

BOGDAN FELIKS KANIA

Zachowanie się zwierząt po podaniu mięsa zawierającego etorfinę (M 99)

Z Instytutu Fizjologii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR w Warszawie

W poprzednich badaniach nad działaniem etorfiny u szczurów i psów (15) oraz u krów i żubrów (13, 16) stwierdzono, iż odpowiada ona warunkom pełnowartościowego środka narkotycznie obezwładniającego. Zarówno czas wystąpienia pełnego działania obezwładniającego jak też analgetycznego, wynoszący w zależności od gatunku 1—15 min., jak i czas trwania pełnego działania sięgającego 120—180 min. oraz posiadanie specyficznego antagonisty tj. cyprenorfiny (M 285) pozwalają stosować ten preparat dla celów klinicznych oraz do chwywania zwierząt np. dzikich (17, 20, 21).

Etorfina (Etorphine hydrochloride — M 99) jest fenantrenową pochodną opium o pierścieniu podobnym tebainowemu (3, 6, 7, 19), która obok zasadniczego działania narkotycznego i przeciwbólowego (przewyższającego 1000—80.000 razy działanie morfiny — 2, 3, 4, 5), posiada również silne działanie obezwładniające zwierzęta udomowione i żyjące w stanie dzikim (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Preparat ten przystosowano do stosowania w warunkach krajowych (13, 14, 15) a zwłaszcza dla racjonalnej immobilizacji żubra polskiego (*Bison bonasus* L). Ze względu na dynamikę działania farmakologicznego preparatu i indywidualną wrażliwość osobniczą żubrów na preparaty grupy opium istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zatrucia zwierzęcia tym preparatem.

Obawa zatem zatrucia po ewentualnym spożyciu mięsa pochodzącego od zwierząt obezwładnianych tak silnym środkiem nasunęła myśl dokładniejszego przebadania tego problemu.

Materiał i metody

W badaniach zastosowano metodę analiz porównawczych. Określano ewentualną toksyczność dla szczurów i psów mięsa pochodzącego od 12 królików wagi około 3 kg każdy, którym podawano domięśniowo śmiertelne dawki etorfiny (0,1—0,12 mg/kg) i porównywano z reakcją szczurów i psów na bezpośrednie podanie etorfiny wprowadzanej *per os* i parenteralnie. Do doświadczeń użyto 48 psów i 48 szczurów klinicznie zdrowych.

Śmierć królików następowała po upływie 4—16 min od momentu iniekcji domięśniowej etorfiny. Mięso do karmienia przygotowywano bez skrawiania królików padłych wskutek zatrucia etorfiną.

1. Pierwszym grupom zwierząt (12 szczurów i 12 psów) podawano mięso w 15—25 min od momentu śmierci klinicznej królików. Średnio skarmiane ilości wynosiły w przypadku szczurów 6—8 g/szt. o wadze 210—230 g, a w przypadku psów 200—320 g/szt. o wa-

dze od 14—17 kg. Próbowano określić wpływ mięsa zawierającego etorfinę na temperaturę ciała zwierząt, tętno, oddechy, ruchy jelit (obserwowane jako biegunki), diurezę (obserwowaną jako moczenia) i oddech utrzymywania normalnej postawy zwierząt (ryc. 1—5).

2. Drugim grupom zwierząt (12 szczurów i 12 psów) podawano etorfinę domięśniowo w dawce immobilizującej zwierzęta (16 mcg/kg w przypadku szczurów i 10 mcg/kg dla psów).

3. Trzecim grupom zwierząt (12 szczurów i 12 psów) stosowano domięśniowo dawki etorfiny dwukrotnie wyższe od immobilizujących (32 mcg/kg w przypadku szczurów i 20 mcg/kg w przypadku psów) poddając je podobnej jak w punkcie pierwszym obserwacji (ryc. 1—5).

