

اثر آتی‌پامزول بر اثرات مہاری آگونیست‌های آلفا دو روی درجه حرارت بدن و ضربان قلب در بز

دکتر سید محمد فقیہی^۱

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۵، شماره ۲، ۵۳ - ۵۱، (۱۳۷۹)

ضربان قلب با دستگاه الکتروکاردیوگراف - تاکیمتر که متصل به یک اسیلوسکوپ بود اندازه‌گیری شد، درجه حرارت مقعدی با ترمومترهای الکترونیکی قرائت می‌شدند.

این ترمومترها حداقل به میزان هشت سانتیمتر داخل مقعد قرار می‌گرفت. درجه حرارت بدن و ضربان قلب به فواصل زمانی پانزده دقیقه اندازه‌گیری می‌شدند. میانگین درجه حرارت مقعدی در بزها قبل از انفیوژن داروها 38.9 ± 0.17 درجه سانتیگراد و میانگین ضربان قلب $5/27 \pm 80/9$ ضربان در دقیقه بود.

داروهای به کار رفته در این مطالعه عبارت‌اند از:

رامیفیدین (سدی وت)، مدت‌میدین (دومیتور)، دتومیدین (دوموسدان) و آتی‌پامزول (آنتی‌سدان).

جهت تجویز داروها، ورید و داج چپ کاتترگذاری شد. محلول سرم فیزیولوژی یا دارو به‌صورت انفیوژن وریدی برای مدت ده دقیقه تجویز می‌گردید. کل مقادیر داروهای تجویز شده کمتر از مقادیر آنها جهت ایجاد اثر تسکینی می‌باشد. دامها داروها را به ترتیب زیر دریافت نمودند:

دتومیدین به میزان 0.2 میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم در هر دقیقه برای مدت ده دقیقه، رامیفیدین به میزان 0.4 میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم در هر دقیقه برای مدت ده دقیقه، دتومیدین به میزان 0.4 میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم در هر دقیقه برای مدت ده دقیقه و آتی‌پامزول به میزان دو میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم در هر دقیقه برای مدت ده دقیقه.

تجزیه آماری: اختلافات فاحش با آزمون Student's paired "t" test تعیین شد.

نتایج

در خلال تجویز رامیفیدین، ضربان قلب (میانگین درصد میزان اولیه در پانزده دقیقه: $2/5 \pm 80$ ، به سرعت کاهش یافت ($P < 0.05$) (نمودار ۱). در یک ساعت، تمام بزها کاهشی در درجه حرارت بدن نشان دادند (میانگین کاهش 0.13 ± 0.82 درجه سانتیگراد، ($P < 0.05$) دتومیدین (تجویز شده در مقدار برابر رامیفیدین) و مدت‌میدین موجب تغییرات مشابه ولی کم شدت در ضربان قلب و درجه حرارت بدن شدند (نمودار ۱).

آتی‌پامزول (دو میکروگرم به‌ازاء هر کیلوگرم در هر دقیقه برای مدت ده دقیقه) موجب افزایش ضربان قلب کوتاه مدت شد (نمودار ۱). به دنبال انفیوژن این آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا دو (α_2)، درجه حرارت پایین افتاده بدن به سرعت به مقادیر اولیه برگشت. اُفت درجه حرارت بدن حاصل از دویمین انفیوژن رامیفیدین، مدت‌میدین یا دتومیدین به‌طور کامل توسط پیش درمانی با آتی‌پامزول جلوگیری یا خنثی شد (نمودار ۱). مجدداً تمام بزها کاهشی در ضربان قلب متعاقب انفیوژن آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) نشان دادند (نمودار ۱).

اثرات آگونیست‌های آلفا دو (α_2): دتومیدین (به میزان 0.4 میکروگرم به‌ازاء هر کیلوگرم در دقیقه برای مدت ۱۰ دقیقه) مدت‌میدین (به میزان 0.2 میکروگرم به‌ازاء هر کیلوگرم در دقیقه برای مدت ۱۰ دقیقه) و رامیفیدین (به میزان 0.4 میکروگرم به‌ازاء هر کیلوگرم در دقیقه برای مدت ۱۰ دقیقه) در بز به‌عنوان مدل تحقیقاتی مورد مطالعه قرار گرفتند. این داروها موجب کاهش درجه حرارت بدن و کاهش ضربان قلب گردیدند. افت درجه حرارت بدن توسط آگونیست‌های آلفا دو (α_2) با پیش درمانی آتی‌پامزول خنثی شده، در حالی‌که کاهش ضربان قلب حاصل شده، توسط این آنتاگونیست آلفا دو (α_2) تغییر نمی‌کند. واژه‌های کلیدی: آتی‌پامزول، آگونیست‌های آلفا دو، درجه‌حرارت بدن، ضربان قلب، بز.

