

SNC E ANESTETICI GENERALI

ANESTETICI INIETTABILI

ANESTETICI / PREANESTETICI

- **Usati per l'induzione** o nelle totali anestesie intravenose - TIVA.
- Sostanze molto lipofile che raggiungono rapidamente il SNC;
- Azione immediata e di breve durata;
- Tendono ad accumularsi nei tessuti adiposi;
- Gli effetti collaterali dipendono dal tipo di farmaco usato.

PRINCIPALI CLASSI DI ANESTETICI INIETTABILI

Barbiturici, etomidato, propofol

Anestetici dissocianti (ketamina)

Svantaggi : profondità dell'anestesia meno controllabile. Eliminazione preceduta dalla metabolizzazione

MECCANISMO D'AZIONE

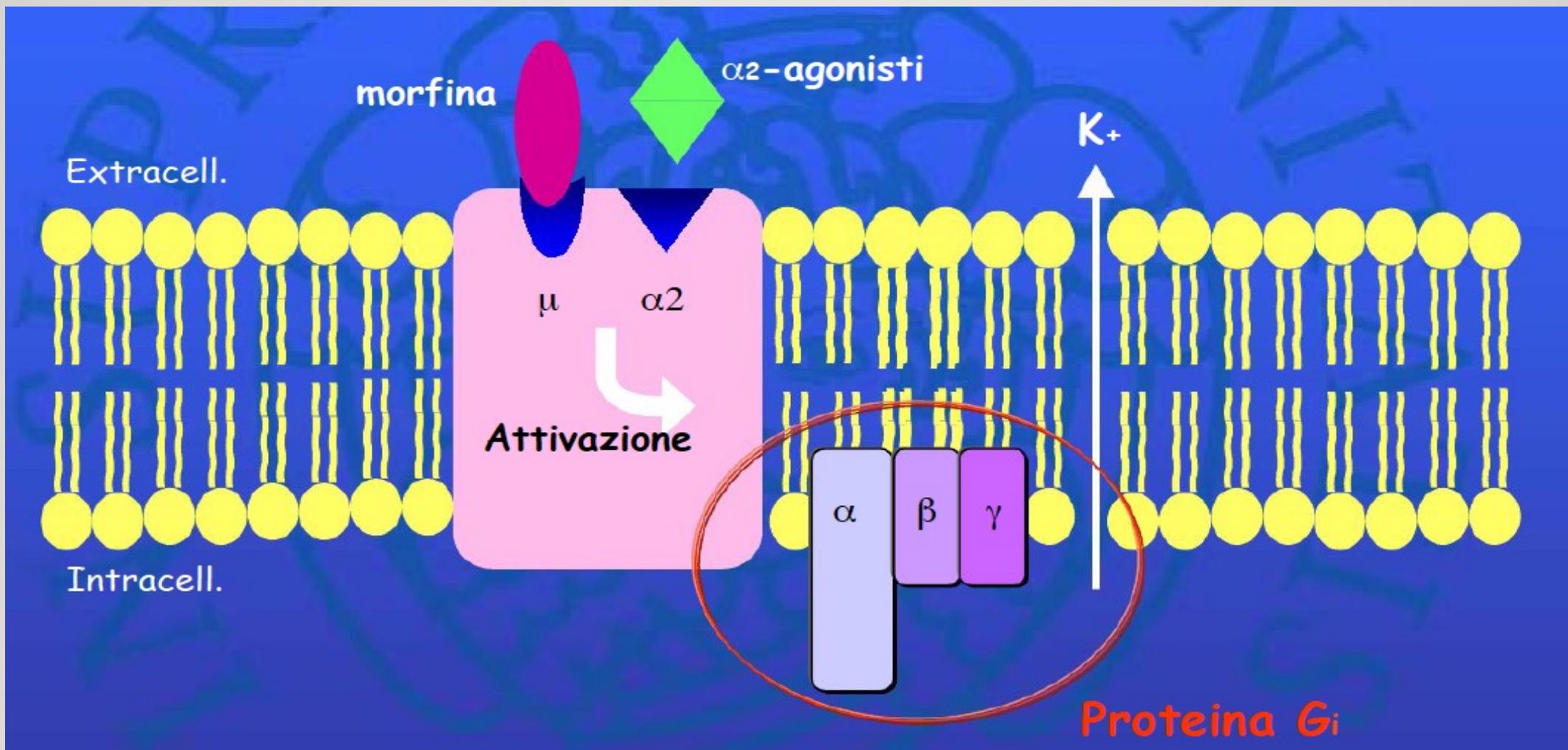
Gli anestetici esercitano il loro effetto attraverso l'inibizione della trasmissione nel SNC

Inibizione delle vie eccitatorie
INIBIZIONE SIST. GLUTAMATERGICO

Potenziamento dell'attività inibitoria
POTENZIAMENTO SIST. GABAERGICO

Attivazione delle proteine G inibitorie che
regolano l'attività dei neuroni del locus coeruleus
(inibitori)