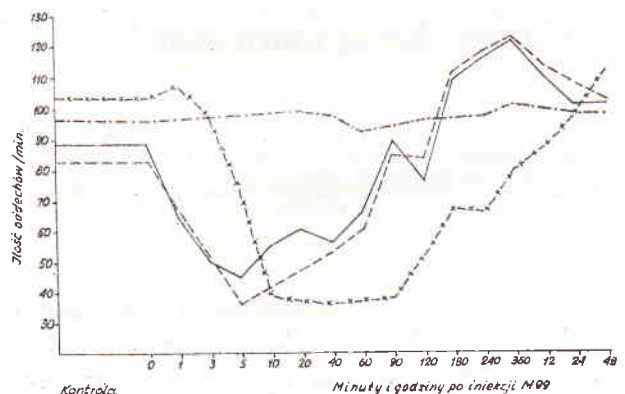
4. Czwartej grupie psów (12 szt.) podawano etorfinę w kęsie mięsnym o wadze 4 g wstrzykując doń bezpośrednio przed karmieniem czystą etorfinę w dawce dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej a więc 100 mcg/kg, badając podobnie wpływ podanego z etorfiną kęsa na objawy kliniczne u zwierząt (vide p. 1).

5. Czwartej grupie szczurów (12 szt.) podawano doustnie czysty roztwór etorfiny w dawce dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej a więc 160 mcg/kg, następnie określano wpływ tak podanej etorfiny na objawy kliniczne u zwierząt (vide p. 1).

Wyniki

Doświadczenia na szczurach.

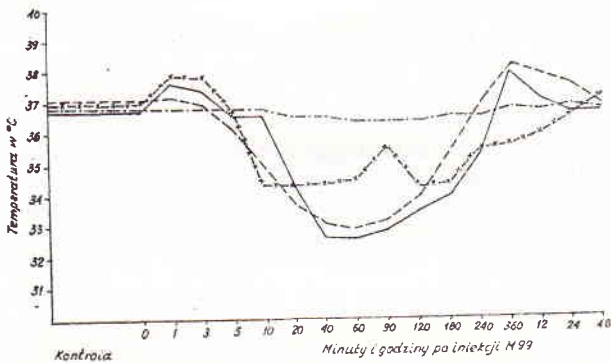
U szczurów karmionych mięsem (6—8 g/szt.) królika zatrutego etorfiną nie obserwowano istotnych zmian w częstotliwości oddechów (90/min). Kiedy natomiast podano również *per os* (zgłębnikiem) daw-



Ryc. 1. Wpływ mięsa zatrutego etorfiną (—·—·—) na oddychanie szczura w porównaniu z działaniem etorfiny czystej (—·—·—) — po domięśniowej iniekcji immobilizującej dawki; (—·—·—) — po domięśniowej iniekcji dawki dwukrotnie wyższej od immobilizującej; (-x-x-x) — po podaniu *per os* dawki dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej; średnia wyników z 12 doświadczeń

kę etorfiny dziesięciokrotnie wyższą od immobilizującej, stwierdzano wyraźne zwolnienie ilości oddechów (z 90 do 44/min) trwające około 300 min. Podobnie istotne obniżenie liczby oddechów/min obserwowano u zwierząt otrzymujących immobilizujące dawki etorfiny jak i dwukrotnie od nich wyższe, już w pierwszej minucie po iniekcji, trwające około 60 min (ryc. 1).

U szczurów karmionych mięsem zatrutego etorfiną królika wystąpił nieistotny spadek temperatury ciała (średnio o 0,22°C) w 20 min po skarmieniu i utrzymywał się do 240 min. Po podaniu per os dawki etorfiny dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej spadek ten był istotny i wynosił 2,6°C i utrzymał się średnio przez okres około 360 min i więcej (ryc. 2).



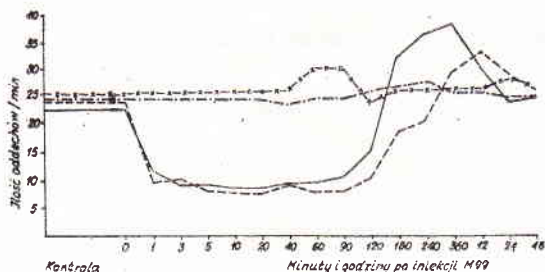
Ryc. 2. Wpływ mięsa zatrutego etorfiną (—.—.—) na temperaturę ciała szczura w porównaniu z działaniem etorfiny czystej (vide objaśnienia do ryc. 1); średnia wyników z 12 doświadczeń

Podkreślić należy, że po wprowadzeniu domięśniowym immobilizujących dawek etorfiny jak i dwukrotnie od nich wyższych, wystąpiło równie istotne obniżenie temperatury ciała zwierząt o 3,8–4,2°C, trwające od 20-ej — 240-ej min (ryc. 2).