زمانی‌که آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) آدرنرژیک به حیوانات تجویز می‌گردند معمولاً یک اثر تسکینی مشاهده می‌شود. اثر تسکینی این دسته از مواد، آنها را به‌عنوان مواد مفید مانند پیش بیهوشیها قرار داده بویژه اینکه چندین اثر فارماکولوژیک دیگر از آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) آدرنرژیک (مانند بی‌دردی و تسکین‌دهنده اضطراب) مورد توجه می‌باشد (۱۷ و ۸، ۱۶، ۵). سایر اثرات حاصل از این داروها شامل کاهش درجه حرارت بدن (۱۷ و ۱۴) و افزایش فشارخون بوده‌که با کاهش فشارخون و کاهش ضربان قلب دنبال می‌شود (۱۷ و ۸، ۱۴، ۲). امتیاز این آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) آدرنرژیک در جراحی دامی این است که اثرات آنها می‌تواند به سرعت توسط تجویز تزریقی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) خنثی شود (۱۷ و ۶، ۳، ۴).

پاسخ مشخص نسبت به تجویز تزریقی یک آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا دو (α_2)، یک پاسخ افزایش فشار خون کوتاه اثر بوده که مربوط به تحریک گیرنده‌های آلفا یک (α_1) و آلفا دو (α_2) آدرنرژیک پس سیناپسی شریان محیطی است (۷). اثر کاهش فشار خون طولانی مدت، احتمالاً ناشی از تحریک گیرنده‌های آلفا دو (α_2) آدرنرژیک پس سیناپسی در تنه مغزی می‌باشد (۱۲ و ۸). نظر به اینکه گیرنده‌های آلفا دو (α_2) آدرنرژیک همچنین در هسته واگ پشتی شناسایی شده‌اند (۱)، ممکن است به نظر برسد که آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) موجب بروز یک اثر مستقیم در این محل بنمایند تا جریان خروجی واگ را تغییر دهند (۸).

هدف اصلی مطالعه حاضر بررسی اثرات این آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) و آتی‌پامزول، آنتاگونیست این گیرنده‌ها روی درجه حرارت بدن و ضربان قلب در بز می‌باشد.

مواد و روش کار

تعداد شش رأس بز جهت مطالعه اثرات آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو (α_2) آدرنرژیک روی ضربان قلب و درجه حرارت بدن به کار رفتند که میانگین وزن بدن آنها بین $3/3 \pm 31/1$ کیلوگرم بود. بز به‌عنوان مدل تحقیقاتی در نظر گرفته شد. این دامها جهت ایستادن آرام در خلال ثبت موارد مورد نظر، با قرار دادن مکرر آنها در قفسهای انفرادی برای چندین ساعت، عادت داده شدند. تعداد

۱) گروه آموزشی فیزیولوژی، فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.



