

KLINIKA MEDYCYNY WETERYNARYJNEJ

KORNEL RATAJCZAK, PIOTR SKRZYPCZAK

Preparat Bioketan – charakterystyka kliniczna

Katedra i Klinika Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, Pl. Grunwaldzki 51, 50-366 Wrocław

Summary

Clinical characteristics of Bioketan

Clinical, cardiovascular and respiratory effects of Bioketan-Biowet (ketamine 100 mg/ml) used alone and Bioketan supplemented by xylazine were compared in dogs. The duration of Bioketan (35 mg/kg, im) action was short, muscle tone and salivation were excessive and heart rate increased significantly. There was also psycho-motoral excitation during recovery time. These side effects were eliminated by a combination of xylazine-Bioketan (xylazine – 2.0 mg/kg, im and Bioketan – 20 mg/kg, im). With that composition the degree of muscle relaxation, level of sedation and analgesia were higher, stable surgical tolerance longer and tachycardia of a lower value than with Bioketan used separately. Parameters of ventilation and acid-base balance were within physiological range all the time but the cardiac output (Ca-v02) decreased transiently and arterial blood pressure increased at the beginning of anaesthesia. A composition of Bioketan with xylazine thoroughly relaxed muscle action and allowing the reduction of the drug doses and therefore making anaesthesia infusion safer.

Ketamina, anestetyk infuzyjny, wprowadzona została do lecznictwa zwierząt w latach 70., znajdując najpierw zastosowanie u kotów, potem u psów. Dziś, uznana za środek uniwersalny, wykorzystywana jest dla realizacji szerokich celów anestetycznych u wszystkich gatunków. Ketamina wywołuje tzw. „znieczulenie dysocjacyjne”, ponieważ powoduje przerwanie dopływu bodźców czuciowych, blokując wybiórczo drogi asocjacyjne w mózgu. Podana pozajelitowo wchłania się w krótkim czasie. Szybka jej redystrybucja z krwi, a zatem i ośrodkowego układu nerwowego pozwala w większym stopniu niż przy innych anestetykach infuzyjnych kontrolować znieczulenie. Dodatkowo, bezpieczeństwo stosowania ketaminy promuje się, przytaczając dane wskazujące na jej stymulujące wpływy w odniesieniu do krążenia (1).

Preparaty ketaminowe były do tej pory lekami importowanymi. Klinika otrzymała do oceny polski lek „Bioketan”, którego 1 ml zawiera 115,3 mg *ketaminum hydrochloricum*, co odpowiada 100 mg ketaminy jako substancji czynnej. Lek wdrażany jest do wytwarzania seryjnego w Zakładach Farmaceutycznych Biowet-Gorzów. Podjęte studia zmierzały do ustalenia walorów Bioketanu jako pojedynczego środka postępowania anestetycznego, jak i możliwości zastosowania go w znieczuleniu złożonym. Kryterium oceny stanowiły obserwacje kliniczne oraz badania wentylacji i hemodynamiki.

Materiał i metody

Zwierzęta podzielono na dwie grupy (gr.). Gr. 1-obejmowała zwierzęta doświadczalne, zdrowe. W jej skład wchodziło 9 psów, 1-7 lat, nierasowych, o m.c. 5-40 kg. Każde z nich poddano dwu doświadczeniom (dośw.) prowadzonym w odstępach 2-dniowych: dośw. I – podawano i.m. 10 mg ketaminy/kg m.c.; dośw. II – podawano i.m. 35 mg ketaminy/kg m.c. Celem doświadczenia było ustalenie charakterystyki Bioketanu zastosowanego bez premedykacji. Gr. 2-składała się ze zwierząt ze wskazaniem leczenia operacyjnego. Obejmowała 12 psów, 2-14 lat, nierasowych o m.c. 11-25 kg. Zwierzęta otrzymywały w jednej strzykawce i.m. ksylazynę 2 mg/kg m.c. i Bioketan 20 mg/kg m.c.. Wszystkie zwierzęta przed znieczuleniem były głodzone, przyjmowania wody nie ograniczano. Obserwacje kliniczne dotyczyły zwierząt gr. 1 i 2. Odnotowywano czas pojawienia się i ustępowania objawów neurolepsji i analgezji. Oceniano stopień immobilizacji, zależnie od odpowiedzi ruchowej na hałas, manipulacje w okolicy głowy i kończyn. Bezbolesność kontrolowano nakłuwając igłą skórę palców. Analgezję uznawano za mierną, gdy odruch obronny był opóźniony lub osłabiony, za zadowalającą przy pełnej arefleksji. Ponadto protokolowano liczbę tętna i oddechów, monitorowano II odprowadzenie EKG i ciepłotę ciała. U 7 psów gr. 2 zebrano dane gazometryczne i hemodynamiczne. Te pierwsze wykonano metodą micro-Astrupa. Drugie dotyczyły ciśnienia systemowego oraz tętniczo-żylny różnicy zawartości tlenu (4). Pomiaru oraz pobieranie próbek wykonywano w stałych czasowych: 30 min. przed podaniem, 5, 15, 30, 45, 60 i 90 min. po podaniu preparatów. W celu zbadania istotności różnic pomiędzy średnimi zastosowano test Studenta dla prób powiązanych, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki i omówienie

