

اثرات تضعیف CNS ناشی از تجویز خوراکی کتامین به تنهایی و تجویز توأم با لورازپام در سگ

دکتر بهلول حبیبی اصل^{۱*}، دکتر علی رضایی^۲، دکتر رضا ابراهیمی حریری^۳

چکیده

CNS depressant effects of oral ketamine and combination of oral ketamine and lorazepam in dog

Habibi Asl, B. ^{1*}, Rezaie, A. ², Ebrahimi Hariri, R. ³
1-Department of Pharmacology, Faculty of pharmacy, Tabriz University, Tabriz, Iran (Habibb_85@yahoo.com)

2-Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran

3-Graduated of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran

In the first phase, oral ketamine (20, 40, 80 mg/kg) and in the next phase, oral ketamine-lorazepam combination administrated to dogs [ketamine (20mg/kg) + lorazepam (8 mg/kg), ketamine (40 mg/kg) + lorazepam (4 mg/kg), ketamine (80 mg/kg) + lorazepam (2 mg/kg)] were examined 9 dogs. The washout period was 7 days. To evaluate of CNS effects, 5 score; 0= normal, 1= slight ataxia, 2= marked ataxia, 3= immobility, 4= not reaction to pain) was considered. Tukey post-test and ANOVA test were used to determine the significant difference between various doses. Dogs that was administrated oral ketamine showed signs from slight ataxia to immobility (score 1- 3) and for combination of drugs, there was slight ataxia to no reaction to pain (score 1- 4). Administration of oral ketamine can be useful for restraint of dogs in clinical examinations and preanesthesia. Ketamine-lorazepam combination can supply suitable general anesthesia with adequate muscle relaxation for surgical operations.

Keywords: Oral administration, CNS depression, Ketamine, Lorazepam, Dog

هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات تضعیف CNS ناشی از تجویز خوراکی کتامین به تنهایی و توأم با محلول خوراکی لورازپام در سگ بود. در این مطالعه ۹ قلاده سگ انتخاب شدند. در فاز اول، داروی کتامین (۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/kg) بصورت خوراکی و در فاز بعدی کتامین بصورت توأم با محلول خوراکی لورازپام [کتامین (۲۰ mg/kg) و لورازپام (۸ mg/kg)، کتامین (۴۰ mg/kg) و لورازپام (۴ mg/kg)، کتامین (۸۰ mg/kg) و لورازپام (۲ mg/kg)] به سگها تجویز گردید. بین هر کدام از دوزهای تجویزی ۷ روز فاصله داده می‌شد. برای بررسی علائم تضعیف CNS از ۵ مقیاس (Score) که شامل نرمال، آتاکسی ملایم ۱، آتاکسی شدید ۲، عدم تحرک ۳ و عدم واکنش ۴ به درد بودند استفاده گردید. از آزمون Tukey post-test و ANOVA جهت پی بردن به وجود اختلاف معنی دار بین دوزهای تجویزی استفاده شد. سگها مراحل تضعیف CNS را در تجویز خوراکی کتامین به تنهایی، از آتاکسی ملایم تا عدم تحرک (مقیاس ۱ الی ۳) و در فاز توأم کتامین و لورازپام از آتاکسی ملایم تا عدم واکنش به درد (مقیاس ۱ الی ۴) نشان دادند. با توجه به یافته‌های حاصل، تجویز خوراکی کتامین می‌تواند در مقید سازی سگ جهت معاینات بالینی و پیش‌بیوشی مورد استفاده قرارگیرد. تجویز خوراکی این دارو همراه با محلول خوراکی لورازپام می‌تواند در سگها بیوشی عمومی مناسبی را همراه با شلی عضلانی کافی برای اعمال جراحی فراهم کند.

واژگان کلیدی: تجویز خوراکی، تضعیف CNS، سگ، کتامین، لورازپام

مقدمه

کتامین یکی از داروهای هوشبر عمومی انفکاک‌ی یا تجزیه‌ای غیر باربیتوراتی است که در مواردی همچون القاء و نگهداری بیوشی‌های عمومی کوتاه‌مدت، پیش بیوشی قبل از مصرف سایر بیوش‌کننده‌های عمومی و نیز مکمل داروهای بیوش‌کننده ضعیف مانند اکسید نیترو مصرف می‌شود (۱۰). این دارو جهت ایجاد بی‌حسی و ضد درد نیز مصرف می‌گردد.

