

# مطالعه اثر بیهوشی ناشی از کتامین و میدازولام در تجویز زیربانی به

## صورت مجزا و توام در مدل حیوانی

محسن علیلو<sup>۱\*</sup>، ایلید عیسی بیگلو<sup>۲</sup>، حمید میرزائی<sup>۳</sup>

### چکیده

کتامین هوشبر تزریقی مناسبی در انسان و حیوان است که جذب گوارشی کمی داشته و فراهمی‌زیستی آن در تجویز خوراکی در انسان ( $20 \pm 7\%$ ) و در تجویز رکتال در گربه ( $43/5 \pm 6/1\%$ ) می‌باشد. این دارو، عوارض نامطلوبی مانند افزایش فشار خون، آزادسازی هیستامین، توهم‌زایی و ترشح بیش از حد بزاق (خصوصاً در تجویز به صورت خوراکی) دارد. میدازولام، بنزودیازپین کوتاه اثری است که می‌تواند از سد خونی - مغزی عبور کرده باعث تضعیف سیستم عصبی مرکزی 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 کتامین و میدازولام به صورت منفرد و توام باهم بود. در این مطالعه تعداد ۱۰ اقلاده گربه ولگرد نر و بالغ انتخاب شده و دوزهای مختلفی از کتامین ( $80 \text{ mg/kg}$ ،  $40$ ،  $20$ ) و میدازولام ( $1/2$ ،  $0/6$ ،  $0/3$ ) و نیز ترکیشان 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. کتامین و میدازولام به صورت وابسته به دوز موجب تضعیف CNS گردیدند. در تجویز توام میدازولام 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  $80 \text{ mg/kg}$  + میدازولام  $0/3 \text{ mg/kg}$ ، 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: تضعیف سیستم اعصاب مرکزی، کتامین خوراکی، میدازولام خوراکی، گربه

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۱۸

### 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 (۱ و ۲). این دارو بلوکر گیرنده‌های NMDA (N-methyl-D-Aspartate) بوده (۳) 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. کتامین جذب خوراکی پائینی در انسان داشته و فراهمی‌زیستی آن در تجویز خوراکی  $20 \pm 7\%$  است (۴). اما در تجویز رکتال در گربه، فراهمی‌زیستی آن  $43/5 \pm 6/1\%$  می‌باشد (۵). علت این میزان پائین فراهمی‌زیستی 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). دارو با متابولیسم کبدی به دو متابولیت عمده تبدیل می‌شود. ابتدا با N-دمتیلیشن به نورکتامین تبدیل شده و در ادامه تحت تاثیر دهیدروژناسیون به دهیدرونورکتامین تبدیل می‌گردد (۸). 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 است اما مصرف این دارو همراه با عوارضی چون ترشح بزاق فراوان، آزاد شدن هیستامین، افزایش فشار خون و هالوسیناسیون می‌باشد (۹ و ۱۰). میدازولام از بنزودیازپینهای کوتاه‌اثر است که

\* دانش‌آموخته رشته پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

alen\_lion2008@yahoo.com

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشکده علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی، تبریز، ایران

۳- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه بهداشت مواد غذایی، تبریز، ایران

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 میلی لیتر) 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 (۱۴).

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 بروی 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 (۱۵).

نتایج حاصل از تجویز دوزهای مختلف دارو در گربه‌ها، بر اساس پارامترهای زیر مورد ارزیابی قرار گرفته ثبت گردید (۱۶):

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.

علاوه بر اثر ضد اضطرابی، دارای اثر تضعیفی بر روی CNS (خواب‌آوری) نیز می‌باشد (۱۱). بنابراین به نظر می‌رسد مصرف توام میدازولام 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 توهم‌زائی و تشنج‌آوری دارو) گردد. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی میزان تضعیف CNS ناشی از مصرف مجزا و توام کتامین و میدازولام می‌باشد.

