

Anestesia:

L'anestesia generale è uno stato reversibile di incoscienza prodotta dagli agenti anestetici, caratterizzata dalla perdita della sensibilità dolorifica in tutto il corpo

Le componenti fondamentali dell'anestesia generale sono:

- 1) Incoscienza
- 2) Assenza di memoria, legata alla fase intraoperatoria
- 3) Analgesia, abolizione della percezione dolorifica
- 4) Miorisoluzione, rilasciamento muscolare sufficiente a permettere l'esecuzione dell'intervento chirurgico

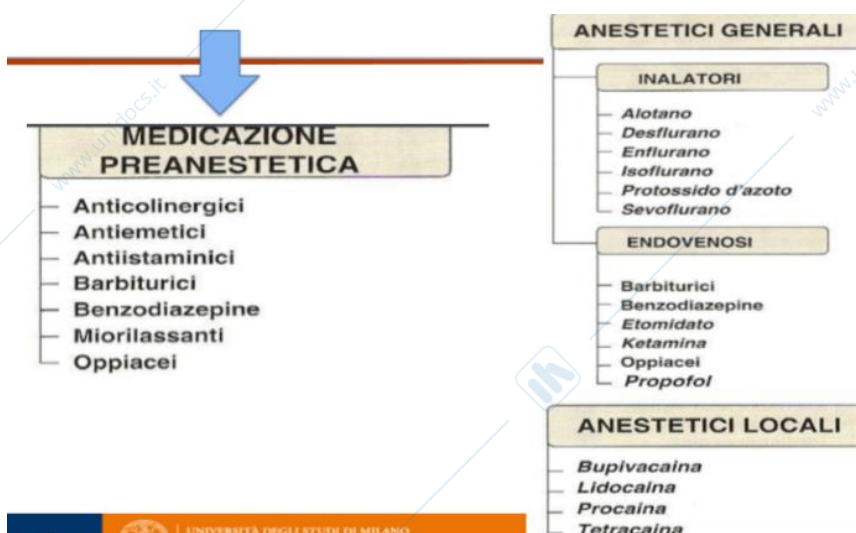
Circa 5 mila anni fa gli Assiri stordivano i pazienti da operare comprimendone la carotide o stringendo la parte da operare con un laccio fino a farle perdere sensibilità. Gli Egizi per primi intuirono il potere anestetizzante del freddo e usarono acqua ghiacciata e neve per inibire la sensibilità della parte da tagliare. Per l'amputazione usavano la pietra di Melfi, una roccia ricca di silicati che si diceva potesse desensibilizzare la regione da operare.

Oppio, ricavato incidendo le capsule non ancora mature del Papaver somniferum. Utilizzato dai Sumeri, Egizi, Greci, Romani.

Durante il Medioevo, si utilizzava estratto di mandragora, cicuta e papavero (spugne sonnifere).

Mandragora, una radice appartenente alla famiglia delle Solanaceae, in onore della quale il medico greco Dioscoride (I secolo d.C.) usò per la prima volta il termine anaesthesia (mancanza di sensazioni).

Dal 1847 al 1929, l'anestesia generale è effettuata con un solo agente anestetico (Cloroformio od etere, "bottiglia di Morton"), somministrato per via inalatoria. Nel 1929 si scoprono proprietà anestetiche del Ciclopropano che, nonostante altamente infiammabile, verrà usato per circa 30 anni. Durante questo periodo vengono provati anche barbiturici (tipentone sodico), oppioidi per via endovenosa, curari



MEDICAZIONE PREANESTETICA ->

- DIMINUIRE ANSIETA'
- PRODURRE AMNESIA
- RIDURRE LA QUANTITA' DI ANESTETICO
- RIDURRE ALCUNI EFFETTI COLLATERALI:
 - SALIVAZIONE
 - BRADICARDIA
 - TOSSE
 - VOMITO POST-OPERATORIO
 - VOLUME E ACIDITA' DEL CONTENUTO GASTRICO

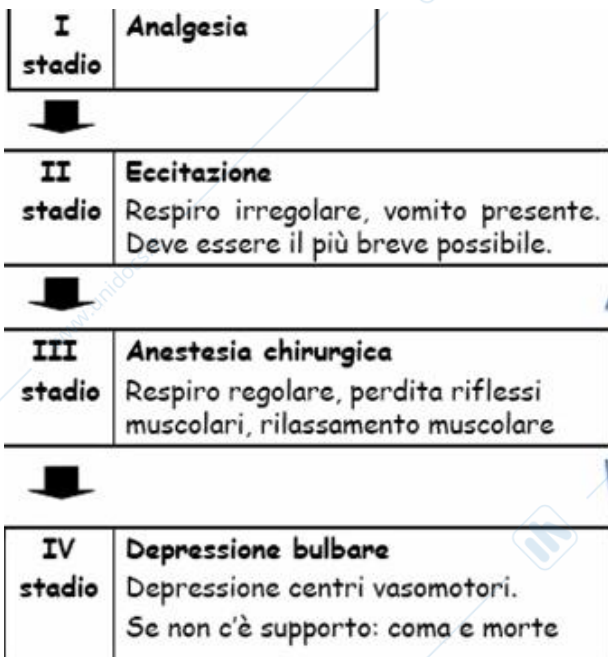
SEDATIVI	DIAPAZEN	-LORAZEPAM	-MIDAZOLAM
ANTIISTAMINICI	BARBITURICI:		-PENTOBARBITAL I.V.
	ANTI H-1		
ANALGESICI	OPPIACEI		
ANTIEMETICI	FENOTIAZINE	BUTIRROFENONI	
ANTICOLINERGICI:	SECREZIONI BRONCHIALE E SALIVARE		
			↓ ATTIVITA' DEL VAGO: PREVENIRE LA BRADICARDIA RIFLESSA
ANTIACIDI	ANTI-H2		↓ CIMETIDINA E RANITIDINA

ANESTETICI GENERALI ->

INDUZIONE: è il periodo di tempo che intercorre tra l'inizio della somministrazione dell'anestetico e lo sviluppo dell'effettiva anestesia chirurgica.

MANTENIMENTO: è il tempo durante il quale il paziente è anestetizzato in modo tale da poter subire un intervento chirurgico.

RISVEGLIO: è il tempo che intercorre tra l'interruzione della somministrazione dell'anestetico e il ritorno di coscienza. Dipende dalla velocità con cui l'anestetico viene allontanato dal cervello.



- Piano I - dalla scomparsa della respirazione volontaria fino alla scomparsa dei movimenti oculari.
- Piano II - Dalla scomparsa dei movimenti oculari all'iniziale paralisi dei muscoli intercostali. I riflessi laringei sono persi. Scompare il riflesso corneale. I movimenti in risposta allo stimolo algico scompaiono.
- Piano III -Dall'iniziale paralisi dei muscoli intercostali fino alla completa paralisi dei muscoli intercostali. Le pupille sono dilatate e il riflesso alla luce è abolito. I riflessi laringei sono aboliti.
- Piano IV - Dalla paralisi della muscolatura intercostale a quella diaframmatica.

