

SNC E ANESTETICI GENERALI

ANESTETICI INALATORI

Definizioni

Anestesia = perdita o assenza, reversibile, di sensibilità al dolore e della coscienza

Sedazione = grado blando di depressione del SNC in cui il paziente rimane sveglio e non eccitato

Analgesia = solo perdita della sensibilità dolorosa, rimane lo stato di coscienza

Neuroleptoanalgesia = uso combinato di tranquillanti ed analgesici

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI ANESTETICI GENERALI

Inalatoria (alotano, isofluorano, ecc)

Endovena (barbiturici)

Intramuscolare (anestetici dissociativi)

Orale (solo per sedazione)

Intratoracica o intraperitoneale (non si usano o solo per eutanasia)

**COME AGISCONO E SU COSA
AGISCONO?**

**INTERVENGONO SULLA TRASMISSIONE
SINAPTICA, ECCITATORIA ED INIBITORIA, DEL SNC**

Gli anestetici vengono «didatticamente» divisi in due categorie

Anestetici depressanti il SNC e **anestetici dissociativi**.

Vengono inclusi negli A. depressanti la **maggior parte degli A. inalatori** e diversi A. ad uso parenterale (iniezzabili) come i **barbiturici**, l'**etomidato** e il **propofol**.

In linea generale deprimono, in relazione alla concentrazione con un interessamento progressivo, le varie sezioni del SNC con una depressione sequenziale.

Gli **anestetici dissocianti** (**Ketamina** e suoi derivati) determinano una dissociazione funzionale ed elettrofisiologica tra il sistema talamo-corticale e il sistema limbico. Ossia gli input sensoriali raggiungono le aree di ricezione Sensoriali ma non sono integrate nelle aree associative (anestesia cataleptoide). In medicina veterinaria I farmaci dissocianti sono sempre associati ad altri composti che migliorano l'accesso chirurgico (miorilassanti).



GLI ANESTETICI DEPRIMONO IN ORDINE

Corteccia



coscienza

Mesencefalo



coordinazione

Midollo spinale



riflessi spinali

Midollo allungato



centri bulbari

(respiro e \surd cardiaca)

STADI DELL'ANESTESIA

Stadio I: fase di analgesia, di induzione o dell'eccitamento volontario.

Va dall'induzione alla perdita di coscienza, si manifesta con irrequietezza motoria ed atassia, permangono ancora capacità mentali che dissolvono progressivamente fino all'incoscienza.

Stadio II: fase del delirio, dell'eccitazione involontaria o della reattività incontrollata.

Va dalla perdita di coscienza alla comparsa dell'automatismo del respiro, si manifesta con eccitamento generalizzato.

Stadio III: fase chirurgica.

Viene distinto in quattro piani: interventi chirurgici lievi, di grado medio, invasivi, molto devastanti.

Stadio IV: fase della paralisi bulbare o della paralisi respiratoria per eccesso di dosaggio dell'anestetico.

Perdura per tutto il tempo che va dall'arresto del respiro a quello dell'arresto cardiaco.