#### مواد و روش کار

##### حیوانات مورد آزمایش:

تعداد ۱۰ قلابه گربه ولگرد نر و بالغ، بطور تصادفی انتخاب شدند. گربه‌ها در دما و رطوبت یکسان در طول مدت تحقیق نگهداری و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در محل نگهداری قرار داده شدند.

قبل از شروع تحقیق، گربه‌ها توسط مسئول نگهداری حیوانات به مدت ۱ هفته (جهت تثبیت شرایط) تیمار شدند.

به منظور پیشگیری از تاثیر محتویات دستگاه گوارشی بر جذب دارو، ۱۲ ساعت قبل از تجویز داروها، گربه‌ها از آب و غذا محروم می‌شدند.

##### داروهای مورد آزمایش:

کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ (alfasan, Holland) (۲۰, ۴۰, ۸۰ mg/kg) (۱۲)

میدازولام ۰/۵٪ (Roche, Switzerland) (۰/۶, ۱/۲, ۰/۳) (۱۳)

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

## نتایج

تأثیر تجویز خوراکی کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و میدازولام (۰/۳، ۰/۶، ۱/۲، ۲/۴، ۴/۸ mg/kg) 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 میدازولام (mg/kg): ۰/۳، ۰/۶، ۱/۲، ۲/۴، ۴/۸

همانطور که در جدول ۱ و ۲ دیده می‌شود، شروع تضعیف CNS با افزایش دوز میدازولام کوتاه‌تر می‌شود. به طوریکه در دوز ۴/۸، این زمان تقریباً نصف دوز ۰/۳ (کمترین دوز). همچنین طول مدت تضعیف CNS هم با افزایش دوز میدازولام افزایش می‌یافت. میدازولام در بالاترین دوز تجویز شده فقط توانست گربه‌ها را تا اسکور ۴ پیش ببرد.

جدول ۱: تأثیر تجویز میدازولام (۰/۳، ۰/۶، ۱/۲ mg/kg) به صورت اسپری داخل دهانی

Dose Of Midazolam (mg/kg)	Onset Time Of Effect (min)	Duration Of Effect (min)
۰/۳	۴/۸ ± ۰/۷۷	۲۴/۳ ± ۲/۶۹
۰/۶	۲/۷۹ ± ۰/۲۴ **	۲۵/۵ ± ۳/۱۳
۱/۲	۲/۴۴ ± ۰/۲۴ **	۲۶/۷ ± ۲/۴۹
۲/۴	۲/۲۴ ± ۰/۲۱ ***	۲۸/۲ ± ۳/۴۸
۴/۸	۲/۱۵ ± ۰/۲۳ ***	۳۷/۲ ± ۴/۱۳

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<0.05, \*\*P<0.01 مقایسه شده با دوز ۰/۳ mg/kg

- 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 میدازولام 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 می‌شد.

همچنین در پروتکل‌های ترکیبی برای جلوگیری از ناسازگاری شیمیایی 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±SE تنظیم گردیدند و جهت ارزیابی میزان معنی دار 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 معنی دار تلقی شدند.

جدول ۲: تاثیر تجویز میدازولام (۱/۲ mg/kg, ۰/۶, ۰/۳ - به صورت اسپری داخل دهانی).

Dose Of Midazolam (mg/kg)	Observed Peak Score	Percentage Of Animals Reached Peak Score	Onset Time Of Peak Score (min)	Duration Of Peak Score (min)
۰/۳	۲	۱۰۰ %	---	---
۰/۶	۳	۵۰ %	۶/۵۲±۱/۰۷	۶/۰۲±۲/۰۶
	۴	۵۰ %	۷/۷۶±۱/۱۶	۹/۲۸±۱/۴
۱/۲	۳	۳۰ %	۴/۱۶±۰/۴۶	۸/۶۶±۳/۷
	۴	۷۰ %	۶/۷۷±۱/۲۹	۷/۱۴±۰/۵
۲/۴	۳	۳۰ %	۵/۳±۰/۶۶	۱۳/۳۳±۱/۷۶
	۴	۷۰ %	۵±۰/۴۳	۸/۴۱±۰/۸۹
۴/۸	۳	۲۰ %	۴/۷±۰/۱	۹±۰/۹۵
	۴	۸۰ %	۴/۴۵±۰/۴۲	۱۳/۷۵±۲/۲۴

