

UTILIZAREA ANTAGONISTILOR BENZODIAZEPINICI IN ANESTEZIOLOGIE

FLUMAZENIL – PROGRAM OBSERVATIONAL

Dr. Sandesc Dorel*, Dr. Papurica Marius*; Dr. Guragata Balasa Carmen*; Dr. Ramneantu Mihaela**;
Dr. David Sorin*** – Clinica Anestezie Terapie Intensiva, Spitalul Clinic Nr. 1 Timisoara

* Clinica ATI, UMF «V. Babes» Timisoara

** Clinica Ortopedie II, UMF «V. Babes» Timisoara

*** Clinica Obstetrica-Ginecologie «Bega», UMF «V. Babes» Timisoara

Colaboratori:

- ◆ Dr. Chiutu Luminita, Craiova
- ◆ Dr. Enache Monalisa, Craiova
- ◆ Prof. univ. dr. Purcaru Florea, Craiova
- ◆ Dr. Grecescu Dorin, Craiova
- ◆ Dr. Maria Petre, Bucuresti
- ◆ Dr. Cristina Berteanu, Bucuresti
- ◆ Dr. Asan Rucni, Constanta
- ◆ Dr. Lupascu Otilia, Iasi
- ◆ Dr. Costandache Mihai, Iasi
- ◆ Dr. Medan Aurelia, Bistrita
- ◆ Dr. Nicola Sidonia, Alba-Iulia
- ◆ Dr. Teusdea Bogdan, Bucuresti
- ◆ Dr. Babusceac Carmen, Timisoara
- ◆ Dr. Doca Mariana, Timisoara
- ◆ Dr. Manescu Mihaela, Timisoara
- ◆ Dr. Nicodim Mihaela, Timisoara

INTRODUCERE

Benzodiazepinele (BZN) reprezinta medicatia sedativa cea mai des utilizata din lume, iar abuzul este responsabil de tulburari de memorie si conduce la dependenta.

Flumazenilul (FLU) face parte din clasa compusilor imidazobenzodiazepinici (1-4 imidazobenzodiazepina; structura de altfel asemanatoare cu cea a Midazolamului - MDZ), actionand ca antagonist al benzodiazepinelor, prin mecanism de inhibitie competitiva la nivelul receptorilor specifici de tip GABA_A de la nivelul sistemului nervos central.

In practica medicala utilizarea sa este indicata pentru antagonizarea efectelor sedative centrale (1,6) ale benzodiazepinelor, anuland si alte efecte: anticonvulsivant si musculo-relaxant (16,17), asupra amneziei retrograde (2,3,5).

In urma studiilor clinice (7) indicatiile administrarii FLU se regasesc in:

- *anesteziologie*:
 - sedare constienta (18,19)
 - MAC - Monitored anesthesia care (20)
- *terapie intensiva* («weaning-ul» pacientilor sedati si supusi unei ventilatii asistate în TI)
- *toxicologie* (abuz de BZN, Zolpidem sau Zoplicona)

Alte studii clinice (7) ce au inclus pacienti supusi unor interventii de chirurgie maxilo-faciala, chirurgie ambulatorie – de o zi, sau unor proceduri diagnostice si terapeutice de scurta durata din spital sau ambulatoriul de specialitate, certifica facilitarea recuperarii rapide dupa doze uzuale de FLU, fara a avea efecte adverse majore (doza initiala de 0,2 mg.i.v) (8,9,10).

FLU este un drog solubil in faza apoasa, care se administreaza intravenos sau oral (absorbție >95%), cu un clearance hepatic ridicat si volum de distributie mare, ce nu necesita ajustarea dozelor la pacientii cu insuficienta renala.

Timpul de injumatatire a FLU este de 0,7-1,3 ore, media fiind de 1 ora, comparativ cu MDZ la care este de 1,5-3 ore, media fiind de 2ore (4), ambele fiind administrate in doze uzuale.

