

اثر بیهوش کنندگی بلوکرهای گیرنده‌های گلوتامات به صورت انفرادی و به همراه آلپرازولام در تجویز از راه‌های مختلف و دوزهای متفاوت در

مدل حیوانی

ایلپاد عیسی بیگلر^{۱*}، احمد اصغری^۲

چکیده

مقدمه

کتامین، هوشبری سنتتیک بوده که بیش از ۳۵ سال است که به صورت تزریقی جهت انجام اعمال جراحی در طب انسانی و در دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد و چندین مطالعه بزرگ نشانگر حریم اطمینان وسیع دارو است (۱۸ و ۱۶). این دارو بلوکر گیرنده‌های NMDA (N-methyl-D-Aspartate) بوده (۵) و حالتی از بیهوشی به نام بیهوشی انفکاک را به وجود می‌آورد، بدین صورت که بیمار ظاهراً بیدار به نظر می‌رسد ولی عملاً بیهوش است و درد را احساس نمی‌کند. کتامین پس از تجویز، اثراتی نظیر سدیشن، بی‌دردی، بی‌حرکتی و فراموشی ایجاد می‌نماید (۲۰). کتامین جذب خوراکی پائینی در انسان داشته و فراهمی زیستی آن در تجویز خوراکی $7 \pm 20\%$ است (۲۴). اما در تجویز رکتال در گربه، فراهمی زیستی آن $61 \pm 43/5\%$ می‌باشد (۹). 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 (۶ و ۷). همچنین گاهی توسط برخی کلینیسین‌ها در گربه‌هایی که رفتارهای پرخاشگرانه از خود نشان می‌دهند با یک سرنگ به صورت دهانی به کار رفته است (۲۲). دارو با متابولیسم کبدی به دو متابولیت عمده تبدیل می‌شود. ابتدا با N-دمتیلشن به نورکتامین

کتامین مهمترین داروی کلینیکی مهار کننده گیرنده‌های اصلی‌ترین نوروترانسمیتر تحریکی مغز (گلوتامات)، هوش‌بر تزریقی مناسبی در انسان و حیوان است که جذب گوارشی کمی داشته و در تجویز خوراکی، فراهمی زیستی آن در انسان ($20 \pm 7\%$) می‌باشد. همچنین نشان داده شده است که در تجویز رکتال در گربه فراهمی زیستی آن ($61 \pm 43/5\%$) است. این دارو، عوارض نامطلوبی مانند افزایش فشار خون، آزاد سازی هیستامین، توهم‌زایی و ترشح بیش از حد بزاق (خصوصاً در تجویز به صورت خوراکی) دارد. آلپرازولام، بنزودیازپین متوسط‌اثری است که می‌تواند از سد خونی - مغزی عبور کرده باعث تضعیف سیستم عصبی شود و در نتیجه به نظر می‌رسد مصرف توام آن به همراه کتامین، موجب تقویت اثر کتامین خواهد شد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر مقایسه آثار تضعیف CNS ناشی از تجویز فرم کتامین و آلپرازولام به صورت منفرد و توام باهم بود. در این مطالعه تعداد ۱۰ قلابه گربه ولگرد نر و بالغ انتخاب شده و دوزهای مختلفی از کتامین ($20, 40, 80 \text{ mg/kg}$) و آلپرازولام ($5, 10, 15 \text{ mg/cat}$) و نیز ترکیبشان به صورت مخلوط با شیر یا گوشت و یا اسپری مستقیم در دهان تجویز شد و آثار تضعیف CNS ناشی از رژیم‌های فوق براساس ۵ مقیاس در حیوانات ثبت گردید. 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. آلپرازولام و کتامین به صورت وابسته به دوز موجب تضعیف CNS گردیدند. در تجویز توام آلپرازولام با کتامین، عمق و طول مدت تضعیف CNS در مقایسه با تجویز انفرادی کتامین افزایش یافت. از نتایج حاصله چنین استنباط می‌گردد که در تجویز (اسپری داخل دهانی) کتامین 80 mg/kg + آلپرازولام 5 mg/kg ، سرعت شروع و طول مدت تضعیف CNS در مقایسه با رژیم‌های دیگر مناسب‌تر بوده و علی‌الخصوص در همه حیوانات مورد مطالعه، بیهوشی کامل ایجاد گردید که به نظر می‌رسد پروتکل مناسبی برای ایجاد سدیشن توام با بی‌دردی به روش غیر تهاجمی در گربه باشد.

