

**Corso di Studio in CTF**

**ANESTETICI GENERALI**

# ANESTETICI GENERALI

Lo stato fisiologico di “**anestesia generale**” comprende:

- analgesia
- amnesia
- perdita di coscienza
- inibizione dei riflessi sensoriali e vegetativi
- rilasciamento della muscolatura scheletrica

Un **anestetico ideale**

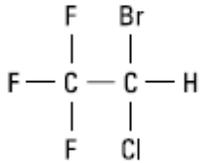
- ✓ induce anestesia gradualmente e rapidamente
- ✓ assicura una rapida ripresa dagli effetti
- ✓ possiede un ampio margine di sicurezza
- ✓ è privo di effetti indesiderati

Nessun singolo anestetico quando usato da solo è capace di produrre tutti questi effetti desiderabili, per questo spesso si usano associazioni di farmaci endovenosi ed inalatori usufruendo delle singole proprietà favorevoli e minimizzando le azioni indesiderate.

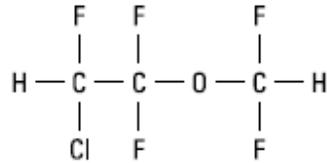
# ANESTETICI INALATORI



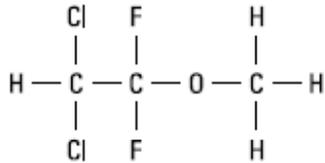
Protossido d'azoto



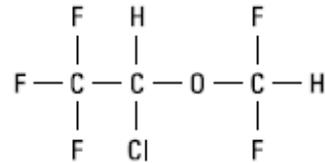
Alotano



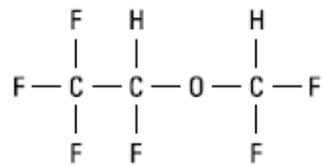
Enflurano



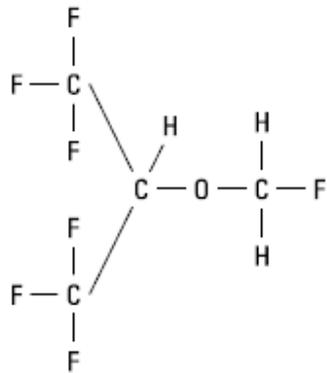
Metossiflurano



Isoflurano



Desflurano



Sevoflurano

*Non alogenati*

Protossido di azoto

*Alogenati*

Alotano

Metossiflurano

Enflurano

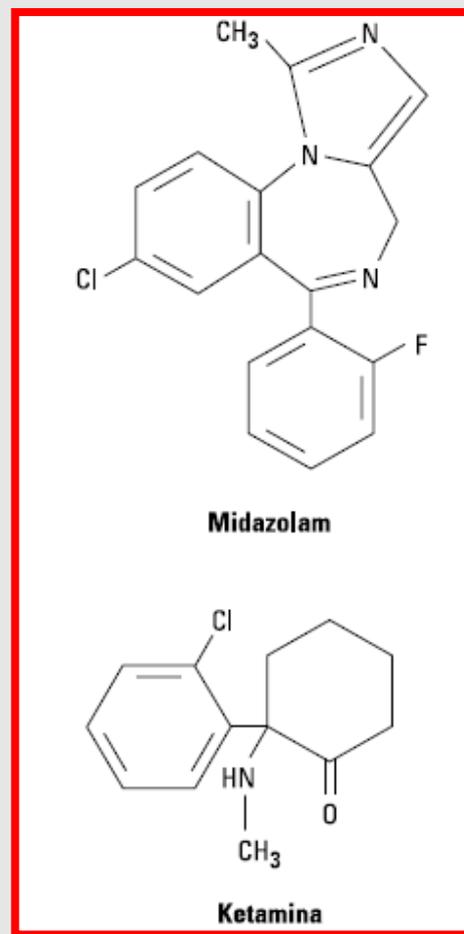
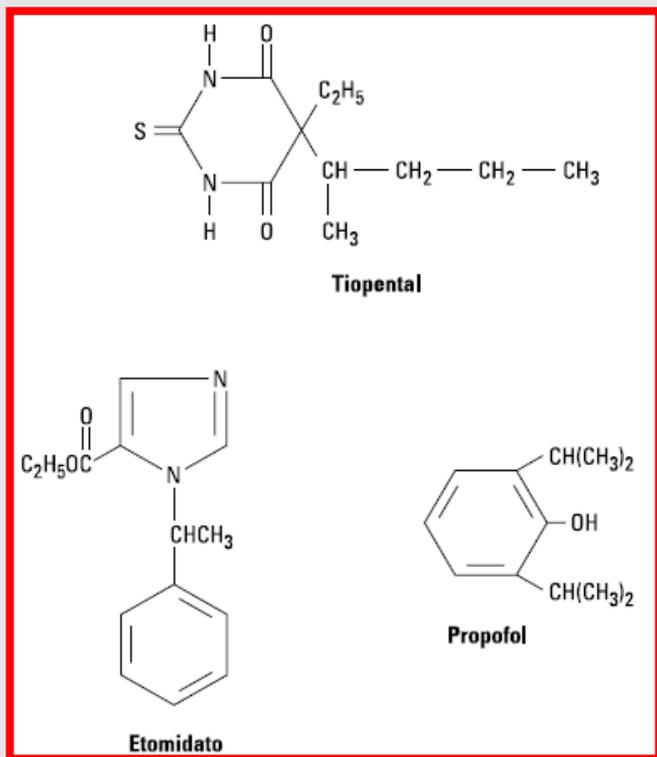
Isoflurano

