

EDWARD KOMAR, PIOTR SILMANOWICZ

Ocena kliniczna neuroleptanalgezji u psów wywołanej Stresnilem i Hypnodilem

Z Kliniki Chirurgicznej Instytutu Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynaryjnego AR w Lublinie

Od czasu wprowadzenia neuroleptanalgezji (nla) do praktyki nie ustają poszukiwania coraz to lepszych środków (wykazujących większą siłę działania znieczulającego a mniejsze działanie uboczne) do jej udoskonalenia. Środkami wprowadzonymi niedawno do praktyki weterynaryjnej zgodnie z tym założeniem są: Stresnil i Hypnodil.

Stresnil (Azaperon, R 1929) jest neuroleptykiem z grupy butyrofenonu. Chemicznie jest to: 4-fluoro-4-(4/2-pirydył-1-piperazyń-yl)-butyrofenon. Jest on produkowany w formie bezpostaciowej lub krystalicznego proszku. Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach organicznych. Siła działania neuroleptyku zależy od wielkości dawki.

Działanie Stresnilu polega prawdopodobnie na hamowaniu przenoszenia synaptycznego w obszarze *formatio reticularis*. Środek ten strukturalnie spokrewniony z kwasem gamma aminomasłowym ma podobne do niego działanie tzn. zatrzymuje lub osłabia przenoszenie impulsów z obwodu przez wybiorczą blokadę receptorów, powstającą w zależności od ilości dostarczonych cząsteczek (9). Badania wykazujące zależność między rozmieszczeniem neuroleptyku w obszarze mózgu a siłą jego działania farmakologicznego potwierdziły tę hipotezę (7).

Po podaniu domięśniowym Stresnilu liczba oddechów wzrasta aż do momentu wystąpienia pełnej sedacji, po osiągnięciu której liczba ta obniża się i jeszcze po 4 godzinach jest zmniejszona. Liczba uderzeń serca w przeciwieństwie do liczby oddechów spada szybko po podaniu środka. Działanie na serce pogłębia się przy dużej dawce wraz z intensywnością sedacji, szczególnie u zwierząt ciężkich. Następuje obniżenie liczby uderzeń serca o około 30%, a ciśnienia o 20—30% wartości wyjściowej. Przy wyższych dawkach maksimum hypotensji jest osiągane później i utrzymuje się dłużej niż przy niższych. Współczynnik bezpieczeństwa wynosi około 1000. W badaniach na szczurach stwierdzono, że preparat ulega szybkiej przebudowie chemicznej najczęściej drogą dearylacji i dealkylacji. 61% znakowanego Stresnilu zostaje wydalone z kałem w ciągu 24 godzin po iniekcji (3).

Hypnodil (Metomidat, metoxymol, R-7315) jest pochodnym imidazolu. Jest on chlorowodorkiem alfa-1-/-fenyl etyl/-5/ metoxycarbo-

nyl/imidazolu. Otrzymuje się go w formie białych kryształów, bez zapachu, o kwaśnym smaku, nie jest on hygroskopijny i jest niewrażliwy na światło. Jest stabilny. W temperaturze pokojowej roztwór Hypnodilu zmniejsza swą siłę działania o 1% miesięcznie i utrzymuje działanie w ciągu pięciu lat. Według badań firmy Janssen rozpiętość terapeutyczna między najmniejszą dawką działającą a dawką śmiertelną jest stosunkowo duża. Po dożylnym podaniu występuje głęboka narkoza, natomiast podanie podskórne lub domięśniowe dawki 10 mg/kg nie wywiera w ogóle działania. Objawami ubocznymi są: wymioty, łzotok, ślinotok, drgawki kończyn. U świń 3 mg i.v. lub 9 i.p. wywołuje efekt hypnotyczny. Hypnodil wykazuje słabe działanie analgetyczne u świń. W połączeniu ze Stresnilem daje u tych zwierząt dobrą narkozę z analgezą i relaksacją (8).