واژگان کلیدی: کتامین، آلپرازولام، بیهوشی، اسپری دهانی، گربه

تاریخ دریافت: ۹۰/۸/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۱۱

*^۱ دانشجوی دکتری، واحد تبریز، دانشکده علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی، تبریز، ایران

Dr.e.issabegloo@gmail.com

^۲ دانشجوی دکتری، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه جراحی دامپزشکی، تهران، ایران

تاریکی در محل نگهداری فراهم گردید. قبل از شروع تحقیق، گربه‌ها توسط مسئول نگهداری حیوانات به مدت هفته (جهت تثبیت شرایط) تیمار شدند. همچنین به هنگام انتخاب حیوانات و نیز در طول تحقیق هیچ مشکل بدنی و یا بیماری خاص در آنها وجود نداشت. 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 ۱۰٪ (alfasan, Holland) (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) (۱۵)

آلپرازولام ۱٪ (Cambrex, Italy) (۵، ۱۰، ۱۵ mg/cat) (۲۱)
برای تهیه فرم محلول، پودر داروها با غلظت‌های ذکر شده در نرمال سالین انحلال داده شده و برای پوشش دادن طعم تلخ دارو و مطبوع‌سازی طعم آن از شیرین کننده ساخارین سدیم استفاده به عمل آمد. 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 تجویز گردیدند. در هر وعده تجویز، داروهای تهیه شده به صورت محلول خوراکی توسط یک سرنگ پلاستیکی به صورت قطره قطره در زیر زبان چکانده می‌شد (اسپری زیر زبانی) و با بلع آرام دارو توسط گربه، تجویز ادامه می‌یافت.

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 و ورجه، حالت تحریکی.

تبدیل شده و در ادامه تحت تاثیر دهیدروژناسیون به دهیدرونورکتامین تبدیل می‌گردد (۱). از نظر قدرت بیهوش‌کنندگی قدرت اثر متابولیت عمده کتامین (نورکتامین)، یک‌سوم داروی مادر است. کتامین به صورت خوراکی در گربه‌های با خصوصیات رفتاری تهاجمی جهت آرام‌سازی حیوان استفاده شده اما مصرف این دارو همراه با عوارضی چون ترشح بزاق فراوان، آزاد شدن هیستامین، افزایش فشار خون و هالوسیناسیون می‌باشد (۷، ۲). آلپرازولام از بنزودیازپین‌های متوسط‌الاکثر است که علاوه بر اثر ضد اضطرابی، دارای اثر تضعیفی بر روی CNS (خواب‌آوری) نیز می‌باشد (۱۹ و ۸). بنابراین به نظر می‌رسد مصرف توام آلپرازولام به همراه کتامین موجب تقویت آثار تضعیف CNS ناشی از کتامین خوراکی شده و قادر به کاهش برخی از عوارض احتمالی ناشی از تجویز کتامین (اثر توهم‌زایی و تشنج آوری دارو) گردد. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی میزان تضعیف CNS ناشی از مصرف مجزا و توام کتامین و آلپرازولام می‌باشد.

مواد و روش کار

حیوانات

به علت اینکه مقیاس‌های تضعیف CNS در گربه به صورت استاندارد تعریف شده هستند، در این مطالعه از این حیوان به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده به عمل آمد. لذا تعداد ۱۰ قفله گربه ولگرد نر و بالغ با جثه بزرگ، بطور تصادفی انتخاب شدند و در یک اتاق ۳×۴ متر با پنجره‌های تقریباً بزرگ نگهداری می‌شدند. در طول تحقیق دسترسی آسان به آب وجود داشت و تغذیه حیوانات به صورت سه وعده در طول روز در ساعات مشخص و ثابت انجام می‌گردید. گربه‌ها در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵ تا ۶۵٪ در طول مدت تحقیق نگهداری شدند. همچنین در طول مدت تحقیق، شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت

دوز وسطشان نیز با هم در گروه‌های درمانی تجویز می‌شد. همچنین 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 می‌شد.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

نتایج به صورت $Mean \pm SE$ گردیدند و جهت ارزیابی میزان معنی‌دار بودن پاسخ توسط دوزهای مختلف ناشی از رژیم‌های دارویی در گروه‌های درمانی مختلف از آزمون ANOVA (یک طرفه) و از Tukey, PostTest استفاده بعمل آمد و با لحاظ کردن $P < 0.05$ ، نتایج معنی‌دار تلقی شدند.

نتایج

تأثیر تجویز خوراکی کتامین ($20, 40, 80 \text{ mg/kg}$) و آلپرازولام ($5, 10, 15 \text{ mg/cat}$) در مخلوط با شیر یا داخل گوشت در میزان تضعیف CNS در گربه

در این روش تقریباً همه گربه‌ها 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 کتامین ($20, 40, 80 \text{ mg/kg}$)

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است با افزایش دوز کتامین، زمان شروع تضعیف CNS کاهش یافته به‌طوری‌که با تجویز کتامین 80 mg ، شروع اثر به $1'2''$: کاهش یافته که این زمان در مقایسه با کتامین 20 mg معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$). طول مدت تضعیف CNS هم با افزایش دوز دارو، طولانی‌تر شده است که بیشترین مدت زمان، در تجویز کتامین 80 mg در حدود $30'30''$: ساعت بود که این زمان در مقایسه با کتامین 20 mg معنی‌دار است ($P < 0.001$). میزان تضعیف CNS نیز به صورت وابسته به دوز افزایش یافته به‌طوری‌که در دوز 80 mg در 60%

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

Score 4: قرار گرفتن بر روی جناغ 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 سنجیده می‌شود (۱۳).

نتایج حاصل از تجویز دوزهای مختلف دارو در گربه‌ها، بر اساس پارامترهای زیر مورد ارزیابی قرار گرفته ثبت گردید (۲۳):
- 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 می‌کند.

- 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).

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

- Percentage of animal reached peak score: نشان دهنده درصد گربه‌هایی است که در اثر خوردن شیر یا گوشت حاوی دارو و یا اسپری دهانی به بالاترین مقیاس تضعیف سیستم اعصاب مرکزی رسیده‌اند.

- Onset time of peak score: زمان شروع peak score در هر دوز می‌باشد.

- Duration of peak score: بیانگر مدت زمانی است که گربه‌ها در peak score در دوز مربوطه باقی می‌مانند.

در مرحله دوم کتامین با آلپرازولام به صورت ترکیبی تجویز گردید و براساس مقیاسها و پارامترهای مذکور، اثرات تجویز توام مورد ارزیابی قرار گرفت. گفتنی است در رژیم‌های درمانی ترکیبی، دوز بالای هر یک از داروها با دوز پائین داروی دیگر و

گره‌ها بی‌دردی ایجاد شده است (Score 5). شروع اوج اثر به صورت وابسته به دوز کاهش یافته به‌طوری‌که در دوز 80 mg/kg صورت وابسته به دوز افزایش یافته است که در مقایسه، تقریباً نصف دوز 20 mg/kg می‌باشد.

جدول ۱- تاثیر تجویز کتامین (mg/kg 20, 40, 80 - به صورت اسپری داخل دهانی)

Dose Of Ketamine (mg/kg)	Onset Time Of Effect (min)	Duration Of Effect (hour)	Observed Peak Score	Percentage Of Animals Reached Peak Score	Onset Time Of Peak Score (min)	Duration Of Peak Score (min)
20	2/38 ± 0/44	0/55 ± 0/06	3	40 %	4/8 ± 0/5	11/35 ± 1/3
			4	60 %	3/22 ± 0/34	23/41 ± 6/2
40	1/69 ± 0/31	1/91 ± 0/14*	3	50 %	4/55 ± 0/35	10/66 ± 2/2
			4	50 %	3/62 ± 0/14	64/37 ± 12/6
80	1/19 ± 0/8 *	2/55 ± 0/37 ***	4	40 %	2/75 ± 0/47	89/2 ± 14/8
			5	60 %	2/44 ± 0/21	121/4 ± 23/9