W 5 min. (dośw. I) po podaniu dawki niskiej pojawia się sedacja, która stopniowo narastając doprowadza do spokojnego, spontanicznego położenia zwierzęcia (tab. 1). Mięśnie kończyn są napięte. W dalszych 2-3 min. wypada język, jednak przy jego pociąganiu napotyka się na opór. Ślinienie jest obfite, oczy otwarte przy obecnym odruchu powiekowym i szerokiej źrenicy. W 10 min. zwierzę nie reaguje na bodźce akustyczne i nie odpowiada ruchem gałki na poruszający się przedmiot. Psy pozwalają rozewrzeć sobie jamę ustną, odruchy bólowe nie są wyłączone (tab. 2). W 20 min. psy podejmują próby zmiany pozycji z bocznej na mostkową, wykonują irracjonalne ruchy, jednocześnie drżą. Głowa jest odchylona w kierunku grzbietu, psy podnoszą ją często i gwałtownie opuszczają. Po przyjęciu pozycji stojącej chód jest splątany z zachwianiami równowagi.

W dośw. II objawy unieruchomienia pojawiają się wcześniej. W większości przypadków stan tolerancji chirurgicznej ujawnia się w 8 min. W tym okresie pozostałe objawy zbliżone są do odnotowanych w dośw. I. W 40-50 min. źrenice

MR i GŻ. zezw. nr 442/93

BIOKETAN**20 ml****Wodny roztwór do iniekcji dla psów i kotów**

SKŁAD (1,0 ml)

Ketaminum hydrochloricum 115,34 mg

co odpowiada 100 mg ketaminum

Solvens ad 1 ml

Wyłącznie do stosowania przez
lekarza weterynarii.Dawkowanie wg załączonego
prospektu.**WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT**
Chronić przed światłem

SERIA:

DATA WAŻNOŚCI:



SPÓŁKA Z O.O.

**ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE
GORZÓW WLKP.**

Pierwszy krajowy preparat ketaminowy charakteryzujący się szybkim i krótkotrwałym działaniem. Jest wysoce skuteczny i bezpieczny w stosowaniu. Spośród wielu jego zalet należy wymienić:

- możliwość jego aplikacji nie tylko drogą dożylnych, ale i domięśniowych wstrzyknięć
- niska objętość dawki skutecznej, której iniekcja jest niebolesna i nie powoduje odczynów zapalnych
- wczesne wystąpienie wszystkich elementów właściwych znieczuleniu ogólnemu
- przyspieszony okres redystrybucji i wydalania „Bioketanu”, co skraca fazę postanestetyczną
- brak bezwzględnych przeciwwskazań odnośnie pogłębiania lub przedłużania anestezji dodatkową aplikacją preparatu (w niskiej dawce), stanowi instrument kontroli i zapewnia sterowność przebiegu postępowania bezbolesnego
- tolerancja wyższych dawek niż zalecono w anestezjologii sięga 3-krotnej wartości dawek terapeutycznych.

Zakłady Farmaceutyczne „Biowet-Gorzów” Spółka z o.o.
ul. Kosynierów Gdyńskich 13/14
66-400 Gorzów Wielkopolski
Tel. (095) 20-20-64 do 67 Dział Zbytu (095) 20-29-27
Fax (095) 284-62 Tlx. 442543

zweżają się, zauważa się oczopląs wertykalny i ustępuje tolerancja na ból. Wtedy też pojawiają się przejściowo tiki poruszające głową w płaszczyźnie horyzontalnej, ruchy pływackie oraz *opisthotonus*. Kończyny przednie są przeprostowane, tylne zgięte, podciągnięte pod brzuch. W 100 min. psy leżą na mostku, popiskują, ustępuje ślinotok, notuje się nadwrażliwość dotykową i akustyczną oraz objawy zaburzeń orientacji przestrzennej. Anorexia trwa 6-7 godz., defekacja i wydalanie moczu nie są upośledzone. W okresie immobilizacji liczba tętna wzrasta blisko dwukrotnie, zachowując rytm zatokowy. Później, w fazie tolerancji, tachykardia istotnie się obniża, nie osiągając wartości fizjologicznych (tab. 3).

