



# Anestetici Generali

# Il Dolore

*Il dolore è una complessa sensazione oggettiva che riflette un danno tessutale, unitamente alla risposta affettiva al danno stesso*

**Dolore  
acuto**



**post-operatorio  
viscerale  
muscolare**

**Dolore cronico  
benigno**



**articolare  
neuropatico  
cefalea**

**Dolore cronico  
maligno**

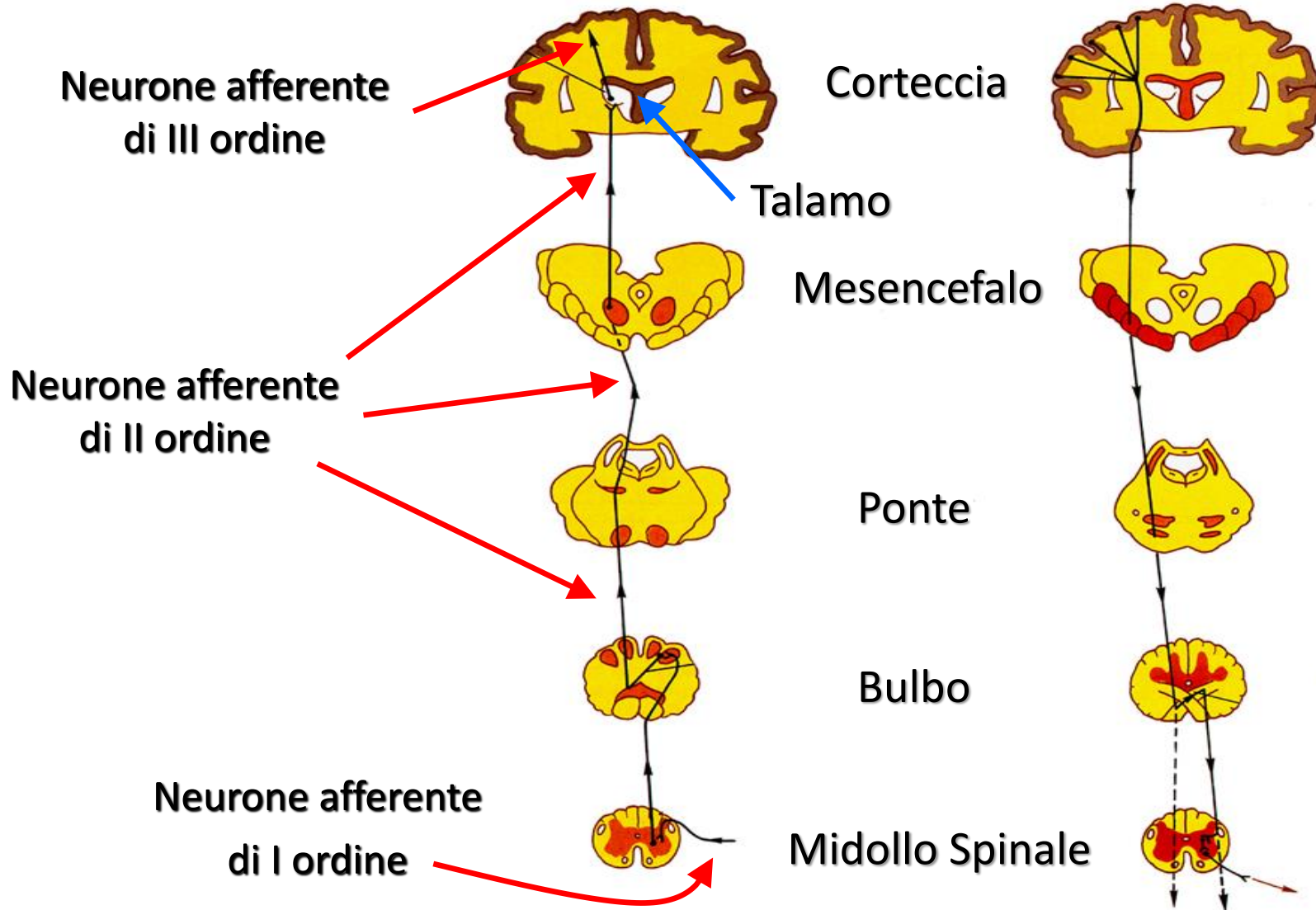


**neoplastico**

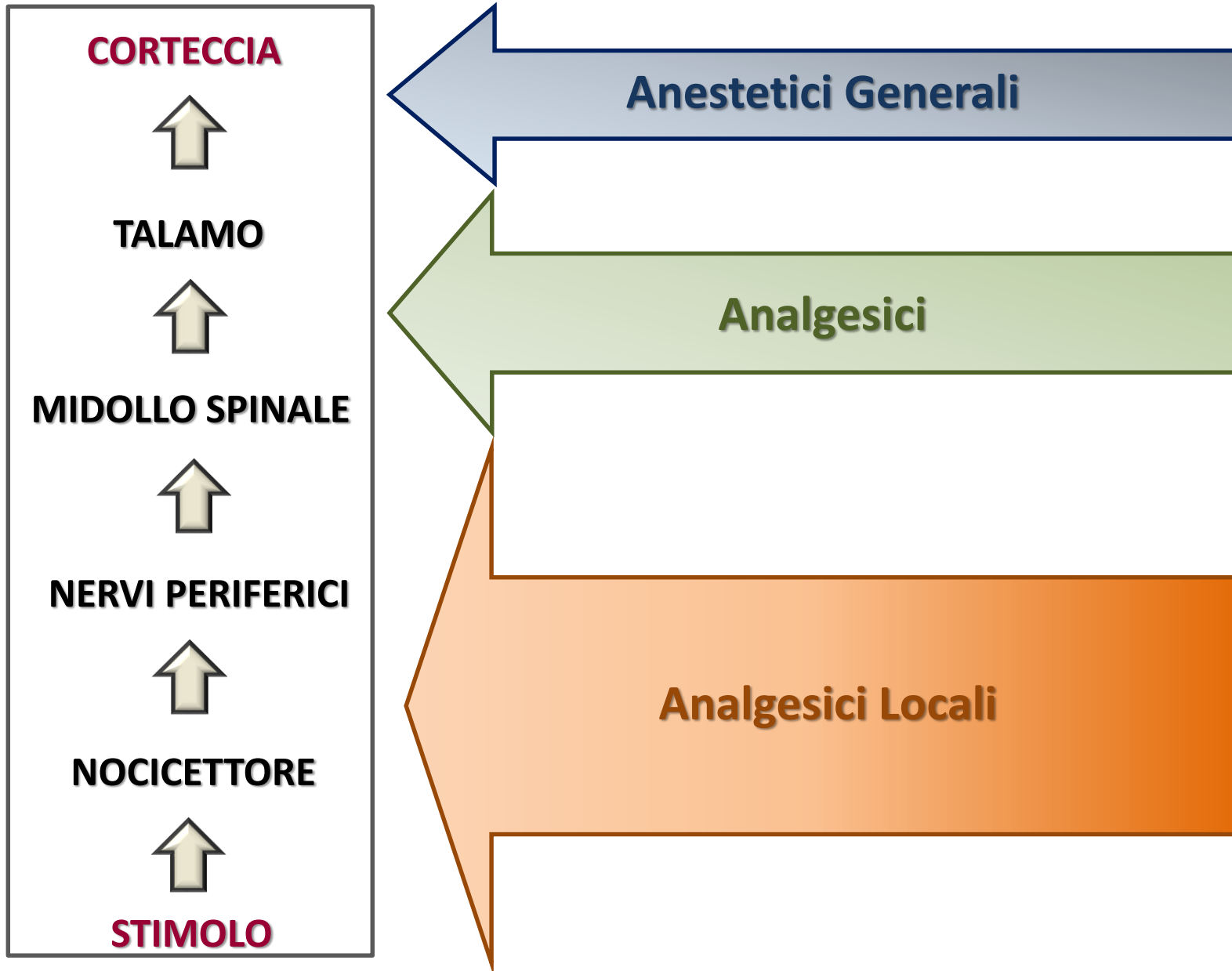
# Il Dolore: Trasmissione

## Via ascendenti

## Via discendenti

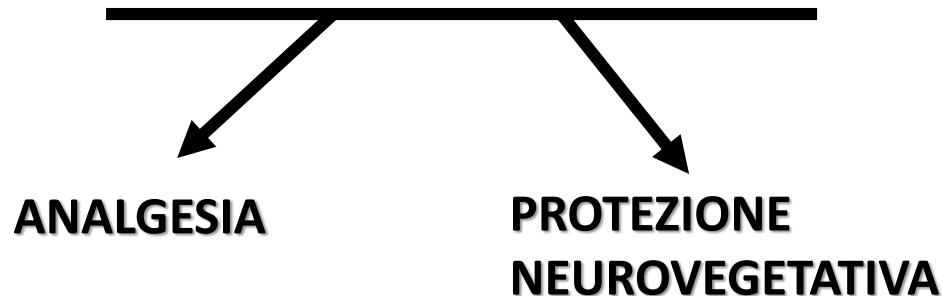


# Trattamento del dolore



# Anestesia Generale

- Il termine anestesia è di origine greca
- Holmes (1846) = paziente insensibile allo stimolo chirurgico
- **Anestesia** = fenomeno complesso con 3 componenti:
  - abolizione della coscienza
  - miorelassamento
  - soppressione della risposta al dolore