Omawiane środki stosowano najczęściej u świń. Upowszechnienie ich w naszym lecznictwie jest ograniczone przez import. Sygnalizowane w literaturze walory znieczulania świń uzyskanego przy pomocy tych środków takich jak rozluźnienie mięśni i niewielkie zmiany we krwi skłoniło nas do wywołania nimi stanu nla u zdrowych psów doświadczalnych, określenia przy tym dawek, ustalenia dróg wprowadzania oraz oznaczenia zmian w składzie krwi i parametrach równowagi kwasowo-zasadowej.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 14 psach, mieszańcach, różnej płci, wieku i wagi. Dwanaście godzin przed znieczuleniem psy nie otrzymywały karmy, po czym podawano im domięśniowo Stresnil w dawce 1 mg/kg c.c., a po 20 minutach Hypnodil w różnych dawkach tj. 5, 10 i 20 mg/kg c.c. Po dawce Hypnodilu 10 mg/kg c.c. wykonano u 14 psów badania hematologiczne. Określano ilość erytrocytów, hematokryt, zawartość Hb. U 10 psów badano obraz białokrwinkowy wg Schillinga, a u 5 oznaczano parametry równowagi kwasowo-zasadowej we krwi tętniczej (pobranej z tętnicy udowej) przy użyciu zestawu pHM 71 Mk 2 i BMS 3. Wyniki odczytywano z nomogramu Siggard-Andersena. Próbkę krwi pobierano przed podaniem Stresnilu (próba zerowa), następnie 20 minut po podaniu Stresnilu (a przed podaniem Hypnodilu), w 10 minut po podaniu Hypnodilu, po wybudzeniu (gdy zwierzę poruszało się samodzielnie) oraz po 24 godzinach od podania Stresnilu. Wyniki poddano opracowaniu statystycznemu określając: średnią, odchylenie standardowe oraz istotność zmian w porównaniu z wartościami z okresu przed znieczuleniem wg testu Studenta *t* dla alfa = 0,05, 0,01 i 0,001.

Wyniki

Po podaniu domięśniowym Stresnilu w dawce 1 mg/kg c.c. działanie występuje już po 3—5 minutach i osiąga szczyt po 15 minutach. Liczba oddechów początkowo wzrasta a później zmniejsza się. Tętno staje się wolne (spada liczba uderzeń serca), występuje uspokojenie i senność.

po podaniu Stresnilu i Hypnodilu, lecz po upływie 24 godzin od znieczulenia nie stwierdzono już istotnych zmian. Zmiany powyższe należy uważać jako typowe dla działania środków uspokajających i znieczulających, występujące na skutek przemieszczenia krwi do śledziony w trakcie znieczulenia. Były one już obserwowane w przebiegu badań wykonywanych przez innych autorów (2, 6). W obrazie

Tab. 1. Wyniki badań hematologicznych u psów w znieczuleniu Stresnilem i Hypnodilem (\bar{x} i s)

	Przed znieczuleniem	Po podaniu Stresnilu	Po podaniu Hypnodilu	Po wybudzeniu	24 godz. po znieczuleniu
Hemoglobina g%	16,51 ± 2,36	14,48 ± 1,97 ***	12,93 ± 2,16 ***	13,06 ± 1,97 ***	16,26 ± 3,07
Erytrocyty mln/mm ³	6,97 ± 0,70	6,15 ± 0,76 ***	5,69 ± 0,81 ***	5,99 ± 0,78 ***	7,01 ± 1,01
Hematokryt %	48,50 ± 5,17	43,00 ± 5,34 ***	39,86 ± 5,68 ***	41,11 ± 5,06 **	49,07 ± 7,08
Leukocyty tys./mm ³	10,65 ± 1,77	8,93 ± 2,47 **	6,81 ± 1,90 ***	9,94 ± 2,22	11,07 ± 2,71
Granulocyty:					
segmentowane %	73,92 ± 7,92	73,83 ± 7,81	71,91 ± 5,72	72,67 ± 7,71	73,87 ± 7,04
palczkowate %	1,92 ± 2,09	2,42 ± 4,29	2,17 ± 3,71	2,63 ± 2,06	0,62 ± 0,86
krwiosochłonne %	4,00 ± 3,56	3,75 ± 3,54	4,17 ± 3,82	4,00 ± 3,32	5,12 ± 3,29
Limfocyty %	19,67 ± 6,85	19,67 ± 6,63	21,41 ± 7,06	20,50 ± 8,00	19,75 ± 6,10
Monocyty %	0,42 ± 0,64	0,25 ± 0,43	0,33 ± 0,47	0,42 ± 0,64	0,62 ± 0,86