Sevoflurano

Desflurano

# ANESTETICI ENDOVENOSI

1. Barbiturici (tiopental, metoesital)
2. Benzodiazepine (midazolam, diazepam)
3. Analgesici oppiacei (morfina, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil)
4. Propofol
5. Ketamina
6. Farmaci vari (droperidolo, etomidato)



# SEGNI E STADI DELL'ANESTESIA

## I. Stadio di analgesia

Il paziente all'inizio prova analgesia senza amnesia che si instaura successivamente.

## II. Stadio di eccitazione – Disinibizione

Il paziente manifesta spesso delirio ed eccitazione, ma è del tutto amnesico. Aumento della frequenza respiratoria; respirazione irregolare. Aumento ed irregolarità della pressione arteriosa. Si possono manifestare vomito e talvolta incontinenza e convulsioni. Per questo si cerca di limitare la durata di questo stadio (pre-somministrare un barbiturico a breve durata d'azione, ad es. tiopental sodico) che termina con il ristabilirsi di un respiro normale.

# SEGNI E STADI DELL'ANESTESIA

## III. Stadio di anestesia chirurgica

Questo stadio si estende fino alla completa cessazione della respirazione spontanea. Rilassamento della muscolatura scheletrica. Sono stati descritti 4 livelli del III stadio in base alle variazioni dei riflessi oculari e delle dimensioni della pupilla fino ad arresto dei movimenti oculari e pupilla fissa. E' possibile eseguire l'intervento chirurgico (non risposta agli stimoli dolorosi, respirazione regolare).

## IV. Stadio della depressione bulbare

Questo stadio comprende una grave depressione del centro vasomotorio e del centro respiratorio bulbare. Senza un supporto circolatorio e respiratorio può insorgere rapidamente morte.



Profondità di depressione del sistema nervoso centrale

# ANESTETICI INALATORI

## **GAS ANESTETICI DI INTERESSE STORICO**

### *Non alogenati*

Dietiletere

Etilene

Ciclopropano

### *Alogenati*

Cloroformio

Tricloroetilene

Fluoroxene

## **GAS ANESTETICI ATTUALMENTE UTILIZZATI**

### *Non alogenati*

Protossido di azoto

### *Alogenati*

Alotano

Metossiflurano

Enflurano

Isoflurano

Sevoflurano

Desflurano

# ANESTETICI INALATORI

## *PROFILO IDEALE DI UN ANESTETICO INALATORE*

- ✓ Induzione rapida e gradevole
- ✓ Rapida variazione della profondità dell'anestesia
- ✓ Soddisfacente rilasciamento muscolare
- ✓ Ampio margine di sicurezza
- ✓ Assenza di tossicità e di altri effetti collaterali alle usuali dosi terapeutiche

