



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια: Βογιατζάκη Θεοδοσία, Καθ. Αναισθησιολογίας

Γραμματεία: Ταστερίδου Μαρία, τηλ. 2551351049



Φαρμακολογία της Γενικής Αναισθησίας

Ιωαννίδης Ραφαήλ

MD/MSc/PhD©

Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική

Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης

Αλεξανδρούπολη, 2021

Αναισθησία

Αναστρέψιμος απώλεια συνείδησης μετά την χορήγηση φαρμάκων για την επιτέλεση μιας επώδυνης χειρουργικής επέμβασης



Σας βεβαιώ ότι με τις σύγχρονες μεθόδους αναισθησίας δεν θα πονέσετε καθόλου!!!



s7574 www.fotosearch.com

General anesthesia



Although similar to sleep there are profound differences

- There is the loss of the "fight or flight response", which is not lost during sleep.
- General anesthetics stop most nervous activity in the brain, sleep only stops activity in very specific areas, and increases activity in other areas.

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Ιστορική Αναδρομή

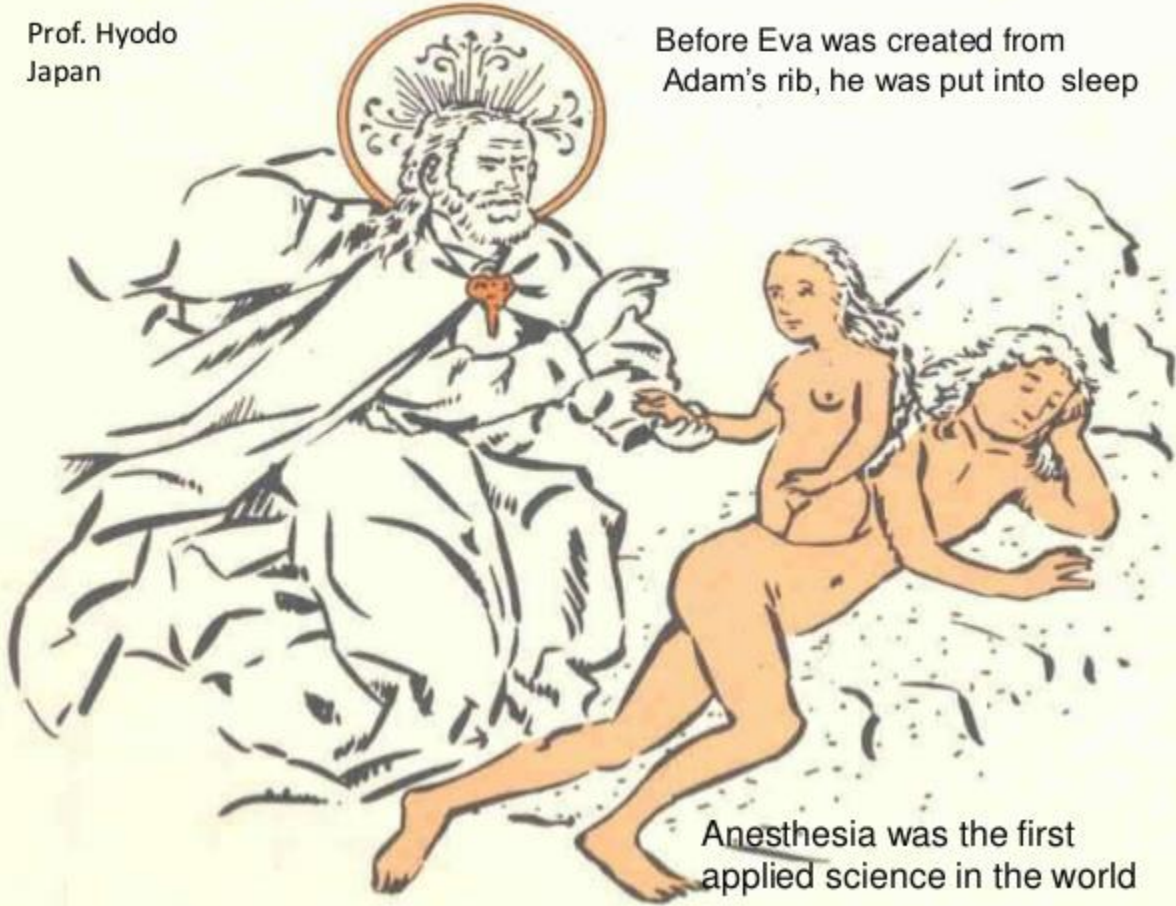
Και επέβαλε Κύριος ο Θεός
έκσταση επί τον Αδάμ, και εκοιμήθη

Γενέσεως κεφ.Β,21. Π. Διαθήκη



Prof. Hyodo
Japan

Before Eva was created from
Adam's rib, he was put into sleep



Anesthesia was the first
applied science in the world

Αναισθησία δια μέσου των αιώνων

Ασσύριοι

ασφυξία με στραγγαλισμό (περιτομή)
Ξύλινη περικεφαλαία (εγκεφαλική διάσχιση)

Αιγύπτιοι

όπιο, υοσκύαμος, ιτιά

Ινδία

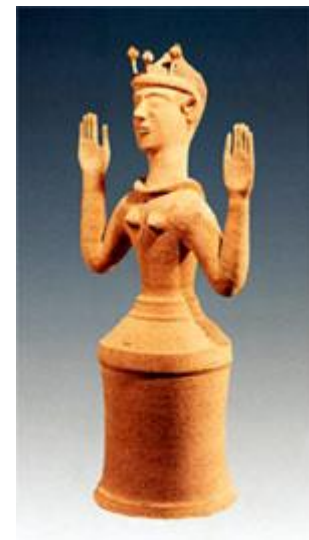
όπιο, ινδική κάνναβη

Κίνα

βελονισμός

Αρχαία Ελλάδα (Όμηρου έπη)

Νηπενθές, όπιο-παπαρούνα
Θεά των Μηκώνων (1450πΧ)



Surgery Before Anesthesia



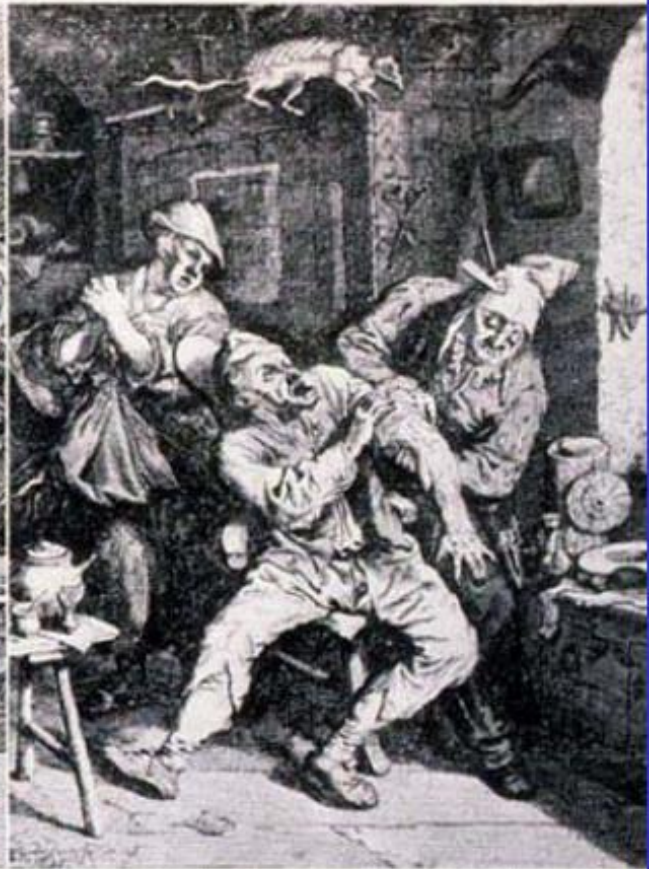
Mural of Dr. Villander, Hôtel de Dieu, Paris.

A



From *Behind the Doctor*, by Logan Clendenning, published by Alfred A. Knopf.

B



From *Devils, Drugs and Doctors*, by Howard W. Haggard, M.D., published by Harper and Brothers.

C

PICTORIAL RECORDS OF THE AGONY ENDURED IN OPERATIONS BEFORE THE ADVENT OF ANESTHESIA

- A. A surgeon cutting with his big saw.
- B. A very painful operation of the seventeenth century.
- C. A surgeon torturing his patient.

The first public demonstration of surgical anesthesia, Boston, October 16, 1846 (From: Massachusetts General Hospital).

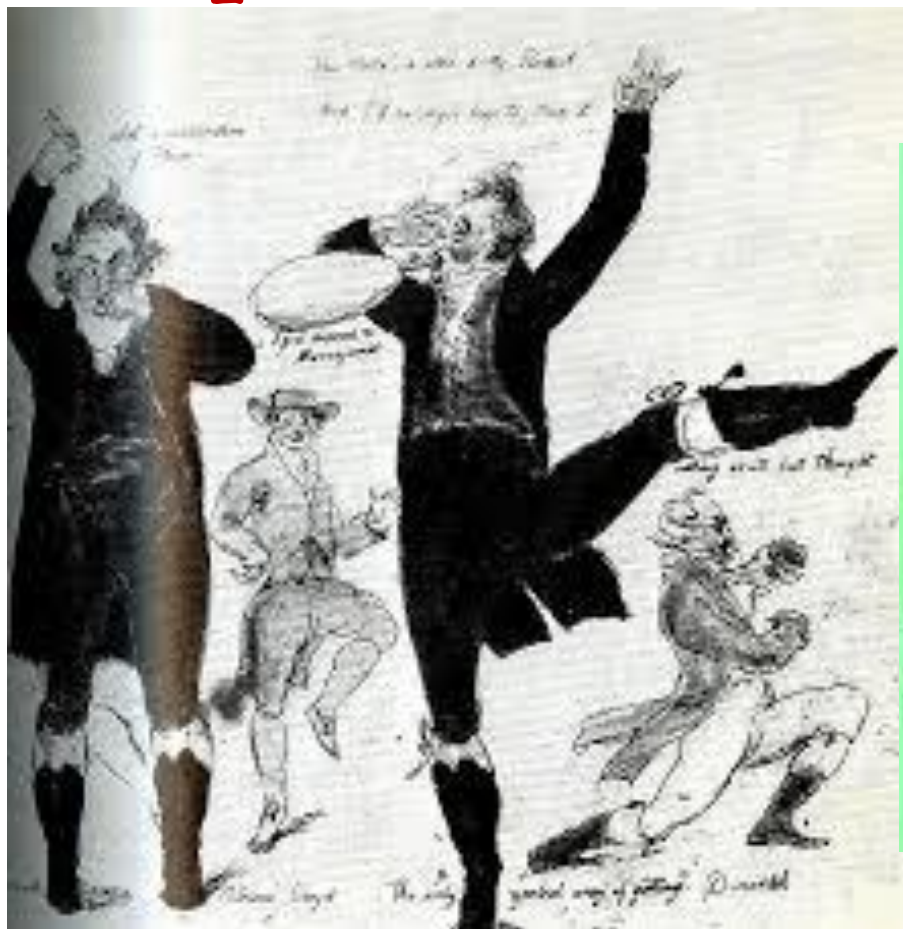
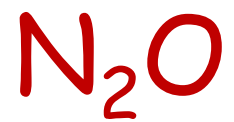


DR. H. J. BIGELOW DR. A. A. GOULD DR. J. C. WARREN DR. W. T. C. MORTON DR. SAMUEL PARKMAN DR. GEORGE HAYWARD
DR. J. MASON WARREN DR. S. D. TOWNSEND

*The First Public Demonstration of Surgical Anæsthesia
Boston, October 16, 1846*



Βγάλτε παπούτσια και κάλτσες, γιατί μας τέλειωσε το ιλαρυντικό αέριο.



Ισοζυγισμένη αναισθησία

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

- Απώλεια συνείδησης-ύπνωση
- Αναλγησία
- Μυοχάλαση
- Αμνησία



www.shutterstock.com · 112383596



ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ



A photograph of an operating room or intensive care unit. In the center, there is a medical workstation with a monitor displaying a green and blue image, a keyboard, and a mouse. Below the monitor is a laptop with a red and white screen. To the left, there is a stand with a yellow bag and various tubes. To the right, there is a white cabinet and a printer. The room is filled with medical equipment and cables.