زمان شروع اولین علامت تضعیفی و طول مدت اثر دارو (از زمان شروع اثر تا نرمال شدن کامل حیوان)، بیشترین مقیاس تضعیف CNS در هر دوز و درصد گره‌های رسیده به این مقیاس؛ همچنین زمان لازم تا شروع و طول مدت باقی ماندن حیوان در این مقیاس در جدول ذکر شده است. مقادیر به صورت Mean ± SE ارائه شده است. *P<0.05, ***P<0.001 مقایسه شده با دوز 20 mg/kg

وابسته به دوز افزایش یافته است به‌طوری‌که در تجویز 15 mg/cat این زمان به 50:05 ساعت رسیده است که در مقایسه با گروه 5 mg/cat افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد (P<0.001). آلپرازولام در بیشترین دوز به کار برده شده توانست گره‌ها را تا Score 3 پیش ببرد.

*تضعیف CNS ناشی از اسپری دهانی آلپرازولام (mg/cat): (5, 10, 15)

با توجه به جدول 2 با افزایش دوز آلپرازولام، زمان شروع تضعیف CNS کاهش می‌یابد تا حدی که این زمان در دوز 15 mg/cat، تقریباً نصف دوز 5 mg/cat می‌باشد (P<0.001). همچنین در مورد طول مدت تضعیف CNS، این زمان به طور

جدول 2- تاثیر تجویز کتامین (mg/cat 5, 10, 15 - به صورت اسپری داخل دهانی)

Dose Of Alprazolam (mg/cat)	Onset Time Of Effect (min)	Duration Of Effect (hour)	Observed Peak Score	Percentage Of Animals Reached Peak Score	Onset Time Of Peak Score (min)	Duration Of Peak Score (hrs)
5	9/78 ± 2/2	4/15 ± 0/22	2	70 %	†	†
			3	30 %	14/26 ± 0/76	3/53 ± 0/2
10	5/08 ± 1/16 ***	4/96 ± 0/13**	2	50 %	†	†
			3	50 %	14/36 ± 0/71	2/64 ± 0/3
15	4/5 ± 0/95 ***	5/82 ± 0/12 ***	3	100 %	7/89 ± 0/4	3/91 ± 0/13

زمان شروع اولین علامت تضعیفی و طول مدت اثر دارو (از زمان شروع اثر تا نرمال شدن کامل حیوان)، بیشترین مقیاس تضعیف CNS در هر دوز و درصد گره‌های رسیده به این مقیاس؛ همچنین زمان لازم تا شروع و طول مدت باقی ماندن حیوان در این مقیاس در جدول ذکر شده است. مقادیر به صورت Mean ± SE ارائه شده است. *P<0.01, ***P<0.001 مقایسه شده با دوز 5 mg/cat †: در مواردی که score 2 ثبت گردید، زمانی برای Onset Time Of Peak Score و duration of peak score در نظر گرفته نشد.

کتامین ۴۰ mg/kg + آلپرازولام ۱۰ mg/cat دیده شد به طوریکه در این دو گروه در طول مدت ۶ ساعت مونیتورینگ، همه حیوانات علائم تضعیف CNS را با درجات مختلف نشان می‌دادند. همچنین بیشترین میزان تضعیف CNS (Score 5) با بیشترین فراوانی (۱۰۰٪) در این دو گروه درمانی مشاهده گردید. از طرفی دیگر طول مدت زمانی که گربه‌ها، در Score 5 (بیهوشی) قرار داشتند در این دو رژیم درمانی طولانی‌تر از گروه کتامین ۲۰ mg/kg + آلپرازولام ۱۰ mg/cat بود (بیش از ۶ ساعت).