# Anestesia Generale: Componenti



# Fasi dell'anestesia

## 1° STADIO Analgesia



## 2° STADIO Delirio



## 3° STADIO Anestesia Chirurgica



## 4° STADIO Overdose

Il paziente è cosciente e parla

Depressione dei centri talamici e lieve depressione corticale

Stato di eccitamento: iperattività muscolare accompagnata da un aumento del battito cardiaco, della pressione e della respirazione

All'aumentare della concentrazione di anestetico finisce la fase di ipereccitabilità, la respirazione ed il battito ritornano regolari

**I Piano:** Perdita riflessi spinali

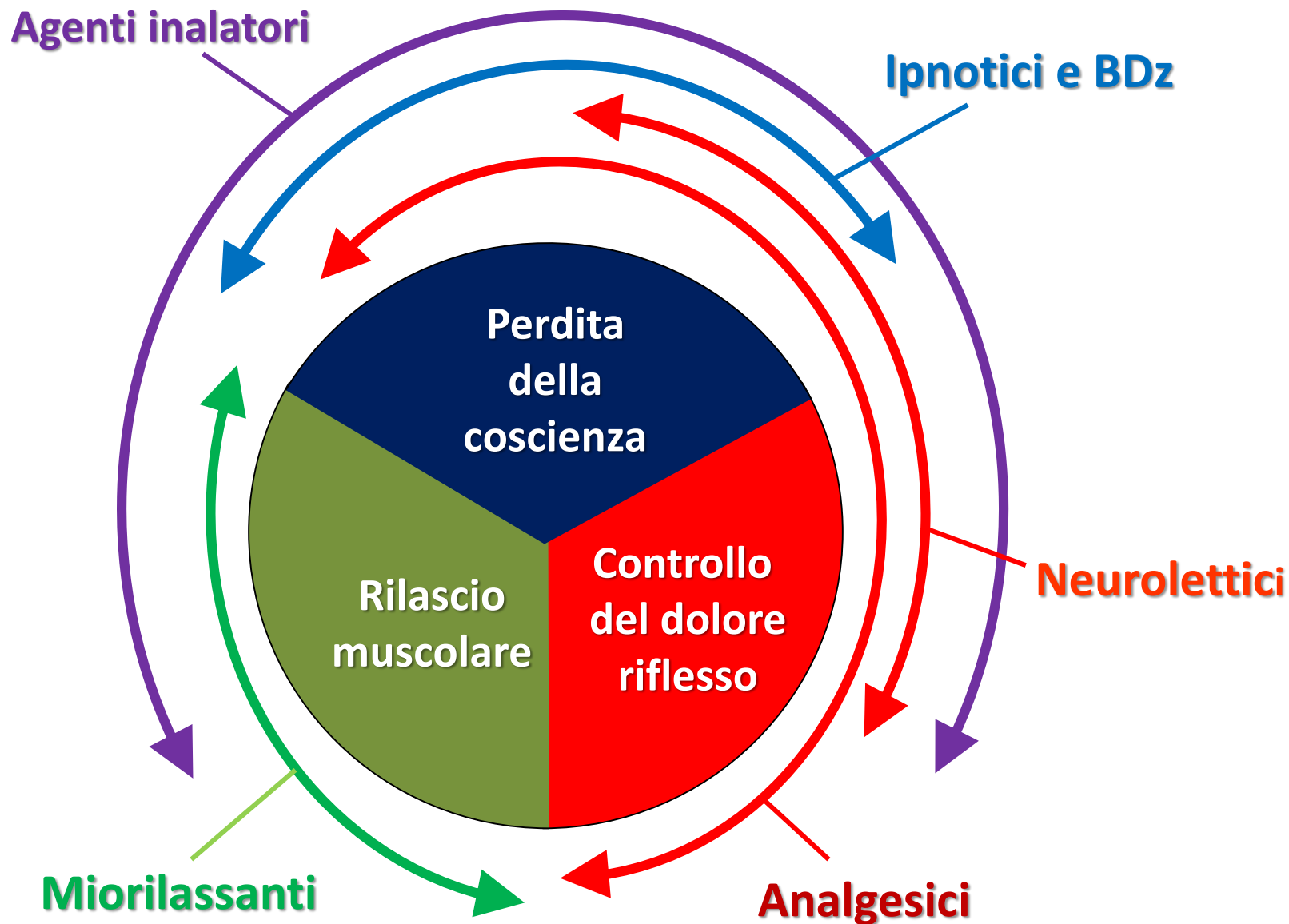
**II Piano:** Riduzione riflessi muscolari

