

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Συνοπτική φαρμακολογία

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΜΗ ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ



Συνοπτική φαρμακολογία

- Η **Φαρμακοκινητική** μελετά την σχέση ανάμεσα στη δόση του φαρμάκου και τη συγκέντρωση του στα διάφορα διαμερίσματα του οργανισμού, σε συνάρτηση με τον χρόνο.

(απορρόφηση, κατανομή, αποβολή)

- Η **Φαρμακοδυναμική** μελετά τα βιοχημικά και φυσιολογικά αποτελέσματα των φαρμάκων στον οργανισμό .

(αλληλεπίδραση φαρμάκου-υποδοχέα)

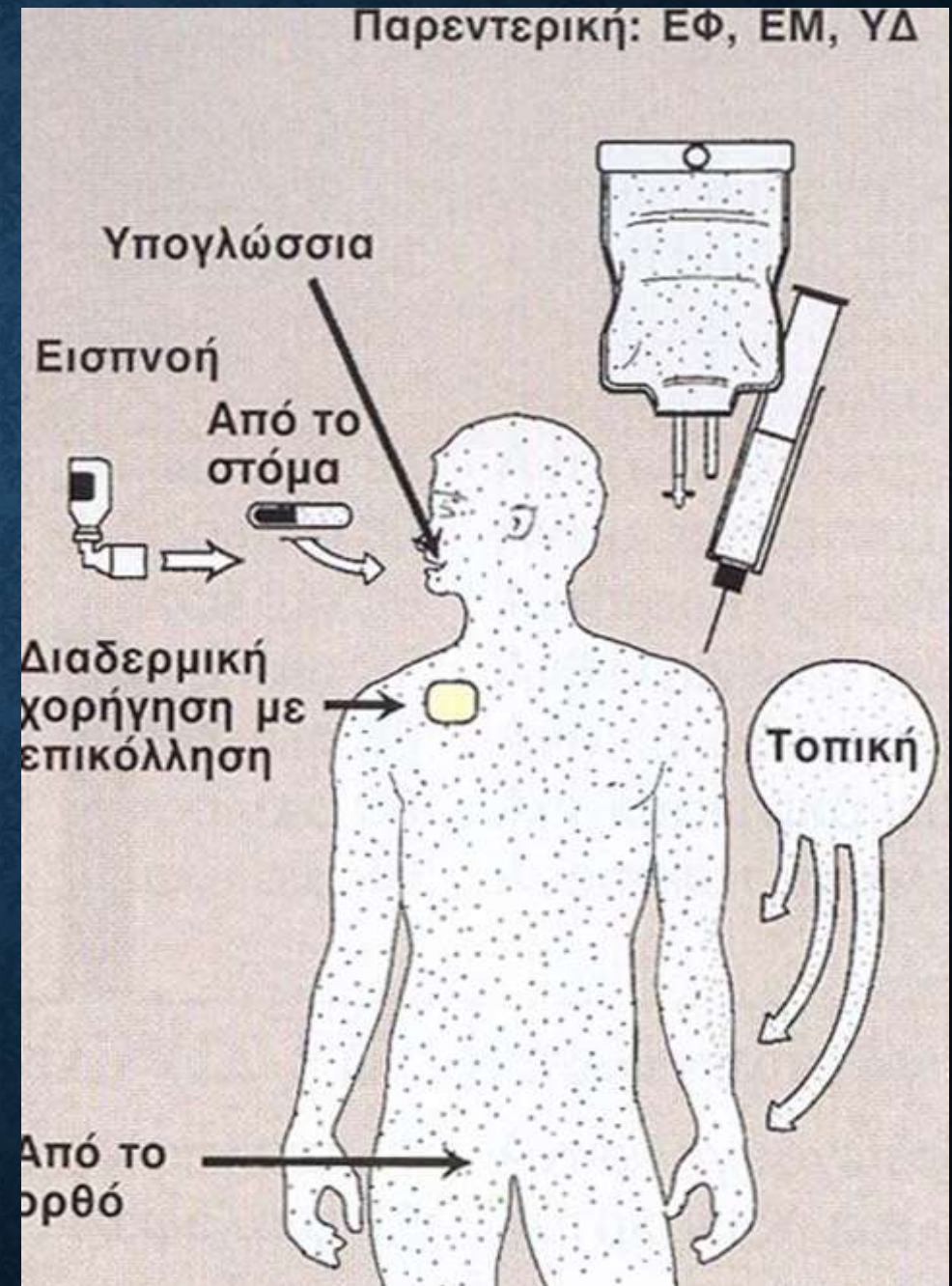
Βασικές Οδοί

Εντερική

(α) Από το στόμα
(β) Υπογλώσσια
(γ) Από τον ορθό

Παρεντερική

(α) Ενδαγγειακή
(β) Ενδομυϊκή (ΕΜ)
(γ) Υποδόρια (ΥΔ)
(δ) εισπνοή



Οδοί χορήγησης

Εντερική

- **Από το στόμα (per os)**

- πιο κοινή
- πιο ασφαλής

Αλλά

- μεταβολισμός 'πρώτης διόδου'
- καταβολισμός από πεπτικά ένζυμα
- φάρμακα ασταθή στο pH του γαστρεντερικού σωλήνα
- εμετός

- **Από το ορθό (υπόθετα)**

- το 50% παρακάμπτει το ήπαρ

- **Εισπνοές, ενδορρινική**

Παρεντερική

- **Ενδοφλέβια (intravenous)**

- παρακάμπτει ήπαρ και ΓΕΣ
- άμεση δράση
- απορρόφηση 100%

- **Ενδομυϊκή (intramuscular)**

- **Υποδόρια (subcutaneous)**

- **Διαδερμική (transdermal patch)**

π.χ. νικοτίνη, σκοπολαμίνη (ναυτία)

- **Υπογλώσσια**

π.χ. νιτρογλυκερίνη (στηθάγχη)

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΟΔΟΣ

Από το στόμα:

Η συνηθέστερη αλλά ασταθής οδός χορήγησης

Το φάρμακο μεταβολίζεται από το έντερο ή το ήπαρ και περιορίζει την αποτελεσματικότητα του

Αλληλεπιδράσεις τροφής – φαρμάκου

Υπογλώσσια:

Διάχυση του φαρμάκου στο τριχοειδικό δίκτυο και έπειτα στην συστηματική κυκλοφορία

Παράκαμψη εντέρου και ήπατος αποφυγή αδρανοποίησης με μεταβολισμό

Από τον ορθό:

Παράκαμψη πυλαίας κυκλοφορίας βιομετατροπής στο ήπαρ

Χρήση σε ασθενείς με έμετο

Χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΟΔΟΣ

Ενδαγγειακή (Ενδοφλέβια –Ενδαρτηριακή)

Ταχεία μεταφορά στο πλάσμα και στους ιστούς και μεγιστοποίηση αποτελεσματικότητας. Απαιτείται προσεκτικός έλεγχος του ρυθμού έγχυσης προς αποφυγή παρενεργειών λόγω της υψηλής συγκέντρωσης φαρμάκου

Ενδομυϊκή (ΕΜ)

2 είδη φαρμάκου:

Υδατικά διαλύματα (Ταχεία απορρόφηση)

Ειδικά σκευάσματα παρατεταμένης δράσης (Αργή απορρόφηση)

Υποδόρια (ΥΔ)

Βραδύτερη απορρόφηση και μείωση κινδύνου σε σχέση με την ενδοφλέβια

Εμφύτευση ειδικών κάψουλων (που περιέχουν αντισυλληπτικό - λεβονοργεστρέλη-) για παρατεταμένη δράση.

Εμφύτευση προγραμματισμένων μηχανικών αντλιών για την παροχή ινσουλίνης

Εισπνοή

Ταχεία μεταφορά και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου / Ελαχιστοποίηση παρενεργειών Χρήση

Αέρια φάρμακα (αναισθητικά) / Εισαγόμενα φάρμακα σε αερόλυμα (π.χ. aerosol)

Ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα (π.χ. Άσθμα)

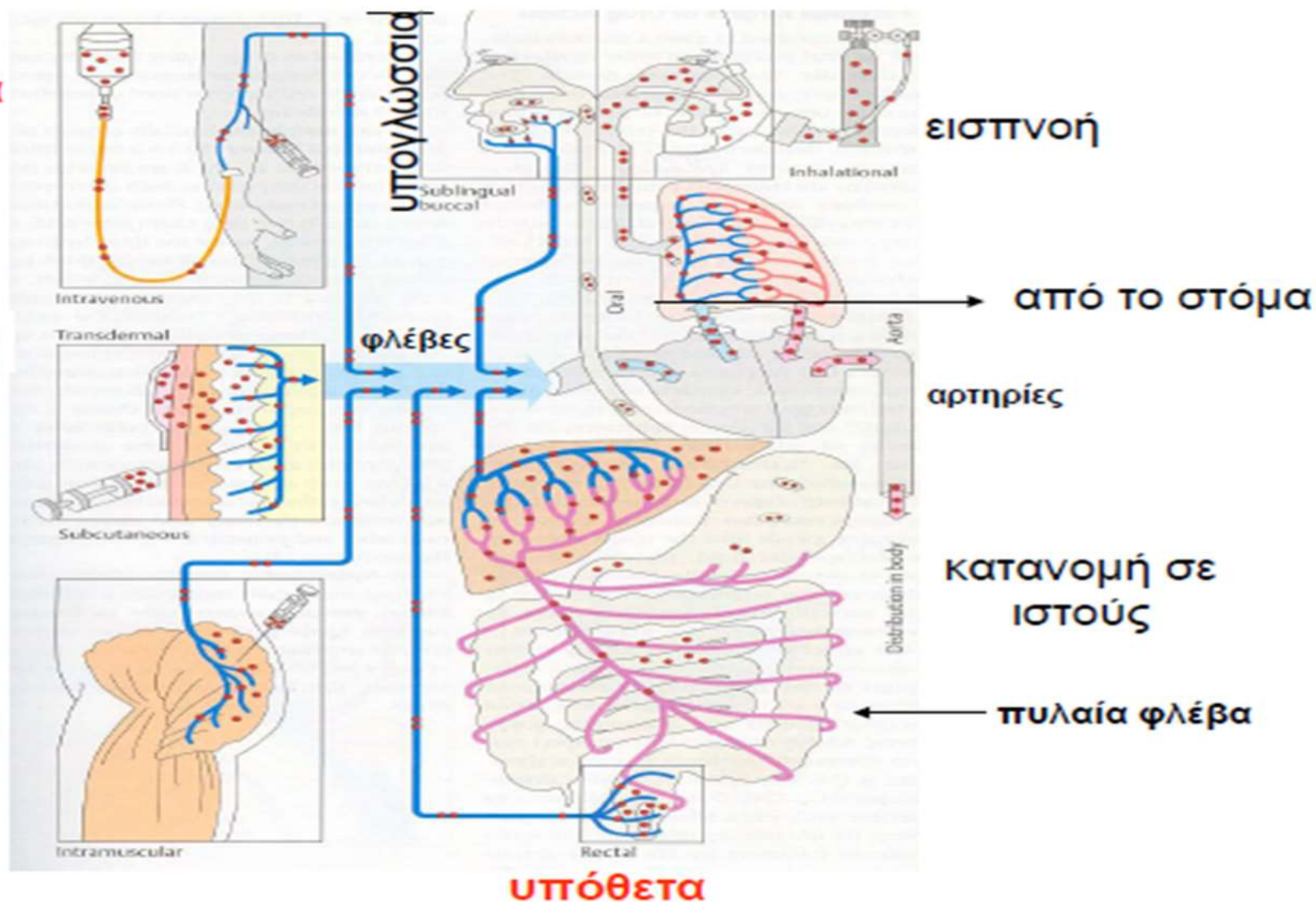
Οδοί χορήγησης-κατανομή φαρμάκων

ενδοφλέβια

διαδερμική

υποδόρια

ενδομυϊκή



Χορήγηση Φαρμάκου

1. Απορρόφηση

(είσοδος στο πλάσμα)

2. Κατανομή στους ιστούς

(Διάμεσο & Ενδοκυττάριο Υγρό)

3. Μεταβολισμός

(ήπαρ, νεφροί & άλλοι ιστοί)

4. Απέκκριση Φαρμάκου & Μεταβολιτών του

(Ούρα / κόπρανα / χολή)



ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Διαδικασία κατά την οποία το φάρμακο εγκαταλείπει την κυκλοφορία του αίματος και εισέρχεται στον διάμεσο χώρο /κύτταρα των ιστών

Καθορίζεται από:

Αιματική ροή (π.χ. αυξημένη στον εγκέφαλο, χαμηλή στον λιπώδη ιστο

Τριχοειδή διαπερατότητα (καθορίζεται από την δομή του τριχοειδούς και την χημική φύση του φαρμάκου)

Σύνδεση φαρμάκου με πρωτεΐνες (π.χ. λευκωματίνη χολερυθρίνη)=

Βαθμιαία αποσύνδεση φαρμάκου - πρωτεΐνης = σταθερό κλάσμα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα Η αιματική ροή στα τριχοειδή των ιστών ποικίλλει λόγω της άνισης καρδιακής παροχής στα διάφορα όργανα

Όσο μεγαλύτερη είναι η αιματική ροή σε έναν ιστό, τόσο μεγαλύτερη είναι η κατανομή του φαρμάκου στον ιστό

Όργανο Αιματική ροή

Κ.Η (ml/min) (κατάσταση ηρεμίας)

Ε.Α. (έντονη άσκηση)

<u>Νεφροί</u>	<u>1000</u>	<u>600</u>
<u>Εγκέφαλος</u>	<u>800</u>	<u>800</u>
<u>Λιπώδης ιστός</u>	<u>250</u>	<u>1000</u>
<u>Μυς</u>	<u>1200</u>	<u>1200</u>

Όγκος κατανομής

Όγκος κατανομής

Ο όρος όγκος κατανομής (V_d) εκφράζει τον θεωρητικό όγκο στον οποίο ένα φάρμακο κατανέμεται μετά την έγχυσή του σύμφωνα με το κλάσμα:

V_d = δόση φαρμάκου (mg)/ συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα, και εκφράζεται σε λίτρα.

$$V_d = D/C$$

D: δόση (mg), C: συγκέντρωση στο πλάσμα (mg/L)

Ο όγκος κατανομής καθορίζεται από παράγοντες όπως:

A) η κάθαρση (Cl): εκφράζει το ποσό ή ποσοστό του φαρμάκου που απομακρύνεται από τον οργανισμό ανά κιλό σωματικού βάρους στη μονάδα του χρόνου και εκφράζεται σε $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$,

B) ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου σ' ένα υδατικό διαμέρισμα του οργανισμού: αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται για να μειωθεί η συγκέντρωση του φαρμάκου στο 50% της αρχικής του συγκέντρωσης. Ο χρόνος ημιζωής είναι αντιστρόφως ανάλογος προς τον ρυθμό απομάκρυνσης του φαρμάκου, έτσι ώστε ένας ταχύς ρυθμός απομάκρυνσης δηλώνει βραχύ χρόνο ημιζωής,

Γ) το ποσοστό του φαρμάκου που συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος: φάρμακα που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες έχουν μικρό $V_d < 3 L$, γιατί ένα μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής δόσης παραμένει στο πλάσμα, με αποτέλεσμα ο φαινομενικός V_d να είναι πολύ μικρότερος από αυτόν του οργανισμού ή και αυτόν του αίματος

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το ήπαρ το οποίο ονομάζεται «εργοστάσιο του οργανισμού του ανθρώπου» αποτελεί το κυριότερο όργανο για την αδρανοποίηση και εξουδετέρωση φαρμάκων, όπως και χημικών – φυτικών ουσιών και ορμονών

Ο οργανισμός θεωρεί σχεδόν όλα τα φάρμακα σαν ξένες ουσίες, οι οποίες πρέπει να υποβάλλονται σε ορισμένες χημικές διεργασίες (μεταβολισμό) ώστε να είναι δυνατή η κατάλληλη χρησιμοποίηση από τον οργανισμό (π.χ. μείωση της λιποδιαλυτότητας του φαρμάκου – προσαρμογή βιολογικής δραστηριότητας) και η φυσιολογική απέκκρισή τους.

Αν και όλοι οι ιστοί του ανθρώπινου οργανισμού διαθέτουν ικανότητες μεταβολισμού, το ενδοπλασματικό δίκτυο* του ήπατος είναι η κυριότερη «μεταβολική μονάδα» για την επεξεργασία ενδογενών χημικών ουσιών (π.χ. χοληστερόλη – στεροειδείς ορμόνες – πρωτεΐνες – λιπαρά οξέα) αλλά και εξωγενών ουσιών όπως φάρμακα – αλκοόλη

Ενδοπλασματικό δίκτυο (Κυτταρικό οργανύλιο, το οποίο αποτελείται από πολύπλοκο δίκτυο μεμβρανωδών σωληναρίων του κυτταροπλάσματος μεταξύ του πυρήνα και της μεμβράνης του κυττάρου). Η μία μορφή των δικτύων αυτού φέρει στη εξωτερική επιφάνεια ριβοσώματα Ονομάζεται κοκκιώδες ή τραχύ (ΕΔ) ή άλλη μόρφή η οποία δεν φέρει ριβοσώματα ονομάζεται (ακοκκιώδες ΕΔ

Υπάρχει ολόκληρη ομάδα ενζύμων που ασκούν την δράση τους στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Έτσι το **κυττόχρωμα P-450 αποτελεί οικογένεια 50 ισοενζύμων***
από τα οποία 6 από αυτά μεταβολίζουν ποσοστό 90% των φαρμάκων.

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη λειτουργία του ενζυμικού συστήματος P-450.

Τα φάρμακα αντιδρούν με τα ένζυμα κατά διάφορους τρόπους.

Υπάρχουν φάρμακα τα οποία τροποποιούν είτε «θετικά» τις λειτουργίες του ενζύμου
« **επιταχυντές** » είτε αρνητικά « **επιβραδυντές** » και ανταγωνίζονται την δραστηριότητα
του ενζύμου αυξάνοντας στις μεταβολικές διεργασίες.

Βιοδιαθεσιμότητα

Το ποσοστό του χορηγούμενου φαρμάκου που φτάνει αναλλοίωτο στη συστηματική κυκλοφορία

Εξαρτάται από την απορρόφηση η οποία είναι συνάρτηση

- Της οδού χορήγησης
- Των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του φαρμάκου
- Φυσικών παραμέτρων
- Βιοχημικών παραμέτρων
- Και από το μεταβολισμό πρώτης διόδου

Υποδοχείς και δράση των φαρμάκων

- 1_Χημειοευαίσθητοι διάλυτοι ιόντων
- 2_Συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες
- 3_Με δραστικότητα κινάσης
- 4_Πυρηνικοί

• ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ:

Ένα μόριο το οποίο δεσμεύει τον υποδοχέα και προκαλεί ισχυρή βιολογική απάντηση. Χαρακτηρίζεται από υψηλή χημική συγγένεια προς τον υποδοχέα και μεγάλη αποτελεσματικότητα.

• ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ:

Ένα μόριο το οποίο δεσμεύει τον υποδοχέα και προκαλεί ελάττωση της ιδιοστατικής δραστηριότητας του υποδοχέα

• ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ:

Ένα μόριο το οποίο δεσμεύει τον υποδοχέα και δεν προκαλεί βιολογική απάντηση. Μηδενική αποτελεσματικότητα.

Συναγωνιστικοί ανταγωνιστές

- Συνδέονται στην ίδια θέση του υποδοχέα όπου προσδένεται και ο αγωνιστής
- Μεγάλες δόσεις αγωνιστή μπορούν να εξουδετερώσουν το αποτέλεσμα του ανταγωνιστή

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής φάσης, ο αναισθησιολόγος επιλέγει φάρμακα που παρέχουν μια ασφαλή και επαρκή αναισθητική αγωγή, βασιζόμενος τόσο στη φύση της εγχειρητικής διαδικασίας όσο και στη σωματική και φαρμακολογική κατάσταση του ασθενούς.

ΙΔΕΩΔΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ

Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του ιδεώδους ΕΦ αναισθητικού είναι:

- 1_ **ταχεία έναρξη δράσης** (πρόκληση ύπνου σε έναν χρόνο κυκλοφορίας του φαρμάκου από το σημείο της ένεσης στον βραχίονα μέχρι τον εγκέφαλο),
- 2_ **ταχεία ανάνηψη** με απουσία άθροισης ή υπολειπόμενης δράσης,
- 3_ **σταθερότητα στο διάλυμα,**
- 4_ **απουσία μεταβολικών επιδράσεων,**
- 5_ **απουσία έκλυσης ισταμίνης** ή ανεπιθύμητων ανοσολογικών επιδράσεων

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Τα γενικά αναισθητικά, εισπνεόμενα ή ενδοφλέβια, δρουν σε υποδοχείς–κανάλια ιόντων που ρυθμίζουν τη συναπτική μεταβίβαση και τα μεμβρανικά δυναμικά σε τμήματα «κλειδιά» του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού

Οι σημαντικότεροι υποδοχείς–στόχοι για την επίτευξη γενικής αναισθησίας θεωρούνται οι **GABAA** και οι **NMDA**

GABAA = γ–αμινοβουρικό οξύ τύπος A,

NMDA = N–μεθύλ–D–ασπαρτικό οξύ,

AMPA = α–άμινο–3–υδρόξυ–5–μεθύλ–4–ισοξαζόλη–προπιονικό οξύ

Οι υποδοχείς αυτοί δεν εμφανίζουν την ίδια ευαισθησία στα διάφορα γενικά αναισθητικά

ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

	GABA _A	NMDA	Γλυκίνης	AMPA	Kainate	Σεροτονίνης	Νικοτινικοί	Μουσκαρινικοί
Υποξείδιο του αζώτου	+	--	+	-	--	--	--	-
Ισοφλουράνιο	++	-	++	--	++	++	-	0
Σεβοφλουράνιο	++	--	++	--	++	--	-	0
Δεσφλουράνιο	++	--	--	0	--	0	-	0

(++) μείζων ενίσχυση, (+) ελάχιστη ενίσχυση, (-) μείζων ανταγωνισμός, (-) ελάχιστος ανταγωνισμός, (0) καμία επίδραση

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

++ ΜΕΙΖΩΝ ΕΝΙΣΧΥΣΗ, (+) ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΕΝΙΣΧΥΣΗ, (--) ΜΕΙΖΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ, (-) ΕΛΑΧΙΣΤΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ, (0) ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

	GAΒΑΑ	NMDA	Γλυκίνης
Βαρβιτουρικά	++	0	+
Βενζοδιαζεπίνες	++	0	++
Προποφόλη	++	-	++
Ετομιδάτη	++	0	+
Κεταμίνη	+	--	0

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα βαρβιτουρικά είναι μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων, είναι παράγωγα του βαρβιτουρικού οξέος, και δρουν στους υποδοχείς GABA.

Το μόνο βαρβιτουρικό που ακόμη χρησιμοποιείται στην αναισθησία είναι η **νατριούχος θειοπεντάλη**

Η εισαγωγή της θειοπεντάλης το 1935 στην κλινική πράξη σήμανε ουσιαστικά την έναρξη της ενδοφλέβιας αναισθησίας. Από τότε η ιδιότητα της θειοπεντάλης να προκαλεί εύκολα ήρεμο ύπνο οδήγησε στην ευρεία αποδοχή της, έτσι ώστε μέχρι πρόσφατα να είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος παράγοντας για εισαγωγή στην αναισθησία, παρά την ανακάλυψη ενός σημαντικού αριθμού άλλων παραγόντων

Θειοπεντάλη

Η διάρκεια δράσης της θειοπεντάλης είναι βραχεία λόγω της ταχείας ανακατανομής της από τον εγκέφαλο σε ανενεργούς ιστούς ,έτσι ώστε ο ασθενής να αφυπνίζεται ενώ ακόμη υπάρχει όλη η ποσότητα του φαρμάκου στον οργανισμό.

Εάν όμως χορηγηθεί μεγάλη δόση (διπλάσια ή τριπλάσια της απαιτούμενης) τότε η συγκέντρωση στο πλάσμα λόγω άθροισης παραμένει υψηλή και ο ασθενής δεν αφυπνίζεται γρήγορα.

Τελικά η απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό εξαρτάται αποκλειστικά από τον μεταβολισμό του φαρμάκου (ρυθμός 10-15 % ανά ώρα).