ANESTETICI GENERALI



Inalatori

Iniettabili

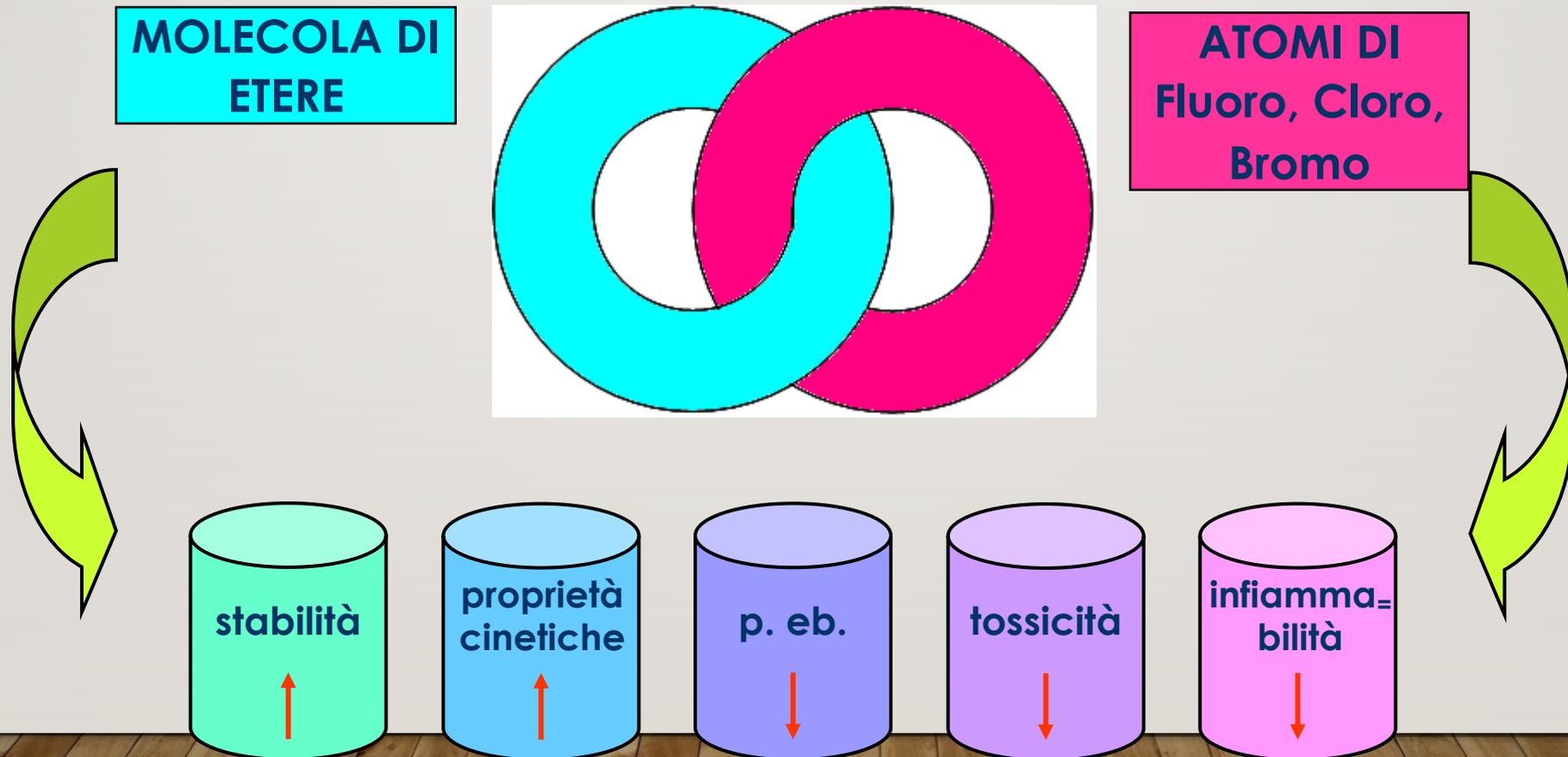


GLI ANESTETICI INALATORI

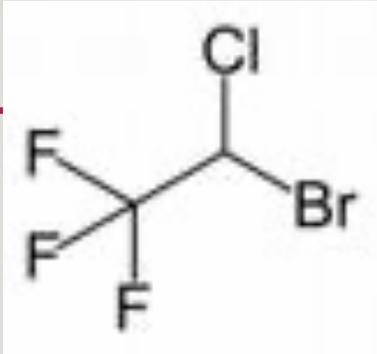
Gli anestetici inalatori sono ampiamente utilizzati in medicina veterinaria in virtù delle loro caratteristiche farmacocinetiche che permettono tempi di induzione e di risveglio veloci e rapidi nonché aggiustamenti del livello di anestesia dell'animale. Essi sono liquidi a basso punto di ebollizione (etere, cloroformio, **alotano**, **metossiflurano**, **enflurano**, **isoflurano**) oppure gas (protossido d'azoto, xenon). Essi diffondono dal lume degli alveoli al sangue e poi in tutto il corpo, incluso il SNC. Gli anestetici inalatori presentano diverse caratteristiche di solubilità nell'acqua, sangue e grassi ed è quindi necessario somministrarli a concentrazioni diverse nell'aria inspirata per ottenere concentrazioni anestetiche nel SNC.

La loro potenza anestetica è definita dalla **minima concentrazione alveolare o MAC**, che rappresenta la minima concentrazione di un agente anestetico inalatorio nell'alveolo che sia in grado di inibire i movimenti involontari del 50% dei soggetti dopo stimolazione chirurgica.

