

I FARMACI PER LA TIVA-TCI

DR. STEFANO FALCETTA

INTRODUZIONE

CENNI STORICI SULL'ANESTESIA ENDOVENOSA

La prima somministrazione di un anestetico endovenoso risale al **1656** quando Sir Wren iniettò oppio ad un cane con una penna d'oca. Non era medico, ma architetto ed insegnava presso l'università di Oxford. Successivamente furono perfezionati i sistemi infusionali (1845 **Trocar e cannula**, Francis Rynd; 1855 **Ago-siringa**, Alexander Wood; 1900s **Luer syringe/connector** Francis Rynd).

Nel 1870 *Pierre-Cyprien Oré* (France) somministra e.v. il CLORALIO IDRATO per indurre anestesia chirurgica e nel 1881 A. CROMBIL a Calcutta effettua anestesi generali mediante infusione di morfina e.v. Successivamente si arriva alle seguenti tappe:

- **1930s Barbiturici (Pentotal)**
- **1960s Pharmacokinetic models and equations for IV infusion schedules**
- **1980s Sistema di infusione controllata**
- **1986 Introduzione del 'Diprivan'**
- **1996 Introduzione del 'Diprifusor'**

SCOPO DELLA T.I.V.A.

Ottenere effetti clinici specifici con farmaci endovenosi specifici:

1. ipnosi con un ipnotico
2. analgesia con un analgesico oppioide
3. paralisi muscolare con un miorelassante (curaro)

Sfruttare il SINERGISMO dei farmaci utilizzati al fine di ridurre il dosaggio necessario ed i relativi effetti collaterali

Difficoltà e svantaggi della TIVA

1. via e.v. di accesso dedicata e separata
2. appropriate pompe di infusione e appropriati regimi di infusione
3. profondità di ipnosi può non essere facilmente controllabile
4. cambio di siringhe e necessità di sistemi di allarme

Proprietà del farmaco ideale per l'uso in TIVA

1. solubile in acqua
2. stabile in soluzione
3. non assorbibile in contenitori di plastica
4. non irritante per le vene e i tessuti
5. induzione dell'ipnosi nel tempo di circolazione braccio-cervello
6. breve durata d'azione
7. minimo accumulo
8. metaboliti inattivi e non tossici
9. minimi effetti collaterali cardiovascolari e respiratori
10. nessuna interferenza sulla steroidogenesi surrenalica
11. minima tendenza alla tachifilassi e alla tolleranza

FARMACOCINETICA

Definisce il complesso di eventi intercorrenti tra la somministrazione del farmaco ed il raggiungimento di una certa concentrazione nel sito d'azione (BIOFASE). In sostanza descrive ciò che l'**organismo opera sul farmaco**. Trattandosi di somministrazioni per via endovenosa, **ASSUNZIONE e BIODISPONIBILITA'** del farmaco sono *immediate*, diversamente da altre vie di somministrazione. Per l'organismo umano vengono descritti dei modelli farmacocinetici di tipo COMPARTIMENTALE:

1. **IL COMPARTIMENTO CENTRALE** (V_1) = Plasma
2. **IL COMPARTIMENTO AD EQUILIBRIO RAPIDO CON IL PLASMA** (V_2) = Tessuti ad elevato rapporto flusso/volume
3. **IL COMPARTIMENTO AD EQUILIBRIO LENTO CON IL PLASMA** (V_3) = Tessuti a basso rapporto flusso/volume

Ricordiamo di seguito alcuni importanti PARAMETRI FARMACOCINETICI:

VOLUME DI DISTRIBUZIONE (V_d), NON COINCIDE NECESSARIAMENTE CON IL VOLUME DI DISTRIBUZIONE FISICO (CHE E' COMPRESO TRA IL VOL. PLASMATICO=60 ML/KG ED IL VOL. TOT. CORPOREO= 600 ML/KG) MA VIENE DEFINITO VOLUME "APPARENTE" E D'OMOGENEO DI DISTRIBUZIONE IN CUI LA DOSE DI UN FARMACO DOVREBBE DISPERSI PER OTTENERE LA CONCENTRAZIONE OSSERVATA

$$VD = Dose\ farmaco / Concentrazione\ ematica$$

CLEARANCE DI ELIMINAZIONE (Cl), RAPPRESENTA IL VOLUME DI PLASMA O SANGUE (COMPARTIMENTO CENTRALE) DEPURATO, TRAMITE METABOLISMO e/o ESCREZIONE, DAL FARMACO PER UNITA' DI TEMPO.

