

## مقایسه اثرات تضعیفی کتامین و سیپروهپتادین خوراکی بر CNS گربه

دکتر ایلیاد عیسی بیگلر<sup>۱\*</sup>، دکتر بهلول حبیبی اصل<sup>۲</sup>، دکتر حمیدرضا اشراقی<sup>۳</sup>

### چکیده

هدف از مطالعه حاضر مقایسه آثار تضعیف CNS ناشی از تجویز فرم مائی کتامین و سیپروهپتادین به صورت انفرادی و یا توأم باهم در گربه بود. تعداد ۱۰ اقلاده گربه ولگرد نر و بالغ انتخاب شدند و در مرحله اول دوزهای مختلفی از کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg) به صورت مخلوط با شیر (۴۰ ml) یا گوشت (۴۰ g) و یا اسپری در زیر زبان تجویز شد. در مرحله دوم دوزهای توأم سیپروهپتادین و کتامین را با روش ذکر شده در بالا دریافت نمودند. در هر دو مرحله، آثار تضعیف CNS ناشی از رژیمهای مذکور توسط یک فرد آموزش دیده براساس ۵ مقیاس ثبت شدند. تقریباً همه حیوانات از پذیرش هر دو دارو به صورت مخلوط با شیر و گوشت امتناع نمودند بنابراین برای تجویز آنها به صورت خوراکی، از روش اسپری دهانی استفاده شد. سیپروهپتادین به تنهایی در تجویز به صورت اسپری دهانی، اثر تضعیف CNS مشخص و واضحی در دوزهای تجویز شده در گربه ایجاد نکرد. اما کتامین یک تضعیف CNS وابسته به دوز را در دوزهای تجویز شده مختلف نشان داد. همچنین در تجویز توأم سیپروهپتادین با کتامین، عمق و طول مدت تضعیف CNS در مقایسه با تجویز انفرادی کتامین افزایش یافت. نتایج نشان می دهد که تجویز کتامین و سیپروهپتادین در مخلوط با شیر و گوشت روش دارورسانی مناسبی در گربه نمی باشد اما زمانی که کتامین در دهان اسپری می شود (به صورت زیر زبانی) یک تضعیف CNS قوی و طولانی مدت به دست می آید.

**واژگان کلیدی:** تضعیف سیستم اعصاب مرکزی، کتامین خوراکی، سیپروهپتادین خوراکی، گربه

### مقدمه

کتامین، هوشبری سنتتیک است که اول بار در سال ۱۹۶۵ برای بیهوشی انسان ارائه شد و در سال ۱۹۷۰ برای بیهوشی گربه وارد طب دامی گردید (۱۶). چندین مطالعه بزرگ نشانگر حریم اطمینان وسیع دارو در انسان است (۱۴ و ۱۵). این دارو بلوکر گیرنده های (N-methyl-D-Aspartate) NMDA است (۶) و حالتی از بیهوشی به نام بیهوشی

### Comparison of CNS suppressive effects of oral ketamine & cyproheptadine in cat

Issabeagloo, E.<sup>1\*</sup>, Habibi Asl, B.<sup>2</sup>, Eshraghi, H.R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>\*- Graduated of Pharmacology, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Islamic Azad University, Science & Research Branch, Tehran, Iran (Dr.e.issabeagloo@gmail.com)

<sup>2</sup> -Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

<sup>3</sup>- Department of Pharmacology, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Islamic Azad University, Science & Research Branch, Tehran, Iran

The aim of this study was to evaluate of liquid form of ketamine and cyproheptadine CNS suppression effects via of single or together in cat. Ten street male & adult cats were selected and in the first stage received drugs [ketamine (20, 40, 80 mg/kg) & cyproheptadine (1,2,4mg/kg)] in mixture of milk (40ml), meat (30g) or sublingual spray route. In second stage they received concomitant doses of Cyproheptadine & ketamine by the mentioned method. In each stage CNS depression effects of regimes recorded by an educated observer and were graded in 5 scales. Almost all of the animals rejected drugs in mixture of milk and meat. So sublingual spray rout used for oral administration. Cyproheptadine, individually, in sublingual spray administration did not show any significant CNS depression effects, however, ketamine did it as a dose dependent. In addition, depth and duration of CNS depression increased by concomitant use of Cyproheptadine with ketamine in compare of ketamine. Results showed that administration of ketamine & Cyproheptadine in mixture of milk & meat is not a suitable method in cats. But a strong and long time CNS depression is achieved when ketamine is sprayed in mouth (as sublingual form).