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

**Αναισθητικά
Μυοχάλαση
Αναλγησία
Monitoring!!!**

Εισαγωγή στην αναισθησία

- Ενδοφλέβια αναισθητικά
- Δί' εισπνοής χορηγούμενα αναισθητικά



IV αναισθητικά



Ιστορία

Πεντοθάλη 1934

Βενζοδιαζεπίνες 1960

Κεταμίνη 1966

Ετομιδάτη 1973

Προποφόλη 1977



Ιδανικό αναισθητικό

- Γρήγορη εισαγωγή-γρήγορη αφύπνιση
- Γρήγορος μεταβολισμός σε ανενεργείς μεταβολίτες
- Αιμοδυναμική σταθερότητα
- Όχι αναπνευστική καταστολή
- Όχι απελευθέρωση ισταμίνης ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Όχι τοξικό, όχι μετάλλαξη. Όχι καρκινογένεση
- Αναλγησία, αντιεμετικό
- Όχι ακριβό

IV αναισθητικά

Υπερ-ταχείας δράσης

Ύπνος σε χρόνο κυκλοφορίας βραχίονος-εγκεφάλου
<1min

Βαρβιτουρικά: Θειοπεντάλη

Μη βαρβιτουρικά : Ετομιδάτη, Προποφόλη

Ταχείας δράσης

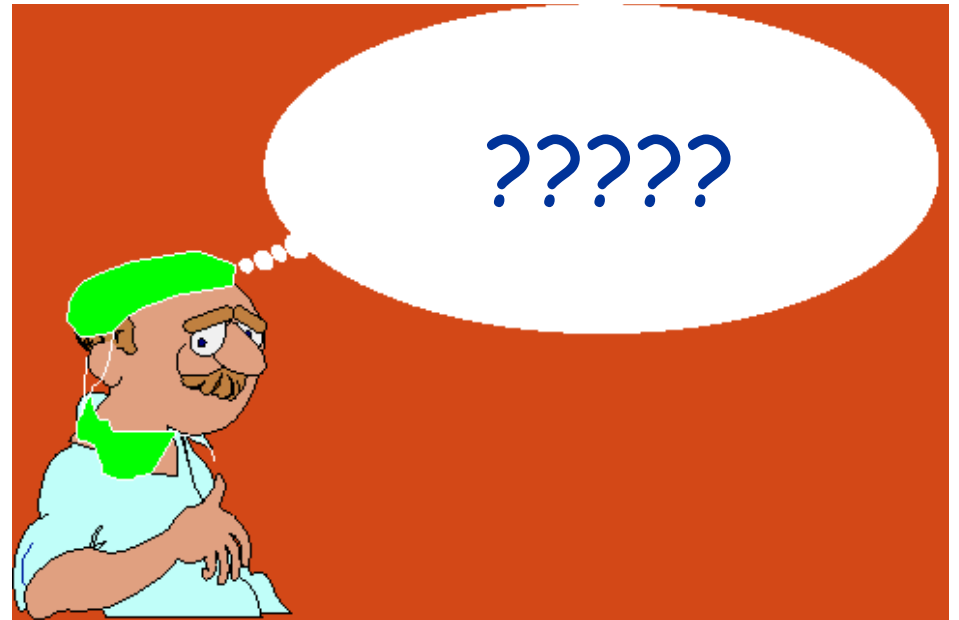
Ύπνος <3 min

Μη βαρβιτουρικά: Κεταμίνη

Βενζοδιαζεπίνες : Μιδαζολάμη

Οπιοειδή





Εξέλιξη χωρίς ορθολογική θεωρεία δράσης
των φαρμάκων

Μηχανισμός δράσης

GABA_A receptors

Βαρβιτουρικά

Προποφόλη-Ετομιδάτη

Βενζοδιαζεπίνες

Πτητικά αναισθητικά

NMDA type glutamate receptors

Κεταμίνη, N₂O, Ξένον

Αγωνιστές Μ type opioids receptors

Οπιοειδή

Αγωνιστές κ type opioids receptors(spinal cord)

Κεταμίνη

γ -aminobutyric acid

GABA

- **GABA**

Most widespread inhibitory neurotransmitter in the CNS

Three classes of receptors

- **GABA_A**

- » **Ligandgated ion channel**

- » **Cl-channel**

- » **Site of action of benzodiazepines, barbiturates, and propofol**

- » **Not the site of action of inhaled anesthetics**

- **GABA_B**

- » **Slow inhibitory post-synaptic potentials, regulates K⁺ and Ca⁺⁺ conductance**

- » **Not a binding site of anesthetic drugs**

- **GABA_C**

- » **Also a Cl-channel**

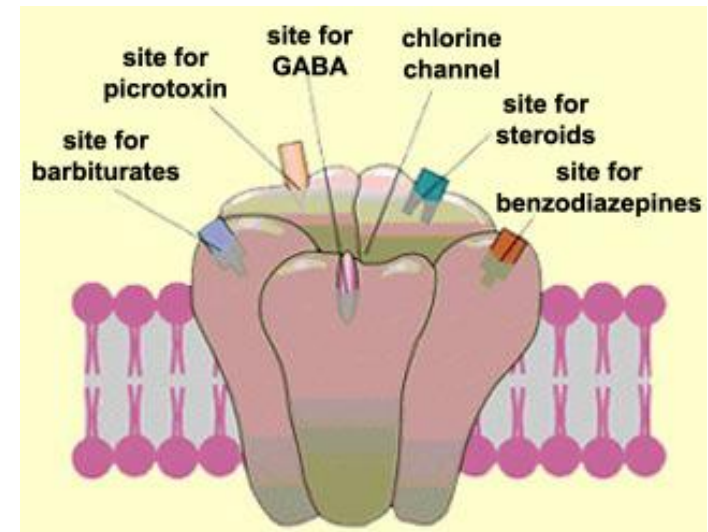
- » **Not a binding site of anesthetic drugs**

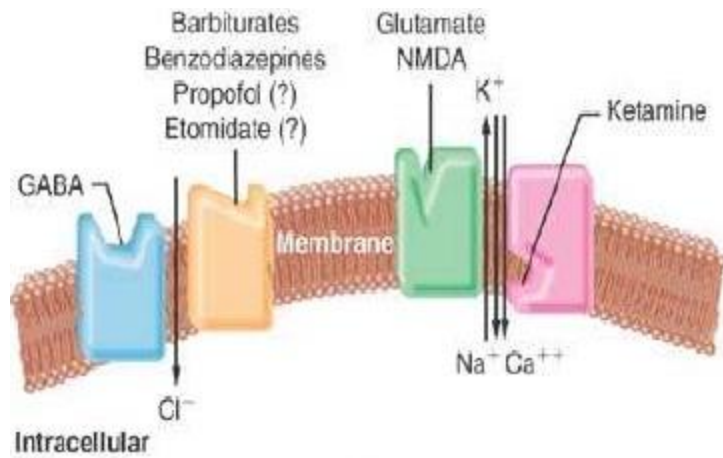
GABA_A Receptor

- **Transmembrane pentamer composed of 2 α , 2 β , and 1 γ or δ subunits**

Each has a binding site for GABA

- **Benzodiazepines**
Bind a cleft of α and γ subunits
Increases frequency of channel opening
- **Barbiturates, propofol**
Bind α subunit
Increase duration of channel opening