بطور اختصاصی کتامین آنتاگونیست گیرنده NMDA (N)-متیل (D-آسپاراتات) که یکی از مهمترین گیرنده‌های تحریکی مغز می‌باشد بوده و باعث بلوک این گیرنده می‌شود و به دلیل ایجاد اثرات متفاوت با سایر

۱- بخش فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (Habibb_85@yahoo.com)

۲- بخش جراحی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۳- دانش‌آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

مراقبتی یکسانی بودند. حیوانات مذکور، ۱۲ ساعت قبل از تجویز دارو از غذا منع شده و قبل از دریافت دارو، جهت تعیین مقدار داروی مورد نیاز وزن می شدند.

رژیم های دارویی تجویزی در جدول ۱ مندرج می باشد. فاصله بین دوزهای تجویزی در گروه های مورد مطالعه، جهت پاک شدن کامل دارو (washout period)، هفت روز در نظر گرفته شد.

داروها: داروهای ذیل در مطالعه حاضر مورد استفاده قرار گرفت.

* محلول خوراکی لورازپام ۱٪ (۱۰ mg/ml) (تهیه شده در بخش داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی دانشگاه تبریز) * ویال کتامین ۵٪ (۵۰ mg/ml) (Rotexmedica، آلمان) نحوه دارورسانی خوراکی: بعد از محاسبه دوزهای مختلف، داروها به داخل سرنگ های ۱۰ سی سی کشیده می شد و سپس به داخل دهان سگ ها اسپری می گردید.

جدول ۱: رژیم های دارویی مورد استفاده در حیوان مورد مطالعه (سگ)

Drug	Dose (mg/kg)		
	20	40	80
Ketamine	20	40	80
Ketamine + Lorazepam	20 + 8	40 + 4	80 + 2

مقیاس ارزیابی تضعیف CNS

برای ارزیابی اثرات تضعیف CNS ناشی از داروهای تجویز شده از ۵ مقیاس (Score) مندرج در جدول ۲ استفاده گردید (۱۳).

جدول ۲: مقیاس های تضعیف CNS در حیوانات مورد مطالعه

نرمال (Normal)	۰
آتاکسی ملایم (Slight ataxia)	۱
آتاکسی شدید (Marked ataxia)	۲
عدم تحرک (Immobility)	۳
عدم واکنش به درد (Not reaction to pain)	۴

