

AGENTI ANESTEZICI INHALATORI

Gabriela Droc, Dana Tomescu

23

Structura, proprietati fizico-chimice

Agentii anestezici inhalatori sunt un grup de substante cu structuri si proprietati comune (exceptie protoxidul de azot) cu acelasi mecanism de actiune care au capacitatea de a mentine anestezia (compoenta de hipnoza in special) si uneori de a o induce.

Istoricul lor incepe odata cu modificarea molecule de eter prin halogenare. Timp de aproape un secol, eterul, cloroformul și protoxidul de azot au fost suficienți pentru anestezie și chirurgie. Singurul rămas în practică și astăzi este protoxidul de azot, datorită excelenței sale cinetice. În 1957 Suckling descoperă halotanul, utilizat încă pe scară largă. Îi urmează enfluranul (1972), isofluranul (1981), sevofluranul (1990) și desfluranul (1992), cele trei din urmă fiind considerate astăzi anestezicele volatile moderne.

Structura: Primele anestezice volatile contineau drept singur halogen clorul (chloroform). Produsele ulterioare au atat clor cat si fluor (isofluran) sau numai fluor (sevofluran, desfluran) (1).

Substitutia cu fluor modifica din proprietatile fizico-chimice ale compusilor precum si comportamentul lor farmacocinetic, le creste rezistenta la metabolizare si stabilitatea.

Proprietati fizico-chimice:

- sunt lichide la temperatura camerei (atentie desfluranul are in sa un punct de fierbere de 22.8 grade Celsius)
- sunt putin solubile in apa si sange (le asigura o cinetica rapida)
- au greutate moleculare similare
- sunt solubile in lipide (de aceasta proprietate depinde potentia anestezica)
- nu sunt inflamabile sau explozibile

Figura 1. Clasificarea și structura agenților anestezici inhalatori (2)

	Hydrocarbons	Ethers	Others
1840–1950	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$ Chloroform $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \backslash \quad / \\ \text{H}_2\text{C} \end{array}$ Cyclopropane $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ Ethylene	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ Diethyl ether	$\text{N}=\text{N}-\text{O}$ Nitrous oxide
1951–1990	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Br} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \end{array}$ Halothane	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$ Enflurane $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ Methoxyflurane $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$ Isoflurane $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ Fluroxene	Xe Xenon
1991–2003		$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{F} \\ \quad \\ \text{CF}_3 \quad \text{H} \end{array}$ Sevoflurane $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \end{array}$ Desflurane	

Figura 2. Proprietăți fizico-chimice ale agenților inhalatori (1,3)

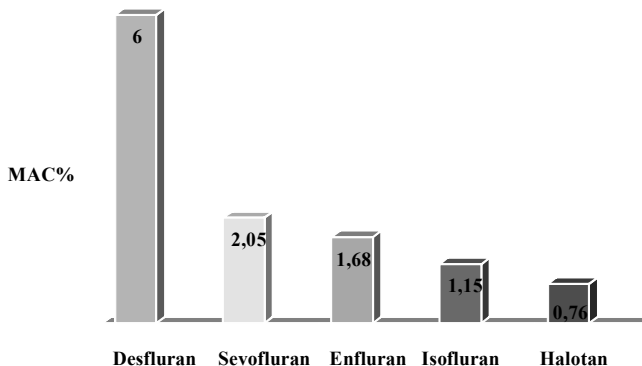
Propr. fizico-chimice	Halotan	Enfluran	Isofluran	Desfluran	Sevofluran
Miros	Plăcut	Neplăcut	Neplăcut	Neplăcut	Plăcut
Iritant pt. sist. respirator	Nu	Da	Da	Da	Nu
Greutate moleculară	197,5	184,5	184,5	168,04	200,05
Pct. fierbere °C (la 760mmHg)	49-51	56,5	48,5	22,8	58,6
Greutate specifică (25°C/4°C)	1,86	1,52	1,5	1,5	1,53
Presiunea vaporilor (mmHg) la 24/25°C	288	218	295	798	197
Presiunea vaporilor (mmHg) la 20°C	243	175	238	669	157
Vaporizator convențional	Da	Da	Da	Nu*	Da
Coeficientul de partiție sânge/gaz	2,35	1,91	1,4	0,42	0,63
Coeficientul de partiție ulei/gaz	224	96	91	18,7	47

Coeficientul de partiție creier/sânge	1,9	1,3	1,6	1,3	1,7
Concentrația alveolară minimă (MAC%) vârsta ~ 40 ani	0,76	1,68	1,15	6,0	2,05
Stabilitatea la lumina UV	Nu	Stabil	Stabil	NA	Stabil
Stabilitatea la calce sodată	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Necesitatea unui antio-oxidant	Timol	Nu	Nu	Nu	Nu
Inflamabil	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Exploziv	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu
Necesitatea unui aditiv	Timol	Nu	Nu	Nu	Nu
Metabolism (%)	17 – 20	2,4	< 0,2	0,02	< 5

Potenta anestezica

Unitatea de masura a potentei unui agent anestezic inhalator poarta denumirea de MAC (minimal alveolar concentration) si se defineste drept concentrația minimă de agent halogenat în alveolă la 1 atm. la care 50% din subiecți nu mișcă la stimulul dureros. MAC se exprimă în atm sau procente % și este definită pentru agentul halogenat singur, în oxigen pur. Alte valori ale MAC sunt: MAC_{awake} , sau concentrația la care pacientul deschide ochii la ordin (aproximativ 1/3 din valoarea MAC_{50}) socotita si concentratia care asigura amnesia și MAC_{BAR} corespunzătoare concentrației la care are loc blocarea reacției adrenergice la stimuli lezionali (aproximativ 1,5 din MAC_{50}).

