



scivac

SOCIETÀ CULTURALE ITALIANA
VETERINARI PER ANIMALI DA COMPAGNIA
SOCIETÀ FEDERATA ANMVI

in collaborazione con



Close window to return to IVIS



RICHIESTO ACCREDITAMENTO

scivac

56th INTERNATIONAL CONGRESS

organizzato da  certificata ISO 9001:2000 

RIMINI 1st-3rd June 2007
PALACONGRESSI DELLA RIVIERA DI RIMINI

INFORMATION
SCIVAC Secretary

Palazzo Trecchi, via Trecchi 20 Cremona
Tel. (0039) 0372-403504 - Fax (0039) 0372-457091
commscientifica@scivac.it www.scivac.it



Gli alfa-2 adrenocettori agonisti nel cane e nel gatto

Bruno Pypendop

Dr Med Vet, DscV, Dipl ACVA, Davis, California, USA



Gli alfa-2 adrenocettori agonisti, o alfa-2 agonisti, sono ampiamente utilizzati nel cane e nel gatto (ed in altre specie animali) per i loro effetti sedativi, analgesici e di risparmio degli anestetici. Gli agenti di questa classe, tuttavia, sono dotati anche di molti altri effetti fisiologici.

In origine si riteneva che gli alfa-2 recettori fossero distribuiti soltanto a livello presinaptico, agendo come meccanismo di *feedback* negativo per la regolazione del rilascio di noradrenalina da parte dei neuroni noradrenergici. Oggi è noto che esistono degli alfa-2 recettori post-sinaptici in vari tessuti, dove esercitano molti degli effetti degli alfa-2 agonisti.

Gli alfa-2 agonisti comunemente utilizzati nel cane e nel gatto sono rappresentati da (dex)medetomidina, xilazina e romifidina. Differiscono fra loro per quanto riguarda la selettività per i recettori alfa-2 (medetomidina >>> romifidina > xilazina), la farmacocinetica e, naturalmente, la struttura chimica. La medetomidina e la romifidina sono imidazoline, mentre la xilazina no. Alcuni degli effetti della medetomidina e della romifidina sono probabilmente mediati dall'imidazolina piuttosto che dagli alfa-2 recettori.

Sistema nervoso centrale

Nell'encefalo, gli alfa-2 agonisti inibiscono il rilascio di noradrenalina. Il *locus ceruleus* è particolarmente ricco di alfa-2 recettori ed è coinvolto nella regolazione del sonno e della veglia. Si ritiene che l'effetto sedativo/ipnotico degli alfa-2 agonisti sia mediato a questo livello. Questi agenti inoltre diminuiscono l'ansia, sebbene, a dosi elevate, la xilazina possa anche causarla, grazie ad un effetto sui recettori alfa-1.

Gli alfa-2 agonisti riducono il fabbisogno di farmaci anestetici, anche fino all'80% nel cane ed al 100% nel gatto. Nel gatto, nell'unico studio disponibile, è riferita una riduzione del 27% della concentrazione alveolare minima dell'alotano dopo la somministrazione per via orale di 15 µg/kg di dexmedetomidina. Si ritiene che l'effetto di risparmio degli anestetici sia mediato dalla riduzione del rilascio di noradrenalina, principalmente da parte del *locus ceruleus*. Tuttavia, poiché la MAC è ridotta nella misura massima del 40% quando la trasmissione noradrenergica viene totalmente abolita, è probabile che siano coinvolti altri meccanismi.

Gli alfa-2 agonisti causano analgesia. Questo effetto è mediato dai recettori del corno dorsale del midollo spinale e del tronco encefalico. Inoltre, possono potenziare l'analgesia indotta dagli oppiacei e dalla ketamina. Quando vengono somministrati per via subaracnoidea, gli alfa-2 agonisti ed il

midazolam, la neostigmina, la lidocaina o gli antagonisti del NMDA producono una antinocicezione sinergica. La xilazina può avere degli effetti analgesici aggiuntivi, dovuti alla sua interazione con i recettori alfa-1. Tuttavia, clinicamente, l'analgesia mediata dalla medetomidina è più profonda e dura di più di quella indotta dalla xilazina.

Gli alfa-2 agonisti inducono ipotermia, per inibizione dei meccanismi noradrenergici centrali responsabili del controllo della temperatura corporea e per diminuzione dell'attività muscolare.

Sistema cardiovascolare

Gli alfa-2 agonisti, quando vengono somministrati per via endovenosa, inducono una risposta cardiovascolare bifasica. Inizialmente, la pressione sanguigna aumenta, a causa di un incremento della resistenza vascolare sistemica. Poi diminuisce, per effetto di un calo della frequenza e della gittata cardiache. La resistenza vascolare sistemica rimane elevata o ritorna progressivamente alla normalità, a seconda del farmaco e della dose impiegati. Quindi, la pressione sanguigna viene mantenuta entro limiti normali o portata al di sotto della norma. Possono essere presenti delle bradiaritmie. Gli effetti cardiovascolari degli alfa-2 agonisti sembrano essere dose-dipendenti, benché possa esistere un effetto soffitto.

L'aumento della resistenza vascolare sistemica è dovuto alla vasocostrizione in risposta alla stimolazione dei recettori alfa-2 sulla muscolatura liscia dei vasi. Il calo della gittata cardiaca è correlato all'effetto bradicardico. La bradicardia è inizialmente dovuta ad un riflesso dei barocettori e poi alla simpatolisi centrale. Poiché la riduzione della gittata cardiaca sembra essere principalmente correlata alla bradicardia, è stata suggerita la combinazione con anticolinergici. Tuttavia, l'impiego concomitante di questi ultimi e degli alfa-2 agonisti provoca ipertensione, ed effetti indesiderati sulla funzione cardiaca. Di conseguenza, non viene consigliata.

