

Bispectral Index in the sedation with intranasal midazolam and intravenous diazepam in dental practice

G. MANANI, E. FACCO, A. CORDIOLI, L. GUARDA-NARDINI, M. BERENGO, M. MAZZUCHIN,
S. DA CORTE ZANDATINA, G. FONTANA, S. TONELLO, B. MALIMPENSA, G. ZANETTE

Aim. Aim of this study was to assess by clinical evaluation and by Bispectral Index (BIS) the tranquilizing properties of diazepam injected intravenously, and midazolam by intranasal route according to the body weight in dental patients.

Methods. A group of 34 patients undergoing implantology were divided at random into 2 groups of 17. They were evaluated physically, clinically and psychologically. The psychomotor activity was measured by the Newman's test. Preoperative anxiety was treated with chlordemethyldiazepam (CHDDZ) *per os*, administered before induction of conscious sedation. In the first group, conscious sedation was accomplished by induction with titrated doses of i.v. diazepam, and in the second group with 0.1 mg/kg of intranasal midazolam. BIS values were analysed as Area Under the Curve (AUC).

Results. The AUC BIS values after CHDDZ prese-dation were overlapping in both groups. AUC after midazolam decreased after induction of the conscious sedation ($P<0.05$), during anesthesia ($P<0.01$) and during intervention ($P<0.01$) compared to the diazepam treatment. In the midazolam group the BIS values were on average lower than 90, while in the diazepam group they were on average higher than 95 ($P<0.01$). The psychomotor recovery was more impaired after midazolam.

Received on March 24, 2006.

Accepted for publication on January 2, 2007.

Address reprint requests to: Prof. G. Manani, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Sezione di Odontoiatria, Clinica Odontoiatrica, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy.
E-mail: gmanani@supereva.it

*Course on Sedation Urgency
and Emergency in Odontostomatology
School of Anesthesia in Dentistry
Department of Medico-Surgical Specialties
University of Padua, Padua, Italy*

Conclusion. The study shows that nasal route ensures the quick absorption of midazolam as revealed during the first 3 min from drug administration. The depressant effect of midazolam increased as a function of time, reaching the highest levels during intervention. The results suggest that midazolam is endowed with sedative effects which may compromise the state of consciousness of the patient and be incompatible with the definition of conscious sedation in dentistry.

Key words: Sedation - Anxiolysis - Bispectral Index - Diazepam - Midazolam.

Conscious sedation is an important part of the dental practice. It involves the use of different drugs, doses and administration routes employed to alleviate patients' apprehension and guarantee higher levels of safety.¹ High-risk sedative techniques or polypharmacological treatments are not necessary when yielding states of deep sedation. In many parts of the world, in which deep sedation techniques are more common, their use is confined to hospitals.² In some European countries deep sedation is not rec-

ognized among the practices useful in the dental profession.³ On the contrary, conscious sedation is considered as a privileged and safe technique capable to ensure the normality of the perceptive reflexes, maintaining the state of vigilance and the capacity to obey to verbal commands. The Poswillo Report⁴ and other European⁵ and national documents⁶ recommended that the conscious sedation be performed with only one drug or with a unique type of drugs. The most frequently employed routes in dentistry are the inhalatory, the oral and the intravenous ones, while the intranasal one requires knowledge and experience. The administration routes ensuring the best scores are the inhalatory route and the intravenous one, since they allow the titration of the drugs as a function of the maximum subjective tranquillity levels,⁷ while the nasal route is more frequently utilized in children⁸ with midazolam, a drug with sedative and amnesic effects more marked than diazepam.⁹⁻¹¹ The final purpose of the conscious sedation with the intranasal technique consists of the partial or total subjective abolition of anxiety provoking corresponding levels of tranquillity (or anxiolysis). The drugs employed in the treatment of the anxious dental patients should possess prevalent anxiolytic effects and marginal sedative effects, *i.e.* not inducing drowsiness states contrasting with the definition of "conscious sedation". The state of deep sedation creates risk conditions for a diminished capacity of response during levels of constant stimulation and decrease of spontaneous activity.¹² Since midazolam has prevalent amnesic and sedative effects^{13, 14} we wanted to compare the technique of intranasal administration of midazolam with that of titration of anxiolytic doses of diazepam by considering the relatively wide margin between anxiolytic and sedative doses of diazepam¹⁵ compared to those of midazolam which also causes sedation not associated with a significant reduction of anxiety¹⁶ and overlapping of the anxiolytic and sedative effects, with prevalence of the latter on the former ones.

The recent introduction of Bispectral Index (BIS) in anesthesiology allowed to gather im-

portant information on the characteristics of anxiolytic and sedative drugs. BIS represents a measure of the patient's answer during anxiolytic and sedative drug administration, allowing to distinguish between the anxiolytic and the sedative activity and to discover of the moment of transition from anxiolysis to sedation, considered as a loss of consciousness or as more marked central nervous system depression.¹⁷ The aim of this study is to evaluate through clinical investigation and BIS whether titrated doses of diazepam i.v. produce anxiolytic effects compatible with the persistence of the conscious state and whether the doses of midazolam administered by nasal route produce prevailing sedative activities not included in the definition of conscious sedation, while however assuming that both procedures induce anxiolytic rather than sedative effects.

Materials and methods

Patients

The study was carried out according to the recommendations of the Helsinki declaration after consulting and being approved by the ethical committee of the department. It was performed on 34 patients undergoing implantology at the Department of Dentistry, University of Padua in day-hospital conditions. Their physical, clinical and psychological state was evaluated through the questionnaire of the USC School of Dentistry¹⁸ during the preoperative visit made one week before intervention. Every patient was informed on the anxiolytic technique alternatively given on the basis of a random choice and with the necessary instrumental evaluations, both intraoperative and postoperative, to be used in the study. After obtaining his informed consent and after receiving and subscribing to the recommendations on the admission and discharge, the patient was asked to be prepared to receive an interview on the phone on the evening following the date of the intervention. The patients were divided at random into two groups of 17. The first group underwent conscious sedation through



Figure 1.—Sensor applied onto forehead.

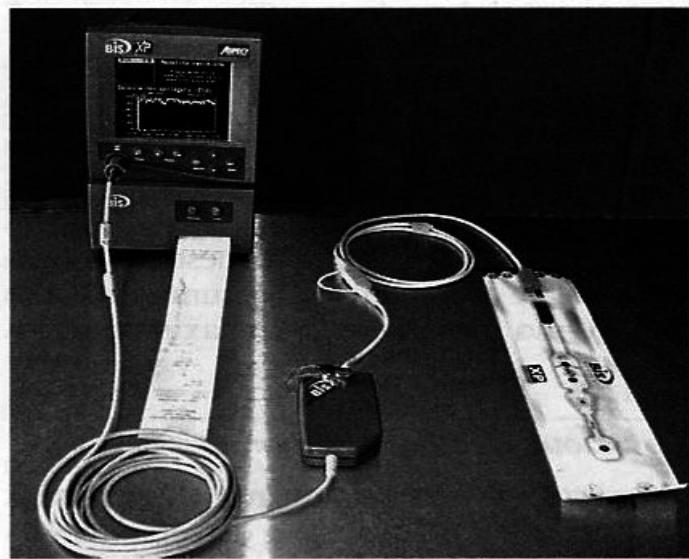


Figure 2.—A-200 BIS XP apparatus and sensor.

i.v. administration of diazepam according to the previously described technique.¹⁹ Group 2 underwent conscious sedation through intranasal administration of doses of midazolam calculated according to the patient's weight. The ASA 3 patients were excluded from the study as well as those sensitive to benzodiazepines, those taking benzodiazepines as a therapy, the phobic ones and pregnant women. Four patients treated with intranasal midazolam, in whom the drug apparently penetrated in prevailing amounts into pharynx or the BIS values were not modified in the course of the entire procedure, were excluded as well.

Preoperative evaluation

Age, sex, weight, height and ASA class²⁰ of each patient were recorded. In the preoperative visit the patients underwent a qualitative evaluation of anxiety according to Corah *et al.*²¹ test (Corah Dental Anxiety Scale: CDAS) and a quantitative evaluation through visual analogue scale (Visual Analogue Scale: VAS). If the VAS was "5 cm or >5" the patients were presedated respectively with 1 or 2 mg chlordemethyldiazepam (CHDDZ) *per os* 25–30 min before beginning the procedures of conscious sedation with diazepam or midazolam. The programmed doses of CHDDZ were taken from a vial containing 2 mg/mL CHDDZ in propylene glycol, monobasic potassium phosphate and tribasic sodium phosphate (EN®) and administered *per os* af-

ter dilution with tap water. The preoperative psychomotor state was evaluated by the Newman's test²² with 42 scores for the study of attention, motility, decisional capacity and cognitive power of the subject indicated by the number of scores omitted, the deviation from the original image, the presence of additional lines and cognitive defects.²³

Application of BIS

A Zipprep sensor (Figure 1) was connected to the interfacial lead with a BIS XP apparatus with a monitor with a 0–100 scale, where a BIS close to 100 indicates vigilance and 0 absence of electrical activity. The sensor was applied on the forehead of the patient in supine position and Figure 2 shows the A-200 BIS XP apparatus (Aspect Medical System, USA) used in our study. The complete anxiolysis corresponds to values from 100 to 80 while sedation corresponds to values from 80 to 60^{24–26} indicated by the apparatus. The BIS instrument was connected to a computer by a hyperthermal software which acquires and records for each patient the BIS value every 5 s. The data of each patient were transferred to an Excell elaboration software for analysis and statistical evaluation. The recording was performed, without interruption, from the time of patient self definition of tranquillity state, after

presedation with CHDDZ, to the end of the intervention.

Immediately preoperative evaluations

After 10-15 min from the CHDDZ administration the patient, already seated in the dental operative chair, was requested to quantify his state of tranquillity by numerical scale 1-10 (0=no tranquillity, 10=maximum tranquillity).

Conscious sedation techniques

Conscious sedation in group I consisted of the titration of increasing diazepam doses i.v. up to reaching maximum subjective tranquillity with the already described technique.^{19, 27} To this end, a vein of the arm was cannulated with a 24-G needle and initial two doses of 2 mg diazepam were injected after diluting a 10 mg vial (2 ml) in 8 mL of saline followed, if needed, by additional doses of 1 mg. The doses were administered at 60 s intervals and at the end of each interval the patient was invited to quantify the state of tranquillity reached, with a numerical scale of 10 (0=no tranquillity; 10=maximum tranquillity). In group 2, doses of 0.1 mg/kg midazolam, half of those usually employed in adults and unpresedated children,^{28, 29} were used. The midazolam was atomized into the patients' nostrils in three fractions, each of which every 60 s to make more bearable the burning of the drug on the nasal mucosa and ensure a time-dependent evaluation of the absorption. The procedure of the nasal administration of midazolam was performed after aspirating in a 2.5 mL syringe the dose calculated on the basis of the patient's weight from a vial of midazolam in sodium chloride and diluted hydrochloride acid (5 mg/mL) for parenteral use (Ipnovel®). The syringe was applied to a Mucosal Atomization Device, (Wolfe Tory Medical, Inc., Salt Lake City, Utah, USA) for intranasal administration. At the end of the administration the patient was asked to quantify the tranquillity reached with a numerical scale 0-10 (0= no tranquillity; 10=maximum tranquillity). In all cases the total doses of diazepam and midazolam administered were recorded.

Anterograde amnesia evaluation

After ending the procedures for conscious sedation the dentist performed in both groups the experimental evaluation of the anterograde amnesia. To this end, the photographic image of a known animal was shown and the starting time of the intervention was also asked.

Locoregional anesthesia

Locoregional anesthesia was carried out by an infiltration technique with 2% mepivacaine and 1:100 000 epinephrine followed by injection of 0.5% bupivacaine with 1:200 000 epinephrine. The volumes of local anesthetic injected and the total duration of the injection were recorded.

Intervention

The intraoperative checking of vital functions was performed in the patients by clinical and instrumental monitoring according to the AINOS recommendation³⁰ with a Loheim M111 apparatus for the continuous ECG, heart beat, systo-diastolic non invasive arterial pressure and SpO₂. The instrumental perioperative data were transferred into the anesthesiological dental record and filed at the end of the intervention. The Newman's test was applied to each patient at the end of the intervention to be compared with the preoperative one. If the results of the post-operative Newman's test were different from those of the control with statistical significance²⁷ the patient was asked to stay for additional 30 min and thereafter discharged after verifying the normal value of Newman's test compared to the control.

Telephonic interview

In the evening successive to the intervention the patients were invited to answer on the phone on questions aiming at ascertaining anterograde amnesia symptoms, extent of the sedative effect of the employed techniques and perception of discomfort or perioperative pain. To evaluate the anterograde amnesia the following questions were asked: a) do

you remember the photograph shown to you?; b) do you remember when the starting time of intervention was asked?; c) do you remember the time of anesthesia induction?; d) do you remember the starting time of intervention? The patient was invited to express his affirmative or negative judgment or, if necessary, to state the following scores: 1=none; 2=very little; 3=a little; 4=sufficiently; 5=very; 6=very much. The evaluation of the anxiolytic and sedative effects of the employed techniques was made through the following questions: a) did you feel tranquillity after taking CHDDZ?; b) were you quiet during the anesthesia?; c) were you quiet at the beginning of the intervention?; d) were you quiet during the intervention?; e) were you drowsy at the beginning of the intervention?; f) were you drowsy during the intervention?; by assigning the following scores to the corresponding answers: 1=none; 2=very little; 3=a little; 4=sufficiently; 5=very; 6=very much. The perioperative pain evaluation was made after asking the following questions: a) did you feel pain during anesthesia induction?; b) did you feel pain at the start of the intervention?; c) did you feel pain during the intervention? The patient was invited to answer as follows: 1=none; 2=very little; 3=a little; 4=sufficiently; 5=very; 6=very much.

Times of BIS values recording

The times of recording the BIS values were the following: 1st time: from self-definition of the tranquillity level after CHDDZ up to the start of benzodiazepines administration; 2nd time: from the beginning to the end of benzodiazepines administration; 3rd time: from the beginning to the end of local anesthetic injection; 4th time: from the beginning to the end of the surgical intervention for a maximum of 30 min.

Statistical evaluation

The number of subjects to be included in each group was obtained from the application of the statistical method for determining the extent of the experimental study to obtain qualitatively valid results:³¹ for this purpose an observed percentage of BIS values <80 was

TABLE I.—*Anthropological, physical and psychological characteristics of patients. Mean±SD.*

	Group 1	Group 2
Patients (n)	17	17
Age (years)	55.1±10.6	61.5±9.2
Sex (M/F)	7/10	7/10
Weight (kg)	73.6±17.1	71.1±11.6
Height (cm)	166.4±8.2	166.0±8.8
ASA (1/2)	3/14	3/14
<i>Anxiety</i>		
CDAS (score)	11.5±2.6	11.6±4.3
VAS (cm)	5.5±3.0	4.5±2.4

ASA: American Society of Anaesthesiologist; CDAS: Corah Dental Anxiety Scale; VAS: Visual Analogue Scale.

hypothesized after diazepam treatment of 5% and a percentage of BIS <90 after administration of intranasal midazolam of 60% during the times of maximum efficacy of the drugs. BIS values statistically evaluated were those indicated by the apparatus in time intervals of 10 s within each of the recording times planned for the study.

The BIS values were evaluated as Area Under the Curve (AUC) by taking as a basis the time fraction of 10 s recorded at any recording time for all patients of each group. The AUC corresponding to each recording time of group 1 were compared with the corresponding AUC of group 2 by variance analysis. The BIS values >80 of each individual patients provided by the apparatus every 10 s during the intervention were expressed as percent of patients at that time.

The observed values were described, where necessary, as mean±SD. The statistical comparison of the other data was performed by variance analysis or, alternatively, the χ^2 according to Yates. In all cases a minimum level of probability of P<0.05 was chosen.

Results

Patients

Table I shows the anthropological and psychological characteristics of patients of the two groups. No statistically significant difference was observed between the 2 groups.

TABLE II.—*Characteristics of presedation and conscious sedation induction. Mean±SD.*

	Group 1	Group 2
Patients (n)	17	17
<i>Presedation</i>		
CDDZ mg (1/2)	7/10	8/9
Presedation duration (min)	24.1±3.4	20.6±4.8
Tranquillity on the dental chair (VAS=cm)	7.0±1.2	6.9±1.5
<i>Conscious sedation</i>		
Duration of CS (min)	5.4±2.9	3.0
Diazepam dose (mg)	4.9±2.6	—
Midazolam dose (mg)	—	7.1±1.1
Tranquillity after diazepam (VAS=cm)	10.0	—
Tranquillity after midazolam (VAS=cm)	—	8.2±1.3*
End induction - beginning of intervention (min)	11.1±13.5	16.6±11.0

CHDDZ: Chlordemethyldiazepam; VAS: Visual Analogue Scale; CS: Conscious Sedation; * P<0.05.

TABLE III.—*Characteristics of anesthesia and intervention. Mean±SD.*

	Group 1	Group 2
Patients (n)	17	17
<i>Local anesthetics</i>		
Mepivacaine 2%+epinephrine 1:100.000 (mL)	3.4±2.1	4.0±1.5
Bupivacaine 0.5%+epinephrine 1:200.000 (mL)	2.6±1.3	1.5±0.4
Infiltration time (min)	3.8±1.3	4.7±3.4
<i>Intervention</i>		
Implantology	14	17
Bilateral sinus uplifting	—	1
Bone graft	2	—
Connection	1	—
Duration of intervention (min)	40.4±30.3	32.9±20.3

Presedation and locoregional anesthesia

Table II illustrates the characteristics of presedation and conscious sedation induction with diazepam and midazolam. The tranquillity scores obtained after the end of intranasal midazolam administration were lower than the scores of the maximum tranquillity obtained after i.v. administration of titrated diazepam doses with statistical significance ($F=7.3$; $P<0.05$). The results show that the intranasal midazolam administration at the doses and modalities used in our study does not result in maximum tranquillity levels after three minutes from the beginning of the administration.

Table III shows the characteristics of anesthesia and intervention. No difference between the groups was observed.

Analysis through BIS

The AUC values of the first, second, third, fourth time of recording of the group treated with diazepam were compared with the corresponding values of AUC of the group treated with midazolam (Table IV). No statistically significant difference was observed between the AUC of the two groups after CHD-DZ administration, during the time spent on the operative dental chair by the patients before the beginning of the conscious sedation induction (Figure 3). During conscious sedation with midazolam the AUC values resulted on average statistically lower than those observed during titration with diazepam. Figure 4 shows the progression of the BIS levels during conscious sedation induction in the patients of the two groups, from which a clear decrease of BIS in midazolam patients is apparent. The AUC values

TABLE IV.—*BIS values as AUC in the times of the study. Mean±SD.*

	Group 1	Group 2	DF	F	Significativity
First time (AUC) (chair-beginning of anxiolysis)	947.5±65.1	951.1±47.7	422-1	1.9	NS
Second time (AUC) (induction of anxiolysis)	947.6±51.6	938.2±72.5	906-1	4.1	p<0.05
Third time (AUC) (locoregional anesthesia)	934.3±53.4	904.2±65.9	702-1	40.7	p<0.01
Fourth time (AUC) (operative)	954.5±37.2	898.0±79.7	4788-1	999.0	p<0.001

AUC: Area Under the Curve; DF: Degrees of Freedom; F: critical level of probability in variance analysis.

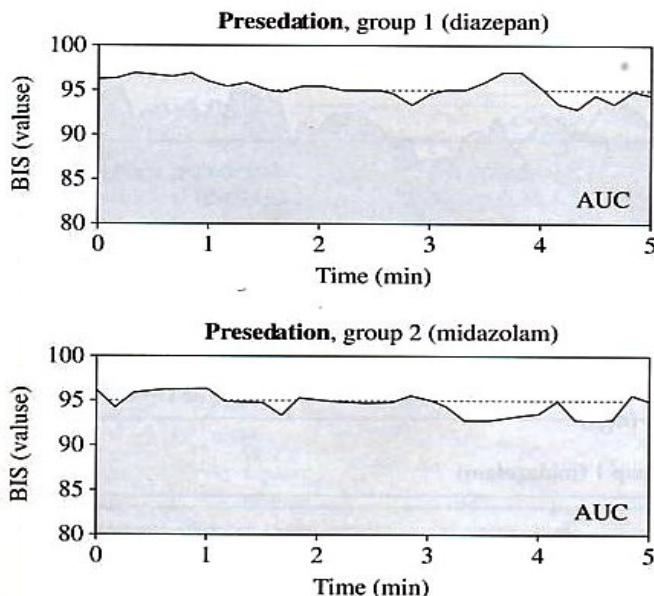


Figure 3.—AUC of BIS values after presedation with CHDDZ in the diazepam-treated group (group 1) and midazolam-treated group (group 2). No difference between two groups AUC.

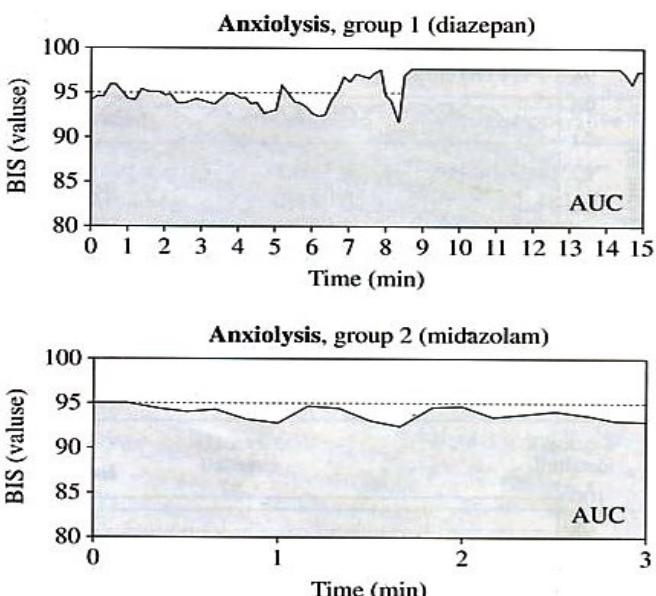


Figure 4.—AUC of BIS values during anxiolysis induction with diazepam (group 1) and nasal administration of midazolam (group 2). Midazolam decreases the AUC values compared to diazepam ($P<0.05$).

during locoregional anesthesia in the midazolam patients are lower, on average, than those observed after anxiolysis with diazepam in highly significant terms. Figure 5 shows the progression of BIS levels during locoregional anesthesia induction in the patients of the two groups, showing a further progressive decrease of BIS in the midazolam patients. Finally, during the intervention, the AUC values in the diazepam patients were on average <90 and such difference was highly significant. Figure 6 shows the progression of the BIS values during intervention in the patients of the two groups, from which a stronger decrease of the intraoperative BIS values in the patients treated with intranasal midazolam results, both compared to the corresponding BIS values in the diazepam patients and compared to those recorded in previous times in the same patients treated with midazolam.

Immediately postoperative phases

Table V shows Newman's test data in the 2 groups. The omitted points resulted to be increased in the postoperative test compared to the control one both in the diazepam pa-

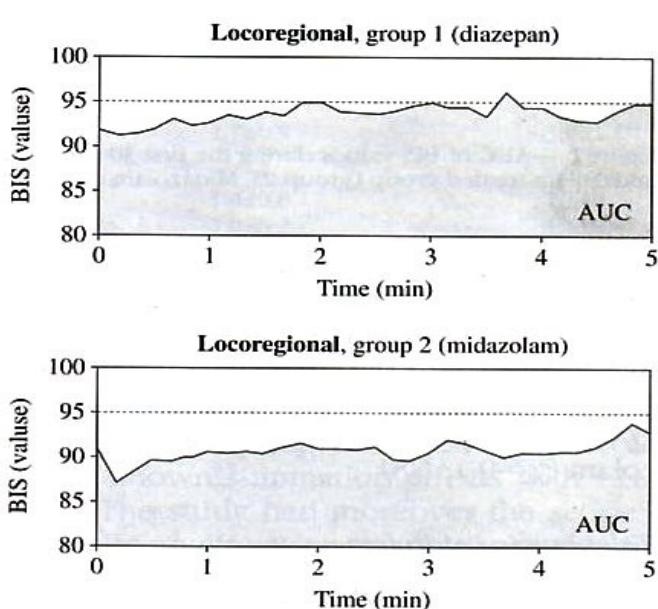


Figure 5.—AUC of BIS values during locoregional anesthesia in the diazepam group (group 1) and midazolam group (group 2). Midazolam decreases the AUC values compared to diazepam ($P<0.01$).

tients ($F=12.0$; $P<0.01$) and in the midazolam patients ($F=12.2$; $P<0.01$). The additional lines are significantly increased only in the midazolam patients ($F=4.5$; $P<0.05$) while deviations from the original line were not in-

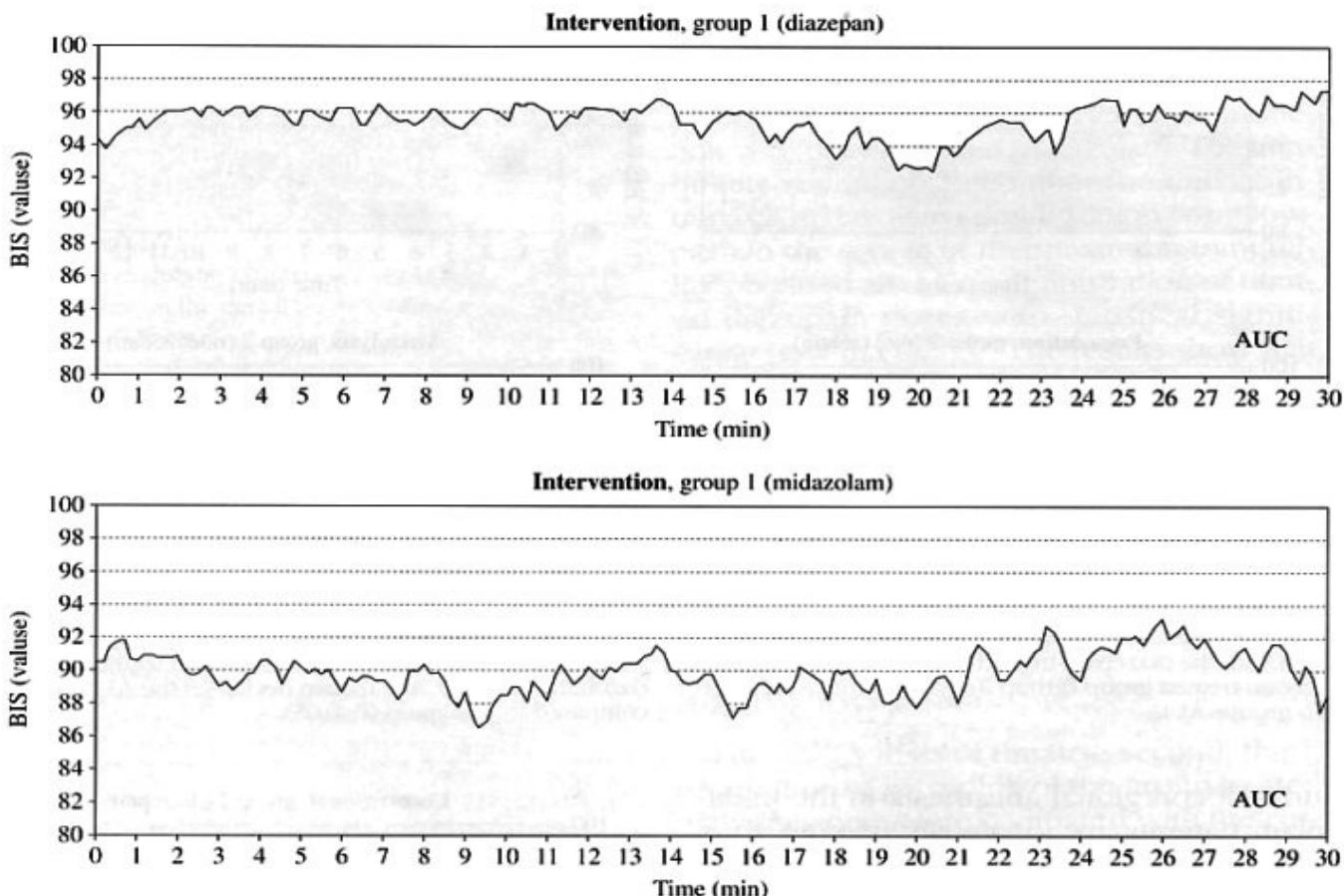


Figure 6.—AUC of BIS values during the first 30 min of intervention in the diazepam-treated group (group 1) and the midazolam-treated group (group 2). Midazolam decreases the AUC values compared to diazepam ($P<0.001$).

creased neither in the diazepam treatment ($F=2.2$; NS) nor after treatment with midazolam ($F=2.8$; NS). Similarly, in the postoperative period the cognitive defects were increased neither after diazepam treatment ($\chi^2=0.0$; NS) nor after treatment with midazolam ($\chi^2=0.1$; NS).

Telephonic interview

Table VI shows the results of the telephonic interview. The patients of both groups did not reveal neither anterograde amnesia of the image ($\chi^2=1.0$; NS) nor of the question asked after concluding the procedure of induction of sedation ($\chi^2=0.0$; NS). On the contrary, in the midazolam-treated patients both amnesia at the time of locoregional anesthesia ($F=41.8$; $P<0.01$) and that at the beginning of the intervention ($F=24.8$; $P<0.01$) resulted significantly higher on average than

in the patients treated with diazepam. The tranquillity effects due to the presedation with CHDDZ resulted almost identical in both groups ($F=0.0$; NS) and similarly the perception of the tranquillity level during the performance of the locoregional anesthesia ($F=2.8$; NS) while at the beginning of the intervention ($F=26.5$; $P<0.01$) and during the intervention ($F=9.8$; $P<0.01$) the midazolam patients reported levels of intraoperative tranquillity significantly much more marked than those of the diazepam patients.

The drowsiness perceived by the midazolam patients was more intense both at the beginning of the intervention ($F=7.5$; $P<0.01$) and during the intervention ($F=9.1$; $P<0.01$) compared to that perceived by the diazepam patients. The difference was statistically highly significant. The pain experienced during locoregional anesthesia was evaluated by the patients of both groups on average between

TABLE V.—*Preoperative Newman's test compared with the postoperative one in the two groups. Mean±SD.*

	Group 1 patients (n) 17		Group 2 patients (n) 17	
	Controls	Postoperative	Controls	Postoperative
Omitted points (n)	0.5±0.9	3.2±3.8**	1.6±1.9	7.4±6.3**
Additional lines (n)	0.8±1.5	0.5±0.6	0.4±0.8	1.2±1.2*
Deviations (mm)	1.4±0.5	1.7±0.7	1.5±0.5	1.8±0.6
Cognitive defects (Yes/No)	8/9	7/10	11/6	13/4

**P<0.01; *P<0.05.

TABLE VI.—*Telephonic interview results. Mean±SD.*

	Group 1 Patients (n.)	Group 2 Patients (n.)
<i>Amnesic effects</i>		
Memory of question (Yes/No)	11/6	7/10
Memory of image (Yes/No)	11/6	10/7
Memory of locoregional anesthesia (score)	4.5±1.1	2.0±1.0**
Memory of beginning intervention (score)	4.2±1.3	2.6±1.4**
<i>Tranquilizing effects</i>		
Tranquillity after presedation (score)	4.0±0.4	3.9±0.7
Tranquillity during locoregional anesthesia (score)	4.6±0.8	5.0±0.8
Tranquillity beginning intervention (score)	4.9±0.8	5.4±0.8**
Tranquillity during intervention (score)	5.0±0.7	5.7±0.5**
<i>Sedative effects (sleep or drowsiness)</i>		
Sleep beginning intervention (score)	1.7±1.0	2.9±1.5**
Sleep during intervention (score)	1.7±0.9	3.0±1.5**
<i>Perioperative pain</i>		
Pain during locoregional anesthesia (score)	1.4±0.8	1.3±0.7
Pain beginning intervention (score)	1.0±0.2	1.1±0.4
Pain during intervention (score)	1.1±0.3	1.0±0.2

**P<0.01.

nil and very low ($F=0.1$; NS). Similarly, from nil and very low was the pain experienced at the beginning of the intervention ($F=0.2$; NS) and during intervention ($F=1.1$; NS) in both groups.

Discussion

The combination between the CHDDZ given in presedation and diazepam or midazolam given to induce sedation satisfies, in this study, the advantages of the co-induction. The co-induction implies a pharmacodynamic interaction on the same receptor.³² Aim of the study was to identify the tranquilizing

contribution of diazepam and midazolam, on the assumption that such drugs would have shown summation effects with CHDDZ. The study had moreover the scope of identifying effects compatible with the definition of "conscious sedation" after one-drug administration, by avoiding administration of two or three drugs, active on different receptors.

The administration technique employed by us entailed the i.v. titration of diazepam *vs* the maximum tranquilizing subjective effects. Such effect was obtained with about 4-6 mg diazepam. Preceding studies of Giovannitti *et al.*,³³ Kawar *et al.*,³⁴ and Rodrigo and Clark³⁵ report that the doses of i.v. di-

azepam necessary to obtain "sedation" in unpresedated patients vary from about 10 to 20 mg i.v. while Allonen *et al.*³⁶ claim that the doses of i.v. midazolam necessary to obtain "sedation" correspond to about 0.2 mg/kg. Since in our experience^{19, 27, 37} the titrated doses of diazepam for inducing maximum tranquillity levels in the CHDDZ presedated patients were calculated from 4 to 6 mg i.v. on average, we decided to maintain in this study the potency ratio between diazepam and midazolam described in literature. To this end, we used doses of intranasal midazolam of half those proposed by Allonen *et al.*³⁶ corresponding to about 0.1 mg/kg presuming that presedation with CHDDZ might guarantee summation effects with those obtained between the CHDDZ presedation and the titrated doses of diazepam. Since bioavailability of midazolam by nasal route corresponds to 55%³⁸ this means that the potency ratio diazepam/midazolam in our study corresponds to an average of 1:1.4, similar to the potency ratio diazepam/midazolam described by the quoted authors.

In the described experimental conditions we observed that BIS values expressed as AUC, after intranasal midazolam administration progressively decrease, compared to the values found after diazepam administration, in the evaluation times of the study, from the preoperative to the operative phase, against the initial assumption aiming at planning drug doses capable to obtain pharmacological effects compatible with a state of conscious sedation. The decrease of BIS values observed in the 3 min after intranasal midazolam administration indicates that the drug is rapidly absorbed through this route. Rey *et al.*³⁸ observed that minimum plasma concentration of midazolam capable to induce "sedation" in the adult, corresponding to 40 ng/mL, can be observed after the first 2.5 min from the intranasal administration of 0.2 mg/kg midazolam and such minimum concentrations were maintained for about 60 min. The more and more marked decrease of the BIS values observed in our study, suggests that plasma concentration increased in the minutes following the drug administration up to reaching the maximum plasma concentration

(C_{max}). The C_{oax} of doses of midazolam ranging from 0.1 to 0.2 mg/kg, in children, were obtained by different authors^{38, 39} after 10-12 min (t_{ax}) on average and in the adult with doses from 0.2 to 0.3 mg/kg after 15-20 min.⁴⁰ In our study the operative times corresponded in all cases with the set up of C_{oax} and t_{ax} in the initial phases of the intervention and with the persistence of intraoperative plasma concentrations exceeding the vigilance threshold in the adult, corresponding to 40-60 ng/mL.^{36, 40, 41} The BIS <80 values were observed intraoperatively in an uninterrupted fashion in 5.8-25% of the patients during the 30 min of intervention indicating that midazolam plasma concentrations induced percent corresponding levels of deep sedation incompatible with the definition of conscious sedation. Unlike the group of midazolam patients, in patient treated with diazepam, values of BIS <80 were not observed, compatible with the definition of conscious sedation. On the other hand, the lower BIS values observed in the diazepam-treated patients resulted to be comprised from >80 to "90 and were observed uninterruptedly in the first 24 min of the intervention in 5.8-17.6% of patients up to becoming thereafter only episodic. Such results suggest that the titrated doses of diazepam and the corresponding plasma concentrations of diazepam are compatible, within a normal statistical variability, with a psychological state corresponding to a conscious sedation since no level of BIS compatible with deep sedation was observed. The results obtained by BIS are supported by the Newman's test data that revealed a state of psychomotor depression less marked, at the end of the intervention, in the diazepam-treated patients. Galletly *et al.*,⁴² with 5 and 10 mg i.v. midazolam, observed during the recovery phase a higher impairment of the psychomotor tests after midazolam, a higher degree of amnesia and more elevated levels of sedation, and attributed such a discrepancy to the higher potency of midazolam.

The anterograde amnesia observed after diazepam or midazolam treatment resulted, at the end of the induction, similar in both groups, while it appeared to be more marked during application of locoregional anesthesia

and in the early phases of the intervention in the midazolam patients. These results should not depend on the phenomena of the midazolam sedation, nor on its higher potency compared to diazepam, but on the amnesia due to midazolam and preferably oriented toward auditory, visual and tactile stimuli.⁴³ The observed anterograde amnesia, similarly to what proposed by other authors^{35, 44} confirms that midazolam though intranasal route can be usefully employed in dentistry to attenuate or eliminate the distress caused by the locoregional anesthesia, if the t_{max} and C_{max} plasma values were reached. Jointly with the positive aspects of midazolam anterograde amnesia, some negative aspects should not be overlooked, such as the lack of identification during intervention of the trusted surgeon or sedationist,⁴⁵ together with the observed incidence of deep sedation.

Through the telephonic interview we could confirm, in the midazolam-treated patients, the intraoperative experience of more marked levels of drowsiness which are in agreement with the simultaneous observations of intraoperative BIS attributable to deep sedation. The sedative properties of midazolam were observed also in preceding studies⁴⁶ during extraction of the lower third molar in which patients experienced self administration up to maximum doses of midazolam corresponding on average to 5.0 mg i.v. (patient-controlled sedation).

The incidence of "excessively sedated" patients from 16.6% to 26.6% and "moderately sedated" patients from 66.6% to 73.3% made the authors of this research concluding that the employed technique is compatible with the presence of expert personnel capable to manage the respiratory airways and trained in cardiorespiratory resuscitation. The sedative properties of midazolam were attributed by some authors to the higher potency of midazolam compared to diazepam. Since the potency of diazepam ranges, depending on the authors, from diazepam/midazolam ratios of 1/1.5-2.1 to 1/4⁴⁷⁻⁴⁹ some suggests that, to obtain equipotent effects, the relative potency ratio of diazepam to midazolam should correspond to 1/3. The sedative effect observed in the present study in the mi-

dazolam-treated patients might be attributable therefore to the potency of midazolam rather than dosage effects or errors in the intranasal administration. Some authors suggest that the sedative effects of midazolam occur in the absence of changes in the anxiety scores,¹⁶ and other similarly claim that benzodiazepine amnesia is a specific effect separated from that of sedation. Studies on the GABA_A receptors of benzodiazepines showed however that midazolam is prevalently bound by the GABA_A receptor sites of benzodiazepines associated with sedation and, in general, agonist compounds that have no effect on anxiolytic receptor end-point have a strong effect on the sedative receptor end-point identified in the subtype α_2 of the GABA_A receptor and viceversa.⁵⁰ Such considerations compared with the results of our study suggest that the episodes of deep sedation and the tendency to BIS levels lower than those of diazepam might be attributed to receptorial properties specific of midazolam oriented in sedative sense rather than to the drug potency. It seems instead that the doses of diazepam used to induce maximum subjective tranquillity did not induce subjective episodes of deep sedation detectable through BIS, leading to hypothesizing the tranquilizing effects of diazepam and CHDDZ, and similarly, of the demethyldiazepam precursors (prazepam, chlordiazepoxide, chlorazepam, pinazepam and medazepam) from which the commercial brand known as CHDDZ originates.⁵¹ For this, it is likely that the activity of such drugs be attributed to receptorial properties oriented in an anxiolytic sense.

The claimed summation of CHDDZ administered in presedation and diazepam resulted in an evident reduction of the diazepam doses, confirming a pharmacological activity of CHDDZ similar to that of diazepam. Our study does not however indicate with certainty whether the midazolam doses administered by the intranasal technique had effects of summation with the CHDDZ used in the presedation, especially as far as the anxiolytic activity is concerned. However, if we assume as true the hypothesis¹⁶ that midazolam has scarce anxiolytic effect and sedative properties be separated from the anxi-

olytic ones, although our results confirm that the patients treated with midazolam had levels of preoperative and intraoperative subjective tranquillity more marked than the diazepam-treated ones, we should hypothesize that such results rather depend on the levels of sedation produced by midazolam, on the higher incidence of preoperative midazolam anterograde amnesia and at the same time on the tranquilizing properties of CHDDZ, more than on the anxiolytic activity of midazolam, and such properties of midazolam contribute all together to create conditions of better compliance of the procedure and hence higher levels of tranquillity of the patients.

Conclusions

The results of our study show that the use of the intranasal sedation technique with midazolam combined with CHDDZ administered in presedation, induces sedative effects in agreement with the psychological state defined by the literature and confirm that such effects are not in accord with the psychological state defined by the term of "conscious sedation". On the opposite, the combination between the CHDDZ of presedation and the i.v. diazepam in doses titrated for the maximum subjective tranquillity does not provoke in any case sedative effects but only anxiolytic effects agreeing with a perioperative psychophysical state consistent with the definition of "conscious sedation" proposed by all the international Dentistry Societies.

References

- Dionne RA, Gift HC. Drugs used for parenteral sedation in dental practice. *Anesth Prog* 1988;35:199-205.
- Nathan JE. Management of the difficult child: a survey of pediatric dentists' use of restraints, sedation and general anesthesia. *ASDC J Dent Child* 1989;56:293-301.
- GDC New guidelines for sedation. SAAD Digest 1999;16:17-9.
- Poswillo DE. General anesthesia, sedation and resuscitation in dentistry. Report of an expert working party prepared for the Standing Dental Advisory Committee. London: General Council; 1990.
- Conscious sedation in the provision of dental care. Report of an expert group on sedation for dentistry. London: Department of Health. Standing Dental Advisory Committee; 2003.
- AINOS. Linee guida sulla sedazione cosciente in odontoiatria. *G Anest Odontostomatol* 2001;28:1-7.
- Standards in conscious sedation for dentistry. London: Dental Sedation Teachers Group; 2000.
- Hosey MT; UK National Clinical Guidelines in Pediatric Dentistry. UK National clinical guidelines in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent* 2002;12:359-72.
- Des Jardins PJ. Commentary: conscious sedation in dental practice: its current status and the future role of midazolam. *Avnæstηεσιολ Πετρ* 1985;12:90-3.
- Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:11S-6S.
- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-24.
- Spencer PSJ. Central nervous system depressant. In: Vickers MD editor. *Drugs in Anaesthesia & Intensive Care Practice*. 8th ed. London: Butterworth; 1999. p.70-119.
- Dhame MS. An evaluation of intramuscular midazolam as a preanesthetic medication. *Anesth Analg* 1983;62:256-7.
- Klopfenstein C. Midazolam as oral premedication in local anaesthesia. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 1981;31:22-38.
- Dixon RA, Day CD, Eccersley PS, Thornton JA. Intravenous diazepam in dentistry: monitoring results from a controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 1973;45: 202-6.
- Artru AA, Dhame MS, Seifen AB, Wright B. A re-evaluation of the anxiolytic properties of intramuscular midazolam. *Anesth Intensive Care* 1986;14:152-7.
- Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
- McCarthy FM. A new, patient-administered medical history developed for dentistry. *J Am Dent Assoc* 1985;111:595-7.
- Manani G, Baldinelli L, Cordioli G, Consolati E, Luisetto F, Galzigna L. Premedication with chlordemethyl-diazepam and anxiolytic effect of diazepam in implantology. *Anesth Prog* 1995;42:107-12.
- American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111-3.
- Corah NL, Gale GN, Illig SJ. Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc* 1978;97: 816-9.
- Newman MG, Trierer N, Millar JC. Measuring recovery from anesthesia. A simple test. *Anesth Analg* 1969;48:136-40.
- Manani G, Bazzato MF, Boscolo I, Cordioli ML, Fabris E, Marino D *et al.* Combined sedation with oral chlordemethyl-diazepam and midazolam by nasal route in third molar surgery. *Minerva Stomatol* 2004;53:241-50.
- Shah N, Clack S, Tayong M, Dee C, Anderson C. The bispectral index of EEG can predict response in intensive care patients. *Anesthesiology* 1996;85:A281.
- Simmons LE, Riker RR, Prato S, Fraser G. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the bispectral index and sedation - Agitation scale. *Crit Care Med* 1999;27:1499-504.
- Triltsch A, Spies C, Lenhart A, Witt M, Welte M. Bispectral index (BIS) correlates with Ramsay Sedation Scores in neurosurgical ICU patients. *Anesthesiology* 1999;91: A295.

27. Manani G, Berengo M, Cordioli PL, Mariuzzi ML, Mazzuchin M, Tognazzo F. Sedazione *vs* ansiolisi: pre-medicazione con clordemetyl diazepam e ansiolisi con diazepam. Ansiolisi *vs* sedazione in Odontoiatria. Riunione congiunta AINOS-EFAAD. Padova 27 ottobre 2001.
28. Malamed SF. Sedation. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2003.
29. Lee-Kim SJ, Fadovi S, Punwani J, Koerber A. Nasal *versus* oral midazolam sedation for pediatric dental patients. *J Dent Child* 2004;71:126-30.
30. AINOS. Associazione Italiana di Anestesia Odontostomatologica. Raccomandazioni sul monitoraggio durante sedazione in odontoiatria. *G Anest Odontostomatol* 2001;28:1-7.
31. Pocock SJ. Clinical trial: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1983.
32. Vinik HR. Intravenous anaesthetic drug interactions: practical applications. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:13-9.
33. Giovannitti JA, Trapp LD. Adult sedation: oral, rectal, IM, IV. *Anesth Prog* 1991;38:154-71.
34. Kawar P, McGimpsey JG, Gamble JAS, Browne ES, Dundee JW. Midazolam as a sedative in dentistry. *Br J Anaesth* 1982;54:1137.
35. Rodrigo MRC, Clarck RNW. A study of intravenous sedation with diazepam and midazolam for dentistry in Hong Kong Chinese. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:404-11.
36. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61.
37. Manani G, Mazzuchin M, Bazzato MF, Da Corte Zandatina S, Guarda Nardini L, Zanette G. Valutazione della qualità dell'ansiolisi durante interventi di chirurgia orale. *Implantologia* 2005;3:221-33.
38. Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C *et al.* Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:355-7.
39. Walberg EJ, Willis RJ, Eckhert J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 1991;74:233-5.
40. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, Kurosu K. Intranasal administration of midazolam: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and sedative potential. *J Dent Child* 1997;64:89-98.
41. Persson MP, Nilsson A, Hartvig P. Relation of sedation and amnesia to plasma concentrations of midazolam in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:324-31.
42. Galletly D, Forrest P, Purdie G. Comparison of the recovery characteristics of diazepam and midazolam. *Br J Anaesth* 1988;60:520-4.
43. Hennessy MJ, Kirkby KC, Montgomery IM. Comparison of the amnesic effects of midazolam and diazepam. *Psychopharmacology* 1991;103:545-50.
44. Skelly AM, Bosco MJ, Dawling S, Adams AP. A comparison of diazepam and midazolam as sedatives for minor oral surgery. *Eur J Anesthesiol* 1984;1:253-67.
45. Philip BK. Hazards of amnesia after midazolam in ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 1987;66:97-8.
46. Rodrigo MRC, Tong CKA. A comparison of patient and anaesthetist controlled midazolam sedation for dental surgery. *Anaesthesia* 1994;49:241-4.
47. Berggren L, Eriksson I, Mollenholt P, Wickbon G. Sedation for fibreoptic gastroscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. *Br J Anaesth* 1983;55:289-96.
48. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drug* 1984;28:519-43.
49. Malamed SF, Nikchevich D, Block J. Anterograde amnesia as a possible postoperative complication of midazolam as an agent for intravenous conscious sedation. *Anesth Prog* 1988;35:160-2.
50. Harris DL, De Lorey TM, He X, Cook JM, Loew GH. Determinants of recognition of ligands binding to benzodiazepine receptor/GABA_A receptors initiating sedation. *Eur J Pharmacol* 2000;401:271-87.
51. Traversa U, De Angelis L, Vertua R. On the hypnotic and anticonvulsant activities of demethyl-diazepam and clordemethyl-diazepam: time-effect relations. *J Pharm Pharmacol* 1977;29:504-6.

Il Bispectral Index durante sedazione con midazolam per via intranasale e con diazepam per via endovenosa in odontoiatria

L'impiego della sedazione cosciente è parte importante della pratica odontoiatrica. Essa prevede il ricorso a farmaci, dosi e vie di somministrazione diverse impiegate in passato per alleviare l'apprensione del paziente e garantire maggiori livelli di sicurezza¹. Le tecniche sedative a rischio elevato non sono pertanto necessarie così come i trattamenti polifarmacologici quando realizzano tecniche di sedazione profonda. In molte parti del mondo, dove le tecniche di sedazione profonda sono più comuni, il loro impiego viene limitato agli ospedali². In alcuni Paesi europei, inoltre, la sedazione profonda non viene contemplata fra le pratiche utili alla professione dell'odontoiatra³. Al contrario, la sedazione cosciente viene riconosciuta come tecnica privilegiata e sicura capace di ga-

rantire la normalità dei riflessi protettivi, di mantenere lo stato di vigilanza e di conservare la capacità di rispondere ai comandi verbali. Il Poswillo Report⁴ e altri documenti europei⁵ e nazionali⁶ raccomandano che la sedazione cosciente venga effettuata con un solo farmaco o con un'unica tipologia di farmaci.

Le vie più frequentemente impiegate in odontoiatria sono la via inalatoria, la via orale e la via e.v., mentre la via intranasale richiede conoscenze ed esperienza. Le vie di somministrazione che assicurano maggior successo sono la via inalatoria e la via e.v., perché permettono di titolare i farmaci in funzione dei massimi livelli di tranquillità soggettiva⁷, mentre la via nasale viene utilizzata più frequentemente nel bambino⁸ ricorrendo al midazolam, farmaco provvisto

di effetti sedativi e amnesici più marcati rispetto al diazepam⁹⁻¹¹.

Lo scopo finale della sedazione cosciente, anche ricorrendo alla tecnica intranasale, consiste nell'abolizione soggettiva parziale o totale dell'ansia (o ansiolisi). I farmaci impiegati nel trattamento del paziente odontoiatrico ansioso dovrebbero possedere effetti ansiolitici prevalenti ed effetti sedativi marginali, ovvero non causare stati soporifici che contrastino con la definizione di sedazione cosciente. Lo stato di sedazione profonda crea condizioni di rischio da diminuzione della capacità di risposta durante livelli di stimolazione costante e da diminuzione dell'attività spontanea¹². Poiché il midazolam è un agente che sembra provvisto di effetti amnesici e sedativi prevalenti^{13, 14}, abbiamo voluto confrontare la tecnica della somministrazione intranasale di midazolam con la tecnica della titolazione di dosi ansiolitiche di diazepam, considerando il relativo ampio margine fra le dosi ansiolitiche e sedative del diazepam¹⁵ rispetto a quelle del midazolam, che provoca, inoltre, sedazione non associata a riduzione significativa dell'ansia¹⁶ e, infine, sovrapposizione degli effetti ansiolitici con quelli sedativi, nonché prevalenza di quest'ultimi rispetto ai primi.

La recente introduzione dell'analisi bispettrale (Bispectral Index, BIS) nel campo dell'anestesiologia ha permesso di acquisire importanti informazioni sulle caratteristiche dei farmaci ansiolitici e sedativi. Il BIS rappresenta una misura delle risposte del paziente durante la somministrazione di farmaci ansiolitici e sedativi, permette di distinguere l'attività ansiolitica da quella sedativa e di individuare il momento del passaggio dall'ansiolisi alla sedazione intesa come perdita di coscienza o come depressione più marcata del sistema nervoso centrale¹⁷. Lo scopo di questa ricerca è valutare, attraverso indagini cliniche e mediante BIS, se dosi titolate di diazepam e.v. generano effetti ansiolitici compatibili con la persistenza dello stato di coscienza e se le dosi di midazolam intranasale impiegate generano attività sedative prevalenti non riconducibili nella definizione di sedazione cosciente nella presunzione, tuttavia, che entrambe le procedure provochino effetti ansiolitici piuttosto che sedativi.

Materiali e metodi

Pazienti

Le indagini sono state effettuate nel rispetto della dichiarazione di Helsinki dopo consultazione e approvazione del comitato etico del Dipartimento. La ricerca è stata condotta su 34 pazienti sottoposti a interventi di implantologia presso il Dipartimento di Odontoiatria dell'Università degli Studi di Padova in regime assistenziale ambulatoriale. Lo stato fisico, clinico e psicologico è stato valutato nel corso della visita preoperatoria effettuata circa una settimana prima dell'intervento ricorrendo al questionario dell'USC

School of Dentistry¹⁸. Ogni paziente è stato informato sulle tecniche ansiolitiche cui sarebbe alternativamente stato sottoposto il giorno dell'intervento sulla base di un'estrazione a sorte, sulle necessarie applicazioni e valutazioni strumentali intraoperatorie o postoperatorie che la ricerca prevedeva. Dopo aver ottenuto il consenso informato e quando il paziente aveva sottoscritto le raccomandazioni relative al ricovero e alla dimissione, era stato chiesto di rendersi disponibile a ricevere un'intervista telefonica la sera successiva alla data dell'intervento. I pazienti sono stati suddivisi mediante randomizzazione preordinata in 2 gruppi di 17 pazienti ciascuno. Il gruppo 1 è stato sottoposto a sedazione cosciente mediante somministrazione e.v. di diazepam in accordo con tecniche in precedenza descritte¹⁹. Il gruppo 2 è stato sottoposto a sedazione cosciente mediante somministrazione intranasale di dosi di midazolam calcolate in relazione al peso del paziente. Sono stati esclusi dalla ricerca i pazienti ASA 3, i pazienti sensibili alle benzodiazepine, coloro che assumevano benzodiazepine a scopo terapeutico, i pazienti fobici e le donne in stato di gravidanza. Non sono stati ammessi nello studio 4 pazienti trattati con midazolam intranasale nei quali il farmaco somministrato era apparentemente penetrato in quantità maggiore nel faringe e nei quali i valori BIS sono risultati immobili nel corso dell'intera procedura.

Valutazioni preoperatorie

Di ogni paziente erano noti l'età, il sesso, il peso, l'altezza e l'ASA²⁰. In occasione della visita preoperatoria i pazienti sono stati sottoposti a valutazione qualitativa dell'ansia mediante test di Corah *et al.*²¹ (Corah Dental Anxiety Scale, CDAS) e a valutazione quantitativa dell'ansia mediante analogo visivo a 10 cm (Visual Analogue Scale, VAS). Qualora il valore di VAS fosse risultato >5 cm o >5 cm i pazienti venivano presedati rispettivamente con 1 o 2 mg di clordemildiazepam (CDDZ) *per os*, 25-30 min circa prima dell'inizio delle operazioni di sedazione cosciente con diazepam o midazolam. Le dosi programmate di CDDZ sono state prelevate da una fiala per iniezione parenterale contenente 2 mg/ml di CDDZ in glicole propilenico, potassio fosfato monobasico e sodio fosfato tribasico (EN®) e fatte assumere *per os* dopo essere state diluite in acqua potabile. Lo stato psicomotorio preoperatorio è stato valutato mediante il test di Newman *et al.*²² a 42 punti, per lo studio dell'attenzione, della motilità, delle capacità decisionali e cognitive del soggetto, ricorrendo, rispettivamente, all'identificazione del numero dei punti omessi, della deviazione dall'immagine originale, della presenza di linee aggiuntive e di difetti cognitivi²³.

L'applicazione del BIS

Nel paziente in posizione semiseduta è stato applicato sulla fronte un sensore Zipprep (Figura 1) col-

legato mediante connettore al cavo di interfaccia con un apparecchio BIS XP®, il cui monitor era provvisto di scala da 0 a 100 ove il valore BIS vicino a 100 indica vigilanza e il valore 0 indica assenza di attività elettrica cerebrale. Nella Figura 2 è illustrato l'apparecchio A-2000 Bis XP (Aspect Medical System, USA) utilizzato nella nostra ricerca. L'ansiolisi completa corrisponde, secondo i parametri proposti dall'apparecchio BIS, a valori da 100 a 80, mentre la sedazione corrisponde a valori da 80 a 60²⁴⁻²⁶. L'apparecchio BIS è stato collegato a un computer mediante *software hypertermal* che ha la funzione di acquisire e registrare in ogni paziente il valore BIS ogni 5 s. I dati salvati di ogni paziente sono stati trasferiti su software di elaborazione Excell per le operazioni di analisi e di elaborazione statistica dei dati. La registrazione dei dati BIS è stata effettuata ininterrottamente dal momento dell'autodefinizione da parte dei pazienti dello stato di tranquillità raggiunto dopo presedazione con CDDZ fino alla fine dell'intervento.

Le valutazioni immediatamente preoperatorie

Dopo 15-20 min dalla somministrazione della dose di CDDZ, veniva chiesto al paziente già sistemato sulla poltrona operatoria, di quantificare lo stato di tranquillità mediante scala numerica da 0=nessuna tranquillità a 10=massima tranquillità soggettiva.

Le tecniche di sedazione cosciente

La sedazione cosciente effettuata nel gruppo 1 consisteva nella titolazione di dosi crescenti di diazepam somministrate per via endovenosa fino a raggiungere valori di massima tranquillità soggettiva, in accordo con tecniche già descritte in precedenza^{19, 27}. A tale scopo veniva cannulata dall'odontoiatra una vena della piega del gomito con agocannula 24G e venivano somministrate 2 dosi iniziali di diazepam pari a 2 mg, dopo aver diluito una fiala da 10 mg in 10 ml di soluzione fisiologica seguite, al bisogno, da dosi aggiuntive di diazepam pari a 1 mg. Le dosi di diazepam sono state somministrate a intervalli di 60 s e, alla fine di ogni intervallo di tempo, il paziente era stato invitato a misurare lo stato di tranquillità raggiunto mediante scala numerica a 10 punti ove 0=nessuna tranquillità e 10=massima tranquillità soggettiva. La somministrazione delle dosi di diazepam additive è stata interrotta quando il paziente raggiungeva la massima tranquillità soggettiva. Nel gruppo 2 sono state impiegate dosi di midazolam pari a 0,1 mg/kg, dimezzate rispetto a quelle abitualmente utilizzate nell'adulto e nel bambino non presedato^{28, 29}. Le dosi di midazolam sono state atomizzate nelle 2 narici del paziente in 3 frazioni, ognuna delle quali effettuata ogni 60 s allo scopo di rendere più sopportabile il bruciore causato dal farmaco sulla mucosa nasale e di assicurare una valutazione tempo-dipendente dell'assorbimento. La procedura della somministrazione intranasale di midazolam è stata effettuata dopo aver aspirato, in una siringa da 2,5 ml, la dose calcolata in relazione al

peso del paziente da una fiala per iniezione parenterale di midazolam in sodio cloruro e acido cloridrico diluito da 15 mg (5 mg/1 ml) (Ipnovel®). La siringa era stata applicata a un atomizzatore (Mucosal Atomization Device, Wolfe Tory Medical, Inc., 79 West 4500 South Salt Lake City, USA) per somministrazioni intranasali. Ultimata la somministrazione intranasale di midazolam, veniva chiesto a ciascun paziente di quantificare la tranquillità raggiunta mediante scala numerica da 0=nessuna tranquillità a 10=massima tranquillità soggettiva. In tutti i casi sono state annotate le dosi complessive di diazepam e di midazolam somministrate in ogni paziente.

Valutazione dell'amnesia anterograda

Dopo aver ultimato le procedure della sedazione cosciente, l'odontoiatra aveva effettuato in entrambi i gruppi 2 prove sperimentali per la valutazione dell'amnesia anterograda. Era stata presentata, a questo scopo, un'immagine fotografica di un animale noto invitando a memorizzarla ed era stato altresì chiesto di identificare l'ora approssimativa in cui era iniziato l'intervento.

L'anestesia locoregionale

L'anestesia locoregionale è stata effettuata mediante tecnica infiltrativa utilizzando mepivacaina 2% con epinefrina 1:100 000 seguita da iniezione di bupivacaina 0,5% con epinefrina 1:200 000. I volumi di anestetico locale iniettati e la durata complessiva dei tempi di iniezione sono stati controllati e annotati.

L'intervento

I pazienti sono stati sottoposti a controllo intraoperatorio delle funzioni vitali mediante monitoraggio clinico e strumentale, in accordo con le raccomandazioni AINOS sul monitoraggio del paziente durante sedazione cosciente³⁰, utilizzando un apparecchio Lohmeier M111 per la registrazione continua del tracciato ECG, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sisto-diastolica non invasiva e della SpO₂. I dati perioperatori rilevati mediante il monitoraggio strumentale sono stati trasferiti sulla cartella anestesiologica odontoiatrica e archiviati alla fine dell'intervento. Alla fine dell'intervento è stato riproposto a ogni paziente il test di Newman per essere confrontato con quello di controllo preoperatorio. Qualora i dati del test di Newman postoperatorio fossero risultati differenti in termini statisticamente significativi da quelli di controllo²⁷, il paziente veniva trattenuto per 30 min e successivamente dimesso dopo aver verificato nuovamente la normalità del test di Newman rispetto a quello di controllo.

L'intervista telefonica

La sera successiva all'intervento i pazienti sono stati raggiunti telefonicamente e invitati a rispondere

a domande miranti a individuare sintomi da amnesia anterograda, l'entità dell'effetto sedativo provocato dalle tecniche impiegate e la percezione di disagio o di dolore perioperatorio. Al fine di valutare l'effetto amnesico anterogrado erano state poste le seguenti domande: a) Ricorda la fotografia mostrata?; b) Ricorda quando è stata chiesta l'ora di inizio dell'intervento?; c) Ricorda il momento dell'esecuzione dell'anestesia?; d) Ricorda quando è iniziato l'intervento?, invitando il paziente a esprimere il proprio giudizio affermativamente o negativamente o, al bisogno, assegnando i seguenti punteggi: niente: punti 1; pochissimo: punti 2; poco: punti 3; abbastanza: punti 4; tanto: punti 5 e tantissimo: punti 6. La valutazione degli effetti ansiolitici e sedativi delle tecniche impiegate è stata effettuata proponendo le seguenti domande: a) Ha accusato senso di tranquillità dopo l'assunzione del CDDZ?; b) Era tranquillo durante l'esecuzione dell'anestesia?; c) Era tranquillo all'inizio dell'intervento?; d) Era tranquillo durante l'intervento?; e) Ha accusato sonnolenza all'inizio dell'intervento?; f) Ha accusato sonnolenza durante l'intervento?, assegnando i seguenti punteggi alle corrispondenti risposte: niente: punti 1; pochissimo: punti 2; poco: punti 3; abbastanza: punti 4; tanto: punti 5 e tantissimo: punti 6. La valutazione del dolore perioperatorio è stata effettuata dopo aver proposto le seguenti domande: a) Ha accusato dolore durante l'esecuzione dell'anestesia?; b) Ha accusato dolore quando è iniziato l'intervento?; c) Ha accusato dolore durante l'intervento? invitando il paziente a rispondere nel modo seguente: niente: punti 1; pochissimo: punti 2; poco: punti 3; abbastanza: punti 4; tanto: punti 5 e tantissimo: punti 6.

I tempi della registrazione dei valori BIS

I tempi durante i quali sono stati rilevati i valori BIS sono i seguenti: 1° tempo: dall'autodefinizione del livello di tranquillità dopo CDDZ fino all'inizio della somministrazione dei farmaci benzodiazepinici; 2° tempo: dall'inizio fino alla fine della somministrazione dei farmaci ansiolitici; 3° tempo: dall'inizio fino alla fine dell'iniezione dell'anestetico locale; 4° tempo: dall'inizio fino alla fine dell'intervento chirurgico per un tempo massimo di 30 min.

Analisi statistica

Il numero di soggetti che doveva essere incluso in ogni gruppo della ricerca è stato ottenuto dall'applicazione del metodo statistico per la determinazione dell'ampiezza della sperimentazione al fine di ottenere risultati qualitativamente validi³¹. A tale scopo è stata ipotizzata una percentuale osservata di valori BIS<80 dopo trattamento con diazepam pari al 5% e una percentuale osservata di valori BIS<90 dopo somministrazione intranasale di midazolam pari al 60% durante i tempi di massima efficacia dei farmaci. I valori BIS sottoposti a indagine statistica sono stati quelli in-

dicati dallo strumento negli intervalli di tempo di 10 s, nei periodi corrispondenti a quelli dei tempi di registrazione previsti dalla ricerca.

I valori BIS sono stati valutati come area under the curve (AUC), assumendo come base la frazione di tempo di 10 s e come altezza i valori BIS per n. aree, corrispondenti cioè al numero di segmenti di tempo di 10 s rilevati in ogni tempo di osservazione previsto nella ricerca per la totalità dei pazienti di ciascun gruppo. Le AUC corrispondenti a ogni tempo della registrazione del gruppo 1 sono state confrontate con le corrispondenti AUC del gruppo 2 mediante l'analisi della varianza (ANOVA) a un livello. I valori BIS<80 di ogni singolo paziente forniti dallo strumento ogni 10 s durante l'intervento sono stati identificati ed espressi come percentuale di pazienti in quel momento.

I valori osservati sono stati descritti, ove necessario, come media±DS. Il confronto statistico degli altri dati è stato effettuato mediante ANOVA a un livello o, alternativamente, con il χ^2 secondo Yates. In tutti i casi è stato scelto il livello minimo di probabilità P<0,05.

Risultati

I pazienti

Nella Tabella I sono illustrate le caratteristiche antropologiche e psicologiche dei pazienti. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata fra i gruppi.

La presedazione e l'anestesia locoregionale

Nella Tabella II sono illustrate le caratteristiche della presedazione e dell'induzione della sedazione cosciente con diazepam e con midazolam. I punteggi della tranquillità ottenuti dopo la fine della somministrazione intranasale di midazolam sono risultati inferiori rispetto a quelli tranquillanti massimali ottenuti dopo somministrazione e.v. di dosi titolate di diazepam, in termini statisticamente significativi ($F=7,3$; $P<0,05$). Tali risultati dimostrano che la somministrazione intranasale di midazolam alle dosi e con le modalità impiegate nel nostro studio non provoca livelli massimali di tranquillità dopo 3 min dall'inizio della somministrazione.

Nella Tabella III sono illustrate le caratteristiche dell'anestesia e dell'intervento. Nessuna differenza è stata osservata fra i gruppi.

L'analisi mediante BIS

I valori dell'AUC del primo, del secondo, del terzo e del quarto tempo della registrazione nel gruppo trattato con diazepam sono stati confrontati con i corrispondenti valori dell'AUC del gruppo trattato con midazolam (Tabella IV). Nessuna differenza statistica-

mente significativa dell'AUC è stata osservata fra gruppi dopo somministrazione di CDDZ nel tempo di permanenza sulla poltrona operatoria prima dell'inizio delle procedure di induzione della sedazione cosciente (Figura 3). Durante l'induzione della sedazione cosciente con midazolam i valori AUC sono risultati mediamente minori rispetto a quelli osservati durante titolazione con diazepam in termini statisticamente significativi. Nella Figura 4 è illustrata la progressione dei livelli BIS durante l'induzione della sedazione cosciente nei pazienti dei 2 gruppi da cui risulta chiaramente una progressiva diminuzione del BIS nei pazienti trattati con midazolam. I valori AUC durante esecuzione dell'anestesia locoregionale nei pazienti trattati con midazolam sono risultati mediamente minori rispetto a quelli osservati dopo ansiolisi con diazepam in termini statisticamente altamente significativi. Nella Figura 5 è illustrata la progressione dei livelli BIS durante l'esecuzione dell'anestesia locoregionale nei pazienti dei 2 gruppi, da cui risulta una progressiva diminuzione del BIS nei pazienti trattati con midazolam. Infine, durante l'intervento, i valori AUC nei pazienti trattati con diazepam sono risultati mediamente >95, mentre i valori AUC nei pazienti trattati con midazolam sono risultati mediamente <90, essendo tale differenza risultata statisticamente altamente significativa. Nella Figura 6 è illustrata la progressione dei valori BIS nei pazienti dei 2 gruppi da cui risulta una più netta diminuzione dei valori BIS intraoperatori nei pazienti trattati con midazolam intranasale, sia rispetto ai corrispondenti valori BIS dei pazienti trattati con diazepam, sia rispetto a quelli rilevati nei tempi precedenti negli stessi pazienti trattati con midazolam.

Le fasi immediatamente postoperatorie

Nella Tabella V è illustrato il test di Newman nei 2 gruppi di pazienti. I punti omessi sono risultati aumentati nel test postoperatorio rispetto a quello di controllo sia nei pazienti trattati con diazepam ($F=12$; $P<0,01$), sia in quelli trattati con midazolam ($F=12,2$; $P<0,01$). Le linee aggiuntive sono aumentate in termini statisticamente significativi nei soli pazienti trattati con midazolam ($F=4,5$; $P<0,05$), mentre le deviazioni dalla linea originale non sono risultate aumentate né dopo trattamento con diazepam ($F=2,2$; NS) né dopo trattamento con midazolam ($F=2,8$; NS). Similmente non sono aumentati nel periodo postoperatorio i difetti cognitivi, né dopo trattamento con diazepam ($\chi^2=0$; NS), né dopo trattamento con midazolam ($\chi^2=0,14$; NS).

L'intervista telefonica

Nella Tabella VI è illustrato l'esito dell'intervista telefonica. I pazienti di entrambi i gruppi non hanno rivelato né amnesia anterograda dell'immagine ($\chi^2=1$; NS), né della domanda posta a conclusione della procedura di induzione della sedazione ($\chi^2=0$; NS).

All'opposto, nei pazienti trattati con midazolam è risultata mediamente più elevata sia l'amnesia del momento dell'esecuzione dell'anestesia locoregionale ($F=41,8$; $P<0,01$), sia quella relativa al momento dell'inizio dell'intervento ($F=24,8$; $P<0,01$), in termini statisticamente altamente significativi, rispetto ai pazienti trattati con diazepam. Gli effetti tranquillanti provocati dalla presedazione con CDDZ sono risultati pressoché identici in entrambi i gruppi ($F=0$; NS) e similmente la percezione del livello di tranquillità durante l'esecuzione dell'anestesia locoregionale ($F=2,8$; NS), mentre all'inizio dell'intervento ($F=26,5$; $P<0,01$) e durante l'intervento ($F=9,8$; $P<0,01$) i pazienti trattati con midazolam hanno riferito livelli di tranquillità intraoperatoria più marcati rispetto ai pazienti trattati con diazepam, in termini statisticamente altamente significativi. La sonnolenza percepita dai pazienti trattati con midazolam è stata più intensa sia all'inizio dell'intervento ($F=7,5$; $P<0,01$), sia durante l'intervento ($F=9,1$; $P<0,01$) rispetto a quella percepita dai pazienti trattati con diazepam, in termini statisticamente altamente significativi. Il dolore accusato durante l'esecuzione dell'anestesia locoregionale è stato valutato dai pazienti di entrambi i gruppi mediamente compreso fra nullo o pochissimo ($F=0,16$; NS). Similmente, da nullo a pochissimo è stato riferito il dolore accusato all'inizio dell'intervento ($F=0,21$; NS) e durante l'intervento ($F=1,14$; NS) in entrambi i gruppi.

Discussione

La combinazione fra CDDZ somministrato in presedazione e il diazepam o midazolam somministrati nell'induzione della sedazione soddisfa, in questa ricerca, i vantaggi della coinduzione. La coinduzione si esplicita farmacologicamente attraverso un'interazione farmacodinamica sul medesimo sito recettoriale³². Lo scopo della ricerca prevedeva di identificare il contributo tranquillante del diazepam e del midazolam nella consapevolezza che tali farmaci avrebbero esplicato effetti di sommazione con quelli del CDDZ. La ricerca è stata condotta con l'intento di identificare gli effetti compatibili con la definizione di "sedazione cosciente", ricorrendo a somministrazione monofarmacologica evitando le somministrazioni binarie o le triple somministrazioni di farmaci agenti in siti recettoriali diversi.

Le tecniche di somministrazione impiegate nella nostra ricerca prevedevano la titolazione e.v. di diazepam verso il massimo effetto tranquillante soggettivo. Tale effetto è stato ottenuto con 4-6 mg circa di diazepam. Studi precedenti di Giovannitti *et al.*³³, Kawar *et al.*³⁴ e di Rodrigo e Clarck³⁵ riferiscono che le dosi di diazepam e.v. necessarie per ottenere sedazione nei pazienti non presedati variano da 10 a 20 mg e.v. circa. Gli stessi Autori riferiscono che le dosi di midazolam e.v. necessarie per ottenere seda-

zione variano da 5 a 10 mg circa, mentre Allonen *et al.*³⁶ considerano che le dosi terapeutiche minime intranasali di midazolam capaci di provocare sedazione corrispondono a 0,2 mg/kg circa. Poiché, nella nostra esperienza^{19, 27, 37}, le dosi titolate di diazepam per indurre livelli massimali di tranquillità nel paziente presedato con CDDZ sono state calcolate mediamente intorno a 4-6 mg e.v., ci siamo proposti di rispettare in questa ricerca il rapporto di potenza fra diazepam e midazolam riferito in letteratura. A tale scopo siamo ricorsi a dosi non titolate di midazolam intranasali pari alla metà di quelle proposte da Allonen *et al.*³⁶, corrispondenti cioè a 0,1 mg/kg circa, nella presunzione che la presedazione con CDDZ potesse garantire effetti di sommazione con quelli del midazolam consistenti in livelli di tranquillità sovrapponibili a quelli ottenuti fra la presedazione con CDDZ e le dosi titolate di diazepam. Poiché la biodisponibilità del midazolam per via nasale corrisponde al 55%³⁸, significa che il rapporto di potenza diazepam/midazolam nel nostro studio risultò corrispondere mediamente a 1/1,4, simile cioè al rapporto di potenza diazepam/midazolam descritto dagli Autori citati.

Nelle condizioni sperimentali descritte abbiamo rilevato che i valori BIS espressi come AUC dopo somministrazione intranasale di midazolam, rispetto ai corrispondenti valori rilevati dopo somministrazione di diazepam, diminuiscono progressivamente nei tempi di valutazione previsti dalla ricerca, dalla fase preoperatoria a quella operatoria, smentendo i presupposti della nostra ricerca che voleva programmare dosi di farmaci sedativi capaci di ottenere effetti farmacologici sovrapponibili e compatibili con uno stato di sedazione cosciente. La diminuzione dei valori BIS osservata nei 3 min dopo la somministrazione intranasale di midazolam indica che il farmaco viene rapidamente assorbito attraverso questa via. Rey *et al.*³⁸ osservarono che concentrazioni plasmatiche minime di midazolam capaci di provocare sedazione nell'adulto, corrispondenti a 40 ng/ml, si possono osservare dopo i primi 2,5 min dalla somministrazione intranasale di 0,2 mg/kg di midazolam e che tali minime concentrazioni vengono mantenute per 60 min circa. La depressione sempre più rimarchevole dei valori BIS osservata nella nostra ricerca indica che le concentrazioni plasmatiche aumentarono nei minuti successivi alla somministrazione del farmaco fino a raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}). Le C_{max} di dosi variabili da 0,1 a 0,2 mg/kg di midazolam, nel bambino, sono state ottenute da Autori diversi^{38, 39} mediamente dopo 10-12 min (t_{max}) e nell'adulto con dosi da 0,2 a 0,3 mg/kg, dopo 15-20 min⁴⁰. Nel nostro studio i tempi operatori corrispondevano in tutti i casi con la collocazione della C_{max} e il t_{max} nelle fasi iniziali dell'intervento e con la persistenza di concentrazioni plasmatiche intraoperatorie eccedenti la soglia della vigilanza nell'adulto che corrispondono a 40-60 ng/ml^{36, 40, 41}. I valori BIS<80 intraoperatori furono osservati in modo ininterrotto nel tempo, nel 5,8-25% dei

pazienti durante i 30 min di intervento, indicando che le concentrazioni plasmatiche di midazolam provocavano livelli percentualmente corrispondenti di sedazione profonda non compatibili con la definizione di sedazione cosciente. Diversamente dal gruppo di pazienti trattati con midazolam, in nessun paziente trattato con diazepam sono stati osservati valori BIS<80 compatibili con sedazione profonda. Per contro, i valori BIS più bassi osservati nei pazienti trattati con diazepam sono risultati compresi da >80 a <90 e sono stati rilevati ininterrottamente nei primi 24 min dell'intervento nel 5,8-17,6% dei pazienti per divenire in seguito esclusivamente episodici. Questi risultati indicano che le dosi titolate di diazepam e le corrispondenti concentrazioni plasmatiche di diazepam sono compatibili, nell'ambito di una normale variabilità statistica, con uno stato psicologico di ansiosi, non essendo stato osservato nessun livello BIS compatibile con sedazione profonda. I risultati ottenuti mediante BIS sono confortati dall'esito del test di Newman che ha rivelato uno stato di depressione psico-motoria meno marcata alla fine dell'intervento nei pazienti trattati con diazepam. Galletly *et al.*⁴², utilizzando midazolam 5 mg e.v. e midazolam 10 mg e.v., osservarono, durante la fase di recupero, una maggiore compromissione dei test psicomotori dopo midazolam, un maggior grado di amnesia e livelli di sedazione più elevati attribuendo tale discrepanza alla maggiore potenza del midazolam.

L'amnesia anterograda rilevata dopo trattamento con diazepam o con midazolam è risultata alla fine dell'induzione sovrapponibile, mentre è parsa più marcata durante l'esecuzione dell'anestesia locoregionale e nelle fasi iniziali dell'intervento nei pazienti trattati con midazolam. Questi risultati non dipendrebbero dal fenomeno della sedazione da midazolam, né dalla maggior potenza rispetto al diazepam, ma dall'amnesia del midazolam orientata preferibilmente verso gli stimoli uditivi, visivi e tattili⁴³. L'amnesia anterograda osservata conferma, similmente a quanto proposto da altri Autori^{35, 44}, che il midazolam somministrato per via intranasale può essere impiegato utilmente in odontoiatria, per attenuare o eliminare il disagio causato dall'anestesia locoregionale, purché venga rispettato il t_{max} delle C_{max} plasmatiche. Unitamente agli aspetti positivi dell'amnesia anterograda da midazolam, non devono essere sottovalutati alcuni aspetti negativi come la mancata identificazione, durante l'intervento, del chirurgo di fiducia o del sedazionista⁴⁵, unitamente all'osservata incidenza di sedazione profonda.

Attraverso il colloquio telefonico abbiamo potuto confermare, nei pazienti trattati con midazolam, l'esperienza intraoperatoria di livelli di sonnolenza più marcati che concordano con la contemporanea osservazione di valori BIS intraoperatori riferibili a sedazione profonda. Le proprietà sedative del midazolam sono state rilevate anche in studi precedenti⁴⁶ durante interventi di estrazione del terzo molare inferiore, nel corso dei quali i pazienti avevano utiliz-

zato tecniche di autosomministrazione (patient-controlled sedation) fino a dosi di midazolam massime mediamente corrispondenti a 5 mg e.v. L'incidenza di pazienti eccessivamente sedati dal 16,6% al 26,6% e moderatamente sedati dal 66,6% al 73,3% dei soggetti ha indotto gli Autori di questa ricerca a concludere che la tecnica impiegata è compatibile con la presenza di personale esperto nel mantenimento della perniciità delle vie respiratorie e nella rianimazione cardiorespiratoria. Le proprietà sedative del midazolam sono state attribuite da alcuni Autori alla maggior potenza del midazolam rispetto al diazepam. Poiché la potenza del diazepam oscilla, a seconda degli Autori, da rapporti diazepam/midazolam da 1/1,5-2,1 a 1/4⁴⁷⁻⁴⁹, alcuni Autori suggeriscono che, per ottenere effetti equipotenti fra diazepam e midazolam, il rapporto di potenza relativa diazepam/midazolam dovrebbe corrispondere a 1/3. L'effetto sedativo osservato nel nostro studio nei pazienti trattati con midazolam potrebbe essere attribuibile, quindi, alla potenza del midazolam, piuttosto che a eccessi posologici o a errori nella somministrazione intranasale. Alcuni studiosi suggeriscono che l'effetto sedativo del midazolam si verifica in assenza di variazioni dei punteggi di ansietà¹⁶ e altri Autori affermano similmente che l'amnesia da benzodiazepine è un effetto specifico separato dalla sedazione. Studi sui recettori GABA_A delle benzodiazepine hanno, tuttavia, dimostrato che il midazolam si lega prevalentemente ai sottotipi recettoriali del recettore delle benzodiazepine GABA_A associati con la sedazione e che, in generale, i composti agonisti che non esplicano alcun effetto sull'end-point recettoriale ansiolitico esplicano un forte effetto sull'end-point recettoriale sedativo identificato nel sottotipo α₁ del recettore GABA_A e viceversa⁵⁰. Queste considerazioni, raffrontate con i risultati del nostro studio, suggeriscono che gli episodi di sedazione profonda e la tendenza a livelli BIS più bassi rispetto a quelli del diazepam potrebbero essere attribuibili a proprietà recettoriali specifiche del midazolam orientate in senso sedativo piuttosto che alla potenza del farmaco. Non risulta, invece, che le dosi di diazepam impiegate per indurre tranquillità soggettiva massimale abbiano provocato episodi soggettivi e strumentalmente rilevabili mediante BIS di sedazione profonda, ciò facendo ipotizzare che gli effetti del diazepam e del CDDZ e, similmente dei precursori del demetildiazepam (prazepam, clordiazepoxide, clorazepam, pinazepam e medazepam), da cui origina la forma commerciale nota come clordemetildiazepam⁵¹, siano attribuibili a proprietà recettoriali del diazepam e del CDDZ orientate in senso ansiolitico.

L'annunciata sommazione di effetti fra il CDDZ, somministrato in presedazione, e il diazepam è consistita in un'evidente riduzione delle dosi di diazepam, a conferma di un'attività farmacologica del CDDZ simile a quella del diazepam. La nostra ricerca, tuttavia, non indica con certezza se le dosi di mi-

dazolam somministrate mediante tecnica intranasale provocarono effetti di sommazione con il CDDZ impiegato in presedazione, specialmente per quanto riguarda l'attività ansiolitica. Tuttavia, se assumessimo come veritiera l'ipotesi¹⁶ secondo cui il midazolam fosse provvisto di scarso effetto ansiolitico e le proprietà sedative fossero disgiunte da quelle ansiolitiche, benché i nostri risultati confermino che i pazienti trattati con midazolam riferirono all'intervista telefonica livelli di tranquillità soggettiva immediatamente preoperatoria e intraoperatoria più marcati di quelli trattati con diazepam, dovremmo concludere che tali risultati dipendono dai livelli di sedazione provocati dal midazolam, dalla maggiore incidenza di amnesia anterograda preoperatoria del midazolam e, insieme, dalle proprietà tranquillanti del CDDZ, piuttosto che da attività ansiolitiche del midazolam, le quali hanno contribuito, insieme, a creare condizioni di maggiore accettabilità della procedura e conseguenti maggiori livelli di tranquillità.

Conclusioni

I risultati della nostra ricerca dimostrano che il ricorso alla tecnica di sedazione intranasale con midazolam, in combinazione con il CDDZ somministrato in presedazione, determina la comparsa di effetti sedativi in accordo con i risultati della letteratura e conferma che tali effetti non sono in conformità con lo stato psicofisico contemplato nella definizione di "sedazione cosciente". All'opposto, la combinazione fra il CDDZ in presedazione e il diazepam e.v. a dosi titolate verso la massima tranquillità soggettiva non provoca in alcun caso effetti sedativi ma esclusivamente ansiolitici che concordano con uno stato psicofisico perioperatorio conforme alla definizione di "sedazione cosciente" proposta dalla totalità delle società odontoiatriche internazionali.

Riassunto

Obiettivo. Lo scopo di questa ricerca è valutare mediante indagini cliniche e Bispectral Index (BIS), le proprietà tranquillanti del diazepam somministrato mediante titolazione e.v. e del midazolam intranasale nel paziente odontoiatrico.

Metodi. Trentaquattro pazienti sottoposti a interventi di implantologia sono stati suddivisi mediante randomizzazione in 2 gruppi di 17 pazienti ciascuno. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione fisica, clinica e psicologica e a valutazione psicomotoria mediante test di Newman. L'ansia preoperatoria è stata trattata con clordemetildiazepam (CDDZ) per os prima dell'induzione della sedazione cosciente. Nel primo gruppo l'induzione della sedazione cosciente è stata effettuata con dosi titolate di diazepam e.v., nel secondo gruppo con 0,1 mg/kg di mi-

dazolam intranasale. I valori BIS erano stati valutati come area under the curve (AUC).

Risultati. Le AUC dei valori BIS dopo presedazione con CDDZ sono risultate sovrapponibili in entrambi i gruppi. Le AUC dopo midazolam sono risultate diminuire durante induzione della sedazione ($P<0,05$), durante l'esecuzione dell'anestesia ($P<0,01$) e durante l'intervento ($P<0,001$) rispetto ai pazienti trattati con diazepam. Il recupero psicomotorio è risultato più compromesso dopo midazolam.

Conclusioni. Lo studio dimostra che la via nasale

provoca il rapido assorbimento del midazolam come dimostrato durante i 3 min della somministrazione del farmaco. L'effetto depressivo del midazolam è risultato aumentare in funzione del tempo e raggiungere i massimi livelli durante l'intervento. I risultati suggeriscono che il midazolam è provvisto di effetti sedativi che possono compromettere lo stato di coscienza del paziente ed essere incompatibili con la definizione di sedazione cosciente in odontoiatria.

Parole chiave: Sedazione - Ansiolisi - Bispectral Index - Diazepam - Midazolam.