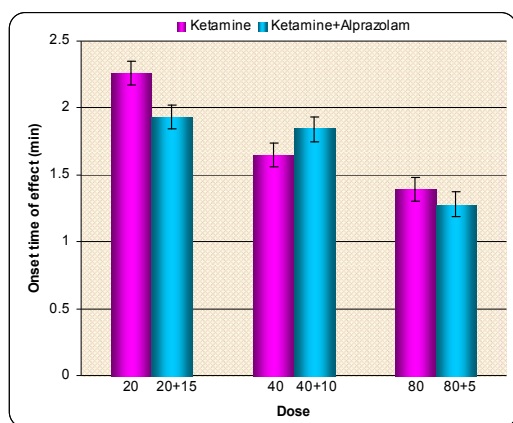
تضعیف CNS ناشی از تجویز توام اسپری دهانی کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) با آلپرازولام (۱۰، ۱۵، ۵۰):

نتایج تضعیف CNS ناشی از تجویز توام اسپری دهانی کتامین ۲۰ mg/kg + آلپرازولام ۱۰ mg/cat، کتامین ۴۰ mg/kg + آلپرازولام ۱۰ mg/cat، کتامین ۸۰ mg/kg + آلپرازولام ۵ mg/cat در جدول ۳ ذکر شده است. همان‌طوریکه دیده می‌شود، شروع تضعیف CNS در گروه (کتامین ۸۰ mg/kg + آلپرازولام ۵ mg/cat) سریعتر از سایر گروه‌ها می‌باشد. طولانی‌ترین مدت تضعیف CNS نیز در رژیم‌های کتامین ۸۰ mg/kg + آلپرازولام ۵ mg/cat و

جدول ۳- تاثیر تجویز (به صورت اسپری دهانی) دوزهای توأم کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و آلپرازولام (۱۰، ۱۵، ۵۰ mg/cat).

Ketamine + Alprazolam (mg/kg) (mg/ cat)	Onset Time Of Effect (min)	Duration Of Effect (hour)	Observed Peak Score	Percentage Of Animals Reached Peak Score	Onset Time Of Peak Score (min)	Duration Of Peak Score (min)
۲۰ + ۱۵	۱/۹۳ ± ۰/۱۹	۴/۱۸ ± ۰/۲۶	۴	۱۰۰ %	۲/۹۹ ± ۰/۲۷	۲/۸۳ ± ۰/۲۷
۴۰ + ۱۰	۱/۸۴ ± ۰/۲۲	†***	۵	۱۰۰ %	۲/۹۳ ± ۰/۳۳	†***
۸۰ + ۵	۱/۲۸ ± ۰/۱۸	†***	۵	۱۰۰ %	۳/۲۵ ± ۰/۵۶	†***

زمان شروع اولین علامت تضعیفی و طول مدت اثر دارو (از زمان شروع اثر تا زمان شدن کامل حیوان)، 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 در جدول ذکر شده است. در جدول ذکر شده است. مقادیر به صورت Mean ± SE ارائه شده است. $P < 0.001$ *** مقایسه شده با گروه (کتامین ۲۰ + آلپرازولام ۱۰). † زمانهای بیش از ۶ ساعت در این مطالعه در نظر گرفته نشده است.



نمودار ۱- مقایسه شروع اثر تضعیف CNS بین کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) + آلپرازولام (۱۰، ۱۵، ۵۰ mg/cat) در تجویز به صورت اسپری دهانی. نتایج به صورت Mean ± SE ارائه شده است.

مقایسه تضعیف CNS ناشی از اسپری داخل دهانی

کتامین به صورت انفرادی و توام با آلپرازولام:

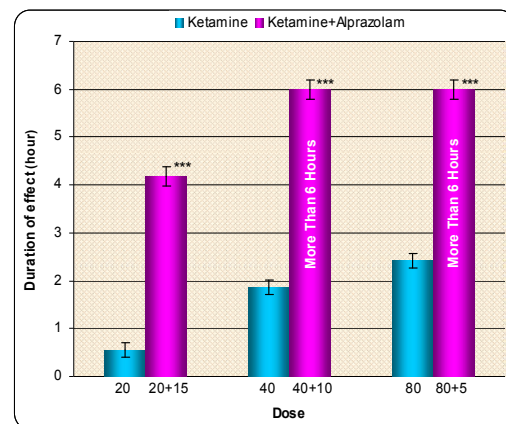
مقایسه آثار تضعیف CNS ناشی از اسپری داخل دهانی کتامین به صورت انفرادی و توام با آلپرازولام در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. آلپرازولام در دوز ۱۵ mg/cat شروع تضعیف CNS ناشی از کتامین را تسریع می‌کند اما در مقادیر کمتر (۵، ۱۰ mg/cat) این زمان را طولانی‌تر می‌کند. همچنین اضافه‌سازی آلپرازولام با مقادیر پیشنهادی باعث طولانی‌تر شدن معنی‌دار طول مدت تضعیف CNS نسبت به تجویز انفرادی کتامین می‌گردد ($P < 0.001$).

مسئله باب طبع گربه نمی‌باشد. بنزودیازپین‌ها بالفطره تلخ مزه نیستند یا بوی زننده‌ای برای گربه ندارند. اما به نظر می‌رسد حلال‌های الکلی آنها، مزه‌ای متناسب با سلیقه گربه ندارد.

در مطالعه حاضر حتی تغییر طعم محلول‌های خوراکی تهیه شده با مواد شیرین‌کننده، ایجاد تشنگی طولانی مدت ۲۴ ساعته و گرسنگی سه روزه و استفاده از برخی از مواد همراه با این داروها مثل ماده والرین که اصولاً گربه کشش و تمایل و بسیاری زیادی به آن دارد نتوانست گربه را ملزم نماید تا به اختیار خود این داروها را در مخلوط با شیر یا گوشت به طور کامل مصرف نماید. بنابراین شاید عدم همکاری گربه‌ها در تجویز داروهای مزبور در شکل مخلوط با شیر یا داخل گوشت به جهت حساسیت حیوان (گربه) به طعم و بوی داروهای فراهم شده باشد که به صورت مخلوط با شیر یا گوشت فراهم شده بودند و نتایج مطالعه حاضر هم با این رفتار گربه همخوانی دارند. در ادامه مطالعه حاضر، دارورسانی به حیوان تغییر داده شد و از روش اسپری داخل دهانی با استفاده از سرنگ استفاده به عمل آمد.

کتامین دارویی با حلالیت بسیار زیاد در چربی است و سریعاً از پلاسما وارد مغز می‌شود. پس از تجویز وریدی، حداکثر ظرف یک دقیقه به اوج غلظت مغزی می‌رسد و اثرات مختلفی را در بدن نظیر القاء خواب، بیهوشی، بی‌دردی و گاهی کاهش افسردگی ایجاد می‌نماید (۲۵). این مسئله به طور کامل با شروع اثر سریع دارو که به نظر می‌رسد چند ثانیه پس از تجویز وریدی داروست، همخوانی دارد (۱۴) و (۱۲).

مطالعات نشان داده اند که علاوه بر القاء بیهوشی توسط دارو در راه وریدی یا عضلانی، این دارو میتواند با دوز mg/kg ۰/۵ از راه داخل صفاقی در موش صحرائی نیز باعث ایجاد



نمودار ۲- مقایسه طول اثر تضعیف CNS کتامین ($20, 40, 80 mg/kg$) با کتامین ($20, 40, 80 mg/kg$) + آلپرازولام ($5, 10, 15 mg/cat$) در تجویز به صورت اسپری دهانی. نتایج به صورت $Mean \pm SE$ ارائه شده است. $***P < 0.001$