Fase 1: riduzione del dolore

Fse 2: paziente agitato

Fase 4: deve essere molto controllata, altrimenti c'è rischio di coma e morte

- Caratteristiche anestetico ottimale:
 1. Ottime potenza ed efficacia a basse concentrazioni
 2. Buona penetrabilità
 3. Breve periodo di latenza
 4. Lunga durata d'azione
 5. Bassa tossicità sistemica
 6. Neurotossicità assente
 7. Completa reversibilità d'azione
 8. pH soluzione vicino a quello fisiologico
 9. Nessun fastidio all'iniezione
 10. stabilità della preparazione

- **ANESTETICI GENERALI INALATORI ->**

1. Isoflurano 4. Alotano 2. Desflurano 5. Enflurano 3. Sevoflurano 6. Metossiflurano

L'anestesia inalatoria prevede l'assorbimento attraverso la barriera alveolo-capillare. Nella fase 1 dell'assorbimento si viene a creare un equilibrio tra quella che è l'aria alveolare e aria inspirata. Nella fase 2 l'equilibrio sarà tra aria alveolare e ciò (ossigeno e farmaco inalatorio) che va verso il sangue e i tessuti.

- ✓ 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

• gassosi (protossido di azoto);

• volatili (alotano, enflurano, isoflurano)

- **Farmacocinetica ->**

Importante che arrivi nel cervello e che quindi passi BEE.

Induzione l'anestetico viene assorbito fino a raggiungimento equilibrio alveolo-sangue-tessuti

Mantenimento Equilibrio tra frazione anestetico che lascia e che raggiunge i tessuti

Risveglio Progressiva riduzione di anestetico nei tessuti per cessata sua erogazione

- Fattori che influenzano farmacocinetica ->

1. Concentrazione alveolare minima ->

Minima concentrazione alveolare (MAC):

Concentrazione alveolare minima che alla pressione di 1 atm produce l'immobilità nel 50 % dei pazienti esposti ad uno stimolo doloroso (incisione chirurgica)

- ✓ Scarsa variabilità interindividuale nell'ambito di una stessa specie
- ✓ Non viene modificata da sesso, altezza, peso corporeo del paziente o durata dell'anestesia
- ✓ Non è modificata da stimoli nocicettivi diversi
- ✓ La dose somministrata di un gas anestetico può essere definita come multipli di MAC (per singoli paz. tra 0,5 e 1,5 MAC) - a 1.1 MAC, >95 % pazienti non responsivi a s. dolorosi
- ✓ Le MAC dei diversi anestetici sono additive

più aumenta MAC, meno l'anestetico è potente. Anestetico potente ha MAC bassa.

MAC-risveglio (MAC "awake")

Valore al quale i pazienti recuperano la coscienza (il soggetto risponde ad un comando vocale); e' compreso tra il 55% ed il 67% del valore della MAC dei vari anestetici

2. Coefficiente ripartizione sangue\gas ->

Rappresenta idrosolubilità del farmaco nel sangue.

**Basso coefficiente di ripartizione sangue-gas =
Rapida induzione e recupero**

← Poco solubile nel sangue
+ veloce equilibrio S/G
sangue 50/ gas 100

**Alto coefficiente di ripartizione sangue-gas =
Lenta induzione e recupero**

← Molto solubile nel sangue
- veloce equilibrio S/G
sangue 200/ gas 100

- Solubilità:

- **SOLUBILITÀ**: influenza il passaggio dell'anestetico dall'aria inspirata al sangue arterioso. Gli anestetici con bassa solubilità (ad es. protossido d'azoto) raggiungono rapidamente alte tensioni arteriose che a loro volta comportano un equilibrio più rapido con il cervello e un'induzione più veloce dell'anestesia.

La solubilità influenza la velocità di induzione dell'anestesia

Coefficiente di ripartizione sangue/gas: rapporto tra la concentrazione di anestetico nel sangue e la concentrazione di anestetico nella fase gassosa quando l'anestetico è in equilibrio tra le due fasi. Per un anestetico inalatorio, il sangue può essere considerato un serbatoio farmacologicamente inattivo.

Es1. Protossido di azoto: bassa solubilità, cioè quando passa dagli alveoli al sangue, solo una piccola parte si scioglie. Perciò l'equilibrio tra anestetico inalato e sangue arterioso si raggiunge velocemente (sono necessarie poche molecole aggiuntive di anestetico per aumentare la pressione parziale il sangue viene saturato rapidamente induzione rapida)

Es2. Alotano: si scioglie in modo più completo nel sangue e quantità maggiori e periodi di tempo più lunghi sono necessari per aumentare la pressione parziale arteriosa (induzione lenta)

Minore è solubilità dell'anestetico, maggiore sarà la velocità di raggiungimento dell'equilibrio alveolo\sangue.

Al risveglio, meno è solubile in farmaco, più sarà veloce l'eliminazione del farmaco.

Es -> N₂O ha rapida induzione ma è poco potente, per questo. Alotano invece ha lenta induzione ma è potente -> N₂O viene usato nelle fasi iniziali per far addormentare, alotano viene somministrato per mantenere l'anestesia.

3. Coefficienti di ripartizione olio\gas ->

Rappresenta la solubilità del farmaco nel t adiposo. Rappresenta la proporzione della C del farmaco all'equilibrio tra fase liquida e fase oleosa. Il gas ha grande affinità per il grasso, ci sarà lenta distribuzione del gas e anche una sua lenta eliminazione -> tempi di risvegli più lunghi. Questo è tipico dei pazienti obesi.

Un anestetico molto liposolubile sarà farmaco molto forte, ma darà anche problemi di accumulo e verrà eliminato lentamente.

Determina potenza di un anestetico e influenza la sua distribuzione nel corpo

Maggiore sarà la solubilità lipidica, più lento risulterà il recupero

Esiste correlazione tra potenza dell'anestetico e coefficiente ripartizione olio\gas.

Il protossido di azoto ha valore di MAC alto (poco potente), basso coefficiente sangue\gas (induzione lenta) e basso coefficiente ripartizione olio\gas (poco solubile). L' alotano il contrario.

- **CONCENTRAZIONE NELL'ARIA:** la concentrazione di un anestetico nella miscela di gas che viene inspirata influenza la velocità con cui aumenta la tensione dell'anestetico nel sangue arterioso e quindi la velocità di induzione dell'anestesia

- **VENTILAZIONE POLMONARE:** la velocità con cui aumenta la tensione dell'anestetico nel sangue arterioso dipende sia dalla frequenza che dalla profondità della ventilazione (ventilazione/minuto).