Γι' αυτόν τον λόγο η θειοπεντάλη χρησιμοποιείται μόνον για εισαγωγή στην αναισθησία και όχι για συντήρηση



Θειοπεντάλη

Επιδράσεις θειοπεντάλης

A Καρδιαγγειακό σύστημα

Η θειοπεντάλη προκαλεί σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης λόγω:

- περιφερικής αγγειοδιαστολής από κεντρική καταστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος,
- καταστολής του μυοκαρδίου, αλλά σε μικρότερο βαθμό,
- υποογκαιμίας.

Η υπόταση προκαλεί αντιρροπιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας

B Αναπνευστικό σύστημα

Η θειοπεντάλη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή που οδηγεί σε άπνοια

Θειοπεντάλη

Γ_ Εγκέφαλος

Η θειοπεντάλη μειώνει τον μεταβολισμό του εγκεφάλου και παρέχει προστασία στο κεντρικό νευρικό σύστημα μετά από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Δ_ Έκλυση ισταμίνης

Η θειοπεντάλη μπορεί σπάνια να προκαλέσει άμεση έκλυση ισταμίνης, που αποκτά κλινική σημασία:

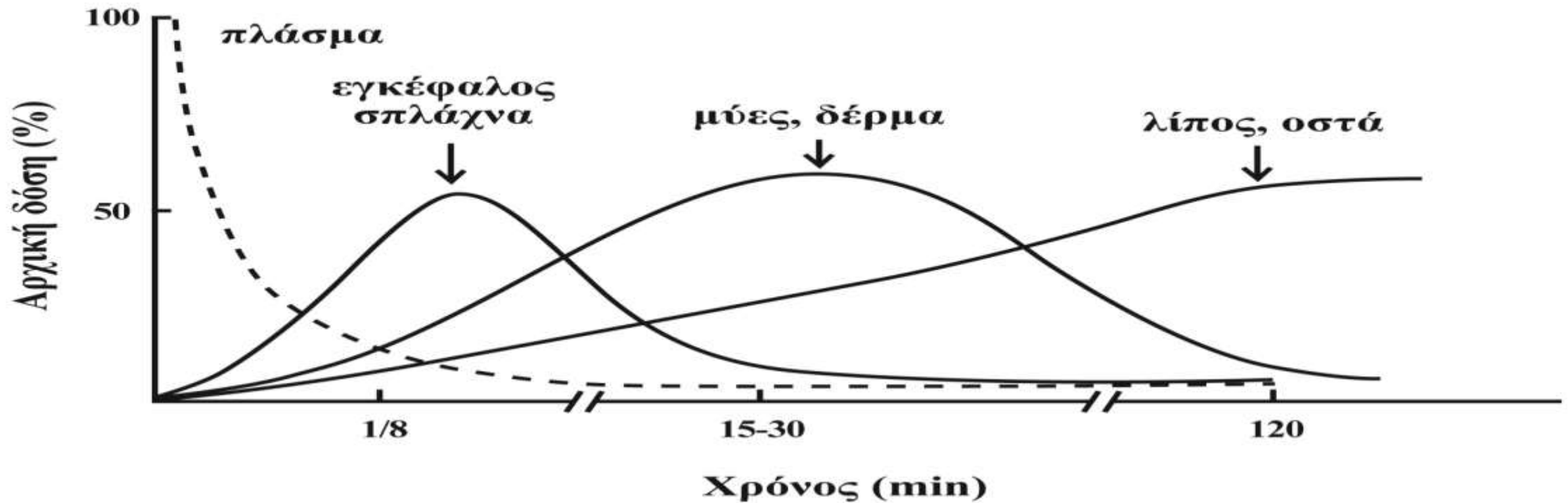
1_ στους ασθματικούς ασθενείς,

2_ σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο, οι οποίοι μπορεί να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις (συχνότητα 1:30.000), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Ε_ Οξεία διαλείπουσα πορφυρία

Η θειοπεντάλη, όπως και τα άλλα βαρβιτουρικά, ως επαγωγέας της συνθετάσης του δ-αμινο-λεβουλινικού οξέος (ALA), αντενδείκνυται να χορηγείται σε πορφυρικούς ασθενείς καθώς μπορεί να προκαλέσει οξεία πορφυρική κρίση, αν και αυτό δεν συμβαίνει πάντα

ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας καταστρέφει τα ίδια του τα αιμοπετάλια, με τον ίδιο τρόπο που θα κατέστρεφε βλαβερούς εισβολείς όπως τα βακτήρια. Τα αιμοπετάλια είναι σημαντικά για την πήξη του αίματος και το σταμάτημα της αιμορραγίας



Διαγραμματική απεικόνιση της συγκέντρωσης της θειοπεντάλης στο πλάσμα και ανακατανομή της από το πλάσμα σε ιστούς με πτωχότερη αιμάτωση. [Μετά από εφάπαξ ΕΦ χορήγηση] **αρχική κορύφωση** της συγκέντρωσής, που ακολουθείται από ταχεία πτώση λόγω κατανομής του φαρμάκου σε ιστούς με υψηλή αιμάτωση, όπως ο εγκέφαλος. **Σε δεύτερη φάση**, αφού η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα ελαττωθεί σημαντικά, η συγκέντρωση του στον εγκέφαλο αρχίζει να ελαττώνεται, ενώ αρχίζει να αυξάνει στα σπλάγχνα και τους μυς, που συγκεντρώνουν και στη συνέχεια απελευθερώνουν το φάρμακο στην κυκλοφορία. Τέλος, το φάρμακο αρχίζει να συγκεντρώνεται για τουλάχιστον 30 min στον λιπώδη ιστό, που έχει την πιο φτωχή αιμάτωση και από όπου ελευθερώνεται με ρυθμό ανάλογο του μεταβολισμού του.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΜΗ ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

ΕΤΟΜΙΔΑΤΗ

Η ετομιδάτη (Hypnomidate®) είναι μια ιμιδαζόλη, μη δομικά συγγενής προς άλλους αναισθητικούς παράγοντες, με ταχεία έναρξη δράσης λόγω της υψηλής λιποδιαλυτότητάς της και με ταχεία αφύπνιση κυρίως λόγω ανακατανομής

Τα **κλινικά χαρακτηριστικά** της ετομιδάτης που ευνοούν την ασφαλή χρήση της σε υποογκαιμικούς ασθενείς ή τραυματίες είναι:

- η καρδιαγγειακή σταθερότητα
- η απουσία έκλυσης ισταμίνης.

Η ετομιδάτη προκαλεί καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στους βαρέως πάσχοντες.

Η καταστολή των επινεφριδίων παρατηρείται ακόμα και από μια εφάπαξ δόση εισαγωγής και είναι παρατεταμένη, μέχρι και 72 ώρες. Γι' αυτόν τον λόγο η ετομιδάτη δεν χορηγείται σε συνεχή έγχυση και σε σηπτικούς ασθενείς.



ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΜΗ ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

ΚΕΤΑΜΙΝΗ

Η κεταμίνη (Ketalar®) είναι παράγωγο της φενυλκυκλιδίνης και το πρώτο ενδοφλέβιο αναισθητικό με ελάχιστη καρδιαγγειακή και αναπνευστική καταστολή που εισήχθη για κλινική χρήση το 1965. Η κεταμίνη έχει τις πιο ενδιαφέρουσες ιδιότητες σε σύγκριση με τα άλλα αναισθητικά.

Η κεταμίνη δρα κυρίως μέσω ανταγωνισμού των υποδοχέων NMDA οι οποίοι τα τελευταία χρόνια βρίσκονται στο επίκεντρο της έρευνας στη νευροφυσιολογία και τη φυσιολογία του πόνου

Η κεταμίνη προκαλεί «διαχωρισμό» του θαλάμου από το μεταιχμιακό σύστημα, οδηγώντας σε μια κατάσταση που ονομάζεται «διαχωριστική αναισθησία». Ενώ ο ασθενής φαίνεται να είναι σε εγρήγορση, εμφανίζει αμνησία και έντονη αναλγησία καθώς βρίσκεται σε «καταληψία» και αδυνατεί να αντιδράσει ή να επεξεργαστεί αισθητικά και άλλα ερεθίσματα.

Η αφύπνιση μετά από τη χορήγηση κεταμίνης συνοδεύεται από έντονα όνειρα και παραισθήσεις σε ποσοστό 5-30 %. Αυτός είναι και ο λόγος της περιορισμένης χρήσης της στην καθημερινή πρακτική. Η συχνότητα της επιπλοκής αυτής μειώνεται εάν έχει προηγηθεί χορήγηση βενζοδιαζεπινών

ΚΕΤΑΜΙΝΗ

Κλινικά χαρακτηριστικά κεταμίνης

- ✓ Προκαλεί απευθείας διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που εκδηλώνεται με υπέρταση και ταχυκαρδία
- ✓ Δεν επηρεάζει την αναπνοή, τα φαρυγγικά και λαρυγγικά αντανακλαστικά. είναι το μόνο αναισθητικό που επιτυγχάνει προστασία του αεραγωγού
- ✓ Προκαλεί σημαντική βρογχοδιαστολή (τόσο λόγω συμπαθητικοτονίας όσο και λόγω αντιχολινεργικών δράσεων στους βρόγχους) και χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση κρίσεων άσθματος
- ✓ Προκαλεί αύξηση των εκκρίσεων (βρογχικών και σιελόρροιας) που αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση κάποιου αντιχολινεργικού, όπως η (ατροπίνη)
- ✓ Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι πιθανό να προκαλέσει οξύ ψυχωσικό επεισόδιο



ΚΕΤΑΜΙΝΗ

Κλινικά χαρακτηριστικά κεταμίνης

- ✓ Νεότερα δεδομένα, όμως, δείχνουν ότι στο 63.5% των παιδιών και στο 56.5% των ενηλίκων με ανθεκτικούς σπασμούς όπου τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά έχουν αποτύχει, η χορήγηση κεταμίνης μπορεί να ελέγξει το επεισόδιο
- ✓ Έχει δοκιμαστεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση *ανθεκτικής κατάθλιψης*
- ✓ Διαθέτει *σημαντικές αναλγητικές ιδιότητες* και επηρεάζει τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την εξέλιξη του οξέος σε χρόνια πόνο
- ✓ Προκαλεί εξάρτηση και λόγω των ψυχομιμητικών ιδιοτήτων της χρησιμοποιείται για μη ιατρικούς λόγους
- ✓ *αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης ??*
- ✓ Η κατάχρηση κεταμίνης σχετίζεται με την εμφάνιση διαταραχών του ουροποιητικού, όπως ελκωτική κυστίτιδα, επώδυνη αιματουρία, αμφοτερόπλευρη υδρονέφρωση

ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

Η προποφόλη (Diprivan) είναι το νεώτερο από τα ενδοφλέβια αναισθητικά ,το οποίο προκαλεί γενική αναισθησία κυρίως μέσω της αναστολής της νευρομεταβίβασης των GABA υποδοχέων

Η προποφόλη δεν είναι υδατοδιαλυτή και παρέχεται σε μορφή γαλακτώματος.

Εξαιτίας των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της και της απουσίας αθροιστικών φαινομένων, η προποφόλη είναι το φάρμακο επιλογής για:

- συντήρηση της αναισθησίας,
- καταστολή στη ΜΕΘ με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση,
- αναισθησία σε ασθενείς μιας ημέρας νοσηλείας



ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

Φαρμακοκινητική της προποφόλης

Η υψηλή λιποδιαλυτότητα και ο ταχύς χρόνος κατανομής της προποφόλης ευθύνονται για την ταχεία έναρξη και τη βραχεία διάρκεια δράσης της.

Η κάθαρση της προποφόλης από το πλάσμα υπερβαίνει την ηπατική αιματική ροή, που δείχνει ότι τόσο η πρόσληψη από τους ιστούς όσο και ο εξωηπατικός μεταβολισμός παίζουν σημαντικό ρόλο στη γρήγορη αφύπνιση ακόμη και μετά από πολύωρη ΕΦ έγχυση, με αποτέλεσμα σε ασθενείς με κίρρωση ή νεφρική ανεπάρκεια η απομάκρυνση του φαρμάκου να μην επηρεάζεται

ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

Κλινικά χαρακτηριστικά προποφόλης

A_ Δοσοεξαρτώμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης ανάλογη αυτής της θειοπεντάλης κυρίως λόγω μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του προφορτίου.