بحث

با بررسی نتایج مطالعه حاضر، چند نکته به نظر می‌رسد: اولاً، تجویز کتامین یا آلپرازولام به صورت مخلوط با شیر و یا داخل گوشت راه مناسب دارورسانی سیستمیک برای گربه نمی‌باشد. ثانیاً، آلپرازولام در صورت اسپری داخل دهانی، آثار تضعیف CNS نسبی ایجاد می‌کند. از طرفی اسپری داخل دهانی کتامین به صورت وابسته به دوز آثار معنی‌داری در تضعیف CNS گربه ایجاد می‌کند. همچنین میزان تضعیف CNS در تجویز توام کتامین و آلپرازولام در مقایسه با تجویز انفرادی کتامین افزایش می‌یابد. گربه حیوانی است که حساسیت بسیار زیادی به طعم و بوی غذا و مایعاتی که می‌خورد دارد به طوری که بو و طعم نامناسب مواد باعث خواهد شد گربه از مصرف آنها خودداری کند. داروهای به کار برده شده در این تحقیق، موادی هستند که بو و خصوصاً طعم بسیار نامناسبی برای گربه دارند. مثلاً کتامین دارویی با PH اسیدی است که این

همان اثرات گردد (۱۷). تزریق داخل وریدی کتامین در گربه آثار تضعیف CNS مشخصی دارد. در مطالعه حاضر، اسپری داخل دهانی کتامین در عرض ۳-۲/۵ دقیقه موجب آثار تضعیف CNS در گربه گردید. این اثر به صورت وابسته به دوز بود، به طوری که در کتامین ۸۰ 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.

بنزودیازپین‌ها، گروهی از داروهای تضعیف‌کننده CNS هستند که با تحریک گیرنده‌های اختصاصی ω در سیستم اعصاب مرکزی، حساسیت گیرنده‌های $GABA_A$ را به GABA افزایش می‌دهند. این خانواده دارویی علاوه بر اثر تضعیفی بر روی CNS (خواب‌آوری)، دارای اثر آرام‌بخشی نیز می‌باشند و می‌توانند به صورت مرکزی باعث شلی عضلانی گردند (۱۱ و ۷). از این رو علاوه بر اثر هم‌نیروزاد با کتامین در تضعیف CNS، قادر می‌باشند طیف دیگری از اثرات سوء کتامین مثل اسپاسم عضلانی، اختلالات روانی (توهم‌زائی) و عصبی (تشنج) ناشی از کتامین را کاهش دهند.

در مورد بنزودیازپین‌ها با اینکه مقالات و منابع مختلف اشاره به این دارند که با افزایش دوز آنها، تسکین به سمت خواب و پس از آن بیهوشی پیشرفت می‌کند و به عبارتی این داروها اثرات anesthetic هم می‌توانند از خود نشان دهند اما به علت اینکه در مصرف این داروها، هوشیاری وجود داشته و شلی عضلانی لازم برای ایجاد جراحی ایجاد نمی‌شود، این داروها باعث بیهوشی واقعی و مطلق نمی‌شوند. با وجود این در دوزهای پیش‌بیهوشی، یک فراموشی مناسب برای حوادث پس از تجویز داروها وجود دارد که باعث تصور غلط در مورد بیهوشی با این داروها می‌شود (۱۰).

در بخش دیگری از مطالعه حاضر، تجویز آلپرازولام در دوزهای پیشنهادی (اسپری داخل دهانی) آثار تضعیف CNS ضعیف‌تری در مقایسه با کتامین ایجاد کرد (حداکثر Score 3 در بالاترین دوز). این امر شاید به مکانیسم اثر آن، کارایی (Efficacy) کمتر دارو نسبت به کتامین در تضعیف CNS و یا 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 و طول مدت تضعیف CNS و در عین حال عمق تضعیف CNS نسبت به تجویز انفرادی کتامین و آلپرازولام بیشتر شد.

این آثار در تجویزهای توأم کتامین ۸۰ mg/kg + آلپرازولام ۵ mg/cat 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 روشهای توأم بود. شاید شروع سریعتر تضعیف CNS در تجویز توأم آلپرازولام با کتامین در مقایسه با گروه کتامین به این علت باشد که آلپرازولام هم مانند کتامین جذب مخاطی بالایی داشته و پس از ورود هر دو دارو به مغز، عمق و طول تضعیف CNS به علت وجود هم‌نیروزاد بین دو دارو، بیشتر از تجویز انفرادی کتامین است.