Figura 3. Valorile MAC ale anestezicelor halogenate (la 40 ani si in O2 100%)



Cu cât concentrația necesară pentru obținerea unui efect (valoarea MAC) este mai mică, cu atât eficiența medicamentului este mai mare.(4) MAC-ul descrește în prezența protoxidului de azot, a opioidelor, a premedicației, odată cu înaintarea în vârstă și este mai mare în stările febrile.(5)

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact de acțiune al anestezicelor inhalatorii este încă necunoscut. Au fost emise mai multe ipoteze. Teoria cea mai argumentată rămâne teoria Meyer-Overton a liposolubilității. Aceasta se bazează pe două observații: prima arată că potența agenților inhalatori se corelează bine cu solubilitatea lor în grăsimi și a doua că structura lor este foarte variată. (6) Concluziile desprinse de aici sunt că agenții halogenați acționează foarte probabil la nivelul stratului lipidic al membranelor celulare.

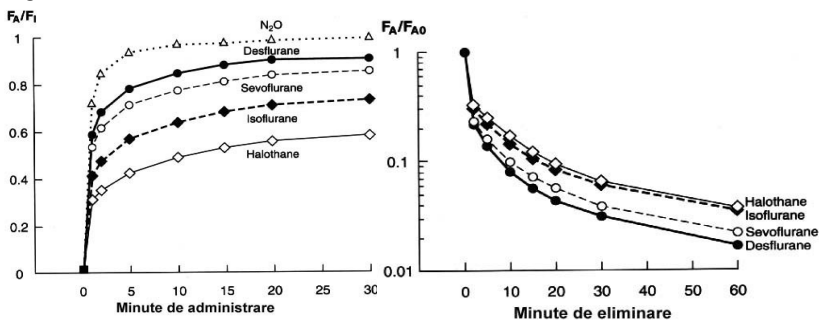
Teorii mai recente au investigat legarea halogenatelor de receptorii membranari proteici demonstrând că acționează asupra receptorului GABA tip A și a receptorului de glicină facilitând conductanța clorului.(7)

Farmacocinetica

Multipli factori influențează viteza la care un agent anestezic își atinge concentrația țintă la nivel cerebral:

- diferențele de presiune la nivelul membranei alveolo-capilare
- gradul de solubilitate al agentului în sânge știind că efectul la nivelul organului țintă este dependent de presiunea parțială a volatilului și invers proporțional cu solubilitatea lui
- factori care țin de pacient precum debitul cardiac sau raportul ventilație/perfuzie
- fracția inspirată de halogenat

Figura 4. Cinetica anestezicelor inhalatorii (8)



Eliminarea agentului anestezic se face și ea în cea mai mare parte tot pe cale respiratorie, deci va fi influențată de aceiași factori ca inducția anesteziei.

Metabolizare și toxicitate

Agenții volatili moderni se metabolizează în cantitate mică, mult sub pragul toxic.

Figura 5. - Metabolizarea anesteziei volatile

Agent volatil	Rata metabolizată (%)
Halotan	46.1 +/-2.7
Metoxifluran	75.3 +/-4.8
Enfluran	8.5 +/-3.0
Isofluran	0.2 - 2
Desfluran	0.02
Sevofluran	1.6 - 4.9
N ₂ O	0.004

Desfluranul practic nu se regăsește sub formă de metaboliți decât în proporție de 0,02%, isofluranul în proporție de 0,17%, iar sevofluranul, în proporție de 3-6%. Deși sevofluranul nu este stabil în calcea sodată și suferă o biotransformare la ioni de fluor anorganic considerați toxici, concentrația atinsă de compușii de degradare este mult sub pragul de nefrotoxicitate la om. S-a vorbit mult despre compusul A - fluorometil - 2,2 - difluoro 1 vinilic și despre potențialul său nefrotoxic, studiile arătând însă că acesta este, practic, inofensiv pentru specia umană și se regăsește într-o concentrație infimă (8 ppm), după o anestezie în circuit închis de durată medie la 2 MAC sevofluran, iar toxicitatea ar necesita 1000 ppm. (9)

Practic, isofluranul și desfluranul nu au efecte toxice renale, cantitatea de ioni de fluor rezultată din metabolizarea isofluranului fiind foarte mică, iar în cazul desfluranului fluorul urinar nu este crescut. În ce privește sevofluranul, în discuție s-au luat atât concentrația urinară a ionului de fluor, cât și concentrația „compusului A” (rezultat din descoperirea în calcea sodată a sevofluranului). Deși la animale s-au constatat efecte nefrotoxice, la om potențialul nefrotoxic al sevofluranului nu a fost dovedit.