è un processo UNIDIREZIONALE

EMIVITA CONTESTO-SENSIBILE (K_{e0}) E' IL TEMPO NECESSARIO AFFINCHÈ LA CONCENTRAZIONE DI UN DETERMINATO FARMACO, A LIVELLO DELLO SPECIFICO RECETTORE, SI DIMEZZI DOPO UN DETERMINATO TEMPO DI INFUSIONE CONTINUA; NON SI TRATTA DI UN VALORE FISSO MA RISULTA f_x DELLA DURATA DELL'INFUSIONE; INOLTRE VARIA PER OGNI FARMACO E RAPPRESENTA IL MIGLIOR PARAMETRO PREDITTIVO DEL DECADIMENTO DI CONCENTRAZIONE DEL FARMACO.

pKa = pH al quale il 50% del farmaco è in forma ionizzata; PERTANTO LA DIFFERENZA TRA pKa DEL FARMACO E pH FISIOLÓGICO (del plasma) DETERMINA LA QUOTA DI FARMACO NON IONIZZATA (INDISSOCIATA) CHE E' QUELLA CAPACE DI FLUIRE ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI.

La distribuzione del farmaco avviene in 2 fasi separate:

1. FASE PRECOCE: sangue → tessuti molto perfusi
2. FASE LENTA: diffusione ai tessuti meno perfusi

Nel plasma solo la quota diffusibile del farmaco (non ionizzata e non legata) può lasciare il c. vascolare

Esistono 2 principali proteine plasmatiche che legano i farmaci:

1. Albumina → farmaci acidi
2. α_1 -glicoproteina → farmaci basici

I farmaci ***altamente legati*** alle proteine hanno:

- Bassa frazione diffusibile
- Piccolo volume di distribuzione
- Accesso limitato al sito d'azione
- Effetti della ***liposolubilità*** sulla distribuzione:
 - Bassa liposolubilità
 - Piccolo volume di distribuzione, limitato accesso al sito d'azione

- Alta liposolubilità
- Rapida diffusione ai siti d'azione e rapida redistribuzione ad altri tessuti
- Accumulo nel grasso corporeo → redistribuzione → prolungamento effetto

Biotrasformazione:

- Trasformazione da molecole liposolubili a idrosolubili per poterle inattivare ed eliminare
- Principale biotrasformazione nel fegato, poi rene, cute, tratto gastrointestinale, polmone e placenta
- Reazioni di fase I → coniugazione
- Reazioni di fase II → idrolisi o ossidoriduzione a composto generalmente inattivo
- Il principale sistema di biotrasformazione è la famiglia del citocromo P450

Escrezione

- Renale
- Biliare
- Sudore, lacrime, saliva, latte

FARMACODINAMICA

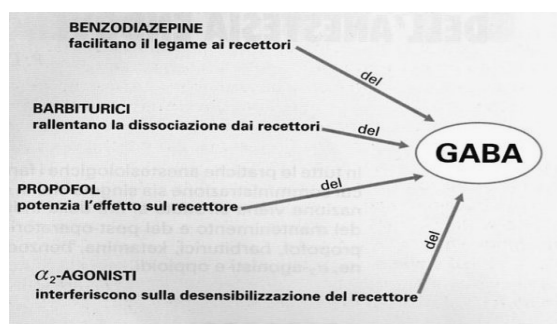
Esprime il rapporto che intercorre tra la concentrazione del farmaco al sito d'azione (BIOFASE) ed uno specifico effetto farmacologico.

Descrive ciò che **IL FARMACO OPERA SULL'ORGANISMO!**

COSA DIFFERENZIA LA TIVA MANUALE DALLA TIVA/TCI?

LA TARGETED CONTROLLED INFUSION (TCI) si caratterizza per la presenza di farmaci short-acting ed un sistema di infusione computerizzato il cui software utilizza un valido modello farmacocinetico tricompartmentale. In questo modo l'induzione risulta più adattabile nei vari tipi di pazienti consentendo una graduale progressione fino al raggiungimento dei valori desiderati e, durante il mantenimento, la velocità di infusione viene regolata in modo automatico dal software, per mantenere il valore TARGET prefissato, ed evitare i fenomeni di accumulo.

FARMACI SEDATIVO-IPNOTICI



I principali ipnotici utilizzabili per via endovenosa sono:

Propofol

Barbiturici (TPS)

Benzodiazepine (Midazolam, Lorazepam)

Ketamina → blocco dei recettori NMDA

Tuttavia in TIVA-TCI il farmaco in assoluto più largamente utilizzato per le sue proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche risulta essere il PROPOFOL.