U szczurów, którym podawano mięso zatrutego etorfiną królika nie obserwowano poza tym żadnych odchyłeń od normy w zakresie pozostałych badanych parametrów (ruchy jelit, diureza, odruch utrzymania normalnej postawy zwierząt).

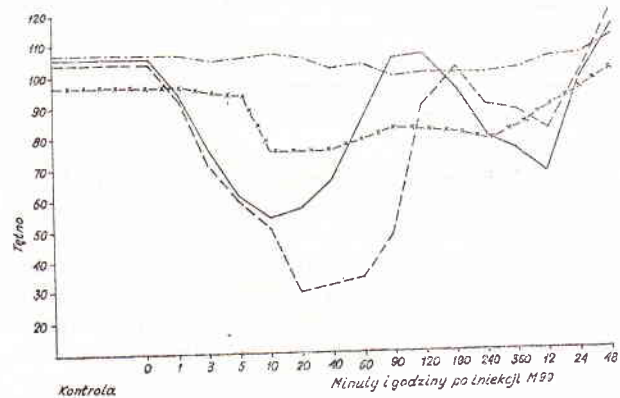
Doświadczenia na psach.

U psów karmionych (200–320 g/szt.) mięsem królika zatrutego etorfiną nie obserwowano istotnych zmian w liczbie oddechów (24/min). Również podanie dawki etorfiny dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej nie powodowało zmian w liczbie oddechów (24/min). Dawki immobilizujące jak i dwukrotnie od nich wyższe powodowały już w ciągu 1 min statystycznie istotne zmniejszenie liczby oddechów (z 22 do 10/min) utrzymujące się do 120 min (ryc. 3).



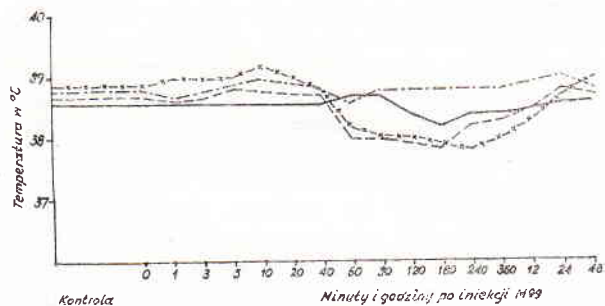
Ryc. 3. Wpływ mięsa zatrutego etorfiną (—.—.—) na oddychanie psa w porównaniu z działaniem etorfiny czystej (vide objaśnienia do ryc. 1); średnio wyników z 12 doświadczeń

Po podaniu mięsa pochodzącego od zatrutego etorfiną królika nie obserwowano istotnych zmian w częstotliwości skurców serca, natomiast zarówno dawki etorfiny dziesięciokrotnie wyższe od immobilizujących jak i dawki immobilizujące oraz dwukrotnie od nich wyższe powodowały wyraźne zwolnienie częstotliwości skurczów serca (ze 107 do 54/min) utrzymujące się od 10-ej—240-ej min a nawet dłużej (ryc. 4).



Ryc. 4. Wpływ mięsa zatrutego etorfiną (—.—.—) na tętno psa w porównaniu z działaniem etorfiny czystej (vide objaśnienia do ryc. 1); średnia wyników z 12 doświadczeń

Wahania w zakresie temperatury ciała zwierząt po podaniu im mięsa zatrutego etorfiną królika jak też po wstrzyknięciu dawki immobilizującej i dwukrotnie od niej wyższej wynosiły średnio 0,2°C i nie były statystycznie istotne (ryc. 5). Po podaniu natomiast dawki etorfiny dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej obserwowano obniżenie temperatury ciała zwierząt średnio o 1,1°C trwające od 60—240 min (ryc. 5).



Ryc. 5. Wpływ mięsa zatrutego etorfiną (—.—.—) na temperaturę ciała psa w porównaniu z działaniem etorfiny czystej (vide objaśnienia do ryc. 1); średnia wyników z 12 doświadczeń

Omówienie wyników

W przeprowadzonych badaniach porównawczych nad ubocznym wpływem mięsa (pochodzącego od zatrutych etorfiną królików), którym karmiono szczury i psy, nie zauważono istotnych niekorzystnych jego wpływów na liczbę oddechów, częstotliwość skurczów serca, ruchy robaczkowe jelit, diurezę i odruch utrzymania normalnej postawy. Świadczy to o stosunkowo niskiej toksyczności etorfiny, zawartej w mięsie zwierzęcia padłego wskutek przedawkowania preparatu.