**Key words:** CNS depression, Oral Ketamine, Oral Cyproheptadine, Cat.

انفکاکای را به وجود می آورد بدین صورت که بیمار ظاهراً بیدار به نظر می رسد ولی عملاً بیهوش است و درد را

\*۱- دانش آموخته دکتری تخصصی فارماکولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران [Dr.e.issabeagloo@gmail.com](mailto:Dr.e.issabeagloo@gmail.com)

۲- گروه آموزشی فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران

۳- گروه آموزشی فارماکولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

حیوانات: تعداد ۱۰ قلاده گربه ولگرد نر و بالغ با محدوده وزنی ۳ تا ۴ کیلو، بطور تصادفی انتخاب شدند. سن دقیق گربه‌ها مشخص نبود. قبل از شروع کار آزمایشات بالینی بر روی گربه‌ها به عمل نیامد اما همه گربه‌ها در زمان تجویز داروها سالم و هوشیار به نظر می‌رسیدند. گربه‌ها در دما و رطوبت یکسان در طول مدت تحقیق نگهداری شدند. در طول مدت تحقیق، شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در محل نگهداری فراهم گردید. قبل از شروع تحقیق، گربه‌ها توسط مسئول نگهداری حیوانات به مدت ۱ هفته (جهت تثبیت شرایط) تیمار شدند. در طول تحقیق، به منظور پیشگیری از تاثیر محتویات دستگاه گوارشی بر جذب دارو، ۱۲ ساعت قبل از تجویز داروها گربه‌ها از آب و غذا محروم می‌شدند.

داروها: کتامین هیدروکلراید (Alfasan, Netherlands)

سیپروهپتادین (Daroupakhsh, Iran)

دوزهای به کار رفته برای داروها:

کتامین هیدروکلراید: (۲۰،۴۰،۸۰ mg/kg) (۱۳)

سیپروهپتادین: (۱،۲،۴ mg/kg) (۱۴)

در این مطالعه از کتامین با غلظت ۱۰٪ و از سیپروهپتادین با غلظت ۱٪ استفاده شد. برای تهیه فرم محلول، پودر داروها با غلظت‌های ذکر شده در نرمال سالین حل شد و برای پوشش دادن طعم تلخ دارو و مطبوع‌سازی طعم آن از شیرین کننده ساخارین سدیم استفاده گردید. لازم به ذکر است به علت اینکه کتامین در pH اسیدی پایدار است، pH محلول تهیه شده با استفاده از اسیدکلریدریک نرمال در ۵ تثبیت شد.

داروهای ذکر شده با دوزهای پیشنهادی، از راه خوراکی در مخلوط با شیر (۵۰ میلی‌لیتر) و یا گوشت (۴۰ گرم) و در موارد عدم همکاری گربه‌ها به صورت اسپری دهانی تجویز می‌شدند.

در مرحله اول، داروها در دوزهای منفرد و به صورت مجزا

احساس نمی‌کند. کتامین پس از تجویز، اثراتی نظیر سدیشن، بی‌دردی، بی‌حرکتی و فراموشی ایجاد می‌نماید. فراهمی زیستی آن در تجویز خوراکی  $7 \pm 20\%$  است (۲۰). اما در تجویز رکتال در گربه، فراهمی زیستی آن  $1/1 \pm 43/5\%$  می‌باشد (۸). علت این میزان پائین فراهمی زیستی احتمالاً به علت جذب خوراکی پائین و یا گذر اولیه کبدی شدید دارو و متابولیسم شدید آن توسط سیستم سیتوکروم P450 در کبد مربوط است. این دارو گاهی به صورت خوراکی در کودکان به عنوان پیش‌بیهوشی به کار رفته است (۴ و ۷). دارو با متابولیسم کبدی به دو متابولیت عمده تبدیل می‌شود. ابتدا با N-دمتیلشن به نورکتامین تبدیل شده و در ادامه تحت تاثیر دهیدروژناسیون به دهیدرونورکتامین تبدیل می‌شود که از نظر قدرت بیهوش‌کنندگی قدرت اثر متابولیت عمده کتامین (نورکتامین)، یک‌سوم داروی مادر است (۱). کتامین به صورت خوراکی در گربه‌های با خصوصیات رفتاری تهاجمی جهت آرام‌سازی حیوان استفاده شده است اما مصرف این دارو همراه با عوارضی چون ترشح بزاق فراوان، آزاد شدن هیستامین، افزایش فشار خون و توهم‌زایی می‌باشد (۲ و ۱۷). سیپروهپتادین از آنتی‌هیستامین‌های نسل اول علاوه بر مهار آثار سیستمیک ناشی از آزاد شدن هیستامین، دارای اثر تضعیفی بر روی CNS و همچنین اثر آنتی‌کولینرژیک نیز می‌باشد (۱۰). بنابراین به نظر می‌رسد مصرف توام سیپروهپتادین به همراه کتامین موجب تقویت آثار تضعیف CNS ناشی از کتامین خوراکی شده و شاید قادر به کاهش برخی از عوارض احتمالی ناشی از تجویز کتامین گردد. مهمترین هدف مطالعه حاضر، ارزیابی میزان تضعیف CNS ناشی از مصرف مجزا و توام کتامین و سیپروهپتادین بود که در ذیل به آن اشاره می‌شود.