CHIMICA: isopropil-fenolo in emulsione lipidica di olio di soia, glicerolo e fosfatide di uovo purificato.

FORMULAZIONE: oltre all'1% è disponibile in commercio anche al 2% (che permette somministrazioni di lunga durata con < carico lipidico. L'allestimento dell'infusione endovenosa deve essere realizzato in assoluta ASEPSI per le possibili contaminazioni di batteri che nel solvente lipidico trovano un buon terreno di coltura.

MECCANISMO D'AZIONE:

1 *interferenza GABA-mediata* sui canali del Cl⁻ posti sulla membrana cellulare dei neuroni

2 *azione inibitoria sui recettori eccitatori NMDA per il glutammato* (con < rilascio di glutammato, serotonina ed aspartato)

3 *attività anti-dopaminergica centrale*

Il propofol agisce rapidamente in virtù della sua LIPOFILICITA': il *tempo di equilibrio al sito effettore tra la conc. plasmatica dopo bolo e la conc. efficace in BIOFASE* risulta di circa 30 sec.

Il propofol risulta + favorevole, offrendo risvegli rapidi, rispetto agli altri ipnotici se usato in TIVA-TCI per le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

1 AMPIO VOLUME DI DISTRIBUZIONE in condizione di steady state ↔ ciò indica un'estesa redistribuzione del farmaco nel muscolo, grasso ed altri tessuti scarsamente perfusi.

2 RIDISTRIBUZIONE ↔ trasferimento dal compartimento centrale plasmatico verso un compartimento periferico (tessuti a bassa perfusione) molto ampio ed a saturazione LENTA. La redistribuzione CONTINUA anche dopo la sospensione di infusioni prolungate di propofol.

Il successivo passaggio di propofol dai compartimenti periferici a quello centrale avviene, tuttavia troppo lentamente per consentire a propofol di raggiungere concentrazioni clinicamente significative.

3 METABOLISMO ↔ 10 volte + veloce di quello del TPS; solo < 1% del farmaco somministrato viene eliminato inalterato con le urine, la quasi totalità viene trasformata dal FEGATO in metaboliti inattivi idrosolubili, a loro volta eliminati dall'emuntorio renale.

In definitiva, l'emivita contesto-sensibile, la lipofilità e la clearance del propofol determinano tempi di dimezzamento plasmatico sensibili al contesto BREVI e STABILI, consentendo RISVEGLI RAPIDI anche dopo infusioni molto prolungate.

I dosaggi comuni nella TIVA risultano essere:

INDUZIONE = 1-2,5 mg/kg (determinano concentrazioni plasmatiche pari a 2-6 µg/ml)

MANTENIMENTO = 6-12 mg/kg/h (3-5 µg/ml)

DOSI *MINORI* sono richieste negli *anziani* per una clearance meno efficiente, un ridotto volume centrale e ridotte proteine plasmatiche con aumento della relativa quota libera.

DOSI *MAGGIORATE* sono invece necessarie nei *bambini* per le condizioni opposte...

EFFETTI CLINICI SUI VARI APPARATI

1 APP. RESPIRATORIO determina depressione dose-dipendente della ventilazione

2 APP. CARDIO-CIRCOLATORIO: in modo dose-dipendente determina VASODILATAZIONE arteriosa e venosa associata a modesta attività INOTROPA NEGATIVA. La sua somministrazione provoca pertanto ↓ pressione sistolica e della portata cardiaca. Rispetto al TPS si assiste a < diminuzione della frequenza cardiaca e > diminuzione delle resistenze periferiche.

N.B. Occorre CAUTELA e buona titolazione del farmaco nelle seguenti condizioni:

↑ETA', ↓STATO VOLEMICO ed eventuali ASSOCIAZIONI con FARMACI depressori del circolo per il RISCHIO DI IPOTENSIONE.

3 S.N.C.: in modo dose-dipendente

↓ CMRO₂, ↓ CBF e ↓ PIC.

MANTENIMENTO DELL'ACCOPIAMENTO FLUSSO/ESTRAZIONE DI O₂ ;

“NEUROPROTEZIONE” CELLULARE PER EFFETTO SCAVENGER (studi in vitro e su animali)

ATTIVITA' ANTICONVULSIVA in dosi adeguate (effetti epilettogeni con opistotono solo per dosi subanestetiche)

BURST SUPPRESSION a dosi elevate

N.B. Il ritorno alla coscienza è rapido con minimi effetti residui; si accompagna a senso di benessere, talora a fenomeni eccitatori ed anche ad allucinazioni a sfondo sessuale...

