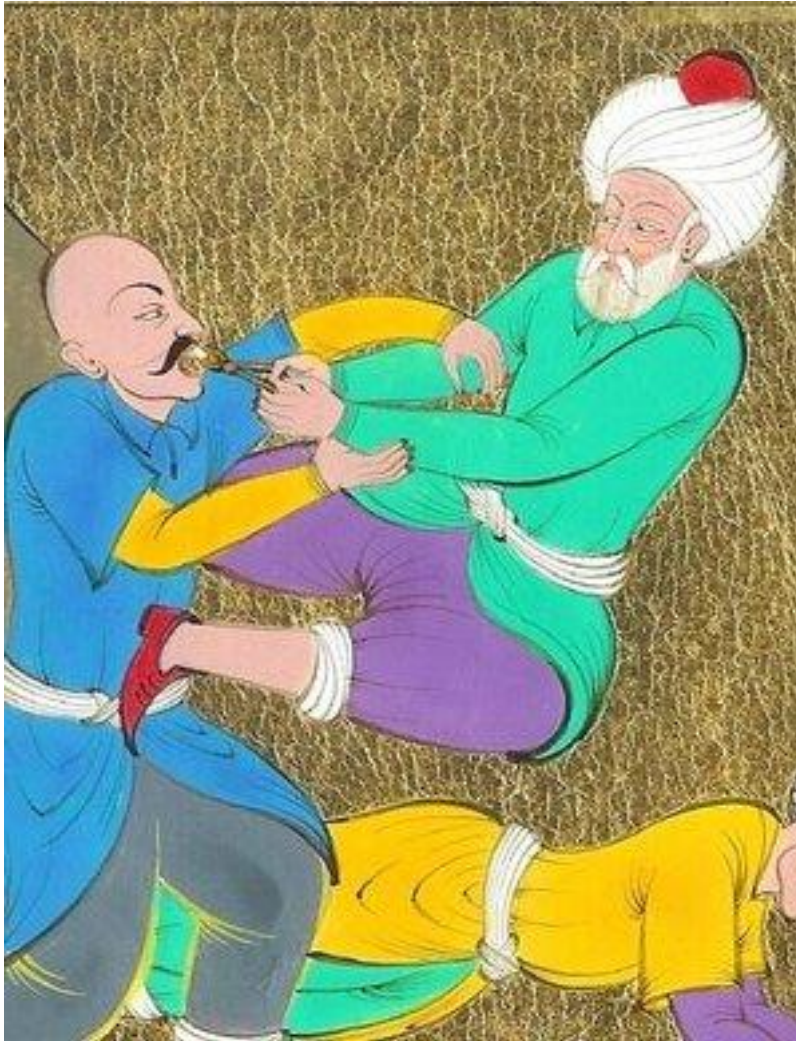


ΓΕΝΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ



**Πριν από το 1800
οι χειρουργικές επεμβάσεις
ήταν κυρίως οδοντιατρικές**

Χημική υποβοήθηση:
Αιθανόλη, χασίς, όπιο

Φυσική υποβοήθηση:
επιδέσεις,
δυνατό χτύπημα στο κεφάλι,
χεροδύναμοι βοηθοί.

**Ανεπαρκής αναισθησία +
έλλειψη αντιβιοτικών είχαν
καταστήσει την χειρουργική
επέμβαση «το τελευταίο
καταφύγιο» (απευκταίο!!!!)**

- 1800-1900 Εισαγωγή των πρώτων αναισθητικών

- **N_2O** : Χρησιμοποιείται ακόμη, σε συνδυασμό με άλλα αναισθητικά και αναλγητικά.
- **Et_2O** : Δεν χρησιμοποιείται, επειδή είναι **εκρηκτικό** και πολύ **εύφλεκτο**.
- **CHCl_3** : Δεν χρησιμοποιείται, επειδή είναι **τοξικό**.
- **Κυκλοπροπάνιο** : Δεν χρησιμοποιείται, επειδή είναι **εκρηκτικό**.

Το **ιδανικό αναισθητικό** καταστέλλει όλες τις αισθήσεις και να προκαλεί συγχρόνως αναλγησία και χαλάρωση των μυών

Η **προνάρκωση** προηγείται της γεν. αναισθησίας, η οποία κατόπιν διακρίνεται στην **εισαγωγή**, τη **συντήρηση** και την **ανάληψη**

Προνάρκωση επιτυγχάνεται με χορήγηση:

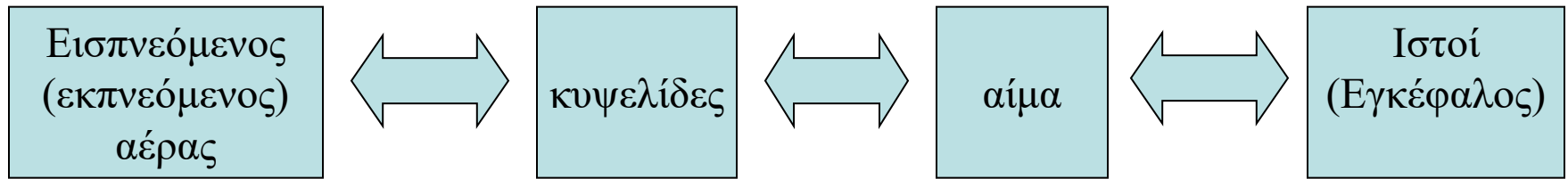
- Αγχολυτικών (βενζοδιαζεπίνες, πχ midazolam)
- Οπιούχων (πχ pethidine)
- Καταπραϋντικών (φαινοθειαζίνες, hydroxyzine)
- Αντιεμετικών (αντιϊσταμινικά)

Στάδιο 1: Αναλγησία. Αναλγησία, αμνησία, ευφορία.

Στάδιο 2: Ντελίριο. Διέγερση. Ακούσιες μυϊκές κινήσεις. Πιθανή ακούσια διούρηση. Αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και του ρυθμού αναπνοής.

Στάδιο 3: Χειρουργική αναισθησία. Απώλεια των αισθήσεων, μείωση των αντανακλαστικών. Μικρός μυϊκός τόνος. Κανονική αναπνευστική λειτουργία, μικρές κυκλικές κινήσεις των οφθαλμών.

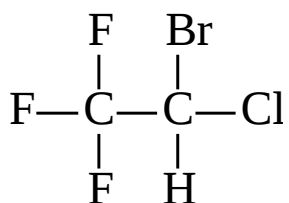
Στάδιο 4: Αναπνευστική παράλυση. Παράλυση του νωτιαίου μυελού. Διακοπή της αναπνοής. Υπόταση, καρδιακή έκπτωση και παύση. Καμιά κίνηση των οφθαλμών.



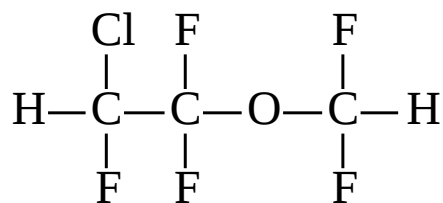
Δυναμικές ισορροπίες κατά τη διάρκεια της αναισθησίας

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των αναισθητικών (αερίων ή πτητικών υγρών), κυρίως η **διαλυτότητα τους στο αίμα και στους λιπαρούς ιστούς, καθορίζουν την πολύ σημαντική φαρμακοκινητική συμπεριφορά τους.**

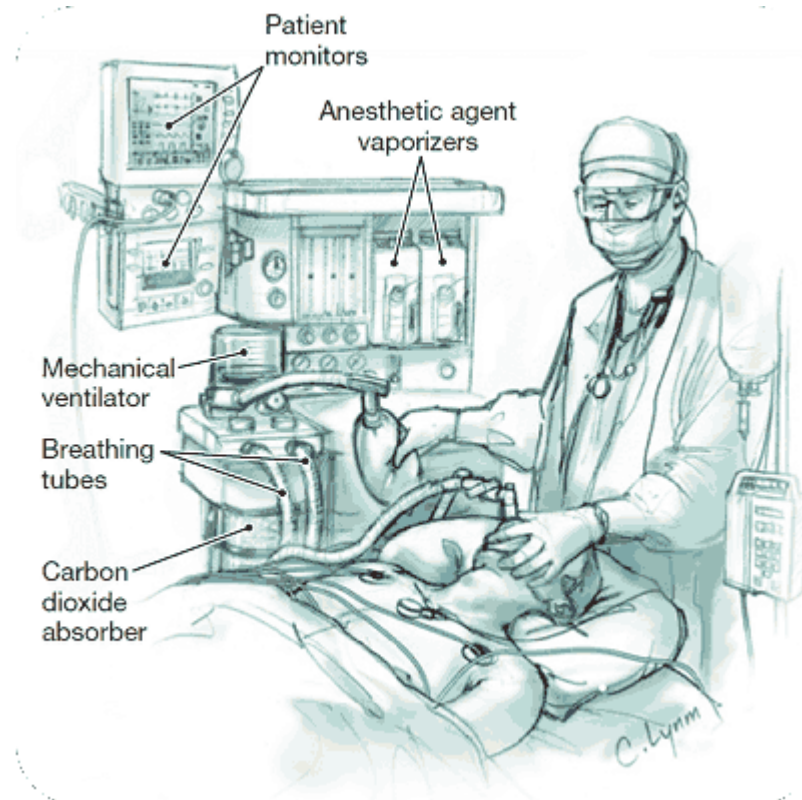
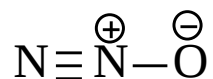
Αέρια υψηλής διαλυτότητας στο αίμα παρουσιάζουν μεγάλο «χρόνο προετοιμασίας» και αντίστοιχα χρόνο ανάνηψης.



Halothane

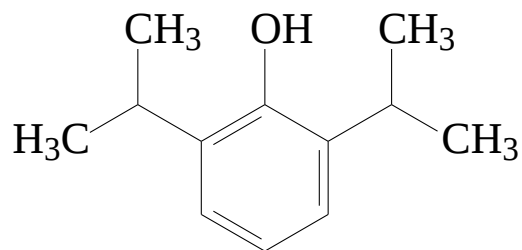


Enflurane

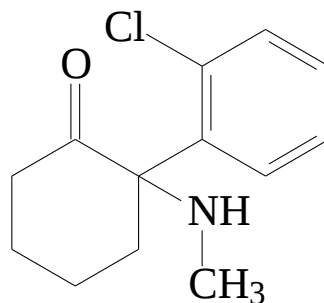


Σήμερα χρησιμοποιούνται αλογονωμένοι υδρογονάνθρακες και αιθέρες, καθώς και το πρωτοξείδιο του αζώτου, ως αναισθητικά αέρια.

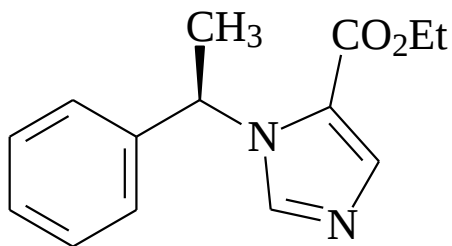
Επίσης χρησιμοποιούνται αναισθητικά φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλέβια



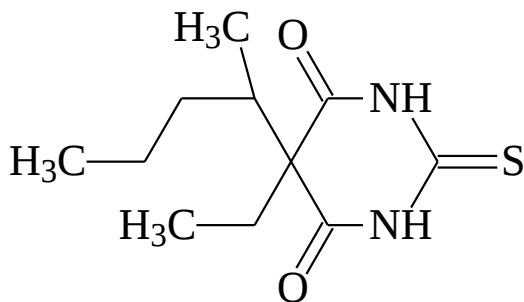
propofol



ketamine



R-etomidate

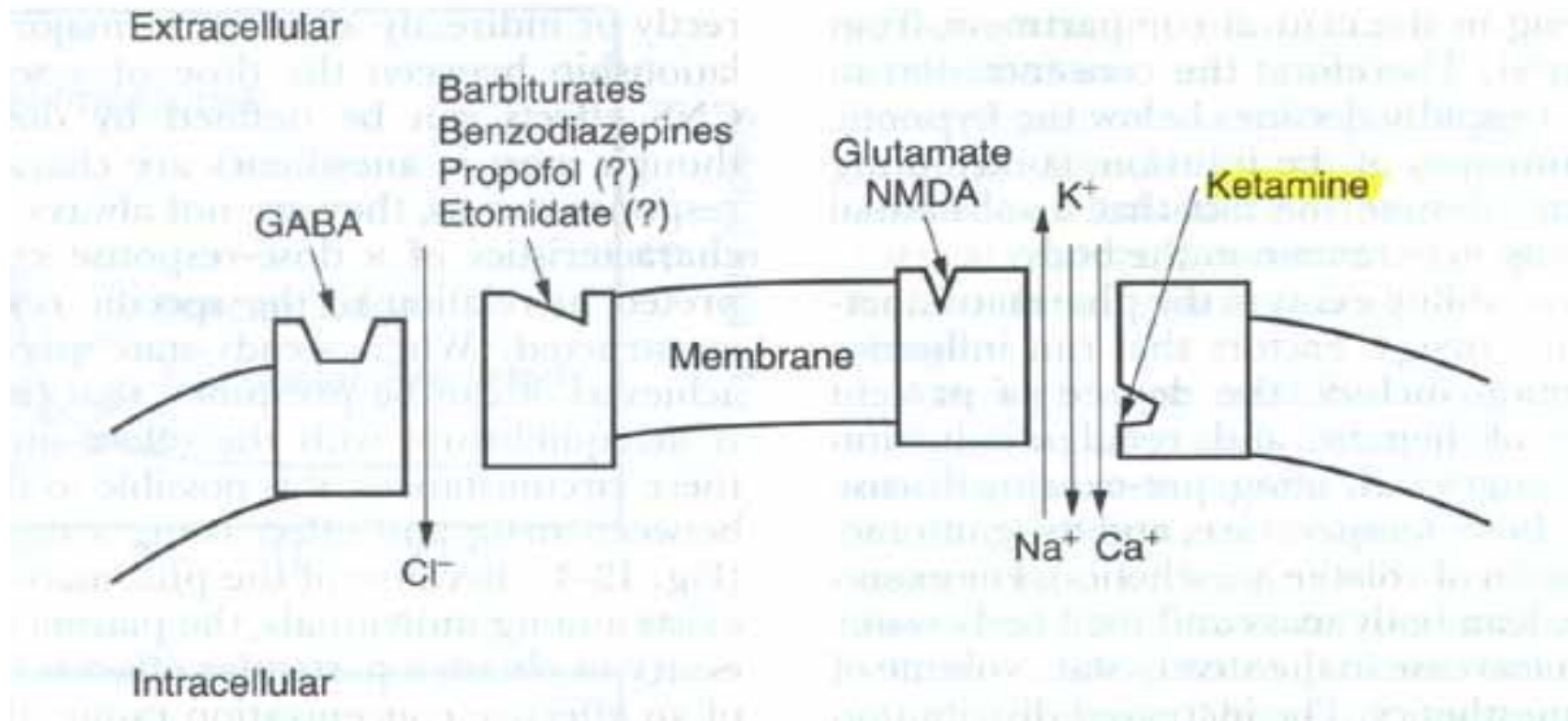


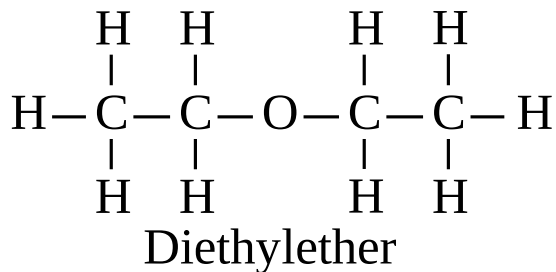
thiopental



Υποδοχέας GABA_A: Πολλά γενικά αναισθητικά (halothane, isoflurane) ισχυροποιούν την πρόσδεση του GABA στον υποδοχέα GABA_A, δρώντας ως αλλοστερικοί θετικοί τροποποιητές του υποδοχέα.

Υποδοχέας NMDA: Τα halothane και ketamine ανταγωνίζονται τη νευρική εκπόλωση που προκαλείται από τη πρόσδεση του γλουταμινικού οξέος στον υποδοχέα NMDA, ενώ το isoflurane μειώνει την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος.





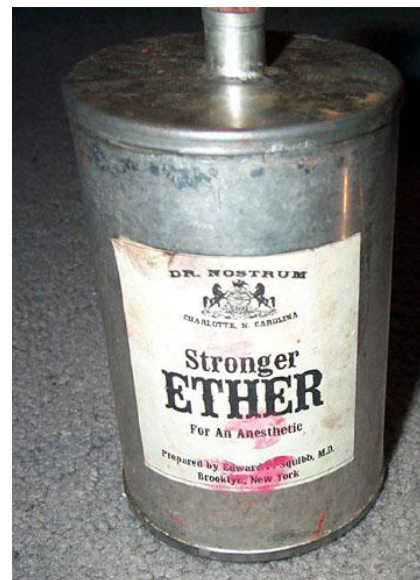
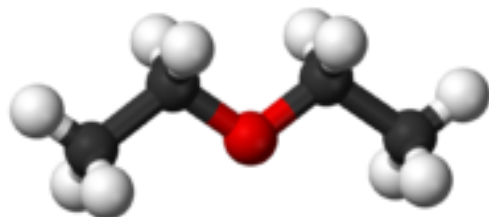
Αιθέρας: Πολύ ισχυρό αναισθητικό, αναλγητικό με σημαντικές μυοχαλαρωτικές ιδιότητες.

Μεγάλος χρόνος προετοιμασίας και ανάληψης.

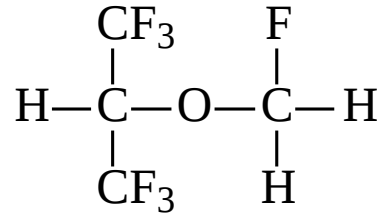
Προκαλεί αύξηση των βρογχικών εκκρίσεων.

Εύφλεκτο

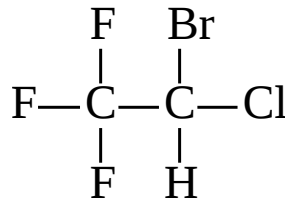
Εκρηκτικό κατά την ανάμειξη με αέρα, O_2 , N_2O .



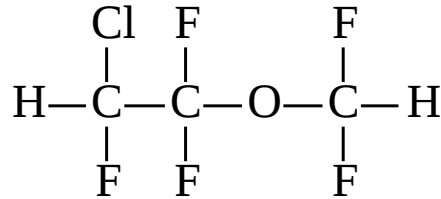
Αλογωνωμένοι υδρογονάνθρακες: Η εισαγωγή αλογόνου μειώνει την ευφλεκτότητα και αυξάνει την αναισθητική δράση.



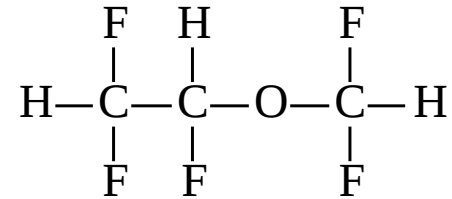
Sevoflurane



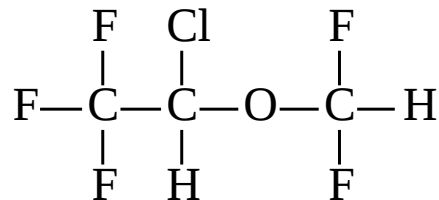
Halothane



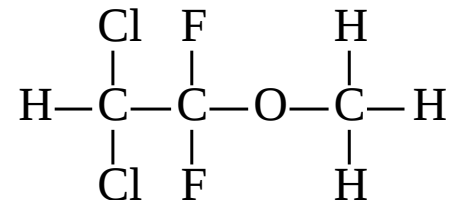
Enflurane



Desflurane



Isoflurane

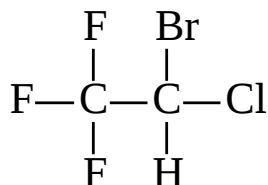


Methoxyflurane

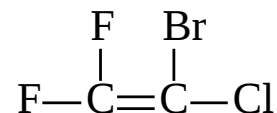
Οι φθοριωμένοι υδρογονάνθρακες χρησιμοποιούνται αρκετά.

Κίνδυνος σχηματισμού τοξικών ακόρεστων παραγώγων, από αντίδραση αφυδραλογόνωσης με βάσεις, που χρησιμοποιούνται ως απορροφητικά του CO₂

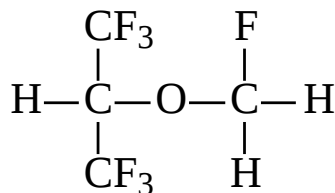
Κίνδυνος ηπατοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας, επειδή με μεταβολική αποφθορίωση παράγεται ανιόν φθορίου, που προκαλεί βλάβες στα νεφρικά σωληνάρια.



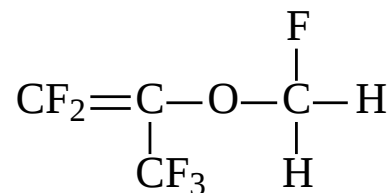
Halothane



2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroethylene



Sevoflurane



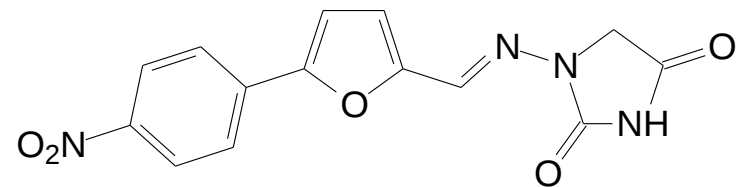
2-(fluoromethoxy)-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propene

κακοήθης υπερθερμία: Σπάνια (1: 15.000 ασθενείς) αλλά συχνά θανατηφόρος παρενέργεια.

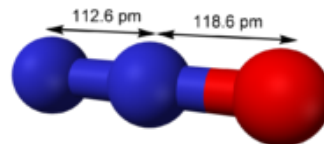
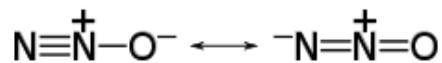
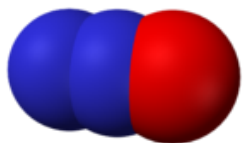
Οφείλεται σε αυξημένο μεταβολισμό στους σκελετικούς μύες.

Παρουσιάζεται σε άτομα με γενετική δυσλειτουργία στους διαύλους Ca^{2+} (αυξημένη εκροή ιόντων).

Η υψηλή συγκέντρωση του παραγόμενου (λόγω έντονου μεταβολισμού) CO_2 προκαλεί γρήγορα θάνατο, ή μόνιμες νευρολογικές διαταραχές, εκτός εάν αντιμετωπισθεί έγκαιρα με **χορήγηση 100% οξυγόνου, ψύξη, αντιμετώπιση της οξέωσης, χορήγηση μυοχαλαρωτικών** (το dantrolene αναστέλλει την απελευθέρωση Ca^{2+} από τα μυϊκά κύτταρα και διακόπτει τη μυϊκή σύσπαση).



dantrolene

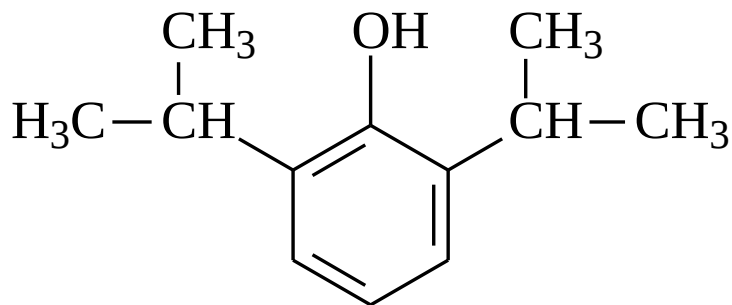


Οξείδιο του αζώτου: N_2O

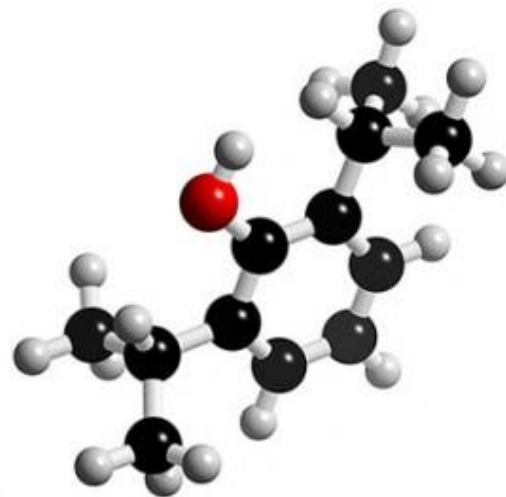
Ασθενές αναισθητικό. Χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα γενικά αναισθητικά, με τα οποία παρουσιάζει συνέργεια αποτελέσματος.

Δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA και ως αλλοστερικός θετικός τροποποιητής του υποδοχέα GABA_A .