Objaśnienia: różnica statystycznie istotna przy ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$.

Przy podaniu dożylnym działanie Stresnilu jest podobne, ale występuje już po 1 minucie. Ponieważ w początkowym okresie badań dawka Hypnodilu 5 mg/kg c.c. i.v. nie dawała znieczulenia (brak analgezji i zwiótczenia mięśni) podwyższono dawkę do 10 mg/kg c.c. przy której osiągnięto pełną analgezję, relaksację mięśni, zwolnienie oddechów i utrzymywanie się znieczulenia przez około 60 minut na poziomie III/3 wg Guedela. Działanie Hypnodilu zaczynało się już po 30 sekundach od momentu podania. Zwiększenie dawki do 20 mg, a nawet do 30 mg/kg powodowało pogłębienie znieczulenia i znaczne bo 2—3 krotne przedłużenie czasu jego trwania. W przebiegu znieczulenia obserwowano jako uboczne działanie ww. leków (bez atropiny) ślinotok, drgawki lub bardzo rzadko wymioty.

Wyniki oznaczeń preparatów krwi przed znieczuleniem (tab. 1) były zgodne z doniesieniami innych autorów (1, 6). Wpływ na zmiany we krwi tj. na zawartość Hb, Ht i erytrocytów zaznaczał się już po podaniu Stresnilu i utrzymywał się do momentu wybudzenia. Liczba leukocytów ulegała zmniejszeniu zaraz

Schillinga (tab. 1) nie stwierdzono istotnych zmian, a występujące w nim odchylenia nie przekraczały istotnie stanu z okresu przed znieczuleniem.

Wartości parametrów równowagi kwasowo-zasadowej (tab. 2) mieściły się przed znieczuleniem w granicach padawanych przez innych autorów (4).

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej objawiały się wzrostem pCO_2 i HCO_3 , co jest typowe dla stanu kwasicy oddechowej, występującej bardzo często u zwierząt w głębokiej narkozie i przy samoistnym oddychaniu (5). Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej i wysycenie jej tlenem obniżało się już po Stresnilu. Zmiany te bardzo wyraźnie zaznaczały się po podaniu Hypnodilu ($p < 0,001$). Badanie istotności zmian w parametrach równowagi kwasowo-zasadowej i stopnia utlenowania krwi tętniczej wykazały znaczne działanie upośledzające wymianę gazową. Odchylenia te były jednakże odwracalne i ustępowały po okresie 1 doby. Wpływy powyższe jako szkodliwe należy brać pod uwagę przy stosowaniu ww. środków u zwierząt chorych i wyniszczonych.

Tab. 2. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej i stopnia utlenowania krwi tętniczej u psów w znieczuleniu Stresnilem i Hypnodilem (\bar{x} i s)