- **FLUSSO EMATICO POLMONARE:** un aumento del flusso ematico polmonare rallenta la velocità con cui aumenta la tensione arteriosa. Questo effetto è particolarmente evidente per gli anestetici inalatori con solubilità medio-alta.

- **GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE ARTEROVENOSO:** il gradiente di concentrazione dell'anestetico fra il sangue arterioso e quello venoso dipende soprattutto dalla captazione dell'anestetico da parte dei tessuti. Maggiore è la differenza fra la tensione arteriosa e quella venosa più tempo occorre per raggiungere l'equilibrio. I tessuti che nella fase di induzione influenzano maggiormente il gradiente di concentrazione sono quelli altamente perfusi (cervello, cuore, fegato, reni e letto splancnico).

- Effetti collaterali anestetici ->

Alotano: aritmia,

N2O: effetti a livello cardiovascolare e respiratorio modesti.

Isoflurano: diminuzione gittata cardiaca

- **Farmacodinamica ->**

I farmaci inalatori sono dei modulatori allosterici di recettori ionotropici. Potenziano trasmissione inibitoria gabaergica e gliciergica (agendo su recettori Cl della glicina), oppure possono andare ad agire sulla trasmissione eccitatoria glutammatergica, mediata da recettore NMDA.

N2O -> inibisce in maniera competitiva i recettori eccitatorio del glutammato NMDA, oppure attiva i recettori gaba e i canali del K. Può anestetizzare anche rilasciando un peptido oppioide che si lega al recettore degli oppioidi nella materia grigia del troco cerebrale. Questo comporta rilascio di oppioidi che inibiscono i neuroni gaba. Questo provoca modulazione dello stato di nocicezione-> rilascio di norepinefrina a livello del midollo spinale, che inibisce trasmissione del dolore.

- **ANESTETICI GENERALI ENDOVENOSI ->**

Composti per lo più aromatici o eterociclici, con elevata lipofilia. Sono:

- gaba ergici -> tiopentale, propofol.
- Glutammatergici -> ketamina
- Oppioidi

Tiopentale -> potenzia la trasmissione del gaba -> apre per più tempo il suo canale, mentre ad alte dosi è proprio in grado di aprirlo. Velocità di induzione rapida, si accumula in modo importante e quindi anche la fase di recupero sarà lenta. Può causare depressione cardiovascolare e respiratoria. Usato come agente induttore

Ketamina -> induzione lenta. Effetti psicotopi, nausea e vomito

La durata dei farmaci è breve, ma dopo infusioni prolungare l'emivita dei farmaci dipende da diversi fattori, tra cui interazione tra redistribuzione del farmaco, quantità di farmaco accumulato dall'adiposo e metabolismo del farmaco → emivita contesto dipendente. Es -> ketamina mantiene un'emivita breve diazepam aumenta la sua emivita dopo infusione prolungata.

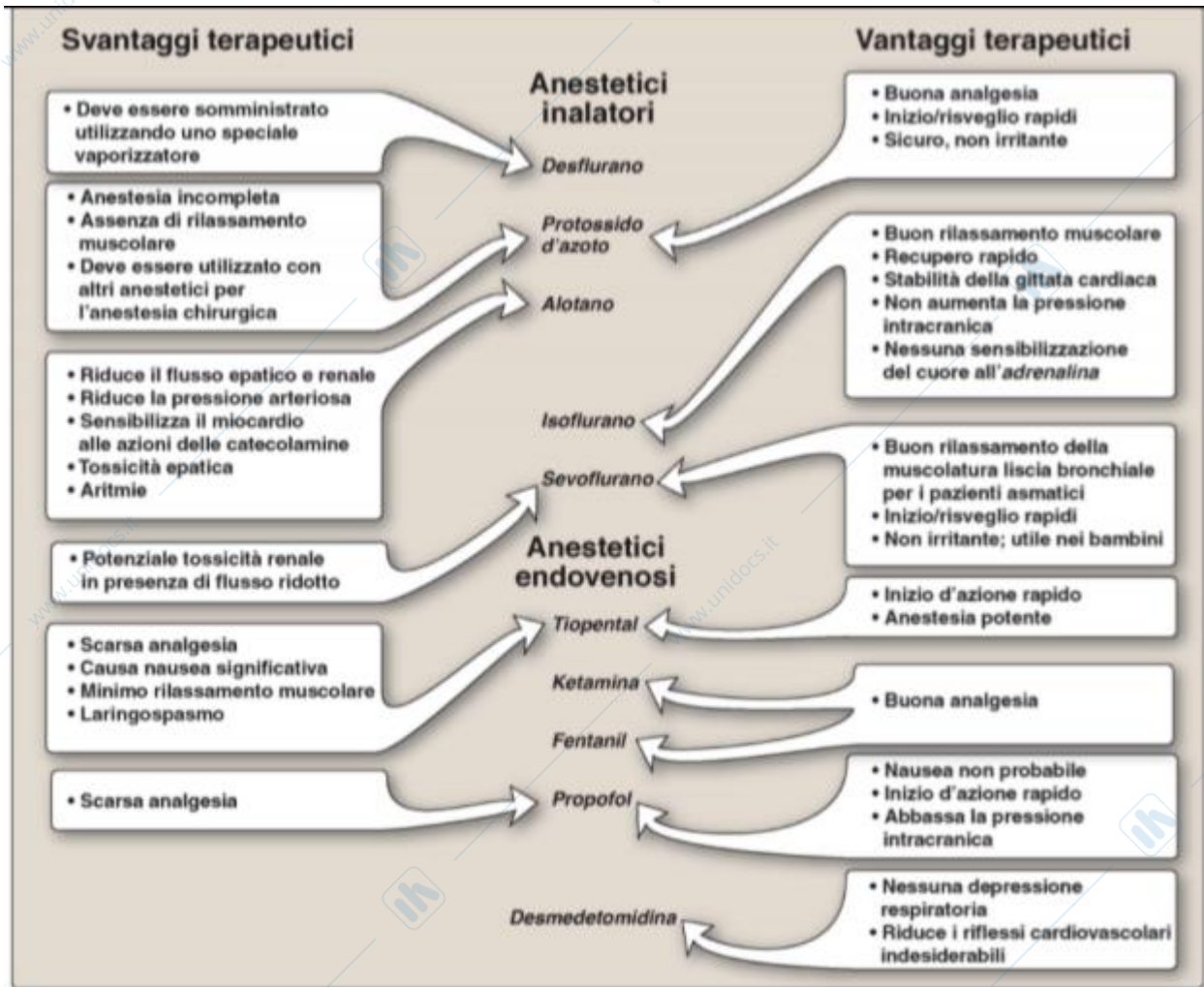
- Ketamina ->

Causa catatonìa, amnesia analgesia -> effetto dissociativo

<p>DISTRIBUZIONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inizialmente viene distribuita ai tessuti molto perfusi come il cervello. • Ketamina ha elevata liposolubilità quindi passa rapidamente la barriera ematoencefalica • Volume di distribuzione: 2.5-3.5 lit/kg <p>METABOLISMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gli enzimi epatici CYP450 mediante N-demetilazione formano la nor-ketamina che viene idrolizzata e coniugata in derivati glucoronidi-acqua solubili per essere escreti nelle urine. <p>ESCREZIONE :</p> <p>Metà tempo di eliminazione: 2-3 ore Clearance: 1L/min</p>	
---	--