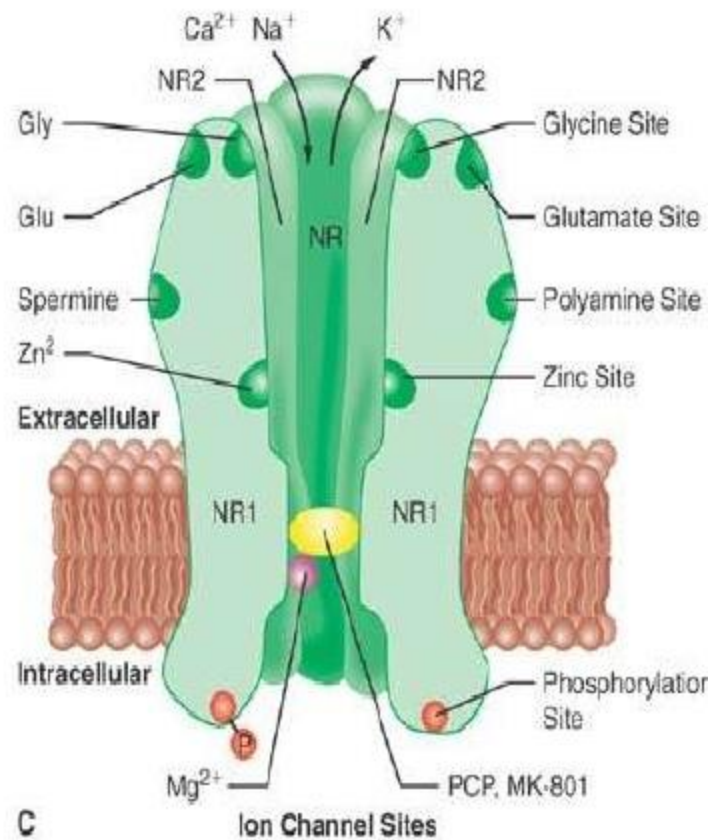




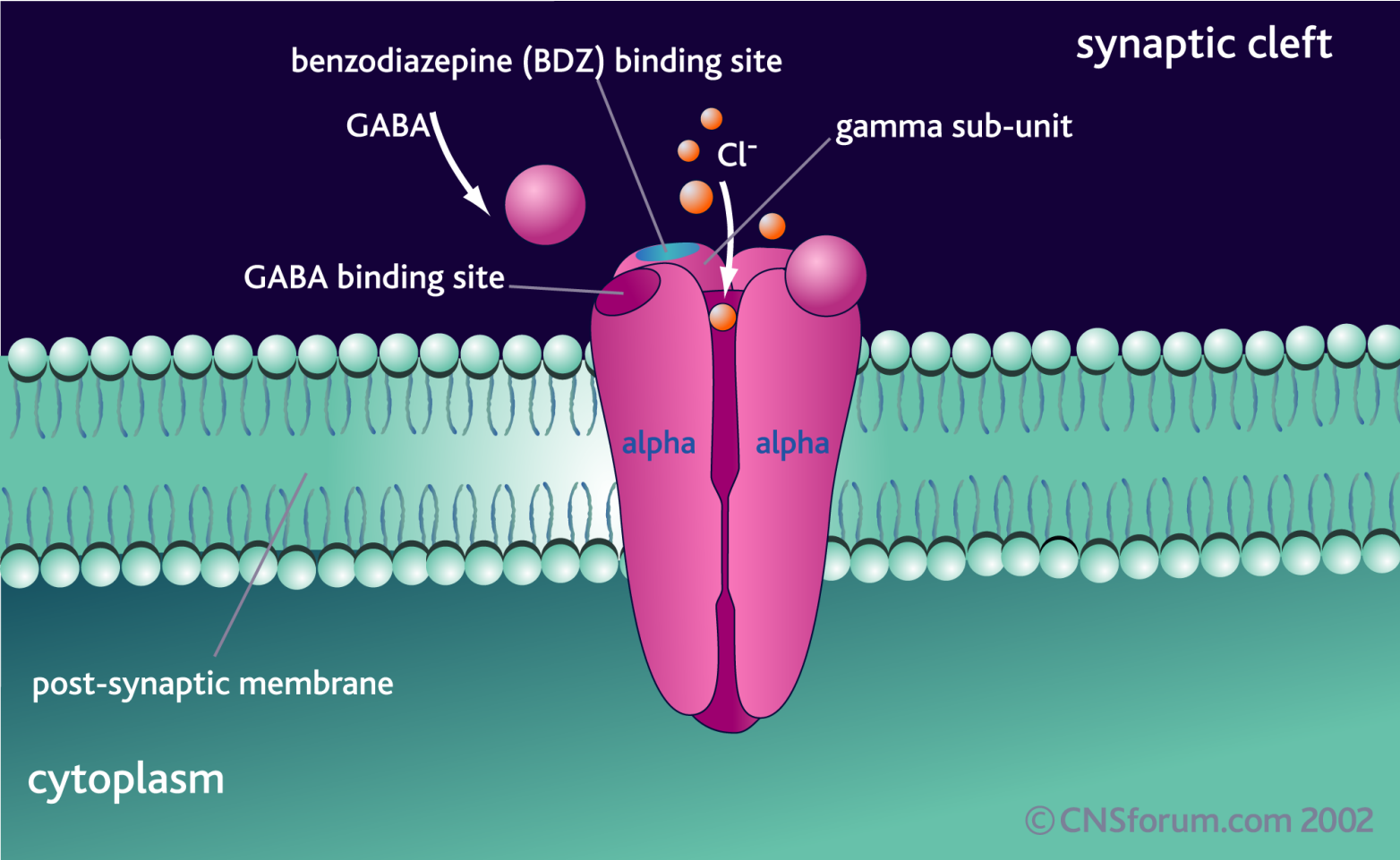
A



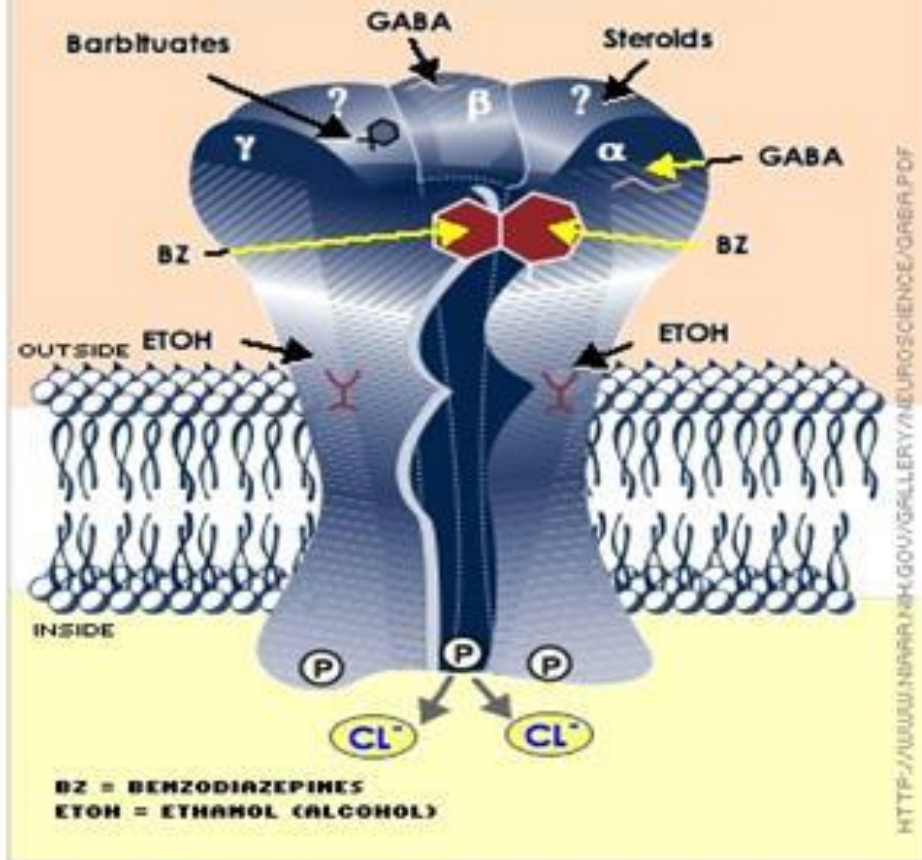
B



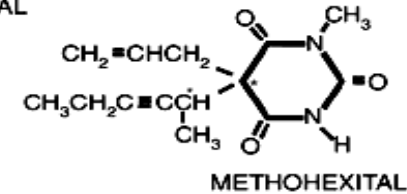
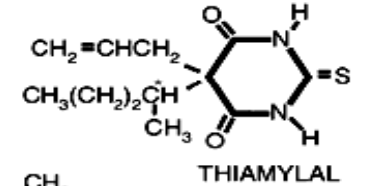
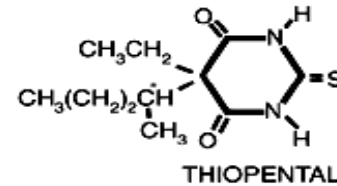
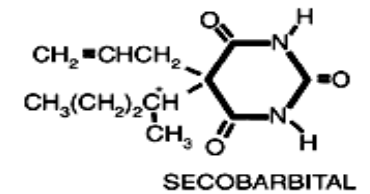
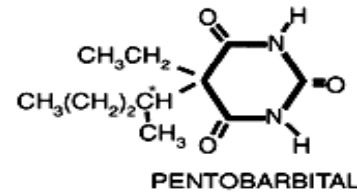
C



GABA_A Receptor Complex



Βαρβιτουρικά



- ΘΕΙΟΠΕΝΤΑΛΗ (1934)
 - Εισαγωγή στην αναισθησία 3-5mg/Kg ΒΣ
 - Καταστολή 0,5-1,5 mg/Kg ΒΣ
- (ελάττωση δόσεων υποβολαιμικούς, ηλικιωμένους)

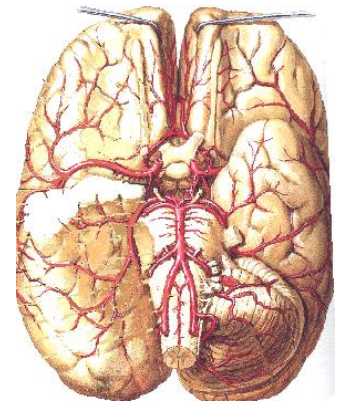
Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική Θειοπεντάλης

- Ταχεία εισαγωγή < 60 sec
- Διάρκεια 4-10 min
- Δέσμευση με λευκώματα έως 70%
- Μεταβολίζεται στο ήπαρ (10-15% ανά ώρα)
- Αποβάλλεται από τα νεφρά
- Χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης 12h

Φαρμακολογικές επιδράσεις Πεντοθάλης

ΚΝΣ

- ΗΕΓ: εικόνα φυσιολογικού ύπνου
- Ελάττωση : μεταβολισμού
εγκεφαλικής αιματικής ροής
ενδοκράνιας πίεσης



Φαρμακολογικές επιδράσεις Πεντοθάλης

Αναπνευστικό σύστημα

- Κεντρική καταστολή (αναπνευστικό κέντρο)
- Παροδική άπνοια (30-90sec)
- Αύξηση λαρυγγικών αντανακλαστικών (ελαφριά αναισθησία)
- Βρογχόσπασμο-λαρυγγόσπασμο

Φαρμακολογικές επιδράσεις Πεντοθάλης

Κυκλοφορικό σύστημα

- Ελάττωση : ΑΠ
Περιφερικών αντιστάσεων
Όγκου παλμού
Καρδιακής παροχής
- Αύξηση: Καρδιακής συχνότητας
Κατανάλωση O_2 (στο
μυοκάρδιο)

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ Πεντοθάλης

- Συμπιεστική περικαρδίτιδα
- Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Υποογκαιμία
- Ασθματική κρίση
- Πορφυρία

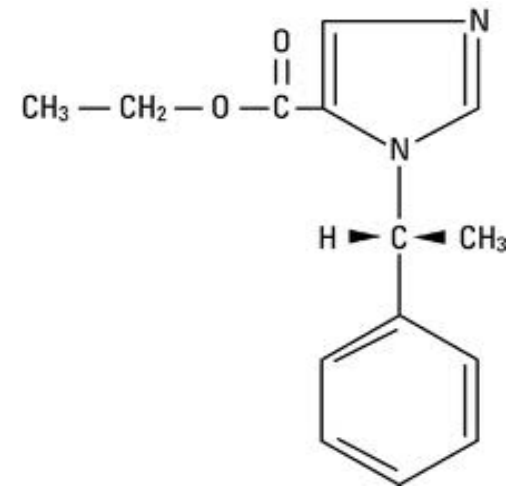
Επιπλοκές Πεντοθάλης

- Περιφερειακή ένεση
- Ενδοαρτηριακή ένεση (pH 10,6)
- Λαρυγγόσπασμος
- Δερματική αντίδραση
- Βαρεία αναφυλακτική αντίδραση

ΕΤΟΜΙΔΑΤΗ Hypnomidate



 Dinarin



Δόση εισαγωγής 0,2mg/Kg ΒΣ

Ταχεία εισαγωγή 60 sec

Ταχεία ανάνηψη 4-10 min

Δεν προκαλεί έλκυση ισταμίνης !!!

Καρδιαγγειακή σταθερότητα

Προκαλεί παροδική καταστολή επινεφριδίων

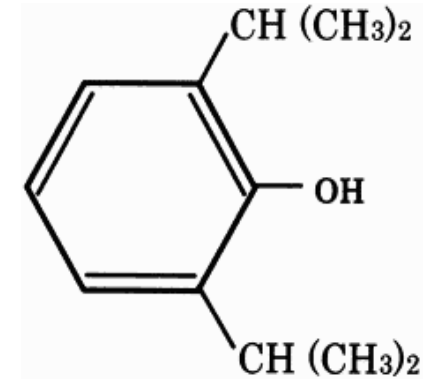
Μειονεκτήματα: μυοκλονικές κινήσεις

πόνος στο σημείο έγχυσης

μετεγχειρητική ναυτία-έμετος

ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

παράγωγο της ισοπροπυλ-φαινόλης



- Δόση εισαγωγής: 1-2,5 mg/Kg
6-12mg/Kg/h
 - Ταχεία εισαγωγή
 - Ταχεία ανάνηψη
 - Ιδανικό για day-case περιστατικά
- ❖ δ/μα 1% και 2% (γαλακτώδες εναιώρημα με σογιέλαιο, γλυκερόλη, φωσφατίδια αυγού)

Έχει αντικαταστήσει την Θειοπεντάλη !
ταχεία εισαγωγή + αφύπνιση



ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

- Γρήγορη ανακατανομή με $t_{1/2} = 2-8\text{min}$
- Έναρξη δράσης σε 40sec
- Διάρκεια = $5-10\text{min}$
- Δεν σχηματίζει ενεργούς μεταβολίτες (μόνο το 0.3 αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα)!
- Μεταβολίζεται ταχύτατα στο ήπαρ και σε εξωηπατικούς ιστούς και έχει μικρό χρόνο κάθαρσης.

ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

- Μικρή επίδραση στο κυκλοφορικό (ρυθμός .δόση)
- Αναφυλλακτικές αντιδράσεις 1/60000
- Καταστολή λαρυγγικών αντανακλαστικών
ιδανικό για λαρυγγική μάσκα
- Απουσία μετεγχειρητικής ναυτίας-εμέτου
- Αντικνηδωτική δράση (οπιοειδή)

- Πόνος στην φλέβα κατά την έγχυση
- Άπνοια στην εισαγωγή 30-60sec

Όχι παρατεταμένη χορήγηση σε ΜΕΘ σε παιδιά

Krajčová et al. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports Critical Care (2015) 19:398

- ***Propofol infusion syndrome (PRIS) is a rare but potentially lethal side effect of propofol.*** There is no widely accepted definition, but in most cases various combinations of the following are described: ***unexplained metabolic acidosis, rhabdomyolysis, hyperkalaemia, hepatomegaly, renal failure, hyperlipidaemia, arrhythmia, Brugada-type electrocardiograph (ECG; elevated ST-segment and coved T-wave) and rapidly progressive cardiac failure***

Krajčová et al. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports Critical Care (2015) 19:398

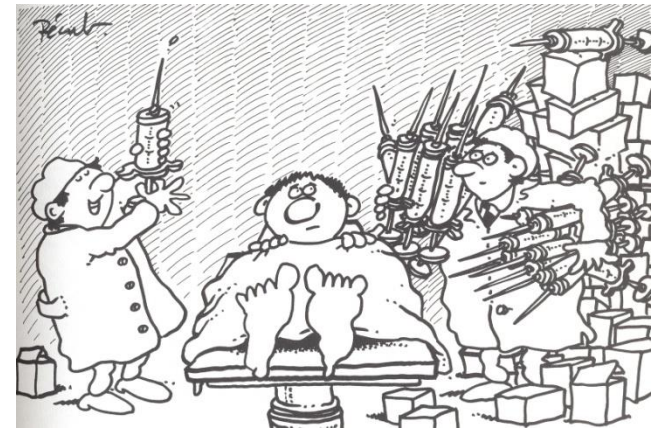
- The first cases were described in children in the early 1990s and cases in adults were reported soon after
- Propofol-related infusion syndrome seems to be dose-related, and it occurs generally in patients undergoing long-term (> 48 hrs) sedation at higher doses (> 4 mg/kg/hr).