**III Piano:** Paralisi muscoli intercostali

**IV Piano:** Scomparsa del tono muscolare

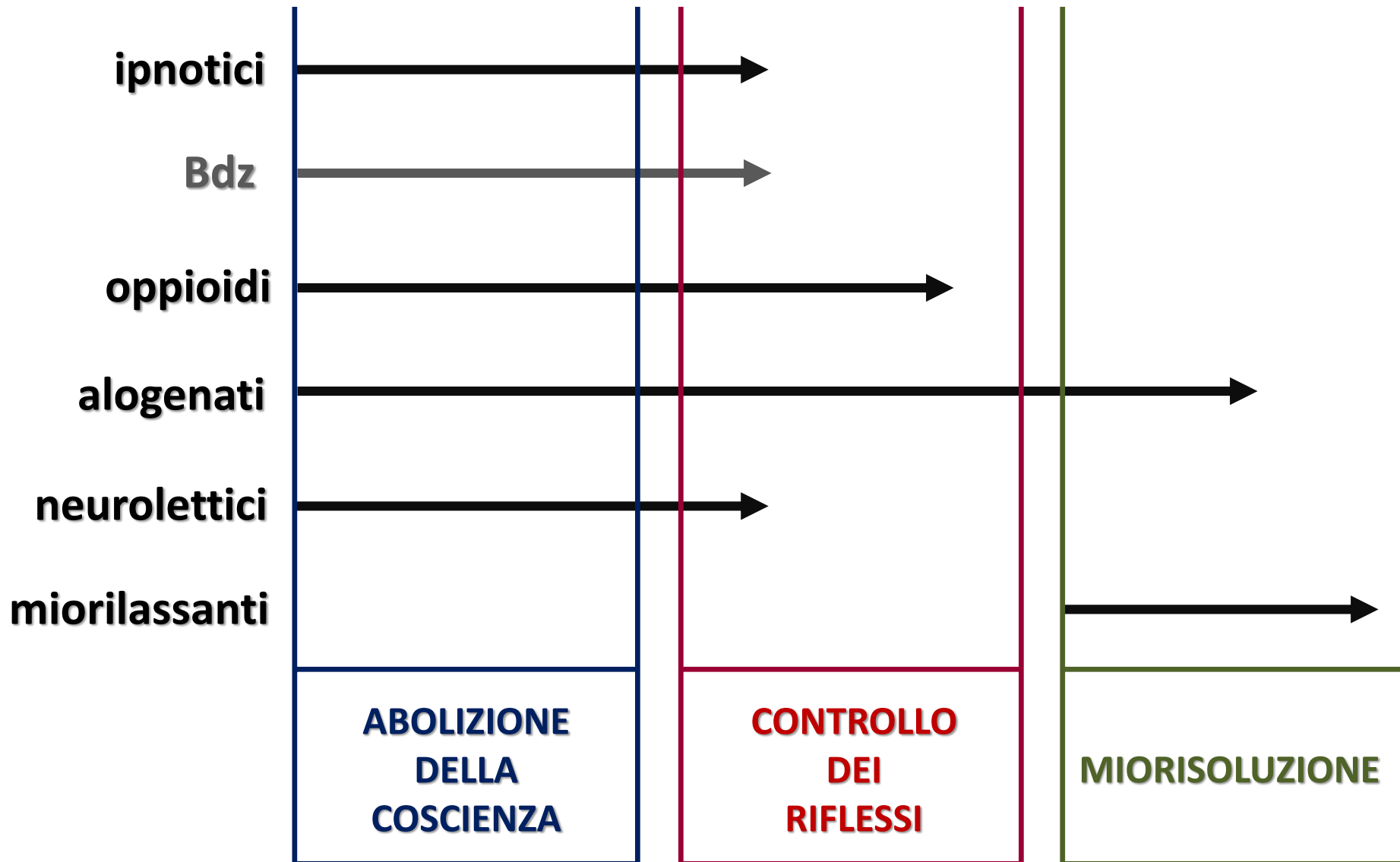
Paralisi respiratoria e vasomotoria

# Anestetici Generali





# Anestetici Generali: Settore d'Azione



# Anestetici Generali: Classificazione

## ANESTETICI VOLATILI

(anestetici polmonari)  
assunti per inalazione



## PREANESTETICI

(anestetici parapolmonari)  
assunti per via endovenosa

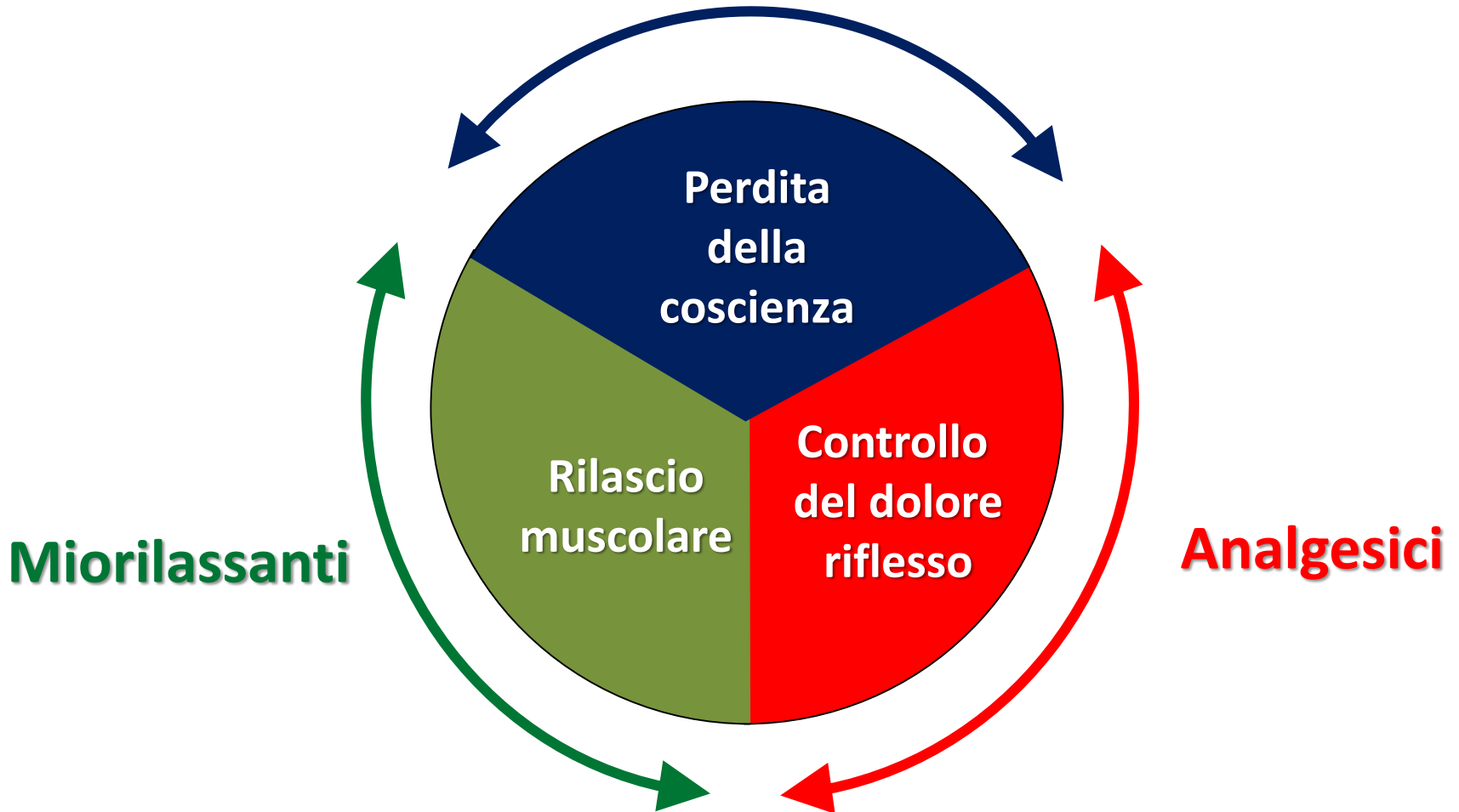


## ANESTESIA BILANCIATA

Preanestetici per indurre l'anestesia, anestetici volatili per mantenerla

# Anestesia bilanciata

**Alogenati + N<sub>2</sub>O (+ Ipnotici)**



# Anestetici Generali: Classificazione

## Farmaci di comune impiego

### Ipnoinduttori

- Barbiturici
- Propofol
- Benzodiazepine
- Ketamina

### Oppioidi

- Morfina
- Fentanil
- Alfentanil
- Sufentanil
- Remifentanil

### An. Inalatori

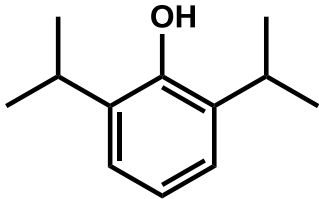
- O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O/aria
- Isoflurano
- Sevoflurano

### Miorilassanti

- Vecuronio bromuro
- Pancuronio
- Succinildicolina

# Preanestetici

## Propofol

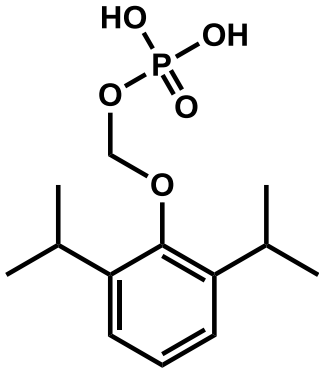


- **Olio immiscibile con acqua** → somm. dolorosa
- Azione immediata e breve (10-15 min)

### Meccanismo:

- 1) Modulatore allosterico positivo GABA<sub>A</sub>
- 2) Coinvolgimento del sistema endocannabinoide

## Fosfopropofol

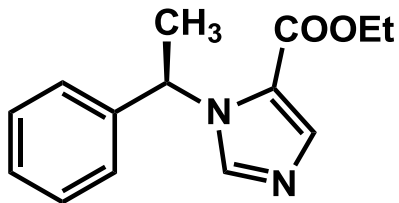


### Profarmaco solubile in acqua

Rapidamente idrolizzato a propofol dalle fosfatasi alcaline

- Poco usato a causa di effetti collaterali (soppressione della sintesi di steroidi, convulsioni) più elevati rispetto ad altri anestetici
- **Utilizzato soltanto in caso di emergenza:**
  - Insorgenza ultrarapida
  - Ridotte complicazioni cardiovascolari
  - Margine di sicurezza elevato