پارامترهای مورد ارزیابی

نتایج حاصل از تجویز دوزهای مختلف داروهای مورد

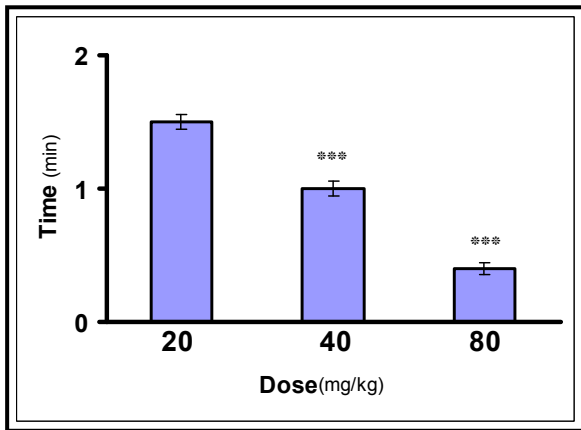
بیهوش کننده های عمومی در دوزهای تحت بیهوشی نیز در انسان و حیوانات مختلف، به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۳). فرم خوراکی کتامین در انسان و خصوصاً در کودکان، بطور پراکنده بعنوان داروی پیش بیهوشی و حتی بیهوشی مورد استفاده قرار می گیرد (۹ و ۲). کتامین به چند دلیل به تنهایی در سگ استفاده نمی شود. مثلاً یکی از مهمترین آنها اینکه تجویز کتامین نمی تواند شلی عضلانی مناسبی جهت جراحی ایجاد نماید و به همین دلیل همراه این دارو می توان از داروهای شل کننده عضلانی جهت بیهوشی مناسب تر استفاده کرد. کتامین همچنین بصورت ترکیب با داروهای آرام بخش یا رخوت زا نیز مصرف می شود که از میان این داروها بنزودیازپین ها باعث کاهش هایپرتونوسیتة عضلانی و ایجاد بیهوشی عمیق همراه با کتامین می شوند (۱۲). ترکیب کتامین و بنزودیازپین ها در سگ، یکی از ترکیبات توأم مناسب جهت ایجاد بیهوشی های کوتاه مدت و همچنین جهت القاء بیهوشی، قبل از نگهداری بیهوشی با استفاده از بیهوش کننده های استنشاقی می باشد. لورازپام بعنوان بنزودیازپین سریع الاثر جهت کاهش عوارض جانبی ناشی از کتامین می تواند به همراه این دارو مصرف گردد (۱۴ و ۱۶). از سوی دیگر با توجه به اینکه دارورسانی با استفاده از روشی غیر تهاجمی مانند روش خوراکی در حیوانی مثل سگ می تواند از اهمیت بسزایی برخوردار باشد، در مطالعه حاضر، پس از مقیدسازی فیزیکی سگ ها در حالت ایستاده، محلول های خوراکی کتامین و کتامین- لورازپام توسط سرنگ ۱۰ سی سی بصورت اسپری داخل دهانی تجویز و نتایج مورد ارزیابی قرار گرفتند.

روش کار

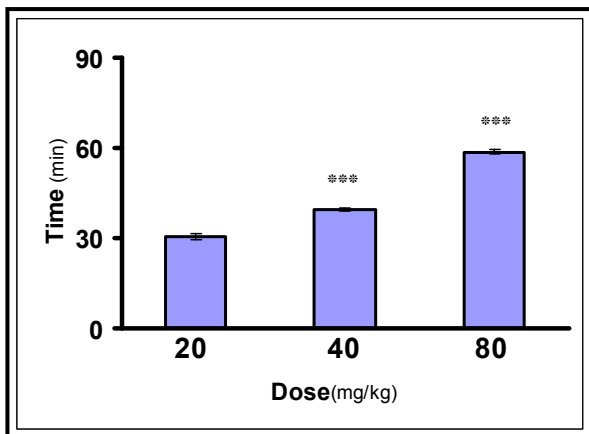
حیوانات

در فاز مطالعاتی، ۹ قلاده سگ بالغ نژاد مخلوط، بدون در نظر گرفتن جنس تهیه گردید. این سگ ها در قفس های مخصوص نگهداری می شدند و دارای شرایط تغذیه ای و

بطور معنی داری کاهش می یابد ($p < 0.001$) و دوام اثر دارو نیز بصورت وابسته به دوز، بطور معنی داری افزایش می یابد ($p < 0.001$).



نمودار ۱: شروع اثر دوزهای مختلف کتامین (اسپری داخل دهانی)



نمودار ۲: دوام اثر دوزهای مختلف کتامین (اسپری داخل دهانی) [*** $p < 0.001$ مقایسه شده با گروه تحت تجویز کتامین (۲۰ mg/kg, p.o)]

Peak Scores، شروع و دوام اثر آن و درصد حیوانات رسیده به Peak Score، ناشی از دوزهای مختلف کتامین: بیشترین مقیاس مشاهده شده در تضعیف CNS ناشی از تجویز خوراکی دوزهای ۲۰ و ۴۰ و ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در جدول ۴ ارائه شده است. بر اساس نتایج حاصله، با افزایش دوز تجویزی، مقیاس مشاهده شده بزرگتر می گردد، بطوری که در دوز ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۲۲٪ سگها به مقیاس ۲ و ۷۸٪ سگها به مقیاس ۳ و در دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن

مطالعه در سگ، براساس پارامترهای مندرج در جدول ۳ مورد ارزیابی قرار گرفته و ثبت گردید.

