

Ośrodkowe działanie diltiazemu – inhibitora napięciowo zależnych kanałów wapniowych – w bólu jelitowym u owcy

BOGDAN F. KANIA, KATARZYNA JUSZKIEWICZ, BOGDAN DĘBSKI

Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Kania B. F., Juskiewicz K., Dębski B.

Central action of diltiazem – a calcium-gated channel inhibitor – on intestinal pain in sheep

Summary

The study investigated the influence of diltiazem on the negative effects of duodenal distension (performed with balloon water – 40 ml, DD40) in sheep. The following effects were noted: atony of fore-stomach and abomasum and stimulation of myoelectncal activity of small and large intestine during the initial period of DD40.

The animals were given general anesthetic after which electrodes were inserted into the muscular layers of different parts of the gastrointestinal tract, the duodenal fistula and, in a different group of animals, the ruminal fistula as well. Five-minute-long duodenal distension (DD40) caused an immediate and complete inhibition of the frequency of spike bursts and reticulo-ruminal and abomasal contractions, as well as a significant increase of spike bursts in the intestinal wall, nociceptive symptoms of behavior, hyperventilation and tachycardia. Diltiazem as such did not change the motility of the GI tract, general behavior and clinical symptoms, but when injected i.c.v. at doses of 1 or 2 mg in toto 10 minutes prior to DD40 it prevented all signs of gastrointestinal disorders, such as nociceptive general behavior and clinical symptoms.

Keywords: diltiazem, duodenal distension, sheep

Dotychczas poznano już, że jony wapnia (Ca^{2+}) pełnią fundamentalną rolę w regulacji różnych zjawisk biologicznych. Przejściowe zmiany stężenia cytoplazmatycznego jonów Ca^{2+} to kluczowe procesy dla uwalniania neurotransmiterów oraz modulacji pobudliwości błony komórkowej. Zjawiska te są uzależnione od wejścia (entry) Ca^{2+} do komórki poprzez błonowe kanały wapniowe, transportu przez pompy jonowe lub uwalnianie jonów Ca^{2+} z magazynów wewnątrzkomórkowych, a zwłaszcza z retikulum endoplazmatycznego (25). Zgromadzono również ewidentne dowody świadczące o udziale jonów Ca^{2+} w zjawiskach bólu i analgezji (19, 22), włączając weń działania analgetyczne powodowane przez opioidy (24). Opioidy swe działania analgetyczne mają wykazywać poprzez hamowanie/obniżanie stężeń jonów Ca^{2+} w zakończeniach neuronów, zapobiegając w ten sposób ich depolaryzacji i uwalnianiu przekaźników czucia oraz transmisji bólu (7). Połączenie opioidów z substancjami, które mogą interferować w czynności jonów wapnia w neuronach zostało uznane za skuteczną alternatywę w bezpiecznym zwalczaniu bólu w klinice. Zastosowano więc inhibitory napięciowo zależne kanałów wapniowych będące przedstawicielami róż-

nych grup chemicznych typu benzotiazepiny (diltiazem), dihydropiryminy (nifedypina) czy papaweryny (werapamil), które były zarezerwowane dotychczas dla celów kardiologicznych. Wszystkie one, *per se*, nie powodowały analgezji albo działały nieznacznie przeciwbólowo (23). Działały natomiast silnie analgetycznie w bólu kooperacyjnym (1), odruchowej dystrofii sympatycznego układu (15), w terapii bólu opornego powodowanego rozerwaniem zwoju ramiennego (4), bólach: ostrym, przewlekłym oraz neuropatycznym (2), a więc wówczas, gdy błony neuronów były silnie depolaryzowane przez bodźce i transmitery bólowe.