Παράλληλα καταστέλλει τη δράση των τασεϋποδοχέων, και έτσι δεν παρατηρείται αντανακλαστική ταχυκαρδία. Η επίδραση αυτή είναι πιο έντονη επί υποογκαιμίας, δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και σε ηλικιωμένους ασθενείς

B_ Έντονη αναπνευστική καταστολή που οδηγεί σε άπνοια μετά από δόση εισαγωγής ή ΕΦ καταστολή. Η προποφόλη καταστέλλει τα αντανακλαστικά των ανώτερων αεραγωγών. Η δράση αυτή βοηθάει στην τοποθέτηση λαρυγγικής μάσκας χωρίς μυοχάλαση, αλλά επιβάλλει το συνεχές monitoring του ασθενούς που λαμβάνει καταστολή εκτός του χειρουργείου.

ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

Κλινικά χαρακτηριστικά προποφόλης

Γ_Η προποφόλη διαθέτει ιδιότητες

- αντιεμετικές,
- αντικνησμικές,
- αγχολυτικές,
- αντιεπιληπτικές,
- βρογχοδιασταλτικές

Δ_ Συχνά παρατηρούνται παροδικά διεγερτικά φαινόμενα

(μυόκλονος, οπισθότονος, τονικοκλονική δραστηριότητα) κατά την εισαγωγή ή την αφύπνιση από την αναισθησία, τα οποία αποδίδονται στην καταστολή ανασταλτικών κέντρων χωρίς την αντίστοιχη καταστολή της εξωπυραμιδικής οδού όταν τα επίπεδά της στο αίμα είναι χαμηλά

	ΘΕΙΟΠΕΝΤΑΛΗ	ΚΕΤΑΜΙΝΗ	ΕΤΟΜΙΔΑΤΗ	ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	Αύξηση	Αύξηση	Αμετάβλητη	Μείωση
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ	Μείωση	Αύξηση	Αμετάβλητη	Μείωση
ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ	Αύξηση	Αύξηση	Αμετάβλητη	Αύξηση
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	Μείωση	Αύξηση	Μείωση	Μείωση
ΑΕΡΙΣΜΟΣ	Μείωση	Μείωση	Μείωση	Μείωση
ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΟΛΗ	Μείωση	Αύξηση	Αμετάβλητη	Αμετάβλητη
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜ. ΡΟΗ	Μείωση	Αύξηση	Μείωση	Μείωση
ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ	Μείωση	Αύξηση	Μείωση	Μείωση
ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΑ ΠΙΕΣΗ	Μείωση	Αύξηση	Μείωση	Μείωση
ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
ΚΑΤΑΣΤ. ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι
ΝΑΥΤΙΑ/ΕΜΕΤΟΣ	Αμετάβλητη	Αμετάβλητη	Αύξηση	Μείωση
ΠΑΡΑΙΣΘΗΣΕΙΣ	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
ΠΟΝΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν υπάγονται στα αναισθητικά με τη στενή έννοια του όρου. Τα θετικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά τους (υψηλό θεραπευτικό εύρος και ελάχιστες παρενέργειες), όμως, τις κατατάσσουν στα φάρμακα επιλογής για αναισθησία και ΕΦ καταστολή σε σχέση με τα βαρβιτουρικά

❑ Μηχανισμός δράσης βενζοδιαζεπινών

Οι βενζοδιαζεπίνες συνδέονται επιλεκτικά με τους ειδικούς υποδοχείς βενζοδιαζεπινών που εδράζονται στην α υποομάδα των GABA υποδοχέων

Θα αναφερθούν μόνον οι βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται για προνάρκωση, εισαγωγή στην αναισθησία και ΕΦ καταστολή καθώς και ο ειδικός ανταγωνιστής τους η **φλουμαζενίλη**.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

❑ *Κλινικές χρήσεις βενζοδιαζεπινών*

Οι φαρμακολογικές δράσεις τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν:

- αγχόλυση
- αμνησία
- ύπνωση

Αυτές οι δράσεις τους καθιστούν τις βενζοδιαζεπίνες ιδεώδεις για:

- ✓ προνάρκωση,
- ✓ εισαγωγή στην αναισθησία,
- ✓ ΕΦ καταστολή για ενδοσκοπικές και διαγνωστικές επεμβάσεις,
- ✓ καταστολή των ασθενών σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στις ΜΕΘ

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZODIAZEPINES

Μιδαζολάμη

Dormicum είναι η ΕΦ βενζοδιαζεπίνη με τη βραχύτερη διάρκεια δράσης μετά από εφάπαξ ΕΦ δόση.

❑ **Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά μιδαζολάμης**

- Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα στα 30 min λόγω καλής απορρόφησης τόσο από το γαστρεντερικό, όσο και μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.
- Είναι υδατοδιαλυτή σε όξινο pH λόγω του ιμιδαζολικού δακτυλίου, με συνέπεια να μην προκαλεί πόνο μετά από ενδοφλέβιο χορήγηση.
- Στο φυσιολογικό pH του αίματος η μιδαζολάμη γίνεται λιποδιαλυτή, γιατί κλείνει ο ιμιδαζολικός δακτύλιος, και διευκολύνεται η είσοδός της στο ΚΝΣ.

❑ **Κλινικές χρήσεις μιδαζολάμης**

1)τη γενική αναισθησία 2)την περιοχική αναισθησία, 3) την ΕΦ καταστολή σε διαγνωστικές και θεραπευτικές πράξεις

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

Διαζεπάμη (stedon)

Συστήνεται για ασθενείς με έκδηλη αγχώδη συμπτωματολογία. Χορηγείται συνήθως από το στόμα και απορροφάται καλά από το έντερο φτάνοντας στο peak της δράσης της σε διάστημα 60 λεπτών.

Η δράση του φαρμάκου διαρκεί αρκετές ώρες. Η δόση του φαρμάκου είναι 0.15mg/kg και οι απαιτήσεις του ελαττώνονται περίπου κατά 10% της αρχικής δόσης για κάθε δεκαετία της ζωής. Η δυσμεθυλδιαζεπάμη είναι μεταβολίτης της διαζεπάμης, που έχει παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με το μητρικό φάρμακο.

Οι συγκεντρώσεις της δυσμεθυλδιαζεπάμης στο πλάσμα, ανιχνεύονται μετά από 2 ώρες και ελαττώνονται αφού περάσουν 36 ώρες.

Ο χρόνος ημιζωής της διαζεπάμης είναι μακρύτερος στα ηλικιωμένα απ' ότι στα νεαρά άτομα, γιατί οι συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα μετά από χορήγηση της ίδιας δόσης, είναι διαφορετικές ανάλογα με την ηλικία και γιατί το ΚΝΣ των ηλικιωμένων, προοδευτικά είναι όλο και πιο ευαίσθητο στα κατασταλτικά αποτελέσματα της διαζεπάμης.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZODIAZEPINES

Διαζεπάμη

Το φάρμακο μειώνει την αρτηριακή πίεση, αυξάνει το κατώφλι πόνου, έχει αντιαρρυθμική επίδραση.

Κλινικές χρήσεις

- ✓ **Στην Ψυχιατρική** _ Όλοι οι τύποι των διαταραχών άγχους _ έμμونه και φοβικές διαταραχές, παρανοϊκές ψευδαισθήσεις κατάσταση_ συμπ. Νευρώσεις_ έμμونه και φοβικές διαταραχές, παρανοϊκές ψευδαισθήσεις κτλ
- ✓ **Αναισθησιολογία** ως προναρκωση
- ✓ **Μαιευτική και Γυναικολογία** στην Εκλαμψία
- ✓ **Δερματολογικά πρακτική**. Έκζεμα και άλλες ασθένειες, συνοδεύονται από κνησμό, ευερεθιστότητα (Θεραπεία Συνδυασμού).
- ✓ **Νευρολογία** κατά των σπασμων όπως στην Επιληψία ή Σπασμούς της κεντρικής προέλευσης, που σχετίζονται με βλάβες στον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό (εγκεφαλική παράλυση

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΕΣ BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

Λοραζεπάμη (Tavor)

❑ Κλινικές δράσεις και χρήσεις

- προκαλεί αναδρομική αμνησία, που είναι πιο έντονη από αυτή της διαζεπάμης,
- έχει παρατεταμένη κλινική διάρκεια και αργή έναρξη δράσης λόγω:

1) της μεγαλύτερης συγγένειας με τους υποδοχείς, 2) του μακρύτερου χρόνου ημιζωής σε σχέση με τη μιδαζολάμη, δεν παρατείνεται ο χρόνος ημιζωής της στους ηλικιωμένους.

Λόγω αυτών των ιδιοτήτων της:

- ✓ αποφεύγεται η χορήγησή της για προνάρκωση σε βραχείες επεμβάσεις ή όταν απαιτείται γρήγορη αφύπνιση,
- ✓ είναι περιορισμένη η χρήση της για εισαγωγή στην αναισθησία και ΕΦ καταστολή (Πίνακας 2.5),
- ✓ είναι το φάρμακο επιλογής για την αντιμετώπιση των επιληπτικών σπασμών

	Χρήση	Οδός χορήγησης	Δόση	Χρόνος ημιζωής
Διαζεπάμη	προνάρκωση	per os ΕΦ	0,2 εως 0.6 Mg.kg	1-4 ώρες
	εισαγωγή αναισθησίας			
	ΕΦ καταστολή			
Λοπαζεπάμη	προνάρκωση	per os ΕΜ ΕΦ	0.3 εως 0.5 mg.kg	21-37 ώρες
	ΕΦ καταστολή			
Μιδαζολάμη	προνάρκωση	per os ΕΜ ΕΦ	0.07 εως 0.4 mg.kg	10-20 ώρες
	εισαγωγή αναισθησίας			
	ΕΦ καταστολή			

Ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών

φλουμαζενίλη (Anexate)

Είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών, που αναστέλλει αποτελεσματικά τις περισσότερες επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών στο ΚΝΣ (καταστολή, αμνησία) σε περίπου 2 min μετά χορήγηση 0.01-0.015 mg.kg⁻¹ ΕΦ.

Επειδή η διάρκεια δράσης του ανταγωνισμού είναι σχετικά βραχεία (χρόνος ημιζωής 60-90 min) και υπάρχει ο κίνδυνος να επανέλθει η κατασταλτική δράση της βενζοδιαζεπίνης, απαιτείται επανάληψη της δόσης του ανταγωνιστή για να αποφευχθεί όψιμη αναπνευστική καταστολή

Η φλουμαζενίλη είναι χρήσιμη και στη διαφορική διάγνωση του κώματος μετά από υπερδοσολογία φαρμάκων.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Ο **όρος οπιοειδές** αναφέρεται σε κάθε φαρμακευτική ουσία που έχει αγωνιστική δράση στους ενδορφινικούς υποδοχείς, ενώ ο **όρος οπιούχο** χρησιμοποιείται κυρίως για τα φυσικά συστατικά ή τα ημισυνθετικά παράγωγα με δράση ανάλογη προς αυτήν της μορφίνης.