## مواد و روش کار

مقیاسهای تضعیف CNS: بر اساس مقیاسهای زیر، میزان آثار تضعیفی داروهای مورد مطالعه بر روی CNS مورد ارزیابی قرار گرفت (۳).

Score 1: بدون تاثیر.

Score 2: تضعیف راه رفتن - راه رفتن با ورجه وورجه - حالت تحریکی.

Score 3: سر افتاده - تکیه دادن در حالت ایستادن - تضعیف قسمت خلفی بدن.

Score 4: قرار گرفتن در حالت sternal یا به صورت خوابیده به پهلو - ناتوانی در ایستادن.

Score 5: قرار گرفتن بدن به صورت خوابیده به پهلو - بدون پاسخ نسبت به تکان دادن دست و پا و یا تحریک دردناک.

لازم به یادآوری است، واکنش به درد در گربه با تحریک دردناک بر روی دم و یا پنجه حیوان و مشاهده رفلکس آن سنجدیده می شود (۱۱). نحوه اعمال تحریک دردناک با استفاده از قرار دادن یک گیره فلزی با فشار ثابت بر روی نواحی مذکور انجام یافت.

نتایج حاصل از تجویز دوزهای مختلف دارو در گربه‌ها، بر اساس پارامترهای زیر مورد ارزیابی قرار گرفته ثبت گردید (۱۹):

زمان شروع اثر (Onset time of effect): نشان دهنده زمان شروع اولین اثر ناشی از دارو است که معمولاً به صورت آرام شدن و آتاکسی ملایم در حیوان بروز می کند.

طول مدت اثر (Duration of effect): به معنی طول اثر دارو است (از زمان شروع اولین اثر دارو و گذشتن از peak score و رسیدن به حالت نرمال در حیوان)

اوج اثر دارو (Peak score): به معنی بالاترین مقیاس یا درجه (score) تضعیف CNS مشاهده شده در هر دوز است.

تجویز گردیدند. در مرحله دوم کتامین با سیپروهپتادین به صورت ترکیبی تجویز گردید و براساس مقیاسها و پارامترهای مذکور، اثرات تجویز توأم مورد ارزیابی قرار گرفت.

گفتنی است در رژیمهای درمانی ترکیبی، دوز بالای هر یک از داروها با دوز پائین داروی دیگر و دوز وسطشان نیز با هم در گروههای درمانی تجویز می شد. بنابراین تعداد گروههای درمانی، ۹ گروه بود.

گروه ۱: کتامین ۲۰ mg - گروه ۴: سیپروهپتادین ۱ mg - گروه ۷: کتامین ۲۰ mg + سیپروهپتادین ۲ mg

گروه ۲: کتامین ۴۰ mg - گروه ۵: سیپروهپتادین ۲ mg - گروه ۸: کتامین ۴۰ mg + سیپروهپتادین ۲ mg

گروه ۳: کتامین ۸۰ mg - گروه ۶: سیپروهپتادین ۴ mg - گروه ۹: کتامین ۸۰ mg + سیپروهپتادین ۱ mg

در مورد هر دارو، گروهی که کمترین دوز را دریافت کرده بود به عنوان شاهد هم در نظر گرفته شد. بنابراین گروه شاهد برای گروههای ۳، ۲، ۱ گروه بود. برای گروههای ۶، ۵، ۴ گروه بود و برای گروههای ۹، ۸، ۷ گروه بود.

فاصله زمانی بین تجویزها، دوهفته در نظر گرفته شد که در این مدت داروی تجویز شده قبلی از بدن گربه‌ها حذف شود تا اثرات تجمعی با تجویزهای بعدی ایجاد نگردد. به علت اینکه همه گربه‌ها در طول مدت تحقیق سالم بودند و مشکل خاصی نداشتند در مورد هیچکدام، جایگزاری انجام نیافت. در هر وعده تجویز، داروهای تهیه شده به صورت محلول خوراکی توسط یک سرنگ پلاستیکی به صورت قطره قطره در زیر زبان چکانده می شد (اسپری زیر زبانی) و با بلع آرام دارو توسط گربه، تجویز ادامه می یافت. لازم به ذکر است در پروتکل‌های ترکیبی برای جلوگیری از ناسازگاری شیمیائی احتمالی بین دو دارو، پس از اتمام بلع داروی اول توسط گربه، داروی دوم با استفاده از سرنگ دیگری تجویز می شد.