- Farmacodinamica->

È antagonista recettore NMDA. Interagisce col recettore muscarinico, andando ad attivare processi cellulari del dolore, canali Ca e recettori oppioidi del SNC. Molte di queste azioni sono in comune con quelle che sono le proprietà antidepressive della ketamina (blocco recettore NMDA



- **Bloccanti neuromuscolari ->**

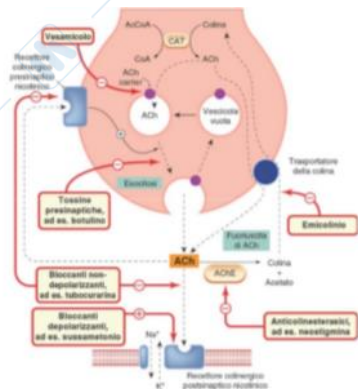
Rilassamento della muscolatura. Usati come coadiuvanti con altri farmaci durante l'anestesia. Sono usati durante la fase di operazione vera e propria. Possono essere ->

Competitivi

Depolarizzanti

a. D- tubocurarina ->

- Lega il recettore nicotinico di placca e si comporta da antagonista competitivo di Ach.**
- Circa il 90% dei recettori deve essere occupato dalla tubocurarina per osservare un effetto.**
- Il blocco dei recettori causa la riduzione del potenziale di placca e quindi reduce la contrazione muscolare.**



- Paralisi motoria: che comincia dai muscoli oculari e coinvolge alla fine i muscoli respiratori**
- Riduce la pressione sanguigna per effetto sui gangli**
- Usato come rilassante durante gli interventi chirurgici**

b. Succinilcolina ->

Bloccante depolarizzante. Chiude il canale del Na, con conseguente ripolarizzazione della membrana. Comporta anche una permanenza di legame della succinilcolina al recettore e un'insensibilità all'agonista endogeno. Dopo un po' le caratteristiche di questo blocco diventano identiche a quelle di un blocco non depolarizzante.

- **ANESTETICI LOCALI** ->

L'anestesia locale è una perdita della sensibilità in una determinata regione senza perdita della coscienza o compromissione del controllo di funzioni vitali.

Gli anestetici locali bloccano **transitoriamente** e **reversibilmente** la conduzione assonica dell'impulso nervoso a livello sia degli assoni che di altre membrane eccitabili in cui i **canali del sodio** rappresentano lo strumento principale per la generazione del potenziale d'azione.

I canali del Na sono il target principale, questi anestetici bloccano la conduzione assonica del potenziale d'azione.

Lo sviluppo di anestetici locali è iniziato con la scoperta di attività anestetiche della cocaina.

Tutti gli anestetici locali hanno in comune una porzione lipofila (aromatica) e una porzione idrofila (porzione amminica).

Anestetici locali sono procaina, lidocaina, tetracaina. La loro durata è proporzionale al tempo in cui restano a contatto col tessuto. Le preparazioni degli anestetici locali spesso contengono anche sostanze vasocostrittrici, che quindi riducono la velocità di eliminazione dell'anestetico a livello locale e impediscono effetti sistemici.

Gli anestetici locali sono in grado di interferire con l'attività di TUTTE le fibre nervose e possono quindi avere importanti effetti anche sul sistema nervoso centrale, sui gangli del sistema autonomo, sulla giunzione neuromuscolare e su tutta la muscolatura.

Effetti sul SNC: agitazione, tremore, convulsioni cloniche, depressione dell'attività neuronale, arresto respiratorio.

Effetti sul sistema cardiovascolare: tachicardia, fibrillazione, collasso e morte.

Effetti sulla muscolatura liscia: aumento del tono gastrointestinale, rallentamento delle contrazioni uterine.

Ipersensibilità agli anestetici locali: dermatite allergica, asma.

ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE E METABOLISMO DEGLI ANESTETICI LOCALI

L'assorbimento sistemico degli anestetici locali è influenzato da: dose, sede di iniezione, legame farmaco-tessuti, sostanze vasoconstrictrici, proprietà fisico-chimiche e farmacologiche della molecola.

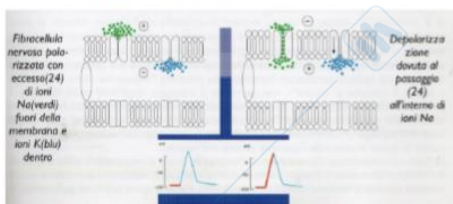
Gli anestetici locali amidici risultano distribuiti diffusamente dopo somministrazione endovenosa. Sussistono evidenze circa processi di accumulo in siti di deposito quali il tessuto adiposo. Gli anestetici esterei presentano invece emivita plasmatica molto breve, ragion per cui il loro processo di distribuzione non risulta valutato compiutamente.

Gli anestetici locali vengono trasformati nel fegato o nel plasma in metaboliti più idrosolubili che vengono poi escreti per via urinaria.

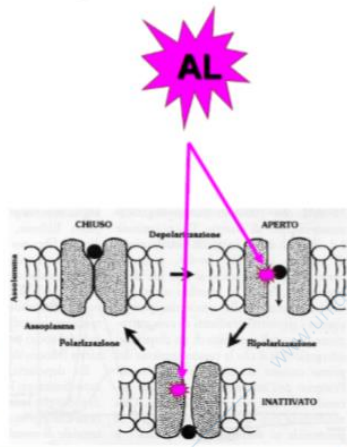
Agiscono sul canale del Na disattivandolo -> si mettono dentro il canale e impediscono il passaggio del Na. è dose dipendente.

MECCANISMO D' AZIONE

Disattivazione dei canali del sodio dell'assolemma per ancoraggio all'interno del canale ed impedimento al transito del Na⁺



In condizioni di riposo la porta d'ingresso del Na⁺ è chiusa; con la depolarizzazione si apre e permette il transito di Na⁺ all'interno della cellula. Contemporaneamente ed in maniera molto lenta il canale raggiunge una configurazione inattivata (porta esterna aperta, porta interna chiusa), che resta tale fintanto che la membrana non si è completamente ripolarizzata. Il canale in questo stato è completamente refrattario alle variazioni di potenziale.