Propofol

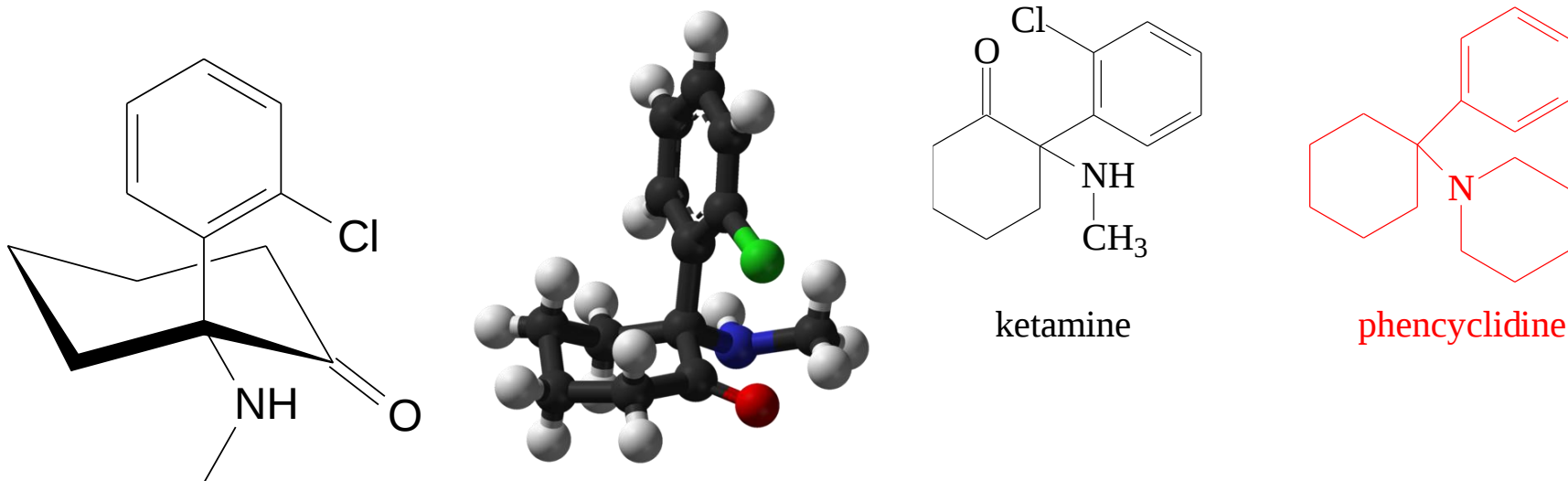


Το **Propofol** είναι από τα συνηθέστερα χορηγούμενα αναισθητικά. Ταχεία επαγωγή αναισθησίας και ανάνηψη. **Δεν έχει αναλγητική δράση.** Σπάνια προκαλεί έμεση.

Ενισχύει την GABAεργική νευροδιαβίβαση στο ΚΝΣ, επιδρώντας με τον υποδοχέα GABA_A σε θέση διαφορετική από τη θέση σύνδεσης των βενζοδιαζεπινών.

Εξαιρετικά δυσδιάλυτο στο νερό μορφοποιείται σε γαλάκτωμα με λεκιθίνη και σογέλαιο - “**milk of amnesia**”. Η χορήγηση μιας δόσης επιφέρει αναισθησία σε 1min αλλά διαρκεί μόνο ~5min. Μετά χορηγείται δεύτερη δόση ή αναισθητικό αέριο.

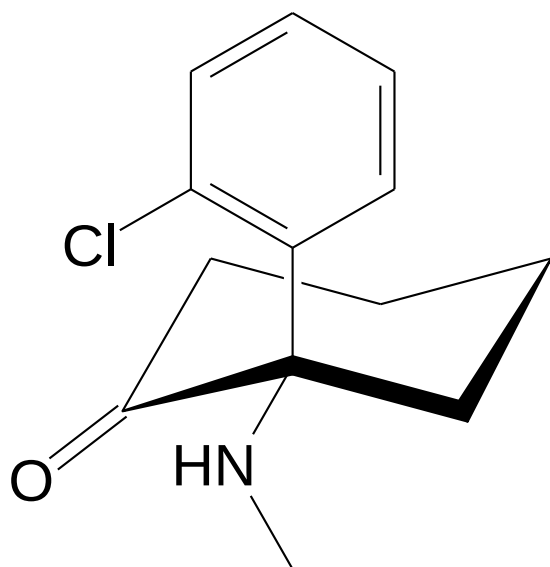
Το **ketamine** (Pka: 7.5) είναι 5-10 φορές πιο λιπόφιλο από το thiopental



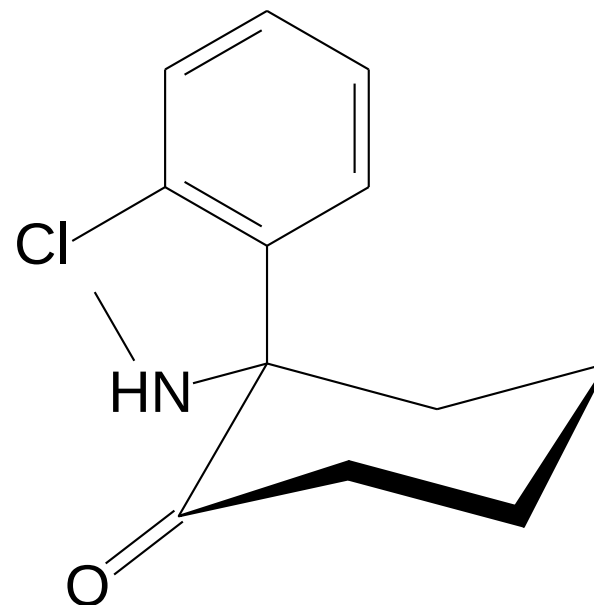
Ισχυρότατο αναισθητικό **μικρής διάρκειας** (10-25 min). Ανταγωνιστής του διαύλου Na^+ (NMDA υποδοχέα).

Ασκεί και αναλγητική δράση, μέσω σύνδεσης στον οπιοειδή σ-υποδοχέα.

Ο μεταβολίτης norketamine (N-απομεθυλιωμένη ketamine) προσδένεται ισχυρά στον υποδοχέα NMDA και είναι πιθανό να σχετίζεται με παρενέργειες μεγάλης διάρκειας (σύγχυση και παραισθήσεις, έως και 24h μετά τη χορήγηση).

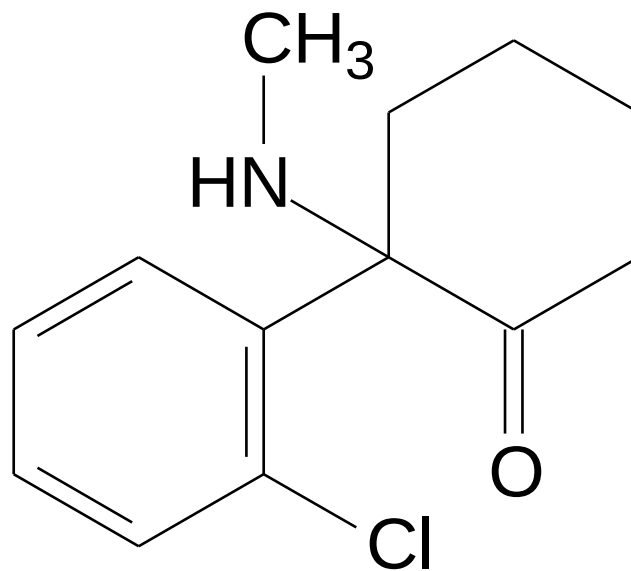
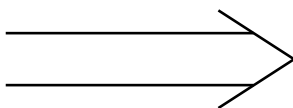
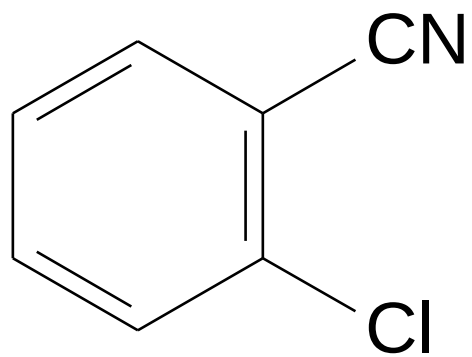
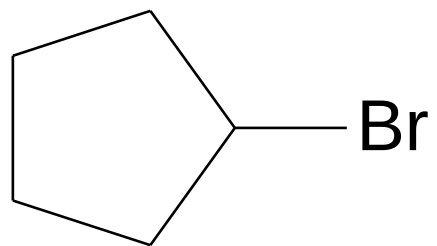