\* تضعیف CNS ناشی از اسپری دهانی کتامین (۲۰،۴۰،۸۰ mg/kg):

همانطور که در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است با افزایش دوز کتامین، زمان شروع تضعیف CNS کاهش یافته به طوریکه با تجویز کتامین ۸۰ mg/kg، شروع اثر به ۱'۲۴" کاهش یافته که این زمان در مقایسه با کتامین ۲۰ mg/kg معنی دار می باشد ( $p < 0/05$ ) طول مدت تضعیف CNS هم با افزایش دوز دارو، طولانی تر شده است که بیشترین مدت زمان، در تجویز کتامین ۸۰ mg/kg در حدود ۴۰'۲ ساعت بود که این زمان در مقایسه با کتامین ۲۰ mg/kg، معنی دار بود ( $p < 0/001$ ). میزان تضعیف CNS نیز به صورت وابسته به دوز افزایش یافته به طوریکه در دوز ۸۰ mg/kg، در ۵۰٪ گربه ها بی دردی ایجاد شده است (Score 5). شروع اوج اثر به صورت وابسته به دوز کاهش یافته به طوریکه در دوز ۸۰ mg/kg این زمان به  $2/59 \pm 0/5$  دقیقه رسیده است که در مقایسه، تقریباً نصف دوز ۲۰ mg/kg می باشد.

\* تضعیف CNS ناشی از تجویز توام اسپری دهانی کتامین (۲۰،۴۰،۸۰ mg/kg) با سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg):

نتایج تضعیف CNS ناشی از تجویز توام اسپری دهانی کتامین ۲۰ mg/kg + سیپروهپتادین ۴ mg/kg، کتامین ۴۰ mg/kg + سیپروهپتادین ۲ mg/kg، کتامین ۸۰ mg/kg + سیپروهپتادین ۱ mg/kg در جداول ۳ و ۴ ذکر شده است. تجویز توام کتامین ۸۰ mg/kg + سیپروهپتادین ۱ mg/kg موجب تسریع شروع و دوام اثر معنی داری نسبت به گروه تحت درمان با کتامین ۲۰ mg/kg + سیپروهپتادین ۴ mg/kg می گردد. از طرفی دیگر با افزایش دوز کتامین مصرفی، شدت تضعیف (Peak Score) CNS در حیوانات افزایش معنی داری را نشان می دهد.

\* مقایسه تضعیف CNS ناشی از اسپری داخل دهانی کتامین به صورت انفرادی و توام با سیپروهپتادین:

نسبت در حیواناتی که به اوج اثر می رسند (Percentage of animal reached peak score) نشان دهنده درصد گربه هایی است که در اثر خوردن شیر یا گوشت حاوی دارو و یا اسپری دهانی به بالاترین مقیاس تضعیف سیستم اعصاب مرکزی رسیده اند. شروع اوج اثر دارو (Onset time of peak score): زمان شروع peak score در هر دوز می باشد. طول مدت اوج اثر دارو (Duration of peak score): بیانگر مدت زمانی است که گربه ها در peak score در دوز مربوطه باقی می مانند.

### روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

نتایج به صورت  $Mean \pm SE$  تنظیم گردیدند و جهت ارزیابی میزان معنی دار بودن پاسخ توسط دوزهای مختلف ناشی از رژیم های دارویی در گروه های درمانی مختلف از آزمون ANOVA (یک طرفه) و از Tukey PostTest استفاده بعمل آمد و با لحاظ کردن  $p < 0/05$  نتایج معنی دار تلقی شدند.

### نتایج

\* تاثیر تجویز خوراکی کتامین (۲۰،۴۰،۸۰ mg/kg) و سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg) در مخلوط با شیر یا داخل گوشت در میزان تضعیف CNS در گربه:

\* در این روش تقریباً همه گربه ها از مصرف داروهای مورد مطالعه به صورت مخلوط با شیر یا تزریق شده داخل گوشت سر باز زدند. بنابراین در طول مدت مطالعه داروها به صورت اسپری در داخل دهان تجویز شدند.

\* تضعیف CNS ناشی از اسپری دهانی سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg): سیپروهپتادین در تجویز به تنهایی (به صورت اسپری در داخل دهان) اثر تضعیف CNS مشخص و واضحی ایجاد نکرد.