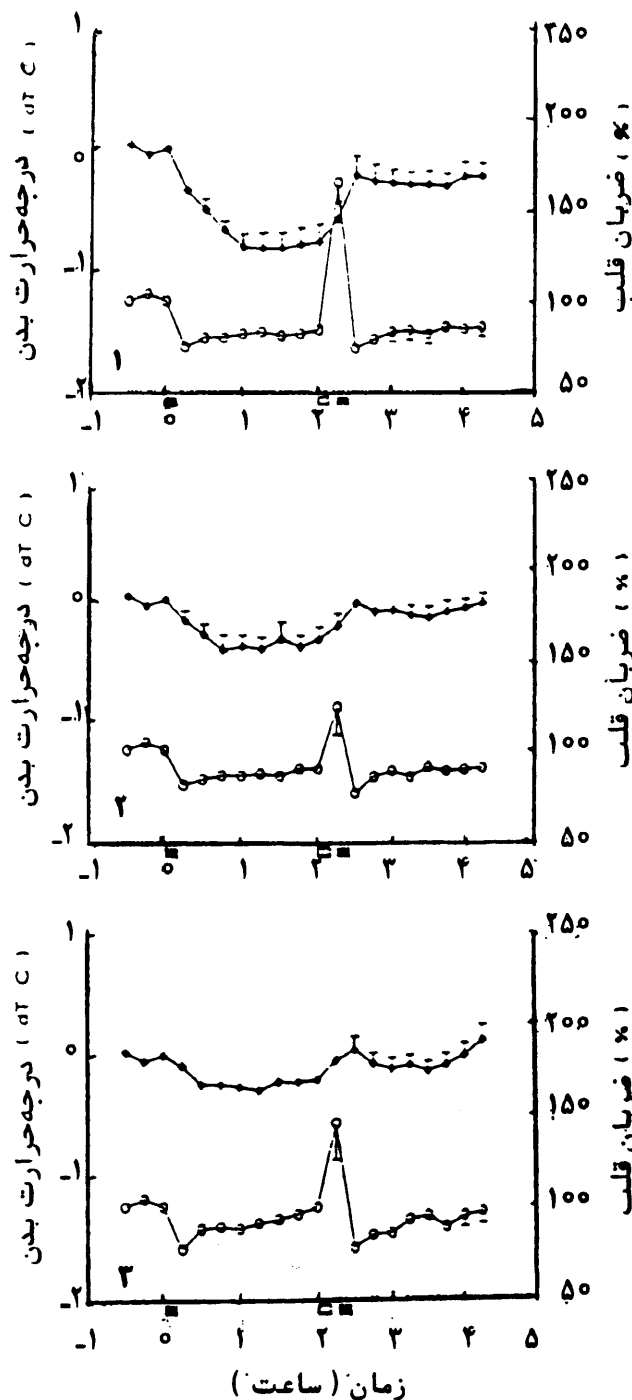
بحث

آگونیست‌های گیرنده‌های آلفادو (α_2) موجب بروز انواع پاسخهای فارماکولوژیک محیطی و مرکزی می‌شوند. این اثرات عبارت‌اند از: کاهش درجه حرارت بدن (۱۵ و ۱۴، ۱۱، ۹، ۶) و کاهش ضربان قلب (۱۴ و ۱۳، ۱۰، ۶، ۲). در مطالعه حاضر، کاهش درجه حرارت بدن حاصل از رامیفیدین خیلی مشخصتر از دتومیدین یا رامیفیدین بود (نمودار ۱). در یک مطالعه (۱۴)، انفیوزن وریدی کلونیدین یا زایلازین به بز، درجه حرارت بدن را مشابه میزانی که متعاقب رامیفیدین دیده شد کاهش داد. آتی‌پامزول اثرات کاهش دهنده درجه حرارت بدن حاصل از آگونیست‌های گیرنده‌های آلفادو (α_2) را به‌طور مؤثر جلوگیری یا خنثی نمود (نمودار ۱). نتایج مشابه توسط سایرین گزارش شده است (۱۱ و ۶).

تحریک گیرنده‌های آلفادو (α_2) آدرنرژیک در قسمت بطنی جانبی بصل‌النخاع، موجب کاهشی در جریان خروجی سمپاتیک و افزایشی در جریان خروجی پاراسمپاتیک گشته، که تظاهر محیطی آن به‌صورت کاهشی در فشارخون شریانی همراه با کاهش ضربان قلب مشاهده می‌گردد. جالب اینکه آنتاگونیست‌های آلفادو (α_2)، آتی‌پامزول، موجب یک افزایش کوتاه مدت ضربان قلب گردید (نمودار ۱). لیکن کاهش ضربان قلب ضعیف مشاهده شده پس از انفیوزن آگونیست‌های گیرنده‌های آلفادو (α_2)، نمی‌تواند توسط آتی‌پامزول جلوگیری یا خنثی شود.