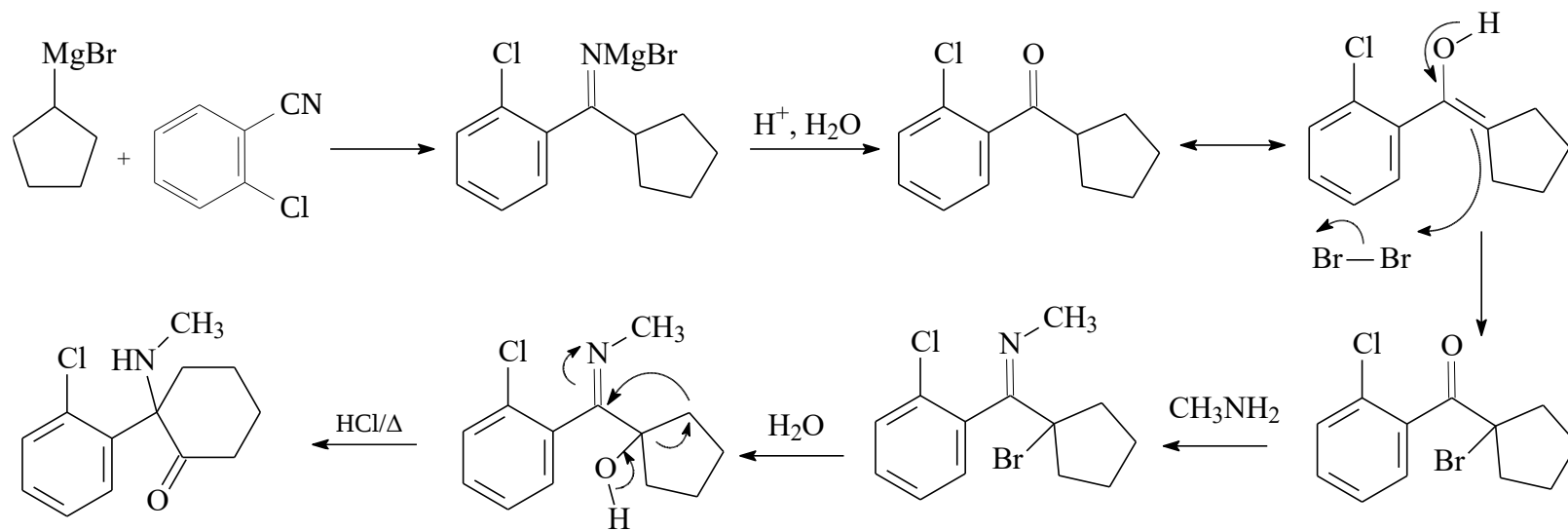
R-ketamine

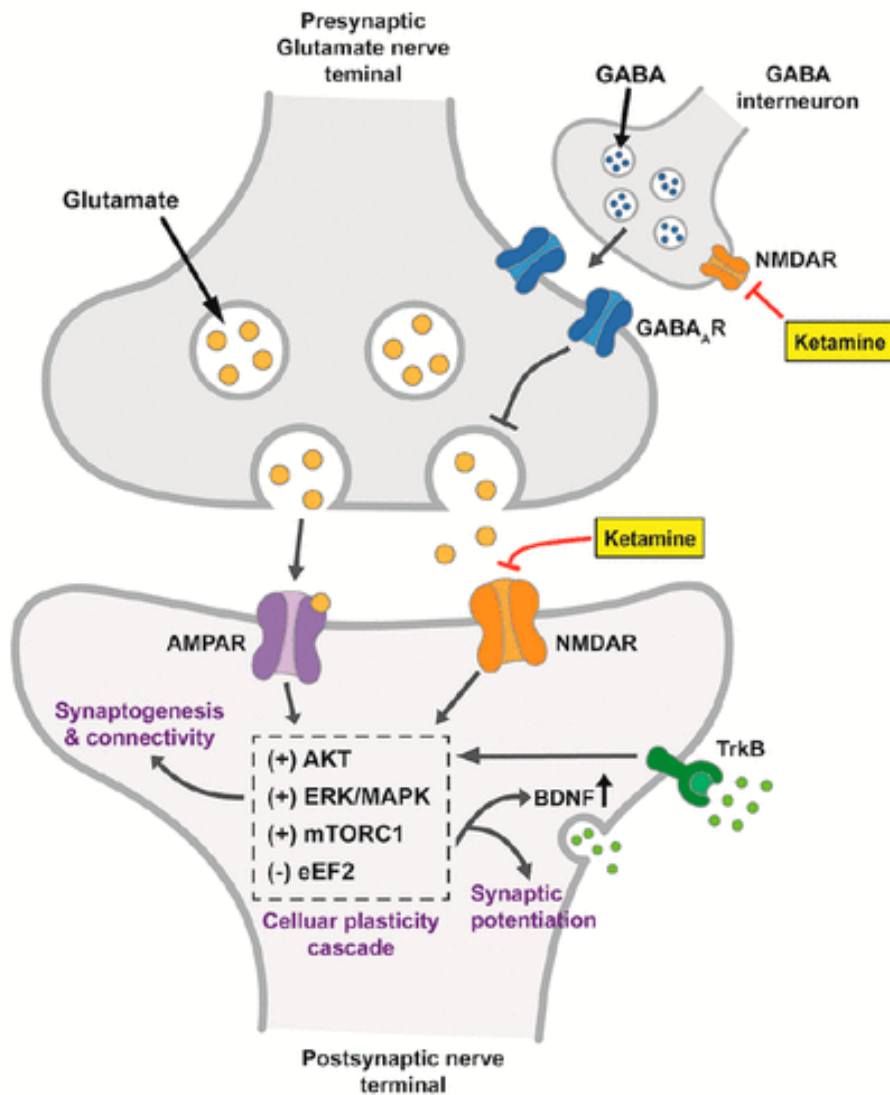


S-ketamine

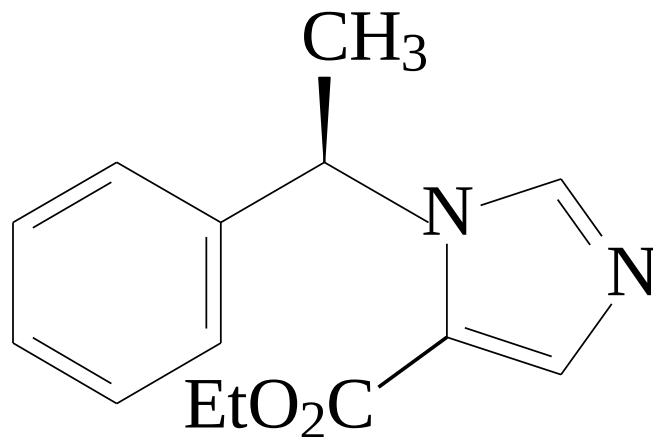
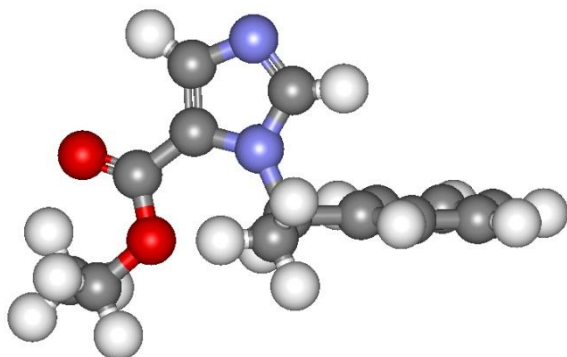
Ισχυρότερο αναισθητικό







Ο μηχανισμός αντικαταθλιπτικής δράσης του Ketamine επιτρέπει τον σχεδιασμό νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ταχείας δράσης (**Rapid-acting antidepressants**)

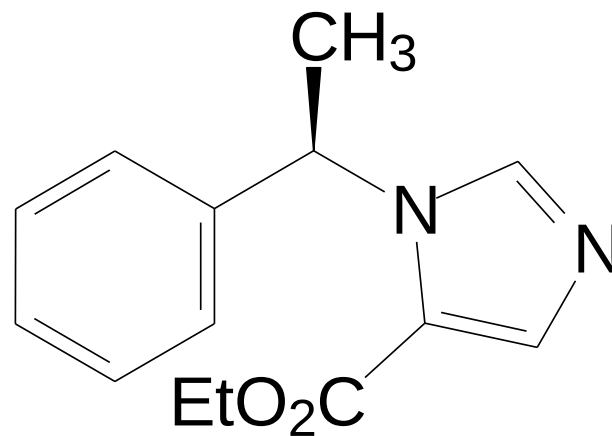
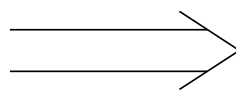
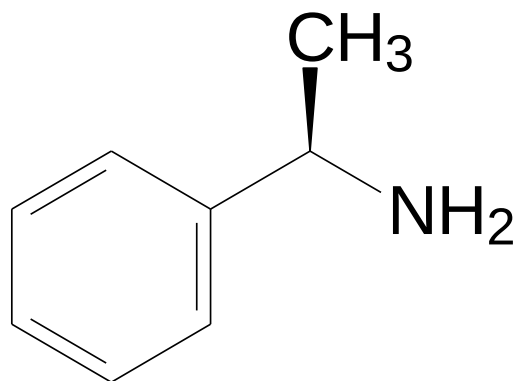


Το **R-Etomidate** είναι ελάχιστα λιποδιαλυτό ($\log P=3$).

Πολύ **ισχυρό** αναισθητικό ταχείας δράσης και ταχείας ανάνηψης, **χωρίς** αναλγητική δράση.

Πλεονέκτημα οι **ελάχιστες παρενέργειες** από καρδιαγγειακό/αναπνευστικό.

Υδρολύεται από τις εστεράσες του ήπατος προς το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ, που είναι **αδρανές**.

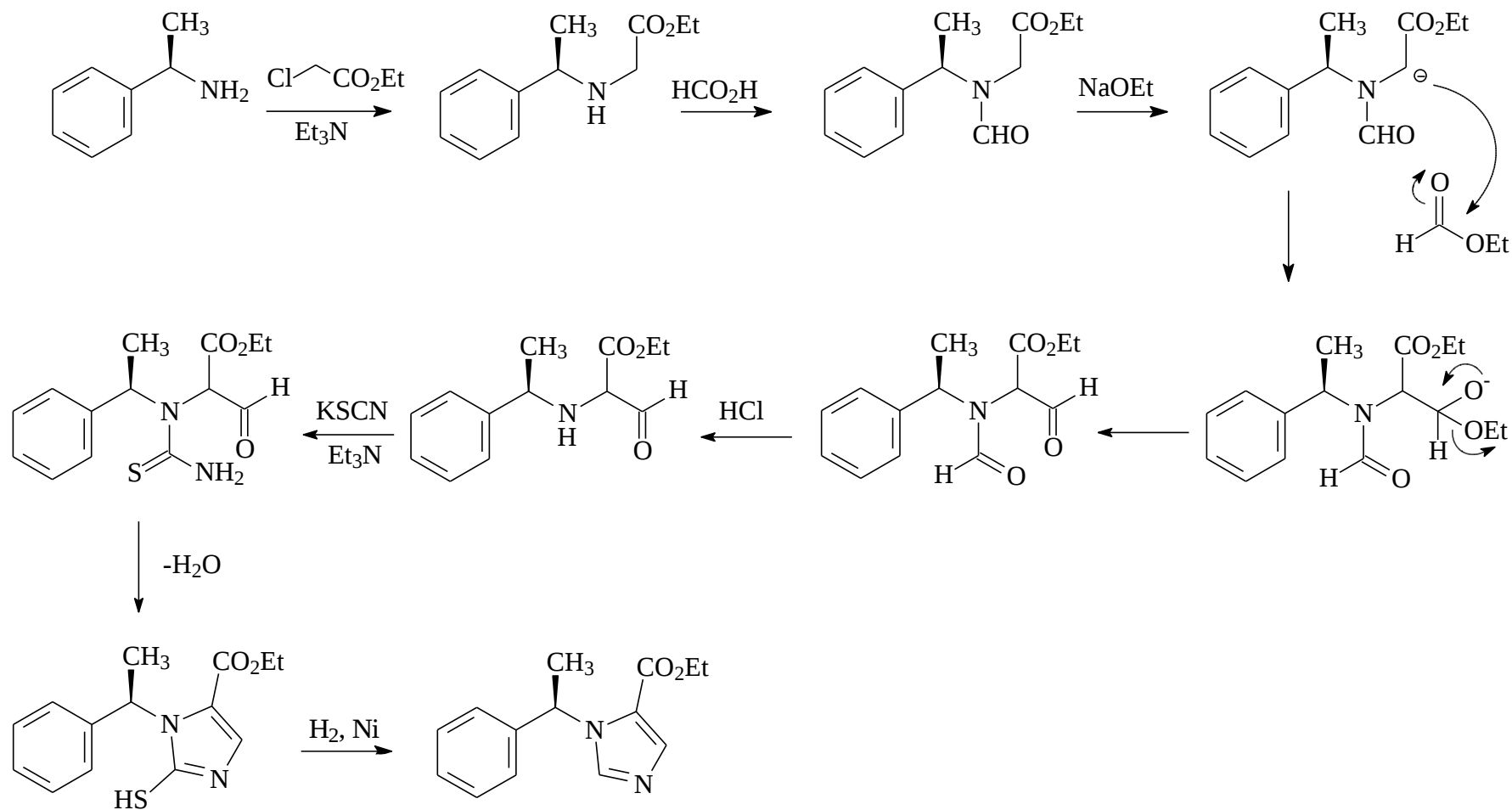


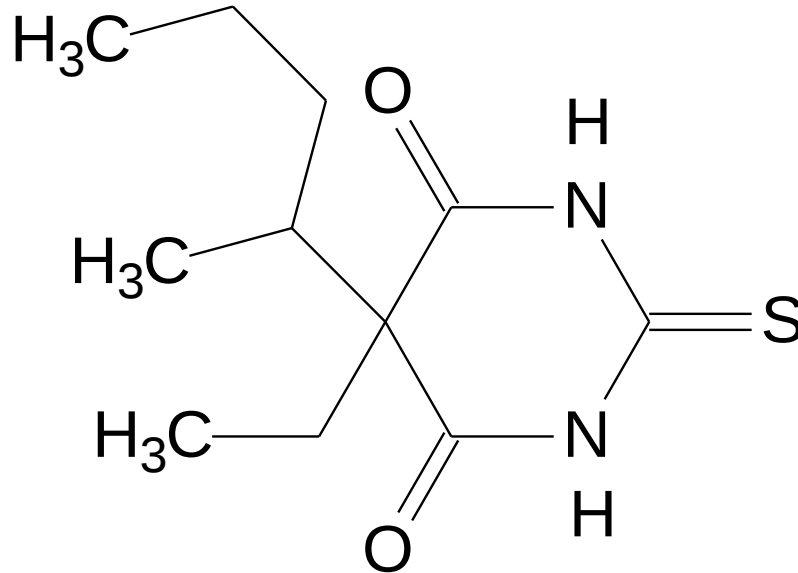
ClCH₂CO₂Et

HCO₂H

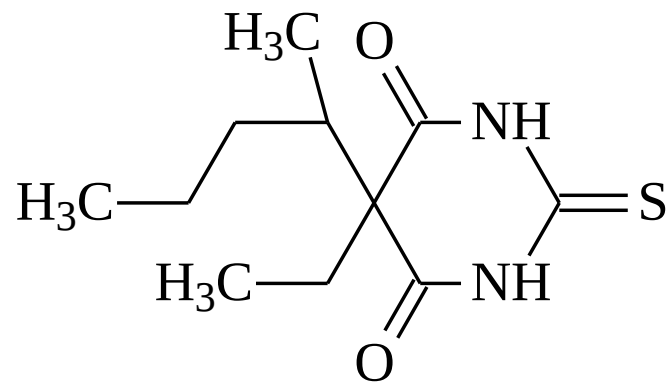
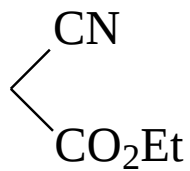
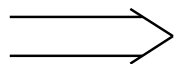
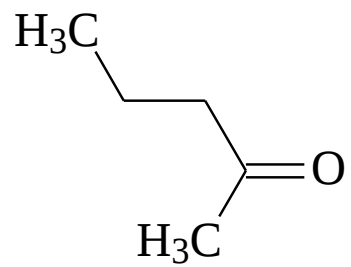
KSCN