ATTIVAZIONE PROTEINE G

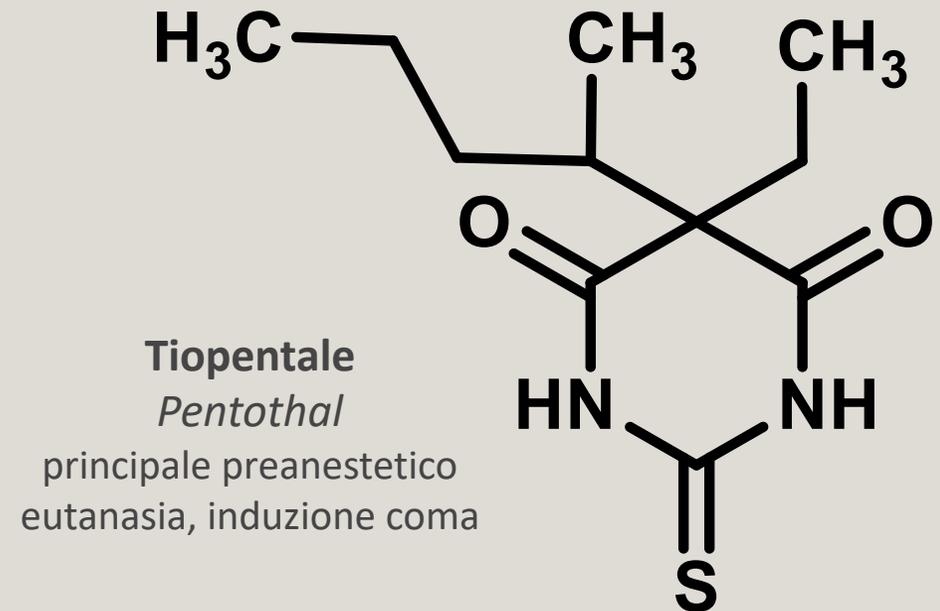
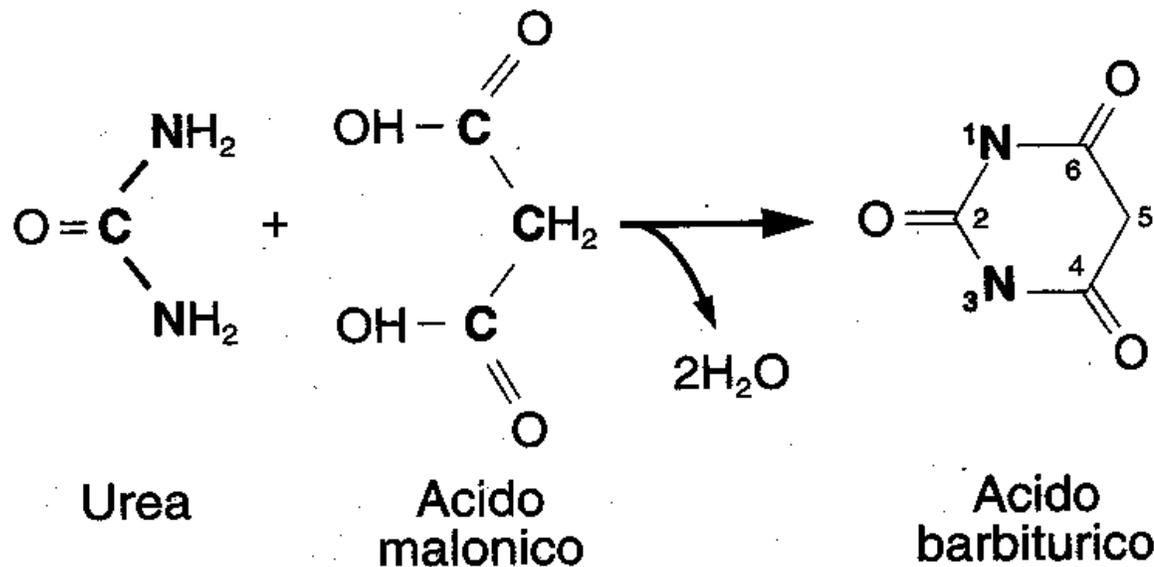


La morfina e gli $\alpha 2$ -agonisti attivano le rispettive proteine G_i che iperpolarizzano i neuroni riducendo la concentrazione intracellulare di K^+ . Con conseguente effetto deprimente.

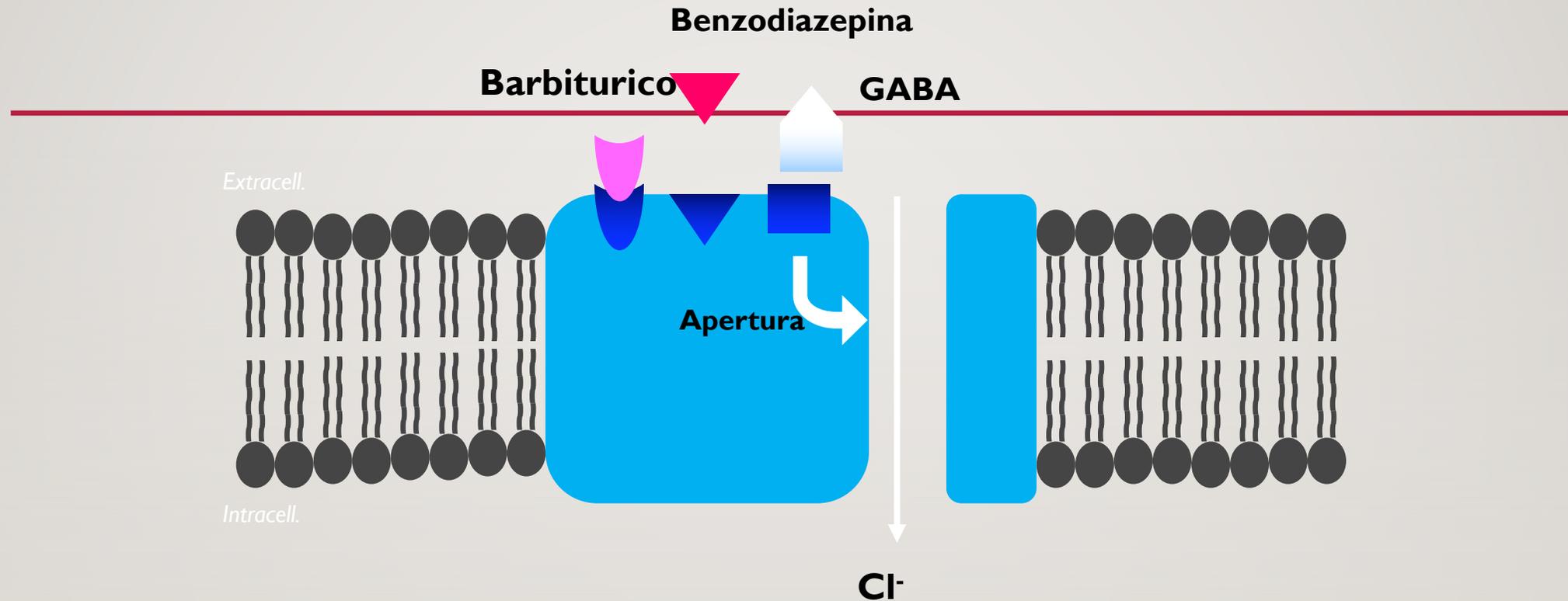
PREANESTETICI

- **Barbiturici.** Meccanismo d'azione: interazione con un proprio sito sul GABA_A posto all'interno del canale (subunità β). Agiscono aumentando il tempo medio di apertura del canale senza effetti sulla frequenza. A dosi elevate aprono direttamente il canale. Sono modulatori allosterici positivi.

Effetti collaterali: Riduzione del metabolismo cerebrale; depressione respiratoria; diminuzione della pressione.



