

# Anestetici generali



Robert C. Hinckley: *First Operation Under Ether*

# In questa lezione

- Storia
- Definizione: lo stato anestetico
- Meccanismi dell'anestesia
- Problematiche generali
- Anestetici parenterali
- Anestetici inalatori

# In questa lezione

- **Storia**
- Definizione: lo stato anestetico
- Meccanismi dell'anestesia
- Problematiche generali
- Anestetici parenterali
- Anestetici inalatori

# Storia

- 1842: C. Long usa per la prima volta l'etere.
- 1845: H. Wells fallisce una dimostrazione pubblica di estrazione dentale in anestesia con protossido di azoto al Massachusetts General Hospital.
- 1846: T.G. Morton fa la prima dimostrazione pubblica dell'effetto dell'etere (asportazione di un tumore del collo) al Massachusetts General Hospital (*ether dome*).
- 1847: J. Simpson introduce l'uso del cloroformio.
- 1868: E. Andrews introduce la co-somministrazione di protossido di azoto e ossigeno.
- 1929: scoperta delle proprietà anestetiche del ciclopropano.
- 1935: Lundy dimostra l'effetto del tiopentale.
- 1956: alotano.

# In questa lezione

- Storia
- **Definizione: lo stato anestetico**
- Meccanismi dell'anestesia
- Problematiche generali
- Anestetici parenterali
- Anestetici inalatori

# Definizione

- Gli anestetici generali sono una classe eterogena di farmaci capaci di indurre uno stato comportamentale detto “stato anestetico”.
- Una depressione globale ma reversibile della funzione del SNC, con perdita della risposta a tutti gli stimoli esterni e annullamento della loro percezione.
  - Critica: l’anestesia non è semplice “stato deafferentato”; gli effetti dei diversi anestetici sono diversi.
- Un insieme di modificazioni di diverse componenti del comportamento e della percezione: amnesia, immobilità in risposta al dolore, attenuazione delle risposte del sistema simpatico in risposta al dolore; analgesia, perdita dello stato di coscienza.
  - Gli elementi essenziali sono i primi tre: in loro presenza è impossibile dimostrare se sono in essere gli ultimi due.

# Problemi

- Diminuzione della pressione arteriosa.
- Diminuzione della ventilazione e dei riflessi che garantiscono la pervietà delle vie aeree → respirazione assistita, intubazione → utilità del rilassamento muscolare (bloccanti neuromuscolari).
- Ipotermia (ridotta temperatura ambiente, esposizione cavità corporee, somministrazione ev di fluidi freddi, alterazione della termoregolazione da anestetici, ...) → vari tipi di intervento.
- Nausea e vomito nel periodo post-operatorio → antagonisti 5HT<sub>3</sub>.
- Dolore post-operatorio → oppioidi, FANS.
- Altri problemi nel post-operatorio: ipertensione, eccitazione, brividi →  $\alpha_2$  agonisti.

# Pratica dell'anestesia

- Minimizzare gli effetti indesiderati
- Sostenere l'omeostasi durante la chirurgia
- Migliorare la ripresa post-operatoria



# In questa lezione

- Storia
- Definizione: lo stato anestetico
- **Meccanismi dell'anestesia**
- Problematiche generali
- Anestetici parenterali
- Anestetici inalatori

# Tipi di anestetici e misura dell'effetto

- Tipi di anestetici generali:
  - Somministrabili per via parenterale
  - Somministrabili per via inalatoria
- Misura dell'effetto
  - Per i parenterali (teorica): concentrazione plasmatica libera all'equilibrio che produce un effetto (perdita di risposta all'incisione chirurgica) nel 50% dei soggetti.
  - Per gli inalatori: concentrazione minima alveolare (MAC) che produce un effetto (perdita di risposta all'incisione chirurgica) nel 50% dei soggetti.

# Meccanismi dell'anestesia

- Teoria unitaria dell'anestesia: tutti gli anestetici agiscono con un meccanismo comune (la perturbazione delle membrane biologiche).
  - Teoria superata: le proprietà di alcuni anestetici inalatori dipendono da un solo enantiomero, anche se i due enantiomeri hanno identiche proprietà fisiche (per esempio identica solubilità).

# Meccanismi dell'anestesia

- Specifici siti di legame.
  - Aumento della sensibilità al GABA del **recettore GABA<sub>A</sub>** (→ amnesia, rilassamento muscolare?). Nessuno lega il sito del GABA (regolazione allosterica).
    - Inalatori alogenati (alotano et al.); molti parenterali (barbiturici, etomidato, propofol).
  - Potenziamento dei **recettori-canali cloro della glicina** di midollo spinale e tronco (→ analgesia?).
    - Tutti eccetto etomidato e ketamina.
  - Inibizione dei **recettori nicotinici neuronali** (→ analgesia, amnesia?).
    - Anestetici inalatori.
  - Inibizione del **recettore NMDA** (→ perdita di coscienza?).
    - Ketamina, protossido di azoto, xenon.
  - Attivazione di **canali K<sup>+</sup>** (→ amnesia?).
    - Anestetici inalatori (alogenati, xenon, protossido di azoto).