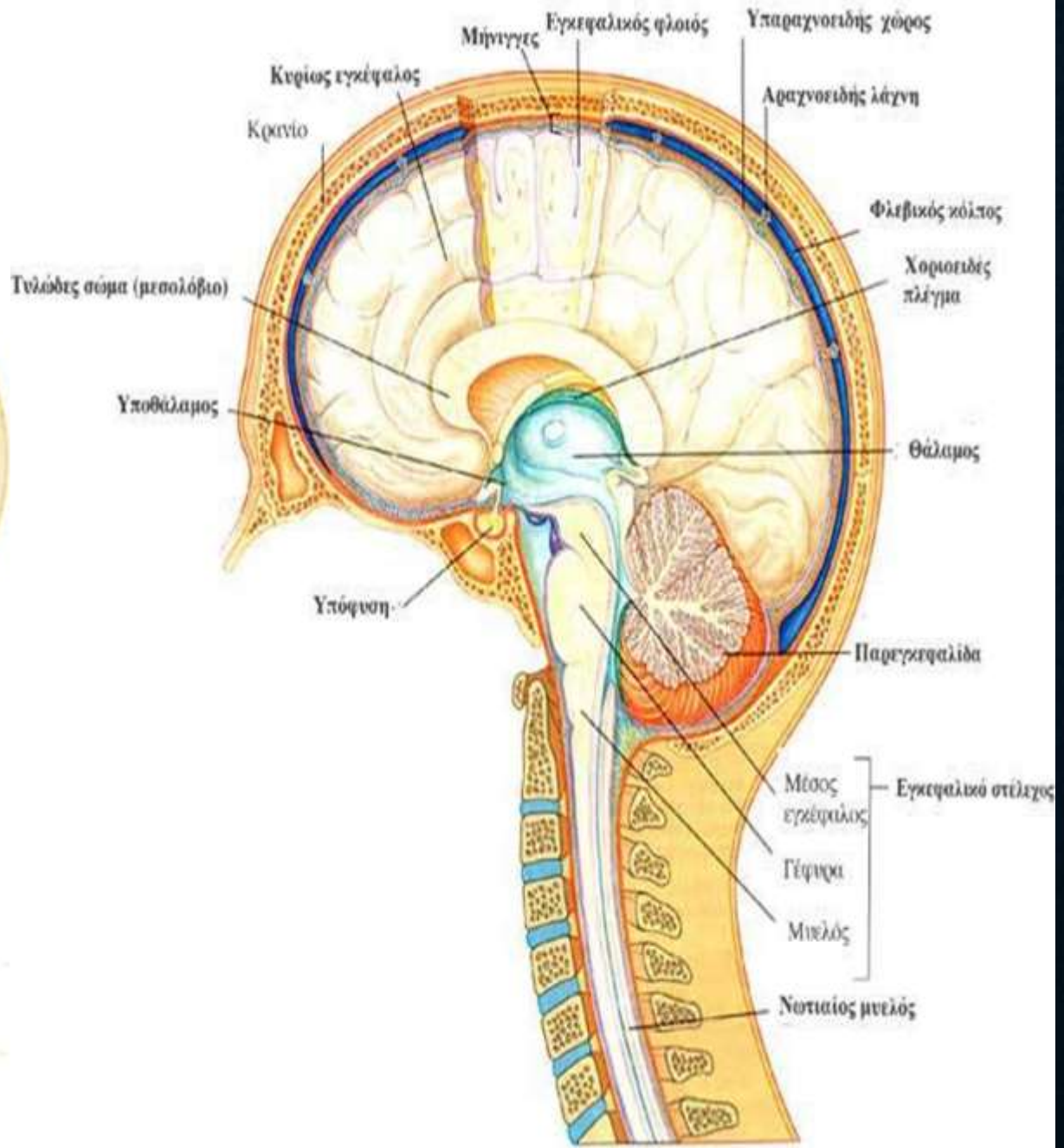
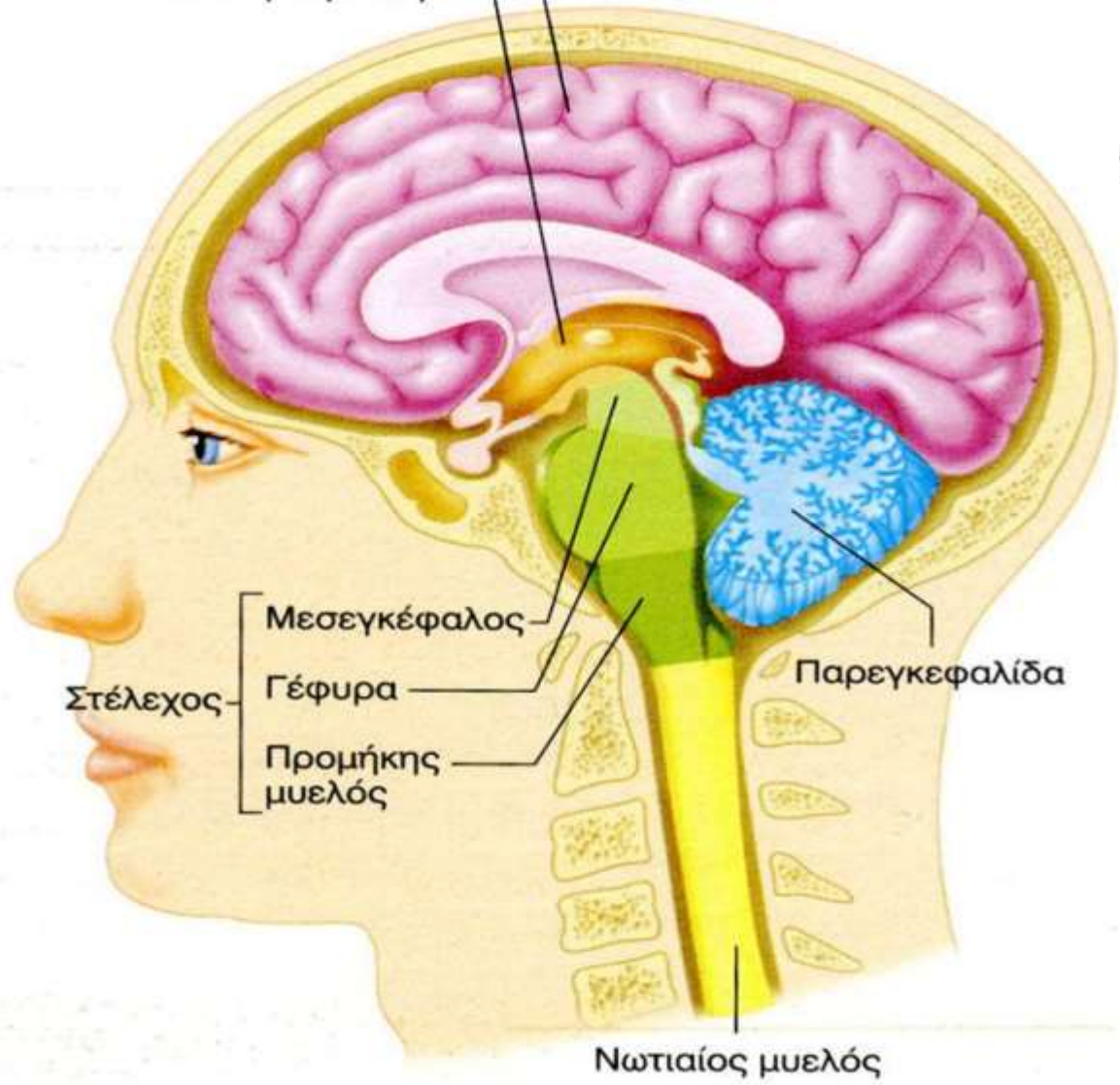
Ο **όρος ναρκωτικό αναλγητικό** δεν χρησιμοποιείται πλέον

Εντόπιση υποδοχέων

- ▶ μ_1, μ_2 → εγκεφαλικό στέλεχος και έσω θάλαμος
- ▶ $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$ → μεταιχμιακό σύστημα, διεγκέφαλος εγκεφαλικό στέλεχος
νωτιαίος μυελός
- ▶ δ_1, δ_2 → σε μεγάλη έκταση του εγκεφάλου
- ▶ υποδοχείς της
Νοσισεπτίνης
ορφανίνης → εγκέφαλος, φλοιός αμυγδαλοειδής πυρήνας, ιππόκαμπος

Πρόσθιος
εγκέφαλος

Εγκεφαλικά
ημισφαίρια
Διεγκέφαλος



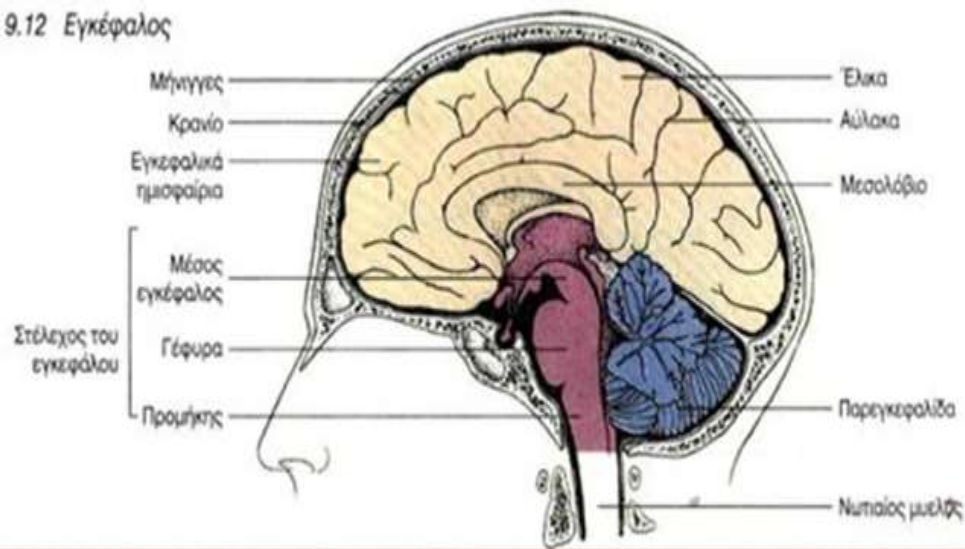
Μέρη εγκεφάλου

- Ο Νωτιαίος Μυελός - μεταφέρει πληροφορίες από τον εγκέφαλο, που διαβιβάζονται σε όλο το σώμα. Μπορείς να το δεις σαν την λωρίδα ταχείας κυκλοφορίας των πληροφοριών του σώματος.
- Ο Προμήκης Μυελός - Βοηθά να ελέγχει τις αυτόματες λειτουργίες όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός, η πέψη κτλ. Επίσης λειτουργεί σαν ένα είδος σταθμού αναμετάδοσης των σημάτων που έρχονται από και προς τον εγκέφαλο.
- Η γέφυρα του εγκεφάλου - παίζει σημαντικό ρόλο στο επίπεδο του ενθουσιασμού, της διέγερσης και του ύπνου. Συμμετέχει επίσης στον έλεγχο των αυτόματων λειτουργιών του σώματος.
- Η Παρεγκεφαλίδα - επικεντρώνεται στην κίνηση του έλεγχου. Βοηθά στον έλεγχο της στάσης και την ισορροπία και επιτρέπει στους ανθρώπους να μάθουν να κινούνται.
- Η αμυγδαλή - Βοηθά στην διατήρηση και την ταξινόμηση των αναμνήσεων των φορτισμένων συναισθημάτων. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στα συναισθήματα, ιδιαίτερα στον φόβο.

- Ο ιππόκαμπος παίζει καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό της μνήμης , καθώς και στην ταξινόμηση των πληροφοριών και στην μακροπρόθεσμη μνήμη.
- Ο υποθάλαμος ελέγχει πολλές λειτουργίες του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, της δίψας και του ύπνου. Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των συναισθημάτων.
- Ο θάλαμος είναι ο σταθμός αναμετάδοσης του εγκεφάλου. Μεταδίδει τα περισσότερα σήματα που λαμβάνουν . Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο κίνησης.
- Ο Μετωπιαίος λοβός είναι το κέντρο διοίκησης και ελέγχου του εγκεφάλου (ακουστικά, οπτικά και αφής) και βοηθά στην επεξεργασία σε άλλα μέρη του εγκεφάλου. Είναι υπεύθυνος για τη λογική και την επίλυση προβλημάτων, σε συνδυασμό με την κρίση και τους σφυγμούς. Βοηθά επίσης στη διαχείριση των υψηλότερων συναισθημάτων, όπως η εν συναίσθηση και η γενναιοδωρία. Επιπλέον, μπορεί να εμπλέκεται στον έλεγχο της κίνησης και την μνήμη.

- Ο Βρεγματικός Λοβός - Βοηθά στην επεξεργασία του πόνου και την αίσθηση της αφής. Επίσης συμμετέχει στην νόηση.
- Ο Κροταφικό Λοβός βοηθά να επεξεργαστεί η αίσθηση του ήχου όπως και της γλώσσας. Συμμετέχει επίσης σε συναισθήματα, στη μνήμη και στην ομιλία.
- Ο Ινιακός λοβός συμμετέχει στην οπτική αίσθηση και την επεξεργασία. Εδώ έγκειται το μέρος που ελέγχει και ερμηνεύει την όραση.
- Το Μεσολόβιο είναι η νευρική γέφυρα που συνδέει τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου. Βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου.