4 ATTIVITA' ANTIEMETICA: bassa incidenza di nausea e PONV (rispetto ad anestesia inalatoria)

5 GRAVIDANZA: nonostante la capacità di attraversamento della barriera utero-placentare, non determina effetti sul NEONATO per la RAPIDITA' di scomparsa dal circolo.

INFUSIONI PROLUNGATE determinano *COLORAZIONE VERDE* delle urine (presenza di FENOLO e ↑ escrezione di ac. urico)

In condizioni di OBESITA', ALTERATA fx EPATICA o RENALE non si hanno significative variazioni della durata degli effetti clinici (occorre comunque *titolare* il dosaggio in base agli effetti).

NESSUNA SEQUELA SE SOMMINISTRATO A SOGGETTI A RISCHIO DI *IPERTERMIA MALIGNA* O AFFETTI DA *PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE*.

Sono descritte infine possibilità di REAZIONI ALLERGICHE anche gravi nei soggetti predisposti.

FARMACI OPIOIDI

OPPIOIDI di uso comune in anestesia:

- MORFINA
- MEPERIDINA
- FENTANYL
- SUFENTANIL
- ALFENTANIL
- REMIFENTANIL

Esercitano i loro effetti mediante interazione agonista con i recettori per gli oppioidi i cui ligandi endogeni sono le encefaline e le endorfine. I derivati fenilpiperidinici (sufentanil, alfentanil e remifentanil) hanno aperto una nuova era nell'anestesiologia e nel controllo del dolore nel paziente critico. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmaco-dinamiche dei diversi oppioidi consentono una scelta **mirata** in relazione alle diverse esigenze cliniche. Infatti una corretta scelta dell'oppioide consente di ottenere:

- Analgesia intensa e rapida
- Protezione dallo stress
- Rapido recupero dopo la sospensione del farmaco
- Adeguata sequenza anestesia → controllo del dolore postoperatorio

Una data concentrazione plasmatica di oppioide ha ampia **variabilità** interindividuale nel determinare l'effetto analgesico: si parla pertanto di **MEAC** = livello plasmatico **minimo** di un oppioide in grado di controllare un dolore severo in un particolare paziente. La MEAC può presentare variazioni intersoggettive di 6-8 volte

Es.: Morfina MEAC media = 16 ng/ml, range 6-33 ng/ml

SEDI E MECCANISMI DELL'ANALGESIA

Ad **ALTE** dosi inducono gli oppioidi profonda analgesia con abolizione delle risposte autonome agli stimoli dolorosi più intensi. Esplicano la loro azione a **DIVERSI** livelli del SNC:

1. Inibizione della trasmissione degli input dolorosi a livello del midollo spinale (SOSTANZA GELATINOSA DEL ROLANDO)

2. Attivazione delle vie discendenti inibitorie (A DOSAGGI INFERIORI SE SOMMINISTRATI PER VIA SISTEMICA)
3. Modulazione delle risposte emotive a livello del sistema limbico

RECETTORI PER I FARMACI OPIOIDI

Stereoselettivi (μ , κ , δ ,)

Non stereoselettivi (ϵ , σ)

Gli oppioidi hanno affinità e attività variabile per i diversi recettori.

μ 1: Analgesia sovraspinale

μ 2: Analgesia spinale

Euforia

Depressione respiratoria

Dipendenza fisica

Effetti cardiovascolari

Prurito

Nausea

Vomito

k1-4:

•Analgesia spinale

•Miosi

•Disforia

•Sedazione

δ 1-2:

•Analgesia spinale

•Modulazione recettori m•Euforia?

σ :

•No analgesia

•Disforia

•Allucinazioni

•Midriasi

•Ipertono

•Stimolazione centro respiratorio

•Stimolazione centro vasomotorio

EFFETTI CLINICI COMUNI AGLI OPIOIDI

TRONCO ENCEFALICO:

Stimolazione del N. di Edinger-Westfal → miosi

Stimolazione dei Chemorecettori dell'area postrema → nausea e vomito

EFFETTI CLINICI COMUNI AGLI OPIOIDI

1. *Depressione respiratoria*, per riduzione di:

•FREQUENZA RESPIRATORIA

•VOLUME CORRENTE

•RISPOSTA ALLA CO₂

•RIFLESSO DELLA TOSSE

La Meperidina e la morfina (per fenomeno di *istaminoliberazione*) ad alte dosi danno broncocostrizione

L'edema polmonare è una potenziale complicazione degli oppioidi ad alte dosi.