جدول ۱- تاثیر تجویز کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg - به صورت اسپری داخل دهانی). زمان شروع اولین علامت تضعیفی و طول مدت اثر دارو(از زمان شروع اثر تا نرمال شدن کامل حیوان) در جدول ذکر شده است. مقادیر به صورت Mean±SE ارائه شده است.  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$  \*\*\*مقایسه شده با دوز ۲۰ mg/kg

| طول مدت اثر دارو (ساعت) | زمان شروع اولین علامت (دقیقه) | مقدار کتامین (mg/kg) |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------|
| ۰/۶۵ ± ۰/۰۹             | ۲/۲۶ ± ۰/۳۶                   | ۲۰                   |
| ۱/۶۹ ± ۰/۳۱ *           | ۱/۶۵ ± ۰/۱۳                   | ۴۰                   |
| ۲/۶۳ ± ۰/۳۶ ***         | ۱/۳۹ ± ۰/۱۱ *                 | ۸۰                   |

مقایسه آثار تضعیف CNS ناشی از اسپری داخل دهانی کتامین به صورت انفرادی و توأم با سیپروهپتادین در نمودارهای او ۲ نشان داده شده است. همانطوریکه نشان داده شده است، مصرف توأم کتامین به همراه سیپروهپتادین موجب طولانی شدن زمان شروع و افزایش دوام اثر نسبت به گروه کتامین به تنهایی است.

جدول ۲- تاثیر تجویز کتامین (۸۰، ۴۰، ۲۰ mg/kg - به صورت اسپری داخل دهانی). بیشترین مقیاس تضعیف CNS در هر دوز و درصد گربه‌های رسیده به این مقیاس؛ همچنین زمان لازم تا شروع و طول مدت باقی ماندن حیوان در این مقیاس. مقادیر به صورت Mean±SE ارائه شده است. هر گروه شامل ۱۰ قلابه گربه است

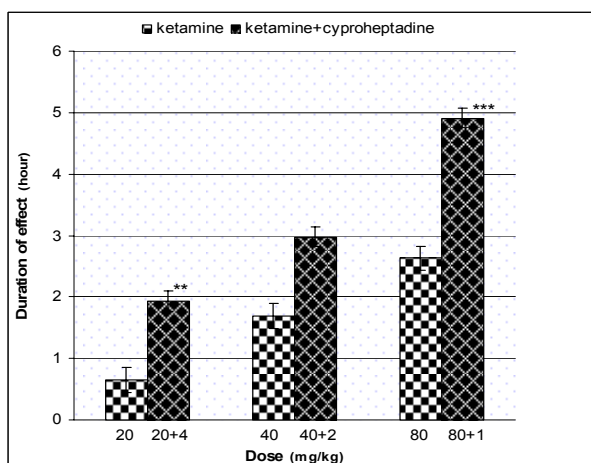
| طول مدت شدت تضعیف (دقیقه) | زمان شروع اولین علامت (دقیقه) | درصد حیوانات رسیده به شدت تضعیف | شدت تضعیف مشاهده شده | مقدار کتامین (mg/kg) |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| ۱۱/۱۵ ± ۱/۹               | ۵/۲۲ ± ۰/۹                    | ۴۰                              | ۳                    | ۲۰                   |
| ۲۳/۴۶ ± ۶/۹               | ۳/۵ ± ۰/۵                     | ۶۰                              | ۴                    | ۲۰                   |
| ۱۰/۸۷ ± ۲/۶               | ۴/۱ ± ۰/۳۸                    | ۳۰                              | ۳                    | ۴۰                   |
| ۶۲/۳۳ ± ۱۴/۹              | ۳/۱ ± ۰/۶                     | ۷۰                              | ۴                    | ۴۰                   |
| ۸۶/۲ ± ۱۹/۸               | ۲/۸۶ ± ۰/۴                    | ۵۰                              | ۴                    | ۸۰                   |
| ۱۱۴/۴ ± ۲۴/۸              | ۲/۳۲ ± ۰/۶                    | ۵۰                              | ۵                    | ۸۰                   |

جدول ۳- تاثیر تجویز(به صورت اسپری دهانی) دوزهای توأم کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و سیپروهپتادین (۲، ۴، ۱ mg/kg). زمان شروع اولین علامت تضعیفی و طول مدت اثر دارو(از زمان شروع اثر تا نرمال شدن کامل حیوان) در جدول ذکر شده است. مقادیر به صورت Mean±SE ارائه شده است.  $p < 0.001$  \*\*\*مقایسه شده با گروه (کتامین ۲۰ + سیپروهپتادین ۴)