Βενζοδιαζεπίνες

- Διαζεπάμη (Stedon-Valium-Attarviton)
- Λοραζεπάμη (Tavor)
- Μιδαζολάμη (Dormicum)

Ενδείξεις

- Προαναισθητική αγωγή
- Εισαγωγή στην αναισθησία
- Καταστολή- αμνησία στη ΜΕΘ
- Έλεγχος σπασμών-τέτανος



Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική Βενζοδιαζεπινών

- Βραδεία εισαγωγή
- Μεταβολίζονται στο ΗΠΑΡ
 - Διαζεπάμη - δραστικοί μεταβολίτες
 - Μιδαζολάμη - αδρανείς μεταβολίτες

Βενζοδιαζεπίνες

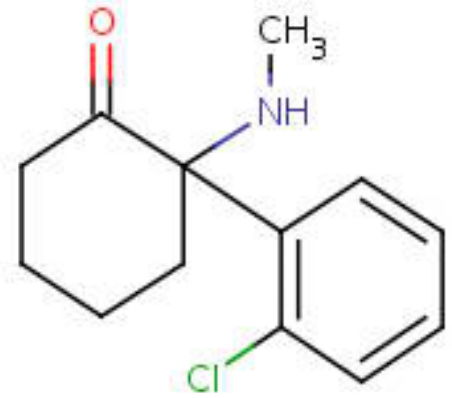


- Χρόνος ημίσειας ζωής
Διαζεπάμη : 20-50 h
Μιδαζολάμη: 1,7-2,6 h
Λοραζεπάμη 15h
- Ανταγωνιστής:
Φλουμαζενίλη (Anexate) 60min

Κεταμίνη

- Προκαλεί διαχωριστική αναισθησία
Λειτουργικός και ηλεκτροφυσιολογικός διαχωρισμός του θαλαμοφλοιώδους από το μεταιχμιακό σύστημα
- Χαρακτηρίζεται Κατάσταση καταληψίας
Μάτια ανοικτά
Υπερτονία
Αυτόματες κινήσεις
Διατήρηση αντανακλαστικών
Αναλγησία

Μειονέκτημα: Ψυχομιμητική δράση



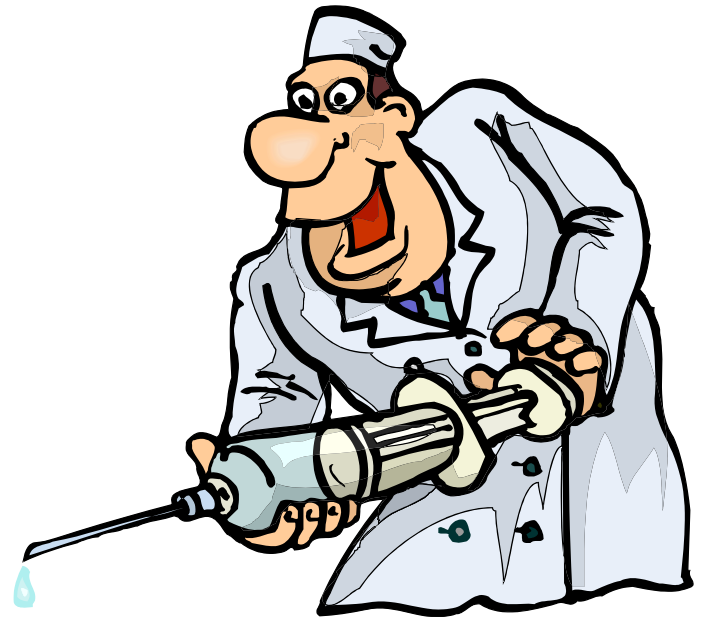
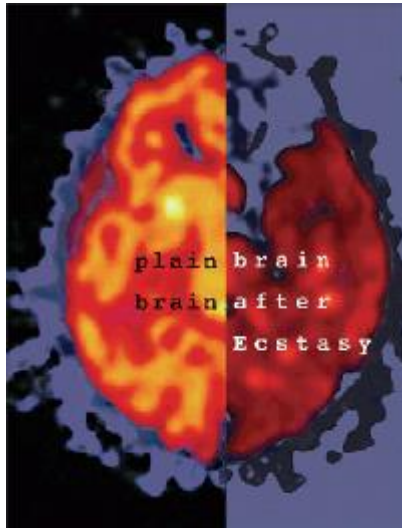
Κεταμίνη

Φαρμακοκινητική

Ταχεία εισαγωγή (1-2mg/Kg IV, 4-6mg/Kg IM)

Μεταβολίζεται στο ήπαρ

Αποβάλλεται από τα νεφρά-χολή



Κεταμίνη

Φαρμακοδυναμική

- Αύξηση ΑΠ
Καρδιακής συχνότητας
Ενδοπνευμονική πίεση
Ενδοκράνια πίεση
- Καταστολή Αναπνευστική συχνότητα
Αναπνεόμενου όγκου
- Διατήρηση Λαρυγγικών αντανακλαστικών

Κεταμίνη

Ενδείξεις

Γρήγορη εισαγωγή(παιδιά ΙΜ)

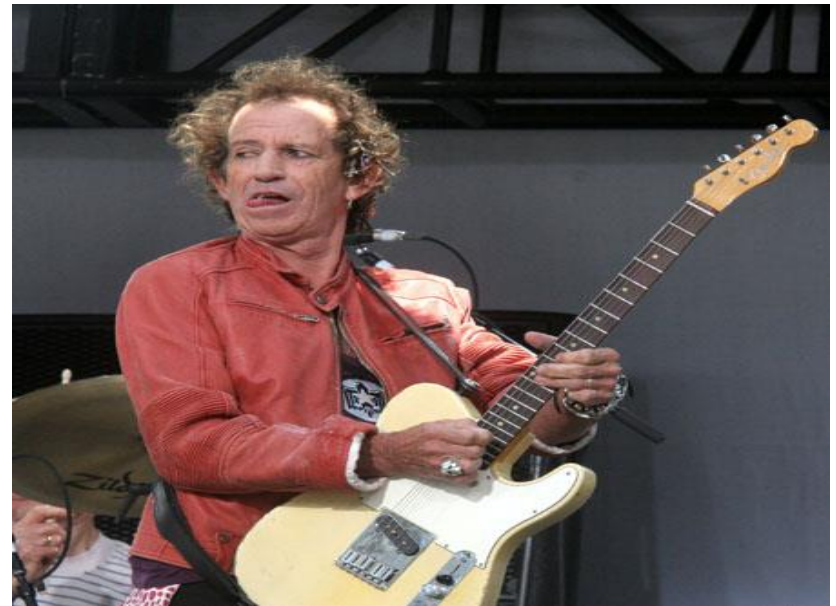
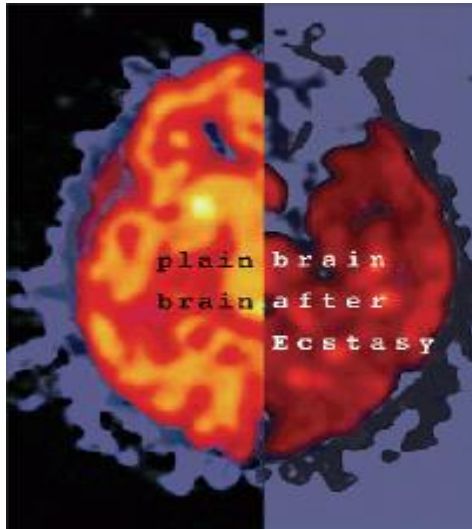
- Υποβολαιμία
- Υπόταση
- Καρδιομυοπάθεια
- Καρδιακός επιπωματισμός
- Βρογχόσπασμος

Κεταμίνη

Αντεδείξεις

- Υπέρταση
- Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
- Ενδοκρανιακά - Θωρακικά ανευρύσματα
- Θυρεοτοξική κατάσταση
- Ψυχιατρικές διαταραχές
- Ασταθής στηθάγχη-έμφραγμα

Ψυχιατρικές διαταραχές



α_2 Αγωνιστές

A) Κλονιδίνη (Catapresan)

- Εκλεκτικός αγωνιστής α_2 : α_1 200:1
- $T_{1/2}$ 8 ώρες
- IV, PO, επισκληρίδια
- Αντιυπερτασικό
- Αναλγητικό

α_2 Αγωνιστές

B) Δεξμεδετομιδίνη (Dexdor)

- Εκλεκτικός αγωνιστής $\alpha_2:\alpha_1$ 1620:1
- $T_{1/2}$ 2 ώρες
- IV
- Αναλγησία- Καταστολή
- Προνάρκωση

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Αέρια

υποξείδιο του αζώτου (N_2O)

Ξένον

- υγροποιούνται υπό πίεση
- αποθηκεύονται σε οβίδες
- εξέρχονται σε αέριο μορφή



Εισπνεόμενα αναισθητικά

- **Ατμοί πτητικών υγρών**
αλοθάνιο, ισοφλουράνιο,
σεβοφλουράνιο, δεσφλουράνιο



- υγρά σε θερμοκρασία και πίεση δωματίου
- εξατμίζονται μέσω ειδικών συσκευών (εξατμιστήρες)

Anaesthetic agent	Environmental impact
Isoflurane Enflurane Halothane	Chlorinated hydrocarbons Ozone depleting Emission banned from 2030
Desflurane Sevoflurane	Fluorinated hydrocarbons Greenhouse gas capacity 10X Co2
Nitrous oxide	Greenhouse gas capacity 230X Co2
Xenon	None



Ιστορία

- N_2O 1844
- Αιθέρας 1846
- Χλωροφόρμιο 1847
- Ξένον 1939
- Αλοθάνιο 1960s
- Ισοφλουράνιο 1970s
- Δεσφλουράνιο 1980s
- Σεβοφλουράνιο 1980s



Εισπνεόμενα αναισθητικά

Προσλαμβάνονται-αποβάλλονται
από αναπνευστική επιφάνεια

Έχουν

υπνωτική

αναλγητική

μυοχαλαρωτική δράση

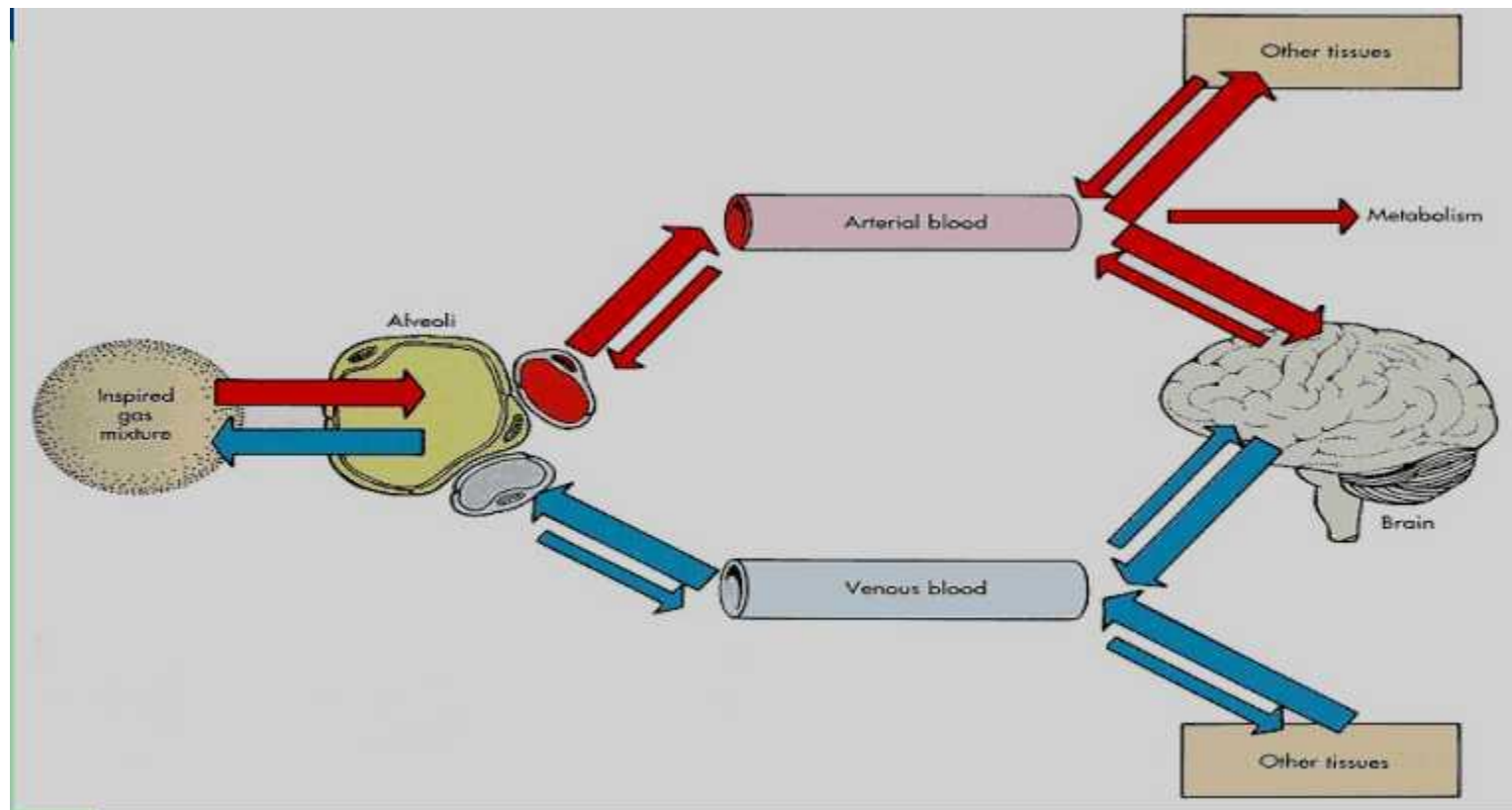
Φαρμακολογικός στόχος:

ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ



Εισπνεόμενα αναισθητικά

Φαρμακοκινητική



- **Χορήγηση** από αναισθητικό μηχάνημα → πνεύμονες (FI)
- **Είσοδο** στις κυψελίδες (FA)
- **Πρόσληψη** στο αρτηριακό αίμα από κυψελίδες (Fa)
- **Κατανομή** μέσω κυκλοφορίας σε εγκέφαλο-ιστούς
- **Αποβολή** από τους πνεύμονες
- Δρουν προσυναπτικά, ελαττώνοντας την απελευθέρωση γλουταμινικού.

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Πρόσληψη

- Επηρεάζεται:
 - Διαλυτότητα στο αίμα
 - Καρδιακή παροχή
 - Διαφορά μερικής πίεσης αερίου στις κυψελίδες και μερικής πίεσης αυτού στο φλεβικό αίμα

Εισπνεόμενα αναισθητικά

- **Διαλυτότητα** : η σχέση συγκέντρωσης του αναισθητικού αερίου στις δύο φάσεις οι οποίες βρίσκονται μεταξύ τους σε ισορροπία (συντελεστής κατανομής)
- **Καθορίζει** την ταχύτητα με την οποία μπορεί να επέλθει ένα συγκεκριμένο βάθος αναισθησίας και αντίστροφα

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Διακρίνονται

Χαμηλής διαλυτότητας

(N_2O , δεσφλουράνιο, σεβοφλουράνιο)

ταχεία εισαγωγή

Μέτριας διαλυτότητας (αλοθάνιο, ισοφλουράνιο)

Μεγάλης διαλυτότητας (αιθέρας)

Αργή εισαγωγή

Εισπνεόμενα αναισθητικά

- Καρδιακή παροχή αυξημένη -επιβραδύνεται η εισαγωγή (μεγαλύτερη ποσότητα αίματος εκτίθεται στο αναισθητικό)
- Καρδιακή παροχή μειωμένη-επιταχύνεται η εισαγωγή
- Διαφορά μερικής πίεσης αερίου στις κυψελίδες και μερικής πίεσης αυτού στο φλεβικό αίμα αντιπροσωπεύει την πρόσληψη του αναισθητικού από τους ιστούς

Εισπνεόμενα αναισθητικά

❖ Αποβολή αναισθητικού

Διακοπή χορήγησης ΕΑ → μετακίνηση ΕΑ από
ιστούς → αίμα → κυψελίδες

❖ Ταχύτητα αποβολής εξαρτάται από:

1. διαλυτότητα αναισθητικού (ΔΕΣ > ΣΕΒ > ΙΣΟ)
2. διάρκεια αναισθησίας
3. βαθμό μεταβολισμού, εάν μεταβολίζεται
4. υπολειμματικά αέρια στο αναισθησιολογικό μηχάνημα

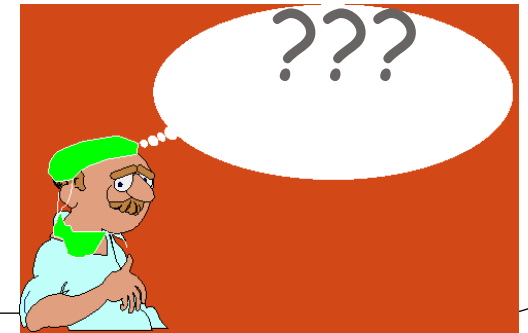
Εισπνεόμενα αναισθητικά

- **MAC**

(Minimum Alveolar concentration)

Αποτελεί μέτρο αναισθητικής ισχύος

- Η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση ενός αναισθητικού, η οποία προλαμβάνει την απάντηση με κίνηση σε ένα επώδυνο ερέθισμα στο 50% των ασθενών και των πειραματόζωνων
- Για την καλύτερη κατανόηση μηχανισμού δράσης και την αντικειμενική σύγκριση μεταξύ των διαφόρων πτητικών αναισθητικών



Εισπνεόμενα αναισθητικά

MAC

- **Αυξάνεται**

Νεαρά ηλικία

Υπερθερμία

Υπερνατριαιμία

Χρόνια χρήση οίνοπνεύματος

Φάρμακα που αυξάνουν τις κατεχολαμίνες στον εγκέφαλο (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κοκαΐνη, αμφεταμίνες)



Εισπνεόμενα αναισθητικά

MAC

- **Ελαττώνεται**
 - Μεγάλη ηλικία
 - Υποθερμία
 - Υπονατριαιμία
 - Κύηση
 - Οξεία χρήση οиноπνεύματος
 - Οπιοειδή-βενζοδιαζεπίνες
 - Φάρμακα που ελαττώνουν τις κατεχολαμίνες στον εγκέφαλο (α-μεθυλντόπα, κλονιδίνη κ.λ.π.)

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Ιδανικό

- Όχι ερεθιστικό στους αεραγωγούς
- Ταχεία εισαγωγή -ταχεία ανάνηψη
- Επαρκή αναλγησία
- Καταστολή αντανακλαστικών
- Μυοχάλαση
- Μεγάλο θεραπευτικό εύρος
- Χημικά σταθερό
- Όχι εύφλεκτο
- Οικονομικό



Εισπνεόμενα αναισθητικά

- **Μεταβολισμός και τοξικότητα**

N_2O ασφαλές

Αλοθάνιο: προκαλεί ήπια μορφή ηπατίτιδας
μαζική ηπατική νέκρωση(1:110000)

Ενφλουράνιο:νεφροτοξικό

Σεβοφλουράνιο: ασφαλές

Δεσφλουράνιο: ασφαλές



Υποξία από διάχυση

Κατά την ανάνηψη όταν διακόπτεται το N_2O και ο ασθενής αναπνέει αέρα, το N_2O ως 32 φορές πιο διαλυτό, αραιώνει το O_2 στις κυψελίδες με αποτέλεσμα ο ασθενής να γίνει υποξικός.

Προλαμβάνεται με χορήγηση 100% O_2 μετά τη διακοπή του N_2O .

Σε παρατεταμένη έκθεση

1. Απλασία μυελού των οστών
2. Μεγαλοβλαστική αναιμία
3. Τερατογένεση

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- ❖ Αναπνευστική καταστολή: $\downarrow MV$, $\uparrow RR$ και $\uparrow PCO_2$ (ΔΕΣ>ΙΣΟ>ΣΕΒΟ)
- ❖ Καταστολή της αναπνευστικής απάντησης στην $\uparrow PCO_2$ και στην $\downarrow PO_2$ κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο
- ❖ Το Σεβοφλουράνιο δεν ερεθίζει τις αναπνευστικές οδούς, ούτε προκαλεί βήχα ή λαρυγγόσπασμο. Ιδανικό ΕΑ για εισαγωγή στην αναισθησία!! (MAC 2% για LMA και 4.52% για ΕΤΔ)
- ❖ Βρογχοδιαστολή: (ΑΛΟ > ΙΣΟ > ΕΝΦ > ΣΕΒΟ)

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΚΝΣ

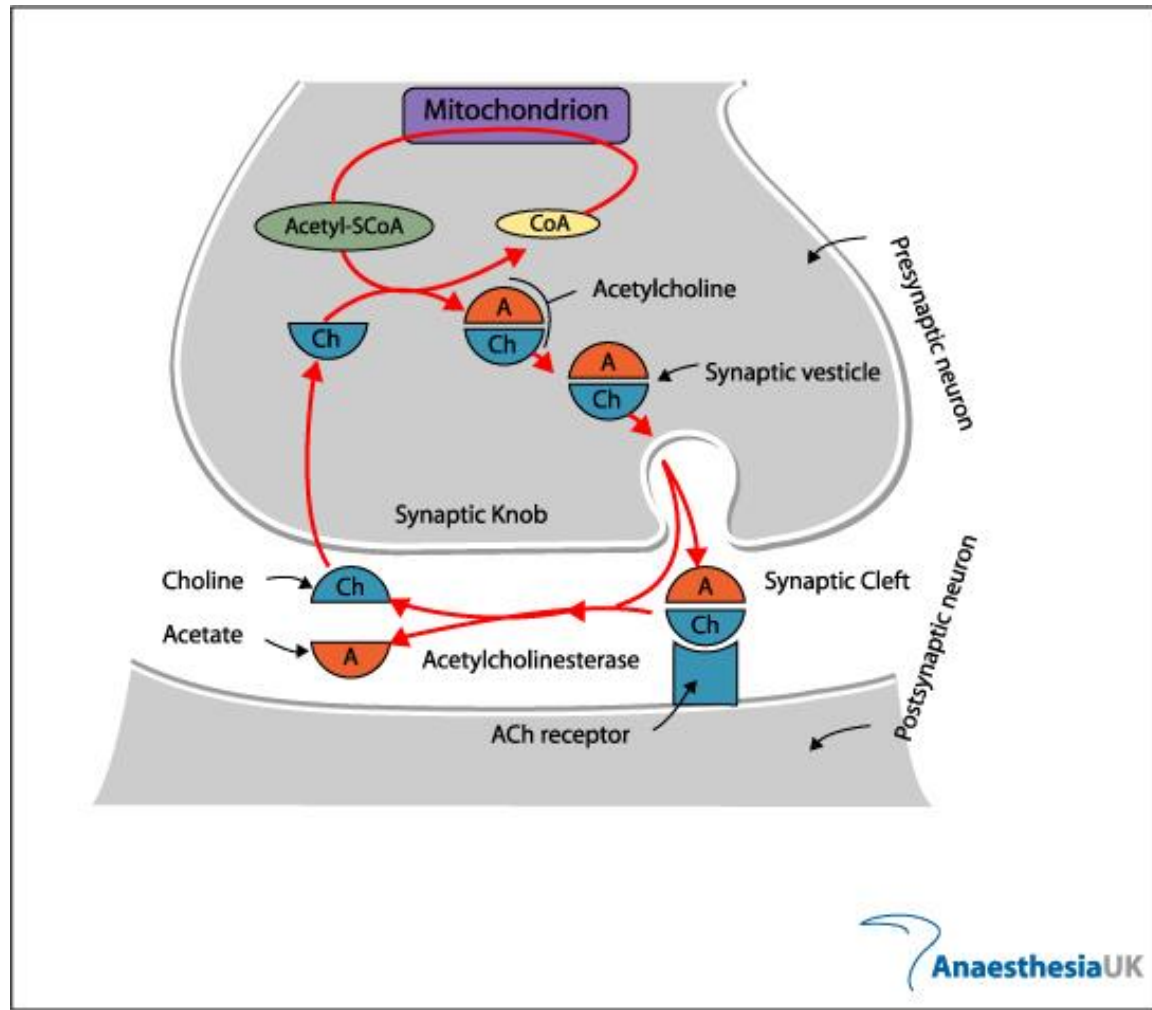
- ❖ ΗΕΓ: ↓ συχνότητας και ↑ δυναμικού με σταδιακή ↑ βάθους αναισθησίας
- ❖ Τα ΕΑ ↓ τις εγκεφαλικές αγγειακές αντιστάσεις (CVR) και τον CMRO₂ (cerebral metabolic rate of oxygen, προστασία από ισχαιμία)
- ❖ ενώ ↑ CBF (Cerebral blood flow) και ICP, ειδικά > 1 MAC
- ❖ (*Halothane > Desflurane > Isoflurane > Sevoflurane*)