2. RIGIDITA' MUSCOLARE

Alcuni oppioidi ad alte dosi causano convulsioni di diverso tipo (non evidenziabili all'EEG) Che risultano reversibili al naloxone. Probabilmente sono collegate alla rigidità più che a fenomeni epilettici veri e propri.

3. PRURITO

Il prurito insorge prevalentemente dopo somministrazione **intratecale** (VIA EPIDURALE), è per lo più limitato al volto e al tronco. Il suo meccanismo rimane ignoto, ma probabilmente è mediato centralmente (SNC). Può essere controllato con piccole dosi di naloxone. In parte risulta μ -mediato, ma anche altri mediatori endogeni sono coinvolti, quali istamina, prostaglandine, sostanza P, serotonina.

4. EFFETTI CARDIO VASCOLARI:

- ↓ FREQUENZA CARDIACA (VAGO)
- EFFETTO INOTROPO NEGATIVO
- ↓ LAVORO CARDIACO E PRESSIONI SINISTRE
- ↓ CONSUMO MIocardICO DI OSSIGENO
- VASODILATAZIONE SISTEMICA
- RIDUZIONE PRESSIONE ARTERIOSA
- VAMPATE

L'ipotensione da alte dosi di morfina dipende dal rilascio di istamina e risulta solo parzialmente reversibile con antiistaminici, ma completamente con il naloxone.

FENTANYL, SUFENTANIL, ALFENTANIL E REMIFENTANIL non rilasciano istamina, ma hanno effetto vasodilatatore diretto su arteriole e vene.

5. EFFETTI GENITO-URINARI:

- AUMENTO TONO DI URETRA, DETRUSORE, SFINTERE DELLA VESCICA
- SENSO DI URGENZA CON RITENZIONE
- RIDUZIONE CONTRAZIONI UTERINE

6. EFFETTI SULL'APP. DIGERENTE:

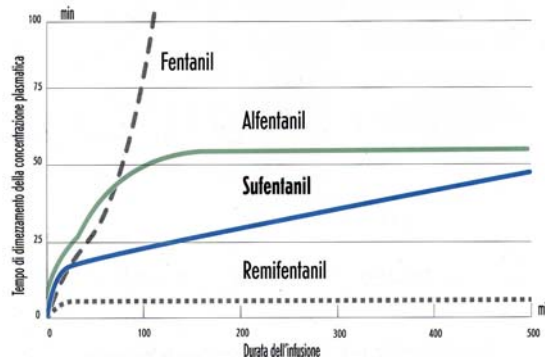
- Aumento del tono della m. liscia, con riduzione delle contrazioni propulsive
- Aumento assorbimento dell'acqua e della viscosità del chimo
- Riduzione o abolizione delle contrazioni propulsive del colon → **STIPSI** fino ad occlusione
- Vie biliari: Aumento della pressione e spasmo dello sfintere di Oddi.

UTILIZZO CLINICO IN TIVA-TCI degli oppioidi

I farmaci oppioidi comunemente utilizzati per la T.I.V.A.-T.C.I. sono i DERIVATI FENILPIPERIDINICI (SUFENTANIL, ALFENTANIL E REMIFENTANIL).

Essi si differenziano tra loro soprattutto per le proprie caratteristiche FARMACOCINETICHE.