## R-(+)-Etomidato

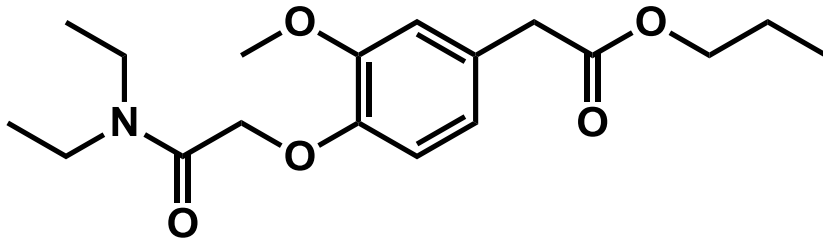


### Modulatore allosterico positivo GABA<sub>A</sub>

Si lega ad un diverso da quello dei barbiturici e BDZ

# Preanestetici

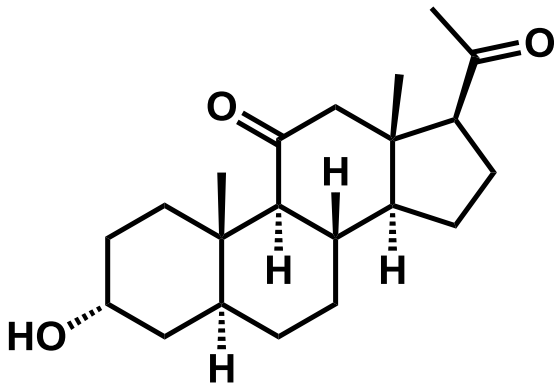
## Propanidide



**Modulatore allosterico  
positivo GABA<sub>A</sub>**

Reazioni anafilattiche: ritirato

## Alfaxolone



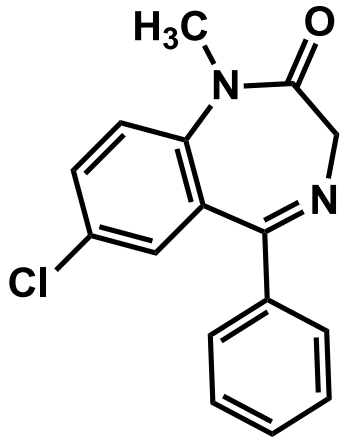
**Steroide neuroattivo sintetico**

In miscela con Alfadolone nell'Althesin<sup>®</sup>

**Modulatore allosterico positivo GABA<sub>A</sub>**

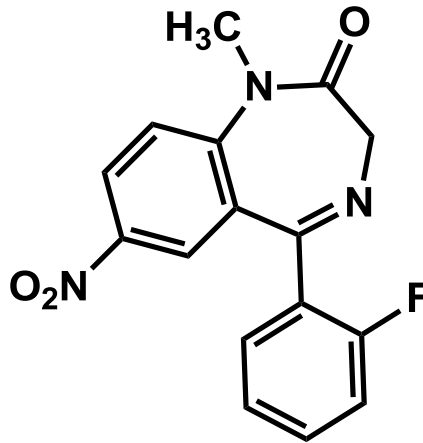
Si lega ad un diverso da quello dei barbiturici e BDZ

# Preanestetici: Benzodiazepine



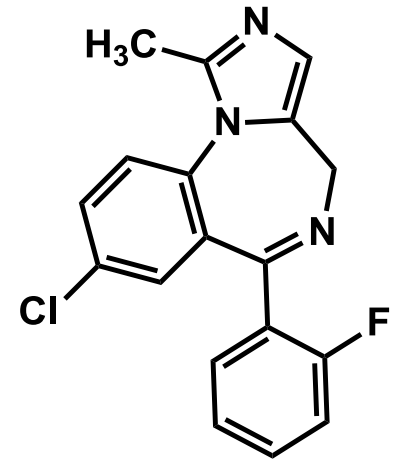
**Diazepam**

Valium®



**Flunitrazepam**

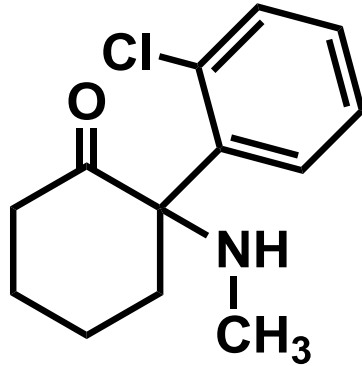
Roipnol®



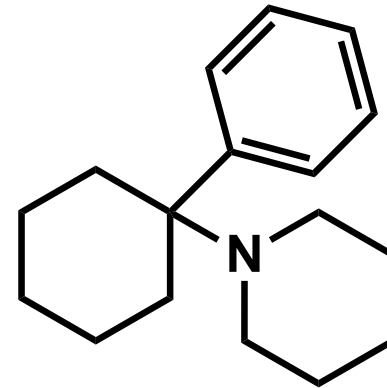
**Midazolam**

- Somministrabili anche per via orale (anche se si preferisce l'i.v)
- Vantaggi:
  - Buon rilassamento muscolare
  - Amnesia
  - Minimi effetti ipotensivi e di depressione respiratoria
  - Elevato margine di sicurezza
- Svantaggi: effetto non immediato (si scelgono quelle ad azione più rapida)

# Preanestetici



**Ketamina**



**Fenciclidina (PCP)**

«polvere d'angelo»

## Anestesia dissociativa:

- **Antagonismo** al recettore **NMDA**
- Effetti psichedelici ed allucinogeni

## Analgesia:

- **Agonismo** a livello di recettori  $\mu$  degli **oppioidi** e recettori **sigma**



# Anestetici Generali: Classificazione

## Farmaci di comune impiego

### **Ipnoinduttori**

- Barbiturici
- Propofol
- Benzodiazepine
- Ketamina

### **Oppioidi**

- Morfina
- Fentanil
- Alfentanil
- Sufentanil
- Remifentanil

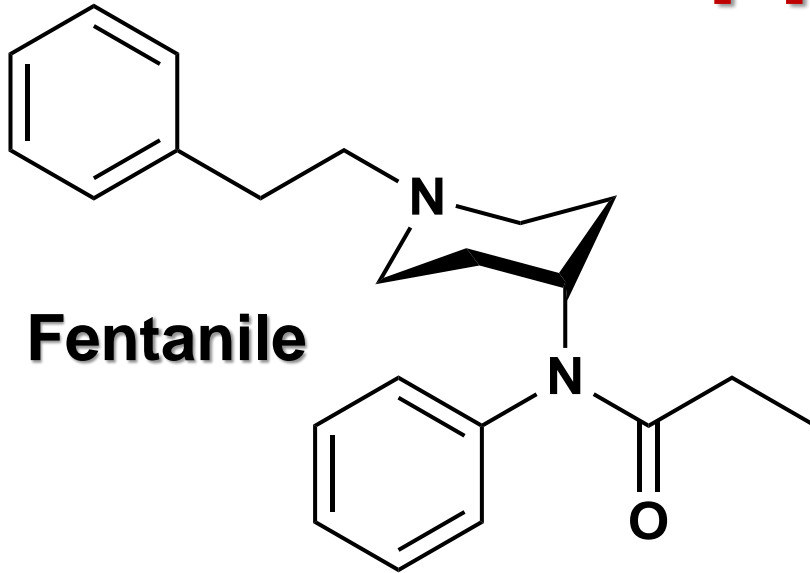
### **An. Inalatori**

- O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O/aria
- Isoflurano
- Sevoflurano

### **Miorilassanti**

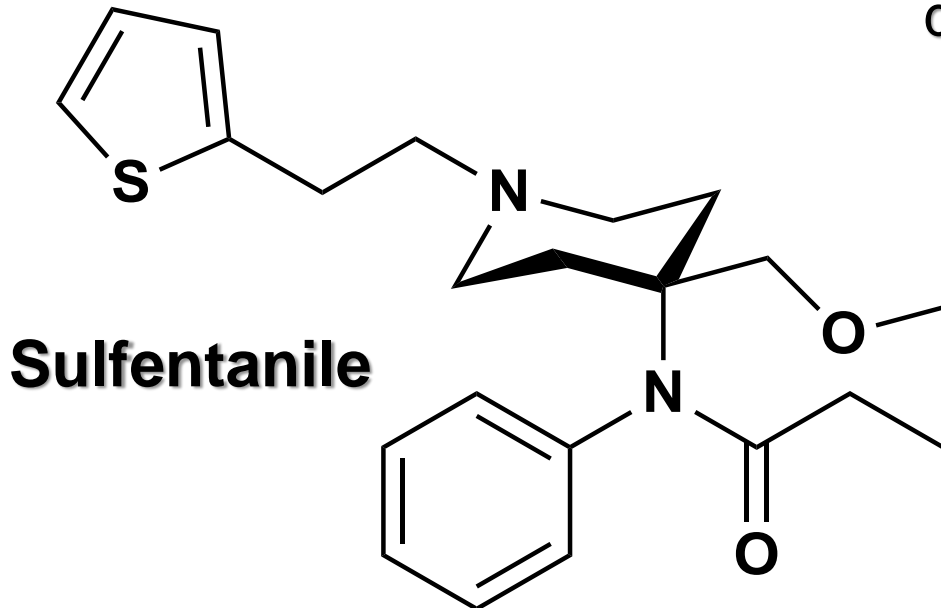
- Vecuronio bromuro
- Pancuronio
- Succinildicolina

# Oppioidi



**Fentanile**

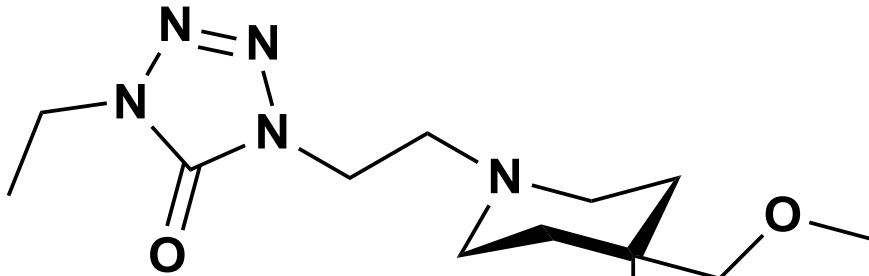
- **Potente agonista  $\mu$ .**
- Il sostituente N-feniletilico aumenta notevolmente la potenza.
- Assorbito anche per via transmurale: disponibile in forma di lecca-lecca.