Kombinacja ksylazylna/Bioketan (gr 2) zapewnia utrzymanie tolerancji bólowej przez 50 min. z towarzyszącą jej miorelaksacją. Faza postanestetyczna trwa średnio 10 min. dłużej niż przy samym Bioketanie. Wybudzanie przebiega spokojnie, brak ślinotoku i drżeń mięśniowych. Zwierzęta zdolne są do samodzielnego ruchu po 2 godz. od aplikacji ksylazylna/Bioketan. Wyniki parametrów wentylacyjnych i krążeniowych gr. 2 prezentuje tab. 4. Tachykardia jest mniejsza niż ta, którą notowano w gr. 2 Ciśnienie tętnicze wzrasta blisko o 20% w 5 min. anestezji, później ulega obniżeniu do poziomu sprzed znieczulenia. Maksymalna wartość różnicy tętniczko-żylną obecna jest na początku anestezji, zmiana ta nie jest jednak istotna statystycznie względem wyjściowych wartości. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej (RKZ) pozostają w normie przez cały okres, ponieważ nieistotne przesunięcia PaCO₂ nie wywołują zmian pH. Znajdowane wartości PaO₂ umożliwiają oksygenację na poziomie zbliżonym do 90%.

W przedziale dawek Bioketanu, zalecanych w prospekcie wytwórcy, skontrolowano te o wartości najniższej i najwyższej. Stosowanie pojedyncze Bioketanu w niskich dawkach dla premedykacji jest niewskazane. Przeprowadzone obserwacje wskazują bowiem na złą jakość immobilizacji (wzrost napięcia mięśni) i towarzyszące jej objawy ślinotoku i pobudzeń psychomotorycznych. Dawki wysokie zapewniają należytą analgezję operacyjną, która mimo podania domięśniowego pojawia się szybko. Niepełne zwiócenie mięśni szkieletowych może stanowić utrudnienie przy zabiegach na narządzie ruchu, w mniejszym stopniu w obszarze jamy brzusznej. Doświadczenia własne wskazują możliwość usunięcia tej niedogodności wykonaniem dodatkowo znieczulenia zewnątrzoponowego.

Wyróżniającym efektem ubocznym ketaminy jest zawsze obecne zwiększenie częstości akcji serca i hipertonia (1, 3). Badania Bioketanu potwierdzają ten fenomen, nie wykazują jednak zaburzeń rytmu. Dane frekwencji oddechów wskazują na niewielki wzrost wentylacji. Zachowane w okresie utraty świadomości odruchy krtaniowy i polykania oraz utrzymujący się *tonus* języka i podniebienia z zasady pozwalają uniknąć zagrożeń obturacyjnych dróg oddechowych. Składa się to na utrzymanie dobrych warunków dla przewietrzania płuc. W konsekwencji intubacja, będąca imperatywem przy barbituranach, nie stanowi bezwzględnie obowiązku dla anestezji bioketanowej.

Jak wynika z prowadzonych badań, Bioketan jest środkiem względnie bezpiecznym. Przy stosowaniu we wskazanym przedziale dawek nie wystąpiły incydenty *apnoe*. Tolerancja ketaminy sięga 3-krotnej wartości dawki uznanej za efektywną klinicznie u psów. Omyłkowe podanie dawki wyższej może wywołać niedomogę oddechową. Przypadki bezdechu wymagają natychmiastowego wdrożenia wentylacji kontrolowanej dla zapobieżenia retencji CO₂ (1, 4).

Tab. 1. Czas wystąpienia pierwszych objawów immobilizacji (I), tolerancji chirurgicznej (T) i wybudzania (W) po jednorazowym podaniu Bioketanu (min.), (x s; n=9)

Doświadczenie	I	T	W	
			pozycja ciała	
			mostkowa	stojąca
I	7,2		20,8	51,7
	3,1		8,9	9,2
II	5,6	8,4	78,5	109,2
	2,3	3,1	12,4	10,1

Tab. 2. Jakość immobilizacji (I) i tolerancji chirurgicznej (T) oceniana liczbą odpowiedzi niedostatecznych (N), miernych (M) i zadowalających (Z) po jednorazowym podaniu Bioketanu (n=9)