Etorfina podana *per os* — w celach kontrolnych — w dawce dziesięciokrotnie wyższej od immobilizującej powodowała istotne statystycznie niekorzystne odchylenia w zakresie badanych objawów klinicznych i zachowania się zwierząt. Zmniejszała się liczba oddechów u szczurów (o 66%), obniżała temperatura ciała u szczurów i psów (o 7%); obniżała się częstotliwość skurczów serca (o 28%) u psów, występowały defekcje i moczenia u szczurów i psów oraz utrata odruchu utrzymywania normalnej postawy a więc występowała immobilizacja zwierząt taka sama jak po iniekcji domięśniowej etorfiny (15).

Dawki immobilizujące etorfiny jak i dwukrotnie od nich wyższe powodowały zmniejszenie liczby oddechów u szczurów i psów (o 51%), obniżenie temperatury ciała u szczurów (o 4%) oraz częstotliwości skurczów serca (o 50%) u psów, niekiedy oddawanie kału, moczenie, a u 100% zwierząt stan pełnej immobilizacji.

Pośród niekorzystnych objawów działania zarówno immobilizującej jak i dziesięciokrotnie od niej wyższej dawki etorfiny wymienić należy zmniejszenie ilości oddechów, obniżenie temperatury ciała oraz zmniejszenie liczby skurczów serca (bradykardia).

Zmniejszenie liczby oddechów po podaniu etorfiny jest wynikiem pobudzenia nerwu błędnego. Jest to typowe działanie dla narkotycznych środków przeciwbólowych a zwłaszcza preparatów opium. Brak wyraźnego zasinienia błon śluzowych przy tak znacznym obniżeniu liczby oddechów u zwierząt wiązać należałoby z proporcjonalnym do siły działania ogólnym hamowaniem przemian metabolicznych albo też ze sposobem oddychania zwierząt po stosowaniu etorfiny. Polega on na raptownym i głębokim wdechu poprzedzonym wdechem płytkim, po którym następował bezdech trwający 5 a nawet 25 sekund. Głęboki wdech mógł powodować otwieranie się dodatkowych ilości pęcherzyków płucnych a tym samym zwiększanie pojemności oddechowej płuc i zwiększony przepływ krwi płucnej. W trakcie trwania immobilizacji poetorfinowej występują nieistotne zmiany PCO_2 i PO_2 we krwi tętniczej (9).

Obniżenie temperatury ciała obserwowane po stosowaniu etorfiny może wiązać się z ogólnym hamowaniem funkcji metabolicznych organizmu jak też z jej interakcją w gospodarce monoaminoergiczną podwzgórza. Morfina np. powoduje gwałtowne zwiększenie stężenia dopaminy zwłaszcza w podwzgórzu (8) i być może wtórnie pobudza ośrodkowy receptor serotoninoergiczny nasilając przemiany (turnover) serotoniny a w konsekwencji obniżenie temperatury ciała. Być może, iż mechanizm hypotermicznego działania etorfiny jest analogicznym do przedstawionego powyżej.

Zwolnienie rytmu serca jak i spadek ciśnienia krwi występujące u szczurów i psów pod wpływem działania etorfiny (1, 3, 9, 15) mogą być związane z jej morfinowo-podobnym pobudzającym działaniem na nerw błędny, tyle tylko, że proporcjonalnie do morfiny silniejszym.

Analizując otrzymane wyniki osiągnięte po podaniu zwierzętom klinicznie zdrowym mięsa, pochodzącego od zatrutych etorfiną królików i porównując je z niezbyt dużą w stosunku do siły działania toksycznością etorfiny podanej *per os* można stwierdzić, że spożycie mięsa zatrutego etorfiną zwierzęcia nie powinno być toksyczne.