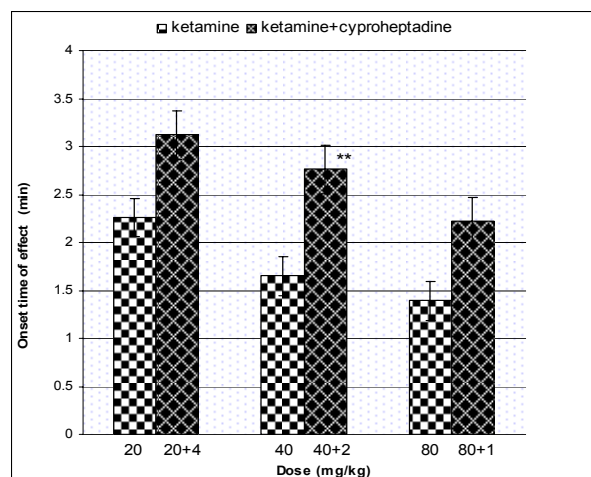
| طول مدت اثر (ساعت) | زمان شروع اولین علامت (دقیقه) | Ketamine + cyproheptadine (mg/kg) |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| ۱/۹۳ ± ۰/۲۴        | ۳/۱۲ ± ۰/۲۶                   | ۲۰ + ۴                            |
| ۲/۹۸ ± ۰/۱۴        | ۳/۰۴ ± ۰/۳۷                   | ۴۰ + ۲                            |
| ۴/۹۱ ± ۰/۱۵ ***    | ۲/۲۲ ± ۰/۲                    | ۸۰ + ۱                            |

جدول ۴- تاثیر تجویز (به صورت اسپری دهانی) دوزهای توأم کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg). بیشترین مقیاس تضعیف CNS در هر دوز و درصد گربه‌های رسیده به این مقیاس؛ همچنین زمان لازم تا شروع و طول مدت باقی ماندن حیوان در این مقیاس. مقادیر به صورت Mean±SE ارائه شده است. هر گروه شامل ۱۰ قلابه گربه است

| طول مدت شدت<br>تضعیف (ساعت) | زمان شروع شدت<br>تضعیف (دقیقه) | درصد حیوانات رسیده به<br>شدت تضعیف | شدت تضعیف<br>مشاهده شده | Ketamine + cyproheptadine<br>(mg/kg) (mg/kg) |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--|
| ۱/۱±۰/۱۵                    | ۴/۷±۰/۳۲                       | ۱۰۰                                | ۴                       | ۲۰ + ۴                                       |
| ۰/۸±۰/۰۴                    | ۵/۱±۰/۲۹                       | ۴۰                                 | ۴                       | ۴۰ + ۲                                       |
| ۱/۲±۰/۲۵                    | ۴/۵۶±۰/۵۷                      | ۶۰                                 | ۵                       |  |
| ۳/۲±۰/۲                     | ۳/۵±۰/۲۸                       | ۱۰۰                                | ۵                       | ۸۰ + ۱                                       |



نمودار ۲- مقایسه طول اثر تضعیف CNS کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) با کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) + سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg) در تجویز به صورت اسپری دهانی. نتایج به صورت Mean±SE ارائه شده است.  $***P<0.001$ ،  $**P<0.01$



نمودار ۱- مقایسه شروع اثر تضعیف CNS بین کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) + سیپروهپتادین (۱، ۲، ۴ mg/kg) در تجویز به صورت اسپری دهانی. نتایج به صورت Mean±SE ارائه شده است.  $**P<0/01$

## بحث

گردد از طرفی تضعیف CNS به صورت وابسته به دوز با تجویز داخل دهانی کتامین به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که این تضعیف با تجویز توأم سیپروهپتادین با کتامین، به مراتب بیشتر نیز می‌شود. کتامین داروئی است که حالیت بسیار زیادی در چربی دارد و به سرعت از پلاسما

همانطوریکه نتایج نشان دادند تجویز کتامین یا سیپروهپتادین به صورت مخلوط با شیر و یا داخل گوشت راه مناسب دارورسانی سیستمیک برای گربه نیست. همچنین سیپروهپتادین زمانی که در دهان (زیر زبان) اسپری می‌شود، نمی‌تواند باعث تضعیف واضح و مشخصی بر روی CNS