Il legame degli anestetici locali è influenzato dal gradiente di voltaggio esistente a livello della membrana e favorito dalla depolarizzazione. Gli anestetici locali si legano al canale del Na sul versante interno, che raggiungono dal lato citoplasmatico.

Tetrodotossina e Saxitossina, tossine provenienti da organismi marini, bloccano gli stessi canali legandosi a recettori in prossimità della superficie extracellulare.

I loro effetti clinici corrispondono grosso modo a quelli degli anestetici locali, blocco della conduzione senza variazioni del potenziale di riposo

- **Anestesia spinale ->**

A livello dello spazio subaracnoideale, che contiene liquido cefalorachidiano, per agire su radici spinali e corda spinale. I rischi possono essere bradicardia e ipotensione

L'anestesia epidurale inviata effettuata nello spazio epidurale, blocca le radici spinali

- **DOLORE CRONICO ->**

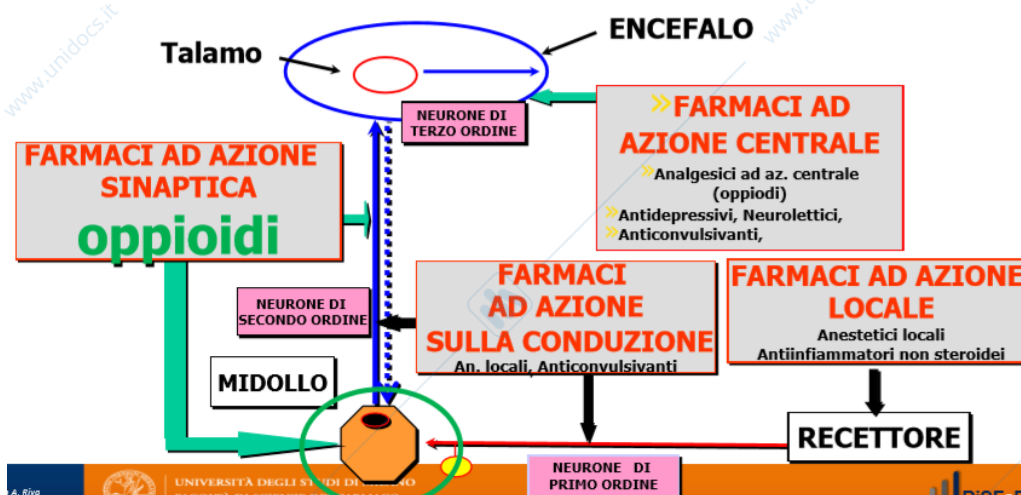
Due tipi di dolore -> acuto e cronico.

Anestetici locali usati nella terapia del dolore ->

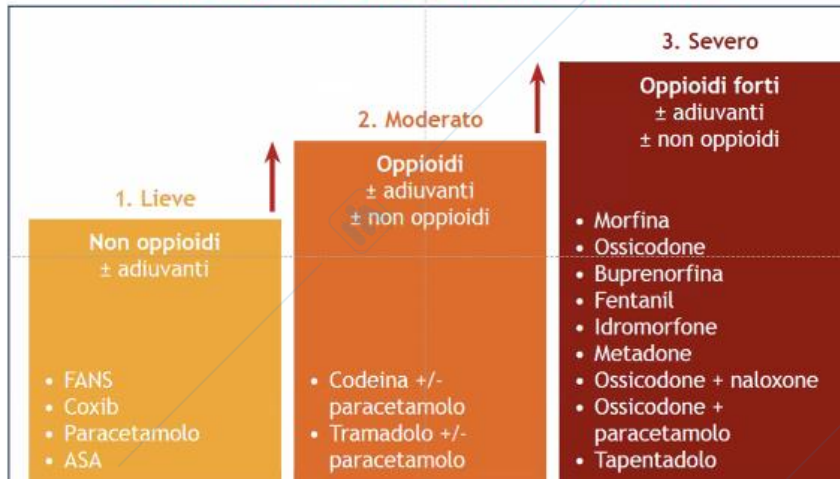
Bupivacaina (<u>MARCAINA</u>)	Ropivacaina (<u>NAROPINA</u>)
<ul style="list-style-type: none"> • Lunga durata d'azione • Notevole cardiotoxicità • A basse concentrazioni buona analgesia con scarsa compromissione della motilità (0,125% - 0,25%) • Economicamente più conveniente 	<ul style="list-style-type: none"> • Lunga durata d'azione • Bassa cardiotoxicità • A basse concentrazioni buona analgesia senza compromettere la motilità (0,2%) • Maggior impegno economico

- Tossicità da anestetico locale ->
- Depressione cardiovascolare
 - Cefalea
 - Coma
 - Convulsioni
 - Sonnolenza

FARMACI ANALGESICI E LIVELLI D'AZIONE



La scala analgesica a quattro gradini dell' OMS (2004)



04-05

ANALGESICI OPIOIDI ->

Gli analgesici oppioidi sono farmaci oppioidi utilizzati nel trattamento del dolore in quando sono in grado di generare stato di narcosi.

- **OPPIO ->**

Succo lattiginoso ottenuto per incisione delle capsule immature dei semi del *Papaver Somniferum*. Utilizzato a scopo sociale e medico da migliaia di anni per la sua capacità di indurre euforia, analgesia, ipnosi e per prevenire la diarrea. Contiene più di 20 alcaloidi. Tre di questi possiedono proprietà utili in campo clinico **morfina, codeina, papaverina**

OPPIOIDĒ: qualsiasi sostanza che produce effetti morfinosimili (neuropeptidi, analoghi sintetici)

