|  |  |
| --- | --- |
| **Fag:**  **Farmakologi** | **År:**  2015 |
| **Emne** | **Note** |
| **Generel anæstesi**  **Generelt om inhalationsanæstesi:**  Klassifikation:  Præmedicinering:  Virkningsmekanisme:  Farmakokinetik:    **Inhalationsanæstesimidler:** | Generel anæstesi defineres som en tilstand med bevidsthedstab (søvn), smertefrihed, amnesi (ingen hukommelse efter indgrebet), muskelrelaksation og hæmning af reflekser.  Kan gives i form af:   * Inhalationsanæstesi * Intravenøs anæstesi * Neuromuskulært blokerende stoffer * Kvælstofforilte (N2O = dinitrogenoxid = lattergas) * Halogenerede inhalationsanæstesi herunder sevofluran   Før fx et kirurgisk indgreb kan der blive ordineret en præanæstetisk medicinering, hvilket har til formål at dæmpe patientens angst, ubehag og evt. smerter, at inducere amnesi (hukommelsestab), at reducere uhensigtsmæssige reflekser fra det autonome nervesystem og hæmme sekretion fra øvre luftveje herunder spyt. Som præanæstetika anvendes stærkt virkende analgetika fx morfin eller anxiolytika fx benzodiazepiner eller antikolinergika hvis det ønskes at spytsekretion reduceres inden fx et oralt kirurgisk indgreb. Lægemidlerne gives således at de har maksimal virkning på det tidspunkt hvor der foretages anæstesiinduktion.  Fysisk-kemisk påvirkning af cellemembran som medfører diffus depression af CNS-funktion. Virkningsmekanismen er endnu ikke klarlagt, disse mekanismer diskuteres:   * Proteinteorien: Ændring af permeabilitet i nervecelle. * lipidteorien: Lipofile stoffer over cellemembranen medfører strukturelle og dermed funktionelle ændringer i nervecellen 🡪 potens af anæstesi er en konstant funktion af lipidopløseligheden. Flere forsøg taler for dette:   Antallet af gasformige molekyler, der opløses i en væske er direkte proportionalt med gassens partialtryk. Koncentrationen i et givent væv afhænger altså af anæstesimidlets partialtryk og af dets opløselighed.  Inhalationsanæstesiens potens kan defineres ved hjælp af deres MAC-værdier (minimale alveolære konc.) hvilket vil sige den mængde anæstesigas der skal være i alveoleluft, for at 50 % af forsøgsdyrene/patienterne ikke responderer på hudincision 🡪 dosis-respons-kurver. Værdien angives ofte i % og er anvendelig i forhold til sammenligning af forskellige anæstesimidlers potens. Det er dog her vigtigt at anæstesimidlerne kun tillader sammenligning af potensen ved én koncentration. Andre faktorer der spiller en rolle på MAC-værdier er alder (generelt falder MAC med stigende alder), hæmatokrit, graviditet, elektrolytforhold, temperatur og indgift af visse lægemidler. Jo større MAC, desto mindre potens.  For N2O (dinitrogenoxid/lattergas) er MAC > 100% hvilket betyder at der ikke ved normal atmosfærisk tryk kan opnås komplet anæstesi med N2O alene. Andre inhalationsmidler kan anvendes alene for at opnå den generelle anæstetiske virkning. Faktorer der påvirker anæstesigraden:   * Den alveolære ventilation og koncentration af anæstesigas i alveoleluften. * Blod/gas opløselighed * Regional perfusion og fedtopløselighed er af betydning for anæstesimidlets fordeling til forskellige væv.   Blod/gas fordelingskoefficienten er bestemmende for hastigheden af induktion og udluftning/opvågning. Jo lavere opløselighed 🡪 des hurtigere induktion og udluftning/opvågning.  Blod/gas fordelingskoefficienten er bestemmende for anæstesimidlets potens og distribution i væv. Jo højere opløselig 🡪 des længere induktion og udluftning/opvågning.  Generelle anæstesimidler bør have:   * Hurtig induktion og hurtig udluftning, altså lav opløselighed! * Ubetydelig metabolisering: Anæstesien styres af ventilationen (udånding) og MAC. * Ændringer i alveoleluften medfrøer straks ændring af tension i blod og dermed af anæstesidybden.   **Lattergas/N2O (dinitrogenoxid)**  *Virkningsmekanisme:*  Angstdæmpende/sederende, amnesi. Frisætning af endorfiner, påvirker perifer nerveimpulsledning, depression af CNS.  *Indikationer:*  Lokalanalgesi hos børn fx, nervøsitet, ekstraktion af primære/løsnede incisiver.  *Kontraindikationer:*  Psykotiske pt'er, KOL, alkohol, gravide.  *Bivirkninger:*  Hypoxi (mangel på ilt), bevidstløshed, kvalme.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; Ringe opløselighed => hurtig ind og ud af kroppen. * Distribution; Passere let alle kroppens membraner. * Anslagstid; Variere. * Dosis; Høje koncentrationer pga. lav potens.   Indånding af 70 % -> ligevægt på 15 min.  100 % O2 i 2 min --> N2O øges gradvist til 50 % --> observer --> vedligeholdelse --> 100 % O2 igen.  - Elimination: Pulmonal i form af udåndingsluften.  **Sevofluran**  *Virkningsmekanisme:*  Halogenerende inhalationsanæstetika.  *Indikationer:*  Inhalationsanæstesi.  *Kontraindikationer:*  Uforklarlig feber, tegn på leverpåvirkning ved tidligere anvendelse, hypertermi.  *Bivirkninger:*  Meget almindelige – fald i diurese, kvalme, opkastning, bradykardi, hypotension (blodtryksfald), hoste.  Almindelige - kulderystelser, temperaturstigning, øget spytsekretion.  Sjældne er leversvigt.  *Interaktioner:*  Ikke-depolariserende muskel-relaksantia forstærkes.  *Forgiftningsbehandling:*  Kontrolleret ventilation med ren ilt. Evt. intravenøs administration af volumenekspanderende middel.  *Farmakokinetik:*   * Elimination; Ekspirationsluft + hepatisk metabolisme vha. CYP-systemet. * Clearance; Udskilles mest gennem lunger. * Dosis; Anæstesiindledning: 15-30 ml/time. Vedligeholdelse: 0,5-3 % i O2/N2O eller O2/atm.luft. Opluftning sker hurtigt. * Anvendelse; Børn pga. hurtig optagelse, rekonvalescens, ingen irritation af luftveje. |
| **Lokal anæstesi**  **Generelt**  Virkningsmekanisme:  Kontraindikationer (for adrenalin):  Bivirkninger:  Forgiftningsbehandling:  Farmakokinetik:  **Lokal analgesimidler:** | Reversibel hæmning af impulsledningen i perifere nerver og andre membraner hvor Na+-kanaler indgår. Hæmmer derved impulsledningen i smerteførende baner ved at binde sig til og derved blokere spændingsfølsomme natriumkanaler.  Stoffet skal være på uioniseret form for at passere over lipidholdige biologiske membraner, men på ioniseret form for at binde til den receptorer fra den intracellulære del af den spændingsfølsomme natriumkanal og have effekt.  Med øget mængde stof ses stigende tærskel, mindre depolariseringshastighed, langsommere konduktivitet og til sidst ophævet generation af aktionspotentialer. Udover dosis afhænger virkningsvarigheden af lokalanalgesimidlet bl.a. af om der er tilsat vasokontriktor. Med vasokonstriktor (adrenalin eller felypressin hvis katekolamin er kontraindiceret) mindskes blodgennemstrømning og virkningsvarigheden forlænges idet den systemiske absorption af analgesimidlet reduceres.  Lokalanalgetika er svage baser med pKa på ca. 8 og vil derfor mest være på ioniseret form i vævs-pH (7,4). I væv med lav ekstracellulær pH, fx ved inflammation, ses nedsat virkning.  Opbygning: aromatisk gruppe + intermediær gruppe + tertiær aminogruppe.  TCA, MAO-hæmmer, antihypertensivum, parkinsons, epilepsi, strålebehandlet områder.  Lokale skader, regionale skader, systemiske, toksiske.  Kramper kan behandles med diazepam, hyperventilation, kredsløbssvigt behandles med atropin.   * Absorption; Afhænger af type, dosis, +/- vasokonstriktor, applikationssted. * Anvendelse; Infiltrationsanastæsi, perifer/central blokade, overfladeanalgesi. * Varighed: effekt kan forlænges med adrenalin. Virkningsvarigheden afhænger af lipidopløselighed, vævsgennemblødning, vævs-/proteinbinding, stoffets kemiske/fysiske og farmakologiske egenskaber, dosis, +/- vasokonstriktor, applikationssted.   **Benzokain**  *Virkningsmekanisme:*  Ester. Blokere udover natriumkanaler, k+-kanaler, Ca2+-kanaler, G-proteinkoblede receptorer, NMDA-receptorer.  *Indikationer:*  Infiltrationsanalgesi, perifer nerveblokade, spinal anæstesi, overfladeanalgesi.  *Kontraindikationer:*  Hjerteinsufficiens, leverinsufficiens.  *Bivirkninger:*  Lokale, regionale, systemiske, allergi.  *Forgiftningssymptomer:*  Nystagmus (ufrivillig bevægelse af øjet), kulderystelser, kramper, bevidsthedstab.  *Forgiftningsbehandling:*  Symptomatisk.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; 100 %, men ikke så meget i det systemiske kredsløb. * Elimination; Hydrolyse via pseudokolinesterase. * Clearance; Høj. * Dosis; Uden vasokonstriktor: 200 mg, med vasokonstriktor: 500 mg.   **Lidokain**  *Virkningsmekanisme:*  Som benzokain. Amid.  *Indikationer:*  Som benzokain.  *Kontraindikationer:*  Som benzokain.  *Bivirkninger:*  Som benzokain, men har også aktiv metabolit (MEGX), som giver nogle toksiske bivirkninger. Nedsætter hjertes kontraktilitet.  *Interaktioner:*  Bupivakain (forlænger analgetisk effekt).  *Forgiftningsbehandling:*  Som benzokain.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; 100 %. * Distribution; vol 91 L. * Elimination; CYP-enzym system. * Clearance; høj. * Anslagstid; 5 min. * Virkningsvarighed; 1-2 timer. * Halveringstid; 1,5 time. * Dosis; som benzokain.   **Bupivakain**  *Virkningsmekanisme:*  Amid. Som benzokain.  *Indikationer:*  Som benzokain.  *Kontraindikationer:*  Som benzokain.  *Bivirkninger:*  Som benzokain, men er mere kardiotoksisk end lidokain.  *Interaktioner:*  Som benzokain.  *Forgiftningsbehandling:*  Som benzokain.  *Farmakokinetik:*   * Absorption; 100 %. * Distribution; fordelingsvolume 73 L. * Elimination; CYP-enzym system. * Clearance; Lav. * Anslagstid; 8 min. * Virkningsvarighed; 4-8 timer. * Halveringstid; 2,7 timer. * Dosis; som benzokain. |