EMIVITA CONTESTO-SENSIBILE

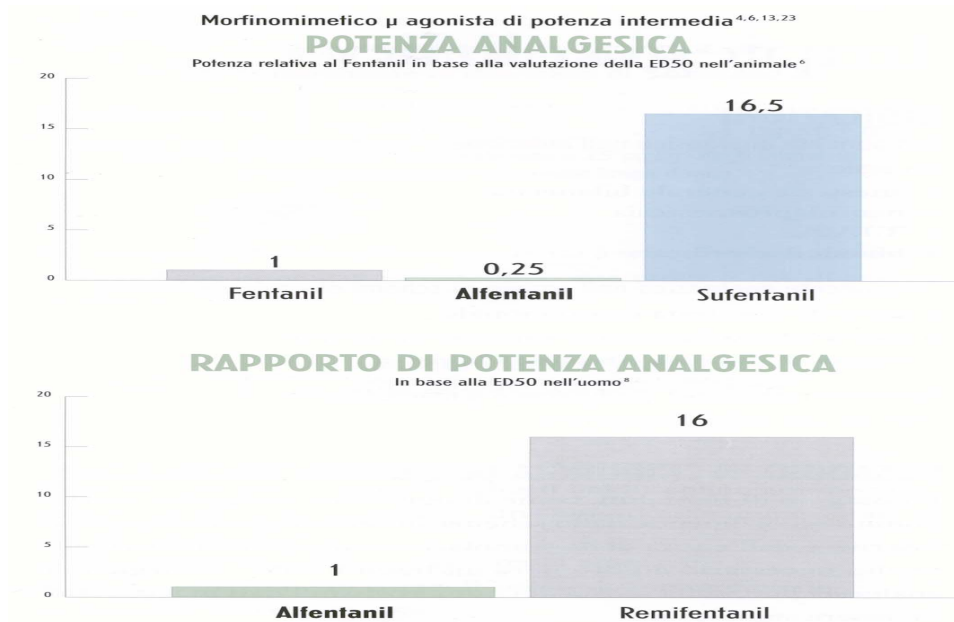


POTENZA E SPECIFICITA' DEGLI OPPIOIDI

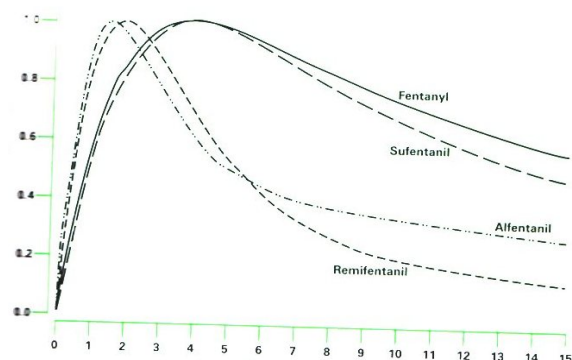
L'aumento di potenza implica un maggiore specificità. Gli agenti più potenti:

- richiedono meno molecole nel tessuto per assicurare il legame del farmaco ai recettori di interesse
- hanno meno molecole distribuite nel corpo con possibilità di produrre effetti indesiderati

In generale, a maggiore potenza dovrebbe corrispondere migliore indice terapeutico



TEMPO DI RAGGIUNGIMENTO DEL PICCO DI CONCENTRAZIONE SUL SITO EFFETTORE DOPO BOLO e.v.



Morfina

Dopo somministrazione di un bolo e.v. di morfina si assiste ad un lento ONSET (comparsa degli effetti e sviluppo dell'effetto massimo > 30min); la biotrasformazione avviene già durante il periodo di onset. Per la sua BASSA LIPOSOLUBILITA' e per il pKa, vicino a quello fisiologico, meno farmaco è legato in modo non specifico al SNC e la diffusione del farmaco da SNC a plasma risulta lenta. La concentrazione plasmatica non riflette la concentrazione nel SNC: quest'ultima rimane più alta rispetto a quella plasmatica nella fase di eliminazione.

Fentanyl

75-125 volte + potente della Morfina. E' dotato di elevata liposolubilità. Il tempo di equilibrio sul sito effettore risulta pari a 5-6 min. Il dosaggio e.v. è pari a 0.7-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in bolo.

Risulta legato alle proteine tissutali per il 50%. Viene metabolizzato a livello epatico e sottoposto a RIDISTRIBUZIONE lenta. La sua emivita di eliminazione contesto-sensibile risulta **ELEVATA** rispetto a sufentanil, alfentanil e remifentanil ed, allo steady state, pari a **7-12 h circa**.

Alfentanil

Meno potente del Fentanyl, ma 10-25 v. + potente della Morfina. Rispetto a Fentanyl e Sufentanil: ha una quota diffusibile molto alta per $\downarrow pK_a$ (90% del farmaco non ionizzato a pH fisiologico) e \downarrow LEGAME PROTEICO (=33%). L'onset risulta più rapido per $\downarrow pK_a$ e \uparrow LIPOFILICITA'.

Ha un effetto di picco più rapido (tempo di equilibrio sul sito effettore = 90sec.), un minor volume di distribuzione e maggiore clearance.

Sufentanil

Possiede un'affinità per i recettori circa 30 volte superiore al fentanyl e risulta **500-1000** volte + potente della Morfina.

Ha caratteristiche *intermedie* tra fentanyl e alfentanil per quanto riguarda:

- Volume di distribuzione
- Emivita di distribuzione
- Emivita di eliminazione.

Il legame proteico è del 50% circa. Tra tutti gli oppioidi risulta il più efficace nel ridurre il MAC degli alogenati ed il dosaggio ipnotico di barbiturico e propofol (effetto sedativo intrinseco?).