دو دارو به مغز، عمق و طول تضعیف CNS بیشتر از تجویز انفرادی کتامین است که علت این امر عوامل مختلفی می‌تواند باشد. مواردی مثل مهار متابولیسم کتامین در حضور سیپروهپتادین، مهار دفع کلیوی کتامین در تجویز توام آن به همراه سیپروهپتادین، افزایش ورود کتامین به CNS در حضور سیپروهپتادین، تقویت مهار گیرنده‌های NMDA توسط کتامین در حضور سیپروهپتادین، در این خصوص قابل ذکر می‌باشد در عین حال مشخص سازی مکانیسم سینرژسم بین دو دارو نیازمند مطالعات بیشتر است. سیپروهپتادین علاوه بر اثرات آنتی‌هیستامینی، اثرات فارماکولوژیک دیگری نیز دارد. قادر به بلوک گیرنده‌های سروتونینی  $5-HT_{2A}$  نیز می‌باشد (۹) که به این علت بیشترین کاربرد آن در گربه (در سگ نه) تحریک اشتهای حیوانات آنورکسیک می‌باشد (۲۱). دارو همچنین قادر است کانال‌های کلسیمی L-type را به همان قدرت وراپامیل بلوک نماید (۵). سیپروهپتادین از آنتی‌هیستامین‌های خانواده piperidine است و به لحاظ ساختمان شیمیائی شبیه آنتی‌هیستامین‌های خانواده فنوتیازینی می‌باشد. بنابراین مانند بقیه اعضاء این خانواده جذب خوراکی بالائی دارد ولی قادر به ایجاد خواب‌آلودگی نسبی می‌باشد (۲). در مطالعه حاضر، گربه‌ها آثار تضعیفی CNS قابل ملاحظه‌ای از سیپروهپتادین در دوزهای تجویزی (به صورت اسپری داخل دهانی) نشان ندادند. با توجه به اینکه در این مطالعه در تجویز (اسپری داخل دهانی) کتامین  $40\text{mg/kg} +$  سیپروهپتادین  $2\text{mg/kg}$  در ۶۰٪ حیوانات مورد مطالعه، بیهوشی و در بقیه تسکین کامل ایجاد گردید به نظر می‌رسد پروتکل مناسبی برای ایجاد آرام‌بخشی توام با بی‌دردی به روش غیر تهاجمی در گربه می‌باشد. اما با توجه به اینکه در تجویز کتامین  $80\text{mg/kg} +$  سیپروهپتادین  $1\text{mg/kg}$ ، طول مدت بیهوشی بیش از ۲ برابر رژیم کتامین  $40\text{mg/kg} +$  سیپروهپتادین  $2\text{mg/kg}$  و ۱/۵ برابر رژیم کتامین  $80\text{mg/kg}$  می‌باشد

وارد مغز می‌شود. پس از تجویز وریدی، حداکثر تا یک دقیقه غلظت مغزی آن به بیشترین مقدار می‌رسد. همین امر باعث می‌شود شروع اثر دارو نیز بسیار سریع باشد که به نظر می‌رسد چند ثانیه پس از تجویز وریدی داروست (۱۳ و ۱۲). در مطالعه حاضر، اسپری داخل دهانی کتامین در عرض  $2/5-1/5$  دقیقه موجب آثار تضعیف CNS در گربه گردید که اگرچه در مقایسه با راه تزریقی زمان سریعی نیست اما با توجه به انتظاری که از زمان لازم برای شروع اثر دارو در تجویز از راه خوراکی می‌رود (حداقل ۳۰ دقیقه) زمان خوبی محسوب می‌شود. این اثر به صورت وابسته به دوز بود به طوری که در کتامین  $80\text{mg/kg}$  حیوانات به Score 5 (حالت بی‌دردی) رسیدند. شروع اثر سریع دارو در شکل اسپری داخل دهانی حاکی از جذب مخاطی دارو از مخاط دستگاه گوارشی فوقانی (زیر زبان و مری) است. در بخش دیگری از مطالعه حاضر، تجویز سیپروهپتادین در دوزهای به کار رفته (اسپری داخل دهانی) آثار تضعیفی قابل ملاحظه‌ای ایجاد نکرد. چراکه دارو اثر تضعیف CNS ملایمی دارد (۹). و از طرفی این امر شاید به انتشار کم و آهسته دارو به سیستم CNS در دوزهای مصرفی بستگی داشته باشد که البته جهت شناخت مکانیسم دقیق نیاز به مطالعات بیشتری است. اما در صورت افزودن به رژیم کتامین (اسپری داخل دهانی) سرعت تضعیف CNS را کاهش داد ولی عمق تضعیف CNS با تجویز توام کتامین و سیپروهپتادین بیشتر شد. این آثار در تجویزهای توام کتامین  $80\text{mg/kg} +$  سیپروهپتادین  $1\text{mg/kg}$  از ویژگی‌های مناسبی مانند عمق بالای تضعیف CNS (Score 5) با بیشترین درصد (۱۰۰٪) و شروع اثر سریعتر و همچنین اثر طولانی‌تر نسبت به سایر پروتکل‌های توام بود. شاید شروع آهسته تضعیف CNS در تجویز توام سیپروهپتادین با کتامین در مقایسه با گروه کتامین به این علت باشد که سیپروهپتادین در مکانیسم‌های جذب مخاطی با کتامین رقابت می‌کند اما پس از ورود هر

9. Hardman, Limbird, Gilman. (2001): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. Mc Graw Hill. section: 2.287.

10. Hardman, Limbird, Gilman. (2001): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. Mc Graw Hill. section: 4.654, 656.