Doświadczenie	I			T		
	N	M	Z	N	M	Z
I	2	5	2	9		
II		1	8	1	3	5

Tab. 3. Wyniki pomiarów liczby tętna (H), oddechów (f), ciepłoty ciała (t) po jednorazowym podaniu Bioketanu w dawce wysokiej (dośw. II), (x s; n=9)

Parametry	Czas po podaniu Bioketanu (min.)						
	0	5	15	30	45	60	90
H/min	83,2	170,7	129,3	136,1	142,2	150,8	165,7
	10,1	20,5	8,9	15,2	12,0	10,6	12,3
f/min	18,5	22,7	24,7	23,1	20,9	22,5	17,8
	3,8	5,3	6,2	2,6	5,8	2,3	4,2
t °C	38,59	38,61	38,35	38,30	38,10	38,52	38,61
	0,54	0,42	0,31	0,45	0,37	0,49	0,28

Tab. 4. Wyniki pomiarów liczby tętna (H), oddechów (f) oraz parametrów RKZ i hemodynamicznych po podaniu ksylazylny z ketaminą (x s; n=7)

Parametry	Czas po podaniu ksylazylny z ketaminą (min.)						
	0	5	15	30	45	60	90
H/min	83,7	100,5	125,4	114,5	108,7	109,5	110,5
	8,2	12,3	10,2	10,2	13,3	14,2	7,8
f/min	17,5	20,4	16,5	15,9	16,7	17,1	17,9
	4,8	3,2	4,2	2,5	1,9	2,3	4,7
pH jedn.	7,41	7,38	7,35	7,32	7,33	7,39	7,39
	0,06	0,04	0,05	0,04	0,06	0,07	0,06
PaCO ₂ mmHg	35,8	34,5	39,5	40,7	39,9	38,1	37,1
	2,8	5,2	5,7	3,1	5,3	4,1	4,1
PaO ₂ mmHg	91,1	95,2	88,9	89,1	88,7	90,3	90,8
	6,2	3,7	4,1	3,7	5,3	4,2	4,3
AMP mmHg	105,3	126,4	112,8	103,9	98,2	102,3	101,4
	9,2	11,2	5,3	7,2	6,1	10,1	7,5
Ca-vO ₂ vol%	4,1	4,6	4,4	4,3	4,3	4,2	4,1
	0,3	0,5	0,4	0,5	0,3	0,3	0,5

Objaśnienia: PaCO₂ – ciśnienie parcjale dwutlenku węgla, PaO₂ – ciśnienie parcjale tlenu w krwi tętniczej, AMP – średnie ciśnienie tętnicze systemowe, Ca-vO₂ – różnica tętniczko-żylna zawartości tlenu.

Zebrane dane pozwalają postawić wniosek, że zniesienie napięcia mięśni jest pierwszoplanowym atrybutem kombinacji ksylazylna/Bioketan. Ponadto jej zastosowanie eliminuje ruchy toniczno-kloniczne, objawy czucia opacznego i pobudzenia,

charakterystyczny syndrom towarzyszący anestezji bioketanowej. Interakcja tych dwóch leków neurotropowych wywołuje sedację, analgezję i miorelaksację, których jakość stwarza dobre warunki operowania we wszystkich obszarach tkanek wymagających terapii chirurgicznej.

Niekorzystne efekty anestezji bioketanowej można wykluczyć poprzez użycie jej wespół z ksylazyną. Notowane w trakcie znieczulenia ksylazynowo-bioketanowego wyniki PaCO₂ oraz pH, mieszczące się w zakresie normokapnii, świadczą o prawidłowym stanie równowagi kwasowo-zasadowej. Wysokie wartości PaO₂ pozwalają utrzymać podczas znieczulenia fizjologiczne wysycenie hemoglobiny. Jak wykazały badania układu sercowo-naczyniowego, wyznacznik rzutu serca, czyli różnica tętniczo-żylna zawartości tlenu, nie zmienia się istotnie. Tachykardia jest zdecydowanie mniej nasiloną niż ta, którą obserwuje się przy pojedynczym stosowaniu Bioketanu. Obraz parametrów układu krążenia wskazuje na stabilność stosunków hemodynamicznych. Można przypuszczać, iż jest ona funkcją moderującego oddziaływania ksylazyny, która poprzez pobudzenie baroreceptorów zatoki szyjnej, w następstwie początkowego wzrostu ciśnienia systemowego, doprowadza do podwyższenia napięcia nerwu błędnego. Wywołuje to kompensacyjny, ujemny

efekt chronotropowy, który neutralizuje stymulacyjne wpływy ketaminy (2, 5).