با توجه به اینکه در این مطالعه در تجویز (اسپری داخل دهانی) کتامین ۸۰ mg/kg + آلپرازولام ۵ mg/cat، سرعت شروع و طول مدت تضعیف CNS در مقایسه با رژیمهای دیگر مناسب‌تر بود و علی‌الخصوص در همه حیوانات مورد مطالعه، بیهوشی کامل ایجاد گردید، به نظر می‌رسد پروتکل مناسبی برای ایجاد تسکین توأم با بی‌دردی به روش غیر تهاجمی در گربه می‌باشد.

REFERENCES

1. Chang, T., Glazko, A. J. (1974): Biotransformation and disposition of ketamine. *Int. Anesth. Clinics.* 12:157-177.
2. Costa-Far, C., Garcia, F., Andaluz, A., Torres, R., 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.G., Ramsay, C.E. (2000): Sedative and physiologic effects of orally administered α_2 -adrenoceptor agonists and Ketamine in Cats. *JAVMA.* 216: 12.
4. Darlong, V., Shende, D., Subramanyam, M.S., Sunder, R., Naik, A. (2004): Oral ketamine or midazolam or low dose combination for premedication in children. *Anaesth Intensive Care.* 32:246-9.
5. Freye, E., Partecke L.B., 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.
6. Ghai, B., Grandhe, R.P., Kumar, A., Chari, P. (2005): Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Paediatr Anaesth.* 15:554-9.
7. H. Richard Adams. (2001): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* Iowa State University Press / AMES. section:4. 327, 332, 352, 407-10.
8. Hadley, S.J., Mandel, F.S., Schweizer, E. (2012): Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 26(4):461-70.
9. Hanna, R.M., Borchard, R.E., Schmidt, S.L. (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.
10. Hardman, L.G. (2001): *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th edition. Mc Graw Hill. section:3. 401-7, 423-24, 469.
11. Hardman, L.G. (2001): *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th edition. Mc Graw Hill. section:4. 356, 410, 651-3, 655-6.
12. Ilkiw, J.E., Farver, T.B., Suter, C., McNeal, D., 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., 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.* 19(3):217-24.
14. Ilkiw, J.E., Pascoe P.J., 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.
15. Issabeagloo, E., Ghiasi-Ghalahkandi, J. (2011): Comparison of the Sublingual Administration of Ultra Short Action Benzodiazepines Versus Ketamine for CNS Depression of Cat. *Advances in Environmental Biology.* 5(7): 1871-1876.
16. Krauss, B., Green, S.M. (2000): Sedation and analgesia for procedures in children. *N. Engl. J. Med.* 342: 938-45.
17. Layashi, H., Dikkes, P., Soriano, SG. (2002): Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain. *Paediatr Anaesth.* 12(9):770-4.
18. McCarthy, E.C., Mencio, G.A., Walker, L.A. (2000): Ketamine sedation for the reduction of children's fractures in the emergency department. *J. Bone Joint Surg. Am.* 82-A: 912-8.
19. Moylan, S., Staples, J., Ward, S.A., Rogerson, J., Stein, D.J., Berk, M. (2011): The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 31(5):647-52.

20. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Moore, P. K. (2012): Pharmacology 7th Edition. Churchill Livingstone. P: 533, 546, 535, 548, 517.
21. Rhea v. Morgan. (2002): Small Animal Drug Handbook. Saunders. P: 9.
22. Richard Adams, H. (2001): Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University. Press/AMES. Section: 3. P: 252.
23. Shimoyama, M., Shimoyama, N., Inturrisi, C.E., Elliott, K. (1997): Oral ketamine produces a dose-dependent CNS depression in the rat. Life Sci. 60(1): PL9-14.
24. White, P.F., Schuttler, J., Shafer, A., Stanski, D.R., Horai, Y., Trevor, A.J. (1985): Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Br. J. Anaesth. 57: 197-203.
25. Wishan Khan, M., Saini, V., Bhati, V.S., Karchuli, M.S., Kasture, S.B., (2011): Anxiolytic activity of *Ipomoea aquatica* leaves. European Journal of Experimental Biology. 1: 63-70.