# ANESTETICI INALATORI

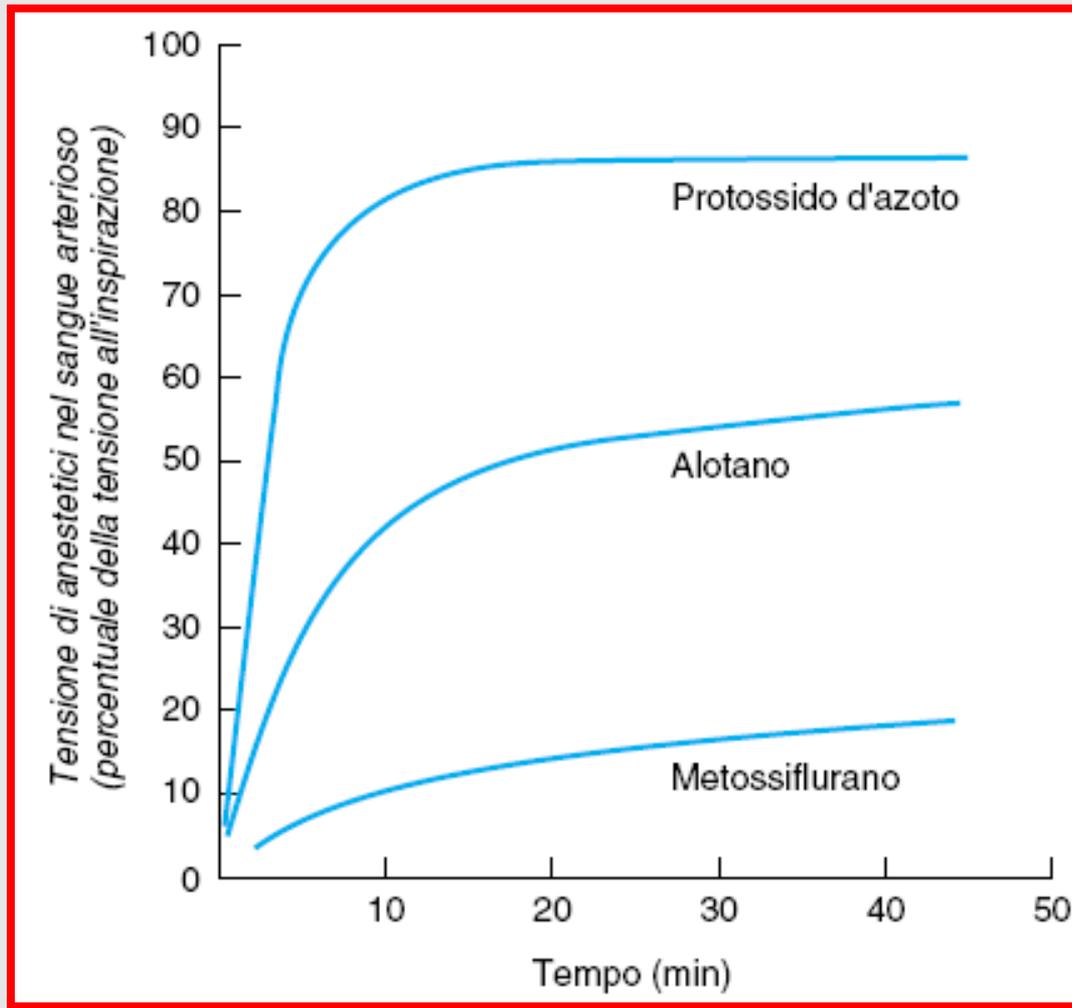
Il raggiungimento nel cervello di una concentrazione adeguata di un anestetico inalatorio per causare anestesia richiede il trasferimento di quell'anestetico dall'aria alveolare al sangue e poi al cervello.