# Meccanismi dell'anestesia

- Quindi
  - I parenterali agiscono soprattutto sul recettore  $GABA_A$ .
  - Gli inalatori alogenati hanno molti bersagli molecolari e producono tutti i componenti dell'anestesia.
  - Protossido di azoto, ketamina e xenon hanno effetto su NMDA e/o canali  $K^+$ .

# Meccanismi dell'anestesia

- Siti anatomici dell'anestesia: azione globale?
- Specifici siti di azione?
  - Midollo spinale (→ immobilità?). Inalatori.
  - Nucleo tubero-mammillare (His) (→ sedazione?). Barbiturici, propofol.
  - Circuito talamo-corticale (→ perdita di coscienza?). Inalatori.
  - Ippocampo (→ amnesia?). Molti anestetici sia inalatori che parenterali.

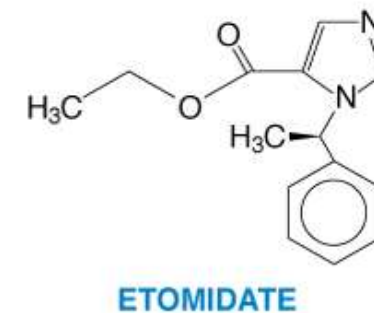
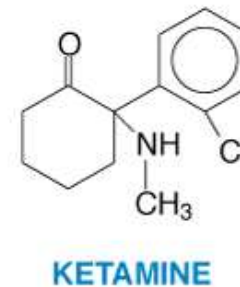
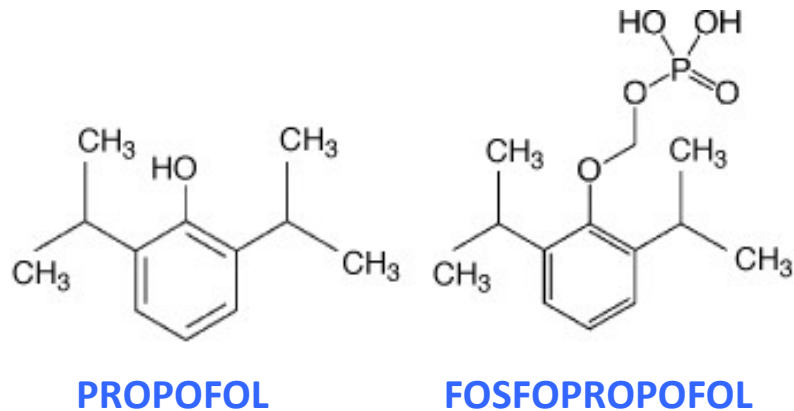
NB: incompleto allineamento fra effetti sui recettori e presunti siti di azione.

# In questa lezione

- Storia
- Definizione: lo stato anestetico
- Meccanismi dell'anestesia
- Problematiche generali
- **Anestetici parenterali**
- Anestetici inalatori

# Anestetici parenterali

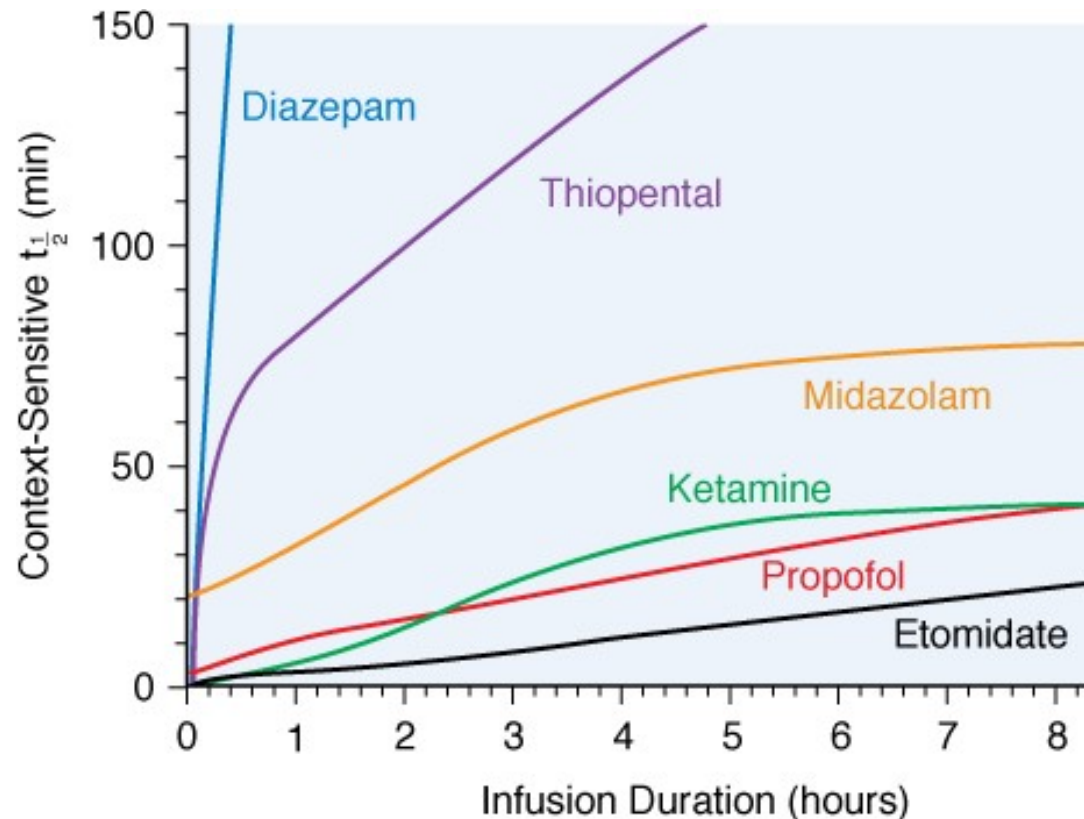
- Composti aromatici, eterociclici, idrofobici.
- Dose da calibrare in funzione della massa grassa e dell'uso di altri sedativi (es. bdz).
- Somministrazione endovenosa.
- Distribuzione prevalente in distretti ricchi di lipidi (encefalo → effetto rapidissimo). Ridistribuzione nel tessuto adiposo.