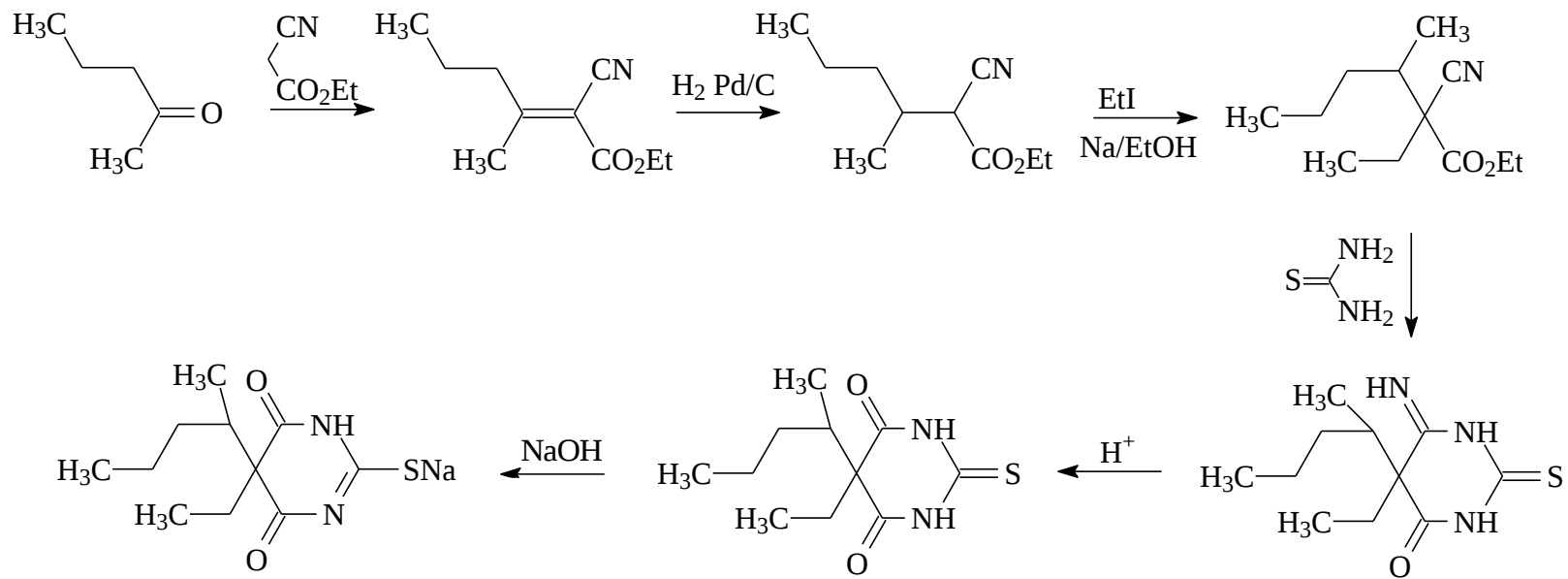
HCOOEt



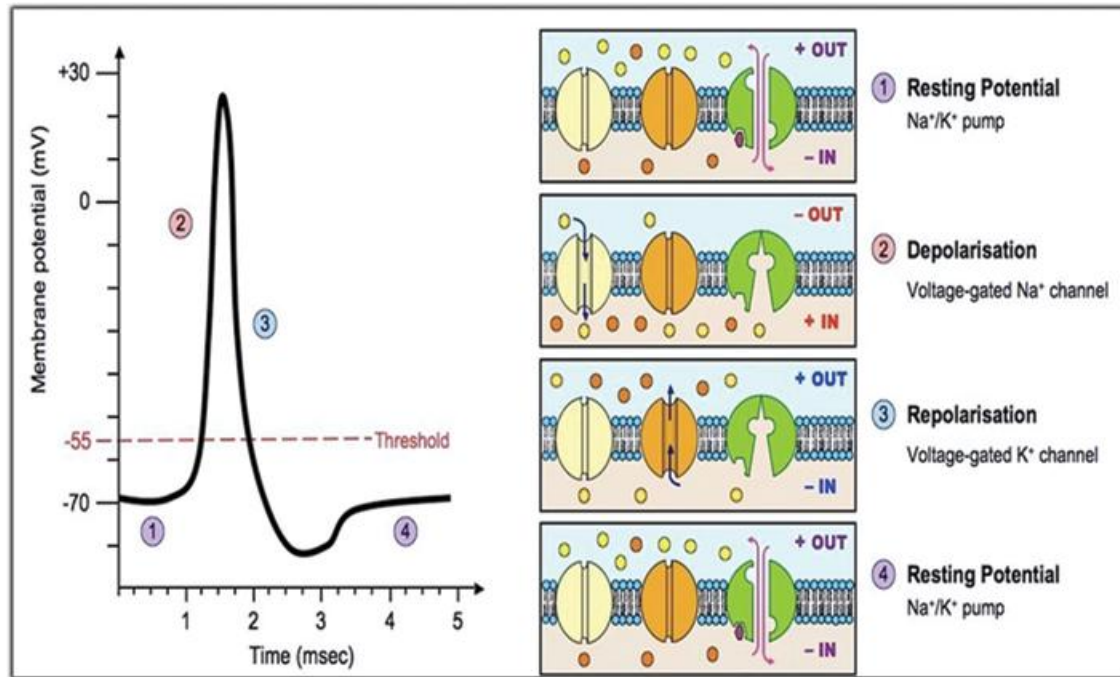


Τα βαρβιτουρικά υπερβραχείας δράσης (εκπρόσωπος το **Thiopental**) προσφέρουν ταχεία δράση και ταχεία, ευχάριστη ανάνηψη. Είναι εθιστικό.





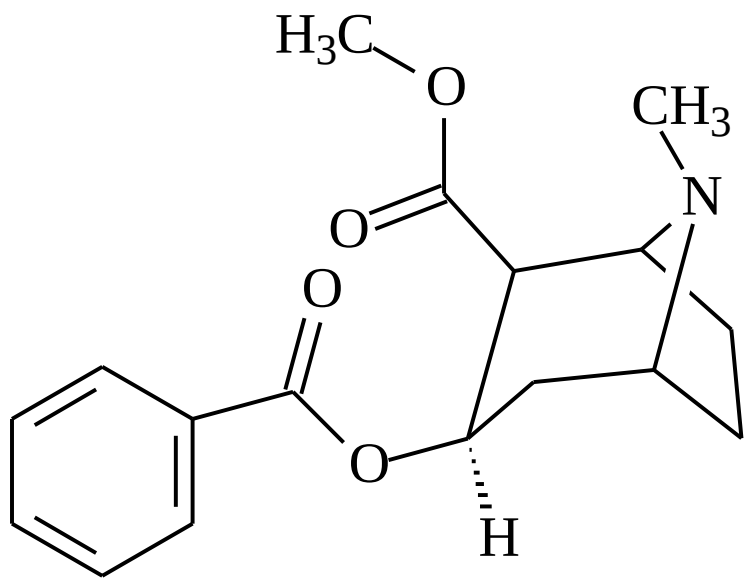
ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ



Δρουν στη μεμβράνη του νευρικού κυττάρου.

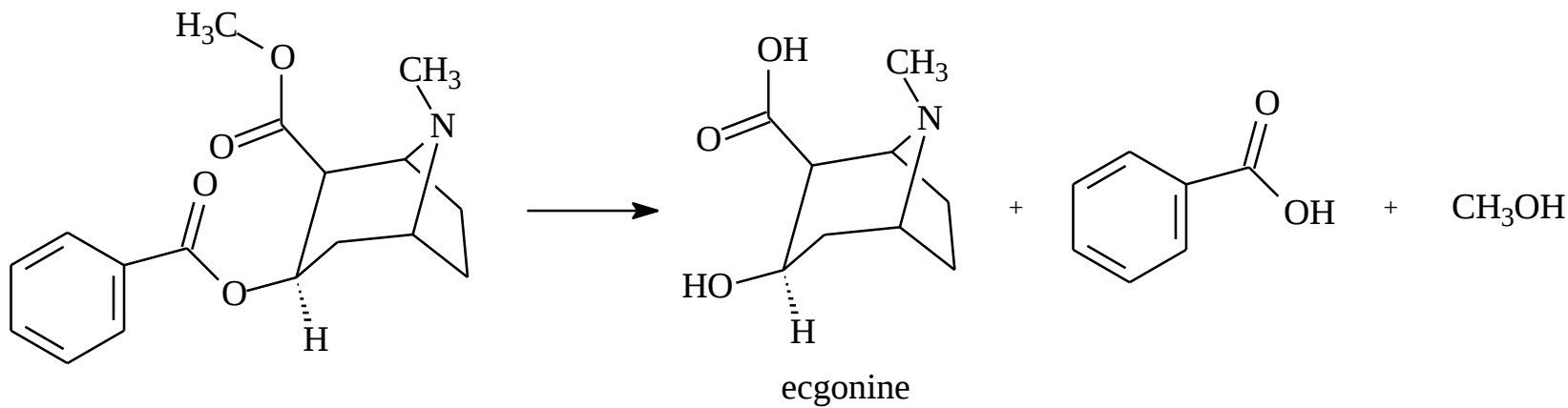
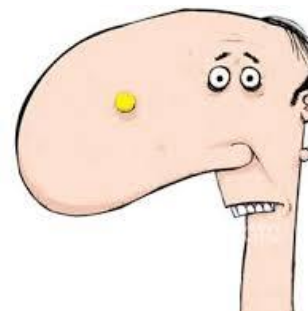
Ελαττώνουν τη διεγερσιμότητα, χωρίς να επεμβαίνουν στο δυναμικό ηρεμίας.

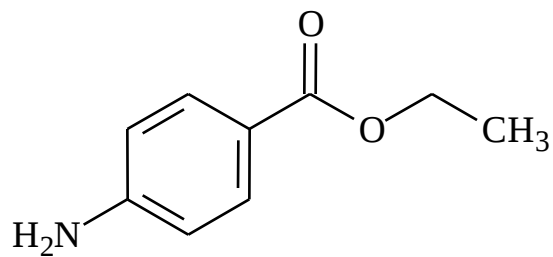
- Αυξάνουν τον ουδό διεγερσιμότητας
- Μειώνουν την ταχύτητα μετάδοσης του ερεθίσματος
- Αυξάνουν την ανερέθιστη περίοδο
- Ελαττώνουν την ικανότητα της νευρικής ίνας να αντιδρά σε επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις



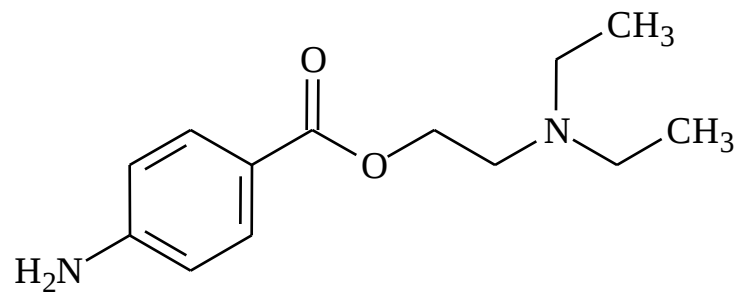
cocaine

- Πρόκληση αλλεργικών αντιδράσεων
- Ερεθιστικό ιστών
- Ασταθής στο νερό
- Εθισμός