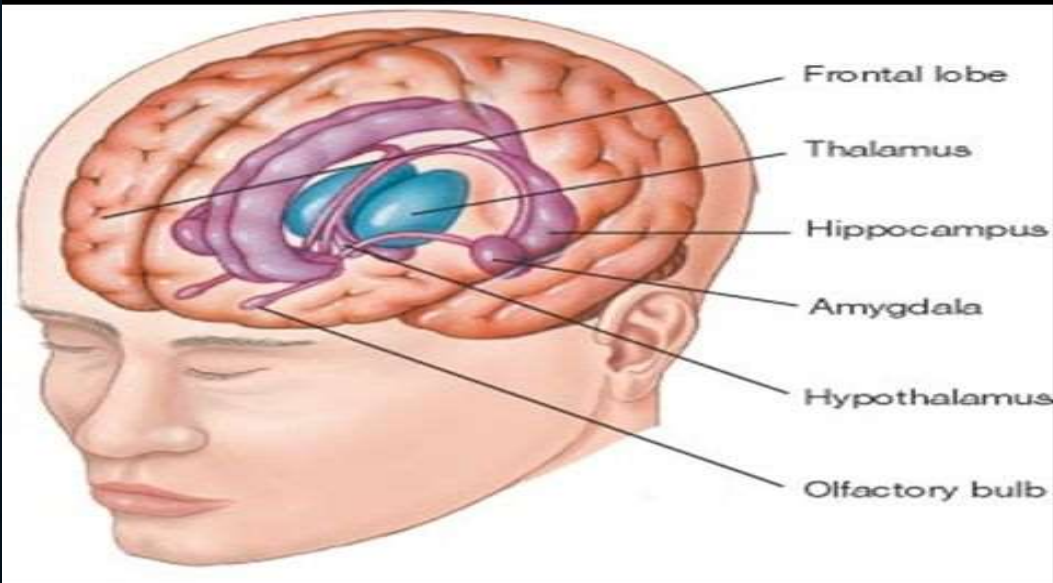
εικ. 9.12 Εγκέφαλος



Μεταιχμιακό σύστημα (limbic system)

Το μεταιχμιακό σύστημα έχει σημαντικές λειτουργίες. Σχετίζεται με το έλεγχο των συναισθημάτων, της συμπεριφοράς και τους σκοπούς ενός ατόμου και φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μνήμη και τη μάθηση. Συνδέει τη σύνθετη συμπεριφορά με πιο πρωτόγονη και ενστικτώδη συμπεριφορά και την εσωτερική ομοιόσταση μέσα από πληθώρα νευρικών συνδέσεων. Το μεταιχμιακό σύστημα μέσω του υποθαλάμου και τις ορμόνες που αυτός εκκρίνει επηρεάζει με πολλούς τρόπους τη συμπεριφορά του ατόμου, όπως για παράδειγμα αντιδράσεις φόβου.

ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Το **μεταιχμιακό σύστημα** είναι ένα σύνολο δομών που ομαδοποιούνται λειτουργικά αλλά όχι ανατομικά αφού περιλαμβάνει δομές των ημισφαιρίων, του διεγκεφάλου και του μεσεγκεφάλου:

- Την έλικα του προσαγωγίου
- Τον ιππόκαμπο
- Την αμυγδαλή
- Το θάλαμο και
- Τον υποθάλαμο

Ταξινόμηση

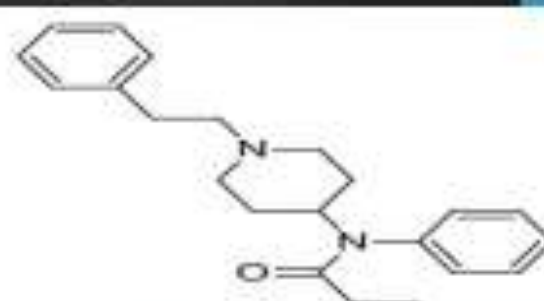
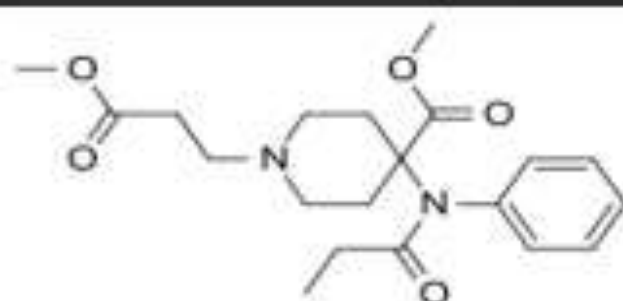
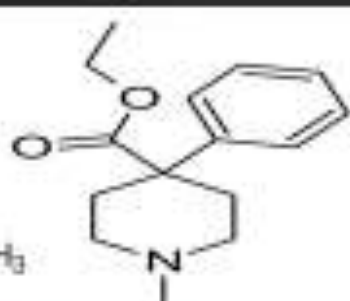
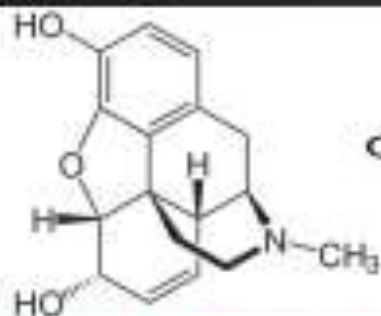
- ▶ **Φυσικά οπιούχα**: αλκαλοειδή που περιλαμβάνονται στην ρητίνη της παπαρούνας οπίου, κατά κύριο λόγο μορφίνη, κωδεΐνη, και θηβαΐνη
- ▶ **Ημισυνθετικά οπιοειδή**: δημιουργούμενα από τα φυσικά οπιούχα, όπως **υδρομορφόνη**, υδροκωδόνη, οξυκωδόνη, οξυμορφόνη, δεσομορφίνη, **διακετυλομορφίνη** (ηρώνη), νικομορφίνη, διπροπανοϋλομορφίνη, βενζυλομορφίνη και εθυλομορφίνη
- ▶ **Πλήρως συνθετικά οπιοειδή**: όπως **φαιτανύλη**, **πεθιδίνη**, μεθαδόνη, τραμαδόλη και Δεξτροπροποξυφαΐνιο.
- ▶ **Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια**, που παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, όπως ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες, και ενδομορφίνες.

Ενδορφίνες

- ▶ Οι ενδορφίνες είναι αλυσίδες πρωτεϊνών μικρού μήκους - ενδογενή οπιούχα νευροπεπτίδια σε ανθρώπους και άλλα ζώα- οι οποίες παράγονται στην υπόφυση και τον υποθάλαμο του εγκεφάλου, απελευθερώνονται μέσω του νωτιαίου μυελού και διοχετεύονται στην κυκλοφορία του .
- ▶ Οι ενδορφίνες παράγονται κάθε φορά που ασχολείται κανείς με μία δραστηριότητα η οποία του είναι ευχάριστη ή ακόμη και με το να σκεφτεί ή να θυμηθεί μια ευχάριστη δραστηριότητα ή εμπειρία.
- ▶ Οι ενδορφίνες ηρεμούν, γεννούν αίσθημα ευδαιμονίας, συμβάλλουν στην καλή διάθεση και εξουδετερώνουν τα υψηλά επίπεδα της αδρεναλίνης, από την οποία προκαλείται το στρες. Παράλληλα, λειτουργούν και ως φυσικά παυσίπονα του οργανισμού, ενδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα
- ▶ Συνδεόμενες με ειδικούς νευροϋποδοχές μπλοκάρουν το μήνυμα του πόνου στο νευρικό σύστημα χωρίς όμως να μπορούν να δρουν απεριόριστα αφού ο οργανισμός παράγει και ένζυμα (ενδορφινάσες) που μπλοκάρουν τη δράση των ενδορφινών, λόγος για τον οποίο οι άνθρωποι υποφέρουν όλο και περισσότερο από πόνους καθώς γερνάνε.

Τα Οπιοειδή που χρησιμοποιούνται σήμερα συχνότερα
στην προνάρκωση, γενική αναισθησία και
περιεγχειρητική περίοδο

- ▶ Μορφίνη
- ▶ Πεθιδίνη
- ▶ Ρεμιφεντανύλη
- ▶ Φεντανύλη



Μορφίνη / πεθιδίνη

- ✓ προνάρκωση
- ✓ συντήρηση αναισθησίας
- ✓ μετεγχειρητική αναλγησία
- ✓ ΕΜ / ΕΦ
- ✓ Χρόνος Ημιζωής
1,5- 3 Ωρες μορφίνη
3- 5 Ωρες πεθιδίνη

Ρεμιφεντανύλη

- ✓ εισαγωγή αναισθησίας
- ✓ συντήρηση αναισθησίας
- ✓ ΕΦ
- ✓ Χρόνος Ημιζωής
10- 30 Λεπτα

Φεντανύλη

- ✓ συντήρηση αναισθησίας
- ✓ μετεγχειρητική αναλγησία
- ✓ ΕΦ
- ✓ Χρόνος Ημιζωής 3- 6 Ωρες

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1980 τα οπιοειδή θεωρούνταν μόνο ως κεντρικώς δρώντα αναλγητικά φάρμακα. Είναι πλέον σαφές ότι οι υποδοχείς των οπιοειδών και τα ενδογενή πεπτιδία εντοπίζονται όχι μόνο στο ΚΝΣ αλλά και σε περιφερικότερους ιστούς. Έτσι, λοιπόν, η δράση τους κατανέμεται

- ▶ • **Υπερνωτιαία:** σε υποδοχείς οπιοειδών στον εγκέφαλο που έχουν σχέση με τον πόνο, αλλά και σε περιοχές που έχουν σχέση με την αναπνοή, το καρδιαγγειακό, το κέντρο της ναυτίας και του εμέτου, εξηγώντας έτσι πολλές από τις κλινικές τους δράσεις εκτός της αναλγητικής.
- ▶ • **στο Νωτιαίο μυελό:** και οι τρεις τύποι υποδοχέων οπιοειδών (μ-, δ- και κ-υποδοχείς) βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Οι αγωνιστές των υποδοχέων αυτών δρουν άμεσα προκαλώντας ικανοποιητικού βαθμού αναλγησία, μειώνοντας την έκλυση των νευροδιαβιβαστών είτε μέσω του αποκλεισμού των μετασυναπτικών υποδοχέων είτε ενεργοποιώντας ανασταλτικούς μηχανισμούς.
- ▶ • **στην Περιφέρεια:** φαίνεται ότι η περιφερική δράση των οπιοειδών και των ενδογενών πεπτιδίων στους υποδοχείς σχετίζεται με την εμφάνιση της φλεγμονής, κατά τη διάρκεια της οποίας το προστατευτικό περίβλημα των νευρών διακόπτεται, επιτρέποντας έτσι την πρόσβαση σε αυτούς. Επίσης, τα φλεγμονώδη Β-και Τ-λεμφοκύτταρα μονοκύτταρα και μακροφάγα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν και να απελευθερώνουν ενδογενή οπιοειδή.