POTENZIAMENTO SISTEMA GABAERGICO



Benzodiazepine e barbiturici possono causare anestesia potenziando allostericamente l'azione del GABA a livello delle sinapsi inibitorie sulle cellule piramidali

SI DISTINGUONO IN BASE ALLA DURATA DELL'AZIONE

Ad azione lunga

(fenobarbitale)

Ad azione intermedia

(amobarbitale)

Ad azione breve

(pentobarbitale)

Ad azione ultrabreve

(tiopentale sodico)

Usati come sedativi
ed anticolvulsivanti

Usati nell'anestesia

Sono facilmente decomponibili ed alcuni tiobarbiturici molto instabili, si inattivano dopo 36 ore a T° ambiente

TUTTI I **BARBITURICI** DEPRIMONO LA CORTECCIA SENSORIALE, RIDUCONO L'ATTIVITÀ MOTORIA E PRODUCONO SEDAZIONE A BASSI DOSAGGI ED ANESTESIA AD ALTI DOSAGGI. I BARBITURICI SONO GABA AGONISTI E INTERAGISCONO SPECIFICAMENTE CON LA SOTTOCLASSE RECETTORIALE GABAA, AUMENTANO LA CONDUTTANZA AGLI IONI CLORO.

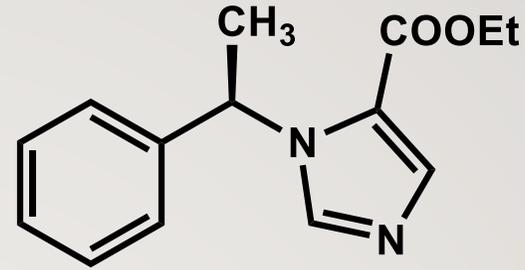
SULL'APPARATO RESPIRATORIO DETERMINANO DEPRESSIONE RESPIRATORIA DOSE-DIPENDENTE, NELLA SEDAZIONE LA DEPRESSIONE DEL RESPIRO È SIMILE A QUELLA FISIOLÓGICA DEL SONNO, AUMENTANDO I DOSAGGI SI ASSISTE AD UNA RIDUZIONE DELLA FREQUENZA, DELLA PROFONDITÀ E DEL VOLUME RESPIRATORIO.

Gatti = broncospasmi

SULL'APPARATO **CARDIO-VASCOLARE** INDUCONO TACHICARDIA, RIDUZIONE DELLA CONTRATTILITÀ MIOCARDICA, DELLA GITTATA CARDIACA, DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DELLE RESISTENZE VASCOLARI PERIFERICHE. NESSUN EFFETTO DIRETTO SUL **RENE** I DANNI EVENTUALI SONO LEGATI ALL'IPOTENSIONE

SULL'APPARATO SCHELETRICO RIDUCONO LA SENSIBILITÀ DELLA PLACCA MOTRICE ALL'ACH MA NON INDUCONO UN BUON MIORILASSAMENTO DELLA MUSCOLI ADDOMINALI. NON SONO EPATOTOSSICI NEI SOGGETTI SANI. I BARBITURICI VENGONO METABOLIZZATI PRINCIPALMENTE NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO DEL FEGATO. AD ES. IL FENOBARBITAL VIENE OSSIDATO SULL'ANELLO AROMATICO AD OPERA DEL CYP450 PER DARE IL CORRISPONDENTE FENOLO CHE VIENE SUCCESSIVAMENTE GLUCURONATO SU UNO DEGLI AZOTI ETEROCICLICI CON ACIDO GLUCURONICO E' INDUTTORE

PREANESTETICI



ETOMIDATO

- **Etomidato** (*Amidate*).

Preanesthetico in pazienti a rischio ipotensivo (minori effetti cardiovascolari).

Interazione con un sito specifico sul recettore GABA A (subunità β_2 e β_3) con aumento della trasmissione GABAergica.

Effetti collaterali:

A livello del SNC e sulla respirazione simili o maggiori di quelli associati ai barbiturici;

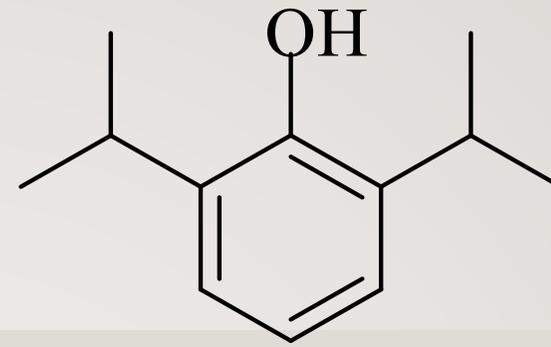
Inibizione della 11- β -idrossilasi, enzima fondamentale nella produzione di steroidi

Induzione di movimenti mioclonici;

Iniezione dolorosa;

Forte nausea e vomito al risveglio.

PREANESTETICI



PROPOFOLO

- **Propofolo.**

È il preanestetico più utilizzato. Associato con gli oppioidi come antidolorifico.

Farmaco d'abuso.

Interazione con un sito specifico sul recettore $GABA_A$ (subunità β) con aumento della trasmissione GABAergica.

Azione ultrarapida: l'effetto compare dopo 1 minuto e dura 3-5 minuti.

Gli effetti collaterali sono gli stessi dei barbiturici.

Iniezione dolorosa.

L'elevata lipofilia ne rende difficile la formulazione, esiste il profarmaco: Fosfopropofolo (Lusedra), presenta un gruppo fosfato sull'ossidrile.

ANESTETICI DISSOCIANTI

Fenciclidina cloridrato e derivati

Ketamina cloridrato

Tiletamina cloridrato

KETAMINA: ASSORBIMENTO DISTRIBUZIONE ED ESCREZIONE

IV o IM



Permanenza in circolo breve



Distribuzione tes.adiposo,
fegato, polmone e cervello



Metabolizzazione epatica
ed escrezione renale dei metaboliti

Ha un ampio indice terapeutico, di circa 5
volte superiore a quello dei barbiturici

PREANESTETICI

KETAMINA CLORIDRATO

- **Ketamina (Ketalar).**

Due enantiomeri. La S-ketamina è 4 volte più attivo della dell'isomero R.

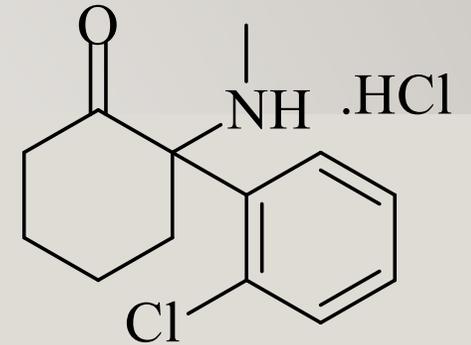
In medicina umana considerata droga d'abuso.