جدول ۳: پارامترهای مورد ارزیابی داروها

Onset Time of Effect	نشان دهنده زمان شروع اثر دارو (آرام شدن حیوان و آتاکسی بسیار ملایم)
Duration of Effect	طول اثر دارو (از زمان آرام شدن حیوان و رسیدن به Peak Score و گذشتن از آن، تا رسیدن به حالت نرمال)
Onset Time of Peak Score	نشان دهنده زمان شروع اوج اثر
Duration of Peak score	نشان دهنده طول مدت اوج اثر دارو
Peak Score	بالاترین مقیاس (Score) تضعیف CNS مشاهده شده در هر دوز
Percentage of animals reached to Peak Score	درصد تعداد سگهای رسیده به بالاترین مقیاس تضعیف سیستم اعصاب مرکزی

آنالیز آماری

در مطالعه حاضر، نتایج بصورت Mean±SE ارائه شده و برای ارزیابی معنی دار بودن نتایج در گروههای مختلف از آزمون ANOVA و Tukey Post-test استفاده شد و با لحاظ کردن $P < 0.05$ نتایج، معنی دار تلقی شد.

نتایج

شروع و دوام اثر ناشی از دوزهای مختلف کتامین (۲۰ mg/kg و ۴۰ و ۸۰):

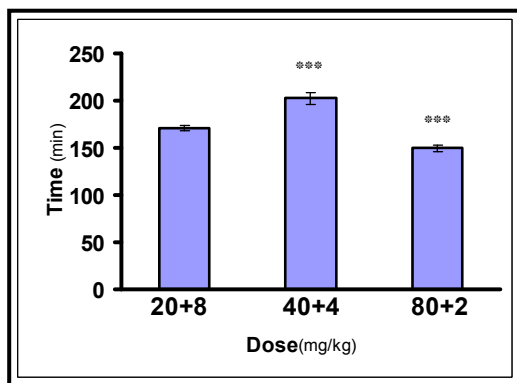
نتایج حاصل از تجویز دوزهای مختلف کتامین در نمودارهای ۱ و ۲ آمده است. براین اساس، شروع اولین آثار تضعیف CNS در دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در مقایسه با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تفاوت معنی داری نشان می دهد ($p < 0.001$). برطبق همین نتایج، دوام اثر دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دارای تفاوت معنی داری می باشند ($p < 0.001$). همانطوری که در این نمودارها ملاحظه می شود، با افزایش دوز تجویزی، زمان شروع تضعیف CNS، بصورت وابسته به دوز بوده و با افزایش دوز

دارو در دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با دوز ۲۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، در مقیاس ۳ (که بیشترین مقیاس مشاهده می‌باشد) دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد ($p < 0.001$).

بدن ۱۱٪ به مقیاس ۲، ۸۹٪ به مقیاس ۳ و ۱۱٪ به مقیاس ۴ می‌رسند. در دوز ۸۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیز ۷۸٪ به مقیاس ۳ و ۲۲٪ به مقیاس ۴ می‌رسند. شروع Peak Score و همچنین مدت زمان دوام اوج اثر

جدول ۴: Peak Scores، شروع و دوام اثر آن و درصد حیوانات رسیده به Peak Score، ناشی از دوزهای مختلف کتامین. مقادیر بصورت Mean±SE ارائه شده است. $p < 0.001$ *** مقایسه شده با دوز ۲۰ mg/kg مقیاس‌ها (Scores): 1=آناکسی ملایم، 2=آناکسی شدید، 3=عدم تحرک، 4=عدم واکنش به درد

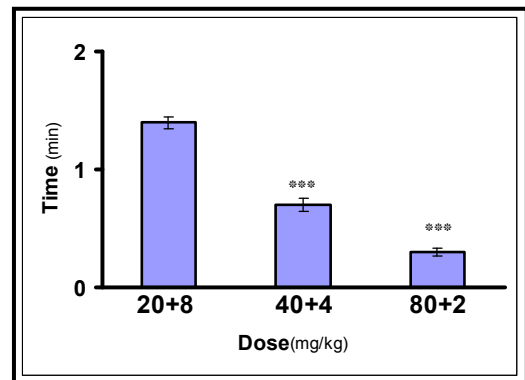
Dose (mg/kg)	Observed Peak Score	Percentage of animals reached Peak Score	Onset time of peak score (min)	Duration of peak score (min)
20	2	22	8.5 ± 0.5	22.2 ± 2.5
	3	78	13.5 ± 0.8	14.6 ± 0.7
40	2	11	3	35
	3	78	***6.2 ± 0.4	***24.4 ± 0.7
	4	11	10	12
80	3	78	***2 ± 0.1	***41.1 ± 0.7
	4	22	5.5 ± 0.5	18 ± 3



