Capitolo 9

ANESTETICI VOLATILI

Ronald L. Jacoby e Karl A. Nieforth

Gli anestetici generali sono farmaci depressivi che causano parziale o totale perdita della sensibilità dolorifica accompagnata anche da perdita di coscienza. Questo stato di insensibilità è conosciuto come anestesia. Prima della messa a punto di efficaci anestetici, gli individui venivano preparati per l'intervento chirurgico con metodi diversi, ma inumani, quali l'immobilizzazione fisica, lo shock o forti dosi di alcol o di oppio. Questi metodi non solo scoraggiavano i pazienti dal cercare l'aiuto del chirurgo ma hanno anche ritardato lo sviluppo delle tecniche chirurgiche.

La storia dell'inalazione di sostanze inebrianti è così pittoresca da far supporre che l'anestesia fosse già in uso prima della sua reale scoperta. Solo quando casualmente si riconobbe che composti chimici di sintesi potevano agire da anestetici, la speranza di una chirurgia indolore divenne realtà.

I primi esperimenti con etere etilico e protossido d'azoto non ebbero adeguata divulgazione e fu Horace Wells, un dentista di Hartford, ad introdurre nella pratica medica l'anestesia chirurgica (1844). Mentre assisteva ad una dimostrazione pubblica degli effetti del gas esilarante (protossido d'azoto), Wells fu il primo a notarne gli effetti anestetici. Uno dei volontari che inalarono il gas, certo Samuel Cooley, commesso di una farmacia locale, si ferì ad una gamba nel corso della dimostrazione ma, sotto l'effetto del gas, non provò alcun dolore. Wells interrogò Cooley sull'incidente e già il giorno successivo cominciò ad impiegare il protossido d'azoto nel suo lavoro di dentista. A breve distanza di tempo William Morton, a Boston, dimostrò l'attività anestetica dell'etere, mentre James Simpson a Edimburgo introdusse l'uso del cloroformio.

Da allora vennero sintetizzati e sperimentati numerosi anestetici, molti dei quali hanno avuto largo impiego clinico, per cui la continua ricerca di nuovi composti potrebbe apparire discutibile se non fosse per gli inconvenienti che quelli attualmente in uso ancora presentano.

SEGNI E STADI DELL'ANESTESIA

Gli anestetici generali, come dimostrato dall'alterazione delle risposte fisiologiche, agiscono deprimendo con una determinata successione il sistema nervoso centrale ad un grado che è funzione della dose impiegata. A seguito di tale successione Guedel ha distinto nell'anestesia quattro fasi o stadi principali che Gillespie ha ulteriormente suddiviso come illustrato nella Figura 9-1.

Stadio 1. Analgesia
Moderata depressione dei centri corticali superiori, sufficiente per interventi di piccola entità, che non richiedono cioè un rilassamento muscolare pronunciato.

Stadio 2. Delirio
Aumento della disinibizione dei centri inferiori accompagnata da eccitazione e da movimenti involontari.

Stadio 3. Anestesia chirurgica
Questo stadio viene suddiviso in quattro piani che corrispondono al progressivo approfondirsi dell'anestesia e sono caratterizzati da: 1) perdita dei riflessi spinali, 2) riduzione dei riflessi muscolari, 3) paralisi dei muscoli intercostali e 4) scomparsa del tono muscolare.

Stadio 4. Paralisi respiratoria
Così definita da Guedel che aveva impiegato come modello l'etere etilico, ma più corret-

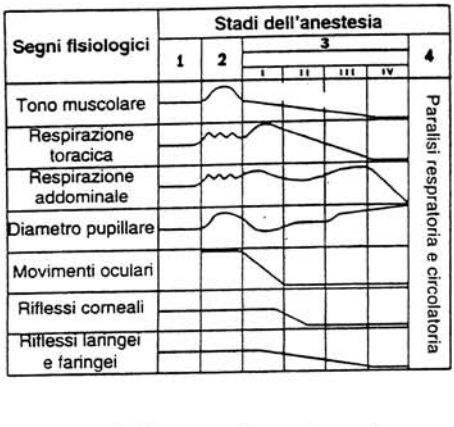


Fig. 9-1. Modificazoni funzionali nei vari stadi e piani dell'anestesia. Adattato da D.R. Lawrence, Clinical Pharmacology, 3 ed., London, J. A. Churchill, 1966, p. 187.

tamente indicata come fase tossica o di sovradosaggio che termina con paralisi respiratoria e vasomotoria.

La prima fase dell'anestesia comporta quindi la depressione dei centri corticali più elevati e dei centri talamici cui fanno capo le vie sensoriali. Non tutti gli anestetici provocano analgesia anche se tutti causano insensibilità dolorifica, ma ciò è legato più alla perdita di coscienza che ad un effetto analgesico vero e proprio.

La seconda fase si estende dalla perdita di coscienza all'inizio dell'anestesia chirurgica e può essere accompagnata da movimenti incoordinati con eccitazione, incontinenza urinaria ed altre manifestazioni la cui gravità dipende dall'esistenza di condizioni precedenti, come alcolismo. Durante questo periodo la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono entrambe elevate, mentre il respiro è frequente ed irregolare specie con anestetici di spiccato odore, a causa dell'irritazione provocata dai vapori. I primi due stadi dell'anestesia rappresentano il periodo d'induzione che, in teoria, dovrebbe essere breve e scevro da eccitazione, attività involontaria ed irritazione.

La maggior parte degli interventi chirurgici viene effettuata durante la fase 3, caratterizzata da respiro regolare, involontario, movimenti spontanei dei globi oculari e perdita di alcuni riflessi. A mano a mano che il grado di anestesia si fa più profondo queste manifestazioni si vanno progressivamente differenziando nei quattro piani dell'anestesia chirurgica. Con l'etere dietilico si riduce il tono muscolare, scompare il riflesso corneale e la respirazione toracica gradualmente si affievolisce.

L'arresto del respiro indica che si è raggiunto lo stadio 4. A questo punto la respirazione dev'essere sostenuta artificialmente fino a che l'effetto dell'anestetico si sia sufficientemente ridotto. Lo sconfinamento in questo stadio è raro con gli anestetici volatili probabilmente perché vengono impiegati per un tempo breve ed in condizioni controllate.

La sintomatologia descritta da Guedel per l'etere dietilico non si osserva con tutti gli altri anestetici che manifestano segni clinici propri; la loro induzione, inoltre, è talmente rapida che la sintomatologia di Guedel non è osservabile. Nella pratica, l'anestesia si avvale di coadiuvanti come barbiturici, miorilassanti ed altri depressori del sistema nervoso centrale che mascherano i segni clinici dell'anestesia.

SOMMINISTRAZIONE, DISTRIBUZIONE ED ELIMINAZIONE DEGLI ANESTETICI GENERALI

Gli anestetici generali possono venir classificati in tre gruppi: anestetici gassosi, volatili e per via endovenosa; questi ultimi, cioè i barbiturici ad azione ultrabreve, verranno illustrati in un altro capitolo. La somministrazione degli anestetici gassosi e volatili viene effettuata con tecniche diverse. Il metodo a goccia aperta consiste nel gocciolare l'anestetico su una maschera costituita da un telaio metallico ricoperto da una garza o da un materiale assorbente che copre il naso e la bocca del paziente: in questo modo l'anestetico inspirato viene convogliato nei polmoni.

Questo metodo, semplice e poco costoso, presenta non lievi inconvenienti, come l'impossibilità di una accurata valutazione della concentrazione dell'anestetico somministrato e la diffusione dei vapori, spesso esplosivi, nell'ambiente cir-

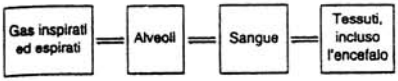


Fig. 9-2. Complesso degli equilibri che si instaurano nel corso dell'anestesia.

costante. La messa a punto di apparecchiature automatiche ha grandemente facilitato il lavoro degli anestesisti che sono oggi in grado di controllare per mezzo di flussimetri le concentrazioni dell'ossigeno, dell'anidride carbonica e dell'anestetico, nonché dell'acqua e della CO_2 espirata ecc.; per una descrizione più dettagliata di queste apparecchiature, si rimanda alla nota bibliografica 1.