Rispetto al fentanyl ha un volume di distribuzione minore, un metabolismo epatico più rapido ed una maggiore liposolubilità (coeff.di ripartizione octanolo/H₂O=1757).

Dopo infusione prolungata aumenta l'emivita di eliminazione (che risulta più breve dell'alfentanil per infusioni < 8 ore e comunque più lunga del remifentanil). Possiede pertanto una CODA

ANALGESICA che perdura per circa 1 o 2 ore dopo la sospensione.

■ INDUZIONE= 0.25-0.5 µg/kg in bolo lento(3-4min)

■ INFUSIONE = 0.005-0.05 µg/kg/min. La bradicardia indotta dalla somministrazione in bolo lento è un effetto più marcato che con altri oppioidi.

Remifentanil

250 volte + potente della Morfina. Viene metabolizzato dalle **esterasi** non specifiche ematiche (GR) e tessutali. Il legame proteico protegge dalla rapida idrolisi. Rispetto ad alfentanil ha un volume di distribuzione simile ed una clearance più elevata (3 l/min) con scarsa variabilità intersoggettiva.

Se il dosaggio si basa sul peso ideale anziché su quello reale possiede una grande predittibilità riguardo la relazione dose/concentrazione plasmatica. Le sue proprietà farmacocinetiche non risultano influenzate da insufficienza renale, né da insufficienza epatica.

Nell'anziano il bolo deve essere ridotto del 50% e l'infusione del 60-70%. L'emivita di distribuzione è pari a 2-4 min e quella di eliminazione a 10-20 min. L'emivita contesto-sensibile è **BREVE** (4 min) e rimane **COSTANTE** indipendentemente dalla durata dell'infusione.

Il rapido offset dell'analgesia impone la somministrazione di farmaci antalgici con tempi congrui prima che venga sospesa la sua infusione. Nel paziente critico e nell'anziano vanno evitate somministrazioni in bolo e si deve titolare la quantità dell'infusione per controllare gli effetti collaterali (IPOTENSIONE, BRADICARDIA, BRIVIDO e RIGIDITA' MUSCOLARE). Questi effetti collaterali si prevengono mediante l'associazione con un ipnotico-miorilassante in modo adeguato, con un'iniezione lenta del bolo e con un adeguato riempimento polemico.

MIORILASSANTI

CLASSIFICAZIONE:

1 Depolarizzanti (=Succinilcolina)

2 Non depolarizzanti: a loro volta suddivisi in due categorie

AMINOSTEROIDEI ; Rocuronio (ESMERON), Pancuronio (PAVULON), Vecuronio (NORCURON).

Il MECCANISMO D'AZIONE di questo eterogeneo gruppo di farmaci consiste nel **BLOCCO DEL RECETTORE NICOTINICO PER L'ACETILCOLINA (ACh) A LIVELLO DELLA PLACCA NEUROMUSCOLARE**. Si parla di **BLOCCO DEPOLARIZZANTE** quando analoghi dell'ACh, come la succinilcolina, si legano al recettore nicotinic post-sinaptico e determinano una depolarizzazione persistente della membrana cellulare muscolare refrattaria ad altri stimoli (*blocco fase I*); ad alte dosi o per infusione continua del farmaco si può verificare una desensibilizzazione del recettore chiamata *blocco fase II... EFFETTO NON REVERSIBILE DA INIBITORI ACETILCOLINESTERASI*.

NEL BLOCCO NON DEPOLARIZZANTE invece il farmaco agisce come *un'antagonista competitivo dell'ACh*; una volta legatosi al recettore ne impedisce fisicamente il legame con l'agonista (ACh). **EFFETTO ANTAGONIZZABILE DA INIBITORI ACETILCOLINESTERASI**

Nella TIVA ideale si dovrebbe utilizzare un'infusione relativamente **COSTANTE** di un curaro a breve durata di azione o con **EMIVITA CONTESTO-SENSIBILE** breve e relativamente costante.

Sono sconsigliate infusioni continue con **AMINOSTEROIDEI** (rocuronio e vecuronio) per la facilità di comparsa di fenomeni di **ACCUMULO** dopo infusioni prolungate!!!

I curari **AMINOSTEROIDEI** sono soggetti a **METABOLISMO EPATICO** (CAUTELA nei soggetti affetti da insufficienza epatica) mentre i curari **ISOCHINOLONICI** sono degradati da una reazione enzimatica plasmatica non del tutto conosciuta, chiamata *reazione di Hofman*. Presentano pertanto una **clearance costante** anche dopo infusioni prolungate!