OPPIACEI: sostanze contenute o derivate dall'oppio

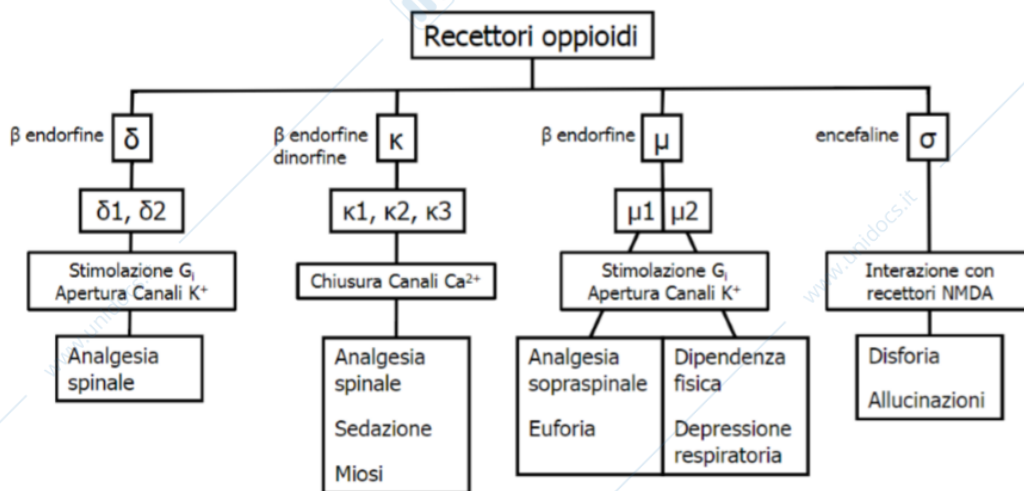
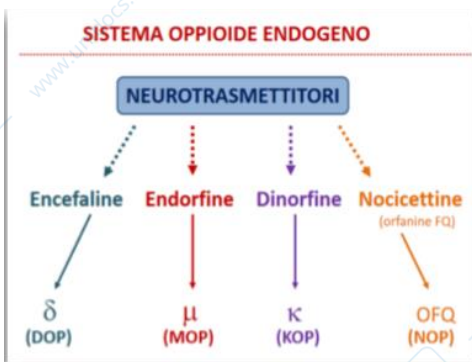
Oppioidi o morfino-simili {
 - Sostanze endogene (dinorfine, encefaline, endorfine)
 - Sostanze esogene (di origine naturale, sintetiche o semisintetiche)

- **Oppiacei:** sostanze presenti nell'oppio con differente attività farmacologica
- **Oppio:** lattice ottenuto mediante incisione di capsule non mature di *Papaver somniferum*.
- **Oppio contiene alcaloidi:** Morfina, Codeina, Tebaina, Papaverina e Noscapina.

Analgesia
 Depressione respiratoria
 Soppressione della tosse
 Miosi
 Nausea e vomito
 Euforia o disforia
 Sedazione e sonnolenza
 Convulsioni



- **Recettori oppioidi ->**



L'attivazione dei recettori μ κ e delta sui terminali presinaptici delle fibre afferenti nocicettive riduce il rilascio di trasmettitori eccitatori coinvolti nel dolore (glutammato, sostanza P, etc.).

L'attivazione dei recettori μ in sede postsinaptica aumenta la conduttanza al K⁺ determinando l'insorgenza di potenziali postsinaptici inibitori (IPSP) e riduzione conseguente della scarica dei neuroni diretti ai centri superiori.

Effetti oppioidi	Localizzazione recettori oppioidi
Analgesia spinale (μ , δ , κ), Sopraspinale (μ , δ)	Lamine I e II del midollo spinale (sostanza gelatinosa). Sostanza grigia periacqueduttale, nuclei talamici mediali, nucleo talamico intralaminare, nuclei del rafe
Inibizione della tosse. Ipotensione orto-statica, inibizione della secrezione gastrica (μ)	Nucleo del tratto solitario, nucleo commissurale, nucleo ambiguo, locus coeruleus, nuclei ipotalamici
Depressione respiratoria (μ)	Sostanza reticolare ponto-bulbare, nucleo del tratto solitario, nucleo motore dorsale del vago
Nausea e vomito	Area postrema (CTZ)
Miosi (μ , δ)	Nucleo di Ediger-Westphal, area pretettale, collicolo superiore
Inibizione della secrezione di vasopressina (μ)	Ipotalamo, ipofisi posteriore
Altri effetti endocrini (μ)	Infundibulo ipotalamico, eminenza mediana, sistema ottico accessorio, amigdala
Comportamento affettività (μ , δ , κ)	Amigdala, sistema setto-ippocampale, corteccia, talamo mediale
Attività motoria (δ)	VTA, nucleo accumbens
Catalessia, acinesia (μ)	Nucleo accumbens
Rigidità muscolare (μ)	Nucleo caudato

- **Recettori mu ->**

Affinità elevata per la morfina, ma legano anche i recettori endogeni come la beta endorfina e le encefaline. Si dividono in mu 1 (livello sopraspinale) per analgesia e mu 2 (livello spinale) per la stipsi e la depressione respiratoria.

I morfincici si accoppiano alla proteina G che inibisce l'adenilcicliasi -> riduzione di camp intracellulare, apertura dei canali del K e iperpolarizzazione della membrana.

- **RECETTORI K ->**

Hanno un'elevata affinità per le endorfine endogene. La stimolazione di questi recettori produce analgesia a livello sopraspinale, miosi depressione respiratoria. Determina, inoltre, effetti psicotomimetici disforici (disorientamento, depersonalizzazione).

I morfincici agiscono su di essi riducendo la conduttanza per gli ioni Ca tramite chiusura dei canali.

- **Recettori delta ->**

Legano le encefaline. Danno un'analgesia sia spinale che sopraspinale. Legano sia gli antagonisti che gli agonisti degli oppioidi.

I morfincici si accoppiano alla proteina G che inibisce l'adenilcicliasi -> riduzione camp intracellulare, apertura canali K e iperpolarizzazione della membrana.

- **Recettori sigma->**

Modulano la trasmissione nocicettiva e sopraspinale mediante interazioni con recettori NMDA del glutammato. Può causare effetti psicotomimetici

- **OPPIOIDI ESOGENI ->**

Mimano le azioni degli oppioidi endogeni

La loro azione è diretta esclusivamente sul sintomo DOLORE → essi non modificano la soglia di sensibilità, ma modificano la componente affettiva nei confronti del dolore stesso: "aboliscono il dolore inteso come sofferenza, ma non la sua percezione."

Esplicano la loro azione farmacologica a livello del sistema nervoso centrale agendo sui recettori oppiacei del cervello e del midollo spinale.

Classificazione ->



Più gli oppioidi sono lipofili, più il farmaco sarà potente. Se sono idrofili, sono considerati antagonisti.

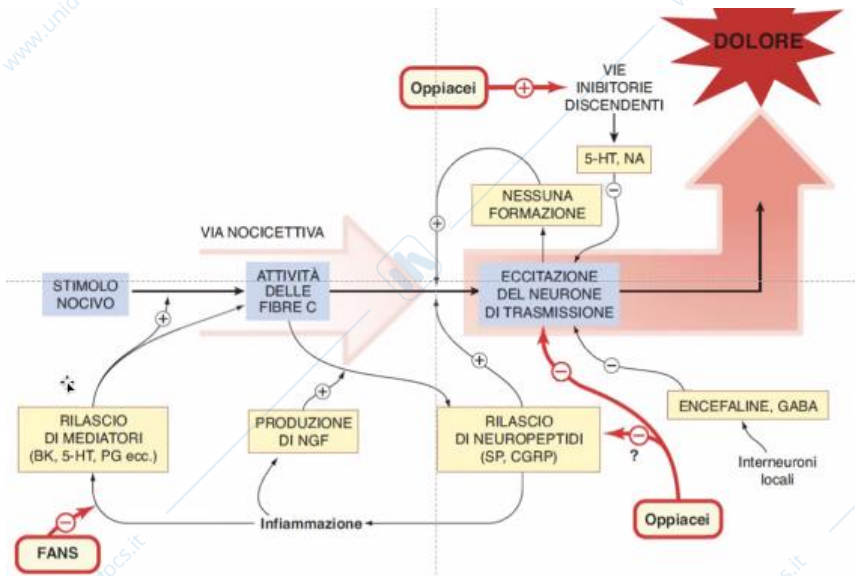
Tra i più deboli troviamo la codeina, tra i più forti la morfina.