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



# Emivita contesto-dipendente



The duration of action of single intravenous doses of anesthetic/hypnotic drugs is similarly short for all and is determined by redistribution of the drugs away from their active sites. However, after prolonged infusions, drug half-lives and durations of action are dependent on a complex interaction between the rate of redistribution of the drug, the amount of drug accumulated in fat, and the drug's metabolic rate. This phenomenon has been termed the **context-sensitive half-time**; that is, the  $t_{1/2}$  of a drug can be estimated only if one knows the context — the total dose and over what time period it has been given. Note that the half-times of some drugs such as etomidate, propofol, and ketamine increase only modestly with prolonged infusions; others (e.g., diazepam and thiopental) increase dramatically.

# Barbiturici

Pharmacological Properties of Parenteral Anesthetics								
DRUG	FORMULATION	IV INDUCTION DOSE (mg/kg)	MINIMAL HYPNOTIC LEVEL ( $\mu\text{g/mL}$ )	INDUCTION DOSE DURATION (min)	$t_{1/2}^{\beta}$ (HOURS)	CL (mL·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	PROTEIN BINDING (%)	$V_{SS}$ (L/kg)
Thiopental	25 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/ mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	3-5	15.6	5-8	12.1	3.4	85	2.3
Methohexital	10 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	1-2	10	4-7	3.9	10.9	85	2.2
Propofol	10 mg/mL in 10% soybean oil, 2.25% glycerol, 1.2% egg PL, 0.005% EDTA or 0.025% Na-MBS; pH = 4.5-7	1.5-2.5	1.1	4-8	1.8	30	98	2.3
Etomidate	2 mg/mL in 35% PG; pH = 6.9	0.2-0.4	0.3	4-8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamine	10, 50, or 100 mg/mL in aqueous solution; pH = 3.5-5.5	0.5-1.5	1	10-15	3.0	19.1	27	3.1

$t_{1/2}^{\beta}$ ,  $\beta$  phase half-life; CL, clearance;  $V_{SS}$ , volume of distribution at steady state; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; Na-MBS, Na-metabisulfite; PG, propylene glycol; PL, phospholipid.

- **Induttori dell'anestesia:** perdita di coscienza in 10-20 secondi. L'estinzione dell'effetto dopo bolo dipende dalla redistribuzione.
- Clearance per metabolismo epatico ed eliminazione renale. Dopo infusione, importante la clearance (più rapida per il metoexital) → coda dell'effetto anche di giorni.

# Effetti collaterali

- Sistema nervoso
  - Riduzione del metabolismo e del consumo di ossigeno cerebrale.
  - Effetto **sedativo** e antiepilettico.
- Cardiovascolare
  - **Diminuzione PA** per vasodilatazione.
- Respiratorio
  - **Depressione respiratoria**. Pox **broncospasmo**.
- Altro
  - Attacchi acuti di **porfiria** in pazienti con porfiria acuta intermittente (accumulo di porfobilinogeno): dolore addominale, nausea, vomito, sintomi psichiatrici e neurologici.
  - Dolore in sede di iniezione con il metoexital (lidocaina o iniezione in vene di grosso calibro).