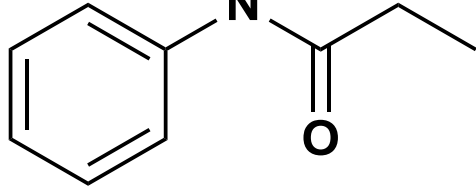
**Sulfentanile**

- **Potentissimo agonista  $\mu$**  (ca. 600 volte più della morfina).
- Rapida insorgenza e breve durata d'azione.

# Oppioidi



**Alfentanil**



**Remifentanil**

- Utilizzato in anestesia generale
- On-set rapido e breve durata d'azione

- Azione ultra-breve

# Anestetici Generali: Classificazione

## Farmaci di comune impiego

### **Ipnoinduttori**

- Barbiturici
- Propofol
- Benzodiazepine
- Ketamina

### **Oppioidi**

- Morfina
- Fentanil
- Alfentanil
- Sufentanil
- Remifentanil

### **An. Inalatori**

- O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O/aria
- Isoflurano
- Sevoflurano

### **Miorilassanti**

- Vecuronio bromuro
- Pancuronio
- Succinildicolina

# Farmaci Antinicotinici

## Bloccanti Neuromuscolari

### PACHICURARI



### Non-Depolarizzanti Competitivi

Antagonizzano con meccanismo competitivo l'azione di ACh

### LEPTOCURARI



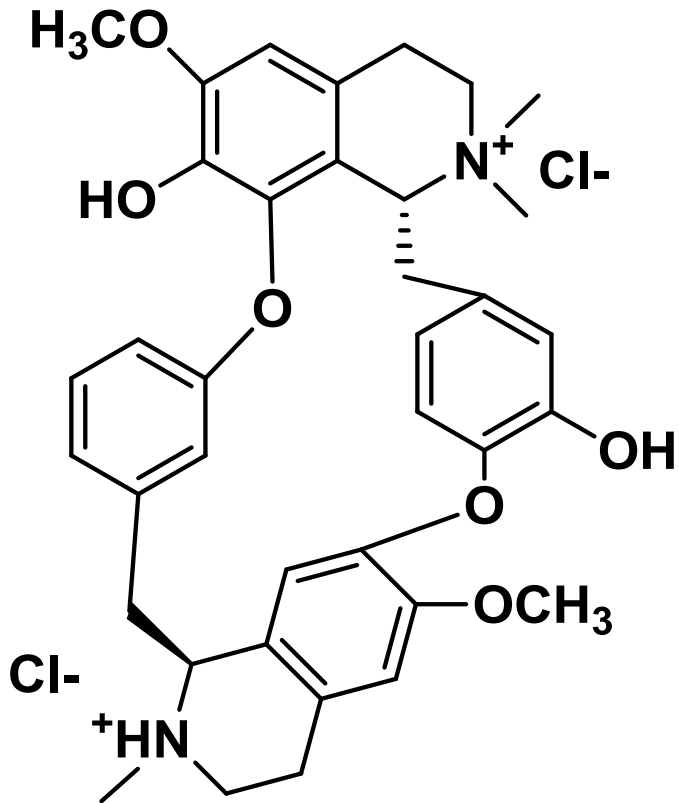
### Depolarizzanti Non-Competitivi

Favoriscono l'accumulo di ACh nelle giunzioni neuromuscolari, determinando uno stato di depolarizzazione permanente che si traduce nel blocco della trasmissione degli stimoli

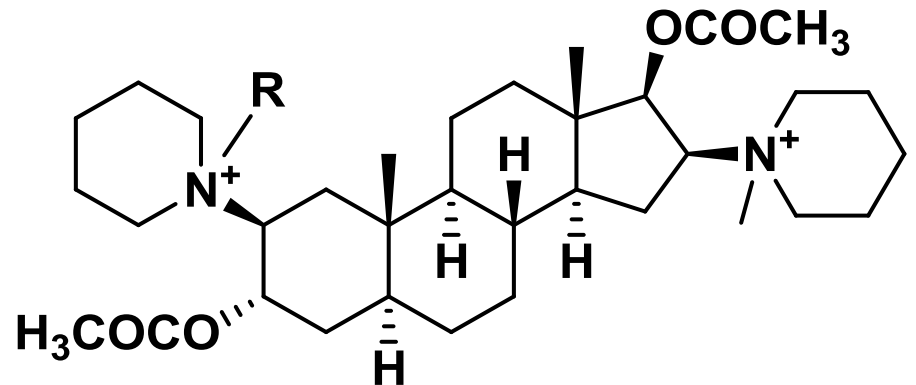
# Pachicurari



*Chondodendron  
tormentosum*



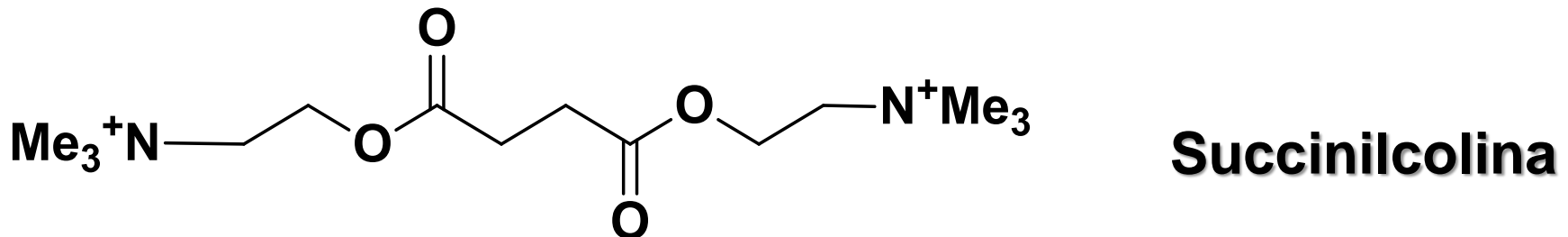
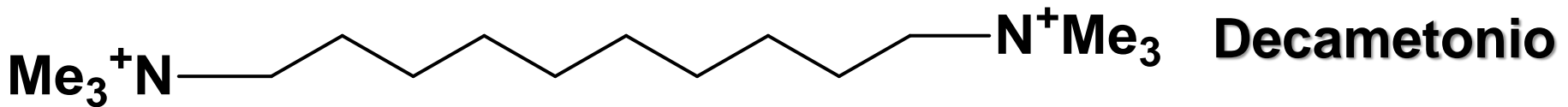
*d*-tubocurarina cloruro



R = CH<sub>3</sub> Pancuronio  
R = H Vecuronio

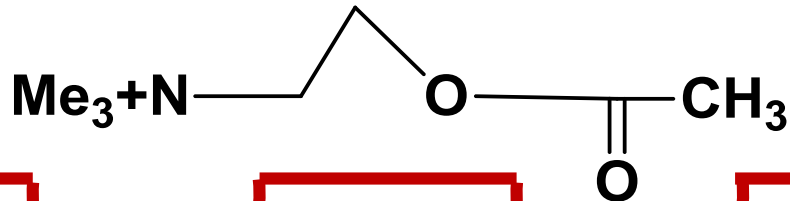
# Leptocurari

- Molecole a lunga catena lineare
- Si massima attività quando i due gruppi ammonici quaternari sono separati da una catena metilenica di lunghezza nel range **10-16**
- La distanza fra le due teste cationiche varia nell'intervallo 10.8-18.2 Å
- Se si aumenta l'ingombro sterico dei gruppo legati agli atomi di azoto quaternari si passa progressivamente da leptocurari a pachicurari