Durante la somministrazione, la concentrazione dell'anestetico nel sangue aumenta rapidamente fino a raggiungere, per un certo grado di anestesia, un equilibrio tra i compartimenti alveolare, ematico e tissutale. Negli organi fortemente vascolarizzati l'anestetico perviene presto a concentrazioni elevate specie a livello encefalico, dove condiziona tanto la profondità dell'anestesia quanto il periodo di induzione ed il risveglio. L'insieme di questi equilibri di distribuzione è schematicamente illustrato nella Figura 9-2.

La concentrazione dell'anestetico nel cervello è controllata dalla ventilazione polmonare, dalla velocità dei flussi ematici polmonare e cerebrale e dalla solubilità del composto nel sangue e nei tessuti. Induzione e risveglio sono legati in particolare alla solubilità dell'anestetico nel sangue.

Sulla base dei coefficienti di partizione sangue/gas riportati in Tabella 9-1, gli anestetici generali possono venir classificati in altamente solubili nel sangue (metossiflurano), di media solubilità (alotano, enflurano ed isoflurano) e di bassa solubilità (sevoflurano, desflurano ed ossido nitroso). Il metossiflurano, proprio perché molto solubile nel sangue, ha un'induzione ed un risveglio piuttosto lenti. Prima che l'anestetico raggiunga una concentrazione apprezzabile nell'encefalo è necessario che il sangue ne sia quasi saturo, una condizione che si realizza dopo un certo numero di passaggi attraverso i polmoni, ma che con i composti insolubili si consegue celermente, di conseguenza, è rapido il trasferimento del farmaco ai tessuti. Questa relazione tra solubilità dell'anestetico nel sangue e velocità con cui il sangue viene saturato (misurata dall'aria espirata) è illustrato nella Figura 9-3.

Sebbene una piccola quantità di anestetico diffonda attraverso la pelle o venga metabolizzato, la principale via di eliminazione è rappresentata dai polmoni. Quando venga interrotta la somministrazione dell'anestetico, la sua eliminazione inizia immediatamente ed i fattori che ne controllavano l'assorbimento ora operano al rovescio. Gli anestetici altamente solubili nel sangue vengono eliminati lentamente ed il risveglio è torpido. Al contrario, con gli anestetici a bassa solubilità ematica come l'ossido nitroso l'eliminazione è rapida ed altrettanto il risveglio. L'interesse per questa classe di anestetici è notevole specie per i pazienti ambulatoriali per i quali è essenziale un rapido risveglio.

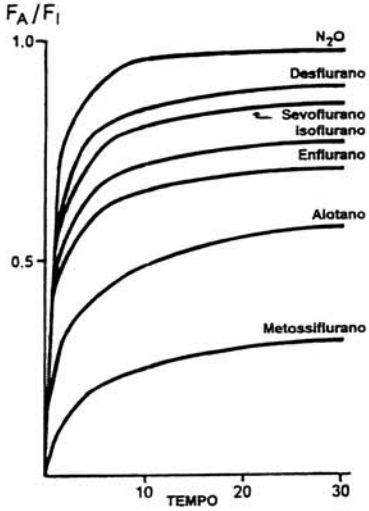


Fig. 9-3. Grafico ideale del rapporto F_A/F_I che illustra la velocità a cui l'anestetico espirato (F_A) raggiunge la concentrazione di anestetico inalato (F_I). (Adattato da E.I. Eger II, Isoflurane (Forane): A Compendium and Reference, Madison WI, Ohio Medical Products, 1981; N. Yasuda et al., Anesthesiology, 74, 489, 1991.)

TEORIE DELL'ANESTESIA

Gli anestesi generali, sin dalla loro scoperta (più di un secolo fa), sono stati oggetto di approfondite ricerche intese a chiarirne il meccanismo d'azione ma a tutt'oggi, malgrado l'impegno, questo meccanismo rimane ancora da precisare. Le molte teorie proposte non spiegano come si produca, a livello molecolare, la perdita di coscienza, ma correlano alcune proprietà chimico-fisiche di questi farmaci con il loro potere anestetico o descrivono i fenomeni biochimici e

Tabella 9-1. Coefficiente di partizione, MAC e metabolismo di anestetici volatili

Anestetico	Coefficiente di partizione a 37°C*		MAC (% di 1 Atm)†		% Metabolizzato‡
	Olio/Gas	Sangue/Gas	Senza N_2O	Con N_2O (%)	
Metossiflurano	970	12	0,16	0,07(56)	50
Alotano	224	2,3	0,77	0,29(66)	20
Enflurano	98,5	1,19	1,7	0,60(70)	2,4
Isoflurano	90,8	1,4	1,15	0,50(70)	0,17
Sevoflurano	53,4	0,60	1,71	0,66(64)	4-6§
Desflurano	18,7	0,42	6,0	2,83(60)	0,02§
Ossido nitroso	1,4	0,47	104	–	0,004

* I coefficienti di partizione sono tratti dalla nota bibliografica 1

† MAC = concentrazione alveolare minima (percentuale in volume) necessaria a produrre immobilità nel 50% in soggetti di età media sottoposti ad una incisione chirurgica, I valori dei MAC sono tratti dalla nota bibliografica 1

‡ La percentuale di anestetico metabolizzata è tratta dalla nota bibliografica 2

§ I dati relativi al sevoflurano ed al desflurano sono tratti dalla nota bibliografica 3

fisiologici che si verificano nel corso dell'anestesia; la maggioranza dei dati sperimentali, illustrati più avanti, sembra tuttavia indicare che gli anestetici causino i loro effetti inibendo la trasmissione nel SNC. Si ritiene che il cervello umano contenga 10^{12} neuroni, un gran numero dei quali è organizzato in modo da costituire una complessa rete nervosa che elabora gli input sensoriali, genera e coordina i movimenti muscolari e memorizza le informazioni. Le cellule nervose sono collegate tra loro tramite sinapsi ed è a questo livello che si produce l'anestesia. Nel paragrafo successivo verranno esaminate la struttura e la funzione di una rete neuronale semplificata della corteccia cerebrale (Fig. 9-4) prima di analizzare gli effetti dei differenti anestetici.[6]

Struttura e funzione della corteccia cerebrale

I neuroni della corteccia cerebrale sono fondamentalmente di due tipi: cellule piramidali e cellule stellate. Le cellule piramidali sono i principali neuroni eccitatori della corteccia ed i loro assoni si proiettano anche su altre aree del cervello e della corda spinale. Questi neuroni hanno come neuromediatore l'acido glutammico. Una singola cellula piramidale riceve centinaia ed anche migliaia di input da altre cellule piramidali, da cellule stellate e da afferenze specifiche del talamo. È la somma di tutti questi imput che determina in queste cellule la generazione dell'impulso nervoso. Il secondo tipo di neuroni corticali sono le cellule stellate che inviano impulsi alle cellule piramidali. Le cellule stellate non dispongono di lunghi assoni che si proiettino fuori della corteccia cerebrale, ma piuttosto stabiliscono dei collegamenti tra i neuroni, in pratica operano come interneuroni con funzioni eccitatorie o inibitorie. Recenti ricerche sul meccanismo d'azione degli anestetici si sono focalizzate sugli interneuroni inibitori che hanno come neuromediatore l'acido γ-amminobutirrico (GABA), il principale neuromediatore di inibizione del SNC. Nella parte centrale della Figura 9-4 è rappresentata una cellula piramidale, *3*, che riceve degli input eccitatori dal talamo *1* e da altre cellule piramidali *4*. Si noti che questi input sono trasmessi alla cellula piramidale tramite cellule stellate che in questo caso sono di tipo eccitatorio, ma potrebbero anche essere degli interneuroni inibitori. La cellula piramidale *3* riceve anche input da un interneurone inibitorio modulato da fibre noradrenergiche provenienti dal Locus coeruleus (LC), esse pure di tipo inibitorio. Così l'attivazione dei neuroni del LC riduce l'attività inibitoria dei neuroni GABA-ergici facilitando in definitiva l'attivazione del SNC. Le cellule piramidali dispongono di fibre collaterali che formano sinapsi con interneuroni GABA-ergici inibitori per cui l'attivazione di una cellula piramidale attiva anche l'interneurone inibitorio che si oppone ad una sua ulteriore attivazione. Questa autoinibizione è mostrata sul lato destro della cellula piramidale *3* nella Figura 9-4.