نمودار ۱: دوام اثر کتامین و لورازپام (توأم) (اسپری داخل دهانی) ($p < 0.001$ ***، مقایسه شده با گروه تحت تجویز توأم دوز کتامین ۲۰ (mg/kg) + لورازپام ۸ (mg/kg)

شروع و دوام اثر ناشی از تجویز توأم کتامین و لورازپام بصورت خوراکی

شروع و دوام اثر ناشی از تجویز توأم داروها در دوزهای موردنظر، در نمودارهای ۳ و ۴ آمده است. براین اساس، شروع اولین آثار تضعیف CNS و همچنین دوام اثر داروها در تجویز توأم لورازپام (۲ mg/kg) + کتامین (۴۰ mg/kg) و ترکیب لورازپام (۲ mg/kg) + کتامین (۸۰ mg/kg) در مقایسه با تجویز توأم لورازپام (۸ mg/kg) + کتامین (۲۰ mg/kg)، تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد ($p < 0.001$).



نمودار ۲: شروع اثر کتامین و لورازپام (توأم)

Peak Scores، شروع و دوام اثر آن و درصد حیوانات رسیده به Peak Score ناشی از تجویز توأم دوزهای مختلف کتامین و لورازپام بصورت خوراکی

بیشترین مقیاس مشاهده شده در تضعیف CNS ناشی از تجویز خوراکی توأم دوزهای مذکور در جدول ۵ ارائه شده است. همان‌طوریکه ملاحظه می‌شود بیشترین مقیاس مشاهده شده مقیاس ۴ می‌باشد که در تمام رژیم‌های توأم حاصل می‌گردد. در تجویز توأم کتامین (۲۰ mg/kg) و

دارو نقش ایفا نمایند. مهار انتقال کولینرژیک محیطی و مرکزی نیز در القاء بیهوشی و توهم‌زایی ممکن است نقش داشته باشند. (۱۳، ۱۰، ۱۶ و ۱۷). کتامین جزء معدود داروهای بیهوش‌کننده تزریقی است که دارای جذب مخاطی بوده و می‌تواند از مخاط دستگاه گوارش نیز جذب گردد و به همین دلیل علاوه بر روشهای تزریقی، بصورت خوراکی نیز بعنوان داروی پیش بیهوشی، ضددرد (در سرطان‌ها، ضایعات عصبی محیطی و مرکزی، استئوپوروز و...) و حتی بیهوشی مورد استفاده قرار گرفته است (۷، ۸ و ۱۴). در انسان فراهمی زیستی کتامین خوراکی ۱۶٪ می‌باشد که در مقایسه با روش‌های تزریقی (که بیش از ۹۰٪ می‌باشد) بسیار کمتر است، اما همین مقدار هم می‌تواند در بسیاری از اهداف بالینی، راهگشا باشد (۸ و ۱۱). کتامین توسط کبد متابولیزه می‌شود و مهمترین و بیشترین متابولیت آن نورکتامین می‌باشد که یک متابولیت فعال بوده و حدوداً یک سوم قدرت اثر کتامین را دارد. پس از تجویز خوراکی کتامین، مقادیر نورکتامین پلاسما به علت متابولیسم عبور اول کبدی، بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و به مقادیر بالاتر از داروی اصلی یعنی کتامین می‌رسد (۴، ۵، ۸، ۱۱ و ۱۳). کتامین در دامپزشکی خصوصاً در سگ و گربه یکی از داروهای مناسب جهت بیهوشی عمومی می‌باشد. داشتن پنجره درمانی وسیع (حاشیه امنیت بالا)، القاء سریع بیهوشی، تجمع کم دارو در بدن، اثرات کم تضعیف تنفسی و ایجاد بی‌دردی قابل توجه از جمله عللی است که باعث مصرف گسترده این دارو در سگ می‌شود (۳). ویژگی مهم این دارو انعطاف‌پذیر بودن آن است؛ بدین معنی که این دارو را در سگ می‌توان بصورت وریدی، عضلانی و زیرجلدی تزریق کرد و حتی می‌توان بصورت خوراکی مصرف نمود (۱۶). در یک مطالعه توسط Megumi و همکاران، شکل خوراکی کتامین به Rat تجویز گردید و Ratها نیز تضعیف CNS را بصورت وابسته به دوز نشان دادند (۱۳). با توجه به اینکه در مطالعات قبلی تجویز شکل خوراکی کتامین در سگ،