Gli alfa-2 agonisti inducono una redistribuzione del flusso ematico. Quello diretto agli organi più vitali (ad es. cuore, encefalo, rene) possono essere parzialmente o totalmente preservati a spese della scarsa perfusione degli organi meno vitali (cute, muscolo, intestino, ecc...). Storicamente, gli alfa-2 agonisti sono stati segnalati come causa di aritmie. Tuttavia, è stato dimostrato che la dexmedetomidina aumenta la soglia delle aritmie indotte dall'adrenalina attraverso un effetto sui recettori dell'imidazolina.

Sistema respiratorio

Nel cane e nel gatto, gli effetti degli alfa-2 agonisti sul sistema respiratorio sono considerati minimi. La frequenza respiratoria può diminuire, ma la ventilazione minuto viene mantenuta. Gli alfa-2 agonisti possono potenziare la depressione respiratoria dovuta ad altri agenti come gli oppiacei, gli anestetici inalatori, ecc...

Sistema endocrino

Gli alfa-2 agonisti inibiscono l'efflusso simpatico e modulano la risposta da stress all'anestesia ed alla chirurgia. Inoltre, provocano un'inibizione diretta del rilascio di insulina e, a seconda della dose somministrata, possono causare iperglicemia. Gli alfa-2 agonisti incrementano il rilascio dell'ormone della crescita, che può contribuire all'effetto iperglicemico. Inibiscono la secrezione di ACTH e cortisolo. Inibiscono anche il rilascio di ADH ed eventualmente di aldosterone.

Sistema urinario

Gli alfa-2 agonisti promuovono la diuresi e la natriuresi. Inibiscono il rilascio di ADH dall'ipofisi, nonché la sua azione sui tubuli renali. Inibiscono il rilascio di renina ed aumentano la secrezione di peptide natriuretico atriale. Possono aumentare la velocità di filtrazione glomerulare.

Sistema gastroenterico

Gli alfa-2 agonisti inducono un calo della salivazione, della pressione dello sfintere gastroesofageo, della motilità dell'esofago, dello stomaco e del piccolo intestino e della secrezione gastrica. Possono promuovere la formazione di ulcere. Inducono il vomito nell'8-20% dei cani e fino al 90-100% dei gatti. La xilazina è stata utilizzata per questo scopo nel gatto.

Sangue

Gli alfa-2 agonisti e l'adrenalina stimolano l'aggregazione piastrinica. L'effetto netto dipende dall'equilibrio fra attivazione diretta da parte degli alfa-2 agonisti e ridotta aggregazione dovuta al calo della concentrazione plasmatica di adrenalina.

Utero

Gli alfa-2 agonisti aumentano l'intensità delle contrazioni uterine. La perfusione dell'organo e l'apporto di ossigeno vengono diminuiti, così come i valori di PO_2 e pH arterioso nella madre e nel feto. Gli alfa-2 agonisti attraversano la placenta, ma i farmaci con un'elevata liposolubilità possono rimanervi parzialmente intrappolati, riducendo la quantità di principio attivo che arriva alla circolazione fetale. Ciò non-

ostante, nelle cagne trattate con alfa-2 agonisti la frequenza cardiaca del feto diminuisce significativamente.

Occhio

Gli alfa-2 agonisti causano midriasi nel gatto e miosi nel cane. Quelli imidazolinici diminuiscono la pressione intraoculare, ma è stato segnalato che in alcuni cani alte dosi di medetomidina la aumentano.

Varie

Gli alfa-2 agonisti inibiscono la lipolisi. È stato segnalato che aumentano la mortalità nello stock endotossico. Sono potenti inibitori dei brividi.

Alfa-2 antagonisti

Gli effetti degli alfa-2 agonisti possono essere fatti regredire con gli alfa-2 antagonisti. Nel cane e nel gatto sono stati ampiamente utilizzati la ioimbina e l'atipamezolo. La prima, quando viene somministrata per via endovenosa, può causare tachicardia, grave ipotensione e morte. L'atipamezolo è un alfa-2 antagonista altamente selettivo. È più efficace della ioimbina. Benché sia stato affermato che è particolarmente adatto per far regredire gli effetti della medetomidina, è stato impiegato con successo anche per antagonizzare altri alfa-2 agonisti. Nei cani trattati con medetomidina, la somministrazione dell'atipamezolo è seguita da un'ipotensione transitoria. La somministrazione endovenosa di questo agente può essere seguita da un risveglio rude. Benché sia stato segnalato che l'atipamezolo ha una durata d'azione più prolungata di quella della medetomidina, talvolta in animali sottoposti ad un'antagonizzazione con il primo si osserva comunque una ricomparsa degli effetti della seconda.

Riassunto

Riassumendo, gli alfa-2 agonisti colpiscono molti apparati. Quando vengono utilizzati per i loro effetti sedativi, analgesici e di risparmio degli anestetici, bisogna tenere conto anche di queste altre azioni. Particolarmente interessanti negli animali anestetizzati sono gli effetti cardiovascolari, che probabilmente determinano una compromissione dell'apporto di ossigeno ad alcuni organi. Quindi, si sconsiglia l'impiego di questi farmaci nei pazienti non sani o che potrebbero essere a rischio di eventi cardiovascolari indesiderati.

Indirizzo per la corrispondenza:

Bruno Pypendop
Department of Surgical and Radiological Sciences
School of Veterinary Medicine - University of California
One Shields Avenue - Davis, CA 95616
Phone (office): (530) 752 7474 - Phone (clinics): (530) 752 6898
Fax: (209) 396 2822