La velocità alla quale si raggiunge una data concentrazione di anestetico nel cervello dipende:

1. dalle proprietà di **solubilità** dell'anestetico
2. dalla sua **concentrazione nell'aria inspirata**
3. dalla **frequenza della ventilazione polmonare**
4. dalla **velocità di flusso ematico polmonare**
5. dal **gradiente di pressione parziale** dell'anestetico **fra il sangue arterioso e quello venoso**.

# 1. Solubilità

- Il **coefficiente di ripartizione** sangue/gas è un utile indice di solubilità e definisce **l'affinità relativa di un anestetico per il sangue in confronto all'aria**. La velocità con cui il corpo entra in equilibrio con i gas inspirati è determinata da questo parametro.
- Gli agenti con **basso coefficiente** (es. protossido d'azoto, desflurano) raggiungono rapidamente l'equilibrio ed hanno effetto rapido, mentre agenti con un **alto coefficiente** (es. alotano, metossiflurano) agiscono più lentamente.



Tensione di anestetici volatili nel sangue arterioso, in funzione del tempo dopo l'inizio dell'inalazione.

**Tabella 25-1. Caratteristiche degli anestetici inalatori**

Anestetico	Coefficiente di ripartizione sangue/gas <sup>1</sup>	Coefficiente di ripartizione cervello/sangue <sup>1</sup>	Concentrazione alveolare minima <sup>2</sup> (percento)	Metabolismo	Commenti
Protossido d'azoto	0,47	1,1	>100	Nessuno	Anestetico incompleto; inizio e ripresa rapidi
Desflurano	0,42	1,3	6-7	<0,05%	Bassa volatilità; agente a scarsa induzione; ripresa rapida
Sevoflurano	0,69	1,7	2,0	2-5% (fluoruro)	Inizio e ripresa rapidi; instabile in sodio idrossido ed ossido di calcio in miscela
Isoflurano	1,40	2,6	1,40	<2%	Velocità media di inizio e ripresa
Enflurano	1,80	1,4	1,7	8%	Velocità media di inizio e ripresa
Alotano	2,30	2,9	0,75	>40%	Velocità media di inizio e ripresa
Metossiflurano	12,0	2,0	0,16	>70%(fluoruro)	Inizio e ripresa lenti

<sup>1</sup> I coefficienti di ripartizione (a 37 °C) sono stati desunti da diverse fonti bibliografiche.

<sup>2</sup> La concentrazione minima alveolare (MAC) è la concentrazione di anestetico che produce immobilità nel 50% dei pazienti esposti ad uno stimolo doloroso.