لورازپام (۸ mg/kg) ۳۳٪ سگ‌ها به مقیاس ۳ و ۶۷٪ به مقیاس ۴ و در تجویز توأم کتامین (۴۰ mg/kg) و لورازپام (۴ mg/kg) همه سگ‌ها (۱۰۰٪) به مقیاس ۴ و در تجویز توأم کتامین (۸۰ mg/kg) و لورازپام (۲ mg/kg)، ۲۲٪ به مقیاس ۳ و ۷۸٪ به مقیاس ۴ می‌رسند. در مقایسه شروع و دوام اثر Peak Score ناشی از تجویز توأم دوزهای مختلف کتامین به همراه لورازپام نیز تفاوت معنی‌داری دیده می‌شود ($p < 0.001$).

جدول ۵: Peak Scores. شروع و دوام اثر آن و درصد حیوانات رسیده به Peak Score ناشی از تجویز توأم دوزهای مختلف کتامین و لورازپام بصورت خوراکی. مقادیر بصورت Mean±SE ارائه شده است. [$p < 0.001$ *** مقایسه شده با دوز کتامین (۲۰ mg/kg) + لورازپام (۸ mg/kg)] مقیاس‌ها (Scores): 1 = آتاکسی ملایم، 2 = آتاکسی شدید، 3 = عدم تحرک، 4 = عدم واکنش به درد

Dose (mg/kg)		Observed Peak Score	Percentage of Animals Reached to Peak Score	Onset time of peak score (min)	Duration of peak score (min)
Ketamine	Lorazepam				
20 + 8	3	3	33	9 ± 0.5	8.16 ± 0.4
	4	4	67	17.9 ± 0.7	13.4 ± 0.7
40 + 4	3	3	22	1.9 ± 0.1	59.6 ± 1
	4	4	78	***6.6 ± 0.3	***24.4 ± 0.6
80 + 2	3	3	22	1.9 ± 0.1	59.6 ± 1
	4	4	78	***4.1 ± 0.2	***30.3 ± 0.7

بحث

کتامین یک داروی بیهوش‌کننده عمومی است که موجب بیهوشی انفکاک می‌شود (۳). مکانیسم عمل کتامین پیچیده بوده و سیستم‌های مختلفی را شامل می‌شود. این دارو آنتاگونیست گیرنده NMDA در CNS بوده و باعث بلوک آن می‌شود. با این وجود تمام اثرات کتامین فقط به خاطر اثر دارو بر روی گیرنده‌های NMDA نیست، زیرا اثرات بی‌دردی، بیهوشی و سمپاتومیمتیک ناشی از دارو بواسطه عملکرد نواحی مختلف مغز صورت می‌گیرند. گیرنده‌های اپیوئیدی نیز ممکن است در اثرات بی‌دردی