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



- ❖ Επιτρέπουν ικανοποιητική χάλαση για ΕΤΔ ή τοποθέτηση LMA, όπως επίσης και για ενδοκοιλιακές επεμβάσεις
- ❖ Ενισχύουν τη δράση των μυοχαλαρωτικών (Μη-αποπολωτικά > Αποπολωτικά)
- ❖ Πυροδότηση κακοήθους υπερπυρεξίας (ΜΗ) (Αλοθάνιο περισσότερο από όλα, τα νεότερα λιγότερο)
- ❖ N₂O: δεν προκαλεί μυϊκή χάλαση (↑ μυϊκό τόνο) και πιθανώς δεν είναι παράγοντας πρόκλησης ΜΗ
- ❖ Δοσοεξαρτώμενη μυϊκή χάλαση

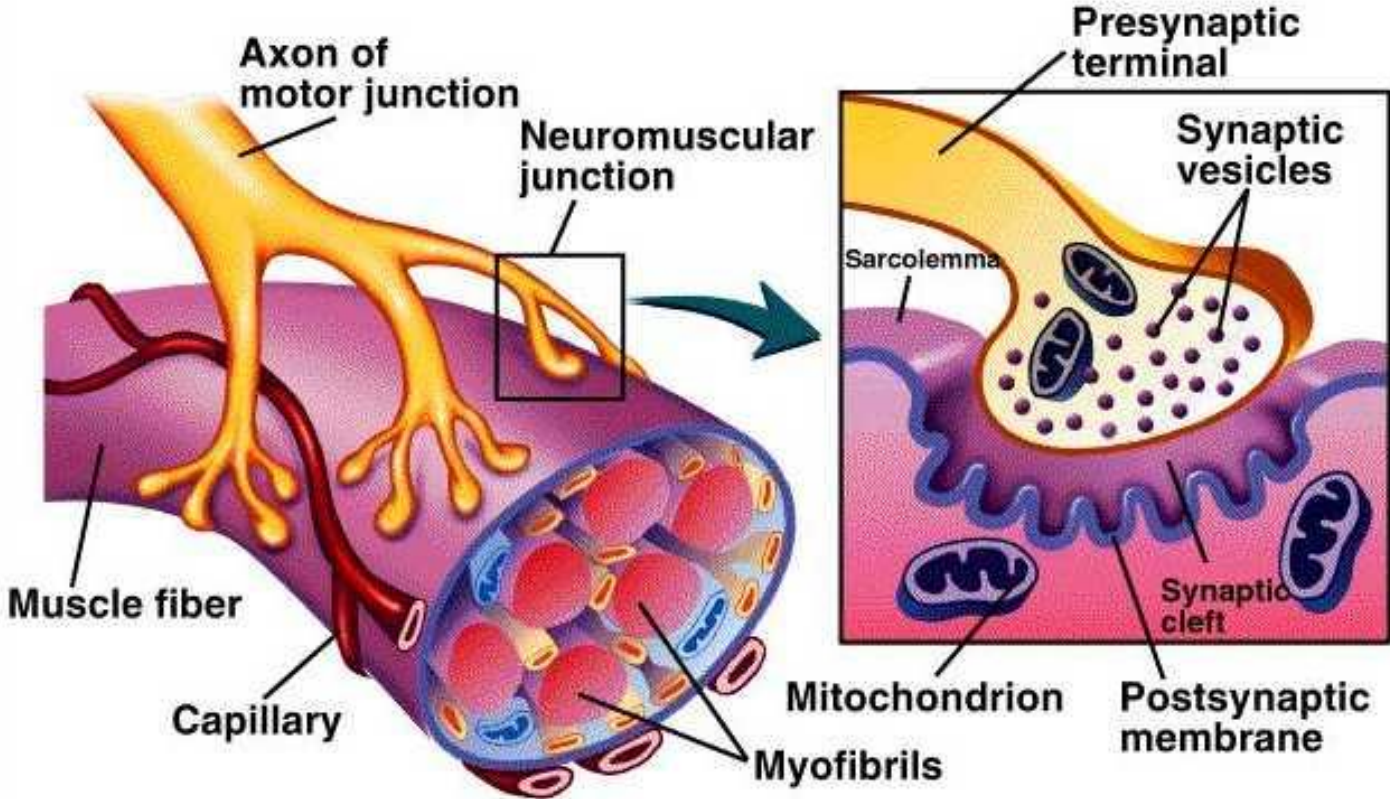
ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ



Νευρομυϊκή σύναψη

- Νευρομυϊκή σύναψη : σημείο μετάδοσης ηλεκτρικών διεγέρσεων από την κινητική νευρική απόληξη στην μυϊκή ίνα με απελευθέρωση ενός χημικού μετατροπέα, νευροδιαβιβαστή ακετυλχολίνη (ACh).
- Το νευρικό κύτταρο μεταφέρει τις διεγέρσεις στις μυϊκές ίνες μέσω εξειδικευμένων προ και μετά συναπτικών δομών, στην Τελική Κινητική Πλάκα

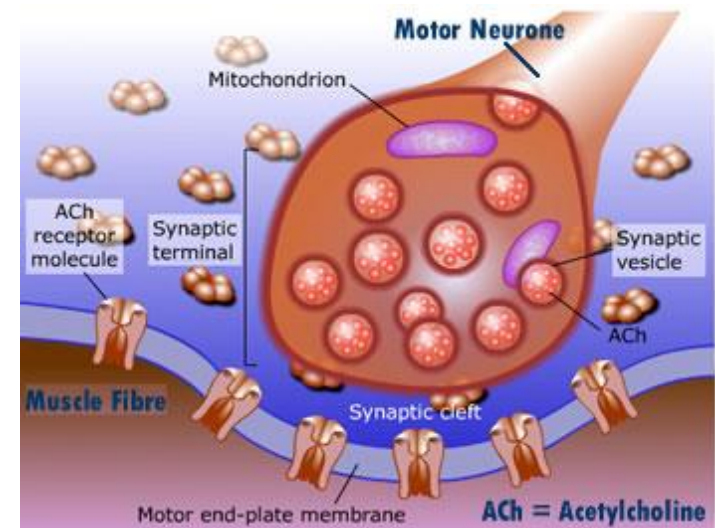
Neuromuscular Junction

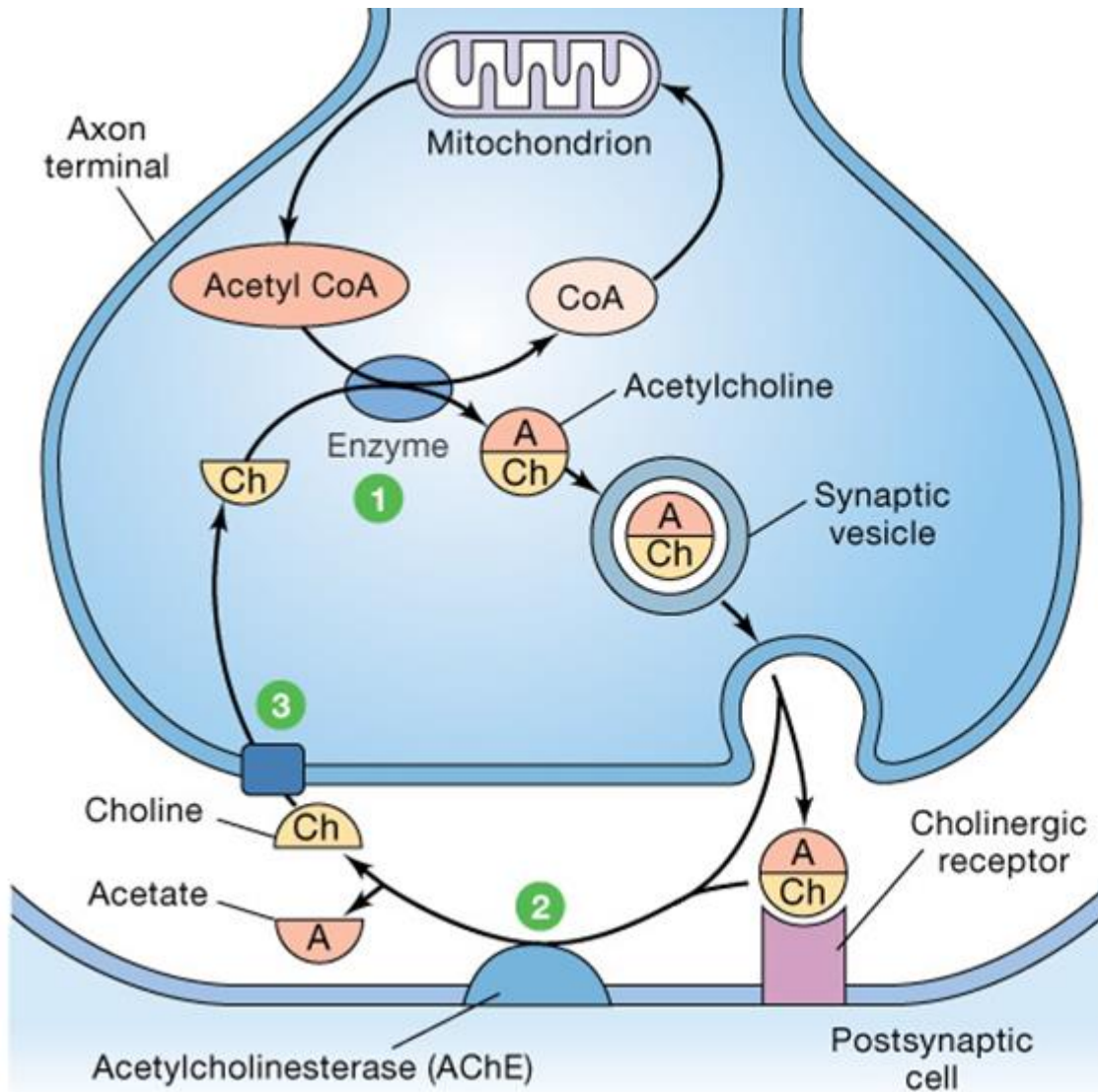


Δράση Μυοχαλαρωτικών

ΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ

Τελική κινητική πλάκα είναι η θέση μεταβίβασης του ερεθίσματος από τον κινητικό νευρώνα στις μυϊκές ίνες, έτσι ακολουθείτε σύσπαση του μύος
=> αναστρέψιμη παράλυση μυών