## **2. Concentrazione dell'anestetico nell'aria inspirata**

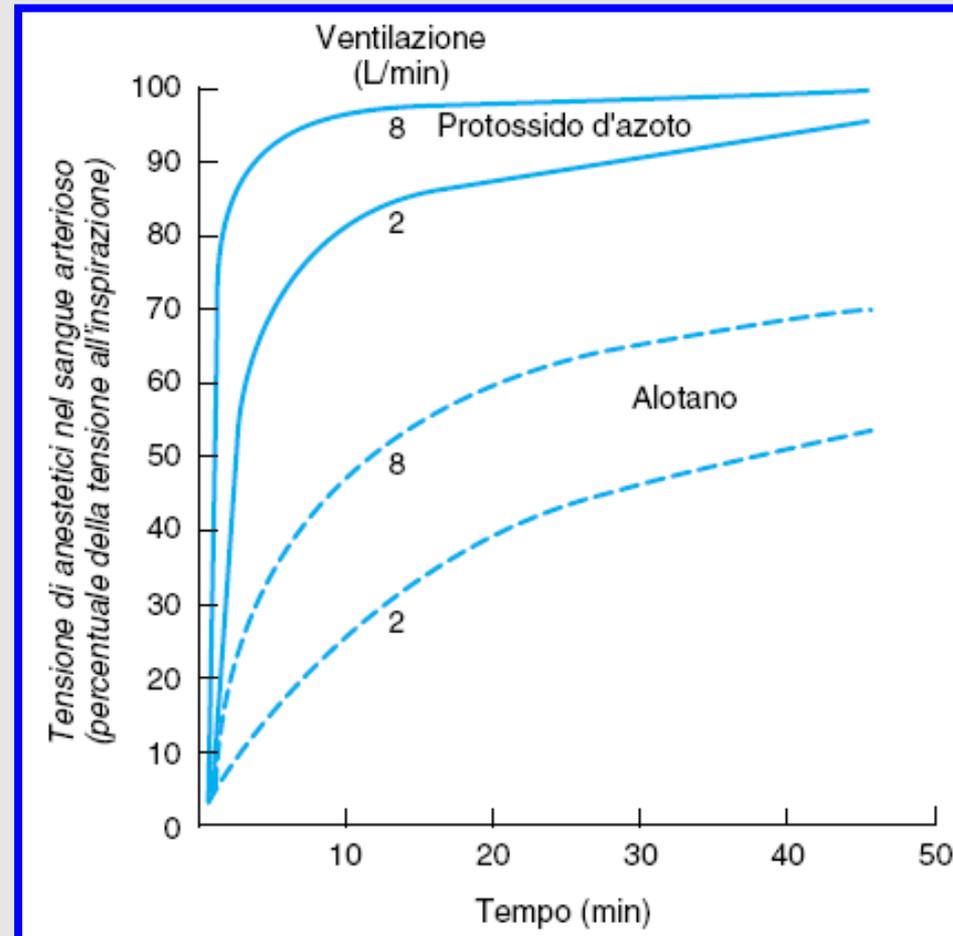
L'aumento della concentrazione dell'anestetico inspirato fa aumentare la velocità d'induzione dell'anestesia aumentando la velocità di trasferimento nel sangue.

La pratica anestetica trae vantaggio da questo effetto per quanto riguarda gli anestetici che hanno un inizio d'azione relativamente lento. Es. si può inspirare all'inizio una concentrazione al 1,5% di alotano per avere una velocità di induzione più celere, poi quando si sia raggiunta un'anestesia adeguata, la concentrazione viene ridotta all'0,75-1% per la fase di mantenimento.

### 3. Ventilazione polmonare

L'iperventilazione aumenta la velocità d'induzione dell'anestesia di inalatori che normalmente avrebbero lento inizio d'azione (es. alotano).

Ad esempio un aumento di quattro volte nella frequenza di ventilazione può far raddoppiare la tensione arteriosa di alotano nei primi 10 minuti di anestesia, mentre fa aumentare la tensione arteriosa di protossido d'azoto soltanto del 15%.



**Figura 25-5.** Variazione della ventilazione e delle tensioni arteriose di anestetici volatili. Un'aumentata ventilazione (8 L/min rispetto a 2 L/min) determina un effetto più marcato sull'equilibrio dell'alotano rispetto a quello del protossido d'azoto.

## 4. Flusso ematico polmonare

Un aumento del flusso ematico polmonare che dipende da un aumento della gittata cardiaca rallenta la velocità con la quale aumenta la tensione arteriosa e di conseguenza la velocità d'induzione dell'anestesia. Anche questo effetto è più evidente per quegli anestetici con solubilità medio-alta (es. alotano).

## 5. Gradiente di concentrazione artero-venoso

Il gradiente di concentrazione dell'anestetico fra il sangue venoso e quello arterioso dipende dalla captazione dell'anestetico a livello dei tessuti, non soltanto di quello nervoso. Quanto maggiore è questa differenza tanto maggiore è la quantità di anestetico captata dagli altri tessuti e tanto più tempo occorrerà per raggiungere l'equilibrio col tessuto cerebrale.

# Eliminazione

La velocità di eliminazione degli anestetici inalatori rispecchia la velocità di assorbimento, quindi agenti con basso coefficiente di ripartizione sangue/gas (es. protossido d'azoto) sono eliminati a velocità maggiori di quelle degli anestetici con coefficiente più alto.

L'allontanamento degli anestetici inalati dal polmone verso l'aria espirata costituisce la loro principale via di eliminazione dal corpo. Tuttavia il metabolismo per mezzo degli enzimi epatici e degli altri tessuti può anche contribuire a tale eliminazione.