Somministrabile anche per via extravasale. IM (F=93%), intratecale (F=25%), OS (F=20%)

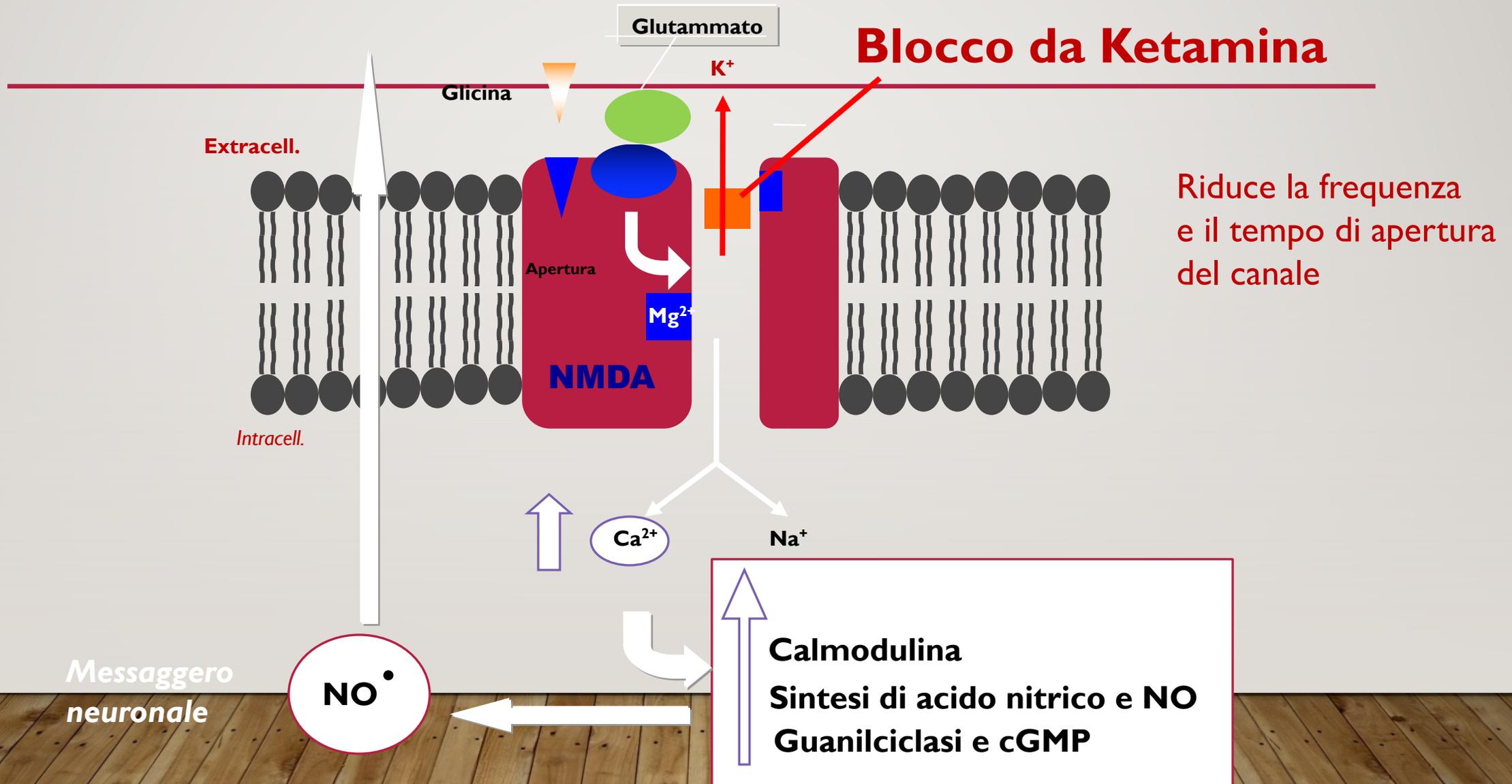
Farmaco liposolubile Vd elevato. Legame proteico 50%, emivita 30-60 minuti (gatto 80 min)

Determina sedazione, immobilità catalettica, amnesia e marcata analgesia.

Meccanismo d'azione: antagonista non competitivo dei recettori NMDA sia in sede cerebrale che spinale



INIBIZIONE SISTEMA GLUTAMATERGICO



In sintesi la Ketamina induce anestesia con rottura funzionale del SNC, depressione del sistema Talamo-corteccia ed attivazione del sistema limbico, inducendo uno stato catalettico. Potenzia i sistemi inibitori del SNC, impedendo il reuptake del GABA. Blocca anche i sistemi di trasporto per i neurotrasmettitori noradrenalina e dopamina.