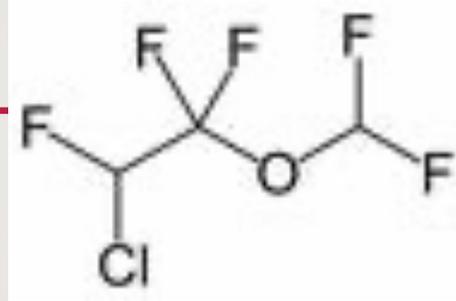
Gli **anestetici inalatori (alogenati)** sono i farmaci più usati per l'anestesia generale: una bassa concentrazione (1%) permette di ottenere l'abolizione dello stato di coscienza



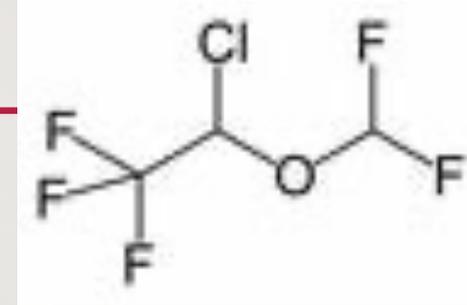
STRUTTURA CHIMICA DEGLI ANESTETICI INALATORI



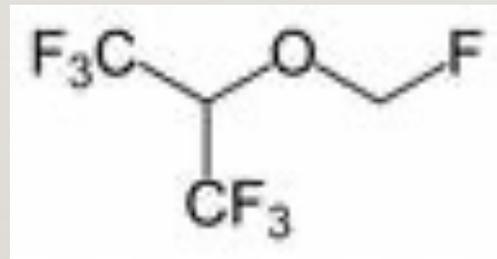
Alotano (alcano)



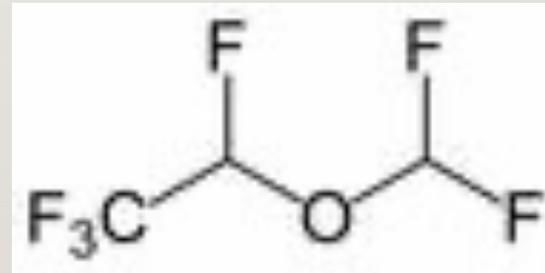
Enflurano (metil-
etil-etero)



Isoflurano (metil-
etil-etero)



Sevoflurano (metil-
isopropil-etero)



Desflurano (metil-
etil-etero)

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.

Il tempo 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.**

I. 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**.

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 far 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 anestetici 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%.



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.**

ELIMINAZIONE E RISVEGLIO



> è la solubilità dell'anestetico, > è la capacità di assorbimento nel sangue e nei tessuti.

Solitamente, l'80-90% di gas inalato deve essere espulso prima del risveglio: a queste quantità di *wash-out*, gli anestetici più solubili vengono eliminati più lentamente rispetto a quelli che lo sono di meno.

ANESTETICI INALATORI



Legge di Dalton

La pressione totale esercitata da una miscela di gas ideali è uguale alla somma delle pressioni parziali che sarebbero esercitate dai gas se fossero presenti da soli in un eguale volume.

La legge di Henry

Un gas che esercita una pressione sulla superficie di un liquido, vi entra in soluzione finché avrà raggiunto in quel liquido la stessa pressione che esercita sopra di esso. A temperatura costante, la solubilità di un gas è direttamente proporzionale alla pressione che il gas esercita sulla soluzione

Riassumendo:

- ✓ i gas anestetici si equilibrano in base alla loro pressione parziale in ogni tessuto e non in base alle loro concentrazioni;
- ✓ la pressione parziale di un gas in soluzione è sempre definita dalla pressione parziale di equilibrio in fase gassosa;
- ✓ la concentrazione di anestetico in un tessuto dipende dalla pressione parziale e dalla solubilità tissutale.

PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE

PROPRIETA'	Sevoflurano	Desflurano	Isoflurano	Enflurano	Alotano
Punto ebollizione (°C)	59	24	49	57	50
P _{ev} @ 20°C (mmHg)	157	669	238	172	243
Peso molec. (g/mol)	200	168	184	184	197
Coeff. part. olio-gas	47	19	91	97	224
Coeff. part. sangue-gas	0.65	0.42	1.46	1.9	2.50
Solub. sangue-cervello	1.7	1.3	1.6	1.4	1.9
Solub. sangue-grasso	47.5	27.2	44.9	36	51.1
Solub. sangue-muscolo	3.1	2.0	2.9	1.7	3.4
Infiammabilità %	10	17	7	5.8	4.8
Ritrovati come metaboliti	2.5	0.02	0.2	2.4	20

MECCANISMO D'AZIONE

- Iperpolarizzano i neuroni riducendone l'eccitabilità. Minima azione sulla generazione e propagazione del PdA.
- La loro azione a livello molecolare è prevalentemente legata ad una loro attività sui recettori canali (ionici). R- GABA_A. Aumentano la sensibilità al neurotrasmettitore fisiologico GABA come aumentano l'attività della glicina nel tronco cerebrale e nel midollo spinale.
- Alcuni (**ketamina** e protossido d'azoto) inibitori dei recettori NMDA per il glutammato accoppiati ai canali del Ca⁺⁺

LA POTENZA DI UN ANESTETICO INALATORIO È
ESPRESSA DALLA **MAC** (CONCENTRAZIONE
ALVEOLARE MINIMA) CHE ALLA PRESSIONE DI 1
ATM ANNULLA LA REAZIONE DIFENSIVA NEL 50%
DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD UNO STIMOLO
DOLORIFICO

EFFETTI DEGLI ANESTETICI INALATORI

Sistema circolatorio: ↓ pressione arteriosa sanguigna, modesto ↑ della frequenza cardiaca, graduale ↓ delle resistenze vascolari sistemiche.

Sistema polmonare: ↓ del volume corrente, ↑ della frequenza respiratoria, ↓ del tono dei muscoli intercostali, alterazione posizione del diaframma.

Effetti epatici (alotano): può causare epatite o a bassa morbilità oppure provoca insufficienza epatica fulminante.

Sistema neuromuscolare: rispetto all'alotano, gli anestetici fluorurati derivati dall'etere producono circa il **doppio di miorioluzione** e potenziano anche l'azione dei bloccanti neuromuscolari.

Effetti genetici: Tutti i test impiegati per identificare agenti mutageni o cancerogeni (test di Ames) sono risultati negativi su tutti gli anestetici volatili.

Nefrotossicità F⁻: E' accertata per il **metossiflurano** e si configura come un'insufficienza renale ad alta gittata (lesione dei tubuli collettori renali); tuttavia: < solubilità → > wash-out → ↓ [F⁻] → < metabolismo.

L'ALOTANO SI PRESENTA LIQUIDO, INCOLORE, NON INFIAMMABILE.
E' FOTOSENSIBILE E LA SUA METABOLIZZAZIONE AVVIENE A LIVELLO EPATICO

Vantaggi

Utilizzato in tutte le specie animali
anche uccelli e specie esotiche

Induzione e risveglio rapidi

Scarsi effetti collaterali

Non genera vomito, non è
epatotossico ma può dare
nefrotossicità

Buon miorilassamento

Svantaggi

Non presenta alcun effetto analgesico
post-operatorio

Depressione del SNC e cardiopolmonare
proporzionale al grado dell'anestesia

Riduce il legame e la disponibilità di Ca^{++}

Depressione del centro ipotalamico della
termoregolazione

IL METOSSIFLUORANO SI PRESENTA COME UN LIQUIDO INCOLORE, NON INFIAMMABILE, ED È FOTOSENSIBILE. VIENE METABOLIZZATO A LIVELLO EPATICO

Vantaggi

Svantaggi

Maggiore potere anestetico in assoluto

Rilassamento muscolare ottimo e duraturo

Analgesia pre-post operatoria eccellente

Non è epatotossico, può dare nefrotossicità

Uso preferito nei piccoli animali

Fase di induzione e di risveglio molto lente

Azione depressante sul SNC e sui centri del respiro proporzionale al grado dell'anestesia

Riduce la disponibilità di Ca^{++}

Depressione del centro termoregolatore

L'ENFLUORANO SI PRESENTA COME UN LIQUIDO INCOLORE, NON INFIAMMABILE, E NON È FOTOSENSIBILE. NON VIENE METABOLIZZATO MA ELIMINATO CON LA RESPIRAZIONE

Vantaggi

Non è un anestetico depressante del SNC
Ha azione dissociativa
Approvato l'utilizzo negli equini