# Propofol

Pharmacological Properties of Parenteral Anesthetics								
DRUG	FORMULATION	IV INDUCTION DOSE (mg/kg)	MINIMAL HYPNOTIC LEVEL ( $\mu\text{g/mL}$ )	INDUCTION DOSE DURATION (min)	$t_{1/2}^{\beta}$ (HOURS)	CL (mL·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	PROTEIN BINDING (%)	$V_{SS}$ (L/kg)
Thiopental	25 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/ mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	3-5	15.6	5-8	12.1	3.4	85	2.3
Methohexital	10 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	1-2	10	4-7	3.9	10.9	85	2.2
Propofol	10 mg/mL in 10% soybean oil, 2.25% glycerol, 1.2% egg PL, 0.005% EDTA or 0.025% Na-MBS; pH = 4.5-7	1.5-2.5	1.1	4-8	1.8	30	98	2.3
Etomidate	2 mg/mL in 35% PG; pH = 6.9	0.2-0.4	0.3	4-8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamine	10, 50, or 100 mg/mL in aqueous solution; pH = 3.5-5.5	0.5-1.5	1	10-15	3.0	19.1	27	3.1

$t_{1/2}^{\beta}$ ,  $\beta$  phase half-life; CL, clearance;  $V_{SS}$ , volume of distribution at steady state; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; Na-MBS, Na-metabisulfite; PG, propylene glycol; PL, phospholipid.

- Il fosfopropofol è un profarmaco del propofol. Disponibile in soluzione acquosa, evita il dolore all'iniezione provocato dal propofol in emulsione lipidica.
- PK come i barbiturici, ma **emivita** breve → **impiego anche nel mantenimento dell'anestesia** (risveglio più veloce).

# Effetti collaterali

- Sistema nervoso (effetto GABA<sub>A</sub>-mediato)
  - Riduzione del metabolismo e del consumo di ossigeno cerebrale.
  - Effetto sedativo e antiepilettico (?).
- Cardiovascolare
  - **Diminuzione PA** per vasodilatazione (> barbiturici).
- Respiratorio
  - **Depressione respiratoria** (leggermente > barbiturici). Raro broncospasmo.
- Altro
  - **Sindrome da infusione di propofol** (rara, in pazienti giovani con trauma cranico): acidosi, iperlipidemia, rabdomiolisi, epatomegalia.
  - Dolore in sede di iniezione (lidocaina o iniezione in vene di grosso calibro).

# Etomidato

Pharmacological Properties of Parenteral Anesthetics								
DRUG	FORMULATION	IV INDUCTION DOSE (mg/kg)	MINIMAL HYPNOTIC LEVEL ( $\mu\text{g/mL}$ )	INDUCTION DOSE DURATION (min)	$t_{1/2\beta}$ (HOURS)	CL (mL·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	PROTEIN BINDING (%)	$V_{SS}$ (L/kg)
Thiopental	25 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/ mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	3-5	15.6	5-8	12.1	3.4	85	2.3
Methohexital	10 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	1-2	10	4-7	3.9	10.9	85	2.2
Propofol	10 mg/mL in 10% soybean oil, 2.25% glycerol, 1.2% egg PL, 0.005% EDTA or 0.025% Na-MBS; pH = 4.5-7	1.5-2.5	1.1	4-8	1.8	30	98	2.3
Etomidate	2 mg/mL in 35% PG; pH = 6.9	0.2-0.4	0.3	4-8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamine	10, 50, or 100 mg/mL in aqueous solution; pH = 3.5-5.5	0.5-1.5	1	10-15	3.0	19.1	27	3.1

$t_{1/2\beta}$ ,  $\beta$  phase half-life; CL, clearance;  $V_{SS}$ , volume of distribution at steady state; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; Na-MBS, Na-metabisulfite; PG, propylene glycol; PL, phospholipid.

- Usato per l'induzione in pazienti a rischio di ipotensione.

# Effetti collaterali

- Sistema nervoso
  - Riduzione del metabolismo e del consumo di ossigeno cerebrale.
  - Effetto sedativo e **pro-epilettico** (!).
- Cardiovascolare
  - Parametri stabili.
- Respiratorio
  - Depressione respiratoria (< barbiturici). Raro broncospasmo.
- Altro
  - **Nausea, vomito.**
  - Dolore in sede di iniezione (lidocaina o iniezione in vene di grosso calibro).

# Ketamina

Pharmacological Properties of Parenteral Anesthetics								
DRUG	FORMULATION	IV INDUCTION DOSE (mg/kg)	MINIMAL HYPNOTIC LEVEL ( $\mu\text{g/mL}$ )	INDUCTION DOSE DURATION (min)	$t_{1/2}^{\beta}$ (HOURS)	CL (mL·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	PROTEIN BINDING (%)	$V_{SS}$ (L/kg)
Thiopental	25 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/ mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	3-5	15.6	5-8	12.1	3.4	85	2.3
Methohexital	10 mg/mL in aqueous solution + 1.5 mg/mL Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; pH = 10-11	1-2	10	4-7	3.9	10.9	85	2.2
Propofol	10 mg/mL in 10% soybean oil, 2.25% glycerol, 1.2% egg PL, 0.005% EDTA or 0.025% Na-MBS; pH = 4.5-7	1.5-2.5	1.1	4-8	1.8	30	98	2.3
Etomidate	2 mg/mL in 35% PG; pH = 6.9	0.2-0.4	0.3	4-8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamine	10, 50, or 100 mg/mL in aqueous solution; pH = 3.5-5.5	0.5-1.5	1	10-15	3.0	19.1	27	3.1

$t_{1/2}^{\beta}$ ,  $\beta$  phase half-life; CL, clearance;  $V_{SS}$ , volume of distribution at steady state; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; Na-MBS, Na-metabisulfite; PG, propylene glycol; PL, phospholipid.