کمتر مورد ارزیابی قرار گرفته و اثرات و نتایج این شکل تجویزی دارو کاملاً آشکار نیست، در فاز اول مطالعه حاضر، شکل خوراکی دارو به سگ‌ها تجویز شد و نتایج مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصله از تجویز خوراکی کتامین به تنهایی (۲۰ mg/kg، ۴۰ و ۸۰) نشان داد که مدت زمان شروع و دوام اثر دارو با افزایش دوز تجویزی به ترتیب کاهش و افزایش می‌یابد و بین هر کدام از دوزها تفاوت معنی داری وجود دارد ($p < 0.001$). زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی کتامین در تجویز خوراکی در مقایسه با روش‌های تزریقی به‌علت تاخیر در جذب معده‌ای-روده‌ای و همچنین متابولیسم عبور اول کبدی طولانی‌تر است (۸). با این وجود در مطالعه حاضر زمان شروع اثر دارو بطور متوسط حدوداً 1 ± 0.5 دقیقه بود که با توجه به شکل تجویز خوراکی، مدت زمان سریعی است. این مسئله احتمالاً ناشی از جذب اولیه دارو از همان ناحیه دهان و مخاط دستگاه گوارشی می‌باشد (۱۱، ۲۸، ۱۳). پس از مصرف دارو اکثر سگ‌ها به مقیاس ۳ (عدم تحرک) می‌رسیدند. تجویز کتامین به تنهایی خصوصاً در سگ می‌تواند عوارض جانبی نیز به دنبال داشته باشد. افزایش بیش‌ازحد تونوسیتة عضلانی همراه با اسپاسم‌های تونیک-کلونیک، حرکات غیرارادی فراوان، بروز تشنج، ریکاوری سخت و خشکی قرنیة به علت بازماندن پلک‌ها از عوارض جانبی تجویز به تنهایی کتامین در سگ است (۱۶). به همین دلیل در سگ، کتامین معمولاً بصورت ترکیب با داروهای آرامبخش یا رخوت‌زا، جهت کاهش بعضی از عوارض جانبی مذکور تجویز می‌گردد که مهمترین این داروها شامل بنزودیازپین‌ها، آسپرومازین، زایلازین، آتروپین، گایافینیزین و متدومیدین می‌باشند. ترکیب کتامین و بنزودیازپین‌ها در سگ، یکی از ترکیبات توأم مناسب جهت ایجاد بیهوشی‌های کوتاه مدت و همچنین جهت القاء بیهوشی، قبل از نگهداری بیهوشی با استفاده از بیهوش‌کننده‌های استنشاقی می‌باشد (۱۵). از بین بنزودیازپین‌ها، لورازپام

بنزودیازپین سریع‌الاثری است که بعلمت نیمه عمر کوتاه (۱۵ ساعت) و نداشتن متابولیت فعال و جذب خوراکی قابل توجه، داروی مناسبی جهت اهداف ذکر شده می‌باشد و می‌تواند جهت کاهش عوارض جانبی ناشی از کتامین به همراه این دارو مصرف گردد. (۱۵). این دارو با فعال کردن گیرنده $GABA_A$ موجب باز شدن کانالهای کلراید و تضعیف سیستم اعصاب مرکزی شود و در پروتکل‌های بیهوشی ۵-۲ برابر قویتر از دیازپام می‌باشد (۶، ۱۸ و ۱۹). با این وجود در مطالعات قبلی از بین بنزودیازپین‌ها، لورازپام، خصوصاً در فرم محلول خوراکی کمتر استفاده شده است. بنابراین در فاز دوم مطالعه حاضر، محلول خوراکی لورازپام بصورت توأم با کتامین خوراکی به سگ‌ها تجویز گردید. در تجویز توأم کتامین و لورازپام براساس نتایج حاصله، شروع و دوام اثر دوزهای توأم در مقایسه با شروع و دوام اثر دوزهای کتامین به تنهایی، به ترتیب کمتر و بیشتر بود و بین هر کدام از دوزهای تجویزی توأم نیز در هر دو پارامتر مورد ارزیابی تفاوت معنی داری وجود داشت ($p < 0.001$). در دوز ۲۰ mg/kg (کتامین) + ۸ mg/kg (لورازپام) طول مدت اثر بیشتر از دوز ۸۰ mg/kg (کتامین) + ۲ mg/kg (لورازپام) بود. بیشترین طول مدت اثر در دوز ۴۰ mg/kg (کتامین) + ۴ mg/kg (لورازپام) ایجاد شد. بزرگترین مقیاس مشاهده شده در این گروه مقیاس ۴ (عدم واکنش به درد) بود. با توجه به نتایج حاصله از مطالعه حاضر، می‌توان گفت که تجویز خوراکی دارو در مقایسه با روش‌های تزریقی، یک روش غیر تهاجمی می‌باشد و در مواردی همچون مقیدسازی شیمیایی و عدم تحرک سگ در معاینات بالینی و کلینیکی، تجویز خوراکی کتامین خصوصاً با دوز ۴۰ mg/kg می‌تواند مفید باشد. همچنین تجویز خوراکی توأم کتامین همراه با لورازپام باعث ایجاد بیهوشی مناسب همراه با شلی عضلانی کافی برای اعمال جراحی می‌شود که پروتوکل [کتامین (۴۰ mg/kg) + لورازپام (۴ mg/kg)]