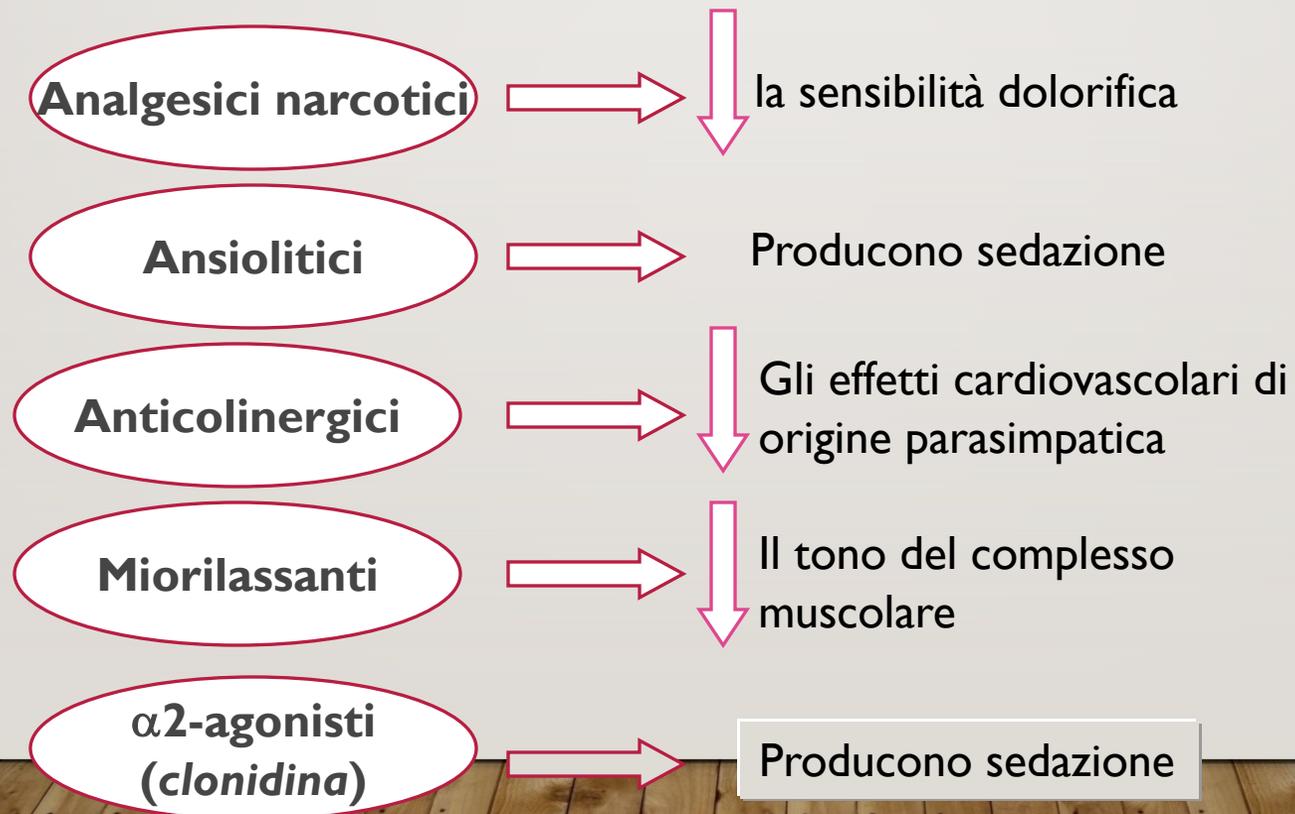


Sull'app. cardio-vascolare e respiratorio determina aumento della gittata cardiaca, della pressione aortica e polmonare.
Nessun effetto inibitorio sui centri del respiro.
Permangono i riflessi faringeo e laringeo.
In quasi tutte le specie produce un aumento del tono muscolare e rigidità degli arti.
Associazione con miorilassanti



MEDICAZIONE PREANESTETICA

Costituita da una associazione di analgesici narcotici, sedativi, anticolinergici, miorilassanti, tranquillanti fenotiazinici.



NEUROLETTICI O TRANQUILLANTI



Derivati fenotiazinici:

Acepromazina
Clorpromazina
Promazina



Derivati butirrofenonici:

Droperidolo
Aloperidolo
Azaperone



Derivati benzodiazepinici:

Clorazepam
Diazepam (Valium)
Triazolam

I derivati fenotiazinici e Butirifenonci in medicina veterinaria vengono classificati come Tranquillanti maggiori.

Il meccanismo d'azione sembra legato all'azione sui recettori dopaminergici postsinaptici accoppiati a proteine Gs.

Le benzodiazepine (in medicina umana l'impiego è molto vasto ed articolato) vengono indicate come tranquillanti minori.

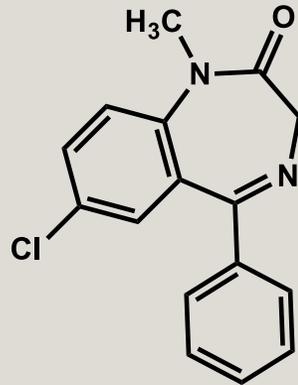
L'acepromazina, farmaco ad esclusivo uso veterinario

L'**acepromazina**, come tutti i derivati fenotiazinici, determina depressione del midollo allungato e delle connessioni con la corteccia cerebrale. Non modifica le risposte motorie degli animali, deprime solo l'attività motoria riflessa. A livello centrale producono blocco dei recettori della dopamina e a livello periferico della noradrenalina.

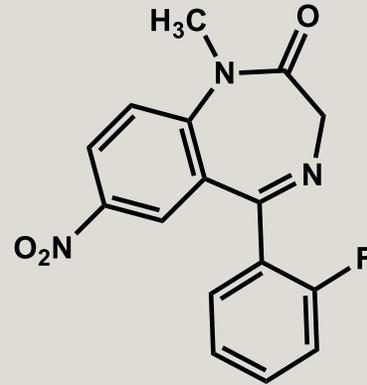
Determina ipotensione arteriosa. Sulla muscolatura scheletrica determina un'azione paralizzante simile ai farmaci di blocco neuromuscolare. Ha un'azione antiemetica per blocco della Chemoreceptor trigger Zone CTZ.

TRANQUILLANTI MINORI

- **Benzodiazepine.** Adjuvanti nell'anestesia somministrabili anche p.o. (anche se preferita e.v.) per indurre sedazione e rilassamento.