- Siti azione degli analgesici oppioidi ->

Possono essere divisi in via ascendente (trasmissione del dolore) e discendente (controllo del dolore). Nella via discendente, abbiamo interneurone e gli oppioidi agiscono a questo livello, sui recettori μ . Nella via ascendente possono agire sia a livello postsinaptico che a livello presinaptico; a livello presinaptico agiscono su tutti e 3 i tipi di recettore, a livello postsinaptico sui recettori μ .

Il controllo del dolore per la via discendente avviene a livello del SNC, mentre nella via ascendente a livello del midollo spinale.

Diversi farmaci anche non oppioidi (come i FANS, anestetici locali...) possono inibire la sensibilizzazione centrale e il livello di dolore. Nel caso degli oppioidi, attivano i neuroni dei centri soprasspinali mediante impulsi inibitori, quindi abbiamo soppressione dei potenziali eccitatori.



Nel corno posteriore, gli oppioidi riducono rilascio del neurotrasmettitore, riducono trasmissione nel neurone di 1 e 2 ordine.

Caratteristiche analgesici oppioidi ->

1. Equipotenza analgesica ->

Farmaci che possono avere stessa efficacia nella modulazione del dolore, anche se a dosaggi differenti. Per questo ci sono delle tabelle di equianalgesia.

2. Emivita analgesica ->

Tempo nel quale la potenza analgesica di un farmaco si dimezza. È fondamentale per stabilire l'intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra. Per la morfina è di 4 ore.

3. Effetto tetto ->

Dose oltre la quale il farmaco non induce altri effetti, soglia massima di azione antidolorifica oltre la quale non è più possibile incrementare la potenza terapeutica. Vale per tutti tranne per gli oppioidi superiori (morfina).

4. Tolleranza ->

Necessità di aumentare le dosi del farmaco per avere lo stesso effetto analgesico. Si verifica con somministrazioni ripetute nel tempo.

5. Dipendenza ->

Comparsa di sintomi da improvvisa sospensione. Per questo, nella terapia del dolore si fa con sospensione graduale.

6. Tossicità e iatrogenicità
7. Effetti collaterali

Quindi nella scelta del farmaco oppioidi, OMS raccomanda ->

- Preferire la via orale

- Intervalli di somministrazione prefissati
- Gradualità dell'intervallo
- Non abbiamo dosi standard
- Precisione e regolarità nell'assunzione

Criteri di scelta di un oppioide: l'Analgesico Ideale

- Agonista completo
- Alta biodisponibilità
- Non dare tolleranza
- Lunga durata di azione
- Ridotti effetti collaterali
- Non avere metaboliti attivi
- Scarso rischio di abuso
- Essere eliminato come metabolita non attivo

Però non esiste un analgesico ideale, per questo bisogna valutare a seconda del paziente quale sia l'oppioide migliore.

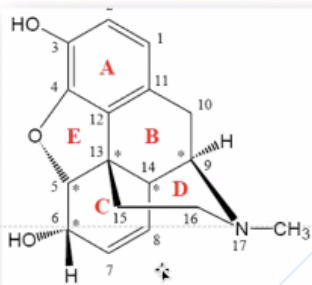
- Calcolo della dose di infusione continua ->

Velocità di infusione =		$\frac{1}{2}$ dose di carico	
		Tempo di emivita	
Farmaco	Emivita (ore)	Dose di carico (mg)	Velocità di infusione (mg/ora)
Morfina	2-6	5-10	1-3
Tramadolo	5-6	50-75	12-14

L'infusione continua può avvenire tramite cerotti, pompe siringa meccaniche, pompe impiantabili.

Oppio contiene una serie di alcaloidi tra cui morfina, codeina

MORFINA



La Morfina possiede 5 centri stereogenici ($2^5=32$ stereoisomeri).

Le restrizioni di tipo geometrico limitano le possibilità a 16 stereoisomeri.

L'enantiomero naturale della morfina è levogiro ed ha configurazione assoluta: (5R, 6S, 9R, 13S, 14R).

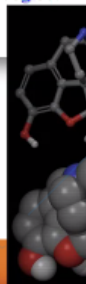
La morfina destrogiro è circa 10.000 volte meno affine e ha un'efficacia circa 100 volte minore dell'antipodo levogiro.

⇒ 1803: isolata da parte di un farmacista tedesco (Serturner) e così denominata con un chiaro riferimento mitologico al dio del sonno Morfeo.

⇒ 1925: determinazione della struttura (Robinson e Gullard).

⇒ 1952: prima sintesi chimica (Gates).

⇒ 1952: determinazione univoca della stereochemica (Stork).



La morfina è un agonista oppioide che si lega a livello dei recettori μ e κ . Quando si lega abbiamo azione oppioide della morfina

- **analgesia**
- **euforia e disforia (malessere psicologico), sedazione**
- **depressione respiratoria (causa principale dei decessi da avvelenamento da morfina)**
- **depressione dei riflessi della tosse**
- **nausea e vomito**
- **dipendenza fisica e psicologica**
- **miosi (costrizione della pupilla)**
- **costipazione (riduzione della motilità intestinale)**
- **spasmi delle vie biliari**
- **stimoli e difficoltà della minzione**
- **stimolazione del rilascio di istamina con conseguenti vaso-dilatazione, broncocostrizione, arrossamento e prurito**

La morfina può essere somministrata:

per via orale (la potenza analgesica si riduce a circa 1/3-1/6 rispetto a quella ottenuta per somministrazione parenterale)

per via sottocutanea e intramuscolare: l'assorbimento è costante ed efficace con l'inconveniente dell'irritazione dei tessuti

per via endovenosa: è preferita l'infusione lenta per una migliore copertura antalgica ed una diminuzione del rischio di sovradosaggio

Viene metabolizzata a livello del fegato. A livello epatico viene trasformata in morfina-6-glicuronide (ancora attivo) e poi in morfina-3-glicuronide (inattivo), che viene eliminato per via renale

- Meccanismo d'azione morfina ->

Legame tra morfina e recettori determina cambiamento strutturale del recettore, questo fa attivare la proteina G, le sue subunità alfa e beta si dissociano e vanno a interagire con altri target. Ora la proteina G va a chiudere i canali del Ca e a aprire quelli del K -> iperpolarizzazione. Abbiamo anche azione sull'adenilatociclastasi.

