



SEDATIVI

HIPNOTICI

NEUROLEPTICI

Valeriana officinalis



Prof. dr Mirjana Milovanović



SEDATIVI- lekovi koji prouzrokuju smirenje.

HIPNOTICI- lekovi koji prouzrokuju spavanje.

NEUROLEPTICI- lekovi koji prouzrokuju
specifičan oblik umirenja.

U zavisnosti od primenjene doze neki lekovi
(**barbiturati**) prouzrokuju sve stepene depresije
CNS-a, od blagog umirenja pa sve do kome.

Sedacija → San → Opšta anestezija → Koma → Smrt



SEDATIVI I HIPNOTICI se koristi za umirenje životinje i mogu se primeniti kod svih životinjskih vrsta.

NEUROLEPTICI su lekovi koji prouzrokuju specifičan oblik umirenja (ukočenost, sa pojačanim tonusom skeletne muskulature) i nezainteresovanošću za okolinu (neuroleptički sindrom).

U ovom tipu umirenja **svest životinje je očuvana**, ali se ona nalazi u **stanju kataleptičke imobilnosti - nepokretnosti**.

Uporedna farmakološka dejstva SEDATIVA, HIPNOTIKA i NEUROLEPTIKA

• Zajedničke osobine

- umirenje
- smanjenje lokomotorne aktivnosti
- indiferentnost prema okolini
- primenjeni u premedikaciji OA, umanjuju dozu injekcionog opšteg anestetika (20-50%).

• Razlike

Sedativi i hipnotici u većim dozama prouzrokuju **dublji** stepen sedacije sa **pospanošću i snom**.

Neuroleptici primenjeni u visokim dozama, samo **produžavaju depresiju**.

SEDATIVI – HIPNOTICI

Najvažniji lekovi iz ove grupe su:

- **Tiazini**
- **Benzodiazepini**
- **Barbiturati**

TIAZINI

Tiazini (α_2 -adrenergički agonisti) - sedacija, analgezija, relaksacija skeletne muskulature.

Predstavnic:

ksilazin, detomidin, medetomidin, romifidin

Sedativni efekat postižu stimulišući α_2 -adrenergičke receptore u CNS (blokada oslobađanja NOR-a i dopamina).

Prateći efekti: relaksacija glatkih mišića GI-trakta, smanjenje motiliteta, salivacije, gastrične sekrecije, midrijaza, agregacija trombocita.

Ksilazin

Sedacija, analgezija, miorelaksacija

isključivo centralnog porekla

Snažan analgetički efekat, sličan opioidima (*butorfanol, pentazocin*).

Prateći (**neželjeni**) efekti:

- **povraćanje** (*mačke*, ponekad psi)
- **hipertenzija** (u početku)
- **hipotenzija, bradikardija**

- **Indikacije:**

sedacija,

analgezija

miorelaksacija

opšta anestezija

*konj, pas, mačka,
preživari, ptice,
egzotične vrste*

- Kao emetik kod trovanja *mačaka*.

- U premedikaciji opšte injekcione anestezije.

- Za otklanjanje bola kod dijagnostičkih i hirurških zahvata kratkog trajanja (gastrična gavaža + radioskopski pregledi, korekcija zubala).

- **Način primene:** i.m., i.v.



- **Farmakokinetika:**

- Brza apsorpcija posle i.m. primene ali nepotpuna.
- Brza distribucija u sva tkiva.
- Brza i skoro kompletna biotransformacija u jetri.
- Brza eliminacija putem mokraće (posle 2- 4 h od i.m. aplikacije).

Neželjeni efekti

- Hipotenzija i bradikardija (*mačke*).
- Povraćanje kod mačaka (ponekad kod *pasa*).
- Znojenje (*konji*).
- Smanjenje motiliteta rumena i razvoj distenzije (*preživari*).

Kontraindikacije

- **U graviditetu** - može da prouzrokuje prematurni porođaj, naročito kod *krava* i *kobila*.
- **Prouzrokuje povećanu osetljivost miokarda na dejstvo kateholamina** i zahteva poseban oprez u primeni kod:
 - oboljenja srca,
 - hipotenzije i/ili šoka,
 - oštećenja bubrega,
 - oštećenja jetre,
 - epilepsije.
- **Oprez u terapiji kolika** - snažno analgetičko dejstvo ksilazina maskira osnovni problem i prouzrokuje atoničnu paralizu GI- trakta
- **Oprez pri istovremenoj primeni ksilazina sa neurolepticima, (trankvilizerima) ili injekcionim anestheticima (aditivni sinergizam).**

Detomidin

Sedativni efekat traje ≈4h

• Indikacije:

- Sedacija i analgezija (*konji, goveda*)

Jači od ksilazina, u višim dozama od terapijskih podražava α_1 -adrenergičke receptore.

- U premedikaciji opšte anestezije.
- Za otklanjanje bola kod dijagnostičkih i hirurških zahvata kratkog trajanja (gastrična gavaža, +radioskopski pregledi, korekcija zubala).

Neželjena dejstva: blaga hipertenzija, hipotenzija, bradikardija, depresija disanja, pojačana diureza kod konja.

Medetomidin

- **Indikacije:**

-Sedacija, analgezija, mišićna relaksacija i anksiolitički efekat (*pasa, mačka, egzotične i lab. životinje*).

Oko 20 x jači i oko 10 x selektivniji od ksilazina za α_2 -adrenergičke receptore.

Romifidin

Delovanje: sedacija, analgezija, miorelaksacija

Indikacije: sedacija - hipnoza (izazivanje sna) i analgezija *konja* za premedikaciju opšte anestezije ketaminom, tiopentonom ili inhalacionim anestetici, kod *konja*, *pasa* i *mačka*.

Neželjena dejstva: dozno-zavisna bradikardija i AV-blok, kratkotrajna hipertenzija, a zatim hipotenzija, znojenje, nakostrešenost dlake, podrhtavanje skeletne muskulature, uriniranje, otežano disanje, fluktulencija, kolika.

Antagonisti α_2 -adrenergickih receptora

Visoko selektivni: **idazoksan, atipamezol**

slabije selektivni: **tolazolin**

najslabiji: **johimbin** (posebno kod preživara)



Otklanjaju sedativni i analgeticki efekat α_2 -agonista

Brza i.v. primena ovih antagonista može da prouzrokuje **snažnu hipotenziju, tahikardiju** pa i **smrt!**

BENZODIAZEPINI

- *Diazepam, zolazepam, lorazepam, midazolam, klonazepam, klorazepam, alprazolam (Xanax®)*

Efekti: sedacija, hipnoza (san) antikonvulzivno, i anksiolitičko, dejstvo, relaksacija skeletne muskulature.

Nemaju dozno-zavisno anestetičko dejstvo (kao barbiturati).

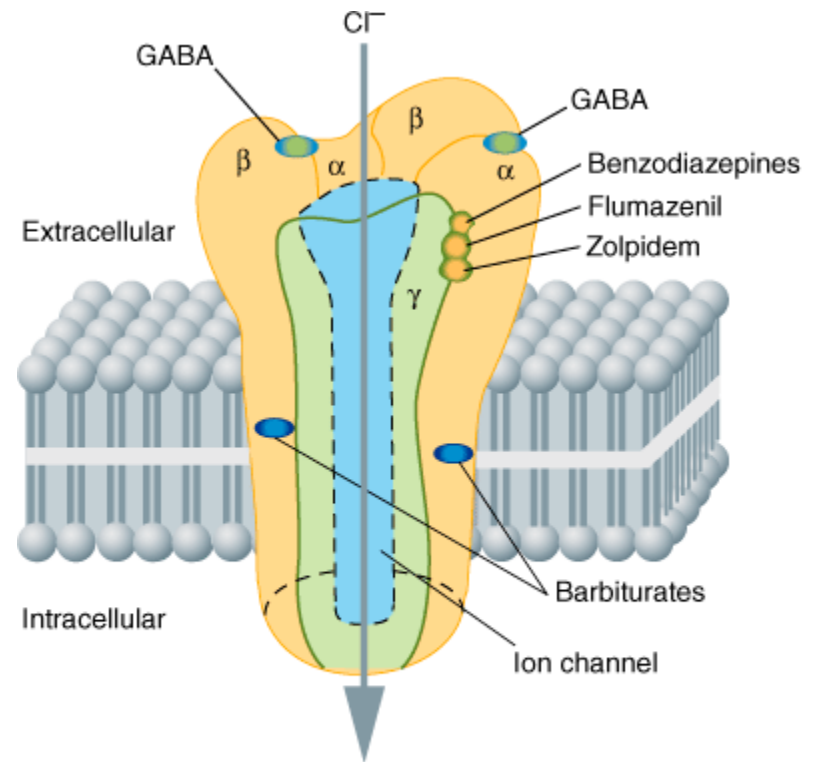
Mehanizam delovanja

–Benzodiazepini olakšavaju i potenciraju inhibitorni efekat GABA na svim nivoima CNS-a.

(kičmena moždina → kora velikog mozga)

–Benzodiazepini i GABA imaju zajednički GABA receptor (*hloridni kanal*).

–Aktivacijom GABA receptora započinje i aktivacija hlornog kanala tj. ulazak Cl^- jona iz ekstracelularnog u intraneuronski prostora, čime započinje inhibitorni postsinaptički potencijal (IPSP).



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

GABA - *gamma-aminobuterna kiselina*

• Farmakokinetika

- Dobro se apsorbuju iz digestivnog trakta posle p.o. primene.
- Metabolišu se u aktivne metabolite (oko 50%).
- Biološki poluživot diazepama se znatno razlikuje između različitih vrsta životinja.
- Poluvreme eliminacije različito (pas: 2-5h), (mačka: 15-20 h) (konj: 7-21h).
- Učestala primena prouzrokuje razvoj tolerancije (pas).

•Indikacije

Vrste životinja: pas, mačka
konj, svinja, egzote - ređe

- Premedikacija opšte anestezije (smanjenje doze o.a., miorelaksantni efekat, otklanjanje ekscitatornih efekata izazvanih ketaminom).
- U toku izvođenja neuroleptanalgezije, u cilju izazivanja miorelaksacije (tiletamin+zolazepam= telazol - pas, mačka, kunić).
- Za smanjenje anksioznosti (povećan strah, napetost, agresivnost) kod pasa i mačaka.
- Za zaustavljanje konvulzija (epilepsija, neonatalna konvulzija, konvulzije kod trovanja).

• **Neželjeni efekti**

- Prekomerna sedacija, u visokim dozama.
- Moguća ataksija.
- Prenadraženost CNS-a kod mačaka (felinomanija).

• **Interakcija**

- Kombinuju se sa fenotiazinima i barbituratima (blokiraju prateće neželjene efekte ovih lekova).

• **Antagonista benzodiazepina**

- **Flumazenil** - kompetitivni antagonista benzodiazepinskih receptora.

BARBITURATI

Fenobarbiton, barbiton, pentobarbiton ...

- Poseduju sedativno, hipnotičko, opšte anestetičko i antikonvulzivno dejstvo, koje je dozno-zavisno.
- **Mehanizam delovanja:**
 - Barbiturati potenciraju delovanje GABA-e, tako što produžavaju njen efekat.
 - Inhibišu funkciju ekscitatornih neurotransmitera.
 - Inhibišu oksidaciju glukoze i piruvata.
- **Indikacije:**
 - za otklanjanje konvulzija (antiepileptik).
 - za postizanje opšte anestezije (injekcioni anestetik).

NEUROLEPTICI – (trankvilizeri)

lekovi koji prouzrokuju specifičan oblik umirenja bez prekomerne sedacije

- **derivati fenotiazina**
- **derivati butirofenona**
- **derivati tioksantena**

tranquillitas (lat.) – mirnoća, mir

Fenotiazini

- **Predstavnic:** promazin, hlorpromazin, acepromazin, metotrimeprazin
- **Mehanizam delovanja**
 - **Blokiraju dopaminske receptore u CNS-u** (*dopaminski antagonisti*).
 - Prouzrokuju **atropiniformne**, odnosno **antiholinergičke efekte** (suvoće usta, opstipacija, retencija mokraće, midrijaza).
 - **Antiemetičko dejstvo** (*inhibišu hemoreceptorne zone u produženoj moždini*).
 - **Hipotermijsko dejstvo** – snižavaju telesnu temperaturu

- Dejstvo na **endokrini sistem - galaktoreja** -blokadom efekta dopamina u hipofizi zaustavlja se *prolaktin-inhibitorni* efekat ovog kateholamina, usled čega se povećava koncentracija *prolaktina*.

-**Antipsihotičko delovanje**, koje se koristi u humanoj medicini, je posledica blokade D_2 receptora.

-**Hipotenzivni efekar** (od posebnog toksikološkog značaja u hipovolemijskim stanjima, a nastaje kao posledica blokade alfa-adrenergičkih receptora.).

• **Farmakokinetika**

- Aplikacija - i.v ili i.m.
- Biotransformacija - u jetri u više metabolita.
- Eliminacija preko bubrega.


• Interakcija sa drugim lekovima

- U sinergističkoj interakciji sa svim depresorima CNS (opšti anestetici, sedativi-hipnotici i opioidni analgetici).



• Indikacije

- Smirivanje agresivnih životinja (pas, mačka, svinja).
- Pripitomljavanje divljih i zooživotinja.
- U premedikaciji opšte anestezije svih vrsta domaćih životinja osim goveda (mogu značajno produžiti anesteziju).
- Preveniranje i zaustavljanje povraćanja (antiemetik).

- 
- Za lakše rukovanje životinjama u toku invazivnih dijagnostičkih procedura (endoskopija, biopsija, gastrična levaža, korekcija zubala).
 - Dodatna terapija kod agalaksije **krmača**.
 - Kod hipertermije i toplotnog udara.
 - Za zaustavljanje intestinalne kolike **konja**: acepromazin + meperidin (opioidni analgetik) = NEUROLEPTANALGEZIJA.

- Neželjeni efekti:

- Distenzija rumena (meteorizam) kod preživara

- Hiperestezija, ekscitacija kod konja.

- Prolapsus penisa kod konja (acepromazin kontraindikovano kod priplodnih pastuva)

- **Hlorpromazin** se ne primenjuje kod goveda i svinja – rizik od rezidua (*European Medicines Agency – EMEA; Food and Drug Administration - FDA*)

Butirofenoni

- **Predstavnici:** *fluanizon, droperidol i azaperon.*
- **Mehanizam delovanja**
 - Blokiraju serotonske i alfa₂-drenergične receptore (jači neuroleptici od fenotiazina).

• Indikacije

- Za izazivanje NEUROLEPTANALGEZIJE (*fluanizon/droperidol + fentanil*).
- Azaperon kod *svinja* za izazivanje sedacije kod:
 - Stres sindroma (transport, premeštanje životinja...)
 - Sindroma „grizenja repova i ušiju“
 - Sindroma kanibalizma kod *krmača*
 - Sindrom postporođajne neuroze *krmača*.
- Za otklanjanje preterane agresivnosti ili paničnog straha-fobije kod *psa i mačaka*.

• Kontraindikacije

- Kontraindikovana **primena adrenalina** u toku terapije butirofenonima (blokada α -adrenergičke receptore).

• Neželjena dejstva

- Galaktoreja kod *krmača*.
- Protruzija penisa kod *nerasta*.

Sinergističke kombinacije depresora CNS-a

- **NEUROLEPTANALGEZIJA**- kombinovana primena opioida i neuroleptika (fenotiazina, butirofenona)
 - bolja sedacija i analgezija
 - antiemetički efekat opioida kod pasa
- **NEUROLEPTANESTEZIJA**- kombinovana primena opioida, neuroleptika i inhalacionih anestetika
Stanje neuroleptanalgezije + gubitak svesti

•