sicuro nel bambino.

La dexmedetomidina, anche in questo ambito, sembra comportarsi in maniera opposta rispetto agli altri farmaci sedativi, avendo un effetto neuroprotettivo. Diversi studi su modello animale, sia *in vitro* che *in vivo*, dimostrano infatti che il farmaco ha una funzione neuroprotettiva in caso di danno neuronale perinatale o in caso di ischemia cerebrale³⁰.

MESSAGGI CHIAVE

- La dexmedetomidina è un farmaco agonista del recettore alfa-adrenergico centrale, ad azione ipnoinducente e antisolitica.
- Il maggior pregio della dexmedetomidina è di non indurre depressione respiratoria e di mantenere la pervietà delle vie aeree.
- La somministrazione intranasale a un dosaggio di 3-4 µg/kg si è dimostrata efficace e sicura nel bambino in corso di sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria.
- La via di somministrazione intranasale di dexmedetomidina è *off-label* e pertanto va gestita secondo la normativa vigente in merito.
- Le ridotte proprietà analgesiche del farmaco non lo rendono utilizzabile da solo in corso di procedure dolorose.
- Il principale effetto collaterale è una relativa instabilità emodinamica, con bradicardia e ipotensione, che nella maggioranza dei casi è autorisolutiva e non necessita di intervento medico.

CONCLUSIONE

La sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria è sempre più frequentemente gestita da pediatri non anestesisti, adeguatamente addestrati nella selezione dei pazienti, nell'utilizzo dei farmaci e nella gestione delle eventuali complicanze legate alla somministrazione degli stessi.

La dexmedetomidina ha proprietà farmacologiche uniche, *in primis* quella di indurre il sonno, senza deprimere l'attività respiratoria o influire sulla pervietà delle prime vie aeree. Diversi studi pediatrici ne dimostrano l'efficacia e la sicurezza in corso di sedazione procedurale, anche utilizzata da medici non anestesisti. Tra i numerosi strumenti a disposizione del medico in questo ambito riteniamo che la dexmedetomidina somministrata per via intranasale avrà un ruolo sempre più di primo piano.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Giorgio Cozzi

e-mail: giorgiocozzi@gmail.com

Bibliografia

1. Mekitarian Filho E, Robison F, de Carvalho WB, Gilio AE, Mason KP. Intranasal dexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging. *J Pediatr* 2015;166(5):1313-5.
2. Miller J, Xue B, Hossain M, Zhang MZ, Loepke A, Kurth D. Comparison of dexmedetomidine and chloral hydrate sedation for transthoracic echocardiography in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):266-72.
3. Thomas A, Miller JL, Couloures K, Johnson PN. Non-intravenous sedatives and analgesics for procedural sedation for imaging procedures in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(6):418-30.
4. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *Br J Anaesth* 2015;115(2):171-82.
5. Mahmoud M, Jung D, Salisbury S, et al. Effect of increasing depth of dexmedetomidine and propofol anesthesia on upper airway morphology in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *J Clin Anesth* 2013;25(7):529-41.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41(1):263-306.
7. Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al. Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research Consortium. *Hosp Pediatr* 2016;6(9):536-44.
8. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs* 2011;71(11):1481-501.
9. Mason KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, et al. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. *Anesth Analg* 2006;103(1):57-62.
10. Mekitarian Filho E, de Carvalho WB, Gilio AE, Robinson F, Mason KP. Aerosolized intranasal midazolam for safe and effective sedation for quality computed tomography imaging in infants and children. *J Pediatr* 2013;163(4):1217-9.
11. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008;106(6):1715-21.
12. Akin A, Bayram A, Esmoğlu A, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2012;22(9):871-6.
13. Reynolds J, Rogers A, Medellin E, Guzman JA, Watcha MF. A prospective, randomized, double-blind trial of intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for sedated auditory brainstem response (ABR) testing. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):286-93.
14. Baier NM, Mendez SS, Kimm D, Velazquez

- AE, Schroeder AR. Intranasal dexmedetomidine: an effective sedative agent for electroencephalogram and auditory brain response testing. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):280-5.
15. Ibrahim M. A prospective, randomized, double blinded comparison of intranasal dexmedetomidine vs intranasal ketamine in combination with intravenous midazolam for procedural sedation in school aged children undergoing MRI. *Anesth Essays Res* 2014;8(2):179-86.
16. Ambi US, Joshi C, Ganeshnavar A, Adarsh E. Intranasal dexmedetomidine for paediatric sedation for diagnostic magnetic resonance imaging studies. *Indian J Anaesth* 2012;56(6):587-8.
17. Li BL, Zhang N, Huang JX, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomizer or by drops. *Anaesthesia* 2016;71(5):522-8.
18. Goyal R, Singh S, Shukla RN, Patra AK, Bhargava DV. Ketodex, a combination of dexmedetomidine and ketamine for upper gastrointestinal endoscopy in children: a preliminary report. *J Anesth* 2013;27(3):461-3.
19. Han G, Yu WW, Zhao P. A randomized study of intranasal vs. intravenous infusion of dexmedetomidine in gastroscopy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52(9):756-61.
20. Mason KP, Lönnqvist PA. Bradycardia in perspective-not all reductions in heart rate need immediate intervention. *Paediatr Anaesth* 2015;25(1):44-51.
21. Ahmed SS, Unland T, Slaven JE, Nitu ME. High dose dexmedetomidine: effective as a sole agent sedation for children undergoing MRI. *Int J Pediatr* 2015;2015:397372.
22. Max BA, Mason KP. Extended infusion of dexmedetomidine to an infant at sixty times the intended rate. *Int J Pediatr* 2010;2010:825079.
23. Najafi N, Veyckemans F, Van de Velde A, Poelaert J. Usability of dexmedetomidine for deep sedation in infants and small children with respiratory morbidities. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60(7):865-73.
24. O'Mara K, Gal P, Ransommd JL, et al. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1707-13.
25. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(3):252-62.
26. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(2):112-8.
27. Lam F, Bhutta AT, Tobias JD, Gossett JM, Morales L, Gupta P. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in critically ill neonates and infants with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33(7):1069-77.
28. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr* 2014;164(2):276-82.e1-3.
29. Wang JW, Cheng WW, Xu T, Yang ZY. Propofol induces apoptosis and inhibits the proliferation of rat embryonic neural stem cells via gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Genet Mol Res* 2015;14(4):14920-8.
30. Degos V, Charpentier TL, Chhor V, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against glutamate agonist-induced neuronal cell death are related to increased astrocyte brain-derived neurotrophic factor expression. *Anesthesiology* 2013;118(5):1123-32.