# Meccanismo d'azione degli anestetici inalatori

- Inibiscono la trasmissione eccitatoria glutamatergica e nicotinic
- Potenziano la trasmissione inibitoria a livello dei recettori GABA A
- Inducono iperpolarizzazione di membrana (cioè un'azione inibitoria) attraverso apertura dei canali del potassio

# Uso clinico degli anestetici inalatori

Gli anestetici inalatori sono raramente usati quali unici agenti sia per l'induzione che per il mantenimento dell'anestesia. Sono, più comunemente, associati ad agenti endovenosi in schemi posologici della cosiddetta “anestesia bilanciata”

## **Protossido d'azoto**

- E' poco potente ed anche ad alte concentrazioni non produce anestesia chirurgica. Tuttavia viene ampiamente usato in associazione con altri anestetici che possono così essere somministrati a concentrazioni più basse e quindi produrre meno effetti collaterali.
- E' un efficace agente analgesico.
- Esposizioni prolungate possono produrre mielo-soppressione con anemia e leucopenia.

## **Alotano**

E' un anestetico volatile, potente, non irritante, ma con scarsa azione analgesica. E' largamente usato per il mantenimento dell'anestesia, ma la sua potenziale epatotossicità ne ha ridotto la popolarità.

Produce depressione cardio-respiratoria.

Fino al 20% dell'alotano assorbito viene metabolizzato dal fegato.

## **Enflurano**

E' simile all'alotano per potenza e rapidità di induzione ed è usato per il mantenimento dell'anestesia associato con il protossido d'azoto. Può causare convulsioni ed è da evitarsi nei pazienti epilettici. E' anche un potente depressore cardio-respiratorio.

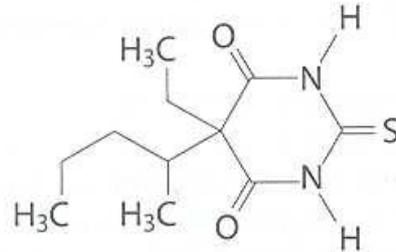
## **Isoflurano, Desflurano e Sevoflurano**

altri anestetici alogenati attualmente in uso.

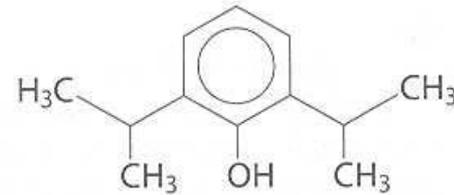
# Anestetici per uso endovenoso

- Sono utilizzati sia in associazione ad anestetici inalatori che in tecniche che non prevedono l'uso di anestetici inalatori (anestesia endovenosa totale)
- Non richiedono particolari apparecchiature per la loro erogazione
- Molti di essi hanno un rapido inizio dell'azione anestetica pertanto sono utilizzati nell'induzione dell'anestesia
- Molti di essi mostrano una rapida velocità di recupero pertanto possono essere utilizzati per brevi procedure chirurgiche in pazienti ambulatoriali

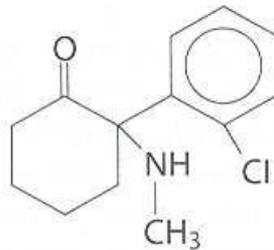
# Anestetici per uso endovenoso



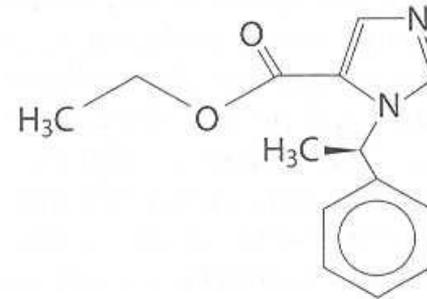
TIOPENTALE



PROPOFOL



KETAMINA



ETOMIDATO

FIGURA 13-1 *Struttura degli anestetici per via parenterale.*

Questi farmaci sono utilizzati per l'induzione e per il mantenimento dell'anestesia. I farmaci più utilizzati sono tiopentale e propofol. La ketamina è utilizzata in anestesia pediatrica.

# Meccanismo d'azione degli anestetici endovenosi

- Tiopentale, propofol ed etomidato attivano i recettori GABA A e possono anche facilitare l'effetto di aumento della conduttanza al Cl<sup>-</sup> indotto dal GABA.
- Le benzodiazepine sedative (es. midazolam) facilitano l'azione del GABA ma non hanno azione diretta sui recettori GABA A.
- La ketamina riduce l'eccitabilità neuronale bloccando i recettori NMDA per il glutammato.

**Tabella 25-2. Caratteristiche degli anestetici per via endovenosa**

<b>Farmaco</b>	<b>Induzione e ripresa</b>	<b>Commenti</b>
Etomidato	Inizio rapido e ripresa moderatamente rapida	Stabilità cardiovascolare; diminuita steroidogenesi; movimenti muscolari involontari
Ketamina	Inizio e ripresa moderatamente rapidi	Stimolazione cardiovascolare; aumento del flusso ematico cerebrale; "reazioni di emersione" alterano la ripresa
Midazolam	Inizio e ripresa lenti; come antagonista è disponibile il flumazenil	Usato nell'anestesia bilanciata e nella sedazione cosciente; stabilità cardiovascolare; marcata amnesia
Propofol	Inizio e ripresa rapidi	Usato nell'induzione e per il mantenimento; ipotensione; utile azione antiemetica
Tiopental	Inizio e ripresa rapidi (dose in bolo) – ripresa lenta dopo infusione	Agente standard per l'induzione; depressione cardiovascolare; da evitare nelle porfirie
Fentanil	Inizio e ripresa lenti; come antagonista è disponibile il naloxone	Usato nell'anestesia bilanciata e nella sedazione cosciente; marcata analgesia

# Tiopentale

Come altri barbiturici non ha azione analgesica ed ha basso margine di sicurezza (depressione cardio-respiratoria).

Usato per l'induzione dell'anestesia. A causa dell'alta solubilità lipidica, l'equilibrio tra le concentrazioni plasmatiche e quelle cerebrali si instaura rapidamente (meno di 1 minuto).

Viene metabolizzato lentamente producendo una depressione post-operatoria del SNC. Tuttavia l'effetto ipnotico di una sola dose necessaria per indurre l'anestesia dura solo 5/10 perché il farmaco si ridistribuisce rapidamente dai tessuti altamente perfusi a quelli meno perfusi ma con più alta capacità (muscoli e grasso).

## **Propofol**

E' ampiamente utilizzato, viene metabolizzato rapidamente.

La rapida ripresa dopo la sua azione fa sì che possa essere usato da solo per infusione endovenosa, per l'induzione e per il mantenimento dell'anestesia; ciò è utile nella chirurgia in "day hospital".

Nausea e vomito postoperatori sono meno comuni.

## **Etomidato**

Causa minima depressione cardiovascolare e respiratoria e minore mal di testa rispetto al tiopentale.

Non ha azione analgesica.

Causa movimenti involontari mioclonici e nausea post-operatoria che possono essere controllate con altri farmaci.

## **Ketamina**

Somministrata i.m. o e.v. può produrre anestesia chirurgica adatta ad interventi brevi. Questa anestesia di solito è definita “dissociativa”, che è caratterizzata da amnesia e analgesia con o senza perdita di coscienza vera e propria.

## Farmaci di ausilio nell'anestesia

<b>Somministrazione</b>	<b>USO</b>	<b>Farmaco</b>
Prima dell'induzione dell'anestesia	Ansiolisi, amnesia, sedazione	Benzodiazepine, es., diazepam, lorazepam, midazolam
Adiuvante per l'anestesia	Sedazione, analgesia	Agonisti alfa <sub>2</sub> -adrenergici: dexmedetomidina
Prima dell'induzione dell'anestesia	Analgesia	Analgesici: fentanil, morfina, meperidina
Durante l'induzione dell'anestesia	Rilassamento muscolare	Miorilassanti: succinilcolina, pancuronio, vecuronio
Post-operatoria	Controllo dell'emese	Metoclopramide, droperidol