1 Acetylcholine (ACh) is made from choline and acetyl CoA.

2 In the synaptic cleft ACh is rapidly broken down by the enzyme **acetylcholinesterase**.

3 Choline is transported back into the axon terminal and is used to make more ACh.

ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

A) ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΑ

Σουκκινοχολίνη

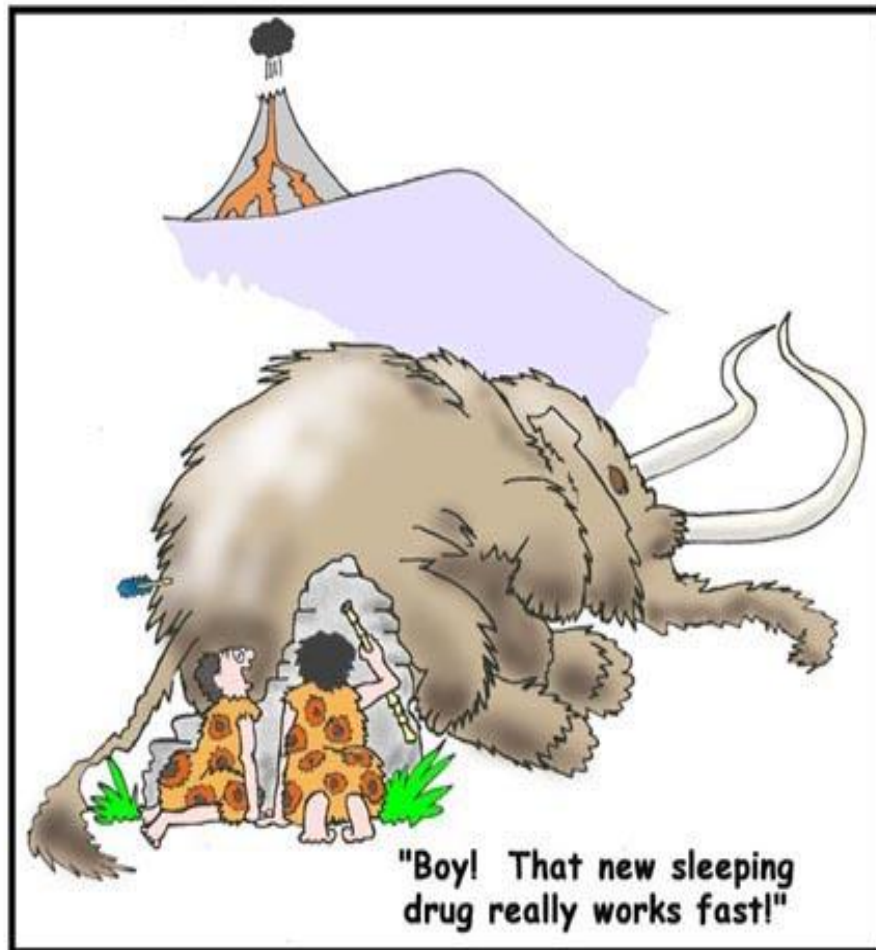
Suxamethonium

LYCITROPE

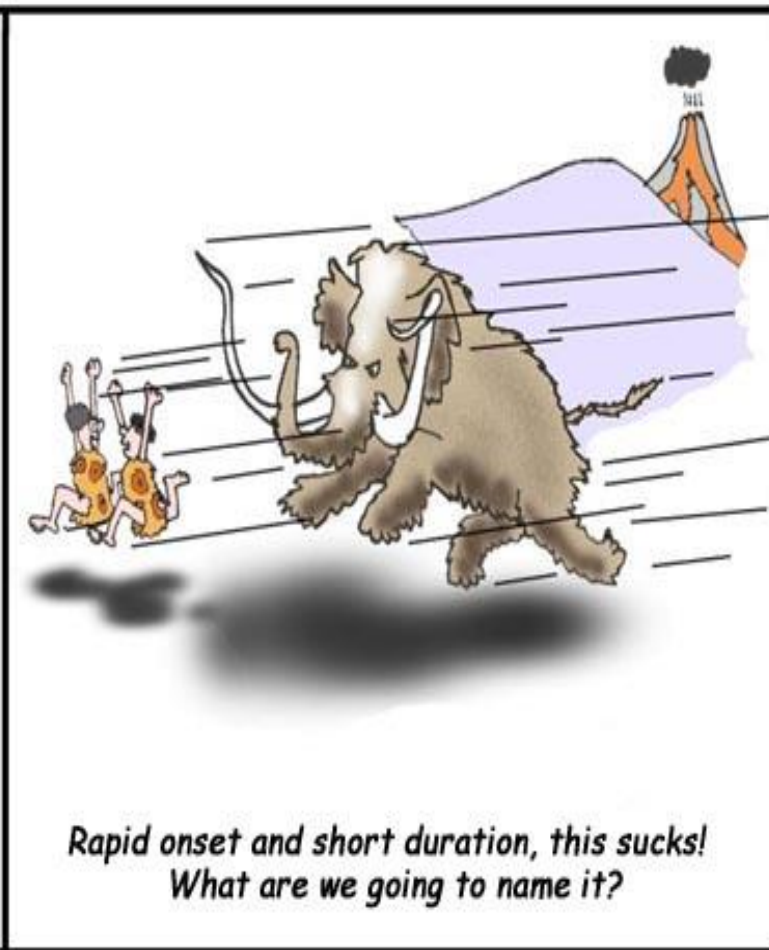


Σουκκινοχολίνη

- Δράση τύπου αγωνιστή (δύο μόρια Ach)
- Συνδέεται με τους υποδοχείς της Ach και προκαλεί αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης και αδυναμία δημιουργίας δυναμικού δράσης (Μυοχάλαση)
- Υδρολύεται από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος σε ταχύτατο ρυθμό!!!
- T_{1/2} : 2-4min



"Boy! That new sleeping drug really works fast!"



***Rapid onset and short duration, this sucks!
What are we going to name it?***

Σουκκινοχολίνη

Side Effects

- Μυϊκές συσπάσεις-Μυαλγίες
- Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού(βραδυκαρδία)
- Αυξηση ενδοφθάλμιας πίεσης
- Υπερκαλιαιμία
- Σύνδρομο Μυϊκής Δυστροφίας
- Κακοήθη Υπερπυρεξία

ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

Β) ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΑ

ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

Πανκουρόνιο

ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

Ατρακούριο

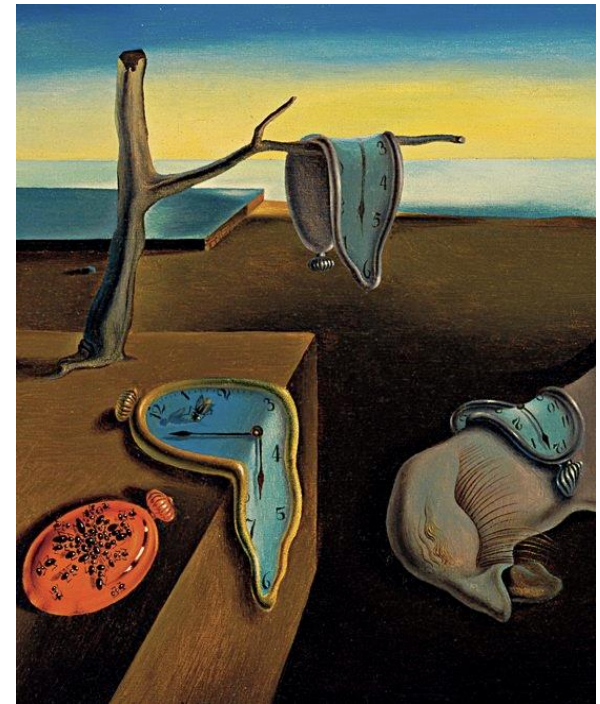
Βεκουρόνιο

Cis - Ατρακούριο

Ροκουρόνιο

ΜΙΚΡΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

Μιβακούριο



ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

Χημική Δομή

- **ΒΕΝΖΥΛΙΣΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ**

Ατρακούριο

Cis - Ατρακούριο

Μιβακούριο

- **ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ**

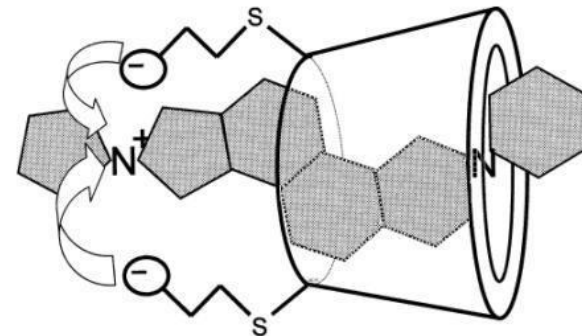
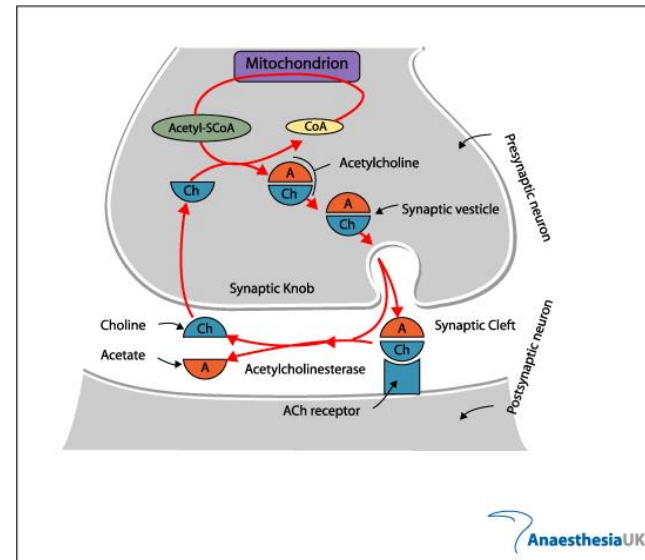
Ροκουρόνιο

Βεκουρόνιο



Αναστροφή ΝΜ αποκλεισμού

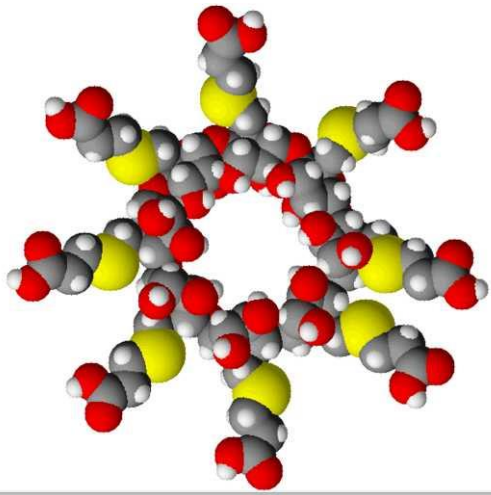
- Νεοστιγμίνη
- Blocks cholinesterase
- Stimulates nicotinic and muscarinic
- Given with an anticholinergic
- Sugammadex



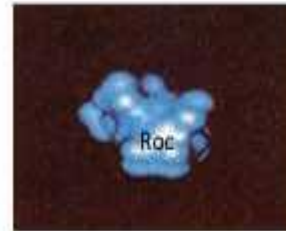
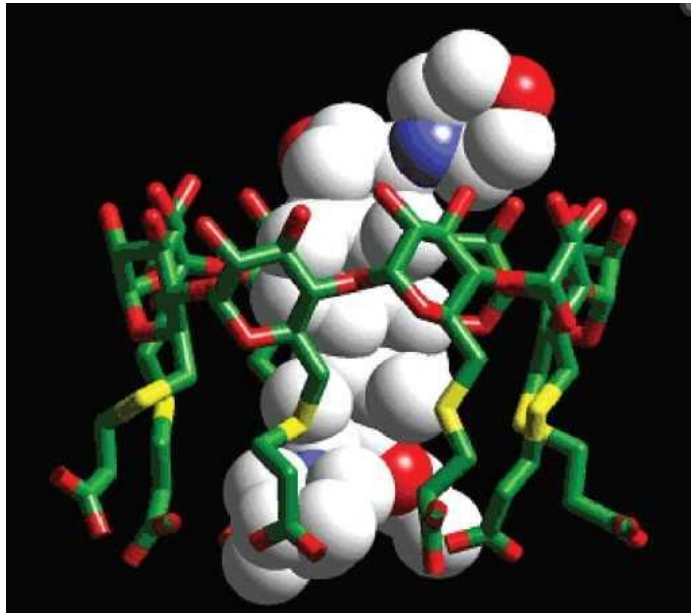
SUGAMMADEX

- ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ γ -ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΗ
- ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΚΛΕΚΤΙΚΗΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ
- ΣΥΜΠΛΟΚΟ ΜΕ ΤΟ ΡΟΚΟΥΡΟΝΙΟ Ή ΤΟ ΒΕΚΟΥΡΟΝΙΟ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ, ΑΝΑΣΤΡΕΦΟΝΤΑΣ ΕΤΣΙ ΤΟΝ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ

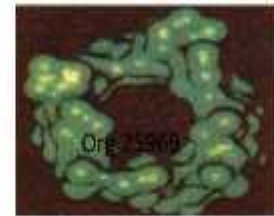




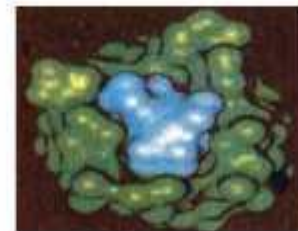
SUGAMMADEX



+



=



Αξιολόγηση και monitoring νευρομυϊκού αποκλεισμού

Κλινική αξιολόγηση

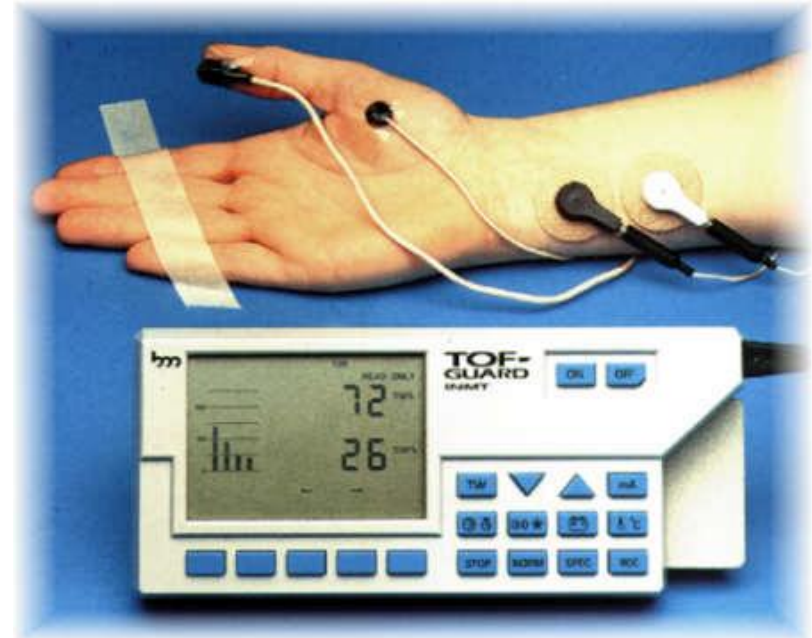
- Να σηκώσει ψηλά το κεφάλι > 5 sec
- Να ανοίξει τα μάτια
- Να βγάλει τη γλώσσα > 5 sec
- Να σφίξει με την παλάμη του το χέρι του εξεταστή > 5 sec
- Ζωτική χωρητικότητα > 15 mL/Kg
- Μέγιστη εισπνευστική δύναμη > - 25 cm H₂O
- Εισπνεόμενος όγκος 5 mL/Kg

Kervin M. Journal of PeriAnesthesia Nursing 2002; 17:152-158

Muscle Relaxants & Monitoring

Ηλεκτρική διέγερση ενός περιφερικού νεύρου με **υπερμέγιστο ερέθισμα** (παρά την αύξηση της έντασης, δεν προκαλείται περαιτέρω αύξηση απάντησης) και παρατήρηση ή καταγραφή της απάντησης του αντίστοιχου μυός.

Προτιμάται το ωλένιο νεύρο: η διέγερση προκαλεί προσαγωγή του αντιχείρα και απαγωγή του μικρού δακτύλου



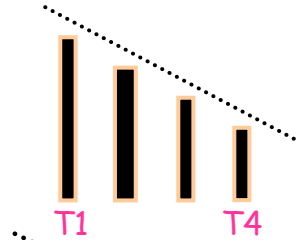
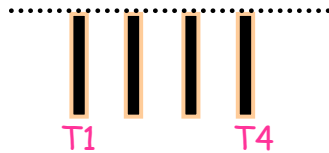
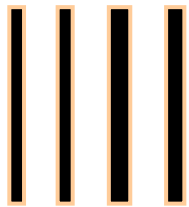
Σχηματική αναπαράσταση απάντησης στο νευροδιεγέρτη

Ερέθισμα

Αποπολωτικά M

Μη αποπολωτικά M

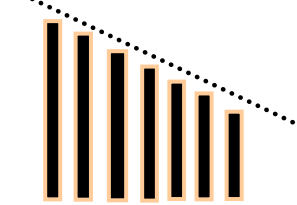
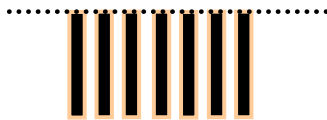
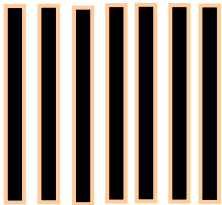
ΤΟF



Εξάντληση ACh με διαδοχική διέγερση

Λόγος ΤΟF: $T4/T1$

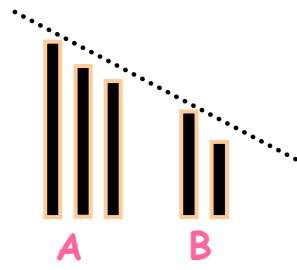
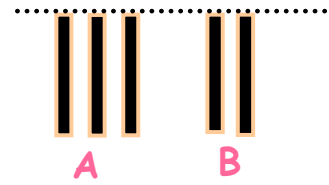
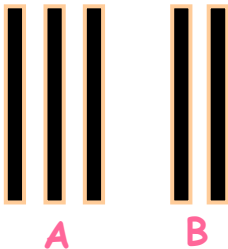
Τέτανος



Συνεχιζόμενη απελευθέρωση ACh με έντονη διέγερση

Μετατετανική διευκόλυνση

DBS



Χρόνος μεταξύ A και B ομοβροντίας (750msec) επιτρέπει πλήρη ανάπαυση μύος

ΟΠΙΟΕΙΔΗ



Opiates

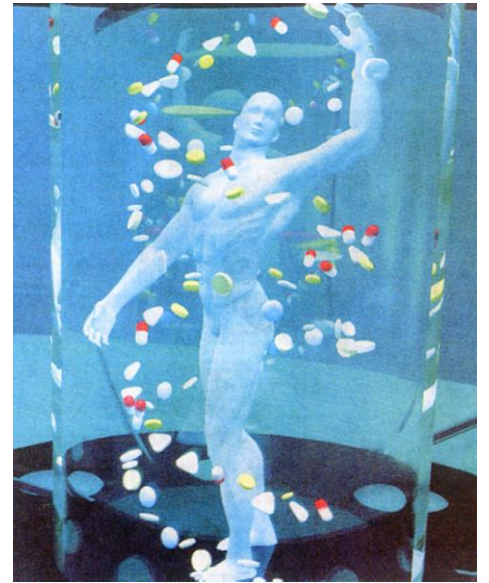
XIII. A.

M. Papaveraceae.



- Οπιοειδή
Εξωγενείς ουσίες που δρουν όπως
το όπιο

Οπιούχα
Παράγωγα του οπίου
(μορφίνη - κωδεΐνη)



Οπιοειδή

- **Ενδείξεις**

Προνάρκωση

Εισαγωγή-συντήρηση αναισθησίας

Μετεγχειρητική αναλγησία

Συμπλήρωμα τοπικής-περιοχικής αναισθησίας

Οπιοειδή

- **Αγωνιστές**

μορφίνη, μεπεριδίνη,
φεντανύλη, αλφεντανύλη, ρεμιφεντανίλη

- **Αγωνιστές - ανταγωνιστές**

μπουτορφανόλη, ναλορφίνη

- **Ανταγωνιστές**

ναλοξόνη, ναλτρεξόνη

Table I – Example of Opioid Conversion

Opioids	Parenteral	Oral
Morphine to oxycodone	1:0.7	2:1
Oxycodone to morphine	0.7:1	1:1.5
Morphine to hydromorphone	5: 1	5:1
Hydromorphone to morphine	1:3.5	1:3.5
Morphine to methadone	1:1*	< 100 mg: 3:1 101-300 mg: 5:1 301-600 mg: 10:1 601-800 mg: 12:1 801-1,000 mg: 15:1 > 1,000 mg: 20:1
Hydromorphone to morphine	1:1*	1:1 for low doses, then use the same criterion of morphine
Hydromorphone to fentanyl	20:1	Convert to IV and then to
Morphine to fentanyl	100:1	Oral to transdermal 100:1

* initial, reducing according to response.

Οπιοειδή

- ΚΝΣ :

Αναλγησία (μ υποδοχείς)

Αλλαγή διάθεσης (ζάλη, ευφορία, δυσφορία)

Καταστολή (μικρές δόσεις) - Διέγερση

Νευροενδοκρινική απάντηση

(ελαττωμένη αντίδραση στο stress)

Ναυτία - Έμετος

Αντιβηχική δράση

Μύση

Οπιοειδή

- **Αναπνευστικό σύστημα**
Αναπνευστική καταστολή
- **Καρδιαγγειακό σύστημα**
Αιμοδυναμική σταθερότητα
- **Γαστρεντερικό σύστημα**
Καθυστέρηση γαστρικής κένωσης
ελάττωση της περισταλτικότητας
δυσκοιλιότητα
- **Ουροποιητικό σύστημα**
Δυσουρία-επίσχεση

Οπιοειδή επιπλοκές

- Αναπνευστική καταστολή
- Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
- Καταστολή, υπνηλία, ζάλη, ευφορία, δυσφορία, παραισθήσεις, σύγχυση, εφιάλτες
- Δυσουρία, επίσχεση
- Γενικευμένος κνησμός

Οπιοειδή

Οδοί χορήγησης

- **Επεμβατική οδός**

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη (ΕΜ, ΕΦ, ΥΔ)

Συνεχής (ΥΔ, ΕΦ)

Επισκληρίδια

Ελεγχόμενη από τον ασθενή (ΕΦ, ΥΔ, Επισκληρίδια)

Patient controlled analgesia PCA



Οπιοειδή

Οδοί χορήγησης

- **Μη επεμβατική οδός**
Στόμα,
Υπογλώσσια,
Ορθό,
Διαρρινική,
Διαδερμική,
Υπό μορφή aerosol

Διαδερμική

Μέθοδος συνεχούς χορήγησης οπιοειδούς (φεντανύλης) υπό μορφή διαδερμικού αυτοκόλλητου συστήματος ελεγχόμενης απελευθέρωσης (FTS: Fentanyl Transdermal System)



Η φαρμακογενετική των οπιοειδών

OPIOIDS

European Journal of Anaesthesiology 2007; 24: 209–212
© 2007 Copyright European Society of Anaesthesiology
doi: 10.1017/S0265021506002316

Editorial

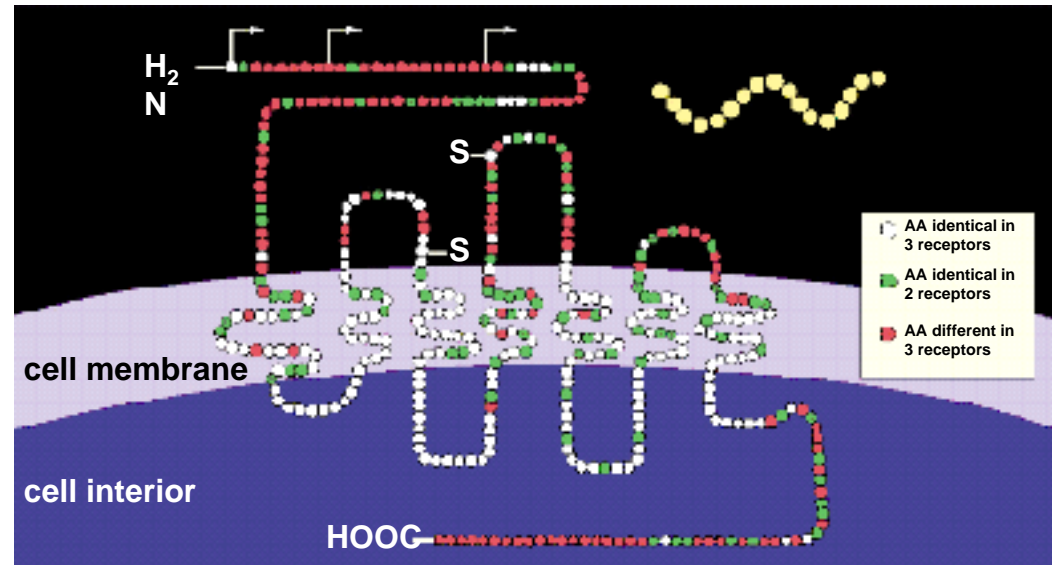
Pharmacogenomics and anaesthesia: explaining the variability in response to opiates

- Συχνότεροι πολυμορφισμοί σε:
 - OPRM1-gene (Υποδοχέας)
 - CYP2D6-gene (Μεταβολισμός)
- Πιθανό κλινικό αποτέλεσμα :
 - Τροποποίηση στον πόνο και στις αναλγητικές ανάγκες
 - Τροποποίηση στις ανεπιθ. ενέργειες, πχ. Ναυτία/έμετος
 - Ή μη κλινικά σημαντικές επιπτώσεις



Endogenous Opioids and their Receptors

Opioid Classes	Opioid Receptor Types
Endorphins	Mu
Enkephalins	Delta
Dynorphins	Kappa
Endomorphins (?)	





Thank you