# Leptocurari

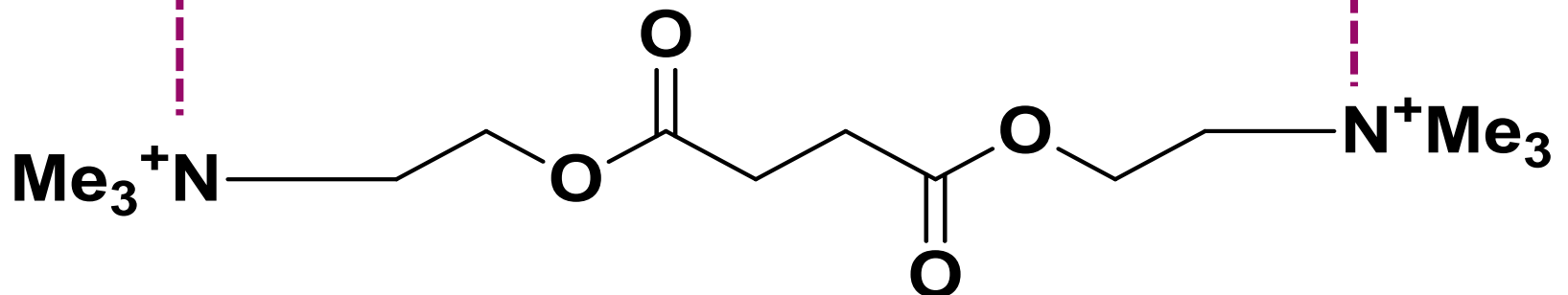
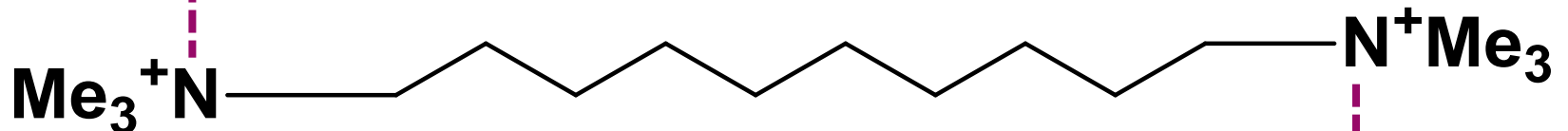
10.6 Å



■ Sito anionico principale

■ Sito anionico secondario

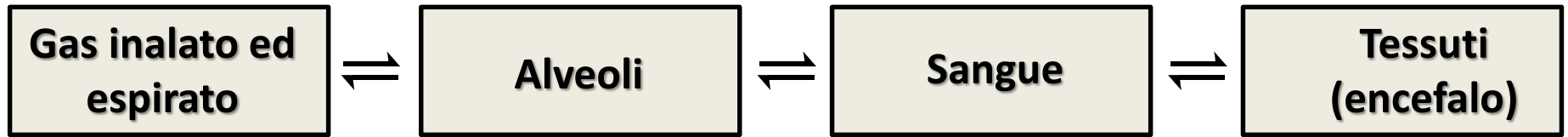
DECAMETONIO



SUCCINILCOLIN



# Anestetici Inalatori: Farmacocinetica



- Per l'effetto anestetico è necessaria una minima concentrazione di gas nel cervello
- La concentrazione di anestetico nel cervello è controllata da:
  1. Ventilazione polmonare e volume di gas inalato
  2. Velocità dei flussi ematici polmonare e cerebrale
  3. **Solubilità del farmaco nel sangue e nei tessuti**, dipendente dal **coefficiente di partizione sangue/gas (olio/gas)**




- Anestetici poco solubili (basso coeff. di partizione) → induzione rapida
- Anestetici solubili (alto coeff. di partizione) → induzione lenta

# Anestetici Inalatori

## MAC (Concentrazione Alveolare Minima)

**Concentrazione di anestetico (a P=1 atm) che deve essere presente negli alveoli per produrre immobilità nel 50% dei pazienti sottoposti ad un'incisione chirurgica della cute**

- La MAC è inversamente proporzionale alla potenza dell'anestetico



Anestetico	MAC
Alotano	0,77 Vol. %
Enflurano	1,15 Vol. %
Isoflurano	1,70 Vol. %
Desflurano	6,65 Vol. %
N <sub>2</sub> O	105 Vol. %

- Quando gli anestetici vengono usati in associazione (pratica comune) le MAC subiscono un effetto additivo
- La MAC decresce all' aumentare dell' età

# Anestetici Inalatori

## Meccanismo d'azione

### Teoria di Meyer e Overton: Perturbabilità della membrana

- Fu evidenziata la correlazione tra liposolubilità e potenza anestetica
- In seguito fu ipotizzato che l'interazione di un anestetico con la membrana causasse una distorsione della membrana in prossimità dei canali ionici.

### Interazioni specifiche con canali ionici

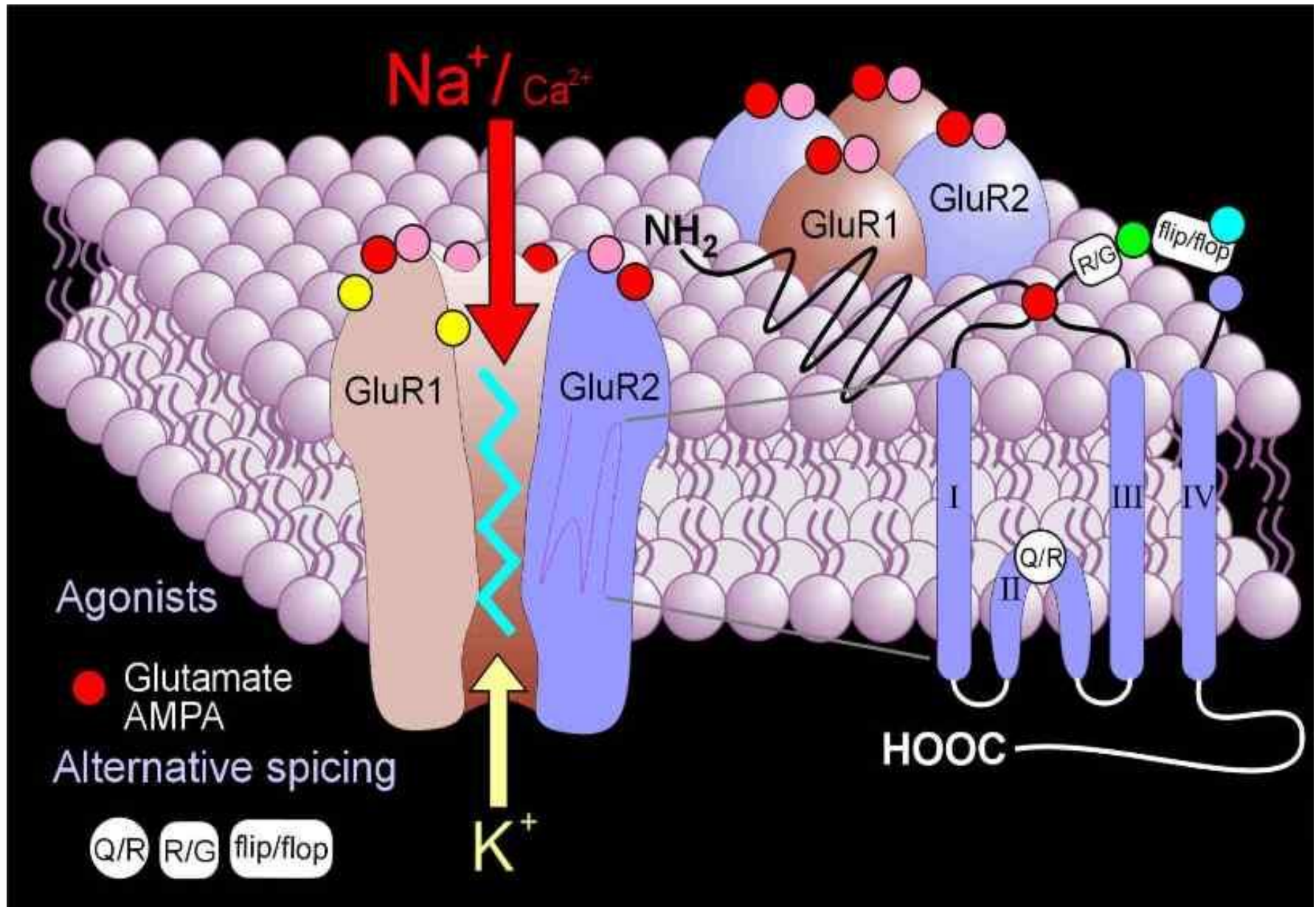
Evidenze sperimentali:

- 1) Le curve dose/risposta sono ripide
- 2) Requisiti stereochimici osservati per alcuni anestetici (isoflurano)
- 3) All'aumentare del PM (quindi della liposolubilità) l'attività scompare
- 4) Per osservare gli effetti anestetici sono necessari specifici canali ionici

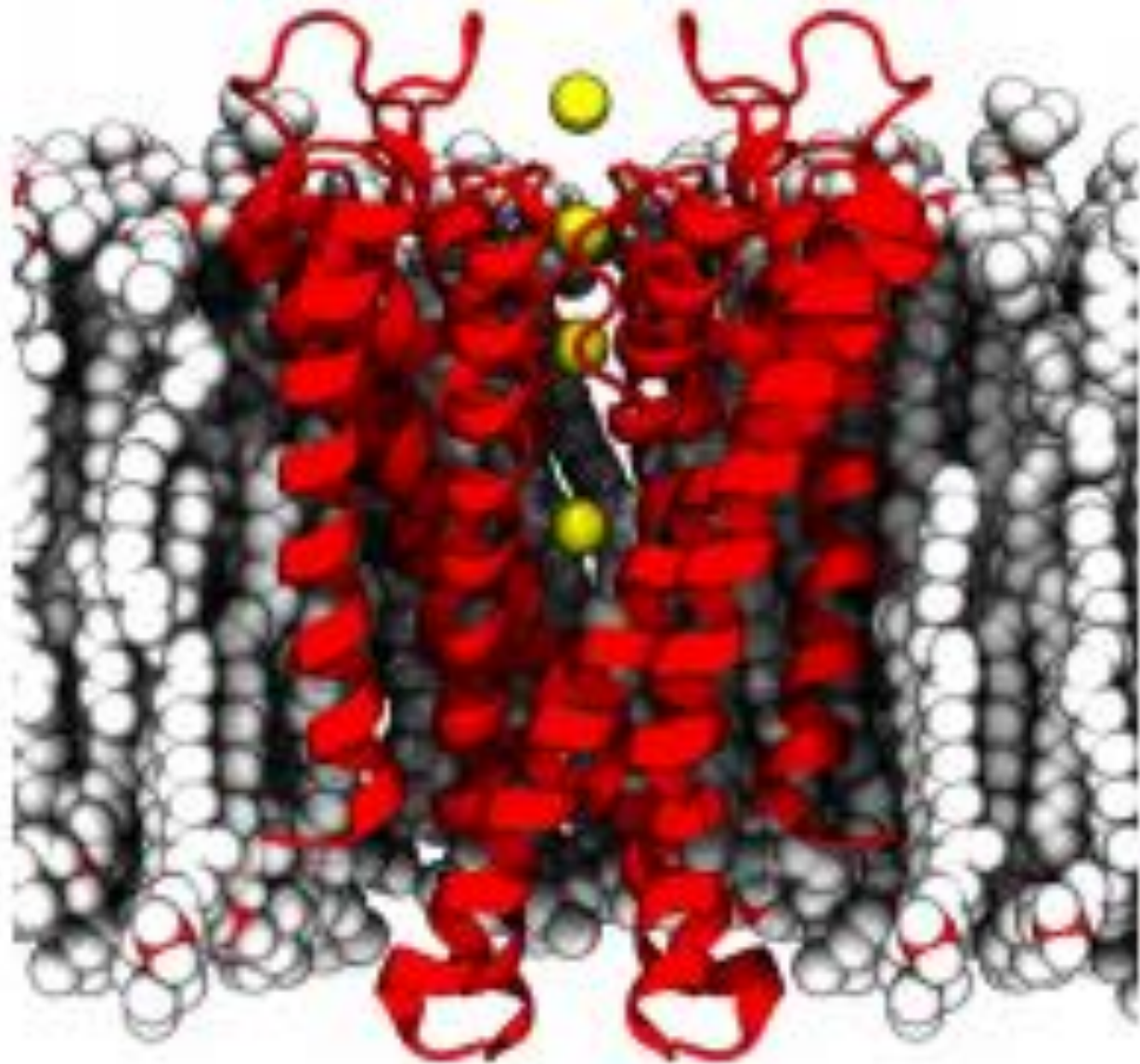
Sistemi coinvolti:

- 1) **GABA<sub>A</sub>**: stimolano la funzione GABAergica
- 2) **NMDA**: antagonizzano l'azione di depolarizzazione indotta dal glutammato

# Recettori Glutammatergici



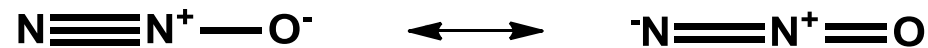
VOC



# Anestetici Inalatori

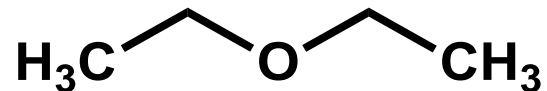
## Cenni storici

**N<sub>2</sub>O (Monossido di diazoto , protossido d'azoto , gas esilarante)**



- **MAC:** 104 % (non è in grado di indurre da solo anestesia chirurgica)
- **Coefficiente di partizione olio/gas:** molto basso (azione rapida)
- **Effetti collaterali:** ossidazione del cobalto della vitamina B12

## Etere dietilico



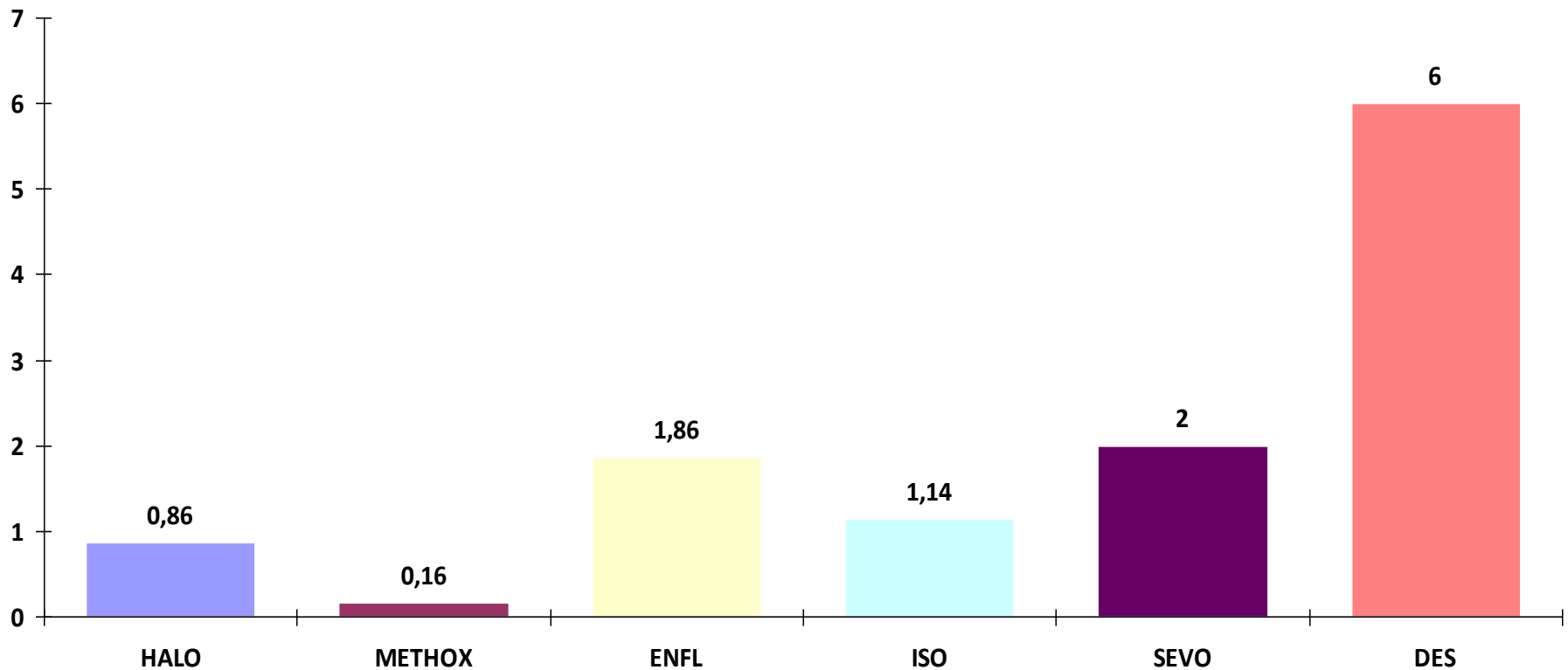
- **MAC:** 0.9 % (elevata potenza anestetica)
- **Coefficiente di partizione olio/gas:** molto alto (lenta insorgenza)
- **Infiammabile**