میزان تضعیف CNS نیز به صورت وابسته به دوز افزایش یافته به طوریکه در دوز ۸۰ mg، در ۵۰٪ گربه‌ها بی‌دردی 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 ۲/۵۹±۰/۵ دقیقه رسیده است که در مقایسه، تقریباً نصف دوز ۲۰ mg/kg می‌باشد.

جدول ۳: تاثیر تجویز کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg - به صورت اسپری داخل دهانی).

Dose Of Ketamine (mg/kg)	Onset Time Of Effect (min)	Duration Of Effect (hour)
۲۰	۲/۳۱ ± ۰/۴۱	۰/۵۶ ± ۰/۰۴
۴۰	۱/۷۳ ± ۰/۲۳	۱/۸۷ ± ۰/۲۵ *
۸۰	۱/۲۳ ± ۰/۱۶ *	۲/۴۱ ± ۰/۱۷

\*\*\*

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.  $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$  \*\*\* مقایسه شده با دوز ۲۰ 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 می‌باشد.

†: در مواردی که score 2 ثبت گردید، برای onset time of peak score و duration of peak score زمانی در نظر گرفته نشد.

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

همانطور که در جداول ۴ و ۳ نشان داده شده است با افزایش دوز کتامین، زمان شروع تضعیف CNS کاهش یافته به طوریکه با تجویز کتامین ۸۰ mg، شروع اثر به ۱':۲۴" کاهش یافته که این زمان در مقایسه با کتامین ۲۰ mg معنی دار می‌باشد ( $P < 0.05$ ). طول مدت تضعیف CNS هم با افزایش دوز دارو، طولانی‌تر شده است که بیشترین مدت زمان، در تجویز کتامین ۸۰ mg در حدود ۴۰':۴۰" ساعت بود که این زمان در مقایسه با کتامین ۲۰ mg معنی دار بود ( $P < 0.001$ ).

جدول ۴: تاثیر تجویز کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg - به صورت اسپری داخل دهانی)

Dose Of Ketamine (mg/kg)	Observed Peak Score	Percentage Of Animals Reached Peak Score	Onset Time Of Peak Score (min)	Duration Of Peak Score (min)
۲۰	۳	%۴۰	۰/۷±۴/۹	۱/۹±۱۱/۱۵
	۴	%۶۰	۰/۷±۹/۶۳	۶/۹±۲۳/۴۶
۴۰	۳	%۵۰	۰/۳۳±۴/۲۷	۲/۶±۱۰/۸۷
	۴	%۵۰	۰/۱۳±۳/۴۲	۱۴/۹±۶۲/۳۳
۸۰	۴	%۴۰	۰/۴±۲/۸۶	۱۹/۸±۸۶/۲
	۵	%۶۰	۰/۶±۲/۳۲	۲۴/۸±۱۱۴/۴

رژیم درمانی طولانی تر از گروه کتامین ۲۰mg/kg + آلپرازولام ۱۵mg/cat بود (بیش از ۶ ساعت).

جدول ۵- تاثیر تجویز (به صورت اسپری دهانی) دوزهای توأم کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و میدازولام (۱/۲ mg/kg، ۰/۶، ۰/۳)

Ketamine+Midazolam (mg/kg)	Onset Time Of Effect (min)	Duration Of Effect (hour)
۲۰ + ۱/۲	۱/۸۳ ± ۰/۲۴	۰/۹۷ ± 0.16
۴۰ + ۰/۶	۱/۲۳ ± ۰/۲۱	More than 6hour ***
۸۰ + ۰/۳	۱/۳۷ ± ۰/۲۶	۹۶۴ ± ۰/۵۱***

زمان شروع اولین علامت تضعیفی و طول مدت اثر دارو (از زمان شروع اثر تا نرمال شدن کامل حیوان) در جدول ذکر شده است. † زمان‌های بیش از ۶ ساعت در این مطالعه در نظر گرفته نشده است. مقادیر به صورت Mean±SE ارائه شده است.  $P < 0.001$ \*\*\* مقایسه شده با گروه (کتامین ۲۰ + میدازولام ۱/۲).

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. زمان‌های بیش از ۶ ساعت در این مطالعه در نظر گرفته نشده است. مقادیر به صورت Mean±SE ارائه شده است. هر گروه شامل ۱۰ قلاده گربه می‌باشد.

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 قلاده گربه می‌باشد.

\* تضعیف CNS ناشی از تجویز توأم اسپری دهانی کتامین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) با میدازولام (۱/۲ mg/kg): (۰/۳، ۰/۶)

نتایج تضعیف CNS ناشی از تجویز توأم اسپری دهانی کتامین ۲۰mg/kg + میدازولام ۱/۲mg/kg، کتامین ۴۰mg/kg + میدازولام ۰/۶mg/kg، کتامین ۸۰mg/kg + میدازولام ۰/۳mg/kg در جداول ۵ و ۶ ذکر شده است. همانطوریکه دیده می‌شود، شروع تضعیف CNS در گروه (کتامین ۸۰mg/kg + آلپرازولام ۵mg/cat) سریعتر از سایر گروه‌ها می‌باشد. طولانی‌ترین مدت تضعیف CNS نیز در رژیم‌های کتامین ۸۰mg/kg + آلپرازولام ۵mg/cat و کتامین ۴۰mg/kg + آلپرازولام ۱۰mg/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

## بحث

با بررسی نتایج مطالعه حاضر، چند نکته به نظر می‌رسد: اولاً، تجویز کتامین یا میدازولام به صورت مخلوط با شیر و یا داخل گوشت راه مناسب دارورسانی سیستمیک برای گربه نمی‌باشد. ثانیاً، میدازولام 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.

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. 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  $0.5 \text{ mg/kg}$  از راه داخل صفاقی در موش صحرائی نیز باعث ایجاد همان اثرات گردد. 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 وابسته به دوز بود، به طوریکه 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. بنزودیازپین‌ها، گروهی از داروهای تضعیف کننده CNS هستند که با تحریک گیرنده‌های اختصاصی  $\omega$  در سیستم اعصاب مرکزی، حساسیت گیرنده‌های  $\text{GABA}_A$  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 هم‌نیروزا 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 (Sedation) 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 میدازولام 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 طول‌مدت تضعیف CNS و در عین حال عمق تضعیف CNS نسبت به تجویز انفرادی کتامین و میدازولام بیشتر شد.

این آثار در تجویزهای توام کتامین  $80 \text{ mg/kg}$  + میدازولام  $0.3 \text{ mg/kg}$  و 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 توام بود. شاید

- 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. (2001): *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th edition. Mc Graw Hill. Section 3.P: 401-7, 423-24, 469.
11. Hardman, L.G. (2001): *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th edition. Mc Graw Hill. Section 4. P: 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.
- شروع سریعتر تضعیف CNS در تجویز توأم میدازولام با کتامین در مقایسه با گروه کتامین به این علت باشد که میدازولام هم مانند کتامین جذب مخاطی بالائی داشته و پس از ورود هر دو دارو به مغز، عمق و طول تضعیف CNS به علت وجود هم‌نیروزا 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 + میدازولام ۰/۳ mg/kg، 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. *Intern. Anesth. Clinics.* 12:157-177.
2. Costa-Farre, 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  $\alpha$ 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