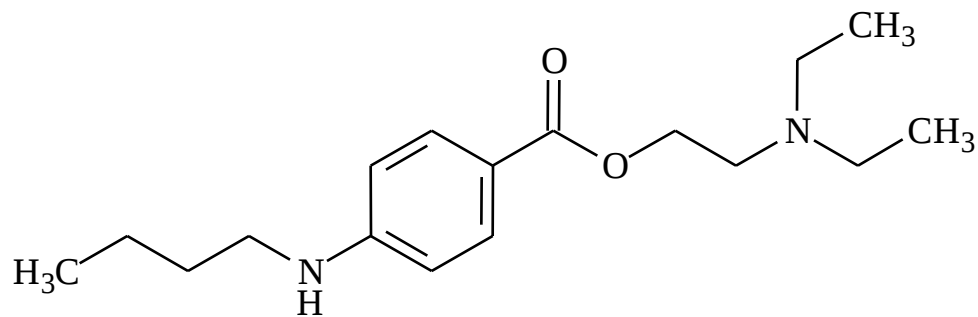




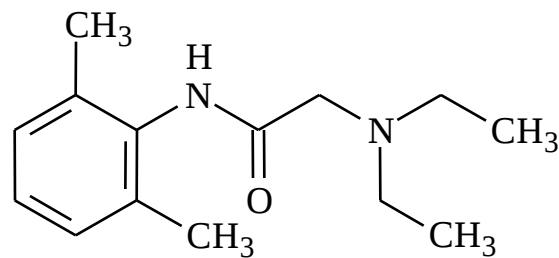
benzocaine



procaine

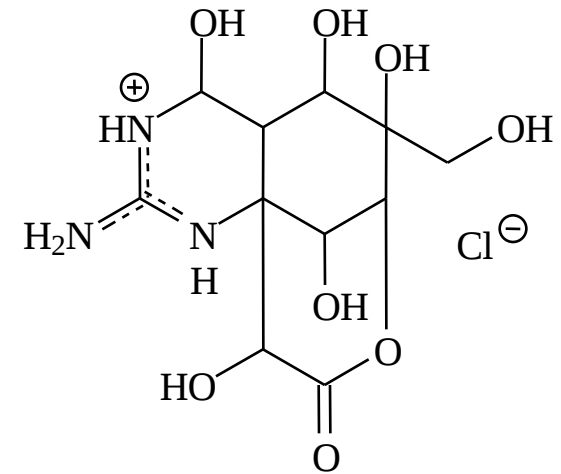
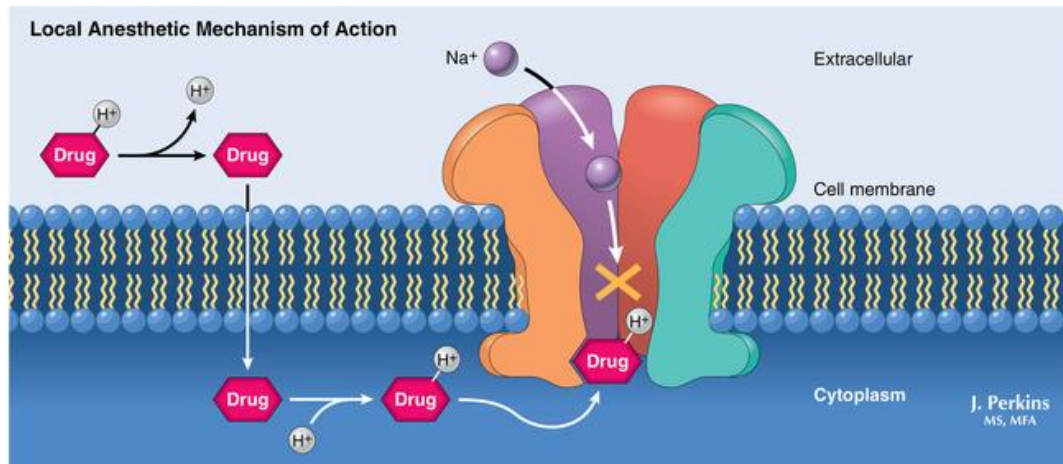


tetracaine

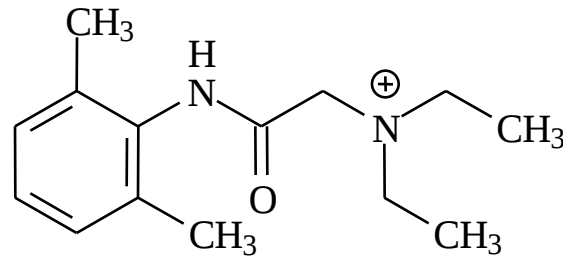


lidocaine

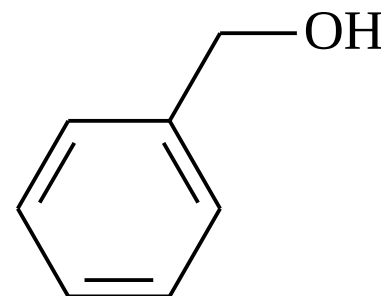
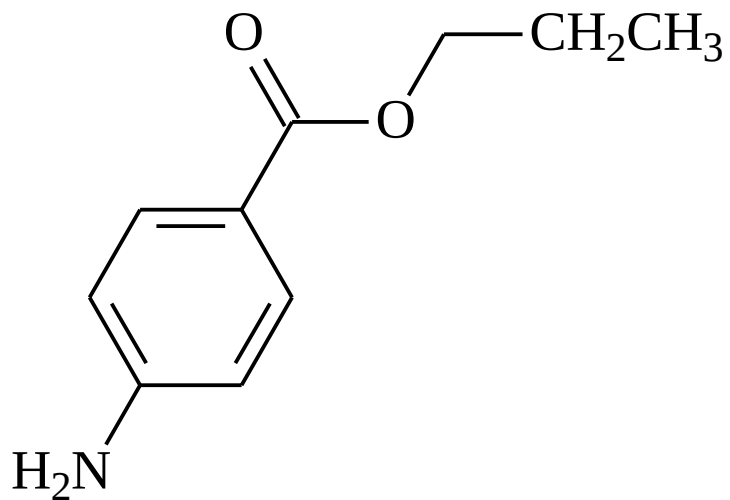
1. Δράση στο εξωτερικό μέρος της μεμβράνης, επί των διαύλων Na