# Anestetici Inalatori

Nome	Formula	Anno	MAC	C.R.	Metab.
<b>Alotano</b>	$\begin{array}{c} \text{Br} \\   \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}-\text{Cl} \\   \\ \text{H} \end{array}$	1956	0.8	224	20%
<b>Metossiflurano</b>	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{Cl} \quad \text{C}-\text{OCH}_3 \\ / \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$	1960	0.2	970	50%
<b>Enflurano</b>	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{Cl} \quad \text{C}-\text{O}-\text{C} \quad \text{F} \\ / \quad   \quad \backslash \\ \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	1973	1.7	100	2%
<b>Isoflurano</b>	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C} \quad \text{F} \\   \quad \quad \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{F} \end{array}$	1981	1.2	91	0.2%
<b>Desflurano</b>	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C} \quad \text{F} \\   \quad \quad \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{F} \end{array}$	1992	6.0	18	0.02%
<b>Sevoflurano</b>	$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \\   \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{F} \\   \\ \text{H} \end{array}$	1995	1.8	54	3%

# Anestetici Inalatori

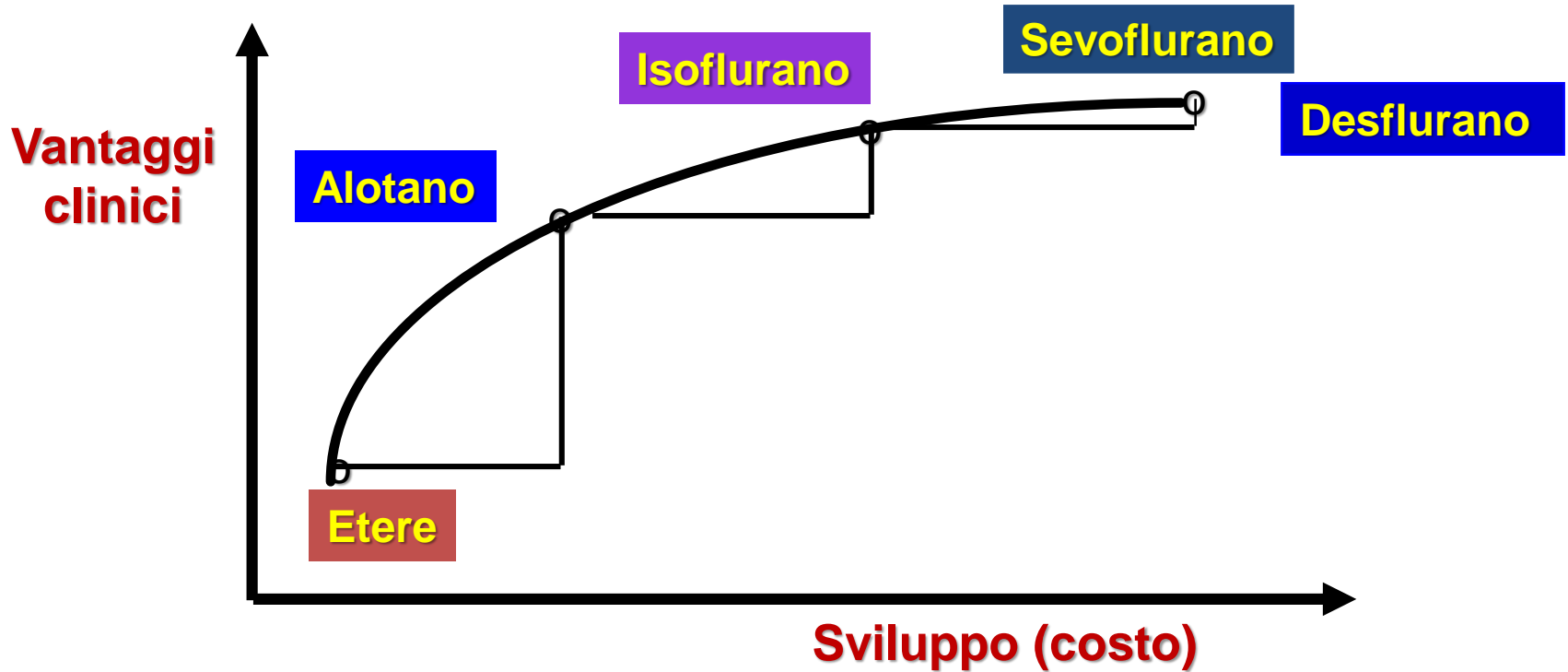
## Concentrazione Alveolare Minima (MAC)





# Anestetici Inalatori

## Evoluzione



# Anestetici Inalatori: Tossicità

## Tossicità epatica

Epatite di tipo immunitario:

- Associata a prodotti del metabolismo (acido trifluoroacetico, radicali liberi)
- Maggiore in caso di anestetici ampiamente metabolizzati (alotano)

## Tossicità renale

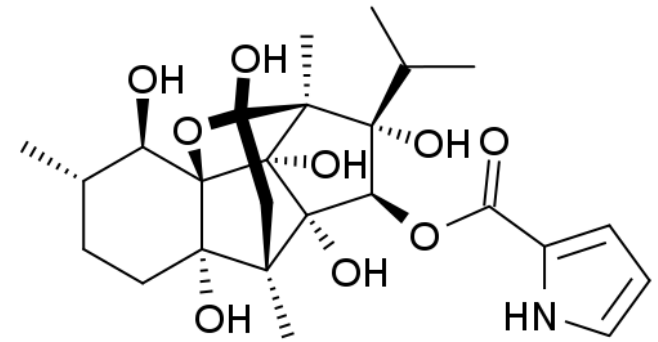
- Dovuta a concentrazioni di ioni  $F^-$  superiori al valore soglia
- Maggiore con gli anestetici ad elevata velocità di defluorurazione (metossiflurano e, in misura inferiore, enflurano e sevoflurano)

## Ipertermia maligna

- Dovuta a incontrollato aumento del metabolismo ossidativo muscolare
- Si verifica in individui geneticamente predisposti
- Associata a mutazione del recettore rianodinico di tipo 1 (RyR1)

# Recettori Rianodinici (RyRs)

- **Recettori canale intracellulari per  $\text{Ca}^{2+}$**
- Identificati 3 sottotipi:
  - **RyR1**, nel muscolo scheletrico
  - **RyR2**, nel miocardio
  - RyR3, prevalentemente nell'encefalo
- Mediano il rilascio di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico:
  - RyR1: mediato da un accoppiamento con il canali del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L
  - RyR2: rilascio indotto dal  $\text{Ca}^{2+}$



## Rianodina

- Alcaloide naturale
- Potente modulatore del canale



*Ryania speciosa*

# Recettori Rianodinici (RyRs)

## Ruolo Patologico

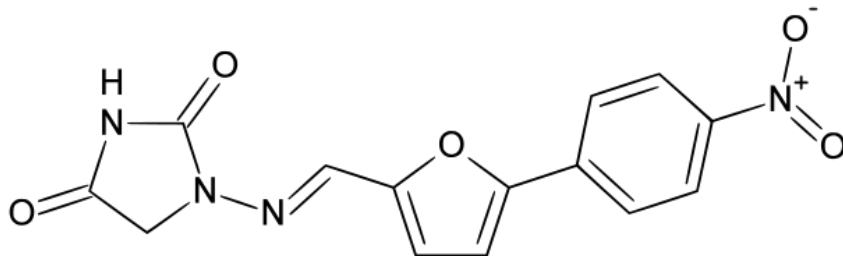
- **Mutazione RyR1: ipertermia maligna**
- Mutazione RyR2: cardiopatie congenite

### Ipertermia maligna

Il recettore RyR1 possiede 2 siti di legame per il calcio:

- **sito A** - alta affinità per  $\text{Ca}^{2+}$ : apertura canale
- **sito I** – bassa affinità per  $\text{Ca}^{2+}$ : chiusura canale
- Caffaina e anestetici generali aumentano l'affinità del sito A RyR1 per il  $\text{Ca}^{2+}$
- $\text{Mg}^{2+}$  ha affinità per entrambi i siti e determina la chiusura del canale
- I mutanti di RyR1 hanno un'affinità minore per il  $\text{Mg}^{2+}$

### Trattamento



### Dantrolene

**Antagonista RyR1:**

Blocca il rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$