

بررسی اثرات بی‌دردی ناشی از تزریق مدتومیدین در ناحیه اپیدورال خلفی در اسب

دکتر اسداله کریمان^۱، دکتر سیدمهدی قمصری^۱، دکتر محمدرضا مخبرذوقلی^۱

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۶، شماره ۲، ۵۱-۴۹، (۱۳۸۰)

نریان) با وزن 28 ± 21 کیلوگرم و از نژاد دو خون انجام شد. تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، درجه حرارت و همچنین الکتروکاردیوگرام با استفاده از اشتقاق قاعده‌های رأسی قبل از تزریق ثبت و اخذ گردید. مدتومیدین با دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محاسبه شد و به‌وسیله سرم فیزیولوژی حجم آن حدود ۸ میلی‌لیتر تنظیم و در فضای اپیدورال بین مهره‌های اول و دوم دمی با یک سوزن نمره ۱۸ تزریق گردید. شروع ایجاد بی‌دردی در نواحی خلفی و پرینه به‌وسیله آزمایش فروبردن سوزن به‌صورت سطحی مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین کیفیت تسکین و شل‌شدگی عضلانی به‌وسیله شل‌شدن سر و عضلات گردن و پایین‌آمدن سر، شل‌شدن لب پایین و آویزان‌شدن آن و شل‌شدن پلک بالا نیز مورد توجه و ثبت قرار گرفت. ریتم و تعداد ضربان قلب با اخذ نوار الکتروکاردیوگرام، تعداد تنفس و درجه حرارت در فواصل زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق جهت بررسی اثرات جانبی این دارو ثبت گردید. داده‌های آماری حاصل از این مطالعه با استفاده از آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

پس از ۷ تا ۱۰ دقیقه علائم عمومی مربوط به حالت تسکین شامل توجه کمتر به محیط اطراف، پایین افتادن پلک بالا، شل و آویزان‌شدن لب پایین، شل‌شدن عضلات گردن و پایین‌آمدن سر اتفاق افتاد. همچنین علائم مربوط به شل‌شدگی عضلانی و عدم تعادل نیز به شکل تکیه‌دادن به تراوا و منتقل کردن وزن از یک پا به پای دیگر مشاهده گردید. هیچ‌گونه افزایش ترشح بزاق و یا تعریق مشاهده‌نشده و تنها دورآس از اسب‌هادرطی یک ساعت مشاهدات بالینی ادرار کردند. بی‌دردی مناسبی در ناحیه خلفی و پرینه به کمک آزمایش نیش سوزن وقوع نیافت و کم و بیش حیوانات با فروبردن سوزن عکس‌العمل نشان دادند. این عکس‌العمل به‌شکل جابه‌جا کردن نیمه خلفی بدن و گاه لگزدن خودنمایی می‌کرد.

تعداد ضربان قلب که قبل از تزریق دارو $42 \pm 10/1$ بود پس از ۱۰ دقیقه به 36 ± 9 پس از ۲۰ دقیقه به $25 \pm 1/91$ رسید که تا این زمان ضربان قلب مرتباً کاهش یافته است. از دقیقه ۲۰ تا پایان آزمایش ضربان قلب تقریباً ثابت باقی ماند به‌طوری که در دقیقه ۳۰ عدد $25/5 \pm 0/45$ و در دقیقه ۶۰ عدد $24/75 \pm 0/37$ ثبت گردید. به‌هرحال تمامی این مقادیر نسبت به مقدار پایه (قبل از تزریق) کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱ - تغییرات تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت بدن قبل و پس از تزریق مدتومیدین با دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم به‌صورت اپیدورال خلفی در اسب (میانگین \pm انحراف معیار)

زمان	تعداد ضربان قلب	تعداد تنفس	درجه حرارت بدن
قبل از تزریق	$42 \pm 10/1$	$10/25 \pm 2/24$	$37/9 \pm 0/15$
۱۰ دقیقه پس از تزریق	36 ± 9	$12/75 \pm 2/85$	$37/3 \pm 0/47$
۲۰ دقیقه پس از تزریق	$25 \pm 1/91$	$9/75 \pm 2/22$	$37/2 \pm 0/28$
۳۰ دقیقه پس از تزریق	$25/5 \pm 0/45$	$9/25 \pm 2/18$	$37 \pm 0/17$
۶۰ دقیقه پس از تزریق	$22/75 \pm 0/37$	$8 \pm 6/94$	$37/3 \pm 0/47$

(*) با $P < 0/05$ تفاوت معنی‌دار وجود دارد.

برای ارزیابی خواص بی‌دردی، تسکینی و شل‌شدگی عضلانی و همچنین اثرات جانبی تزریق اپیدورال خلفی مدتومیدین، این مطالعه روی ۱۰ رأس اسب سالم (۸ رأس مادبان و ۲ رأس نریان) از نژاد دو خون در سنین ۶ تا ۱۳ سال با وزن 28 ± 31 کیلوگرم (میانگین \pm انحراف معیار) انجام شد. پس از محاسبه ۱۵ میکروگرم مدتومیدین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و تنظیم حجم آن به ۸ میلی‌لیتر با استفاده از سرم فیزیولوژی، دارو در فضای اپیدورال بین مهره‌های اول و دوم دمی تزریق گردید. شروع اثر و طول و کیفیت اثر بیحسی در ناحیه خلفی، پرینه و دم به‌وسیله آزمایش نیش سوزن (Pin prick) مورد ارزیابی قرار گرفت. اثرات این دارو نیز روی ریتم و ضربان قلب با اخذ الکتروکاردیوگرام، تعداد تنفس و درجه حرارت قبل از تزریق دارو و همچنین در فواصل زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق ثبت گردید. تزریق ۱۵ میکروگرم مدتومیدین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت اپیدورال بی‌دردی مناسبی را تا یک ساعت پس از تزریق ایجاد نکرد ولی اثرات آرامبخشی آن پس از ۷ تا ۱۰ دقیقه مشاهده و ثبت گردید. شل‌شدن لب پایین و تکیه به تراوا همراه با پایین‌آمدن سر و گردن که از علائم بالینی تسکینی بود تا یک ساعت بعد از تزریق مشاهده شد. تزریق مدتومیدین منجر به کاهش معنی‌دار ضربان قلب گردید به‌طوری که قبل از تزریق تعداد ضربان قلب $42 \pm 10/1$ بود، پس از ۱۰ دقیقه به 36 ± 9 و پس از ۲۰ دقیقه به $25 \pm 1/91$ و همچنین در دقایق ۳۰ و ۶۰ نیز به ترتیب به $25/5 \pm 0/45$ و $24/75 \pm 0/37$ رسید. کاهش تعداد تنفس و تغییرات درجه حرارت در طول مشاهدات بالینی معنی‌دار نبود. در نوار الکتروکاردیوگرام نیز بلاک درجه ۲ دلهیزی بطنی فقط در یک رأس اسب مشاهده و ثبت گردید. همچنین شل‌شدن قصبه و ادرارکردن نیز در ۲ رأس از اسبها مشاهده شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که مدتومیدین با دوز محاسبه‌شده به‌صورت تزریق اپیدورال در اسب نمی‌تواند بی‌دردی مناسبی را برای انجام اعمال جراحی در ناحیه خلفی فراهم نماید اما اثرات آرامبخشی آن به‌صورت اپیدورال قابل ملاحظه است.

واژه‌های کلیدی: بی‌دردی، اپیدورال، مدتومیدین، اسب، آرامبخشی.

مدتومیدین (۴- [۱- (۲ و ۳ دی‌متیل فنیل) اتیل] - H ۱- ایمیدازول) یک داروی آگونیست آلفا دو بوده که توسط FDA برای ایجاد تسکین، بی‌دردی و شل‌شدگی عضلانی در حیوانات کوچک مورد تأیید قرار گرفته است. در مقایسه با دیگر آگونیستهای آلفا دو مدتومیدین چربی‌دوست‌تر، انتخابی‌تر، قویتر و مؤثرتر بوده و سریعتر از بدن تصفیه می‌شود (۱۷).

اثرات تسکینی و بی‌دردی مدتومیدین در گوسفند و بز (۱۹، ۱۵، ۱۴، ۱۳)، گوساله (۱۶) و اسب (۴) مورد مطالعه قرار گرفته است.

اگرچه اثرات خوب بی‌دردی به‌دنبال تزریق اپیدورال زایلازین و مدتومیدین در اسب منتشر شده است (۱۸، ۹، ۱۱، ۷) ولی راجع به مفید واقع‌شدن تزریق اپیدورال مدتومیدین که یک داروی دیگر از همان خانواده می‌باشد در اسب گزارشی در دست نیست. در این مطالعه، اثرات تسکینی، بی‌دردی و شل‌شدگی عضلانی مدتومیدین در تزریق اپیدورال به همراه سایر اثرات این دارو روی سیستم قلبی و تنفسی بررسی شده است.

مواد و روش کار

این مطالعه روی تعداد ۱۰ رأس اسب بظاهر سالم (۸ رأس مادبان و ۲ رأس





تصویر ۱ - نوار الکتروکاردیوگرام اخذ شده به دنبال تزریق ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم مدتومیدین به صورت اپیدورال خلفی در اسب (بلاک دهلیزی بطنی مشاهده می‌شود)

چربی دوست بودن این داروها بستگی دارد. مدتومیدین با توجه به ویژگیهای فوق و با توجه به اینکه بخش اعظم سیستم عصبی، چربی می‌باشد در مقایسه با سایر داروهای آلفا دو آگونیست دارای سرعت اثر بیشتری می‌باشد (۶) که در این مطالعه نیز ۷ تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق اثرات تسکینی دارو مشاهده گردید. داروهای آلفا دو آگونیست دارای خواص کاهش‌دهندگی ضربان قلب، تغییر در ریتم قلبی، افزایش فشار خون اولیه و سپس کاهش فشار خون، کاهش برون‌ده قلبی و تضعیف تنفس می‌باشند (۶). مدتومیدین نیز از این قاعده مستثنی نمی‌باشد. در این مطالعه مدتومیدین باعث کاهش معنی‌دار تعداد ضربان قلب گردید. مطالعات Bryant و همکاران در سالهای ۱۹۹۶ و ۱۹۹۸ نیز مؤید همین نکته می‌باشد (۳ و ۲). تضعیف سیستم تنفسی نیز از ویژگیهای این گروه دارویی است و در مطالعه حاضر تعداد تنفس در دقیقه کاهش یافت ولی این کاهش معنی‌دار نمی‌باشد ($P < 0.05$). طبق مطالعه Bryant در سال ۱۹۹۶ نیز که مدتومیدین به صورت وریدی در گوسفند با دزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شده بود، اگرچه سیستم تنفسی اندکی تضعیف شده بود ولی اندازه‌گیری فشار نسبی اکسیژن وریدی در مقایسه با قبل از تزریق تغییر معنی‌داری را نشان نداد که این مسئله با مطالعه حاضر تقریباً در یک راستا می‌باشد. تغییرات در دمای بدن متعاقب تزریق مدتومیدین در اسب در حد بسیار جزئی می‌باشد که با توجه به علایم تضعیف و تسکین نسبتاً مختصر این تزریق قابل توجه می‌باشد. از مجموع یافته‌های این مطالعه این نتیجه گرفته شد که تزریق ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مدتومیدین به صورت اپیدورال خلفی در اسب نمی‌تواند به منظور ایجاد بی‌حسی و بی‌دردی مناسب جهت انجام اعمال جراحی در نواحی خلفی و پرینه مورد استفاده قرار گیرد. البته شاید به کارگیری دزهای بالاتر بتواند این منظور را برآورده نماید لیکن در به کار رفته در این مطالعه اثرات قلبی و تنفسی قابل قبول داشته و به‌طور شدید این دو سیستم را متأثر نمی‌سازد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با استفاده از بودجه پژوهشی دانشگاه تهران به انجام رسید که بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشکده دامپزشکی و همچنین حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه تهران سپاسگزاری می‌شود. همچنین از جناب آقای دکتر ایرج نوروزیان به‌خاطر مشاوره آماری و از پرسنل محترم بخش جراحی نیز قدردانی و تشکر می‌شود.

References

1. Branson, K.R., Ko, J.C.H., Tranquilli, W.J. (1993): Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 16: 369-372.
2. Bryant, C.E., Thompson, J. and Clarke, K.W. (1998): Characterization of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Res. Vet. Sci.*, 65: 2, 149-154.
3. Bryant, C.E., Clarke, K.W. and Thompson, J. (1996):

در ضمن در بررسی الکتروکاردیوگرام نیز آریتمی قلبی در یک رأس اسب به صورت بلاک دهلیزی بطنی درجه ۲ مشاهده گردید (تصویر ۱). مدتومیدین همچنین با دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش تعداد تنفس در دقیقه گردید و تعداد تنفس از $10/25 \pm 2/26$ قبل از تزریق به $9/75 \pm 7/22$ در زمان ۲۰ دقیقه و نیز در دقایق ۳۰ و ۶۰ به ترتیب به $9/25 \pm 7/18$ و $8 \pm 4/49$ رسید ولی این کاهش معنی‌دار نمی‌باشد ($P < 0.05$) (جدول ۱). درجه حرارت بدن متعاقب تزریق مدتومیدین با دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۱).

بحث

بی‌دردی اپیدورال که توسط برخی از داروهای آگونیست آلفا دو ایجاد می‌شود در مقایسه با داروهای معمولی بی‌حسی‌کننده موضعی بویژه در گاو دارای مزیت به‌شمار می‌رود زیرا دوام اثر آن بسیار طولانی‌تر بوده و باعث فلج اعصاب حرکتی پاها نیز نمی‌گردند (۱۱، ۸، ۷). مدتومیدین هنگامی که در فضای اپیدورال کمری حاجی در سگ و گربه تزریق گردد باعث بی‌دردی عمیقی به مدت ۶ تا ۷ ساعت می‌گردد (۲۰ و ۵) و هنگامی که همراه مرفین تزریق گردد اثرات سینرژیستی داشته و دوام بی‌دردی به $13/1 \pm 2/1$ ساعت افزایش می‌یابد. تزریق ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مدتومیدین به صورت اپیدورال خلفی در اسب در این مطالعه بی‌دردی مناسبی را ایجاد نکرد. اگرچه هیچ‌گونه گزارشی در مورد استفاده اپیدورال مدتومیدین در اسب در دسترس نمی‌باشد لیکن Lin و همکارانش طی مطالعه‌ای به بررسی اثرات مدتومیدین به صورت اپیدورال در گاو پرداختند که آنها نیز دزهای مختلف را به کار گرفتند و با دز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اثرات تسکینی و بی‌دردی موقتی و گذرای را ایجاد نمود لیکن دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن توانست بی‌دردی مناسبی را به مدت طولانی ایجاد نماید (۱۲). شاید دلیل عدم ایجاد بی‌دردی مناسب در اسبهای مطالعه حاضر را کم بودن نسبی دز داروی به کار رفته در اسب احتمال داد. گرچه طبق مطالعه Hobo و همکاران دز مطلوب برای تسکین در اسب نژاد تروپرید $7/5$ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد (۱۰).

البته علایم تسکینی عمومی که در این مطالعه مشاهده گردید در حد نسبتاً مختصر بوده و بیش از ۴۰ دقیقه دوام نیافت که با توجه به گزارش Lin و همکاران در سال ۱۹۹۸ که مدت بی‌دردی و تسکینی را با دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در گاو حدود ۷ ساعت اعلام کردند احتمال کم بودن نسبی دز ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم به صورت اپیدورال در اسب تقویت می‌گردد. لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر ابتدا دزهای ۵ و ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیز مورد آزمایش قرار گرفت لیکن هیچ‌گونه علایم تسکین یا بی‌دردی مشاهده نگردید. البته طبق گزارش Bryant و همکاران در سال ۱۹۹۱ میزان حالت تسکینی دز وریدی ۱۰ میکروگرم مدتومیدین در اسب برابر ۱ میلیگرم زایلازین می‌باشد (۴). شروع حالت تسکینی ناشی از تزریق مدتومیدین در این تحقیق ۱۰-۷ دقیقه پس از تزریق ثبت گردید که این اثرات مربوط به جذب عمومی دارو از طریق عروق واقع در ناحیه اپیدورال می‌باشد که البته به دنبال تزریق وریدی سریعتر و به دنبال تزریق عضلانی یا اپیدورال با تأخیر بیشتر صورت می‌گیرد. شروع اثر آلفا دو آگونیستها به اندازه ملکولی، شکل ملکولی و از همه مهمتر



- Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and ponies. *Res. Vet. Sci.* 60: 3, 267-271.
4. Bryant, C.E., England, G.C. and Clarke, K.W. (1991): Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet. Rec.*, 129(19): 421-423.
 5. Duke, T., Komulainen, Cox, A.M. and Remedios, A.M. (1994): The analgesic effects of administering fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of cats. *Vet. Surg.* 23: 143-148.
 6. England, G.C.W. and Clarke, K.W. (1996): Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse. A review. *Brit Vet. J.* 152: 6, 641-657.
 7. Fikes, L.W., Lin, H.C. and Thurmon, J.C. (1989): A preliminary comparison of lidocaine and xylazine as epidural analgesia in ponies. *Vet. Surg.* 18: 85-86.
 8. Grubb, T.L., Riebold, T.W. and Huber, M.J. (1993): Evaluation of lidocaine, xylazine and a combination of lidocaine and xylazine for epidural analgesia in llamas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203: 1441-1444.
 9. Grubb, T.L., Riebold, T.W. and Huber, M.J. (1992): Comparison of lidocaine, xylazine, xylazine/lidocaine for caudal epidural analgesia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 1187-1190.
 10. Hobo, S., Aida, H. and Yoshida, K. (1995): Assessment of the sedative effect of medetomidine and determination of its optimal dose in thoroughbred horses. *J. Vet. Med. Sci.*, 57: 3, 507-510.
 11. LeBlanc, P.H., Caron, J.P. and Patterson, J.S. (1988): Epidural injection of xylazine for perineal analgesia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193: 1405-1408.
 12. Lin, H.C., Trachte, A.E., DeGraves, J.F., Rodgerson, H.D., Steiss, E.J. and Carson, L.R. (1998): Evaluation of analgesia induced by epidural administration of medetomidine to cows. *Am. J. Vet. Res.* 59: 2, 162-167.
 13. Mohammad, F.K., Zangana, I.K. and Abdul-Latif, A.R. (1993): Medetomidine sedation in sheep. *Zentralbl Veterinarmed* 40: 328-331.
 14. Muge, D.K., Chambers, J.P. and Livingston, A. (1994): Analgesic effects of medetomidine in sheep. *Vet. Rec.* 135: 43-44.
 15. Raekallio, M., Hackzell, M. and Eriksson, L. (1994): Influence of medetomidine on acid-base balance and urine excretion in goats. *Acta Vet. Scand.*, 35: 283-288.
 16. Raekallio, M., Kivaio, M. and Jalanka, H. (1991): Medetomidine/ketamine sedation in calves and its reversal with atipamezole. *J. Vet. Anaesth.*, 18: 45-47.
 17. Scheinin, M. and MacDonald, E. (1989): An introduction to the pharmacology of alpha 2 adrenoceptors in the central nervous system. *Acta. Vet. Scand.*, 85: 11-19.
 18. Skarda, R.T. and Muir, W.W. (1992): Physiologic responses after caudal epidural administration of detomidine in horses and xylazine in cattle. In Short C.E., Van Poznak, A. (eds.). *Animal pain*. New York, Churchill, Livingstone Inc., 292-302.
 19. Tulamo, R.M., Raekallio, M. and Ekblad, A. (1995): Cardiovascular effects of medetomidine ketamine anaesthesia in sheep, with and without 100% oxygen, and its reversal with atipamezole. *J. Vet. Anaesth.* 22: 9-14.
 20. Vesal, N., Cribb, P.H. and Frketic, M. (1996): Postoperative analgesic and cardiopulmonary effects in dogs of oxymorphone administered epidurally and intramuscularly, and medetomidine administered epidurally: A comparative clinical study. *Vet. Surg.* 25: 361-369.
 21. Virtanen, R. (1989): Pharmacologic profiles of medetomidine and its antagonist atipamezole. *Acta Vet. Scand.* 85: 29-37.

Evaluation of analgesia induced by epidural administration of medetomidine in the horse

Kariman, A.¹, Ghamsari, S.M.¹, Mokhber Dezfooli, M.R.¹

¹Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.

The objective of this study was to evaluate the analgesic, sedative and muscle relaxation effects, as well as other side effects of medetomidine when used as caudal epidural agent in the horse. Ten healthy adult mixed breed horses (8 mare, 2 stallion) weighing 310 ± 28 kg (mean \pm SD) and 6-13 years of age were selected for this experiment. Medetomidine $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ diluted with normal saline and adjusted to 8 ml was injected in the first intercoccygeal epidural space. The onset and duration of sedation and analgesia recorded after injection. HR, RR, rectal temperature and an ECG were also recorded before and 10, 20, 30, and 60 minutes after injection. Assessment of analgesia was performed by pin pricking in the tail and perineal region. Data were analyzed using paired student t test and $P < 0.05$ was considered significant. Medetomidine did not show good caudal or perineal analgesia in this study and although no surgery performed but it seemed the analgesia was not quite sufficient for surgery. Systemic sedative effects of medetomidine occurred after 7 to 10 minutes by drooping of the lower lip and decreasing head height. Mild ataxia was also observed in some animals by leaning hind limbs to the stock. Urination and relaxation of the penis was occurred in 2 horses. HR decreased significantly ($P < 0.05$) from 42 ± 10.1 bpm (base value) to 36 ± 9 , 25 ± 1.91 , 25.5 ± 0.45 and 24.75 ± 0.37 at 10, 20, 30 and 60 minutes respectively. A second degree AV block was observed in one horse. No significant changes were observed in RR and rectal temperature. The results of this study showed that the cardio respiratory effects of caudal epidurally injected medetomidine ($15 \mu\text{g}/\text{kg}$) in the horse are minimal and in safe margins, but this injection alone could not provide surgical analgesia in perineal region.

Key words : Epidural, Analgesia, Medetomidine, Horse, Sedative.