- Effetti collaterali morfina ->

- Sedazione

- Stipsi
- Nausea e vomito
- Ritenzione urinaria
- Tossicodipendenza
- Depressione respiratoria

- **CODEINA ->**

Metabolizzata a livello dei citocromi CYP2D6 e CYP3A4

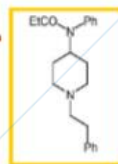
Causa anche euforia e reprime il riflesso della tosse.

- È un profarmaco della morfina
- Bassa affinità per i recettori μ
- Buona disponibilità per os
- Metabolismo epatico: il 10% viene demetilato a metil-morfina
- Dosi abituali di somministrazione di 30-60 mg per os ogni 4-6 ore. Effetto tetto per dosi complessive di 180mg

- Circa il 10% viene demetilato a formare morfina dal CYP2D6
- L'effetto antalgico è legato alla sua metabolizzazione, poiché la codeina in quanto tale, ha bassissima affinità per i recettori oppioidi
- Esistono metabolizzatori ultrarapidi in percentuali diverse a seconda delle popolazioni
- Il 5-10% della popolazione manca del CYP2D6 per cui non metabolizzano la codeina

- **Farmaci oppioidi sintetici ->**

FENTANIL



Oppioide sintetico, derivato dalla petidina. Agonista dei recettori μ

FARMACOCINETICA

Somministrazione: Citrato sol iniett. 5 mg/ml EV, IM, EPI, Transdermica

Assorbimento: rapido

Distribuzione: Legame prot: 80% Emivita plasmatica: 4 ore

Metabolismo: Epatico: dealchilazione, idrossilazione

Eliminazione: Renale: (85% met 8% immod) Fecale: biliare

INDICAZIONI

Medicazione preoperatoria. Dolore cronico intrattabile (sistemi transdermici 25-100 mg/ora)

TOSSICITA'

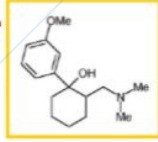
Depressione respiratoria, vertigini, tremori, mioclonie, convulsioni.

Nausea, vomito, stipsi. Interazione farmacodinamica con BZD.

Induzione e inibizione del metabolismo di altri farmaci

TRAMADOLO

Oppioide sintetico, aminocicloesano
si lega ai recettori μ - inibisce la ricaptazione di **NA** e
5-HT



FARMACOCINETICA

Somministrazione: IM: 50-100 mg x4/die Orale , EV
Assorbimento: ampio (2 h)
Distribuzione: Legame proteico: 20% Emivita plasm: 6 ore
Metabolismo: Epatico: demetilazione coniugazione
Eliminazione: Renale: 60% met 30% immod Fecale: 10%

INDICAZIONI

Trattamento del dolore postoperatorio. Analgesia ostetrica.
Dolore neoplastico. **NON** e' indicato come analgesico
nell'anestesia bilanciata per aumento di coscienza intraoperatoria.

TOSSICITA'

Bassa incidenza di depressione respiratoria e cardiaca e basso
potenziale di dipendenza.

metabolizzato da CYP2D6

- Agonisti parziali ->

Parziale stimolazione dei recettori mu e delta, azione di blocco sui k. Vanno ad agire sul canale del K.

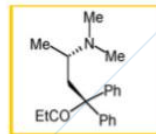
Un esempio è la buprenorfina, che produce effetti simili agli agonisti puri, ma in maniera meno pronunciata. Ha un effetto tetto. Può essere assorbita per via sublinguale -> azione più veloce. Emivita di 6-9 ore. Non viene eliminata per via renale. può essere usata per trattare dipendenza da oppioidi.

Gli agonisti parziali è indicato per il dolore cronico, non per quello oncologico. È consigliabile un wash out da buprenorfina se si vuole passare a oppioidi senza effetto tetto.

- Metadone ->

Oppioide sintetico.

METADONE



FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale: 2.5-10mg/4 h - 40mg/die (tossicomania)
Assorbimento: rapido
Distribuzione: Legame proteico: 70-80% Emivita plasm: 23 ore
Metabolismo: Epatico: demetilazione - coniugazione
Eliminazione: Renale: 21% immodificata Fecale: biliare

INDICAZIONI

Trattamento del dolore acuto e cronico. Trattamento della
tossicodipendenza da oppioidi

TOSSICITA'

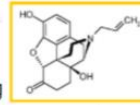
Depressione respiratoria, nausea, vomito.

- Antagonisti degli oppiacei ->

Naloxone ->

Blocca il recettore, impedisce all'agonista di legarsi al recettore. Riesce anche a spiazzare l'agonista.

NALOXONE



FARMACOCINETICA

Somministrazione: EV: 0.4-2 mg fino ad un max di 10 mg
 Assorbimento: Bio orale: bassa
 Distribuzione: Emivita plasmatica: 30-80 min
 Metabolismo: Epatico: ampio Glicuronazione
 Eliminazione: Renale: glicuronidi

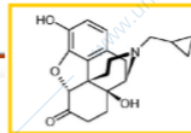
INDICAZIONI

Diagnosi e trattamento della overdose da oppioidi.

TOSSICITA'

Ipotensione, ipertensione, aritmie cardiache. Edema polmonare.
 Sintomi da astinenza da oppioidi

NALTREXONE



FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale: 50 mg/ 100 mg
 Assorbimento: Bio orale: 40%
 Distribuzione: Legame proteico: 21% Emivita: 4 h
 Metabolismo Epatico: ampio Coniugazione
 Eliminazione: Renale: 60% coniugato. Fecale: 3%

INDICAZIONI

Trattamento della tossicodipendenza da oppioidi.

TOSSICITA'

Nausea, vomito, dolori addominali. Costipazione. Ansietà, nervosismo, irritabilità.

Composto	Sottotipo recettoriale		
	μ (mu)	δ (delta)	κ (kappa)
Peptidi oppioidi			
encefaline	Agonista	Agonista	
β-endorfina	Agonista	Agonista	
dinorfina	Agonista debole		Agonista
Agonisti			
codeina	Agonista debole	Agonista debole	
metadone	Agonista		
morfina	Agonista	Agonista debole	Agonista debole
sufentanile	Agonista		
Agonisti-Antagonisti			
buprenorfina	Agonista parziale		Antagonista
pentazocina	Antag./Ag. parziale		
Antagonisti			
naloxone	Antagonista	Antagonista	Antagonista