	Przed znieczuleniem	Po podaniu Stresnilu	Po podaniu Hypnodilu	Po wybudzeniu	24 godz. po znieczuleniu
pH	7,42 ± 0,02	7,35 ± 0,05 **	7,31 ± 0,03 ***	7,38 ± 0,02 **	7,42 ± 0,02
p_aCO_2 mmHg	30,90 ± 3,37	37,40 ± 6,40 *	42,75 ± 6,24 ***	33,45 ± 4,75	28,90 ± 1,46
HCO_3^- ac. - mEq/l	19,99 ± 2,66	20,10 ± 2,09	20,53 ± 2,47	19,30 ± 2,02	18,53 ± 1,74
BE - mEq/l	-3,16 ± 2,69	-4,72 ± 2,09 **	-5,55 ± 2,05 ***	-5,13 ± 1,16	-4,38 ± 1,65
p_aO_2 - mmHg	72,85 ± 5,74	65,25 ± 6,80 *	57,40 ± 5,26 ***	73,05 ± 8,50	76,30 ± 4,34
SaO_2 - %	94,94 ± 8,78	90,84 ± 3,63 **	85,50 ± 4,09 ***	93,67 ± 3,14	95,42 ± 0,73

Objaśnienia: różnica statystycznie istotna przy: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$.

Wnioski

1. Stresnil w dawce 1 mg/kg c.c., i.m., Hypnodil w dawce 10 mg/kg c.c., i.v. okazały się dobrymi środkami do wywołania stanu znieczulenia u psów.

2. Po podaniu ich występują małego stopnia zmiany w składzie krwi oraz znaczne odchylenia w parametrach równowagi kwasowo-zasadowej i utlenowaniu krwi tętniczej znamienne dla kwasicy oddechowej. Utrzymują się one przez 24 godziny po czym następuje powrót do normy.

Piśmiennictwo

1. Boodie F. G.: Diagnostic methods in veterinary medicine. Oliver and Boyd, Edinburg 1969.
2. Collette W. L., Meriwether W. F.: Vet. Med. small Anim. Clin. 60, 1223, 1965.
3. Heykants J., Lewi P., Janssen A. J.: Arzneim. Forsch. 21, 1263, 1971.
4. Klingstrom B., Iwarsson K., Martinsson K.: Nord. Vet. Med. 28, 289, 1976.
5. Komar E.: Annals Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Sect. DD, 25, 20, 1970.
6. Kral E., Nemecek L., Pawlica J., Roztocil V.: Vet. Med. Praga, 18, 397, 1973.
7. Marsboom R.: Acta zool. Path. Antverpiensia, 48, 155, 1969.
8. Reetz I.: Zur Neuroleptanalgesie beim Schwein. Praca doktorska. Hannover 1970.
9. Symoens J.: Dt. tierarztl. Wschr. 77, 144, 1970.

Adres autora: dr Edward Komar, Al. PKWN 30, 20-612 Lublin.

WINCENTY WIĘCKOWSKI, ANNA KULIŃSKA

Oznaczanie amin katecholowych metodą Comoya-Bohuona w moczu świń i bydła

Z Zakładu Ekologii Produkcji Zwierzęcej Instytutu Weterynarii Oddział w Poznaniu

Katecholaminy ze względu na ich powiązanie z procesami neurofizjologicznymi i układem gruczołów dokrewnych, stanowić mogą jeden z obiektywnych mierników dla prób oceny stopnia reakcji zwierząt i ich wrażliwości na określone przeciążenia, występujące w poszczególnych grupach produkcyjnych, zwłaszcza w warunkach hodowli przemysłowej (5, 6).