Jeśli się uwzględni fakt — transponując wyniki otrzymane na żubrach — że immobilizacja żubrów następuje po stosowaniu dawek terapeutycznych etorfiny, to wydaje się, iż mięso zwierzęcia zatrutego etorfiną nie wykazuje objawów toksycznego działania preparatu, jeśli zostanie skonsumowane. Etorfina jest metabolizowana w wątrobie i nerkach i tam unieczynniana poprzez dodatkowe wiązanie jej w kompleksowe połączenia (18), podobnie do morfiny.

Wnioski

1. Karmienie szczurów i psów (do syta) mięsem królików padłych wskutek przedawkowania etorfiny nie powodowało niekorzystnych objawów ze strony układu oddechowego, krążenia, termoregulacji, pokarmowego, moczowego ani też odruchu utrzymania normalnej postawy.

2. Mięso zwierzęcia zatrutego etorfiną nie powoduje po spożyciu objawów toksycznych, typowych dla działania preparatu.

3. Immobilizujące dawki etorfiny u szczurów i psów jak i dwukrotnie od nich wyższe, po domięśniowej iniekcji powodowały zmniejszenie liczby oddechów, obniżenie temperatury ciała, zwolnienie rytmu serca oraz pełną immobilizację zwierząt.

4. Etorfina w dawkach dziesięciokrotnie wyższych od immobilizujących po podaniu dostnym u szczurów i psów powoduje istotnie niekorzystne (jak w p. 3) objawy.

Piśmiennictwo

1. Alford B. T., Woźniak L. A.: J. Am. vet. med. Ass. 156, 203, 1970.
2. Bentley K. W., Hardy D. G.: Proc. Chem. Soc. 83, 220, 1963.
3. Blane G. F., Dobbs H. E.: Brit. J. Pharmac. Chemother. 30, 166, 1967.
4. Blane G. F., Boura A. L. A., Dobbs H. E.: J. Labelled Compounds 3, 49, 1967.
5. Blane G. F.: J. Pharmac. Pharmacol. 19, 781, 1967.
6. Boura A. L. A., Fitzgerald A. E.: Brit. J. Pharmac. Chemother. 26, 307, 1969.
7. Campbell D., Lister E., McNicol G. W.: Clin. Pharmac. Ther. 5, 193, 1965.
8. Clouet D. H., Ratner M.: Science 168, 854, 1970.
9. Crooks J. L., Whiteley H., Jenkins J. T., Blane G. F.: Vet. Rec. 87, 498, 1970.
10. Harthoorn A. M., Bligh J.: Res. Vet. Sci. 6, 290, 1965.
11. Harthoorn A. M.: J. Am. vet. med. Ass. 149, 375, 1966.
12. Harthoorn A. M.: Fed. Proc. 26, 1251, 1967.
13. Kania B. F., Teuchmann J. K., Piwowarczyk St., Krasiński Zb.: Przegl. Zool. 2, 242, 1973.
14. Kania B. F., Teuchmann J. K.: Nowości Weterynarii 2, 227, 1974.

15. Kania B. F.: Medycyna Wet. 30, 746, 1974.
16. Kania B. F.: Medycyna Wet. 31, 1975.
17. King J. M., Klingel H.: Res. Vet. Sci. 6, 477, 1965.
18. Kupferberg H. J., Way E. L.: J. Pharmacol. Exptl. Ther. 141, 103, 1963.
19. Lister R. E.: J. Pharm. Pharmacol. 18, 364, 1966.
20. Pienaar U.: J. S. African vet. med. Ass. 37, 277, 1966.
21. Wallach J. D.: Vet. med. small Anim. Clin. 64, 53—55, 75—78, 1969.

Adres autora: lek. wet. Bogdan F. Kania, ul. Capri 4 m 18, 02-762 Warszawa — Stegny.

Kania B. F. — Поведение животных после скармливания мяса содержащего эторфин М 99.

Исследовали влияние мяса кроликов отравленных эторфином на некоторые клинические симптомы и рефлекс сохранения нормального положения тела. Мясо скармливали в неограниченном количестве (ad libitum) крысам и собакам. Для контроля применяли также сам эторфин в иммобилизирующих дозах в дважды более высоких внутримышечно, а также в десятикратно более высоких перорально.