BROMURO DI VECURONIO (norcuron)

- Si presenta in polvere liofilizzata (10 mg) da diluire con sol.fis.
- **BOLO**= 0.08-0.12 mg/kg => **PARALISI MUSCOLARE** dopo 3-5 min.
- **DURATA D'AZIONE**= 25-30 min.
- **METABOLISMO EPATICO**
- **LEGAME PROTEICO**=60-80%
- **EMIVITA DI DISTRIBUZIONE** ($T_{1/2 \alpha}$)=4 min
- **EMIVITA DI ELIMINAZIONE** ($T_{1/2 \beta}$)= 30-75 min
- **INFUSIONE CONTINUA** = 0.07-0.08 mg/kg/h

BESILATO DI ATRACURIO (TRACRIUM)

- **In soluzione** = fl. da 5 ml, 10 mg/ml.
- **BOLO**= 0.3-0.6 mg/kg => **PARALISI MUSCOLARE** dopo 1.5-3 min.
- **DURATA D'AZIONE**= 10-20 min.
- **EMIVITA DI DISTRIBUZIONE** ($T_{1/2 \alpha}$)= 3 min circa
- **EMIVITA DI ELIMINAZIONE** ($T_{1/2 \beta}$)= 20 min circa
- **INFUSIONE CONTINUA** = 0.1-0.2 mg/kg/h
- **DEGRADATO MEDIANTE REAZIONE DI HOFMAN** ed in parte **DA ESTERASI ASPECIFICHE PLASMATICHE** (produce **LAUDANOSINA** convulsivante nell'animale)
- **ISTAMINOLIBERAZIONE:** flushing cutaneo dopo bolo; ipotensione e broncospasmo solo nei soggetti **ATOPICI** e per elevati dosaggi...

CISATRACURIO BESILATO(NIMBEX)

- In soluzione = fl. da 10 ml, 2 mg/ml. oppure flac. 5 mg/ml
- BOLO= 0.15-0.2 mg/kg (conc.plasm. = 1-2-ng/ml) => PARALISI MUSCOLARE dopo 3 min.
- DURATA D'AZIONE= 40-45 min.
- ISOMERO R-cis DELL'ATRACURIO
- VOLUME DI DISTRIBUZIONE ALLOSTEADY STATE(Vdss)= 110-160 ml
- INFUSIONE CONTINUA = 0.06-0.12 mg/kg/h
- 80% DEGRADATO MEDIANTE REAZIONE DI HOFMAN, 10% escreto immodificato nelle urine
- NO ISTAMINOLIBERAZIONE
- EMIVITA CONTESTO-SENSIBILE COSTANTE (attualmente è il più utilizzato in infusione continua)

BIBLIOGRAFIA

- Miller R.D.: Anestesia, 5th Ed., Vol. 2, Ed. Churchill Livingstone, 2000
 - Fragen R.J., Avram M.J.: Barbiturates, pagg. 209-227
 - Reves J.G., Glass P.S.A., Lubersky D.A.: Non barbiturates Intravenous Anesthetics, pag.228-272
 - Bailey P.L.,Egan T.D., Stanley T.H.:Intravenous Opioid Anesthetics, pag. 273-376
- Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K.: Clinical Anestesia, 4 th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001
 - Chiu J.W., White P.F.: Non opioid Intravenous Anesthesia, pag. 327-343.
 - Coda B.: Opioids, pag.345-375
- Stoelting R.K.: Pharmacology and Phisiology in Anesthetic Practice, 3th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999
 - Opioid agonists and antagonists, pag. 77-100
 - Non-barbiturates induction druds, pag. 140-157
- De Vivo P., Mastronardi P.: TIVA, i principi e la pratica clinica, Madeia:
 - Latronico S., Crisci M.:Storia dell'anestesia endovenosa, pag. 17-19
 - Mastronardi P., Cafiero T.: Nozioni di farmacocinesia e farmacodinamia, pag. 39-37
 - De Vivo P.: Farmaci dell'anestesia endovenosa, pag. 39-75
- Romano E.: Anestesia generale e speciale, UTET:
 - Romano E., Molassi M., Auci E., La paralisi muscolare, cap.21 pag. 267-285
- Bowdle A.T., Horita A., Kharasch E.D., Le basi farmacologiche dell'anestesia, Delfino Editore:
 - Bovill J.G., Farmacocinetica degli oppioidi, pag. 37-73
 - Fragen J.R., Anestetici endovenosi: farmacologia clinica e impiego, pag. 319-336
 - Silinsky E.M., Fondamenti di farmacologia dei bloccanti neuromuscolari, pag. 393-400