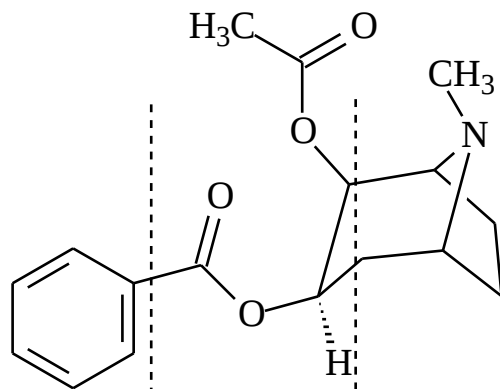


2. Δράση στο εσωτερικό μέρος της μεμβράνης, επί των διαύλων Na

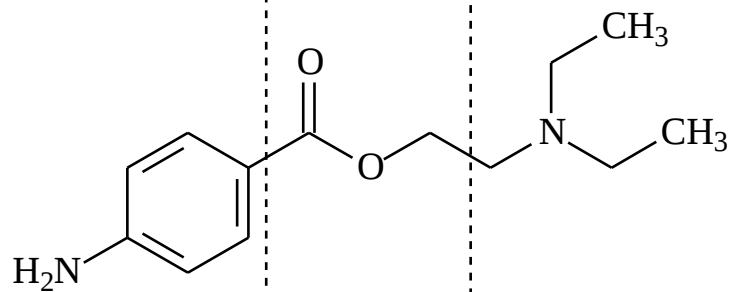


3. Τροποποίηση δομής μεμβρανών από μη ιονισμένα μόρια

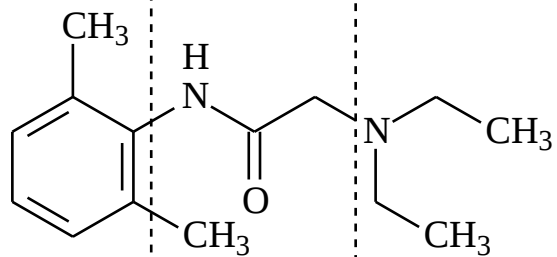




cocaine

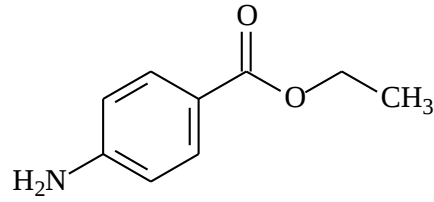


procaine

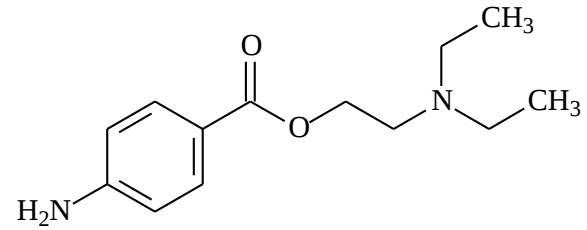


lidocaine

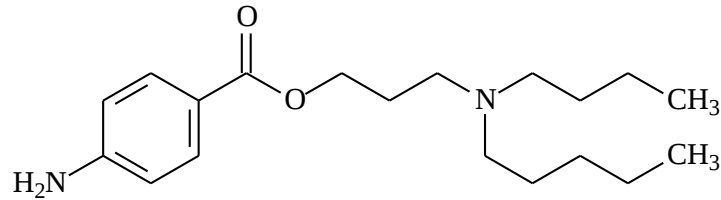
ΕΣΤΕΡΕΣ



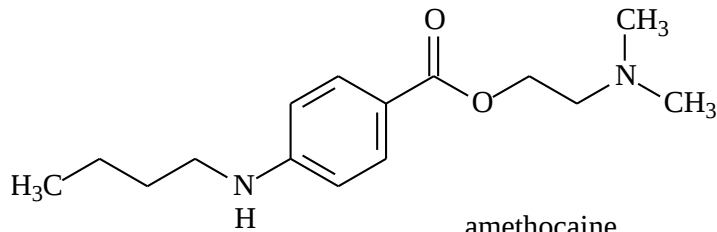
benzocaine



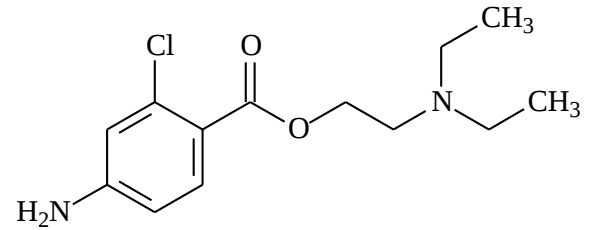
procaine



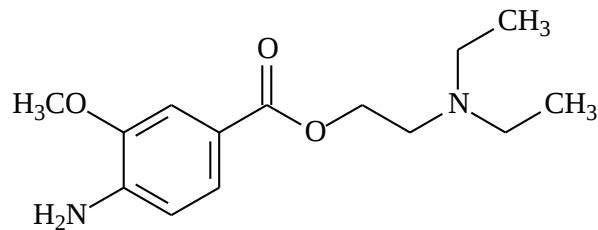
butacaine



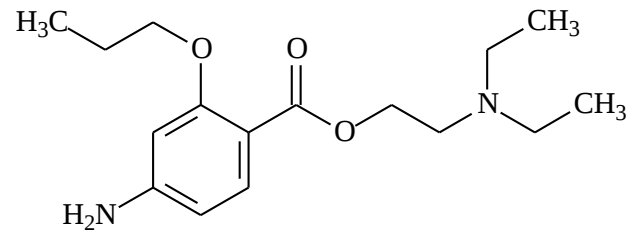
amethocaine



chloroprocaine

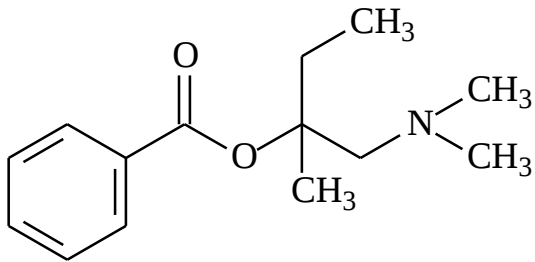


oxybuprocaine

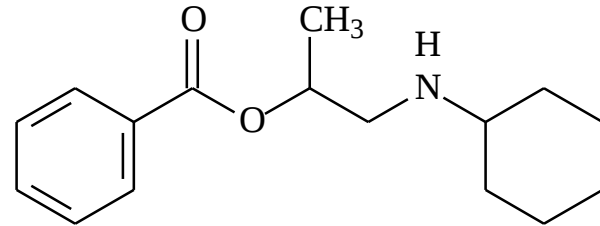


propoxycaine

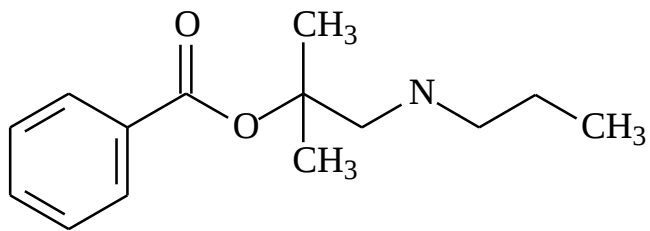
ΕΣΤΕΡΕΣ



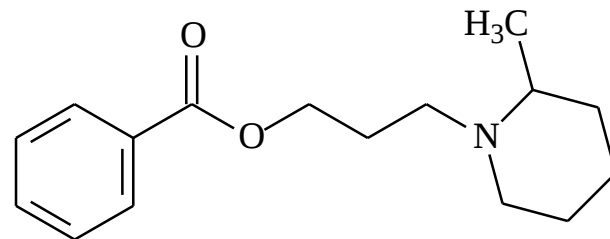
amylocaine



hexylcaine

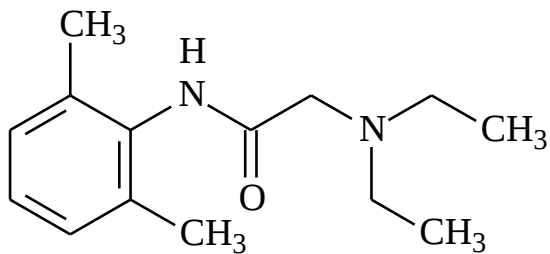


meprylcaine

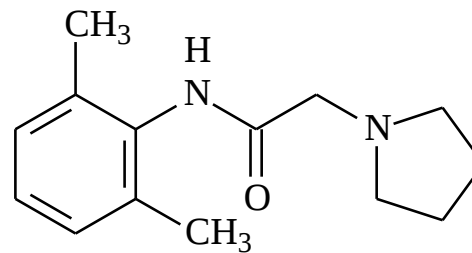


piperocaine

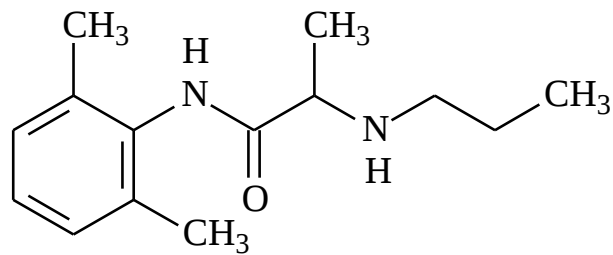
ANILIDA



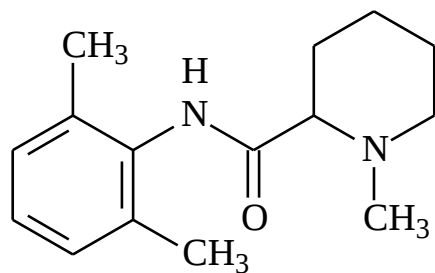
lidocaine



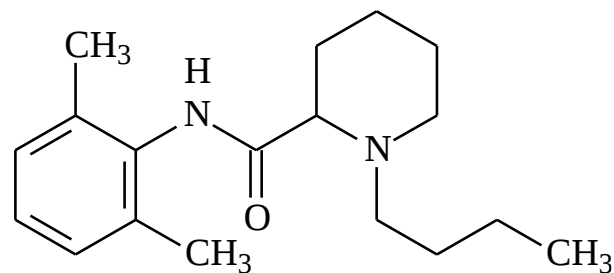
pyrrocaine



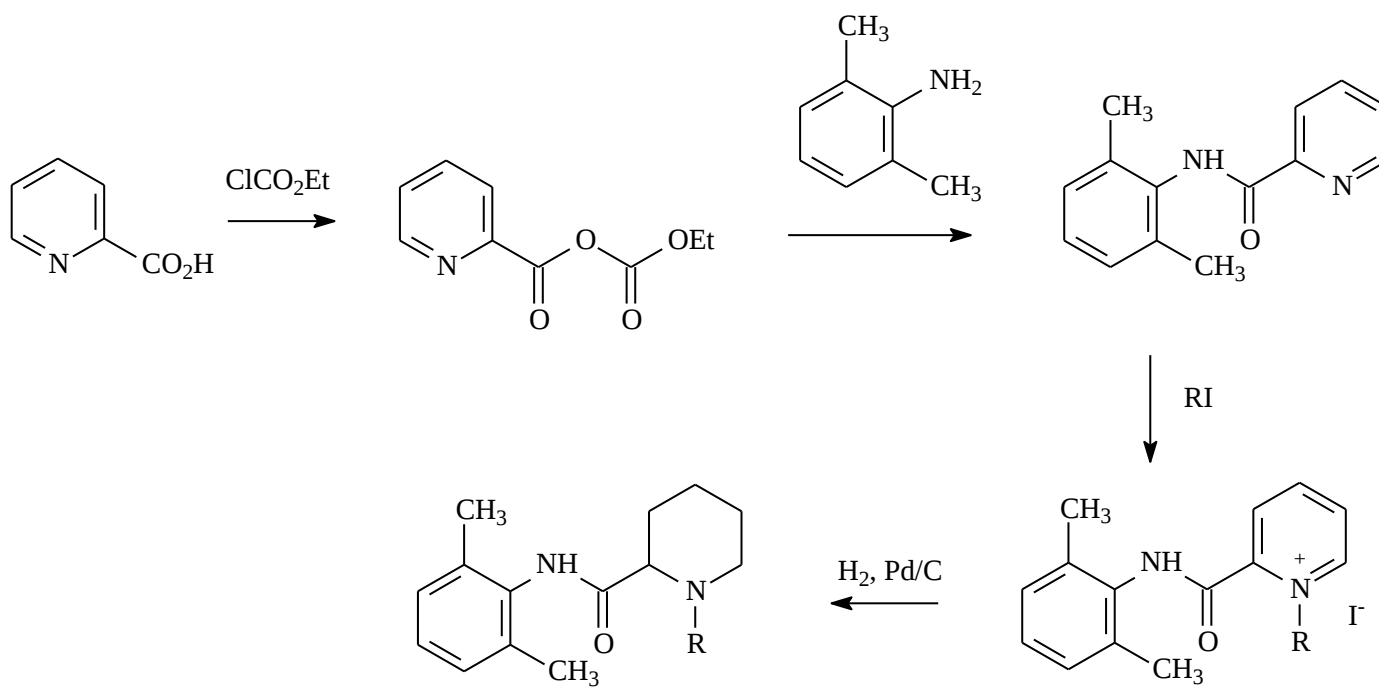
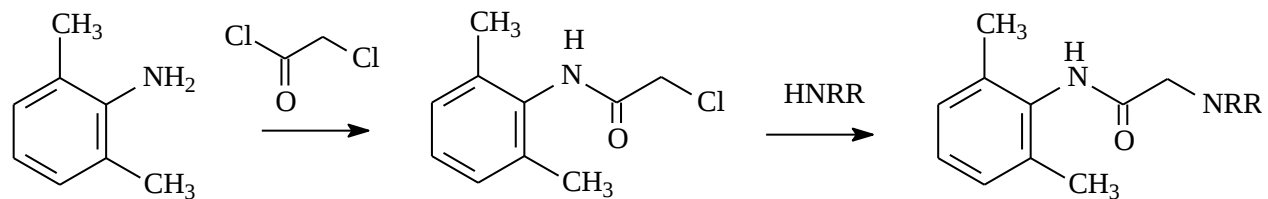
prilocaine