- Anestesia dissociativa: i pazienti possono presentare occhi aperti, movimenti involontari, respirazione spontanea.
- Efficace anche per via i.m., orale, rettale.
- Maggiore **durata dell'anestesia** dopo bolo singolo.



# Effetti collaterali

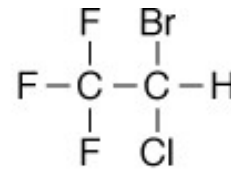
- Sistema nervoso
  - Stato catalettico con nistagmo, midriasi, salivazione e lacrimazione.
  - Analgesia profonda.
  - Aumenta il flusso ematico e non altera il metabolismo cerebrale.
  - Pox allucinazioni e alterazioni della percezione al risveglio (usare bdz).
- Cardiovascolare
  - Aumento PA (effetto forse mediato da stimolazione CA).
- Respiratorio
  - Rara la depressione respiratoria. Broncodilatatore.

# In questa lezione

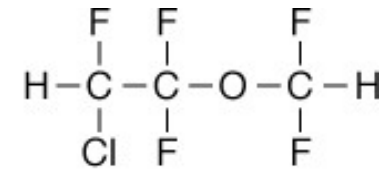
- Storia
- Definizione: lo stato anestetico
- Meccanismi dell'anestesia
- Problematiche generali
- Anestetici parenterali
- **Anestetici inalatori**

# Anestetici inalatori

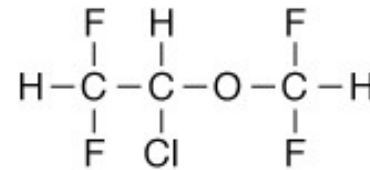
- Alcuni alogenati (alotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano). Altri non alogenati (protossido di azoto, xenon).
- Ridotto margine terapeutico (IT 2-4).
- Profili individuali di effetti collaterali → scelta in funzione del paziente.
- Idealmente dovrebbero produrre rapida induzione e rapido risveglio.



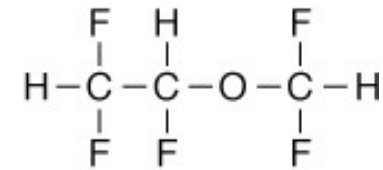
Halothane



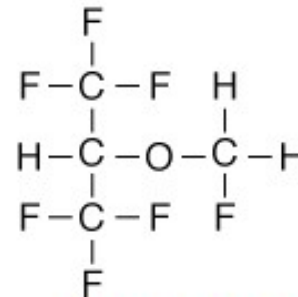
Enflurane



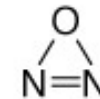
Isoflurane



Desflurane



Sevoflurane



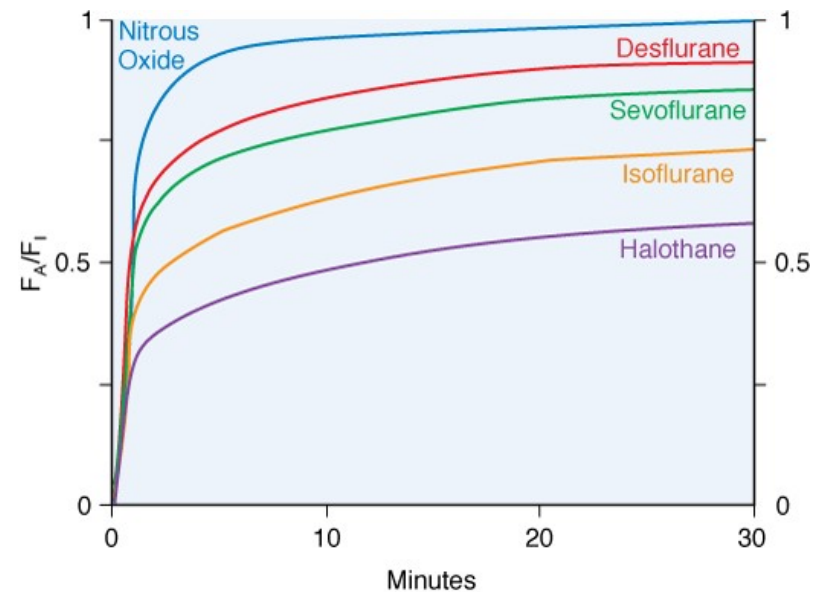
Nitrous Oxide

Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Farmacocinetica

- Tra i pochissimi farmaci somministrati come gas.
- L'equilibrio nella distribuzione si raggiunge quando la pressione parziale è la stessa in tutti i tessuti e nel gas inspirato. Tuttavia, i coefficienti di ripartizione possono essere diversi → distribuzione disomogenea.
- Il raggiungimento dell'equilibrio (concentrazione nell'aria inspirata = concentrazione alveolare → nessuna captazione netta) è più rapido per i meno solubili (protossido di azoto), più lento per quelli liposolubili (alotano) → funzione del deposito tissutale.
- L'anestesia si ha quando la pressione parziale di anestetico nel cervello è uguale alla MAC → più lenta per quelli più solubili nel sangue o nei tessuti.
- Eliminazione: processo inverso alla captazione → più lenta per quelli più solubili nel sangue o nei tessuti.



# Alotano

Properties of Inhalational Anesthetic Agents								
ANESTHETIC AGENT	MAC <sup>a</sup> (vol %)	MAC <sub>AWAKE</sub> <sup>b</sup> (vol %)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> FOR SUPPRESSION OF MEMORY (vol %)	VAPOR PRESSURE (mm Hg at 20°C)	PARTITION COEFFICIENT AT 37°C			RECOVERED AS METABOLITES (%)
					Blood:Gas	Brain:Blood	Fat:Blood	
Halothane	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurane	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurane	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurane	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurane	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Nitrous oxide	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenon	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

<sup>a</sup>MAC (minimum alveolar concentration) values are expressed as vol %, the percentage of the atmosphere that is anesthetic. A value of MAC greater than 100% means that hyperbaric conditions would be required.

<sup>b</sup>MAC<sub>awake</sub> is the concentration at which appropriate responses to commands are lost.

<sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the concentration that produces memory suppression in 50% of patients. —, Not available.

- Liquido volatile, fotosensibile. Non infiammabile, non esplosivo.
- Elevato coefficiente di ripartizione sangue/gas e grasso/sangue (accumulo nel tessuto adiposo) → induzione e risveglio lenti.
- Eliminato per via polmonare (60-80%), in parte metabolizzato nel fegato (con metaboliti tossici → epatotossicità).

# Uso clinico

- Mantenimento dell'anestesia.
- Superato (meglio tollerato nel bambino → impiego in pediatria).

# Effetti collaterali

- Cardiovascolare
  - Diminuzione PA (20-25%) da diminuzione della gittata cardiaca.
- Respiratorio
  - Respirazione rapida e superficiale → aumento CO<sub>2</sub>.
  - Broncodilatazione.
- Nervoso
  - Aumento del flusso cerebrale → peggioramento dell'edema cerebrale.
- Muscolare
  - Rilassamento muscolare (effetto centrale); potenziamento dell'effetto dei muscolo-rilassanti.
  - Ipertermia maligna.
- Renale
  - Riduzione flusso renale → oliguria.
- Fegato
  - Epatotossicità fino a necrosi epatica (1:10000).

# Isoflurano

Properties of Inhalational Anesthetic Agents								
ANESTHETIC AGENT	MAC <sup>a</sup> (vol %)	MAC <sub>AWAKE</sub> <sup>b</sup> (vol %)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> FOR SUPPRESSION OF MEMORY (vol %)	VAPOR PRESSURE (mm Hg at 20°C)	PARTITION COEFFICIENT AT 37°C			RECOVERED AS METABOLITES (%)
					Blood:Gas	Brain:Blood	Fat:Blood	
Halothane	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurane	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurane	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurane	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurane	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Nitrous oxide	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenon	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

<sup>a</sup>MAC (minimum alveolar concentration) values are expressed as vol %, the percentage of the atmosphere that is anesthetic. A value of MAC greater than 100% means that hyperbaric conditions would be required.

<sup>b</sup>MAC<sub>awake</sub> is the concentration at which appropriate responses to commands are lost.

<sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the concentration that produces memory suppression in 50% of patients. —, Not available.

- Liquido volatile. Non infiammabile, non esplosivo.
- Coefficiente di ripartizione sangue/gas inferiore a quello dell'alotano → induzione e risveglio più rapidi.
- Eliminato per via polmonare (>99%), in parte trascurabile metabolizzato nel fegato (non epatotossicità).



# Uso clinico

- Mantenimento dell'anestesia dopo induzione (odore pungente).

# Effetti collaterali

- Cardiovascolare
  - Diminuzione PA da diminuzione delle resistenze vascolari.
- Respiratorio
  - Depressione della ventilazione → aumento CO<sub>2</sub>.
  - Broncodilatazione, ma anche tosse e laringospasmo (irritazione).
- Nervoso
  - Aumento del flusso cerebrale (< alotano).
- Muscolare
  - Rilassamento muscolare (effetto centrale); potenziamento dell'effetto dei muscolo-rilassanti (> alotano).
- Renale
  - Riduzione flusso renale → oliguria.
- Fegato
  - No epato-tossicità.