ΝΩΤΙΑΙΟΣ
ΜΥΕΛΟΣ

ΜΗΝΙΓΓΑ

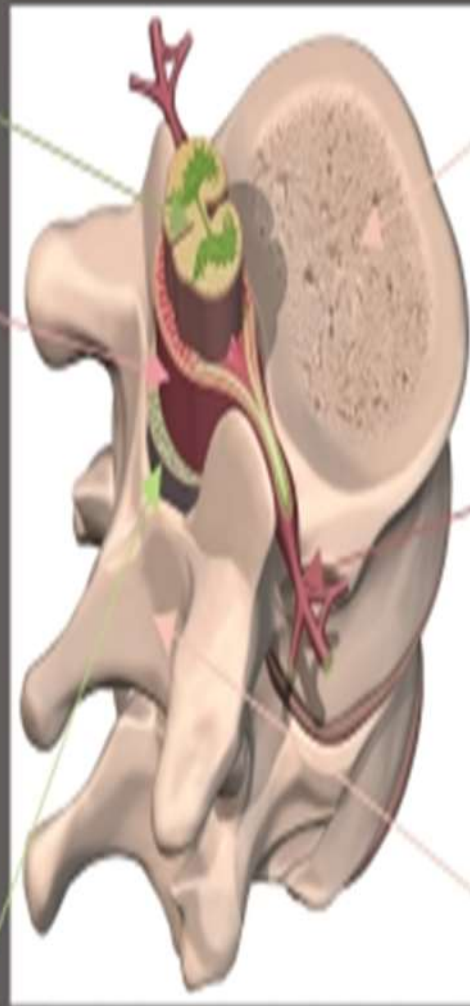
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ
ΛΙΠΟΣ

ΣΩΜΑ

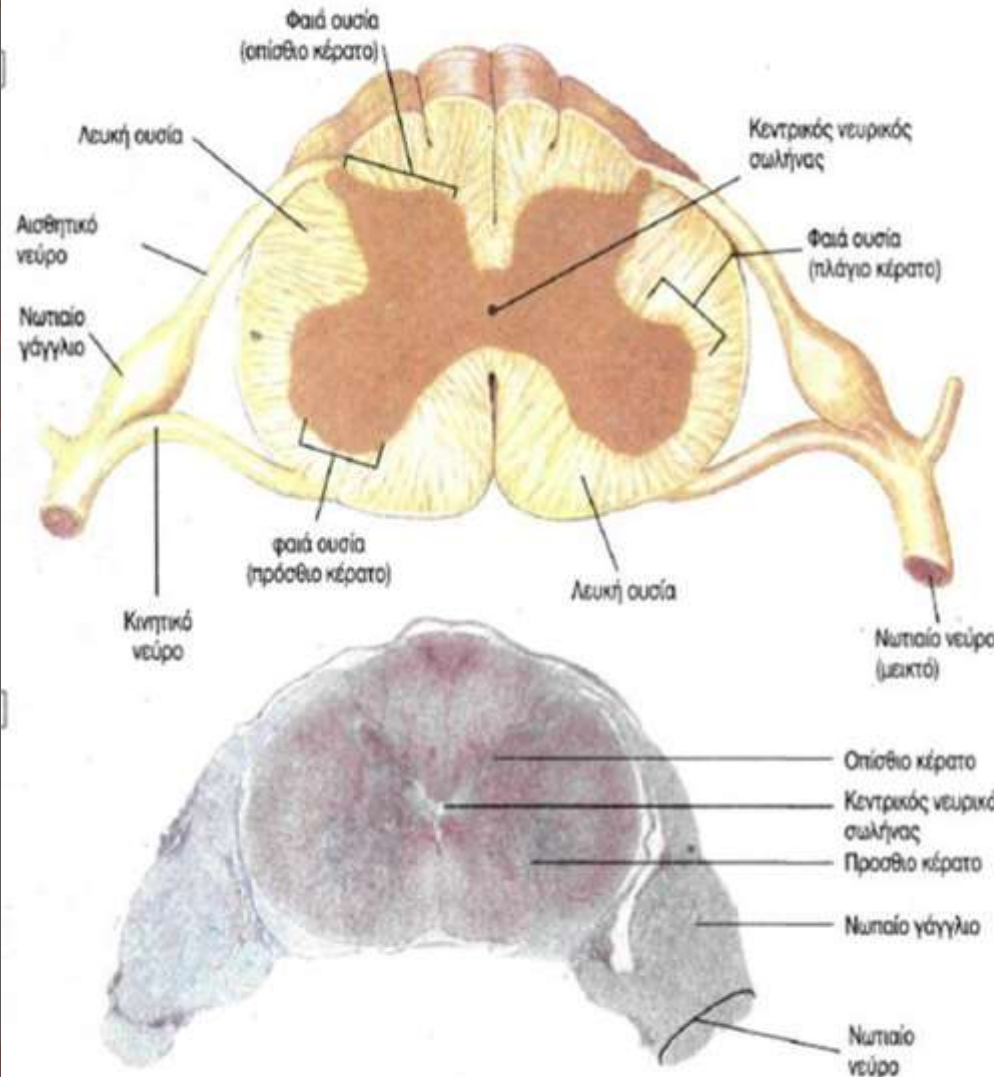
ΣΠΟΝΔΥΛΟΥ

ΝΩΤΙΑΙΑ
ΡΙΖΑ

ΠΕΤΑΛΟ
ΣΠΟΝΔΥΛΟΥ



Νωτιαίος μυελός



- Στο κέντρο:
φαϊά ουσία
-κυτταρικά σώματα
νευρώνων
– σχήμα πεταλούδας

- Στην περιφέρεια:
λευκή ουσία
-νευράξονες που
συνδέουν τον
εγκέφαλο με την
περιφέρεια (μέσω
των νωτιαίων
νεύρων)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Αναπνευστικό σύστημα

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- ▶ • **δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή** (ελάττωση της αναπνευστικής συχνότητας με αποτέλεσμα ακανόνιστη αναπνοή ή ακόμη και άπνοια σε πολύ μεγάλες δόσεις)
- ▶ • **μείωση της απάντησης του αναπνευστικού συστήματος στην υπερκαπνία.**

Τα οπιοειδή προκαλούν μείωση της ευαισθησίας του εγκεφαλικού στελέχους στο διοξείδιο του άνθρακα (με μετάθεση της καμπύλης αερισμού—διοξειδίου του άνθρακα προς τα αριστερά).

- Εκδηλώνεται με αύξηση του PaCO_2 και μείωση της αναπνευστικής συχνότητας.
- Η αναπνευστική λειτουργία είναι χαρακτηριστική με λίγες και βαθιές αναπνοές.
- Η καταστολή αντισταθμίζεται από επώδυνα ερεθίσματα.

- ▶ Κάποια οπιοειδή, όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη **προκαλούν έκλυση ισταμίνης** με αποτέλεσμα βρογχόσπασμο σε ασθενείς με προδιάθεση.
- ▶ Τα οπιοειδή έχουν γνωστή κεντρική **αντιβηχική δράση** και η κωδεΐνη χρησιμοποιείται σε πολλά αντιβηχικά σκευάσματα.

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- αναλγησία
- ευφορία/ δυσφορία
- ζάλη
- λήθαργο
- ναυτία και έμετο
- μύση

Τα οπιοειδή δρουν ενάντια στο συνεχιζόμενο, βύθιο, μη καλά εντοπισμένο πόνο που προκύπτει από την ενεργοποίηση υπερνωτιαίων και νωτιαίων οδών του πόνου. Η μορφίνη και τα άλλα ισχυρά οπιοειδή προκαλούν μια αίσθηση ικανοποίησης και ήπιας αγχώλυσης λόγω δράσης στους μ-υποδοχείς, ενώ περιστασιακά μπορεί να προκληθεί δυσφορία λόγω ενεργοποίησης των κ-υποδοχέων.

Όταν δεν υπάρχει αίσθημα του πόνου, η μορφίνη μπορεί να προκαλέσει δυσφορία, που εκδηλώνεται ως ανησυχία και αγωνία. Για το λόγο αυτό αλλά και λόγω της ναυτίας, δε θα πρέπει να χορηγείται μόνη της ως προνάρκωση. Τα οπιοειδή διεγείρουν την εκλυτική ζώνη των χημειο-υποδοχέων του προμήκη με αποτέλεσμα μετεγχειρητική ναυτία και έμετο. Η πεθιδίνη είναι η μόνη μεταξύ των οπιοειδών που έχει την ικανότητα να σταματά ή να μειώνει το ρίγος μέσω της δράσης της στον κ-υποδοχέα. Επίσης η διέγερση των μ- και κ-υποδοχέων στον πυρήνα Edinger-Westphal προκαλεί μύση

Καρδιαγγειακό σύστημα

► Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν:

- βραδυκαρδία
- υπόταση
- αγγειοδιαστολή

ορθοστατική υπόταση λόγω αγγειοδιαστολής κυρίως στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας.

□ Η μορφίνη και η πεθιδίνη προκαλούν δοσο—εξαρτώμενη έκλυση ισταμίνης, που περιορίζεται με τη μείωση του ρυθμού έγχυσης.

► Η έκλυση ισταμίνης μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή και υπόταση, ιδιαίτερα κατά την υποογκαιμία.

Η πεθιδίνη σε μεγάλες δόσεις μπορεί να δράσει σαν αντιχολινεργικό λόγω της δομικής της συνέργειας με την ατροπίνη μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία.

Η ακετυλοχολίνη είναι ένας από τους νευροδιαβιβαστές. Οι συνάψεις στις οποίες απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη ονομάζονται χολινεργικές. Οι υποδοχείς τους οποίους διεγείρει η ακετυλοχολίνη διακρίνονται σε μουσκαρινικούς και νικοτινικούς/ Τα αντιχολινεργικά συνίσταται σε ταχυκαρδία, μείωση των εκκρίσεων (ρινικών, βρογχικών, γαστρεντερικών, δακρύων, σιέλου) και αναστολή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα

Γαστρεντερικό σύστημα

- ▶ Τα οπιοειδή προκαλούν:
 - ελαττωμένη γαστρική κένωση
 - δυσκοιλιότητα
 - αυξημένη πίεση των χοληφόρων πόρων και στον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi
- ▶ Για τους λόγους αυτούς θα πρέπει να έχουμε πάντα υπ' όψιν ότι οι ασθενείς που έχουν λάβει οπιοειδή προεγχειρητικά θεωρούνται ασθενείς με “γεμάτο στομάχι”, αλλά και ότι η ελαττωμένη γαστρική κένωση μειώνει την απορρόφηση των χορηγούμενων από το στόμα σκευασμάτων

Άλλες δράσεις

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- ▶ • **σπασμό των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστης** (κατακράτηση ούρων)
- ▶ • **έκλυση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα** (κνίδωση, κνησμό, βρογχόσπασμο και υπόταση)
- ▶ • **ανοσοκαταστολή**
- ▶ • **μείωση της απάντησης του οργανισμού στο stress** (άρα και στο χειρουργικό ερέθισμα), μέσω αναστολής της έκκρισης ορμονών όπως οι κατεχολαμίνες και η κορτιζόλη
- ▶ • **πρόκληση ακαμψίας στους μυς του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος** (σιδηρούν θώρακα) που καθιστούν αδύνατο τον αερισμό και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση μυοχαλαρωτικών

Η επίδραση αυτή μπορεί να συνοδεύει την ταχεία χορήγηση μεγάλων δόσεων ισχυρών οπιοειδών κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, πιθανά λόγω ενεργοποίησης υποδοχέων οπιοειδών στο εγκεφαλικό στέλεχος και τα βασικά γάγγλια.

- ▶ **Η αντιχολινεργική δράση** της πεθιδίνης πλεονεκτεί στην ανακούφιση του πόνου του κολικού του νεφρού

ΧΡΗΣΗ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

- ❑ **Προεγχειρητικά:** σε συνδυασμό με κάποιο άλλο κατασταλτικό παράγοντα χορηγούνται αρκετά χρόνια ως προνάρκωση με πολύ καλά αποτελέσματα, όπως επίσης και σε κάθε περίπτωση άμεσης αντιμετώπισης του πόνου στην αίθουσα του χειρουργείου ακόμη και πριν τη διενέργεια επώδυνων τοποπεριοχικών τεχνικών

- ❑ **Διεγχειρητικά:** η κύρια αναλγητική δράση τους τα καθιστά απαραίτητα για την ανακούφιση από τον πόνο κατά τη γενική και περιοχική αναισθησία

Πιο πρακτικά, συνηθίζεται να χορηγείται η φεντανύλη και η σουφεντανύλη 4-6 λεπτά πριν το ερέθισμα ενώ η ρεμιφεντανύλη και η αλφεντανύλη 1-2 λεπτά πριν. Η μορφίνη έχει βραδεία έναρξη που καθιστά δύσκολη την τιτλοποίησή της στην έναρξη του χειρουργείου, ενώ θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τη μετεγχειρητική αναλγησία

- ❑ **Μετεγχειρητικά:** η χορήγηση μορφίνης με PCA (patient control analgesia) αποτελεί τον ακρογωνιαίό λίθο στη μετεγχειρητική αναλγησία, όπως επίσης και η επισκληρίδια συνεχής χορήγησή τους, είτε από μόνα τους είτε σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά

Εξισορροπημένη αναισθησία

- ✓ **Στην ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ** η προσθήκη οπιοειδούς προκαλεί:
 - ▶ μείωση του προεγχειρητικού άλγους και άγχους
 - ▶ μείωση των σωματικών και αυτόνομων αντιδράσεων στους χειρισμούς του αεραγωγού
 - ▶ βελτίωση της αιμοδυναμικής σταθερότητας
 - ▶ μικρότερες ανάγκες σε εισπνεόμενα αναισθητικά
 - ▶ άμεση μετεγχειρητική αναλγησία
- ✓ **Στην περιοχική αναισθησία**, η χορήγηση οπιοειδών επισκληριδίως ή υπαραχνοειδώς απαιτεί μικρότερες δόσεις από ότι η συστηματική χορήγησή τους,
 - ▶ με αποτέλεσμα τη μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, ενώ είναι και μεγαλύτερη η διάρκεια δράσης τους. Κάποια οπιοειδή παραμένουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και διαχέονται κεφαλικά, αλλά κάποια άλλα απορροφώνται στη συστηματική κυκλοφορία.
 - ▶ Τα επισκληριδίως χορηγούμενα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, έμετο, αναπνευστική καταστολή, υπνωση, κνησμό και επίσχεση ούρων

Μορφίνη

- ▶ Η μορφίνη είναι το βασικό ενεργό συστατικό του οπίου, που συντετέθη χημικά το 1952, αν και η ονομασία της είναι παλαιότερη (Sertuner, 1815). Η ονομασία της προέρχεται από τον θεό των ονείρων Μορφέα.
- ▶ Η μορφίνη θεωρείται ο πρότυπος αγωνιστής των οπιοειδών, με τον οποίο συγκρίνονται όλα τα υπόλοιπα και η ισχύς της λαμβάνεται σαν βάση για τον υπολογισμό της ισχύος των άλλων οπιοειδών.
- ▶ Εφόσον **η ισχύς της μορφίνης είναι 1** των υπόλοιπων οπιοειδών είναι:
της πεθιδίνης = **1/10**, της φεντανύλης = **120**, της ρεμιφεντανύλης = **250**.