La maggior parte delle connessioni sinaptiche riportate nella Figura 9-4 è stata sperimentalmente dimostrata, ma il loro reale assemblaggio è piuttosto semplificato e per ora solo ipotetico. La Figura 9-4 ha due finalità: illustra innanzi tutto la complessità delle rete neuronale cerebrale; il normale stato di coscienza implica un sottile eqilibrio delle attività dei neuromediatori di eccitazione (glutammato) e di inibizione (GABA). In questi equilibri sono coinvolti altri mediatori come norepinefrina, serotonina, acetilcolina ed istamina che controllano nell'insieme il grado di

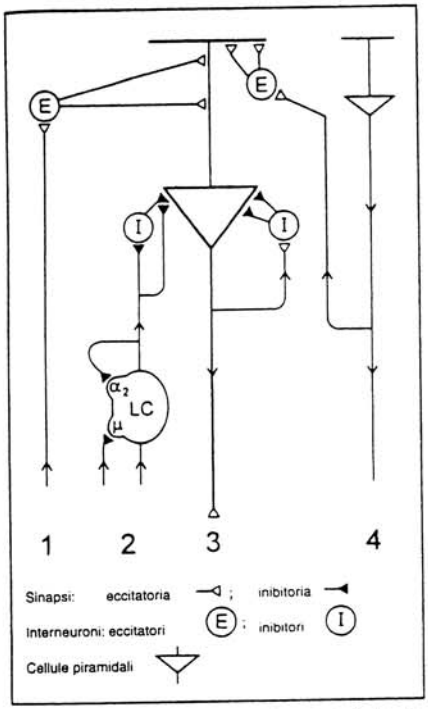


Fig. 9-4. Illustrazione schematica dei principali tipi di neuroni della corteccia cerebrale. La coscienza è associata agli stimoli eccitatori in uscita dalle cellule piramidali (3). Le cellule piramidali stabiliscono numerose sinapsi con afferenti specifici del talamo (1), con altre aree cerebrali come il locus coeruleus (LC) e cellule piramidali collaterali (4). Questi input sono ritrasmessi alle cellule piramidali con l'intermediazione di interneuroni (cellule stellate) eccitatori e inibitori.

attività e di eccitabilità del SNC. Per esempio, il LC mostrato in Figura 9-4 è un piccolo nucleo disposto sulla parte superiore del midollo allungato, la cui attività è stata associata ad una varietà di risposte come lo stato di attenzione e di vigilanza. Forti input adrenergici dal LC alla corteccia cerebrale facilitano l'elaborazione di segnali provenienti da altre aree sensoriali, ma il LC di per sé non aumenta il livello di attività cerebrale e l'output di segnali.[7] In secondo luogo la Figura 9-4 illustra come la maggior parte delle connessioni sinaptiche ipotizzate siano implicate nel meccanismo d'azione di numerosi e differenti anestetici.

L'acido glutammico, il neuromediatore di eccitazione sintetizzato dalle cellule piramidali, si lega ai recettori postsinaptici N-metil-D-aspartato (NMDA) per iniziare la trasmissione sinaptica (Fig. 9-5).[8] I recettori NMDA quando vengono attivati schiudono dei canali ionici che lasciano entrare nella cellula postsinaptica ioni Na^+ e Ca^{2+} e fuoriuscire ioni K^+. Il surplus di ioni Ca^{2+} si lega alla calmodulina che così attivata stimola la sintetasi dell'ossido nitrico (NOS) a convertire la nitrosoarginina in citrullina ed ossido nitrico (NO). Quest'ultimo a sua volta attiva la guanilciclasi solubile a formare guanosina-5'-monofosfato ciclico (cGMP), un nucleomediatore che può attivare una varietà di reazioni cellulari come fosforilazione di proteine, apertura di canali ionici e attivazione di fosfodiesterasi. Questi effetti non sono limitati ai neuroni postsinaptici perchè l'NO diffonde liberamente e può esercitare i suoi effetti anche su neuroni vicinali. Un suo rientro nei neuroni postsinaptici potenzia la trasmissione, mentre i neuroni vicini sono posti in stato di all'erta. L'ossido nitrico può anche

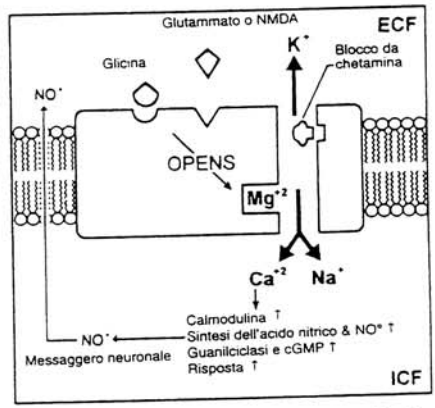


Fig. 9-5. Recettori del glutammato o dell'NMDA nel SNC. Gli agonisti (glutammato o NMDA) aprono i canali degli ioni potassio che fluiscono nei liquidi extracellulari (ECF) mentre gli ioni sodio e calcio entrano nel neurone. L'aumento della concentrazione intracellulare (ICF) del calcio attiva una cascata di reazioni che causano la risposta e liberano il messaggero neuronale, ossido nitrico. La chetamina può produrre anestesia per blocco dei canali controllati dall'NMDA, localizzati alle sinapsi eccitatorie delle cellule piramidali (3) in Fig. 9-4. (Adattato da L.B. Wingard, et al., Human Pharmacology, St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, pp. 20-22.)

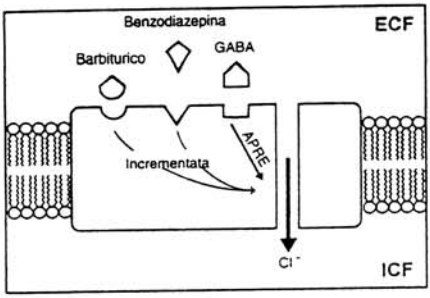
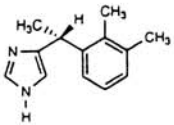


Fig. 9-6. Il recettore $GABA_A$ controlla i canali dello ione cloro. Il GABA si lega a questo recettore aprendo il canale dell'anione cloro con iperpolarizzazione del neurone. Benzodiazepine e barbiturici possono causare anestesia potenziando allostericamente l'azione del GABA alle sinapsi inibitorie sulle cellule piramidali (3) di Fig. 9-4. ECF = liquidi extracellulari; ICF = liquido intracellulare. (Adattato da L.B. Wingard, et al., Human Pharmacology, St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, pp. 20-22.)

diffondere nella rete capillare dove esercita una vasodilatazione con aumento del flusso sanguigno che sostiene l'aumentata attività neuronale. L'analisi di questi effetti ha portato all'ipotesi che l'NO sia un importante mediatore dello stato di coscienza.[9] Si ritiene che la chetamina, un anestetico iniettabile, eserciti il suo effetto per blocco dei canali ionici controllati dai recettori NMDA come mostra la Figura 9-5. Anche l'inibitore della NOS, l'estere metilico della nitro^G-L-arginina (L-NAME), causa un blocco reversibile della produzione di NO e così riduce la soglia dell'anestesia.[10] In questi esempi, chetamina ed L-NAME provocano una depressione del SNC per blocco della trasmissione sinaptica ed eventi successivi.

In un secondo caso l'anestesia è conseguita potenziando l'attività neuronale inibitoria. La Figura 9-6 illustra il complesso $GABA_A$-recettore/canale del cloro che controlla gli eventi associati con l'attività del GABA, il neuromediatore di inibizione.[11] Quando il GABA si lega al suo sito recettoriale, il canale del cloro si apre ed il risultante ingresso di ioni cloruro causa una iperpolarizzazione della membrana postsinaptica con inibizione del firing del neurone. Barbiturici, benzodiazepine e steroidi anestetici hanno specificità di legame sul complesso GABA-recettore/canale del cloro e nell'insieme potenziano il binding del GABA e/o la conduttanza dello ione cloruro. Altre sostanze come propofolo, anestetici volatili ed alcol potenziano l'azione del GABA, ma non si sa se per queste sostanze esista un unico sito di legame; tutte comunque promuovono la trasmissione GABA-ergica inibitoria.

Infine, la Figura 9-7 mostra come la clonidina e la desmedetomidina, che sono degli α_2-agonisti, ed anche la morfina possano esercitare i loro effetti ipnotico-sedativi tramite l'intervento del LC del midollo allungato.[12] Si ritiene che entrambe



Desmedetomidina

queste sostanze si leghino ai recettori del LC associati a proteine G-regolatrici che controllano i canali ionici deputati all'influsso del potassio.

L'inibizione di questi canali riduce il K^+ intraneuronale con iperpolarizzazione e silenziamento dei neuroni dell'LC. Gli assoni di questi neuroni si proiettano in numerose aree dell'encefalo e della corteccia dove ramificano estesamente contraendo rapporti con la maggioranza, se non con tutti, i neuroni cerebrali. La riduzione dell'attività inibitoria dell'LC per inibizione degli interneuroni da parte degli α_2-agonisti ha notevole influenza sulle funzioni cerebrali. Lo spostamento dell'equilibrio verso gli interneuroni GABAergici corticali si risolve in una depressione generalizzata.

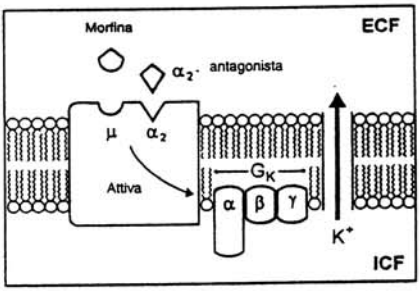


Fig. 9-7. La morfina e gli α_2-agonisti attivano le rispettive proteine G che iperpolarizzano i neuroni riducendo la concentrazione intracellulare di potassio. L'anestesia potrebbe essere dovuta alla rimozione degli effetti inibitori del locus coeruleus (2) nella Fig. 9-4. (Adattato da L.B. Wingard, et al., Human Pharmacology, St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, pp. 20-22.)

A questo punto la discussione si focalizza sull'azione degli anestetici iniettabili perché molto si sa sul meccanismo biochimico della loro azione. Il quadro che ne risulta è uno dei più complessi quanto a connessioni neuronali nel SNC, dove l'anestesia può essere causata in vari modi. L'inibizione delle vie eccitatorie o di quelle che potenziano l'inibizione neuronale possono causare anestesia, ma questo effetto si può produrre in diverse parti del cervello oltreché sulla corteccia. Per esempio, il sistema attivante reticolare implicato nel controllo dello stato di all'erta può venir influenzato da una varietà di sostanze. Lo stato di coscienza implica l'azione coordinata di numerose parti del SNC e di conseguenza difficilmente potrà esistere un'area esclusiva per l'anestesia.

Anestetici volatili

Gli anestetici volatili, come quelli visti nel paragrafo precedente, producono il loro effetto per blocco della trasmissione sinaptica. A causa della loro struttura semplice queste sostanze non agiscono su particolari recettori, ma piuttosto con interazioni non specifiche direttamente sulla membrana e/o sulle proteine ad essa associate inibendo la trasmissione sinaptica. Per esempio, durante la fase di induzione dell'anestesia vengono dapprima bloccati i neuroni inibitori, con passaggio alla fase 2, di delirio (vedi Fig. 9-1). Questo è in accordo con l'osservazione che i neuroni eccitatori prendono il sopravvento quando viene a mancare il controllo inibitorio. Basse concentrazioni di anestetico rimuovono il controllo inibitorio causando per un tempo breve, ma significativo, iperattività.

La maggior parte degli Autori ritiene che le interazioni fra anestetici volatili e membrane siano di natura idrofobica, ma rimane incerta la sede, se si tratti cioè di lipidi o proteine di membrana o canali ionici.

Teoria della liposolubilità

Questa teoria, sviluppata indipendentemente da Meyer e da Overton sostiene che esiste un rapporto tra liposolubilità di un composto ed intensità dell'azione anestetica, tuttavia non propone un meccanismo d'azione, si limita a descrivere un'eccellente corrispondenza tra potenza anestetica e coefficiente di partizione olio/acqua od olio/gas come illustrato in Figura 9-8. In base a questa teoria i composti dotati di maggior liposolubilità dovrebbero essere dei potenti anestetici, ma questa correlazione non è sempre valida: alcuni anestetici non sono liposolubili e molte sostanze liposolubili (ad esempio, i composti aromatici) non sono anestetiche. La teoria di Meyer-Overton non dimostra che gli anestetici esercitino i loro effetti nella fase lipoidea del cervello, ma suggerische che il sito d'azione sia di natura idrofobica.

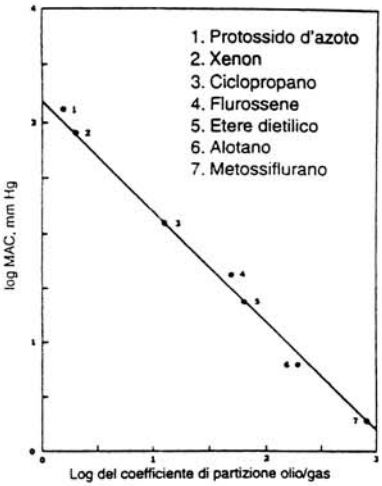


Fig. 9-8. Grafico del logaritmo della concentrazione minima alveolare (MAC) in funzione del logaritmo del coefficiente di partizione olio/gas di vari anestetici a 37°C, nel cane. Da E.I. Eger et al. Anesthesiology, 26,771 (1995). La figura è tratta da E.R. Larsen, R.A. Van Dyke e M.B. Chenoweth, in Drugs Affecting the Central Nervous System, Vol. 2, A. Burger, Ed., New York, Marcel Dekker, 1968, p. 8.

Interazioni anestetici-membrana

È cosa nota che gli anestetici si sciolgono nella membrana plasmatica disorganizzandola o aumentando la fluidità delle componente lipidica. La disorganizzazione dello strato lipidico ne causa una dilatazione che comporta una compressione dei diversi componenti la membrana per cui proteine eccitabili e canali ionici ne risultano deformati e non più in grado di funzionare. Per esempio, il complesso GABA-recettore/canale del cloro, visto precedentemente, può venir alterato al punto che il canale potrebbe rimanere aperto consentendo una irruzione di ioni cloruro con conseguente iperpolarizzazione sinaptica e blocco del firing neuronale. L'ipotesi, nota come "espansione di membrana", sembrerebbe avvalorata dal fatto che un animale in anestesia a condizioni ambiente può venir risvegliato applican-

Tabella 9-2. Strutture e proprietà di anestetici volatili

Nome d'uso (Nome depositato)	Struttura	Punto di ebollizione (°C)	Stabilità Chimica*
Desflurano (Suprane)	$CHF_2–O–CHF–CF_3$	23.5	si
Enflurano (Etrane)	$CHF_2–O–CF_2–CHFCl$	56.5	si
Alotano (Fluotano)	$CF_3–CHBrCl$	50.2	no
Isoflurano (Forano)	$CHF_2–O–CHCl–CF_3$	48.5	si
Metossiflurano (Pentrano)	$CH_3–O–CF_2–CHCl_2$	104.7	no
Ossido nitroso	N_2O	–88.0	si
Sevoflurano	$(CF_3)_2CH·O–CH_2F$	58.5	no

*Riguarda la calce sodata, la luce UV ed i comuni metalli

dogli una pressione di 100 atm. Questa osservazione indicherebbe che un aumento pressorio contrasta l'espansione o la disorganizzazione della membrana "anestetizzata" ripristinando la coscienza.

Come alternativa l'anestesia potrebbe essere causata dall'interazione con proteine di membrana: gli anestetici potrebbero infatti legarsi ad aree idrofobiche di canali ionici inibendone il funzionamento. Anche le proteine G potrebbero costituire un bersaglio per gli anestetici dato il loro rapporto con i secondi messaggeri. Numerose ricerche sono state indirizzate allo studio dei sistemi di traduzione dei segnali correlati all'attività neuronale, memoria, apprendimento, coscienza, nella speranza di poter interpretare i meccanismi dell'attività cerebrale e dell'anestesia. Una descrizione particolareggiata degli effetti degli anestetici sulle membrane e sui meccanismi dell'anestesia si trovano in due testi riportati nelle note bibliografiche 13 e 14.

Anestetici generali

Le considerazioni introduttive sugli anestetici generali possono venir riferite all'etere etilico ed al cloroformio, due dei più vecchi anestetici, che oltre ad essere rappresentativi delle classi di più largo impiego, eteri ed idrocarburi alogenati, ne riproducono anche la maggior parte degli effetti indesiderati.

L'etere etilico ed il cloroformio sono anestetici molto potenti che producono un eccellente grado di anestesia e di rilassamento della muscolatura scheletrica. Purtroppo l'etere è infiammabile e forma miscele esplosive con l'aria, l'ossigeno e il protossido d'azoto. L'induzione con l'etere è lenta e spiacevole come pure il risveglio, spesso accompagnato da nausea e vomito. L'irritazione delle vie aeree provoca salivazione eccessiva ed ipersecrezione bronchiale.

Il cloroformio è un anestetico molto potente, ma ormai è poco impiegato a causa del margine di sicurezza troppo esiguo, della tossicità epatica e renale, nonché dell'azione depressiva sul sistema cardiocircolatorio (arresto cardiaco, aritmie, ipotensione).

Chiaramente, etere e cloroformio non sono il massimo come anestetici per cui il loro impiego è stato da tempo abbandonato; rimane tuttavia l'acquisizione che la alogenazione di un idrocarburo comporta riduzione dell'infiammabilità ed un aumento della tossicità. I progressi nella chimica del fluoro associata alle ricerche sulle armi nucleari ha significativamente contribuito allo sviluppo di nuovi e più efficaci anestetici.

In linea di principio, un anestetico ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti: (1) non infiammabilità, (2) basso costo, (3) maneggevolezza, (4) buona attività miorilassante, (5) breve periodo d'induzione senza complicazioni o emergenze, (6) assenza di effetti sul miocardio e sul respiro a dosi anestetiche, (7) stabilità chimica e metabolica (8) potenza sufficiente da consentire un adeguato rifornimento di ossigeno, (9) ampio margine di sicurezza.

La maggior parte dei problemi associati all'anestesia da etere e da cloroformio è stata superata. Nella Tabella 9-2 sono riportati il nome e la struttura di un certo numero di anestetici. Il metossiflurano è usato raramente a causa della potenziale tossicità renale mentre l'ossido nitroso N_2O per la bassa potenza anestetica non viene impiegato da solo. Due nuovi anestetici, desflurano e sevoflurano, sono ancora in fase di studio per cui enflurano, isoflurano ed alotano sono attualmente quelli di più comune impiego. La Tabella 9-3 ne riporta una valutazione in rapporto alle propretà, da cui si può arguire che l'isoflurano è quello che più si avvicina all'anestetico ideale.[2,17]

Il desflurano è stato introdotto negli Stati Uniti nel 1992:[18] il profilo clinico-farmacologico ricorda quello dell'isoflurano, tuttavia la modesta solubilità ematica e tissutale assicura un rapido risveglio, ciò che ne fa un valido candidato per interventi ambulatoriali. Il desflurano è anche metabolizzato in minor misura degli altri anestetici e quindi potrebbe risultare meno tossico.

Tabella 9-3. Valutazione comparativa di Enflurano (E), Alotano (H) ed Isofluorano (I)

Proprietà	Superiore		Intermedia	Inferiore
Stabilità	I	=	E	H
Solubilità nel sangue	I		E	H
Odore	H		I	E
Depressione respiratoria	H		I	E
Depressione circolatoria	I		H	E
Aritmogenicità	I		E	H
Rilassamento muscolare	I	=	E	H
Aumento pressione endocranica/circolazione cerebrale	I		E	H
Attività convulsivante	H	=	I	E
Metabolismo	I		E	H
Tossicità	I		E	H

Adattata da J. G. Wade e W.C. Stevens, Anesth. Analg., 60, 679, 1981; vedi anche nota bibliografica 2.

Il sevoflurano, impiegato in Giappone da molti anni, ma non ancora registrato negli Stati Uniti, per molti aspetti è simile al desflurano.[2] Questo composto, tuttavia, si decompone in una certa misura in presenza di soda e quindi potrebbe risultare tossico, viene inoltre metabolizzato in misura superiore (4-6%) agli altri anestetici e si sa che un metabolismo più profondo può risultare pericoloso. Ulteriori studi sono necessari prima che desflurano e sevoflurano possano trovar posto nella moderna pratica anestesiologica.

Il pericolo di incendi e di esplosioni nelle sale operatorie e di conseguenza la sicurezza del personale impiegato richiede opportune norme preventive. Seppure questi pericoli siano sensibilmente ridotti con l'introduzione di anestetici non infiammabili come alotano, enflurano ed isoflurano, il rischio è sempre in agguato. Per una combustione sono necessari tre ordini di fattori: (1) una sorgente di ignizione come un dispositivo elettrochirurgico, (2) del materiale combustibile (garze, teli, tubi di gomma, ecc;) e (3) un ossidante (O_2, N_2O). Numerose sostanze sono infiammabili in ossido nitroso a concentrazioni che sono troppo basse per consentire la loro combustione in ossigeno puro.[15] Le concentrazioni necessarie per la combustione, relative ad alcuni anestetici, riportate nella Tabella 9-4, sono più alte di quelle riscontrate nella pratica.

Idrocarburi non alogenati

Gli alcani, gli alcheni e gli alchini sono caratterizzati da attività anestetica che in ciascuna serie è funzione della lunghezza della catena carboniosa, tuttavia la maggior parte di questi composti riveste un interesse anestesiologico limitato a causa dell'elevata tossicità, particolarmente a carico del sistema cardiocircolatorio. Il ciclopropano è l'unico idrocarburo di impiego clinico che però, a causa della facile esplosività, tende a venir sostituito con anestetici più sicuri.

Eteri

L'attività anestetica degli eteri è limitata ai termini inferiori ed aumenta, di pari passo con la tossicità, con l'allungamento della catena carbo-

Tabella 9-4. Infiammabilità relativa di anestetici "non infiammabili"*

	Alotano (%)	Enflurano (%)	Isoflurano (%)
Concentrazione minima infiammabile (MFC) di una sostanza in 30% di ossigeno con il rimanente di N_2O	4,75	5,75	7,0
Concentrazione alveolare minima (MAC) di una data sostanza nell'atmosfera precedente	0,28	0,65	0,46
MAC nell'uomo in assenza di N_2O	0,75	1,68	1,15
MFC/MAC in N_2O	17	8,9	15,2

*I dati sono tratti dalle note bibliografiche 15 e 16.

niosa. Dall'esame delle diverse classi di eteri alifatici, saturi, insaturi ed aliciclici, solo gli eteri etilico e vinilico sono risultati clinicamente validi. L'introduzione di una insaturazione negli eteri alifatici ne aumenta la potenza ed abbrevia l'induzione ed il risveglio, nel contempo riduce la stabilità chimica e ne accresce la tossicità. Tutti gli eteri sono infiammabili e formano miscele esplosive con l'aria.

Anestetici alogenati

L'introduzione di alogeni nelle molecole degli eteri e degli idrocarburi ne riduce o annulla l'infiammabilità e spesso aumenta il potere anestetico; purtroppo molti derivati alogenati sono troppo pericolosi (aritmie, epatotossicità, ecc.) per poter essere impiegati correntemente in anestesia.

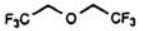
Il cloroformio, introdotto in America poco dopo la sua scoperta (Simpson, Edimburgo, 1847), fece qui la prima vittima.

I composti alogenati contenenti solo bromo non trovano impiego come anestetici per la bassa volatilità e la scarsa stabilità. La presenza di altri alogeni come cloro e fluoro può riuscire vantaggiosa come nel caso dell'alotano ($CF_3CHClBr$). Gli idrocarburi clorurati come cloroformio, cloruro di etile e tricloroetilene non hanno avuto successo a causa dell'epatotossicità e dell'aritmogenicità.

Gli anestetici più recenti di questo gruppo sono rappresentati dagli eteri e dagli idrocarburi fluorurati. Il primo in ordine di tempo è rappresentato dall'alotano seguito dal flurossene e dal metossiflurano. Anestetici più recenti, frutto di una ricerca di routine tra idrocarburi alogenati, è il sevoflurano.

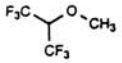
La fluorurazione degli eteri e degli idrocarburi conferisce ai nuovi derivati alcune positive caratteristiche come minor infiammabilità ed abbassamento del punto di ebollizione che consente il loro impiego clinico, altrimenti impossibile nella forma non alogenata. I casi di aritmia indotta dalle catecolammine si riducono sensibilmente quando il fluoro sostituisce gli altri alogeni, probabilmente in rapporto alle diverse dimensioni molecolari. Numerosi altri aspetti delle relazioni struttura-attività tra gli idrocarburi fluorurati potranno essere chiariti via via che saranno disponibili maggiori informazioni sul loro meccanismo d'azione.

Idrocarburi ed eteri fluorurati sembrano possedere contemporaneamente attività convulsivante ed anticonvulsivante che può venire accentuata o ridotta con particolari modifiche strutturali. L'etere bis-2,2,2-trifluoroetilico (Flurotyl, Indoklon) è un convulsivante proposto come alternativa alla terapia con elettroshock. La risposta convulsiva mette in evidenza una dose "tetto" oltre la quale si instaura l'anestesia, in ragionevole accordo con la prevista liposolubilità.[19] Per interpretare la prevalenza dell'azione convulsivante o di quella anestetica si è supposto che il prodotto si distribuisca in maniera differenziata in quelle subregioni dove sono presenti recettori per GABA, glutammato o acetilcolina.[20]



Fluroetile (Indoklon)

L'etere 1,1,1,3,3,3-esafluoroisopropilmetilico (Isoindoklon) è un buon anestetico anche se di modesta portata, capace di inibire le convulsioni indotte dall'isomero Indoklon.



Isoindoklon

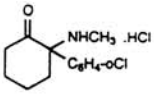
L'identificazione di siti recettoriali specifici è discutibile per il fatto che l'alotano ed il cloroformio non inibiscono questo tipo di convulsioni.

Ossido Nitroso

L'ossido nitroso (N_2O) è l'anestetico meno potente ancor oggi in uso, per questa ragione non viene impiegato da solo. I valori del MAC sono compresi tra 105-120% per cui il suo impiego richiederebbe condizioni iperbariche;[21] viene perciò associato ad anestetici più potenti che così possono venire impiegati in concentrazione minore con riduzione della tossicità. Con questa finalità gli anestetici sono somministrati in una miscela costituita dal 70% di N_2O e 30% di ossigeno in modo che la quantità dell'anestetico più potente può venir ridotta a metà o a due terzi, com'è indicato nella Tabella 9-1. L'ossido nitroso in concentrazione subanestetica è un eccellente analgesico, e ciò spiega la sua applicazione in odontoiatria e nel corso del travaglio. Ricerche recenti sulla farmacologia clinica dell'uso continuato dell'N_2O non rilevano inconvenienti di sorta anche se è stata espressa una qualche riserva.[22] L'interesse sulla tossicità dell'N_2O si è riacceso dopo che si è osservato che questo gas inattiva la metionina sintetasi con possibili alterazioni della sintesi del DNA; fortunatamente questo effetto è da prendere in considerazione solo nel caso di una esposizione cronica a questo gas.

Chetamina cloridrato

Il 2-(*o*-clorofenil)-2-metilamminocicloesanone cloridrato (Ketalar) è un potente anestetico dissociativo a breve durata d'azione. Trova impiego per interventi di breve durata (10-25 min) che non richiedano rilassamento muscolare.



Chetamina cloridrato

L'anestesia da chetamina si ritiene sia legata al blocco degli effetti del glutammato, uno dei principali neuromediatori di eccitazione del SNC. La chetamina si lega ai recettori NMDA che controllano i canali ionici come illustrato nella Figura 9-5. Questo blocco potrebbe prevenire la trasmissione eccitatoria sinaptica come anche ridurre l'aumento del livello intracellulare del Ca^{+2} provocato dall'NMDA o dal glutammato.[23] La fenciclidina (PCP, HOG, THC, Angel Dust) strutturalmente correlata alla chetamina si lega allo stesso sito del canale ionico; forse l'azione a questo livello ne spiega gli effetti psicotomimetici.

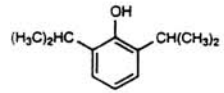
Il massimo del livello plasmatico, dopo somministrazione endovenosa, si raggiunge nel giro di un minuto. La chetamina è biotrasformata nel fegato ed eliminata con le urine in forma di metaboliti solubili o come coniugati dell'acido glucuronico.

La chetamina, al pari di altri anestetici dissociativi, causa incubi ed allucinazioni, più frequenti negli adulti che nei giovani sotto i 15 anni. Questi effetti possono venir antagonizzati molto efficacemente dalle benzodiazepine, in particolare dal diazepam.

Il metabolita principale della chetamina è il derivato N-demetilato (nell'uomo) che, pur attivo, non sembra contribuire, da studi effettuati sugli animali, all'effetto ipnotico. La chetamina viene anche metabolizzata per idrossilazione dell'anello cicloesanico alle posizioni 4, 5 o 6. La risoluzione della chetamina, che ha un centro chirale, mostra che l'enantiomero S(+) è da tre a cinque volte più potente dell'R(–). Ciononostante, forse per ragioni commerciali, in terapia viene impiegato il racemato. La posizione della chetamina in anestesiologia è stata recentemente esaminata.[23]

Propofolo

Il propofolo è un anestetico per via endovenosa molto singolare, del tutto diverso dai congeneri sin qui noti;[24] chimicamente è il 2,6-diisopropilfenolo, un olio a temperatura ambiente, molto poco solubile in acqua.



Propofolo

Lo si impiega come emulsione costituita da 1 o 2% di propofolo, 10% di olio di oliva, 1,2% di lecitina di uovo e 2,25% di glicerolo. L'effetto ipnotico si esprime come potenziamento del sistema GABA-ergico, simile a quello delle benzodiazepine, ma senza legarsi al loro recettore.[25] L'effetto, dopo somministrazione endovenosa, si fa sentire nel giro di un minuto, mentre come bolo, con dosaggio di 2-2,5 mg/kg, consegue l'effetto in 5 minuti. Il prolungamento dell'anestesia si può ottenere somministrando dell'altro farmaco o associando un anestetico volatile. L'azione ipnotica del propofolo cessa con la sua ridistribuzione tissutale e successiva eliminazione con le urine in forma di glucuronide o solfoconiugato. Questo anestetico viene impiegato tanto per l'induzione che per il mantenimento dell'anestesia: ha il vantaggio di ridurre gli episodi di emesi e di assicurare un rapido risveglio, caratteristiche che lo rendono adatto per interventi chirurgici ambulatoriali.

Barbiturici ad azione ultrabreve

I barbiturici ad azione ultrabreve vengono impiegati tanto per conseguire l'anestesia chirurgica quanto nella medicazione preanestetica: per via endovenosa la perdita di coscienza è molto rapida, ma altrettanto rapido è il risveglio. Questi prodotti sono spesso associati ad un anestetico volatile, ad esempio protossido d'azoto: il barbiturico induce una rapida e gradevole anestesia che viene poi mantenuta dall'anestetico generale. Questa classe di farmaci verrà illustrata particolareggiatamente in un altro capitolo.

TOSSICITÀ

Sintomi clinici di tossicità con gli anestetici per inalazione non sono frequenti, probabilmente perché il loro impiego è di breve durata. L'epatotossicità, tuttavia, nei pazienti esposti all'alotano si verifica nel rapporto 1/10.000-30.000, mentre la nefrotossicità è stata osservata con il metossiflurano: entrambi questi effetti tossici si ritiene siano legati a metaboliti intermedi reattivi.[26]

Tossicità epatica

L'epatite da alotano viene attribuita alla formazione di un legame covalente tra un metabolita reattivo ed il tessuto epatico, l'antigene è riconosciuto come estraneo, stimola la formazione di anticorpi: la successiva esposizione dell'anestetico scatena reazioni di ipersensibilità che si manifestano come epatotossicità.[27,28] In condizioni di ipossia si verifica la riduzione metabolica dell'alotano (vedi Tab. 9-5) con formazione di radicali liberi altamente reattivi, potenzialmente epatotossici, ma ricerche recenti mettono in dubbio una simile ipotesi. Come alternativa, le epatiti da alotano sarebbero da ricondurre alla sua metabolizzazione ossidativa che produce tra l'altro il trifluoroacetilcloruro (Tab. 9-5). In alcuni pazienti con epatiti da alotano sono stati identificati degli anticorpi specifici che reagiscono con proteine microsomiali epatiche alterate per reazione con cloruro di trifluoroacetile. Questi anticorpi partecipano alla risposta citotossica anticorpo-dipendente.