# Enflurano

Properties of Inhalational Anesthetic Agents								
ANESTHETIC AGENT	MAC <sup>a</sup> (vol %)	MAC <sub>AWAKE</sub> <sup>b</sup> (vol %)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> FOR SUPPRESSION OF MEMORY (vol %)	VAPOR PRESSURE (mm Hg at 20°C)	PARTITION COEFFICIENT AT 37°C			RECOVERED AS METABOLITES (%)
					Blood:Gas	Brain:Blood	Fat:Blood	
Halothane	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurane	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurane	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurane	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurane	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Nitrous oxide	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenon	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

<sup>a</sup>MAC (minimum alveolar concentration) values are expressed as vol %, the percentage of the atmosphere that is anesthetic. A value of MAC greater than 100% means that hyperbaric conditions would be required.

<sup>b</sup>MAC<sub>awake</sub> is the concentration at which appropriate responses to commands are lost.

<sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the concentration that produces memory suppression in 50% of patients. —, Not available.

- Liquido volatile. Non infiammabile, non esplosivo.
- Coefficiente di ripartizione sangue/gas poco inferiore a quello dell'alotano → induzione e risveglio relativamente lenti.
- Eliminato per via polmonare (>90%), in parte trascurabile metabolizzato nel fegato (non epatotossicità).

# Uso clinico

- Mantenimento dell'anestesia.

# Effetti collaterali

- Cardiovascolare
  - **Diminuzione PA** da diminuzione della contrattilità del miocardio e delle resistenze vascolari.
- Respiratorio
  - **Respiro rapido e superficiale** → aumento CO<sub>2</sub>.
  - **Broncodilatazione.**
- Nervoso
  - Aumento del flusso cerebrale.
  - **Pro-convulsivante.**
- Muscolare
  - Rilassamento muscolare e potenziamento dell'effetto dei muscolo-rilassanti.
- Renale
  - Riduzione flusso renale → oliguria.
- Fegato
  - No epato-tossicità.

# Desflurano, Sevoflurano

Properties of Inhalational Anesthetic Agents								
ANESTHETIC AGENT	MAC <sup>a</sup> (vol %)	MAC <sub>AWAKE</sub> <sup>b</sup> (vol %)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> FOR SUPPRESSION OF MEMORY (vol %)	VAPOR PRESSURE (mm Hg at 20°C)	PARTITION COEFFICIENT AT 37°C			RECOVERED AS METABOLITES (%)
					Blood:Gas	Brain:Blood	Fat:Blood	
Halothane	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurane	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurane	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurane	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurane	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Nitrous oxide	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenon	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

<sup>a</sup>MAC (minimum alveolar concentration) values are expressed as vol %, the percentage of the atmosphere that is anesthetic. A value of MAC greater than 100% means that hyperbaric conditions would be required.

<sup>b</sup>MAC<sub>awake</sub> is the concentration at which appropriate responses to commands are lost.

<sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the concentration that produces memory suppression in 50% of patients. —, Not available.

- Liquidi volatili. Non infiammabili, non esplosivi. Attenzione alla reazione con la calce sodata usata per assorbire l'anidride carbonica (reazione esotermica → incendio; formazione di CO).
- Coefficiente di ripartizione sangue/gas molto ridotto → induzione e risveglio rapidi, modulazione della profondità dell'anestesia.
- Eliminati per via polmonare (>95%), in parte trascurabile metabolizzati nel fegato (non epatotossicità).

# Uso clinico

- Mantenimento dell'anestesia.
- Impiego anche in regime ambulatoriale per la rapida ripresa funzionale.
- Sevoflurano utilizzabile anche per l'induzione nei bambini (non ha effetti irritanti sulle vie respiratorie).

# Effetti collaterali

- Cardiovascolare
  - Diminuzione PA da diminuzione delle resistenze vascolari.
- Respiratorio
  - Respiro rapido e superficiale → aumento CO<sub>2</sub>.
  - Tosse da desflurano (irritazione).
- Nervoso
  - Aumento del flusso cerebrale.
- Muscolare
  - Rilassamento muscolare e potenziamento dell'effetto dei muscolo-rilassanti.
- Renale
  - Nefrotossicità da sevoflurano (?).
- Fegato
  - No epato-tossicità.



# Protossido d'azoto

Properties of Inhalational Anesthetic Agents								
ANESTHETIC AGENT	MAC <sup>a</sup> (vol %)	MAC <sub>AWAKE</sub> <sup>b</sup> (vol %)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> FOR SUPPRESSION OF MEMORY (vol %)	VAPOR PRESSURE (mm Hg at 20°C)	PARTITION COEFFICIENT AT 37°C			RECOVERED AS METABOLITES (%)
					Blood:Gas	Brain:Blood	Fat:Blood	
Halothane	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurane	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurane	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurane	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurane	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Nitrous oxide	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenon	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

<sup>a</sup>MAC (minimum alveolar concentration) values are expressed as vol %, the percentage of the atmosphere that is anesthetic. A value of MAC greater than 100% means that hyperbaric conditions would be required.