Wnioski

1. Bioketan w dawce wysokiej zapewnia krótkotrwałą tolerancję chirurgiczną, która pojawia się korzystnie szybko po jego domięśniowym podaniu.
2. Uboczne objawy działania Bioketanu (wzmoczone napięcie mięśni szkieletowych, nadpobudliwość) nie występują, jeżeli użyje się go łącznie z ksylazyną.
3. Model zespołowej aplikacji obniża użyteczną klinicznie dawkę Bioketanu, co zmniejsza objawy stymulacji układu krążenia.

Piśmiennictwo

1. Haskins S. C., Farver T. B., Patz J. D.: Am. J. vet. Res. 46, 1855, 1985.
2. Moens Y., Fargetton X.: Vet. Rec.: 127, 567, 1990.
3. Muir W. W., Hubbell J. A. E.: Am. J. vet. Res. 49, 530, 1988.
4. Ratajczak K.: Wymiana gazowa i hemodynamika koni znieczulanych halotanem z oddechem spontanicznym i kontrolowanym. Zesz. nauk. AR Wrocław-Weterynaria, rozprawy nr 76, 1989.
5. Ratajczak K., Kielbowicz Z., Skrzypczak P.: Medycyna Wet. 49, 218, 1993.

Adres autora: doc. dr hab. Kornel Ratajczak, ul. Zaolziańska 6a/12, 53-334 Wrocław

ELIGIUSZ MADEJ, ADAM STEC, JÓZEF FILAR

Porównawcza ocena leczniczych preparatów magnezowych na podstawie krzywych: magnezemicznej i kalcemicznej

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Głęboka 30b, 20-612 Lublin

Summary

Comparative assessment of magnesium preparations used for treatment on the basis of magnesium and calcemic curves

The distribution of Mg and Ca contents in sera was assessed after the administration of magnesium and magnesium-calcium preparations in 28 normal cows. The experiment was carried out on four groups of animals. The following were evaluated: 25 per cent magnesium sulfuricum, 25 per cent magnesium sulfuricum combined with 25 per cent calcium borogluconatum, 20 per cent magnesium gluconicum and Calcigluc, ie. magnesium-calcium compound containing chlorides and gluconates. The above preparations, depending on the mineral contents, were given in the form of intravenous infusions, subcutaneous or intramuscular injections at the rate commonly used or recommended. For the purposes of the examination, the samples of blood were taken before administering the preparations; at 15 min; then at 1, 2, 4, 8, 12, 24 and 48 hours. Comparative magnesium and calcium preparations curves indicated that magnesium gluconicum was more useful than magnesium sulfate. After the magnesium gluconicum infusion an increase of Mg level was observed which persisted in the blood for 12 hours. A similar prolonged effect could be achieved by means of magnesium sulfate given simultaneously i.v. and i.m. Recommended doses of 20% magnesium gluconate (0,5 ml per 1 kg of body weight) were relatively small and could be even do-

ubled without any direct side effect. The addition of calcium sulfate to magnesium negatively influenced increase of Mg concentration in the serum, which makes the drug safer and enables the use of high doses, though we do not know much about its final biological effect.

Intensyfikacja produkcji roślinnej i zwierzęcej powoduje coraz to częstsze występowanie hipomagnezemia, przede wszystkim u krów mlecznych (1, 16, 21, 22, 23). Obok dość powszechnej postaci subklinicznej, wzrasta liczba przypadków ostrej formy klinicznej określanej terminem ciężkiej hipomagnezemicznej (1, 13, 16, 18, 27).

Ta postać, ze względu na groźny dla życia przebieg, wymaga szybkiej interwencji lekarskiej polegającej głównie na zastosowaniu iniekcji preparatów magnezowych lub magnezowo-wapniowych. Niestety, asortyment tych preparatów jest wyjątkowo skromny i niezbyt dokładnie znane są ich właściwości lecznicze oraz ewentualne niekorzystne oddziaływania uboczne. W Polsce powszechnie stosowany jest siarczan magnezu, którego wlewy dożylnie nie zawsze dają korzystne efekty lecznicze, między innymi ze względu na krótki czas utrzymywania się podwyższonego stężenia Mg w płynach ustrojowych (2, 18). Dlatego zaleca się także stosowanie iniekcji podskórnych (1), które z kolei opóźniają oddziaływanie lecznicze preparatu i są mało wygodne dla wykonującego zabieg ze względu na stosunkowo dużą objętość roztworu.