References

1. Dashwood, M. R., Gilbey, M. P. and Spyer, K. M. The localization of adrenoceptors and opiate receptors in regions of the cat nervous system involved in cardiovascular control. *Neuroscience*, 15, 537 - 551, (1985).
2. England, G. C. W., Clarke, K. W. and Goossens, L., A comparison of the sedative effects of three α_2 - adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary pharmacology and Therapeutics*, 15, 194 - 201., (1992).
3. Jones, R. S. and Young, L. E. Medetomidine premedication in dogs and its reversal by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica supplementum*, 87 , 165 - 167, (1991).
4. Kamerling, S. Nauman, S. Keowan, M. Bagwell, C. and Jochle, W. Antagonism of the effects of detomidine by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum*, 87 , 163 - 165, (1991).
5. Lamnintausta, R., α_2 - Agonists and antagonist. *Acta Veterinaria Scandinavica supplementum*, 87 , 28 - 32, (1991).
6. Nishimura, R., Kim, H. Matsunaga, S. Sakaguchi, M. Sasaki, N. Tamura, H. and Takeuchi, A., Antagonism of medetomidine sedation by atipamezole in pigs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 54, 1237 - 1240, (1992).
7. Ruffolo, R. R. Yaden, E. L. Waddell, J. E. and Ward, J. S. Receptor interactions of imidazolines. XI. α - Adrenergic and antihypertensive effects of clonidine and its methylenebridged analog, St 1913. *Pharmacology*, 25 , 187 - 201, (1982).
8. Ruffolo, R. R. Nichols, A. J. Stadel, J. M. and Hieble, J. P.



نمودار ۱ - تغییرات در ضربان قلب و درجه‌حرارت مقعدی حاصل از آگونیست‌های آلفادو و اثر آنتاگونیست آلفادو، آتی‌پامزول در شش رأس بز.

۱ - رامیفیدین
 ۲ - دتومیدین
 ۳ - دتومیدین
 ■ - آگونیست‌های آلفادو
 □ - آنتاگونیست آلفادو
 ● - درجه حرارت بدن
 ○ - ضربان قلب

Pharmacologic and therapeutic applications of α_2 - adrenoceptor subtypes. Annual Review of pharmacology and Toxicology, 32, 243 - 279, (1993).

9. Sakaguchi, M. Nishimura, R. Sasaki, N. Ishiguro, T. Tamura H. and Takeuchi, A. Sedative effects of medetomidine in pigs. Journal of Veterinary Medical Science, 54, 643 - 647, (1992).

10. Savola, J. M. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole . Acta Veterinaria Scandinavia Supplementum, 85, 39 - 47, (1989).

11. Scheinin, H. Mac Donald. E. and scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of atipamezole a novel α_2 - adrenoceptor antagonist. European Journal of pharmacology, 151, 35 - 42, (1988).

12. Timmermans, P. B. M. W. M. De Jonge, A., Van Meel, J. C. A. Slothorst - Grisdijk, F. P., Lam, E. and Van Zwieten. P. A. Characterization of α_2 - adrenoceptor populations. Quantitative relationships between cardiovascular effects initiated at central and peripheral α_2 - adrenoceptors. Journal of Medicinal chemistry, 24 , 502 - 507, (1981).

13. Vainio, O. Reversal of medetomidine - induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. The Veterinary Record, 127, 447 - 450, (1990).

14. Van Miert, A. S. J. P. A. M. and Van Duin, C. T. M. Feed intake and rumen motility in dwarf goats. Effects of some α_2 adrenergic agonists, prostaglandins and posterior pituitary hormones. Veterinary Research Communications 15, 57 - 67, (1991).

15. Virtanen, R. and Mac Donald, E. comparison of the effects of detomidine and xylazine on some α_2 - adrenoceptor - mediated responses in the central and peripheral nervous systems. European Journal of Pharmacology. 115 , 277 - 284, (1985).

16. Virtanen, R. Pharmacology of detomidine and other α_2 - adrenoceptor in the brain. Acta Veterinaria scandinavia supplementum 82, 35 - 46, (1986).

17. Virtanen, R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole, Acta Veterinaria Scandinavica supplementum , 85, 29 - 37, (1989).

Effect of atipamezole on the inhibitory effects induced by α_2 - agonists on body temperature and heart rate in goats

Faghihi, S. M.¹

¹Division of pharmacology, Department of Physiology, Pharmacology, and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine University of Tehran , Tehran - Iran.

The effects of α_2 - agonists detomidine at the dose rate (0.4 μg / kg / min over 10 min), medetomidine (0.2 μg / kg / min over 10 min) and romifidine (0.4 μg / kg / min over 10 min) were studied in goats. The drugs induced decreases in body temperature and bradycardia. The drop in body temperature induced by α_2 - agonists was prevented by atipamezole pre - treatment, whereas the induced bradycardia was not modified by this α_2 - antagonist.

Key words : Atipamezole, α_2 , Agonists, Body temperature, Heart rate.