La similarità del metabolismo ipotizzato per desflurano, enflurano, isoflurano e metossiflurano lascia prevedere la possibilità di una sensibilità crociata. È noto che il metabolismo dell'enflurano e dell'isoflurano produce intermedi che alterano covalentemente proteine epatiche in maniera molto simile a quanto fa l'alotano. Anche il tessuto epatico alterato con l'enflurano mostra sensibilità crociata con gli anticorpi indotti da alotano. Si tratta di una ulteriore prova in favore dell'ipotesi secondo la quale l'acetilazione tissutale ed il successivo sviluppo di ipersensibilità è causa dell'epatite da alotano ed è anche consistente con l'osservazione che anestetici come l'enflurano e l'isoflurano, metabolizzati in misura minore, causano epatiti con minor frequenza.

Nefrotossicità

La tossicità renale degli anestetici fluorurati è correlata alla formazione (metabolismo) di fluoruri inorganici. L'insufficienza renale è una conseguenza dell'anestesia da metossiflurano ed è stata correlata alla concentrazione sierica dei fluoruri. Questa nefrotossicità, in genere reversibile, si osserva quando i livelli serici di ione fluoruro superano le 50 μmol/L. La velocità relativa di defluorurazione metabolica di anestetici fluorurati segue l'ordine: metossiflurano > enflurano = sevoflurano > isoflurano > alotano e desflurano. Solo con il metossiflurano si osservano livelli nefrotossici di fluoruri.

Ipertermia maligna

L'ipertermia maligna è una rara ma potenzialmente fatale complicazione dell'anestesia con una incidenza di 1/14.000 pazienti. Tutti gli anestetici fluorurati possono causare questa complicazione in soggetti geneticamente suscettibili. Questa sindrome, caratterizzata da una intensa reazione ipermetabolica della muscolatura scheletrica, si manifesta con contrazioni muscolari incontrollate e produzione di una grande quantità di calore. L'ipertermia maligna, se non controllata, porta rapidamente a morte. Il trattamento prevede una terapia di sostegno e la somministrazione di miorilassanti come il dantrolene.

Tossicità cronica

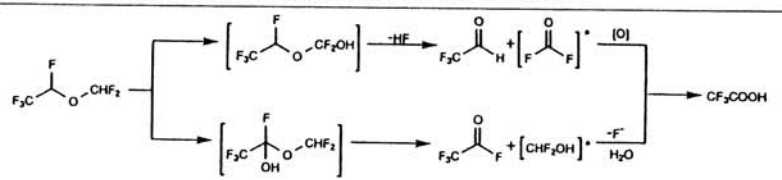
Da tempo ci si è posti il problema di possibili reazioni negative che potrebbero colpire il personale che si trova cronicamente esposto a bassi livelli di gas anestetici nelle sale operatorie come nei gabinetti odontoiatrici. Numerosi studi epidemiologici hanno analizzato il problema del rischio occupazionale, ma l'entità del pericolo è ancora sconosciuta. Sono stati riportati casi di aborto spontaneo, malformazioni congenite nei neonati ed un aumento dei casi di cancro tra il personale addetto alle sale operatorie. Come misure di sicurezza sono stati installati dispositivi per ridurre le tracce dell'anestetico nell'ambiente di lavoro; tuttavia, si deve tener presente che il personale medico e paramedico opera in condizioni stressanti e si trova anche esposto a radiazioni, fattori questi che potrebbero rappresentare una spiegazione alternativa per le reazioni avverse osservate.

METABOLISMO

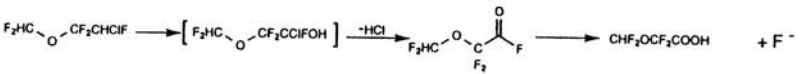
La maggior parte degli anestetici volatili, contrariamente a quanto si riteneva, viene almeno in parte metabolizzata. Studi di metabolismo hanno rilevato che gli anestetici alogenati vengono biotrasformati in differente misura: ad esempio, dallo 0,004% del desfurano si arriva al 50% del metossiflurano. L'alogenazione in linea di massima riduce la metabolizzazione la cui velocità è correlata in maniera inversa all'energia del legame carbonio-alogeno: vale quindi la sequenza Br > Cl > F. Gli idrocarburi perfluorurati infatti non vengono metabolizzati. Il grosso del metabolismo si verifica dopo la sospensione dell'anestetico cosicché gli anestetici che più si accumulano nell'organismo, per la lentezza con cui vengono eliminati, possono venir biotrasformati più profondamente. I composti della Tabella 9-1 sono ordinati secondo l'ordine decrescente di liposolubilità cui corrisponde un analogo andamento della metabolizzazione. Il metossiflurano che ha un'alta lipofilia viene anche estesamente metabolizzato a differenza del desflurano che è quasi inerte.

Tabella 9-5. Metaboliti ipotizzati di alcuni anestetici fluorurati*

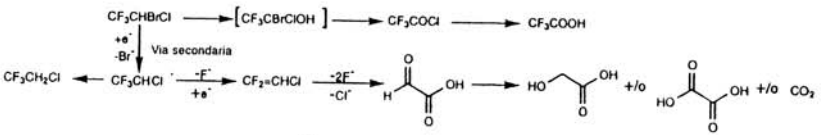
Desflurano



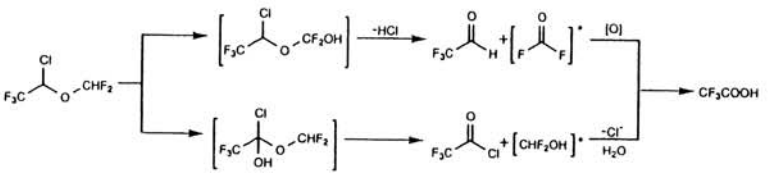
Enflurano



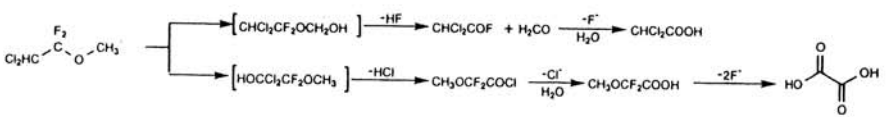
Alotano



Isoflurano

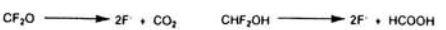


Metossiflurano



Sevoflurano

Decomposizione di intermedi instabili



* Dati tratti dalle note bibliografiche 27 e 28.

Il metabolismo degli anestetici alogenati è catalizzato dalla famiglia dei citocromi P450 del fegato. Lo studio iniziale della degradazione ossidativa comporta l'idrossilazione del carbonio terminale o di un carbonio adiacente ad un ossigeno etereo. Gli alcoli intermedi sono instabili e si decompongono liberando ioni alogenuro e piccoli metaboliti organici che vengono ulteriormente ossidati o idrolizzati. Il metabolismo riduttivo catalizzato dal citocromo P450 interessa solo l'alotano; questa riduzione ha luogo in condizioni di ipossia e produce il radicale libero CF_3CH-Cl•, reattivo e tossico, come illustrato nella Tabella 9-5.

Il metabolismo di tutti gli anestetici fluorurati produce fluoruro inorganico i cui livelli nel sangue o nelle urine servono a stabilire il grado di metabolizzazione dell'anestetico. La concentrazione sierica di fluoruri è importante perché alte concentrazioni di questi ioni causano danni renali. Un altro metabolita spesso presente è l'acido trifluoroacetico o analoghi derivati dell'acido acetico α-sostituito; a questi derivati è ascrivibile la tossicità degli anestetici così come è stato illustrato nel paragrafo sulla epatotossicità.

MEDICAZIONE PREANESTETICA

La medicazione preanestetica ha lo scopo di controllare lo stato ansioso del paziente, ridurre la quantità di anestetico da impiegare ed inibire gli effetti collaterali indesiderati come salivazione, bradicardia e vomito postanestetico. Questa medicazione è costituita da una associazione di analgesici narcotici, sedativi, anticolinergici, miorilassanti e tranquillanti fenotiazinici.

Gli analgesici narcotici come morfina e meperidina sono molto utili nel ridurre la sensibilità dolorifica, l'ansietà e la concentrazione dell'anestetico, ritardando tuttavia il risveglio e spesso causano ipotensione e disturbi gastroenterici.

Le benzodiazepine sono preferite anche agli oppiacei e barbiturici perché producono sedazione senza effetti indesiderati a carico del SNC, ipotensione o nausea e vomito postoperatorio. Altri composti validi sono gli ansiolitici ed i neurolettici come idrossizina e droperidolo.