11. Ilkiw, J.E., Suter, C.M., McNeal, D., Farver, T.B., Steffey, E.P. (1996): The effect of intravenous administration of variable-dose midazolam after fixed-dose ketamine in healthy awake cats. *J Vet Pharmacol Ther.* Jun; 19(3): 217-24.

12. Ilkiw, J.E., Farver, T.B., Suter, C., McNeal, D. and Steffey, E.P. (2002): The effect of intravenous administration of variable-dose flumazenil after fixed-dose ketamine and midazolam in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 25: 181-8.

13. Ilkiw, J.E., Pascoe, P.J. and Tripp, L.D. (2003): Effect of variable-dose propofol alone and in combination with two fixed doses of ketamine for total intravenous anesthesia in cats. *Am J Vet Res.* 64: 907-12.

14. Krauss, B., Green, S.M. (2000): Sedation and analgesia for procedures in children. *N. Engl. J. Med.* 342: 938-45.

15. McCarthy, E.C., Mencio, G.A., Walker, L.A. et al. (2000): Ketamine sedation for the reduction of children's fractures in the emergency department. *J. Bone Joint Surg. Am.* 82-A: 912-8.

16. Richard Adams, H. (2001): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* Iowa State University Press / AMES. section: 3. 247.

17. Richard Adams, H. (2001): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* Iowa State University Press / AMES. section: 3. 252.

18. Richard Adams, H. (2001): *Veterinary Pharmacology And Therapeutics.* Iowa State University Press / AMES. section: 9. 311.

19. Shimoyama, M., Shimoyama, N. and Charles, E. (1996): Inturrisi and Kathryn Elliott Oral Ketamine Produces A Dose-Dependent CNS Depression In The Rat. Elsevier.

20. White, P.F., Schuttler, J., Shafer, A. Stanski, D.R., Horai, Y. and Trevor, A.J. (1985): Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br. J. Anaesth.* 57: 197-203.

21. [www.petplace.com/drug-library/cyproheptadine/](http://www.petplace.com/drug-library/cyproheptadine/) by dr. down Ruben / page 1. 2007.

در مواردی که نیاز به بیهوشی طولانی‌تری باشد پروتکل مناسب‌تری به منظور بی‌هوشی غیرتهاجمی در گربه خواهد بود.

#### فهرست منابع

1. Chang, T. and Glazko, A.J. (1974): Biotransformation and disposition of ketamine. *Internal Anesthe Clinic.* 12: 157-177.

2. Costa-Farre, C., Garcia, F., Andaluz, A., Torres, R. and de Mora, F. (2005): Effect of H1- and H2-receptor antagonists on the hemodynamic changes induced by the intravenous administration of ketamine in sevoflurane-anesthetized cats. *Inflamm Res.* 54: 256-60.

3. Daniel, M., Grove and Edward C. Ramsay, (2000): Sedative and physiologic effects of orally administered  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and Ketamine in Cats. *JAVMA*, Vol 216, NO. 12, June 15.

4. Darlong, V., Shende, D., Subramanyam, M.S., Sunder, R. and Naik, A. (2004): Oral ketamine or midazolam or low dose combination for premedication in children. *Anaesth Intensive Care.* 32: 246-9.

5. Dohmoto, H., Takahara, A., Uneyama, H. and Yoshimoto, R. (2003): Cardiac Ca (2+) channel-blocking effects of the cyproheptadine derivative in isolated guinea pig cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci.* 91(2): 163-6.

6. Freye, E., Partecke, L.B. and Levy, J.V. (2005): Increase in delta- and beta-wave activity of the EEG during rapid opiate detoxification (ROD)-reversal by administration of the non-specific NMDA-antagonist S+ ketamine-. *Neurophysiol Clin.* 35: 25-32.

7. Ghai, B., Grandhe, R.P., Kumar, A. and Chari, P. (2005): Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Paediatr Anaesth.* 15: 554-9.

8. Hanna, R.M., Borchard, R.E. and Schmidt SL. (1988): Pharmacokinetic of ketamine HCL and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration. *J Vet Pharmacol Ther.* Mar; 11(1): 84-93.