Svantaggi

Deprime la funzione cardiovascolare e quella respiratoria
Produce tremori muscolari
Risveglio più lento di quello con alotano
Leggermente irritante per le vie respiratorie
Costoso

L'ISOFLUORANO È UN ISOMERO DELL'ENFLUORANO. SI PRESENTA COME UN LIQUIDO INCOLORE, NON INFIAMMABILE. VIENE SCARSAMENTE METABOLIZZATO E PRINCIPALMENTE ELIMINATO CON LA RESPIRAZIONE

Vantaggi

Svantaggi

Solubilità inferiore a quella di alotano e enflurano e metossifluorano

MAC inferiore a quella di enflurano, ma superiore a quella di alotano

Rapida induzione e risveglio

Buon miorilassamento

Approvato l'uso nei mammiferi e scelta d'elezione per pazienti cardiopatici o anziani

Depressore del SNC

Non presenta proprietà analgesiche

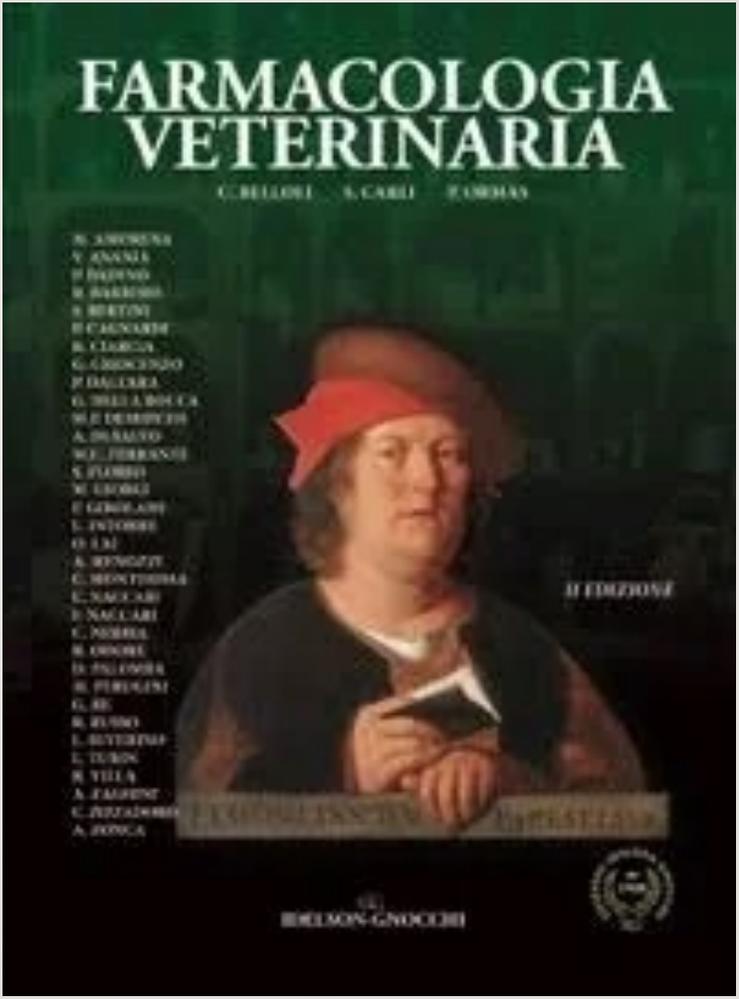
Deprime scarsamente la funzione cardiovascolare e quella respiratoria (<rispetto all'enflurano)

Leggermente irritante per le vie respiratorie

Costoso

Tossicità degli anestetici inalatori

- **Tossicità epatica:** Epatite di tipo immunitario associata a prodotti del metabolismo (acido trifluoroacetico, radicali liberi). Maggiormente presente con gli anestetici ampiamente metabolizzati (alotano).
- **Tossicità renale:** Dovuta a concentrazioni di F⁻ superiori al valore soglia. Maggiormente presente con gli anestetici con alta velocità di defluorurazione (metossiflurano ed in misura molto minore enflurano e sevoflurano).
- **Ipertermia maligna:** Dovuta a incontrollato aumento del metabolismo ossidativo muscolare. Si verifica in individui geneticamente predisposti ed è associata ad una mutazione del recettore rianodinico di tipo I (RyR I).



Farmacologia Veterinaria pag. 337 – 355