Μορφίνη

► Φαρμακοκινητική μορφίνης

□ Απορρόφηση

Η μορφίνη μετά από ενδομυϊκή χορήγηση:

- έχει έναρξη δράσης σε 15 έως 30 min,
- μέγιστη δράση σε 45 έως 90 min,
- διάρκεια δράσης περίπου 4 ώρες.

□ Λιποδιαλυτότητα

- Η μορφίνη είναι το λιγότερο λιποδιαλυτό από όλα τα οπιοειδή , με αποτέλεσμα τη βραδεία διείσδυσή της στο ΚΝΣ. Κατά το χρόνο της μέγιστης συγκέντρωσης της μορφίνης στο πλάσμα έχει εισέλθει στο ΚΝΣ το 0.1 % της χορηγούμενης ΕΦ δόσης

Μορφίνη

□ Μεταβολισμός

- ▶ Η μορφίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ σε ενεργούς μεταβολίτες που απεκκρίνονται από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα την παράταση της δράσης της επί νεφρικής ανεπάρκειας.
- ▶ Ένα ποσοστό 35 % της χορηγούμενης δόσης υφίσταται εξωηπατικό και εξωνεφρικό μεταβολισμό που εξηγεί την απουσία παράτασης της κάθαρσης της μορφίνης σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση.

Πεθιδίνη

Η πεθιδίνη είναι ένας συνθετικός αγωνιστής των οπιοειδών, που συνετέθη πριν τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο. Έχει το ένα δέκατο της ισχύος της μορφίνης και παρόμοια δομή και δράσεις με την ατροπίνη όπως ξηροστομία, ταχυκαρδία, μυδρίαση.

□ **Μεταβολισμός πεθιδίνης**

- ▶ Η πεθιδίνη μεταβολίζεται κατά 90 % στο ήπαρ στον ενεργό μεταβολίτη νορπεθιδίνη, που έχει μακρύτερο χρόνο ημιζωής (15-20 ώρες) της πεθιδίνης και της οποίας τη δράση δεν ανταγωνίζεται η ναλοξόνη.

□ **Κλινικές χρήσεις πεθιδίνης**

- ▶ Η κύρια κλινική χρήση της πεθιδίνης είναι κατά τη μετεγχειρητική περίοδο και στον τοκετό, λόγω της μικρότερης αναπνευστικής καταστολής που προκαλεί στο νεογνό.
- ▶ Η πεθιδίνη είναι αποτελεσματική στο να καταστείλει το μετεγχειρητικό ρίγος, προφανώς λόγω διέγερσης των κ υποδοχέων, δράση που στερούνται τα άλλα οπιοειδή που είναι καθαροί μυ—αγωνιστές

Ρεμιφεντανύλη

Η ρεμιφεντανύλη (Ultiva) είναι το νεώτερο υπερβραχείας διάρκειας δράσης οπιοειδές, παράγωγο της φεντανύλης και επιλεκτικός αγωνιστής των μ -υποδοχέων

Φαρμακοκινητική ρεμιφεντανύλης

□ Μεταβολισμός

- ▶ Ο εστερασικός δακτύλιος της ρεμιφεντανύλης υδρολύεται γρήγορα από μη ειδικές εστεράσες των ιστών και του πλάσματος, με αποτέλεσμα το 90% του φαρμάκου να ανευρίσκεται στα ούρα υπό τη μορφή ενός ελάχιστα ενεργού μεταβολίτη.

□ Χρόνος ημιζωής

Η συγκέντρωση στο πλάσμα της ρεμιφεντανύλης μειώνεται πολύ γρήγορα κατά 50% και ανεξάρτητα της διάρκειας του χρόνου έγχυσης . Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει να χορηγείται η ρεμιφεντανύλη σε συνεχείς ΕΦ εγχύσεις χωρίς κίνδυνο αθροιστικών φαινομένων, όπως συμβαίνει με τα άλλα οπιοειδή

□ Κάθαρση

Η ταχεία κάθαρση (3-4 min) της ρεμιφεντανύλης δεν επηρεάζεται από παράγοντες, όπως σωματικό βάρος, ηλικία, νεφρική και ηπατική λειτουργία, ή την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος.

- ▶ Οι μοναδικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεμιφεντανύλης (προβλέψιμη βραχεία δράση που εύκολα αναστρέφεται) καθορίζουν τον ξεχωριστό ρόλο που κατέχει στις σύγχρονες τεχνικές συνεχούς ΕΦ αναλγησίας .
- ▶ Εντούτοις, αυτή ακριβώς η ιδιότητα δεν επιτρέπει την παράταση της αναλγητικής δράσης του φαρμάκου στη μετεγχειρητική περίοδο, όπως συμβαίνει με τα άλλα οπιοειδή, με αποτέλεσμα ο ασθενής να χρειάζεται αμέσως μόλις ξυπνήσει πρόσθετη αναλγησία άλλης μορφής.
- ▶ Εξάλλου δεδομένα από νεώτερες μελέτες δείχνουν ότι υψηλές διεγχειρητικές δόσεις ρεμιφεντανύλης μπορεί να αυξήσουν την ένταση του πόνου ηρεμίας κατά το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο, με αποτέλεσμα να απαιτείται μέτρια αύξηση στη μετεγχειρητική χρήση μορφίνης

Φεντανύλη

Η φεντανύλη (Fentanyl) είναι ένας συνθετικός αγωνιστής των οπιοειδών, παράγωγο της φενυλ—πιπεριδίνης, όπως και η πεθιδίνη, και κατά 75-125 φορές πιο δραστική από τη μορφίνη. Η φεντανύλη είναι το πιο συχνά χορηγούμενο οπιοειδές κατά τη γενική αναισθησία.

Φαρμακοκινητική φεντανύλης

□ Λιποδιαλυτότητα

- ▶ Η υψηλή λιποδιαλυτότητα της φεντανύλης είναι υπεύθυνη για την ταχεία έναρξη (εντός 5 min) και τη βραχεία διάρκεια δράσης της (30-45 min), λόγω της ταχείας εισόδου στο ΚΝΣ και της ταχείας ανακατανομής σε ανενεργείς ιστούς.
- ▶ Εντούτοις, η συνεχής ΕΦ έγχυση φεντανύλης ή οι πολλαπλές επαναληπτικές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε κορεσμό των ανενεργών ιστών, με αποτέλεσμα η ανακατανομή να μην είναι πλέον αποτελεσματική στο να μειώσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα και η φεντανύλη να συμπεριφέρεται σαν μακράς διάρκειας οπιοειδές όπως η μορφίνη.

Φεντανύλη

□ Μεταβολισμός

- ▶ Η φεντανύλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω N—απομεθυλίωσης σε ανενεργούς μεταβολίτες (νορφεντανύλη).

□ Χρόνος ημιζωής

- ▶ Η φεντανύλη έχει μακρύτερο χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) από τη μορφίνη, λόγω μεγαλύτερου όγκου κατανομής, αν και η κλινική εντύπωση είναι ότι η φεντανύλη έχει βραχεία διάρκεια δράσης.

□ Κάθαρση

- ▶ Η φεντανύλη έχει μειωμένη κάθαρση στους ηλικιωμένους λόγω μακρύτερου χρόνου απομάκρυνσης.

Φεντανύλη

□ **Επιδράσεις φενταλύνης:**

- ▶ καρδιαγγειακή σταθερότητα,
- ▶ μη έκλυση ισταμίνης ακόμη και σε μεγάλες δόσεις,
- ▶ μεγαλύτερη βραδυκαρδία από τη μορφίνη,
- ▶ βραχείας διάρκειας αναπνευστική καταστολή,
- ▶ επαναλαμβανόμενη καταστολή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (μετά 3 ώρες) μετά από χορήγηση μεγάλων δόσεων, πιθανά λόγω εξόδου του φαρμάκου από ανενεργείς αποθήκες των πνευμόνων

Αλφαιντανυλη

- Ενώ η αλφεντανίλη τείνει να προκαλέσει λιγότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές από άλλα παρόμοια φάρμακα όπως η φαιντανύλη και η ρεμιφεντανίλη,
- ισχυρότερη αναπνευστική καταστολή και συνεπώς απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση των αναπνευστικών και ζωτικών σημείων.
- Χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά από τους για γενική αναισθησία και σε περιπτώσεις όπου απαιτείται γρήγορος, (αν και όχι μακροχρόνιος) έλεγχος του πόνου (π.χ. κατά τη διάρκεια ενός νευρικού μπλοκ, του εμβολιασμού της κεφαλής κλπ.)
- Το Alfentanil χορηγείται μέσω της παρεντερικής (ενέσιμης) γρήγορη έναρξη των αποτελεσμάτων και ακριβή έλεγχο της δοσολογίας.
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναλόγων φαιντανύλης είναι παρόμοιες με εκείνες της ίδιας της φαιντανύλης, οι οποίες περιλαμβάνουν κνησμό, ναυτία και δυνητικά σοβαρή αναπνευστική καταστολή, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

► Ναλοξόνη

► Ναλτρεξόνη

δρουν κυρίως στους μ-υποδοχείς, χορηγούνται παρεντερικά για αντιμετώπιση οξείας τοξικότητας δρουν μέσα σε λίγα λεπτά της ώρας

Ναλοξόνη

- ▶ Η ναλοξόνη (Naloxone), ένα συνθετικό παράγωγο της οξυμορφινόνης, είναι ανταγωνιστής των φυσικών και συνθετικών οπιοειδών, που έχει συγγένεια προς όλους τους υποδοχείς των οπιοειδών, τους οποίους ωστόσο δεν διεγείρει,
- ▶ Η ναλοξόνη έχει άμεση έναρξη δράσης και διάρκεια δράσης 30-60 min, δηλαδή βραχύτερη από αυτή του αγωνιστή.

□ Κλινικές χρήσεις

- ▶ Εφάπαξ δόση:

0.04 mg (7 mcg.kg⁻¹) ΕΦ (ή ΕΜ) σε διηρημένες δόσεις ανά 30-60 min.

Η ναλοξόνη (naloxone) είναι ένας ανταγωνιστής στους μ , δ , και κ υποδοχείς των οπιοειδών και μπορεί να προλαμβάνει ή να αντιστρέφει τις επιδράσεις των οπιοειδών όπως η αναπνευστική καταστολή, καταστολή και υπόταση.

Σε περίπτωση απουσίας ναρκωτικών δεν παρουσιάζει ουσιαστικά καμία φαρμακολογική δράση

Ναλτρεξόνη

- ▶ Η ναλτρεξόνη (naltrexone) είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής των οπιοειδών. Δρα ανταγωνιστικά καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα
- ▶ έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη ναλοξόνη και μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. Χρησιμοποιείται συνήθως σε πρώην χρήστες οπιοειδών κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης