

ارزیابی اثرات بی‌دردی و آرام‌بخشی تزریق پتیدین (مپریدین) با

زایلازین هیدروکلراید در اسب

مریم پویان^۱، سیدسعید عظمایی*^۲، مهدی سخا^۲، احمد اصغری^۲

چکیده

هدف از این مطالعه بررسی اثرات بی‌دردی و آرام‌بخشی پتیدین هیدروکلراید با زایلازین می‌باشد. به همین منظور تعداد ۱۰ راس اسب با سن بین ۲ تا ۸ سال و وزن بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ کیلوگرم به دو گروه ۵ راسی تقسیم شدند. به اسب‌های گروه تیمار، ترکیب پتیدین با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل عضلانی و زایلازین ۲٪ به میزان ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل وریدی تزریق گردید. همچنین به اسبان گروه شاهد، نرمال سالین به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۴۵ کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل وریدی تزریق گردید. برخی از علائم حیاتی همچون درجه حرارت، تعداد تنفس و ضربان قلب قبل از تزریق دارو و در فواصل ۵ دقیقه‌ای تا ۶ ساعت پس از تزریق مورد اندازه‌گیری واقع و ثبت گردید. وسعت و میزان بی‌دردی احتمالی از تحریک فرو بردن یک سوزن نازک در نواحی مختلف مقعد، پرینه و پهلوها و واکنش و عکس‌العمل حیوان ثبت گردید. نتایج حاصل توسط آنالیز واریانس دوطرفه (ANOVA) و آزمون اندازه‌های تکراری (repeated measurement) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای بررسی با سطح معنی‌داری $P < 0/05$ از تست چند دامنه‌ای دانکن استفاده شد. نتایج نشان داد تزریق همزمان پتیدین و زایلازین باعث ایجاد حالت آرام‌بخشی مناسب گردید. پایین آمدن سر و شل شدن لب پایین مشهود بود. علائم شدیدتر تضعیف عمومی مانند عدم تعادل در اکثر اسب‌ها مشاهده گردید. حیوان به تمامی تحرکات نیش سوزن با حرکات دم و قسمت خلفی و انقباض عضلات ناحیه و گاهی لگد زدن پاسخ داد. میانگین ضربان قلب به طور قابل توجهی در گروه درمانی در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ پس از تزریق افزایش یافت که این تغییرات از نظر آماری ($P < 0/05$) معنی‌دار بود. درجه حرارت بدن نیز به‌طور متوسط در اسب‌های گروه تیمار ۱۵ دقیقه پس از تزریق کاهش یافت که این تغییرات از نظر آماری ($P < 0/05$) معنی‌دار بود. کمترین درجه حرارت مقعدی ثبت شده در گروه درمانی 37.92 ± 0.13 در ۱۵ دقیقه بعد از تزریق بود که ۳۰ دقیقه پس از تزریق به حالت پایدار بازگشت. تعداد تنفس در گروه درمانی به طور قابل توجهی در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ بعد از تزریق در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است که این تغییرات از نظر آماری ($P < 0/05$) معنی‌دار بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق توأم پتیدین با زایلازین به میزان‌های ذکر شده سریع‌الاثربوده و آرام‌بخشی مناسبی را در حیوان ایجاد می‌کند در حالیکه فاقد اثرات بی‌دردی می‌باشد و

عوارض جانبی این ترکیب دارویی نیز در حد قابل قبولی بوده و هیچگونه خطری برای حیوان ایجاد نمی‌کند.

واژگان کلیدی: پتیدین هیدروکلراید، زایلازین هیدروکلراید، بی‌دردی، آرام‌بخشی، اسب

تاریخ دریافت: ۹۵/۵/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۲

مقدمه

درد تاریخچه‌ای به قدمت وجود انسان دارد. شناخت و درمان درد از کهن‌ترین علمی است که انسان از آغاز خلقت با تلاش مداوم و خستگی‌ناپذیر درتحصیل و تکمیل آن کوشیده و همواره دست آوردهای حیات بخش و شگفت‌انگیزی داشته است. درد به خاطر عوامل مختلفی ایجاد میشود که یکی از علل شایع آن برش‌های جراحی می‌باشد(۱). روش‌های از بین بردن درد در دامپزشکی به‌صورت روش از بین بردن درد دارویی می‌باشد و مسکن‌ها بدلیل اثر بالینی خود به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند، مسکن‌های قوی (نارکوتیک‌ها) و آنتاگونیست‌های آنالژژیک نارکوتیکی و مسکن‌های ضعیف (غیر نارکوتیک‌ها). مسکن‌های قوی از مرفین و مواد شبه مرفینی مختلف تشکیل شده‌اند که پتیدین هیدروکلراید از این دسته است. پتیدین در مقایسه با مرفین داروی کم‌خطرتری است و احتمال اعتیاد به آن کمتر است. این دارو در آمریکا بیشتر با نام مپریدین (meperidine) شناخته می‌شود. زایلازین هیدروکلراید یکی از اعضای خانواده آگونیست‌های گیرنده آلفا دو آدرنژیک است که با فعال کردن و تحریک گیرنده‌های آدرنژیک بر

۱- دانش‌آموخته دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
* ۲- گروه علوم درمانگاهی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
z_ozmai@yahoo.com

تنفس، ضربان قلب و فشار خون در فواصل ۱۵ دقیقه ای تا ۶ ساعت پس از تزریق مورد اندازه‌گیری واقع و ثبت گردید. اثرات آرامبخشی، شل شدگی عضلانی و دیگر اثرات جانبی دارو تا ۶ ساعت پس از تزریق مشاهده و ثبت گردید. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل توسط آنالیز واریانس دوطرفه (ANOVA) و آزمون اندازه‌های تکراری (repeated measurement) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای بررسی سطح معنی‌داری با سطح معنی‌داری $P < 0.05$ از تست چند دامنه‌ای دانکن استفاده شد.

نتایج

دقیقی بعد از تزریق علائم تضعیف عمومی به تدریج ظاهر گردید، بطوریکه ۴ تا ۸ دقیقه پس از تزریق، علائم تضعیف سیستم اعصاب مرکزی را با شل شدن عضلات گردن، پایین آمدن سر و شل شدن لب پایین نشان دادند. علائم بالینی نشان می‌دهد که این دارو نیز همانند سایر داروهای آنالژژیک نارکوتیکی سریع‌الاث‌ر می‌باشد. علائم شدیدتر تضعیف عمومی مانند عدم تعادل در اکثر اسبان مشاهده شد به طوری که برخی از اسب‌ها به منظور جلوگیری از افتادن به میله‌های تراوا تکیه می‌دادند. عدم تعادل در اسبان بین ۸ تا ۴۰ دقیقه پس از تزریق ثبت شد. تزریق ترکیب پتیدین با دوز ۲ میلی‌گرم با زایلازین باعث ایجاد بی‌دردی در این اسب‌ها نگردید اما اثرات آرام بخشی آن در اسب‌های مورد مطالعه بین ۴۵ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق توامان پتیدین با زایلازین ثبت گردید.

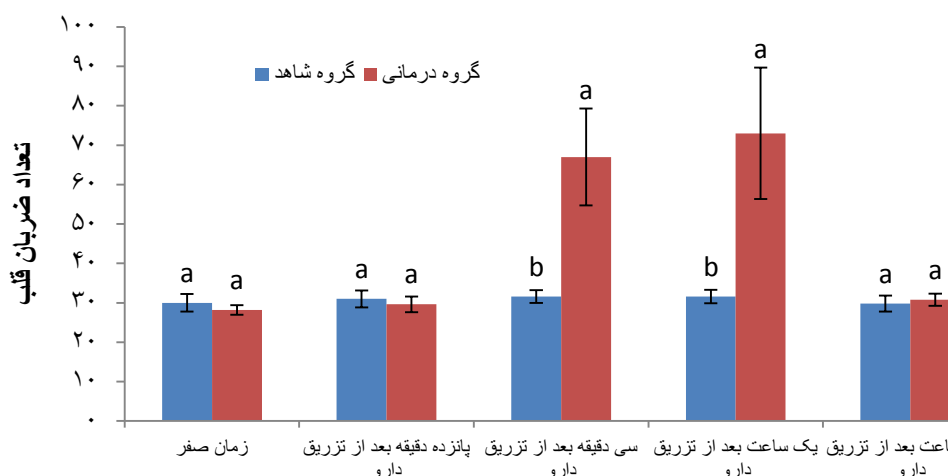
تعداد ضربان قلب در گروه تیمار قبل از تزریق به طور متوسط $28/2 \pm 1/2$ بود که ۳۰ دقیقه پس از تزریق به $67 \pm 12/8$ رسید و ۶۰ دقیقه پس از تزریق به $33 \pm 16/69$ رسید که این تغییرات نسبت به قبل از تزریق با $P < 0.05$ معنی‌دار بود. مدت زمان بازگشت تعداد ضربان قلب به حالت طبیعی در اسب‌های گروه درمانی پیگیری و رقمی حدود ۹۰ تا ۱۲۵ دقیقه پس از تزریق ثبت و گزارش گردید (نمودار ۱).

روی دستگاه اعصاب مرکزی اثر می‌کند. این دارو باعث کاهش اثر سمپاتیکی می‌شود ولی در اعصاب محیطی باعث افزایش اثر سمپاتیکی می‌شود (۷).

ترکیب زایلازین و پتیدین دارای اثر ضد درد سینرژستی بوده و ترکیب شیمیایی خوبی برای اعمال جراحی ضد دردی در اسبان می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات توام زایلازین به عنوان داروی آلفا-۲ آگونیست و پتیدین می‌باشد و اینکه می‌توان با توام کردن آنها با یکدیگر به یک بی‌دردی و آرام بخشی مناسب که معایب هر کدام به تنهایی را نداشته باشد رسید و از طرفی محاسن کاربرد توام این دو دارو را داشته باشد، دست یافت، ضمن اینکه در صورت میسر شدن اثرات بی‌دردی و آرام بخشی، آثار جانبی آن بر روی علائم حیاتی حیوان چگونه است.

مواد و روش کار

این مطالعه بر روی ۱۰ راس مادبان سالم دو خون با سن بین ۲ تا ۸ سال و وزن بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ کیلوگرم انجام شد. پارامترهای حیاتی همچون درجه حرارت، تعداد تنفس، ضربان قلب و فشار خون قبل از تزریق دارو در یک حالت طبیعی و آرام ثبت گردید. سپس ترکیب داروی پتیدین هیدروکلراید (ساخت شرکت ایران دارو پخش) با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل عضلانی و زایلازین هیدروکلراید (ساخت شرکت آلفاسان هلند) ۲٪ به میزان ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل وریدی تزریق گردید (انتخاب دوز دارو بر اساس مطالعات Dobromylsky صورت گرفت) (۲). همچنین به اسبان گروه شاهد، نرمال سالین به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۴۵ کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل وریدی تزریق گردید (۱۳). شروع اثر بی‌دردی و مدت دوام آن بوسیله روش نیش سوزن در نواحی مختلف مقعد، پینه و پهلوها و واکنش و عکس‌العمل حیوان و ارزیابی درک موقعیت و اثرات جانبی دارو بر روی درجه حرارت، تعداد

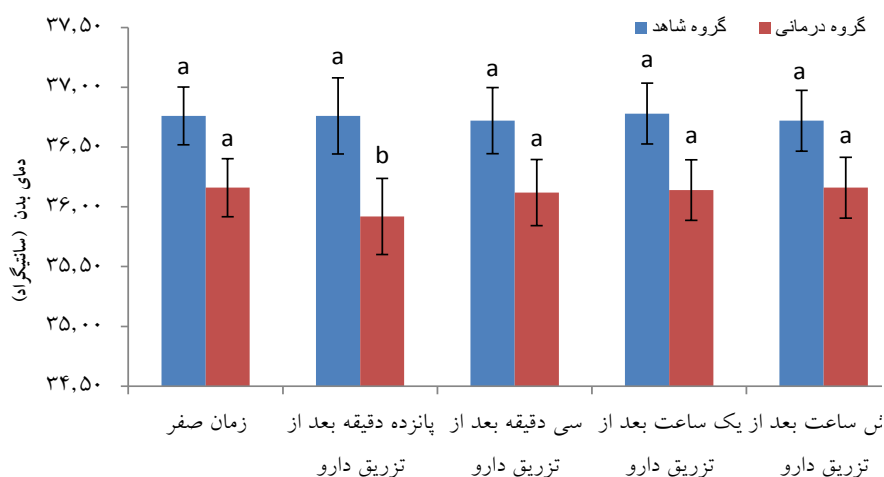


نمودار ۱. تعداد ضربان قلب در دقیقه در دو گروه مورد و شاهد

(ستون‌های دارای حرف مشترک بر اساس آزمون مقایسه میانگین‌ها فاقد اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشند)

درجه حرارت بدن نیز به‌طور متوسط در اسب‌های گروه تیمار قبل از تزریق $36/16 \pm 0/2$ ثبت گردید و پس از ۱۵ دقیقه به $35/92 \pm 0/3$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار بود است و پس از ۳۰ دقیقه از تزریق دارو تا پایان مدت مشاهده ثابت باقی ماند (نمودار ۲).

درجه حرارت بدن نیز به‌طور متوسط در اسب‌های گروه تیمار قبل از تزریق $36/16 \pm 0/2$ ثبت گردید و پس از ۱۵ دقیقه به $35/92 \pm 0/3$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار بود است و پس از ۳۰ دقیقه از تزریق دارو تا پایان مدت مشاهده ثابت باقی ماند (نمودار ۲).

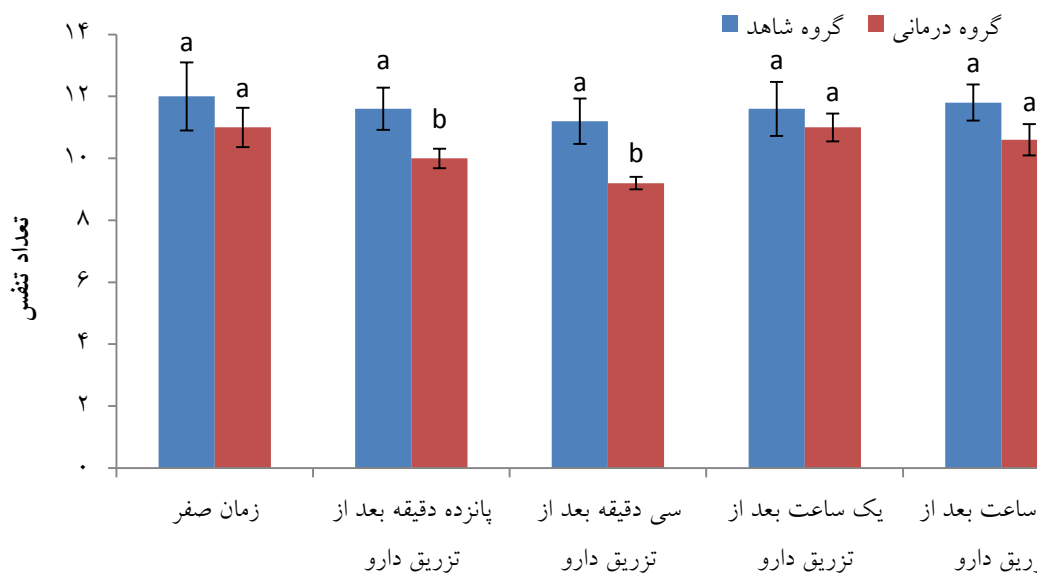


نمودار ۲. نمودار درجه حرارت بدن در گروه شاهد و درمانی

(ستون‌های دارای حرف مشترک بر اساس آزمون مقایسه میانگین‌ها فاقد اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشند)

تعداد تنفس در اسبان گروه تیمار قبل از تزریق از $11 \pm 0/6$ بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو به $10 \pm 0/3$ رسید و پس از ۳۰ دقیقه به $9/2 \pm 0/2$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار بود است. تعداد تنفس ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو به $11 \pm 0/4$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود و تعداد تنفس تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند (نمودار ۳).

تعداد تنفس در اسبان گروه تیمار قبل از تزریق از $11 \pm 0/6$ بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو به $10 \pm 0/3$ رسید و پس از ۳۰ دقیقه به $9/2 \pm 0/2$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار بود است. تعداد تنفس ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو به $11 \pm 0/4$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود و تعداد تنفس تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند (نمودار ۳).



نمودار ۳. نمودار تعداد تنفس در گروه شاهد و درمانی

(ستون‌های دارای حرف مشترک بر اساس آزمون مقایسه میانگین‌ها فاقد اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشند)

بحث

پتیدین و کاهش برخی از اختلالات سیستم عصبی مرکزی است که توسط پتیدین ایجاد می‌شود (۹). در مطالعه حاضر اثر بی‌دردی در اسبان مشاهده نگردید که می‌تواند بدلیل اثرات وابسته به دوز داروهای آنالژژیک باشد.

مطالعه حاضر اولین مطالعه بر روی اثرات بی‌دردی و آرام بخشی پتیدین با زایلازین در اسب می‌باشد، اگرچه اثرات قلبی و عمومی حاصل از تجویز پتیدین در انسان، سگ و گربه گزارش شده است (۵). انتخاب پتیدین با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل عضلانی نیز بر اساس مطالعات دیگران صورت گرفت (۵). در مطالعه حاضر اثرات آرام بخشی تزریق توامان پتیدین با زایلازین در اسبان مورد مطالعه بین ۴۵ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق دارو بود که نتایج آن با تحقیق Dobromylsky و همکاران همخوانی دارد (۴).

در مطالعه‌ای که توسط Foreman و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام شده نشان داده شد که تجویز داخل عضلانی پتیدین در

مصرف مواد مخدر بطور گسترده در تکنیک‌های ضد درد برای درمان درد بعد از اعمال جراحی استفاده می‌شود. داروهای مخدری علی‌رغم فراهم کردن بی‌دردی عالی، دارای عوارض جانبی نامطلوبی مانند دپرسیون تنفسی و اثرات قلبی می‌باشند (۱۲ و ۱۱). پتیدین داروی مخدری از گروه شبه‌تریاک‌هاست که به گیرنده‌های مخدری در CNS متصل می‌شود و باعث مهار راه ارتباطی بالارونده درد و کاهش درک و پاسخ به درد می‌شود و برای درمان دردهای متوسط تا شدید استفاده می‌شود. پتیدین تأثیر مهاری بر انتقال‌دهنده‌های دوپامین و نورآدرنالین نیز دارد و وقوع سندرم سروتونین با مصرف آن نشان می‌دهد که بر روی نورون‌های سروتونینی نیز تأثیر گذار است (۲).

ترکیب زایلازین و پتیدین دارای اثر ضد درد سینرژستی بوده و ترکیب شیمیایی خوبی برای اعمال جراحی ضد دردی می‌باشد و استفاده ترکیبی باعث کاهش دوز مصرفی

در این مطالعه تعداد تنفس در اسبان گروه تیمار قبل از تزریق از $11 \pm 0/6$ بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو به $10/3 \pm 0/1$ رسید و پس از ۳۰ دقیقه به $9/2 \pm 0/2$ رسید که این تغییرات از نظر آماری $P < 0/05$ معنی‌دار بود است. پتیدین باعث دپرسیون تنفسی با اقدام مستقیم از طریق مرکز تنفسی در ساقه مغز شود که نتایج حاضر با مطالعات Mildh و همکاران همخوانی داشت (۱۰). اگرچه تعداد تنفس، ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو به $11 \pm 0/4$ رسید، این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود و تعداد تنفس تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریق توامان پتیدین با زایلازین به میزان‌های ذکر شده سریع‌الاث‌ر می‌باشد و آرام‌بخشی مناسبی را در حیوان ایجاد می‌کند در حالیکه بی‌دردی مناسبی را ایجاد نکرد با این وجود باید توجه داشت آنچه در بدن حیوان در سطح فیزیولوژیک رخ می‌دهد شامل تغییرات محسوس‌تری در پارامترهای اساسی مرتبط با دستگاه قلبی - عروقی و تنفسی است.

فهرست منابع

۱. تقی نژاد، ح.، سهرابی، ر.، مهکی، ب. (زمستان ۱۳۸۵): مقایسه‌ی تاثیر پتیدین هیدروکلراید با دیکلوفناک سدیم (دیکلن) بر شدت درد پس از زایمان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ۴(۴): ۷-۱۲.
۲. جبل عاملی، م.، آرام، ش.، شهبازی، م. (۱۳۹۰): مقایسه تاثیر پتیدین داخل بینی با پتیدین وریدی جهت تسکین درد پس از عمل جراحی سزارین، مجله تحقیقات علوم پزشکی زاهدان، ۱۳(۶): ۸-۱۲.
3. Dixon, M.J., Robertson, S.A., Tylor, P.M. (2002): "A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats". Res. Vet. Sci. 72(3): 205-10.
4. Dobromylsky, P., Flecknell P.A., Lascelles, B.D., Pascoe, P.J., Taylor, P., Waterman-Pearson, A. (2000): Management of postoperative and other acute pain. In: Pain Management in Animals. 1st edition (Flecknell P, Waterman-Pearson A.): WB Saunders, London; 102.

اسب مبتلا به لنگش دارای اثرات بی‌دردی به مدت ۲ تا ۳/۷ ساعت پس از تزریق دارو می‌باشد و می‌تواند جایگزینی برای داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در اسبان باشد (۶). همچنین در مطالعه‌ای که توسط Vettorato و همکاران در سال ۲۰۱۱ انجام گرفت نشان داده شد که تجویز پتیدین به همراه آسپرومازین در سگ‌ها موجب بروز اثرات بی‌دردی و آرام‌بخشی تا ۴ ساعت پس از تزریق خواهد شد (۱۵ و ۱۴). با توجه به اینکه تزریق داخل عضلانی داروهای اپیوئیدی در بدن بصورت تدریجی صورت می‌گیرد و اتصال آن به گیرنده‌های تخدیری در مغز و نخاع همچون گیرنده‌های μ و گیرنده کاپا موجب تسکین درد می‌شوند به طور معمول زمان شروع اثر بصورت تاخیری به پیک می‌رسد و بطور معمول ایجاد بی‌دردی مناسبی تا ۱-۲ ساعت پس از تزریق می‌کند (۳). در مطالعه حاضر تعداد ضربان قلب در گروه تیمار قبل از تزریق به‌طور متوسط $128/2 \pm 1/2$ بود که ۳۰ دقیقه پس از تزریق به $127/8 \pm 1/8$ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق به $136/69 \pm 1/6$ رسید که این تغییرات نسبت به قبل از تزریق با $P < 0/05$ معنی‌دار بود. ۹۰ تا ۱۲۵ دقیقه پس از تزریق، تعداد ضربان قلب در اسبان گروه درمانی به حالت طبیعی بازگشت که نتایج حاصل با نتایج Foreman و همکاران در سال ۲۰۱۳ همخوانی دارد (۸). در مطالعه Sugihara و همکاران در سال ۱۹۹۱ نشان داده که تجویز داخل عضلانی پتیدین با دوز 2 mg/kg تاثیری بر تعداد ضربان قلب ندارد در حالیکه مقادیر بالاتر (6 mg/kg) منجر به کاهش تعداد ضربان قلب می‌شود (۱۳). در مطالعه Evangelista و همکاران در سال ۲۰۱۴ تجویز داخل عضلانی پتیدین با دوز 6 mg/kg تغییری در تعداد ضربان قلب ایجاد نمی‌کند (۵). پتیدین از نظر ساختمانی شبیه آتروپین است که با اثر پاراسمپاتولیتیک (مهار اثر پاراسمپاتیک) باعث تحریک گره سینوسی دهلیزی و همچنین هدایت گره AV (دهلیزی بطنی) را افزایش می‌دهد و سبب تاکی‌کاردی می‌شود.

5. Evangelista, M.C., Silva, R.A., Cardozo, L.B., Marcia A.P., Kahvegian, Rossetto, C.T., Matera, M.J. Fantoni, D.T. (2014): Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC. Vet. Res.* 15;10:252
6. Foreman, J.H., Ruemmler, R. (2013): Efficacy of intramuscular meperidine hydrochloride versus placebo in experimental foot lameness in horses. *Equine. Vet. J. Suppl.* (45):48-53.
7. Kaiko, R., Kathleen, M., Foley M.D., Patricia, Y. Grabinski, M.S., George Heidrich M.S., Ada, G. (1993): Central Nervous System Excitatory Effects of Meperidine in Cancer Patients. *Ann. Neurol.* 13(2): 513-4.
8. Ada, G., Rogers, R.N., Charles E., Reidenberg, M.D. (1983): Central Nervous System Excitatory Effects of Meperidine in Cancer Patients. *Ann. Neurol.* 13 (2):513-4.
9. Leblanc, P.H., Eberhart, S.W. (1990): Cardiopulmonary effects epidurally administered xylazine in the horse. *Equine. Vet. J.* 22(6), 389-391.
10. Maddison, J.E., Page, S.W., Church. D. (2002): *Small Animal Clinical Pharmacology* 2nd edition. W.B. Saunders, London. P: 120.
11. Mildh, L.H., Leino, K.A., Kirvela, O.A. (1999): Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. *J. Clin. Anesth.* 11:310–316.
12. Nolan, A., Reid, J. (1993): Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in dog. *Vet. Rec.* 4:240–242.
13. Slingsby, L.S., Waterman-Pearson, A.E. (2001): Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Vet. Rec.* 148:441–444.
14. Sugihara, K. (1991): Effect of intramuscular pethidine on cardiovascular and endocrine functions in dogs. *Masui.* 40(1): 49-60.
15. Vettorato, E., Bacco, S. (2011): A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine and butorphanol in dogs. *small. Animal. pract.* 52(8): 426-32.