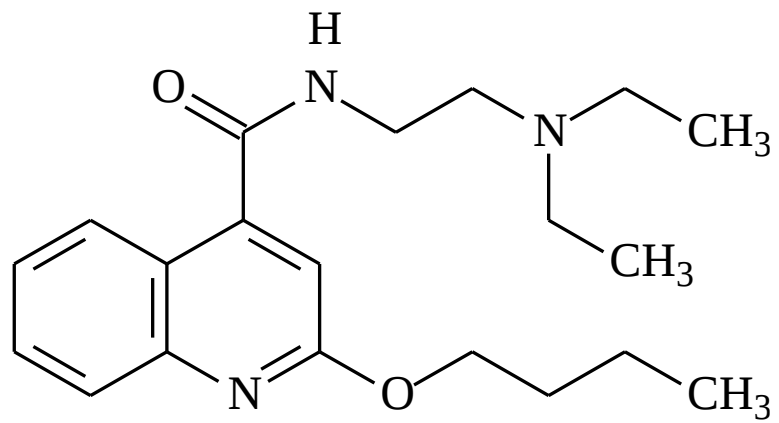
mepivacaine



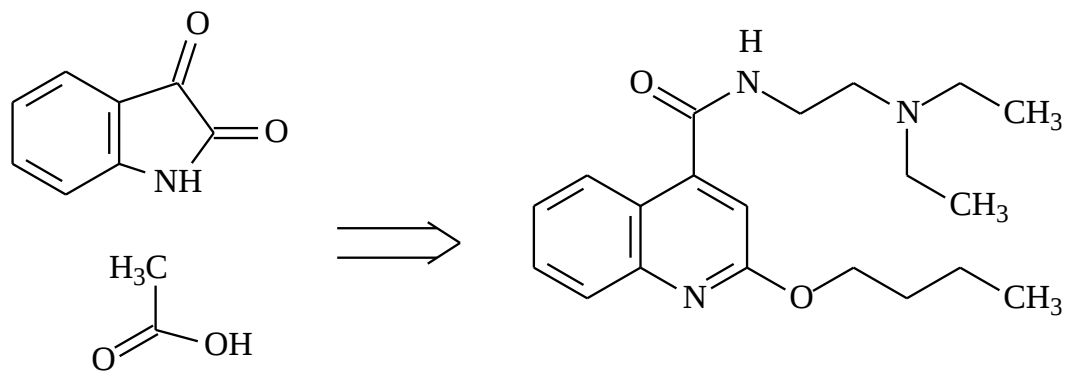
bupivacaine



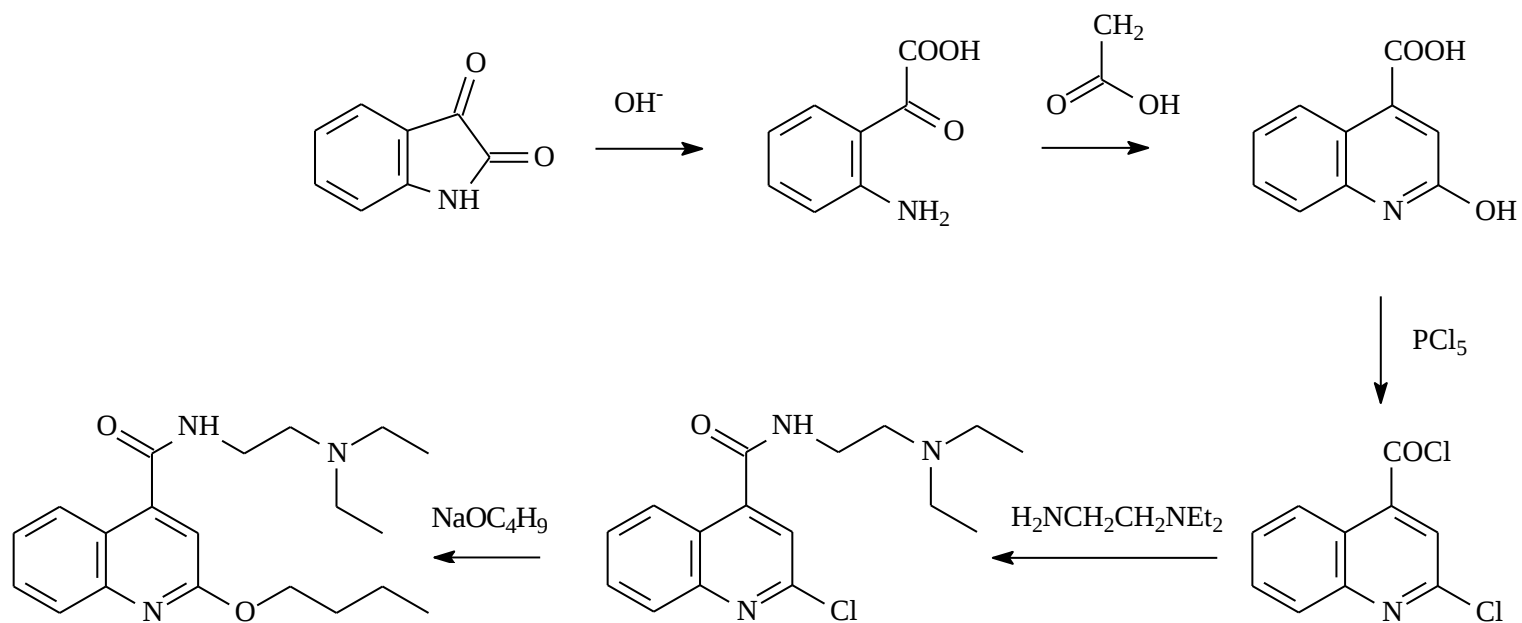
AMIDIA

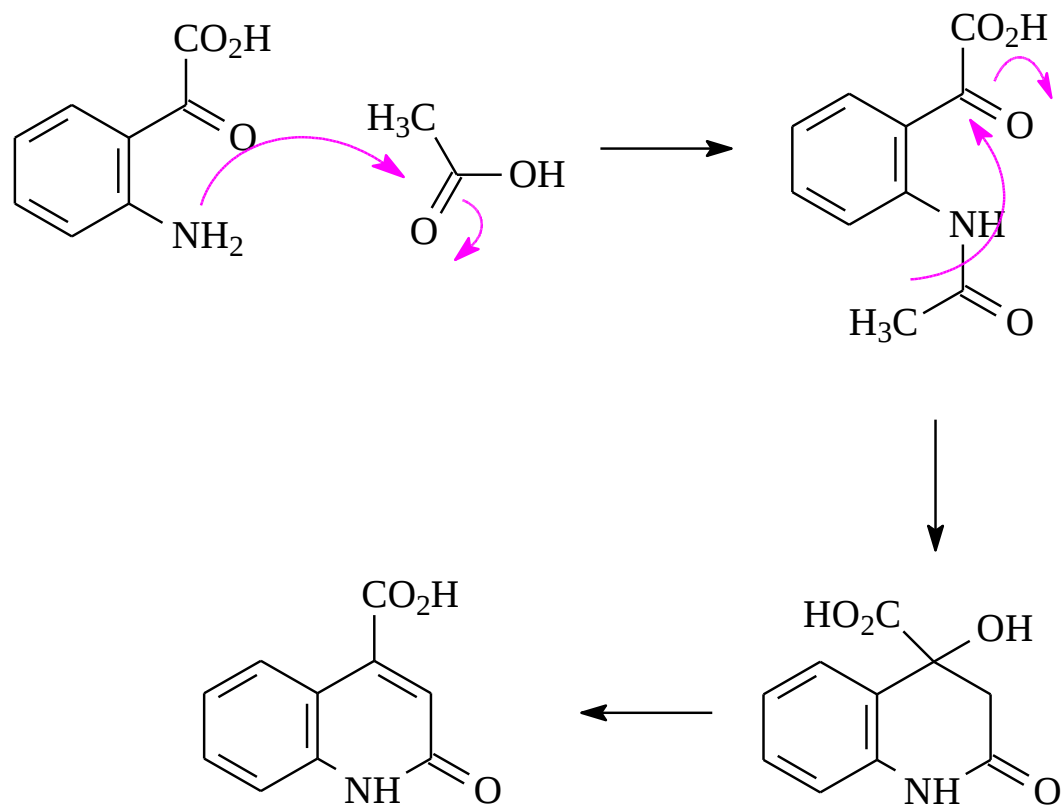


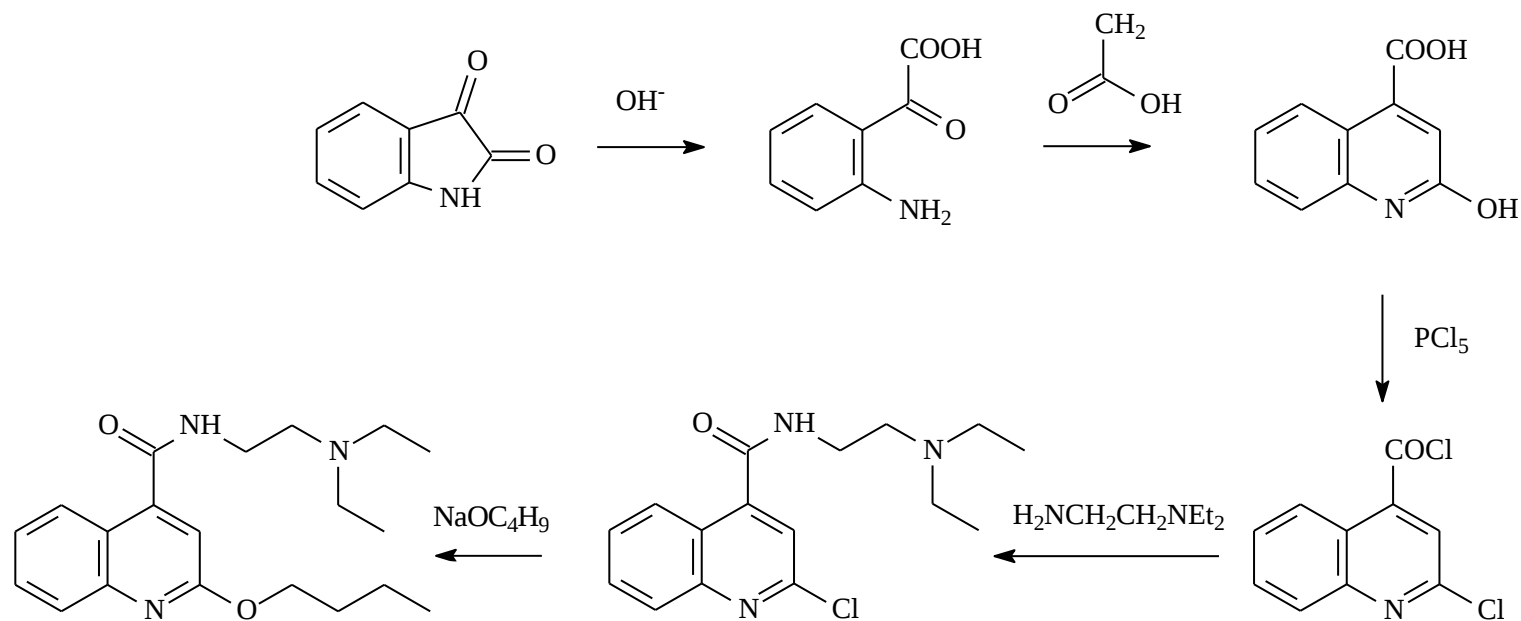
dibucaine



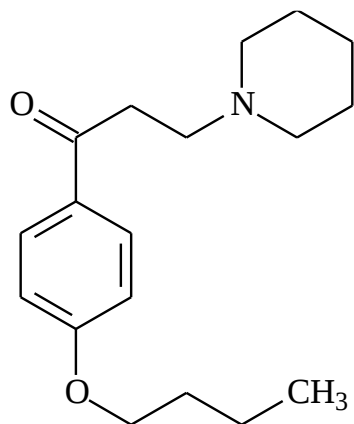
dibucaine



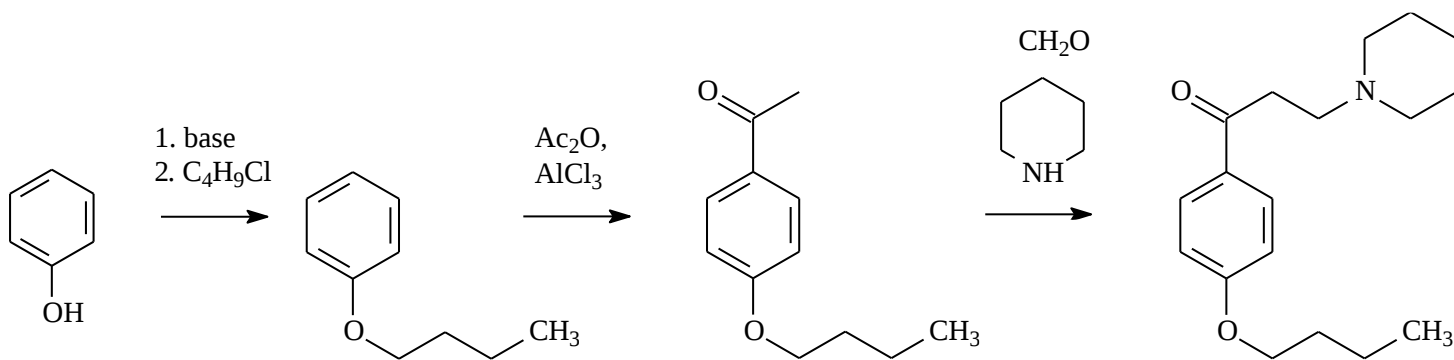




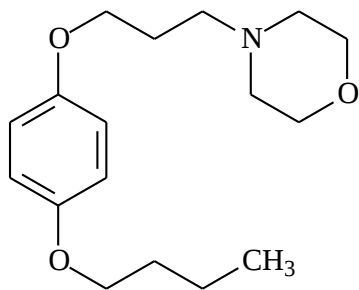
KETONES



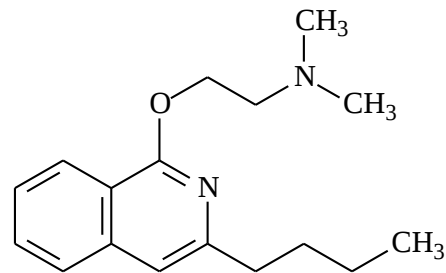
dyclonine



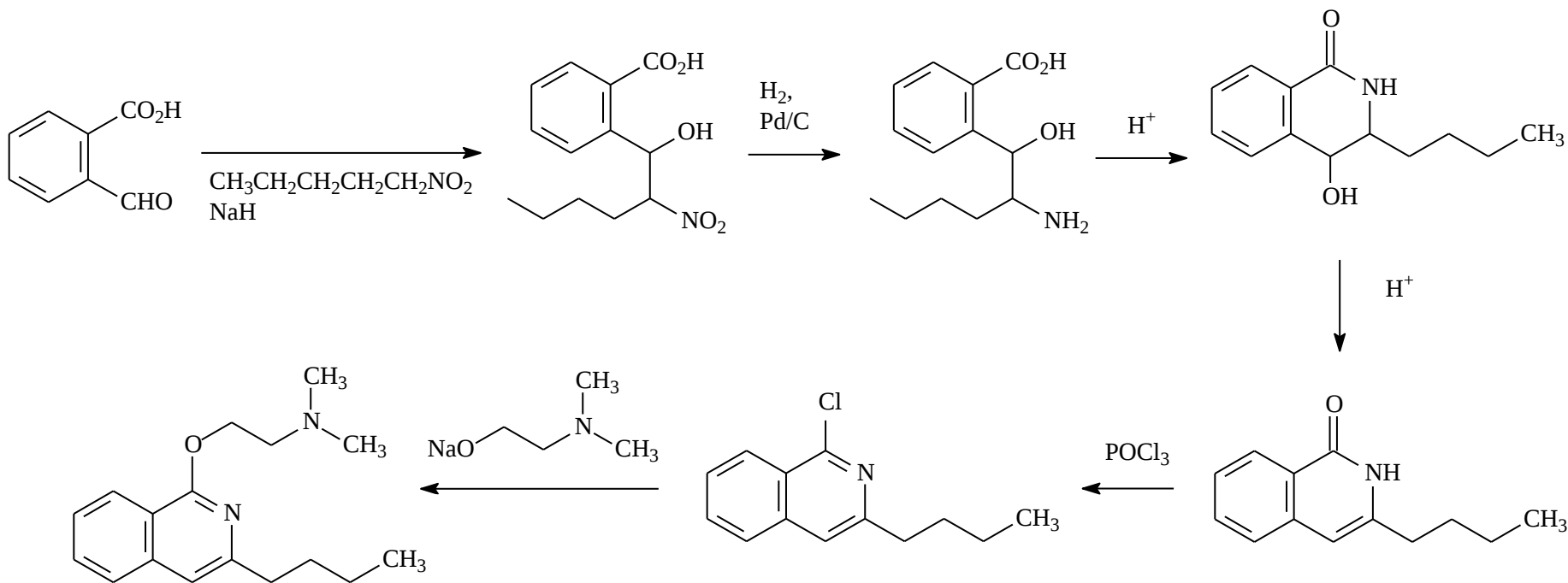
ΑΙΘΕΡΕΣ



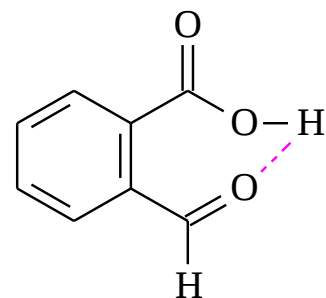
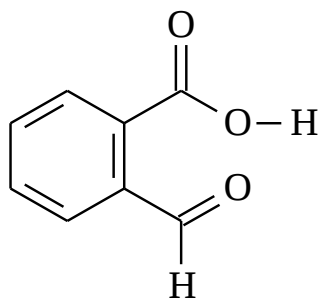
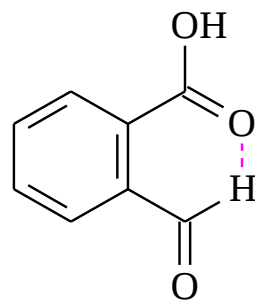
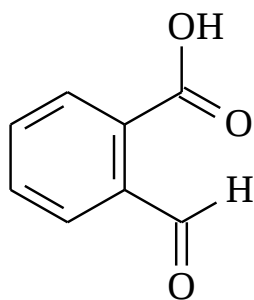
pramoxine



dimethisoquin



2-[(3-βουτυλο-1-ισοκινολινυλ)οξυ]-N,N-διμεθυλαιθαναμίνη



7μελής