Установили, что мясо животных отравленных эторфином не вызывало изменений нормальной деятельности дыхательного, пищеварительного и

мочевое аппарата, терморегуляции и кровообращения, а также рефлекса сохранения нормального положения тела. Непосредственное прибавление эторфина к мясу в дозах 10-кратно более высоких ст иммобилизирующих и скормление его, а также внутримышечные вприскивания эторфина вызывали симптомы характерные для фармакологического действия этого препарата.

Kania B. F. — Behaviour of animals after consumption of meat containing ethorphine (M 99).

There were studied on rats and dogs the influence of a consumption of meat from rabbits poisoned with ethorphine on certain clinical signs and a reaction of the maintenance of normal attitude. In comparative studies there were applied ethorphine im at immobilizing and twice higher doses, and orally at ten higher doses. It was found that poisoned meat did not influence the action of respiration, thermoregulation, circulation, digestion, excretion and maintenance of normal attitude. After the addition of ethorphine to meat before consumption at the dose of ten fold higher than immobilizing one and intravenous injection of the drug there appeared clinical signs characteristic for clinical action of ethorphine.

EDWARD KOMAR

Zastosowanie ketaminy do znieczulania kotów

Z Kliniki Chirurgicznej Instytutu Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynaryjnego AR w Lublinie

Wykonywanie zabiegów diagnostycznych i operacyjnych u kotów napotyka na znaczne trudności. Dotyczą one: poskramiania, iniekcji dożylnych, intubacji i wrażliwości indywidualnej tych zwierząt na różne środki chemiczne używane do przeprowadzania u nich narkozy. Ponieważ dotychczas znane i stosowane środki z grupy trankwilizerów działają u kotów słabo i obciążone są znacznym działaniem ubocznym, poszukiwanie nowych jest uzasadnione. Zgodnie z powyższym postanowiono do przeprowadzania zabiegów u kotów wypróbować nowy środek znieczulający tj. chlorowoderek ketaminy.

Ketamina jest pochodną fencyklidyny. Występuje w postaci białych kryształów, rozpuszczalnych w wodzie a w stężeniach do 20% daje przejrzyste, bezbarwne roztwory. Preparatem używanym w lecznictwie jest chlorowoderek ketaminy o zawartości substancji podstawowej 86,7% i pH 10% roztworu = 3,5. Do klinicznego zastosowania dostępne są dwa roztwory: I — 1% o zawartości 10 mg/ml, pH = 4,5 (do stosowania dożylnego), i II — 5%, stabilizowany femerolem (chlorowoderek benzotoniny 1:10 tys.), 50 mg/ml, pH = 4,3 do aplikacji domięśniowej. Te dwie wersje ketaminy produkowane są pod nazwą Ketalar przez f-mę Parke i Davis (USA). Ketamina jest zaliczana do grupy aryloalkyloamin tzn. do grupy leków działających kataleptycznie, analgetycznie i anestetycznie, które nie wykazują

właściwości uspokajających ani nasennych i tym m. in. różnią się od barbituranów (5, 17). Przy kilkrotnym stosowaniu jej, brak jest efektu kumulacji czy też podwyższenia tolerancji, obserwowanych po podawaniu barbituranów (5). Po dożylnym podaniu ketaminy, po okresie latencji 20—40 sekund (po domięśniowym podaniu po 2—4 minutach) osiągane jest natychmiast stadium tolerancji.

Działanie na centralny układ nerwowy charakteryzuje się katalepsią bez wyłączenia świadomości. Objawia się to bezruchem i utratą możliwości stania. Zachowane są odruchy na bodźce z obszaru głowy i szyi. Kończyny są porażone ruchowo. Występuje zanik czucia. Działanie środka jest silniejsze na distalne części ciała. Ustępowanie działania następuje w kierunku odwrotnym. Stwierdzono, że ketamina działa depresyjnie na układ korowo-wzgórzowy a równocześnie pobudza układ limbiczny (8). Depresja i wybiórcze działanie ketaminy na pewne części mózgu — stanowią zespół znieczulenia nie znany przy stosowaniu innych środków narkotycznych (chloroform, eter, halotan). Upoważniło to Corssena do określenia tej formy narkozy przy pełnej analgezji jako znieczulenia zdysocjowanego (8). Działanie pobudzające na głębiej położone, filogenetycznie starsze obszary mózgu — powoduje zachowanie napięcia mięśni szkieletowych lub nawet jego wzrost. Jednakże nie przypisuje się ketaminie działania wywołującego skur-