Halotanul este asociat cu un risc semnificativ de hepatita fulminanta mecanismul implicat fiind imunologic si nu s-a mai intalnit la celelalte anes-tezice volatile.

Efecte nespecifice ale agentilor halogenati

Sistemul cardiovascular – diferente fundamentale intre agentii anestezici moderni nu exista. Indexul cardiac este scazut cel mai mult de halotan si cel mai putin de sevofluran, desfluran si isofluran. Halotanul scade presiunea arteriala in special prin deprimarea contractilitatii miocardice in timp ce volatilele moderne influenteaza in special rezistenta vasculara sistematica. S-a demonstrat in ultimii ani ca agentii anestezici halogenati ofera cardioprotectie. Ei genereaza un mecanism de preconditionare miocardica asemanatoare preconditionarii ischemice, utilizand aceleasi cai celulare. (10)

Figura 6. Efectele cardio-vasculare ale anestezicelor volatile (11)

EFFECT CV	HALO	ISO	DES	SEVO
Debit Cardiac	↓	↓	↓	↓
MVO ₂	↓	↓	↓	↓
LVDF	deprim	protectiv	protectiv	protectiv
Conducere	↓	↑	↑	↑
Furt coronarian	Nu	Minim	Minim	↓
Ischemie miocardica tranzitorie	+	+++	++	+++
Preconditionare ischemica	↑	↑	↑	↑↑

Aparatul respirator – Anestezicele volatile acționează la nivelul aparatului respirator la toate nivelele: receptori, efectori, centri de control. Astfel, la nivelul pattern-ului respirator, volatilele produc creșterea frecvenței respiratorii urmată de scădere până la apnee (dependența de doză și viteza de administrare), scăderea volumului curent și a minut volumului respirator. Toate anestezicele volatile au efect bronhodilatator, dependent de doza, cu exceptia desfluranului care experimental crește tonusul muscular bronsic. Acest efect este si mai manifest in cazul reactivitatii bronsice crescute.(12) Datorita mirosului placut si lipsei de iritatie a cailor respiratorii superioare halotanul si sevofluranul pot fi folosite in inductia pe masca a anesteziei.

Ficatul – Halotanul reduce cel mai pronuntat fluxul sanguin hepatic; isofluranul este considerat a fi sigur datorita calitatilor sale de a induce

vasodilatatie in teritoriul arterei hepatice. Desfluranul nu are impact nici asupra functiei hepatice nici direct asupra fluxului sanguin hepatic. Sevofluranul reduce putin fluxul sanguin portal. (5)

Rinichiul - Scăderea perfuziei renale, a filtrării glomerulare și a debitului urinar, sunt efectele generale ale anesteziilor volatile. Mecanismul este scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale medii. Toate anesteziile volatile pot fi administrate și la pacienți cu funcție renală alterată, unde nu modifică în plus nivelul creatininei serice.

Efecte mutagene - stabilitatea anesteziilor volatile moderne se traduce prin absenta efectelor masurabile asupra AND-ului

BIBLIOGRAFIE

1. Eger EI, Weiskopf RB, Eisenkraft JB. Physical properties. In *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics*, 2002, p.7-21.
2. Eger EI. History of Desflurane. In *Suprane, A compendium and Reference*. Edited by Pharmacia Et Upjohn, 1994.
3. Rowbotham DJ. General principals of pharmacology and pharmacokinetics. In *Textbook of Anesthesia*, edn Fourth edition. Edited by Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Churchill Livingstone, 2003, p.21-31.
4. Eger EI, Weiskopf RB, Eisenkraft JB. MAC. In *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics*, 2002, p.21-33.
5. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anesthetics. *Best Practice Et Research Clinical Anesthesiology* 2005; 19:331-348.
6. Mushambi MC, Smith G. Inhalation anesthetic agents. In *Textbook of Anesthesia*, edn Fourth. Edited by Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Churchill Livingstone, 2003, p.152-169.
7. Moppett I. Inhalational anaesthetics. *Anesthesia and Intensive Care Medicine* 2008; 9:567-572.
8. Eger EI, Weiskopf RB, Eisenkraft JB. Pharmacokinetics. In *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics*, 2002, p.43-73.
9. Kharasch ED, Powers KM, Artru AA. Comparison of Amsorb, sodalime, and Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound a in swine in vivo. *Anesthesiology* 2002; 29:173-182.
10. Bienengraeber MW, Wehrauch D, Kersten JR, Pagel PS, Wartier DC. Cardioprotection by volatile anesthetics. *Vascular Pharmacology* 2005; 42:243-252.
11. Eger EI, Weiskopf RB, Eisenkraft JB. Circulatory effects of inhaled anesthetics. In *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics*, 2002, p.93-133.
12. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory SNSsystem resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1997; 86:1294-1299.