Celem podjętych badań było sprawdzenie wybranej metody oznaczania amin katecholowych w moczu zwierząt.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na próbach moczu pobranego od świń i bydła przebywającego dłuższy czas w pomieszczeniach inwentarskich w tym od 16 świń hodowlanych różnego wieku oraz od 24 sztuk bydła rzeźnego. Od wybranej grupy krów rzeźnych próby moczu pobrano ponownie po przebyciu przez nie transportu do rzeźni i bezpośrednim ich uboju bez wycieczki. Z tej grupy 6 sztukom po pobraniu moczu do badań, podano na 12 godzin przed transportem jako środek trankwilizujący preparat Relanial, będący odpowiednikiem preparatu Relanium zastosowanego przez Górna i wsp. (4). w badaniach nad wpływem tego preparatu na poziom amin katecholowych i jakość mięsa u bydła. Od zwierząt rzeźnych mocz pobierano bezpośrednio po otwarciu jamy brzusznej z wyciętego pęcherza. Pobrano mocz, dla zapobieżenia rozkładania się w nim amin katecholowych, stabilizowano przez niezwłoczne zakwaszenie go do pH w granicach 2,0—3,0. Katecholaminy: adrenalinę (A), noradrenalinę (NA) oznaczano metodą wg Comoya i Bohuona (2), wprowadzając do niej pewne ulepszenia dotyczące techniki aktywacji tlenku glinu oraz eluowania zaabsorbowanych na kolumnie amin w oparciu o zalecenia Demczenki (3) i Wissera (8). Polegały ona na zwielokrotnieniu oczyszczania tlenku glinu wodą oraz na uprzednim przemyciu kolumny kwasem nadchlorowym przed eluowaniem amin. Nie oznaczano dopaminy.

Do analizy pobierano 20 ml moczu. Próbę wytrząsano z kwasem nadchlorowym, następnie wirowano 10

min. przy 10 tys. obrotów. Do 10 ml supernatanatu dodawano 10 ml H₂O redestylowanej, 10 ml 4% roztworu EDTA, 0,1 ml 20% Na₂S₂O₅. Pewne modyfikacje własne polegały na dodawaniu odczynników w roztworach a nie w substancji, gdyż było to dogodniejsze. Kolejną modyfikacją była technika doprowadzenia roztworu do pH 8,5 przed dodaniem tlenku glinu, gdyż ulegał on zbyt dużemu rozdrobieniu podczas mieszania roztworu na mieszadle magnetycznym. Aktywowany tlenek glinu w ilości 700 mg dodawano już przy pH 8,5 i mieszano mieszadłem elektrycznym 10 min.

Aktywację tlenku glinu przeprowadzano przez 15-krotne mieszanie z H₂O dest. i 3-krotnie redest. na mieszadle elektrycznym, odsączenie i suszenie w piecu muflowym w temperaturze 200° (2 godz.), a następnie w 400°C (3 godz.). Po odstaniu mocz znad Al₂O₃ zlewano, a tlenek glinu наносono przy użyciu 25 ml H₂O redest. na kolumnę chromatograficzną odrzucając przeciek.

Aminy zaabsorbowane w kolumnie uwalniano z tlenku glinu przez przemycie 0,1 n kwasu nadchlorowego w ilości 2 ml (przeciek odrzucano) nastawiając z kolei przepływ przez kolumnę w taki sposób, aby w ciągu jednej minuty uzyskiwać 1—1,5 ml eluatu. Otrzymany eluat (o pH 2,1) przechowywano w lodówce nie dłużej jak 3 dni.

Następny etap analizy tj. utlenianie eluatu przeprowadzano bezpośrednio przed odczytem fluorescencji. Noradrenalinę oznaczano w roztworze o pH 7,0 użyskiwanym przy pomocy buforu fosforanowego, a adrenalinę w roztworze doprowadzonym do pH 2,0 buforem chlorkowym. Eluat utleniano żelaziczankiem potasu w ciągu 3 min. Reakcję zatrzymywano przez dodanie alkalicznego roztworu askrobinowego (NaOH — EDTA — wit. C).

Odczyty fluorescencji przeprowadzono w Zakładzie Biochemii Sportu AWF w Poznaniu. Dokonywano ich na spektrofluorymtrze zestawionym z następujących części składowych: żarówka wolframowa 6 V-30 W jako źródło światła, monochromator typu SPM-1 z pryzmatem kwarcowym i monochromator typu SPM-1 z pryzmatem szklanym prod. K. Zeiss Jena, przystawka FK do pomiaru fluorescencji w kuwetach, fotopowielacz typu 9558 produkcji EMI, zasilacz wysokiego napięcia typu ZWN 2,5 produkcji „Polon” i woltomierz cyfrowy