<sup>b</sup>MAC<sub>awake</sub> is the concentration at which appropriate responses to commands are lost.

<sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the concentration that produces memory suppression in 50% of patients. —, Not available.

- Gas incolore e inodore. Non infiammabile, non esplosivo. Alimenta la combustione.
- Praticamente insolubile nel sangue e nei tessuti → induzione e risveglio velocissimi.
- Ipossia diffusionale all'interruzione della somministrazione (diffusione del protossido di azoto dal sangue agli alveoli e diluizione dell'ossigeno) → somministrare O<sub>2</sub> 100%.
- Eliminato per via polmonare (>99%), in parte trascurabile metabolizzato nel fegato (non epatotossicità).
- Può ossidare la vit. B12 → inattivazione della metionina sintetasi (pox anemia megaloblastica).

# Uso clinico

- Debole anestetico (antagonista NMDA), ha marcati effetti analgesici (attivazione dei sistemi oppioidi del PAG).
- Impiegato in aggiunta ad altri anestetici (riduce la dose di anestetici inalatori).

# Effetti collaterali

- Cardiovascolare
  - Effetti primari modesti.
- Respiratorio
  - Effetti primari modesti.
- Nervoso
  - Aumento del flusso cerebrale.
- Muscolare
  - Non effetti significativi.
- Renale
  - Non effetti significativi.
- Fegato
  - Non effetti significativi.

# Xenon

Properties of Inhalational Anesthetic Agents								
ANESTHETIC AGENT	MAC <sup>a</sup> (vol %)	MAC <sub>AWAKE</sub> <sup>b</sup> (vol %)	EC <sub>50</sub> <sup>c</sup> FOR SUPPRESSION OF MEMORY (vol %)	VAPOR PRESSURE (mm Hg at 20°C)	PARTITION COEFFICIENT AT 37°C			RECOVERED AS METABOLITES (%)
					Blood:Gas	Brain:Blood	Fat:Blood	
Halothane	0.75	0.41	—	243	2.3	2.9	51	20
Isoflurane	1.2	0.4	0.24	250	1.4	2.6	45	0.2
Enflurane	1.6	0.4	—	175	1.8	1.4	36	2.4
Sevoflurane	2	0.6	—	160	0.65	1.7	48	3
Desflurane	6	2.4	—	664	0.45	1.3	27	0.02
Nitrous oxide	105	60.0	52.5	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xenon	71	32.6	—	Gas	0.12	—	—	0

<sup>a</sup>MAC (minimum alveolar concentration) values are expressed as vol %, the percentage of the atmosphere that is anesthetic. A value of MAC greater than 100% means that hyperbaric conditions would be required.

<sup>b</sup>MAC<sub>awake</sub> is the concentration at which appropriate responses to commands are lost.

<sup>c</sup>EC<sub>50</sub> is the concentration that produces memory suppression in 50% of patients. —, Not available.

- Gas inerte. Costoso.
- Insolubile nel sangue e nei tessuti → induzione e risveglio velocissimi.
- Antagonista NMDA e inibitore dei canali K<sup>+</sup>.
- Effetto anestetico sufficientemente potente, ma meglio in associazione con propofol.
- Molto ben tollerato.

## Svantaggi terapeutici

- Deve essere somministrato utilizzando uno speciale vaporizzatore

- Anestesia incompleta
- Assenza di rilassamento muscolare
- Deve essere utilizzato con altri anestetici per l'anestesia chirurgica

- Riduce il flusso epatico e renale
- Riduce la pressione arteriosa
- Sensibilizza il miocardio alle azioni delle catecolamine
- Tossicità epatica
- Aritmie

- Potenziale tossicità renale in presenza di flusso ridotto

- Scarsa analgesia
- Causa nausea significativa
- Minimo rilassamento muscolare
- Laringospasmo

- Scarsa analgesia

## Vantaggi terapeutici

- Buona analgesia
- Inizio/risveglio rapidi
- Sicuro, non irritante

- Buon rilassamento muscolare
- Recupero rapido
- Stabilità della gittata cardiaca
- Non aumenta la pressione intracranica
- Nessuna sensibilizzazione del cuore all'*adrenalina*

- Buon rilassamento della muscolatura liscia bronchiale per i pazienti asmatici
- Inizio/risveglio rapidi
- Non irritante; utile nei bambini

- Inizio d'azione rapido
- Anestesia potente

- Buona analgesia

- Nausea non probabile
- Inizio d'azione rapido
- Abbassa la pressione intracranica

- Nessuna depressione respiratoria
- Riduce i riflessi cardiovascolari indesiderabili

### Anestetici inalatori

*Desflurano*

*Protossido d'azoto*

*Alotano*

*Isoflurano*

*Sevoflurano*

### Anestetici endovenosi

*Tiopental*

*Ketamina*

*Fentanil*

*Propofol*

*Desmedetomidina*