




I FARMACI DELL'ANESTESIA

Prof. Gabriele Finco



Le caratteristiche dello stato di anestesia generale sono incoscienza, amnesia, analgesia, immobilità e attenuazione delle risposte del sistema nervoso autonomo agli stimoli nocivi.

La somministrazione di specifici farmaci permette l'attuarsi di queste condizioni....

Fasi dell'anestesia generale

- ▶ Visita anestesiologicala pre-operatoria
- ▶ Pre-anestesia
- ▶ Induzione
- ▶ Intubazione tracheale
- ▶ Mantenimento
- ▶ Risveglio

Preanestesia

- ▶ Tradizionalmente intesa come tecnica rivolta alla sedazione dell'ansia, della sofferenza del paziente e alla riduzione di alcuni effetti avversi indesiderati degli anestetici. Include anche la prevenzione della nausea e del vomito post-operatori.
- ▶ Generalmente consiste nella somministrazione di un vagolitico e di un sedativo e/o un analgesico, eventualmente con farmaci ad azione anti-emetica.

• Preanestesia

- Atropina o scopolamina
- Benzodiazepine
- Neurolettici (fenotiazine)
- Oppiacei
- Metoclopramide, Ondansetron
- Clonidina



Atropina

- ▶ Farmaco ad azione parasimpaticolitica.
- ▶ **Effetti desiderabili in anestesia generale:** aumento della frequenza cardiaca, broncodilatazione, riduzione delle secrezioni tracheo-bronchiali.
- ▶ Altri effetti: midriasi, abolizione dei riflessi pupillari, cicloplegia, vasodilatazione cutanea ('rossore da atropina'), riduzione della motilità intestinale (anti-cinetosi), etc..

Atropina

- ▶ Dose indicata in pre-medicazione (uso e.v. o i.m.) 0,3-0,6 mg. Molti autori ritengono non sia utile in tutti i pazienti la premedicazione con atropina e che essa possa essere somministrata soltanto quando necessaria durante l'intervento chirurgico (es. insorgenza di bradicardia sinusale marcata). In tali casi la dose indicata è 0,01 mg/kg e.v..
- ▶ Attenzione all'**effetto paradosso** da sottodosaggio!
- ▶ Eliminazione renale
- ▶ Azione potenziata dagli antiistaminici, procainamide, antidepressivi triciclici e IMAO. Antagonizza gli effetti degli inibitori delle colinesterasi e della metoclopramide.

Benzodiazepine

- ▶ Esercitano effetti ansiolitici, sedativi, amnesici, ipnotici, miorilassanti e anticonvulsivanti modulando l'azione del GABA, neurotrasmettitore inibitore del SNC.
- ▶ La lunga durata d'azione del diazepam, capostipite delle benzodiazepine, rende poco vantaggioso il suo uso per interventi relativamente brevi o in day-surgery. In tali casi appaiono più adeguate bdz più recenti come il **midazolam**.

Midazolam

- ▶ Utilizzato sia in premedicazione che come agente **induttore** (quest'ultimo soprattutto nei pazienti anziani).
- ▶ Per la breve durata d'azione permette una rapida ripresa delle attività psico-motorie.
- ▶ Eliminazione renale.
- ▶ Dose per sedazione e.v. 1-4 mg; dose per induzione 0,10-0,20 mg/kg.
- ▶ Intensifica gli effetti di altri farmaci depressori del SNC (oppiacei, sedativi, ipnotici).

Neurolettici

- ▶ Droperidolo (Sintodian®), aloperidolo.
- ▶ Utilizzati in associazione al fentanyl nella Neuroleptoanalgesia.
- ▶ Agiscono bloccando i recettori dopaminergici centrali inducendo un atteggiamento di indifferenza psichica agli stimoli esterni.
- ▶ Azione antistaminica, parasimpaticolitica e spiccata azione **antiemetica!**
- ▶ In premedicazione la dose di droperidolo consigliata è 1,25 mg e.v.

Oppiacei

- ▶ Sono gli **analgesici** di scelta adoperati in premedicazione; possono essere somministrati con pompe ad infusione continua durante l'intervento e nella analgesia post-operatoria.
- ▶ La morfina possiede sicuramente anche un'azione sedativa.
- ▶ Effetti avversi: **depressione respiratoria, bradicardia, nausea e vomito**, rallentamento dello svuotamento gastrico e della peristalsi intestinale, miosi, ipertensione biliare.

Oppiacei

- ▶ Praticamente tutti gli oppiacei, tranne il remifentanyl, vengono metabolizzati dal fegato ed escreti per via renale. *Il remifentanyl viene idrolizzato da esterasi plasmatiche.*
- ▶ Gli oppiacei comunemente utilizzati all'induzione sono rappresentati dal fentanyl e dal remifentanyl per le loro caratteristiche farmacocinetiche. Questi inoltre sono utilizzati in **fase di mantenimento** dell'anestesia: è possibile ripetere boli di fentanyl o somministrare in infusione continua remifentanyl.
- ▶ Quindi possono essere utilizzati in pre-medicazione, all'induzione, nel mantenimento.

Oppiacei

Fentanyl

- ▶ È attualmente l'analgésico oppiaceo più utilizzato in pre-medicazione;
- ▶ Dose e.v. 50-200µg
- ▶ Viene metabolizzato dal fegato ed eliminato attraverso il rene; la sua farmacocinetica è condizionata dall'età: nell'anziano a parità di dose la concentrazione di fentanyl risulta doppia per diminuzione del volume di distribuzione del farmaco.
- ▶ Utilizzato direttamente anche in fase di induzione e nel mantenimento (boli ripetuti).

Fentanyl

- ▶ Ha una potenza pari a 100 volte quella della morfina.
- ▶ Agonista recettoriale 'mu'.
- ▶ In anestesia gli viene riconosciuta anche una debole azione sedativa.
- ▶ Riduce la MAC degli anestetici inalatori.
- ▶ Emivita: 3-4 ore.
- ▶ Legame alle proteine plasmatiche di circa 80%.
- ▶ Raggiungimento della massima attività dopo 1-5 minuti.

Sulfentanyl

- ▶ Da 10 a 15 volte più potente del fentanyl.
- ▶ Agonista recettoriale 'mu'.
- ▶ E' l'oppioide di sintesi più potente.
- ▶ Riduce il MAC degli anestetici inalatori.
- ▶ Emivita: 3-4 ore.
- ▶ Legame alle proteine plasmatiche: circa 85%.
- ▶ Raggiungimento della massima attività dopo 1-5 minuti, analogamente al fentanyl.

Alfentanyl

- ▶ Da 10 a 20 volte più potente della morfina.
- ▶ Agonista recettoriale 'mu'.
- ▶ Emivita: 1-2 ore.
- ▶ Raggiungimento dell'effetto massimo dopo 1-2 minuti.
- ▶ Legame alle proteine plasmatiche: circa 90%.
- ▶ Metabolismo epatico ed escrezione renale.
- ▶ L'alfentanil ha una particolarità legata al suo pK che rende la sua cinetica così rapida: essendo una molecola poco ionizzata diffonde molto più facilmente.
- ▶ Riduce la MAC degli anestetici inalatori.

Remifentanyl

- ▶ Da 150 a 300 volte più potente della morfina.
- ▶ Agonista recettoriale 'mu'.
- ▶ Emivita: 8-20 minuti.
- ▶ Raggiungimento dell'effetto massimo dopo 1 minuto: è l'unico oppiaceo ad essere definito "ad azione ultra-breve".
- ▶ Viene metabolizzato da esterasi plasmatiche aspecifiche. Tale caratteristica comporta che il metabolismo sia vantaggioso nel caso di patologie epatiche e renali.
- ▶ La sua attività così breve richiede l'infusione continua durante intervento chirurgico.

Antiemetici

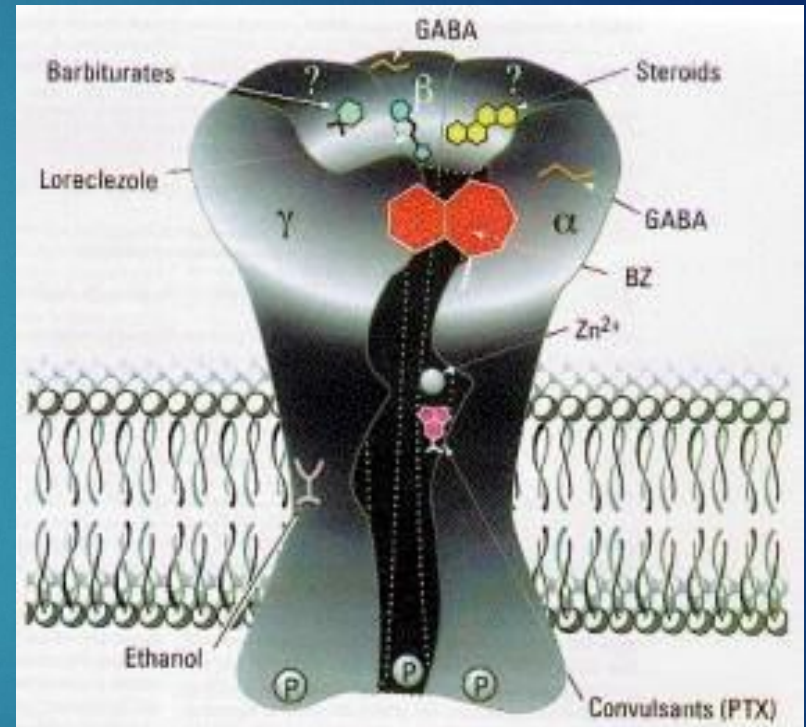
- ▶ Ondansetron, granisetron: antagonisti dei recettori 5-HT₃ (recettori della serotonina della CTZ e dei centri superiori)
- ▶ Metoclopramide (Plasil ®): della famiglia delle benzamidi (neurolettici) blocca i recettori dopaminergici nel SNC e in periferia; come gli altri neurolettici possiede attività inibitoria anche su altri recettori del sistema nervoso (rec. per la serotonina, colinergici, etc.).

•Induzione

- ▶ Si può realizzare con anestetici inalatori (alogenato + O₂ con o senza N₂O) o con anestetici per via endovenosa (tipentale sodico o propofol). Quest'ultima metodica è la più usata perché determina un'induzione rapida e piacevole.

Tiopentale sodico

- Barbiturico (meccanismo d'azione: potenziamento dell'attività del GABA mediante interazione con recettori GABA- α nel SNC).



Tiopentale

sodico

- L'impiego in anestesia è finalizzato all'**induzione** per ottenere uno stato ipnotico nell'ambito di una tecnica di **anestesia bilanciata**.
- La durata dell'effetto di una singola dose somministrata è di 5-8 minuti (breve durata d'azione).
- Per gli adulti sani il dosaggio normale è di 3-5 mg/kg (i pazienti anziani richiedono una dose ridotta circa del 30%).
- E' consigliabile una somministrazione lenta fino a perdita di coscienza.
- *L'iniezione di TPS nello spazio perivenoso determina dolore, edema, eritema ed ulcerazione. L'iniezione endoarteriosa produce dolore lancinante che si estende dalla sede di iniezione, spasmo arterioso ed arterite.*

Tiopentale sodico

Effetti:

- ▶ Riduzione della pressione endo-oculare
- ▶ Riduzione del metabolismo cerebrale, del flusso ematico cerebrale e della pressione endocranica
- ▶ Azione anticonvulsivante
- ▶ Depressione respiratoria centrale
- ▶ Lieve ipotensione che compare all'inizio della somministrazione (per poi risolversi entro pochi minuti) da venodilatazione periferica con conseguente tachicardia compensatoria.
- ▶ Fegato: induzione enzimatica microsomiale
- ▶ Ipoperfusione renale e riduzione della diuresi
- ▶ Attraversa la barriera feto-placentare

Propofol

- ▶ Fa parte della famiglia degli alchilfenoli; è un potente GABA-MIMETICO!
- ▶ Ha un aspetto inconfondibile: è un olio che messo in soluzione appare lattescente.
- ▶ **Ha un'attività prettamente ipnotica**
- ▶ T/2: 3-8 minuti (la sua azione insorge dopo 1 minuto e dura circa 5 minuti).
- ▶ Dose indicata all'induzione 1,5-2,5mg/kg



Propofol

- ▶ I principali effetti indesiderati sono rappresentati dall'ipotensione e dalla depressione respiratoria.
- ▶ Può causare dolore all'iniezione (che si può prevenire con la contemporanea somministrazione di lidocaina); possibile causa di tromboflebiti.
- ▶ Può essere utilizzato in infusione continua per il mantenimento dell'anestesia (ad esempio in associazione ad oppiacei nella anestesia totalmente endovenosa).

Ketamina

- ▶ È ipnotico, sedativo, dà amnesia ed analgesia
- ▶ Meccanismo d'azione: agisce selettivamente con modalità inibitoria sul sistema cortico-talamico, ma attivando il sistema limbico.
- ▶ T_{1/2}: 2,5 ore;
- ▶ Dà origine ad **anestesia dissociativa**: il pz appare in uno stato catalettico con gli occhi fissi, leggermente midriatici, spesso con nistagmo. I riflessi di protezione restano conservati e i movimenti sono coordinati ma afinalistici.
- ▶ La dose indicata per l'induzione è 1-2mg/kg e.v. con una durata d'azione di 10-20 minuti, anche se per il recupero completo possono essere necessari altri 60-90 minuti.

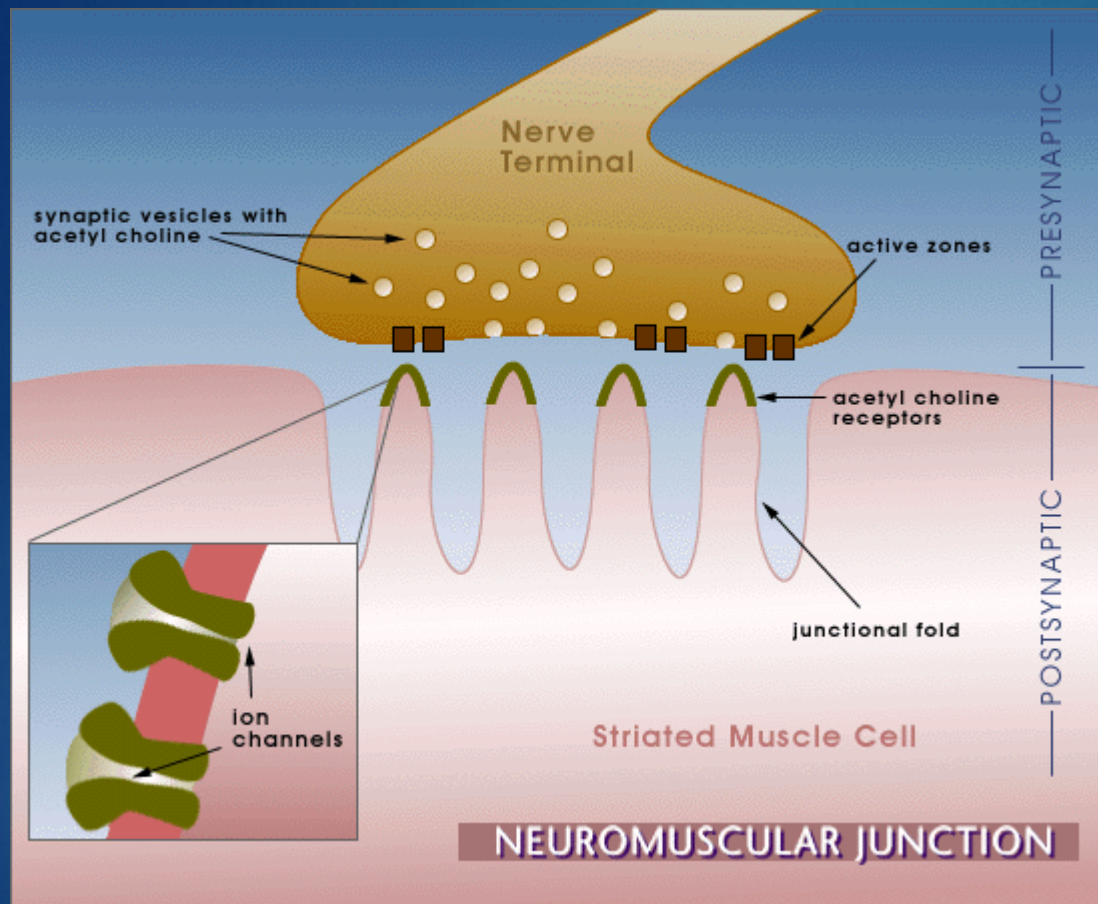
Ketamina

- ▶ L'effetto sull'apparato respiratorio può essere vantaggioso nei pazienti asmatici in quanto la ketamina causa **broncodilatazione**.
- ▶ *È un potente stimolante cardiocircolatorio: aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.*
- ▶ Al risveglio si possono verificare gli effetti indesiderati peggiori: sogni vividi, allucinazioni, agitazione psico-motoria; **questi effetti possono essere attenuati dalla pre-medicazione con bdz.**

Miorisoluzione



- ▶ *I miorilassanti permettono una più semplice intubazione e assicurano l'immobilità.*
- ▶ Vengono per questo somministrati prima dell'intubazione in dosi pro/kg che dipendono dal miorilassante scelto.
- ▶ Non sono anestetici e non dovrebbero essere usati per mascherare eventuali movimenti in pazienti non adeguatamente anestetizzati.



Tutti i miorilassanti agiscono sulla placca neuromuscolare, ma con un meccanismo diverso a seconda della categoria di miorilassante scelta:

- MIORILASSANTI DEPOLARIZZANTI
- MIORILASSANTI NON DEPOLARIZZANTI.

Succinilcolina

- ▶ Miorilassante depolarizzante utile per il suo onset rapido e la breve durata del blocco muscolare.

MECCANISMO D'AZIONE:

- ▶ Si lega sia ai recettori post-sinaptici dove presenta attività Ach-simile, sia a quelli pre-sinaptici ed extragiunzionali (Fase I e Fase II del blocco).
- ▶ L'effetto finale di questa depolarizzazione è una contrazione muscolare incoordinata → *fascicolazioni*

Succinilcolina

- ▶ La Sch viene rapidamente idrolizzata (emivita: 2-4 minuti) dalle colinesterasi plasmatiche (*pseudocolinesterasi*) a colina e succinilmonocolina (quest'ultima possiede circa 1\20 della potenza del composto originale).
- ▶ *Una piccola percentuale di pazienti presenta un'incapacità geneticamente determinata a metabolizzare la Sch il cui effetto in questo caso può avere la durata di ore (importante il dosaggio delle colinesterasi plasmatiche!).*
- ▶ L'insorgenza dell'effetto si verifica a meno di un minuto dalla somministrazione e.v. ed il ripristino dell'attività respiratoria spontanea avviene dopo pochi minuti.
- ▶ L'indicazione principale all'uso di succinilcolina è rappresentata *dall'intubazione difficile* (0,6-1,5 mg/kg e.v.).

Succinilcolina

- Bradicardia
- Reazioni allergiche
- Iperkaliemia
- Ipertermia maligna
- Dolori muscolari post-operatori da fascicolazioni
- Aumento della pressione intraoculare
- Risposta prolungata in mancanza di colinesterasi o presenza di colinesterasi atipiche.

Miorilassanti non depolarizzanti

A lunga durata d'azione:

- d-Tubocurarina
- Pancuronio
- Pipecuronio
- Doxacurio

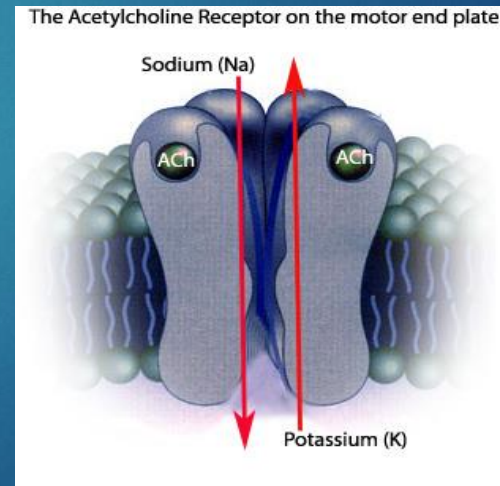
A durata d'azione intermedia:

- Atracurio
- Vecuronio
- Rocuronio
- Cisatracurio

A breve durata d'azione:

- Mivacurio

Competono con l'ACh a livello della placca neuromuscolare. Si legano ai recettori post-sinaptici (si devono legare ad una delle due subunità alfa) in modo competitivo per produrre un blocco neuromuscolare.



Miorilassanti non depolarizzanti

- ▶ La comparsa del blocco massimale si ha dopo 3-6 minuti dalla somministrazione e.v. ed è dipendente dalla gittata cardiaca, dal flusso ematico e dalla massa muscolare scheletrica.
- ▶ La durata d'azione è determinata dal tempo necessario affinché la loro concentrazione plasmatica scenda al di sotto di un livello critico.
- ▶ La d-tubocurarina è stata rimpiazzata da farmaci che possiedono una scarsa attività cardiovascolare e meccanismi di clearance maggiormente prevedibili.
- ▶ La d-tubocurarina determina il rilascio di **istamina** dose-dipendente.

Mantenimento

- ▶ Anestetici volatili (alogenati, protossido).
- ▶ Infusione continua di ipnotici quali propofol (ad esempio nella T.I.V.A.).
- ▶ Infusione continua o boli ripetuti di oppiacei.
- ▶ “Richiami” di miorilassanti non depolarizzanti.

Risveglio

Se necessario utilizzare farmaci antagonisti:

- ▶ **Flumazenil** (ANEXATE®) → antagonista delle BDZ.
- ▶ **Anticolinesterasici** (es. neostigmina) → antagonisti della miorisoluzione
- ▶ **Naloxone** (NARCAN®) → antagonista degli oppiacei.

Gli antagonisti si somministrano secondo la regola della **titolazione della dose**.