Diazepam
Valium



Flunitrazepam
Roipnol



Midazolam

DIAZEPAM: ASSORBIMENTO DISTRIBUZIONE ED ESCREZIONE

Os o IV



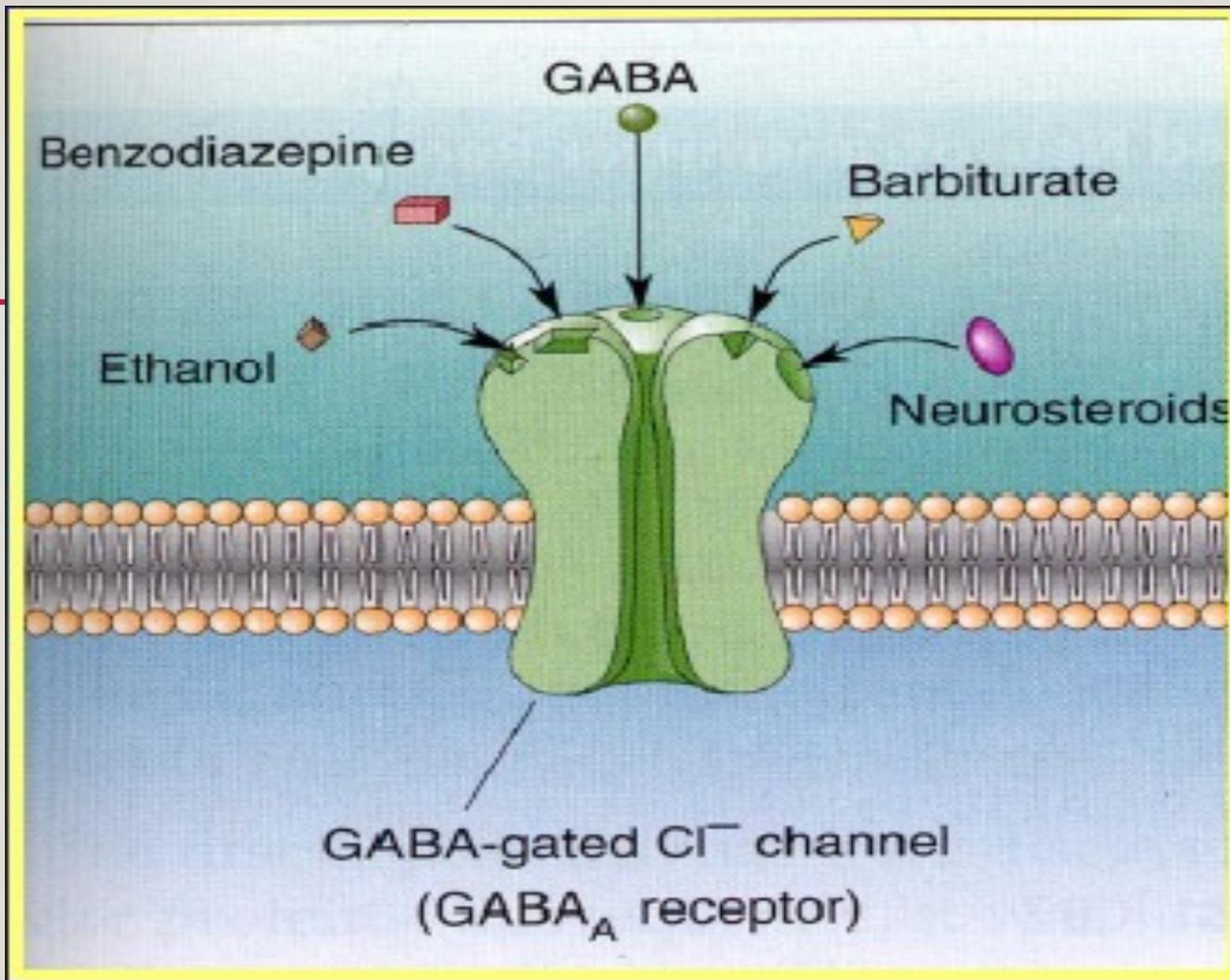
Assorbimento rapido, in circolo
dopo 1 ora legato ad albumine



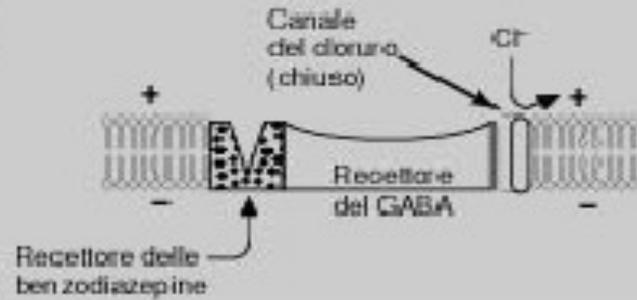
Ampia distribuzione in tutto l'organismo
in particolare nel cervello



Metabolizzazione epatica
ed escrezione renale



A Recettore vuoto
(assenza di agonisti)



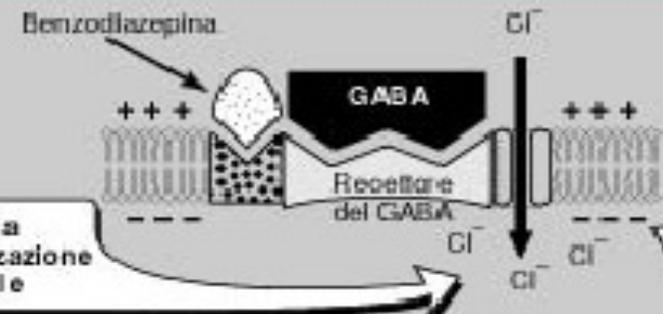
Il recettore vuoto è inattivo e il canale del cloruro a esso accoppiato è chiuso

B Legame al recettore del GABA



Il legame del GABA causa l'apertura del canale del cloruro

C Legame al recettore del GABA e della benzodiazepina



L'entrata di Cl^- iperpolarizza la cellula rendendone più difficile la depolarizzazione e perciò riduce l'eccitabilità neuronale

Il legame del GABA è potenziato dalla benzodiazepina e ciò porta a una maggiore entrata di ioni cloruro

Determinano depressione a livello della sostanza reticolare, con potenziamento delle vie gabaergiche inibitorie.

Inoltre esercita trascurabili effetti a carico dell'apparato cardiopolmonare, deprime la funzione respiratoria.

L'azione miorilassante è di origine centrale, a carico del midollo spinale, sembra per inibizione della liberazione di acetilcolina a livello presinaptico.





IL TERMINE **NEUROLEPTOANALGESIA** DERIVA DALLA SINTESI DI 2 PAROLE, **NEUROLEPSIA** (STATO INTERMEDIO TRA VEGLIA E SONNO CON INDIFFERENZA PSICHICA ALL'AMBIENTE ESTERNO) ED **ANALGESIA** (MANCANZA DI DOLORE).

OBIETTIVO: ASSICURARE UNO STATO DI ANESTESIA PER INTERVENTI CHIRURGICI ANCHE IMPORTANTI EVITANDO GLI EFFETTI DEPRESSANTI DEL SNC, CARDIO-VASCOLARI O RESPIRATORI DEGLI ANESTETICI CLASSICI

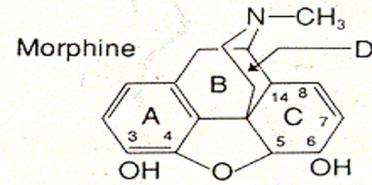
Nomenclatura

Oppiati: farmaci derivati da alcaloidi dell'oppio (morfina, codeina)

Oppioidi: tutte le sostanze (*naturali, sintetiche, semisintetiche*) che producono **effetti morfinosimili**, che vengono bloccati da **antagonisti specifici** (es. naloxone). Comprendono vari *neuropeptidi* e *analoghi sintetici* la cui struttura può essere molto differente da quella della morfina.

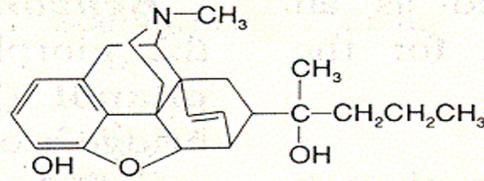
Oppioidi

Table 29.1 Morphine analogues

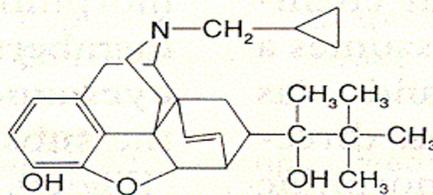


Drug	Substituents			
	3	6	N	14
Morphine	—OH	—OH	—CH ₃	—H
Heroin	—OCO · CH ₃	—OCO · CH ₃	—CH ₃	—H
Codeine	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—H
Dihydrocodeine	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—H (lacks double bond C ₇ —C ₈)
Nalorphine	—OH	—OH	—CH ₂ CH=CH ₂	—H
Naloxone	—OH	=O	—CH ₂ CH=CH ₂	—HO (lacks double bond C ₇ —C ₈)
Levorphanol	—OH	—H	—CH ₃	—H (lacks —O— at C ₄ —C ₅)
Levallorphan	—OH	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	—H (lacks —O— at C ₄ —C ₅)

Etorphine



Buprenorphine



MECCANISMO D'AZIONE

Tutti gli oppioidi agiscono mediante interazione con uno specifico recettore identificato nelle famiglie μ , κ , δ .

Di questi, la famiglia di recettori μ appare la più importante per ciò che riguarda gli effetti analgesici e di depressione respiratoria.

Questa famiglia consiste in due sottotipi: μ_1 e μ_2 .

Molto probabilmente il recettore μ_1 media gli effetti dell'analgesia, mentre il recettore μ_2 è coinvolto nell'azione di depressione respiratoria, bradicardia e dipendenza fisica.

MECCANISMO D'AZIONE

Dai recettori K dipende l'effetto di sedazione e la dinorfina è il ligando endogeno. Sono attribuibili anche effetti di analgesia (sovraspinale e spinale), disforia, sedazione, diuresi, miosi

Ai recettori sigma sono attribuiti gli effetti maniacali e gli effetti di tipo psicotici. Il ligando endogeno sono le encefaline. Questi ultimi non sono antagonizzati dal naloxone

Classificazione analgesici oppioidi

Agonisti

Dolore moderato

Codeina
Ossicodone
Deidrocodeina
Destropropossifene
Tramadolo

Dolore molto intenso

Breve emivita
Morfina
Meperidina
Fentanile

Lunga emivita
Metadone
Levorfanolo

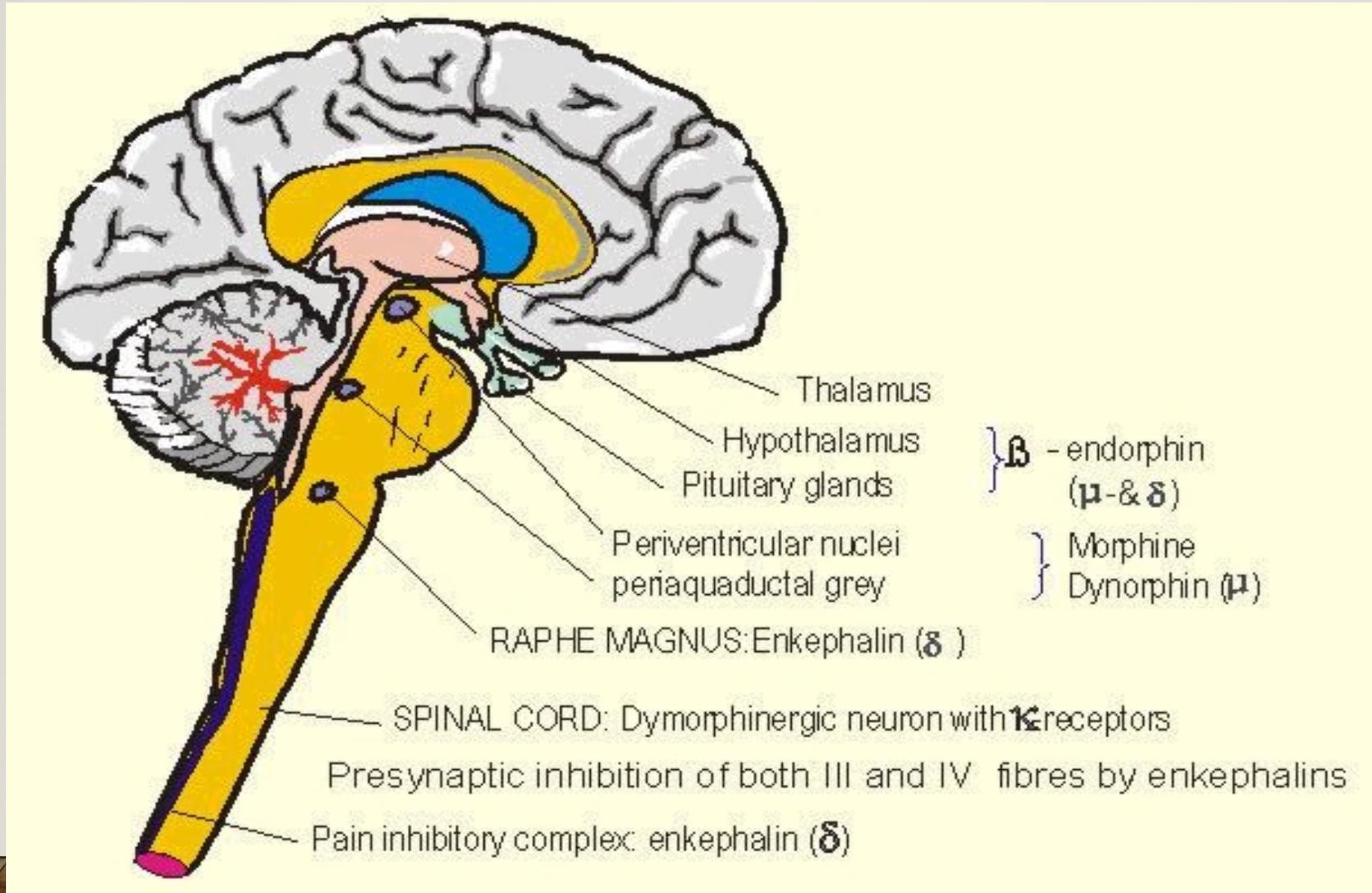
Agonisti-antagonisti

Pentazocina
Butorfanolo
Meptazinolo

Agonisti parziali

Buprenorfina

RECETTORI DEGLI OPPIOIDI NEL SNC



Peptidi oppioidi endogeni

I neuropeptidi oppioidi endogeni sono provvisti di alcune delle proprietà farmacologiche della morfina e di elevata affinità per i recettori degli oppioidi.

I neuropeptidi oppioidi endogeni sono classificati, sulla base di analogie strutturali e funzionali, in quattro categorie:

1. *Enkefaline*
2. *Endorfine*
3. *Dinorfine*
4. *Endomorfine*

Analgesia

Attribuibile alle complesse interazioni che coinvolgono recettori presenti a livello centrale, nel midollo spinale e nei tessuti periferici

*L'azione si manifesta **selettivamente sulle vie nervose coinvolte nel dolore** (le altre vie sensoriali/motorie rimangono intatte)*

Midollo spinale:-siti di azione

A. Livello presinaptico sulle afferenze dei nocicettori con diminuzione rilascio sostanza P

B. Iperpolarizzazione degli interneuroni della substantia gelatinosa con diminuzione della trasmissione dell'impulso nocicettivo

Recettori oppioidi interessati: tipo μ_2

Sedazione

- Conseguenza più comune alla somministrazione di oppioidi ma specie dipendente → gatto
- Se somministrati in monoterapia, gli oppioidi possono produrre sonno (facile risveglio)
- Se associati a sedativi-ipnotici sonno prolungato e profondo
- Sedazione maggiore con derivati fenantrenici (morfina, ossi e idrocodone, ossi e idromorfone)
- Sedazione minore con gli agenti sintetici (fentanile, meperidina)

Depressione respiratoria

Tutti gli oppioidi inducono significativa **depressione dei centri respiratori** del midollo allungato: tutte le fasi e i parametri respiratori risultano alterati, anche se nel cane questa fase segue una fase di stimolazione dei centri del respiro.

La ridotta risposta alla CO_2 è:

- **dose-dipendente**
- tollerata in pazienti che non presentano difficoltà respiratorie
- non tollerata in pazienti con asma, malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD), cuore polmonare e aumentata pressione intracranica

Depressione della tosse

- Azione posseduta da tutti gli oppioidi
- Efficace soprattutto la codeina
- L'azione di sedazione si può associare ad accumulo delle secrezioni nel lume bronchiale (no x tosse produttiva)

Pupilla

Variabilità di specie:

Gatto, pecora e cavallo: midriasi

Cane, ratto e uomo: miosi



Rigidità muscoli del tronco

- Dovuta ad azione sopraspinale
 - **Diminuisce compliance toracica; fa peggiorare la ventilazione**
 - Più frequente con i preparati più lipofilici (fentanil, sulfentanil, alfentanil) se somministrati e.v.
 - Reversibile con la somministrazione di antagonisti
 - Il mantenimento dell'analgesia associato alla rigidità muscolare spesso richiede l'impiego dei bloccanti neuromuscolari.
- 

Effetti gastrointestinali

•Stomaco:

- Tono aumentato
- Secrezione gastrica (HCl) diminuita
- Motilità diminuita

• Piccolo intestino e grande intestino:

- Tono aumentato con spasmi
- Onde propulsive peristaltiche diminuite

Ciò determina:

1. Ritardo nel passaggio delle feci (costipazione)
2. Promuove il riassorbimento di acqua (costipazione)

•Sfinteri :

- Tono aumentato e percezione sensoriale diminuita

Azione Emetica

- Stimolazione chemiorecettori midollo allungato (CTZ)
- ~~Presente anche una componente periferica, quella vestibolare~~

Variabilità di specie: più sensibile è il cane, mentre il gatto è il meno sensibile. Suini, polli bovini e cavalli non rispondono

Termoregolazione

Variabilità di specie:

Gatto, capra, bovino e cavallo: ipertermia

Cane e coniglio: ipotermia

Ap. urinario

Funzione renale: depressa

- Liberazione di ADH
- Diminuzione flusso renale
- Aumento del tono mm vescicale, ureterale e degli sfinteri
 - Ritenzione urinaria (paziente postoperato)

Effetti neuroendocrini

Gli oppioidi promuovono il rilascio di

- ADH
- Prolattina
- ACTH
 - Gli oppioidi inibiscono il rilascio di LH

Assorbimento

- Gli analgesici oppioidi sono generalmente ben assorbiti per via s.c. o i.m.
- Assorbimento gastrointestinale: veloce
 - Alcuni – notevole effetto di primo passaggio:
 - Codeina; ossicodone – alta potenza orale: parenterale (*protezione alla coniugazione conferito dalla sostituzione dell'idrossile aromatico in C₃*)

Distribuzione

- Legame proteico variabile (*morfina 35%; metadone 89%*)
- **Concentrazione tissutale più elevata nei tessuti ad alta perfusione**
- I muscoli scheletrici rappresentano il più importante compartimento di riserva
- Gli oppioidi più lipofili (fentanile), si concentrano nel tessuto adiposo

Distribuzione

- **Gli agenti amfoteri** (morfina: idrossile fenolico in C_3) **presentano grande difficoltà nell'attraversare la barriera E-E**
- Altre sostituzioni in C_3 migliorano la penetrabilità: eroina, codeina
- Animali neonati sono più sensibili agli oppioidi per presenza di barriera E-E non sviluppata, la sensibilità diminuisce con lo sviluppo dell'animale (gli oppioidi usati in analgesia ostetrica, attraversano la placenta, possono indurre depressione respiratoria del nuovo nato)

Metabolismo

- **Fegato:** metaboliti più polari
- Gli oppioidi con un gruppo idrossilico sono con maggiore frequenza coniugati con acido glucuronico (morfina, levorfanolo)
 - Gli oppioidi con un legame esterico sono idrolizzati da esterasi tissutali (eroina, remifentanil)

La N-demetilazione: è una via metabolica minore - accumulo del metabolita demetilato

Ossidazione (epatica) è la via principale del metabolismo degli oppioidi fenilpiperidinici: fentanil; alfentanil; sufentanil

Escrezione

- Metaboliti polari -- via renale; piccole quantità vengono escrete immutate
 - Coniugati Glucuronidici -- bile (circolazione enteroepatica scarsa)
- Rene:** nei pazienti con insufficienza renale, si ha l'accumulo di metaboliti con analgesia prolungata)