Anticolinergici come l'atropina e la scopolamina servono ad inibire l'eccessiva secrezione bronchiale ed a ridurre gli effetti cardiovascolari di origine parasimpatica come l'ipotensione e la bradicardia.

Alla riduzione del tono muscolare concorrono i miorilassanti. I miorilassanti sono impiegati al fine di ridurre il tono muscolare, facilitare l'intubazione tracheale e consentire condizioni ottimali per l'intervento chirurgico. Un bloccante neuromuscolare a rapida azione, ma di breve durata, come la succinilcolina o il mivacurio, sono utili per l'intubazione tracheale. Curaromimetici come doxacurio, pancuronio e vecuronio consentono un rilasciamento durevole della muscolatura scheletrica quanto mai utile ai fini dell'intervento come anche per facilitare la respirazione artificiale del paziente.

La clonidina, un agonista α_2-adrenergico impiegato nel trattamento dell'ipertensione, è dotato di una componente sedativa che consente di ridurre le dosi di analgesici e di anestetici. Trova così impiego nella medicazione preanestetica. Attualmente è in sperimentazione un suo valido succedaneo, la desmedetomidina, un α_2-agonista altamente selettivo. Questo farmaco riduce significativamente il dosaggio di analgesici e di anestetici senza causare depressione respiratoria, concorre anche alla stabilizzazione emodinamica del paziente;[12] Si ritiene che la desmedetomidina produca i suoi effetti stimolando i recettori del Locus coeruleus come descritto in precedenza.

INTERAZIONE TRA FARMACI

Nonostante gli anestetici vengano somministrati per periodi di tempo relativamente brevi e siano anche rapidamente eliminati, è stato descritto un certo numero di interazioni con altri farmaci.

L'interazione di farmaci con anestetici volatili può verificarsi in due modi: innanzi tutto con farmaci che il paziente assume da tempo, secondariamente con farmaci somministrati nel corso dell'anestesia.

I farmaci antiipertensivi da tempo sono guardati con sospetto dagli anestesisti per il fatto che alterano la funzione cardiovascolare rendendo difficile il controllo di ipotensione e depressione miocardica. Alcuni anestesisti hanno raccomandato l'interruzione della terapia antiipertensiva prima dell'intervento. Questa indicazione, tuttavia, non è da tutti condivisa; anzi i più ritengono che sia opportuno continuare la terapia antiipertensiva fino al momento dell'intervento perché così facendo il sistema cardiovascolare si presenta in una condizione di stabilità che riesce di grande aiuto per superare lo stress dell'anestesia e dell'intervento.

Una situazione analoga si osserva con i farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale. La somministrazione di levodopa, fenotiazine, tranquillanti ed antidepressivi triciclici viene in genere proseguita fino all'intervento; unica eccezione gli inibitori della monoamminoossidasi (MAOI). L'assunzione di questi farmaci dovrebbe essere sospesa due settimane prima dell'intervento per evitare possibili interazioni con anestetici e coadiuvanti l'anestesia.

Il rischio è grande e può verificarsi nella fase preparatoria dell'anestesia, nel periodo d'induzione o nello stadio di anestesia chirurgica. Un buon numero delle sostanze impiegate nella medicazione preanestetica come barbiturici, benzodiazepine, fenotiazine ed oppioidi sono dei depressori del sistema nervoso centrale, in particolare dei centri respiratorio e vasomotorio, per cui non sorprende che la loro associazione agli anestetici generali si risolva in un potenziamento di queste azioni depressive. Comuni e di maggiore importanza il potenziamento e gli effetti additivi dei bloccanti neuromuscolari ad opera degli anestetici: in questi casi particolare attenzione va posta nel dosaggio di queste combinazioni. Da ultimo bisogna ricordare che certi anestetici sensibilizzano il miocardio all'azione aritmogena delle catecolammine. Poiché le catecolammine vengono correntemente impiegate per antagonizzare l'ipotensione nel corso dell'anestesia, bisogna prendere le dovute precauzioni per evitare l'insorgere di fibrillazione ventricolare. Per una completa discussione sull'argomento si rimanda alla nota bibliografica 29.

BIBLIOGRAFIA

1. R. K. Stoelting and R. D. Miller, *Basics of Anesthesia*, 2nd ed., New York, Churchill Livingstone, 1989.
2. W. C. Stevens and H. G. G. Kingston, *Inhalation Anesthesia*, in *Clinical Anesthesia*, 2nd ed., P. G. Barash, B. F. Cullen, and R. K Stoelting, Eds., Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.
3. A. Devcic and D. C. Warltier, *Anesthesia Today*, *3*, 1(1993).
4. E. I. Eger II, *Isoflurane (Forane): A compendium and Reference*, Madison, WI, Ohio Medical Products, 1981.
5. N. Yasuda et al., *Anesthesiology*, *74*, 489(1991).
6. J. H. Martin, *Cortical Neurons, the EEG, and the "Mechanisms of Epilepsy"*, in *Principles of Neural Science*, 2nd ed., E. R. Kandel and J. H. Schwartz, Eds., New York, Elsevier, 1985.
7. M. Scheinin and D. A. Schwinn, *Anesthesiology*, *76*, 873(1992).
8. M. L. Mayer, et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, *648*, 194(1992).
9. T. M. Dawson, et al., *Ann. Neurol.*, *32*, 297(1992).
10. R. A. Johns, et al. *Anesthesiology*, 77, 779(1992).
11. D. L. Tanelian, et al., *Anesthesiology*, *78*, 757(1993).
12. M. Maze and W. Tranquilli, *Anesthesiology*, *74*, 581(1991).
13. H. R. Roth and K. W. Miller, Eds., *Molecular and Cellular Mechanisms of Anesthetics*, New York, Plenum, 1986.
14. R. C. Aloia, et al., Eds., *Drug and Anesthetic Effects on Membrane Structure and Function*, New York, Wiley-Less, 1991.
15. L. B. Perry, et al., *Anesth. Analg.*, *54*, 152(1975).
16. E. I. Eger II, *Anesthetic Uptake and Action*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1974.
17. J. G. Wade and W. C. Stevens, *Anesth. Analg.*, *60*, 666(1981).
18. J. H. Tinker, Ed., *Anesth. Analg.*, *75*, Sl(1992).
19. D. Koblin, et al., *Anesth. Analg.*, *60*, 464(1981).
20. E. M. Landau, et al., *J. Med. Chem.*, *22*, 325(1979).
21. G. B. Russell, et al., *Anesth. Analg.*, *70*, (1990).
22. E. I. Eger II, et al., *Anesth. Analg.*, *71*, 575(1990).
23. J. Church and D. Lodge, *N-Methyl-D-aspartate (NMDA) antagonism is central to the actions of ketamine and other phencyclidine receptor ligands, in Status of Ketamine in Anesthesiology*, E. F. Domino, Ed., Ann Arbor, NPP Books, 1990.
24. P. S. Sebel and J. D. Lowdon, *Anesthesiology*, *71*, 260(1989).
25. V. A. Peduto, et al., *Anesthesiology*, *75*, 1000(1991).
26. M. T. Baker and R. A. VanDyke, *Biochemical and toxicological aspects of the volatile anesthetics*, in *Clinical Anesthesia*, 2nd ed., D. G. Barash, B. F. Cullen, and R. K. Stoelting, Eds., Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.
27. D. D. Koblin, *Anesth. Analg.*, *75*, S10(1992).
28. D. D. Christ, et al., *Anesthesiology*, *69*, 833(1988).
29. J. L. Neigh, *Inhalation anesthetic agents*, In *Drug Interactions in Anesthesia*, 2nd ed., N. T. Smith and A. N. Corbascio, Eds., Philadelphia, Lea & Febiger, 1986.

LETTURE SCELTE

J. R. Cooper, et al., *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 6th ed., New York, Oxford University Press, 1991.

A. G. Gilman, et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., New York, Pergamon Press, 1990.

W. C. Stevens and H. G. G. Kingston, *Inhalation anesthesia, in Clinical Anesthesia*, 2nd ed., P. G. Barash, B. F. Cullen, and R. K. Stoelting, Eds., Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.

R. K. Stoelting and R. D. Miller, *Basics of Anesthesia*, 2nd ed., New York, Churchill Livingstone, 1989.