11. Kulkarni J., (2006): Oral Ketamine for Premedication in Children, BHJ
12. Lumb W.V., Jones E.W., (1996): Veterinary Anesthesia, Williams & Wilkins, Pp: 241-246
13. Megumi Shimoyama , Naohito Shimoyama, Kathryn J. Elliott, b, Charles E. Inturrisia, (1996): Oral Ketamine Produces A Dose-Dependent CNS Depression In the Rat, 60,1: Pp: 9-14
14. Rabben T., Skjelbred P., (1998): Prolonged Analgesic Effect of Ketamine, an *N*-Methyl-DAspartate Receptor Inhibitor, in Patients with Chronic Pain, Vol. 289, No 2
15. Range H.P., (2003): Anxiolytic and Hypnotic Drug, In: Range H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K., Pharmacology, Churchill Livingstone, 5th ed. Pp: 517-523
16. Seymour C., Gleed R., (2003): Manual of Small Animal Anesthesia and Analgesia, Pp: 91-93
17. Slatter D., (2003): Textbook of Small Animal Surgery, Saunders W.B., Pp: 2510-2512
18. Trevor A.J., and Way W.L., (2002): Sedative and Hypnotics Drug, In: Basic and Clinical Pharmacology, Katzung B.G. 6th ed., Appleton & Lange, Stamford, Pp: 354-371
19. USP 26. NF 21, (2003): the United States Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, Pp: 1096-1099

می‌تواند بیهوشی عمیق همراه با طول مدت مناسب و کاهش عوارض جانبی بیهوشی کتامین را فراهم کند.

فهرست منابع

1. Baldessarini R.G., (1996): Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders, In: Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis Of Therapeutics, McGraw-Hill, Pp: 399-430
2. Bragg, C.L. and Miller, B.R., (1990): Oral ketamine facilitates induction in a combative mentally retarded patient, J. Clin. Anesth., 2, Pp: 121-122
3. Brander G.C., Pugh D.M., Bywater R.J., and Jenkins W.L., (1994): Injectable Anaesthetics, In: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, 5th ed., London, Bailliere Tindall, Pp: 355-373
4. Cohen, M.L., Chan, S.-L., Way, W.L. and Trevor, A.J., (1973): Distribution in the brain and metabolism of ketamine in the rat after intravenous administration, Anesthesiology, 39, Pp: 370-376
5. Cohen, M.L. Trevor, A.J., (1974): On the cerebral accumulation of ketamine and the relationship between metabolism of the drug and its pharmacological effects, J. Pharmacol. Exp. Ther., 189, Pp: 351-358.
6. Drug Facts and Comparasion, (2000): Facts and Comparasion, Missouri, Pp: 882
7. Edmonds Polly M., (1998): The role of Ketamine in the management of chronic pain, 1:1: 3-6
8. Grant I.S., Nimmo W.S., and Clements J.A., (1981): Pharmacokinetics and analgesic effects of intramuscular and oral ketamine, Br. J. Anaesth., 53, Pp: 805-810
9. Gutstein, H.B., Johnson, K.L., Heard, M.B. and Gregory, G.A., (1992): Oral Ketamine Preanesthetic Medication in Children, Anesthesiology, 76, Pp: 28-33
10. Hall L.W., Clarke K.W., Trim C.M., (2001): Veterinary Anaesthesai, Saunders W.B., UK, 10th ed. Pp: 45