<i>Drog</i>	<i>Timp instalare</i>	<i>Durata actiune</i>	<i>Doza MAC constienta</i>	<i>Doza sedare</i>
MDZ	2-3 min	45-60min	0,025-0,05 mg/kg max 0,4 mg/kg	0,05 -0,15 mg/kg
FLU	1-2 min	30-60 min	0,002 mg/kg initial apoi repetare la 1 min pana la 1 mg	0,5 mg iv lent in 20 sec, apoi repetare 0,1 mg pana la 1mg

Tabel 1. Doze recomandate de FLU (1f = 5 ml = 0,5 mg) si BZD (4)

Studiile lui Ziegler si Schalch (1983) arata ca revenirea atentiei si a orientarii temporo-spatiale se face dupa aproximativ *1 minut*.

Lauren et al. (1985) observa ca pacientii deschid ochii in aproximativ 36 secunde (28-48 secunde), timp putin mai lung decat timpul circulatiei brat-creier si sunt bine orientati temporo-spatial la 65 sec (45-120 sec). Efectele secundare administrarii Flumazenil cele mai frecvente sunt greturile si varsaturile (12,1%), iar cu o frecventa de sub 5% intalnim tremor, miscari involuntare, agitatie, convulsii, disconfort, teama, anxietate, senzatie de rece, contractii mioclonice (24).

Efectele secundare cardiovasculare sunt ca si inexistente (izolat poate produce fibrilatie atrială si tahicardie), iar depresia respiratorie apare doar la pacientii intoxicati cu benzodiazepine dupa administrarea dozei diagnostice (23).

Combinatia Midazolam - Flumazenil in cadrul MAC este similara cu propofolul atat din punct de vedere al conditiilor intraoperatorii, cat si ca profil al trezirii postanestezice a pacientilor (7).

Cu toate costurile per unitate relativ mari, studiile de specialitate vizand cost-eficienta (21, 22) au demonstrat oportunitatea utilizarii de rutina a Flumazenilului dupa protocoale prestabilite la sfarsitul anesteziilor/sedarilor, in sprijinul acestora fiind profilul sigur si rapid al trezirii (21) si recuperarii postanestezice (100% sub 90 minute) (11; 12).

OBIECTIVE

Acest program observational isi propune sa evalueze gradul si durata efectului administrarii de Flumazenil (FLU); stabilirea dozei de Flumazenil utilizata/necesara; prevalenta efectelor adverse dupa antagonizarea benzodiazepinelor (BZN) cu FLU (recadere, disparitia amneziei, efecte vegetative etc.); identificarea procedurilor de tratament sau diagnostice, asistate de medicul anestezist, in cadrul carora este utila antagonizarea BZN; evaluarea intervalului de timp necesar pentru o antagonizare completa.

METODA

Administrarea de FLU pacientilor carora li s-a practicat sedare sau anestezie folosind BZN, cu scopul de a facilita efectuarea unor procedee terapeutice si de diagnostic. Pacientii sunt selectati pe baza criteriilor de includere si criteriilor de excludere.

Criterii de includere

- pacienti cu risc ASA I sau II
- pacienti ce au beneficiat de administrarea a Midazolam $\geq 0,05$ mg/kg, Diazepam $\geq 0,1$ mg/kg
- AGTIVA < 1 ora.

Criterii de excludere

- pacientii in terapie continua cu Benzodiazepine sau derivati: Zolpidem, Zopiclon.
- pacient în coma
- antecedente personale patologice de convulsii, in terapie cronica
- epilepsie
- anestezie generala de lunga durata ce nu beneficiaza de antagonizarea drogurilor anestezice
- intoxicatie cu benzodiazepine
- alergie cunoscuta la benzodiazepine
- pacienti cu risc ASA III.

Evaluarea pacientilor se face dupa fisa tipizata.(ANEXA 1)

Sedare constienta: Midazolam 0,05-0,1 mg/kg
Propofol 2,5-6 mg/kg/h
Fentanyl 25µg bolusuri (14,15)

Se administreaza la sfarsitul anesteziei Flumazenil 0,2 mg apoi dupa 1 min cate 0,1 mg pe doza.

AGTIVA Inductie	- Dormicum 0.05 mg/kg/iv - Fentanyl 1 µg/kg cu repetare la 20 min 1 µg/kg - Propofol 2-2,5 mg/kg/h
Mentinere	- Dormicum 0,02 –0,03 mg/kg/h - Fentanyl 3-5 µg/kg cu repetare la 20 min 1 µg/kg - Propofol 6-8 mg/kg/h
Trezire	- antagonizarea drogurilor anestezice

La sfarsitul interventiei chirurgicale se administreaza Flumazenil 0,5 mg timp de 20 secunde, după care se reinjecteaza la 1 minut cate 0,02 mg/kg, pana la doza maxima de 1 mg.

Evaluarea se face urmarind parametrii: timpul necesar deschiderii ochilor, orientarea temporo-spatiala, evaluarea amneziei, consemnand in fisa anexa datele constatate.

DATE DEMOGRAFICE

Numar de pacienti inclusi – 532
Varsta medie – 33,1 ani (1-82 ani)
Repartitia pe sexe – 29% barbati (154)
– 71% femei (378)

CONCLUZII

- Antagonizarea efectului sedativ central si efectul asupra amneziei retrograde s-au obtinut folosind doza medie de FLU – 0,24 mg (0,2-0,4 mg)
- Recuperarea postanestezica completa s-a obtinut in > 90% din cazuri sub 90 sec. (68 sec.)
- Incidenta efectelor adverse sub 5%
- Absenta efectelor vegetative si incidenta scazuta a resedarii confera profilul sigur si rapid al recuperarii postanestezice dupa utilizarea FLU
- Analizand cazuistica din acest program observational, putem face o clasificare a interventiilor ce necesita anestezie de scurta/medie durata cu benzodiazepine si antagonizarea cu Flumazenil (v. tabelul din p. 4)

Sfera de activitate (nr. interventii)	Tipuri de interventii
Ginecologie (174)	Chiuretaje, histerosalpingografii
Remote location (68)	Colonoscopie ± biopsie endocolonica, CRPE Fibrogastroscoapie, echoendogastroscoapie Bronhoscopii Cistoscoapie de control Radioimagistica Punctie biopsie renala Punctie biopsie hepatica
Ortopedie (48)	Reduceri de fracturi Mobilizari de articulatii Reducerea luxatiilor Artroscopii
Chirurgie generala (147)	Patologie abdominala Mica chirurgie Punctie ghidata ecografic a chistelor hidatice
ORL, chirurgie maxilo-faciala (75)	Adenoidectomii, tonsilectomii Implanturi dentare
Oftalmologie (20)	Cataracta

Cuvinte cheie: Flumazenil, Benzodiazepine, GABA, anestezie/sedare

Bibliografie

1. Bartelsman FWM, Sars PRA, Tytgat GNJ. Flumazenil used for reversal of midazolam-induced sedation in endoscopy outpatients. *Gastrointestinal Endoscopy* 1990; 36(3 SUPPL): S9-S12.
2. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, et al. Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993;78:51-5.
3. McKay AC, McKinney MS, Clarke RSJ. Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia. *Br J Anaesth* 1990;65:190-6.
4. Sa Rego M, Watcha M, White PF. The Changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. *Anesthesia and Analgesia* 1997; 85(5):1020-36.
5. Ochs MW, Tucker MR, Owsley TG, et al. The effectiveness of flumazemil in reversing the sedation and amnesia produced by intravenous midazolam. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:240-5.
6. Davidson AB, Fragen RJ, Goldsgein JL, et al. Reversal of central nervous system effects by flumazenil after intravenous conscious sedation with midazolam. *Clinical Therapeutics* 1992; 14(6):861-77.
7. Ghouri AF, Ruiz MA, White PF. Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation. *Anesthesiology* 1994;81:333-9.
8. White PF, Shafer A, Boyle WA, et al. Benzodiazepine antagonism does not provoke a stress response. *Anesthesiology* 1989;70:636-9.
9. McKay AC, McKinney MS, Clarke RS. Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia. *Br J Anaesth* 1990;65:190-6.
10. Mora CT, Torjman M, White PF. Effects of diazepam and flumazenil on sedation and hypoxic ventilatory response. *Anesth Analg* 1989;68:473-8.
11. Zelcer J, White PF, Chester S, et al. Intraoperative patient-controlled analgesia: an alternative to physician administration during outpatient monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 1992;75:41-4.
12. Dexter F, Tinker JH. Analysis of strategies to decrease postanesthesia care unit costs. *Anesthesiology* 1995;82:94-101.
13. Macario A, Vitez TS, Dunn B, et al. Where are the costs in perioperative care? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care. *Anesthesiology* 1995;83:1138-44.
14. Sa Rego MM, Inagaki Y, White PF. Use of remifentanyl during lithotripsy: intermittent boluses vs continuous infusion. *Anesth Analg* 1997;84:S541.
15. Smith I, Monk TG, White PF, et al. Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic, and anxiolytic properties. *Anesth Analg* 1994; 79:313-9.
16. Yoshitaka F, Aki U, Hidenori T. Flumazenil recovers diaphragm muscle dysfunction caused by midazolam in dogs. *Anesth Analg* 2002;95:944-7.
17. Brogden RN, Goa KL. Flumazenil: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonist. *Drugs* 1991;42:1061-89.
18. Shane SM. Conscious sedation for ambulatory surgery. Baltimore: University Park Press, 1983.
19. Bennett CR. Management of adverse drug reactions in conscious-sedation. *Dent Clin North Am* 1984; 28:509-28.
20. Smith I, Taylor E. Monitored anesthesia care. *Int Anesthesiol Clin* 1994;32:99-112.
21. Avramov MN, White PF. Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clin* 1995; 11:803-26.
22. Watcha MF, White PF. Economics of anesthetic practice. *Anesthesiology* 1997;86:1170-96.
23. Mora CT, Torjman M, White PF. Sedative and ventilatory effects of midazolam infusion: effect of flumazenil reversal. *Can J Anaesth* 1995; 42:677-84.
24. Torjman M, Mora CT, White PF. Does flumazenil antagonize midazolam-induced depression of ventilatory response to hypoxia? *Anesthesiology* 1994;80:233-5.

Fisa anestezie / sedare in afara salii de operatie

DATA
Nr.reg.anestezie
F.O.

LOCATIE	Nume Prenume	Sex	G.	Varsta	Cod
	Diagnostic	Manevra MEDIC ATI			

		Anestezie / Sedare*														Trezire**																											
		Timp de la debutul tehnicii →														Scor Aldrete (modificat)																											
Timp =	ORA →		5min	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	1ora	Total	Parametrii / minutul	1	3	5	10	15																						
ml																Constienta	Treaz						TA (mmHg)	± 20						Respiratie	Ampla, tuse						Culoare	Normal					
DROGURI mg	Midazolam														La comanda							± 20 -50							Dispnee							Palid							
															NU							- 50							Apnee							Cianotic							
	Flumazenil																																										
	Puls (b/min)																																										
	T.A. (mmHg)																																										
	SpO ₂ (%)																																										
	Respiratie **	spontana			masca				I.O.T.																																		

Boli asociate	Observatii	Efecte adverse
	<p>△_{DO}(interval de timp pina la deschiderea ochilor) =</p> <p>△_{AC}(interval de timp pina la antagonizare completa) =</p> <p>* se completeaza casuta corespunzatoare</p> <p>** se bifeaza cu „X” casuta corespunzatoare</p>	<p>☹ grea</p> <p>☹ varsatura</p> <p>☹ agitatie</p> <p>☹ frison</p> <p>☹ roseata cutanata</p> <p>☹ convulsii</p> <p>☹</p> <p>☹</p>