Biorąc powyższe pod uwagę, jak też fakt, że nie napotkano dotychczas na próby zwalczania bólu trzewnego stosowaniem inhibitorów napięciowo zależnych kanałów wapniowych, zdecydowano się wykonać taką pracę w oparciu o opracowany już wcześniej model eksperymentalnego bólu wisceralnego u owcy (8, 10, 11). Doświadczenia prowadzono nad ośrodkowym działaniem diltiazemu na znane odruchy bólowe, takie jak hamowanie aktywności motorycznej żołądka, tachykardia, hiperwentylacja oraz inne objawy zachowania ogólnego.

Materiał i metody

Przygotowanie zwierząt. Doświadczenia przeprowadzono na 6 dorosłych owcach, mieszańcach, samicach (o masie ciała 35-42 kg) w okresie *anoestrus*. Zwierzęta przygotowywane do zabiegu implantacji kaniul oraz do rejestracji elektromiograficznych były pozbawione dostępu do pokarmu przez 24 godz., pojone *ad libitum*, wprowadzane w stan pentobarbitalowej anestezji (Vetbutal-POLFA, 20 mg kg⁻¹ m.c., i.v.), w czasie której implantowano pary elektrod (z 3 mm odizolowaną końcówką) w ściany warstwy mięśniowej czepca, żwacza (dogrzebietowy i/lub dobrzuszno-doogonowy worek), trawieńca (4 cm od odźwiernika), dwunastnicy, jelita czczego, jelita ślepego i okrężnicy wg uprzednio opisanej metody (9). W tym samym znieczuleniu ogólnym wolne końce elektrod wyprowadzano na zewnątrz na prawym boku przez ścianę brzucha. Silikonową kaniulę na kształt litery T (średnica zewnętrzna – 21 mm) umieszczano w tym samym znieczuleniu ogólnym w dwunastnicy (12 cm od odźwiernika). Następnie implantowano stalową nierdzewną kaniulę o długości 29 mm i średnicy 2 mm (kaniula prowadząca) do komory bocznej mózgu według uprzednio opisanej szczegółowo metody (3). Po powrocie zwierząt do stanu sprzed znieczulenia ogólnego, umieszczano je w pojedynczych boksach (lub klatkach metabolicznych) o stałej temperaturze (18-20°C) na 10 dni przed planowanym eksperymentem. Zwierzęta miały stały dostęp do siana i wody oraz paszy treściwej (1 × dz., 200 g) z wyjątkiem 2 godz. przed i w czasie trwania eksperymentu.

Elektromiografia. Mioelektryczną aktywność czynnościową badanych odcinków przewodu pokarmowego rejestrowano 4 godz. dziennie (9-13 h) na EEG (Rega VII, Alvar) przy stałym czasie 0,3 s i szybkości przesuwu papieru wynoszącej 2,35 cm × min.⁻¹. Częstość skurczów żwacza, czepca, trawieńca oraz jelita cienkiego i grubego określano liczbą wyładowań elektrycznych (spike bursts) na elektromiogramach w przedziałach 5-10-15 min., przed, w trakcie (5 min.) i 120 min. po rozszerzeniu dwunastnicy (RD40).

Sposób prowadzenia doświadczeń. Doświadczenia wykonano w 4 etapach na nienakarmionych zwierzętach. Tych samych zwierząt użyto do doświadczeń w odstępach tygodniowych. Na 24 godz. przed eksperymentem wprowadzano w znieczuleniu miejscowym (1,5 ml 0,5% polokainy – Polocainum hydrochloricum – POLFA) dożylnie kaniule do żyły dogłowej powierzchniowej. W I etapie eksperymentów, po umieszczeniu zwierzęcia w klatce i po trwającej 90 min. kontrolnej rejestracji mioelektrycznej aktywności czynnościowej żołądka i jelita zwierząt rozpoczynano pobieranie krwi w trakcie ciągłej rejestracji aktywności mioelektrycznej przewodu pokarmowego wg schematu: –30, 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60, i 120 min. (do analiz biochemicznych). W II etapie badań, po 60 min. kontrolnej rejestracji aktywności żołądka oraz jelita, zwierzętom infundowano i.c.v. 0,1 ml 0,9% NaCl, a przez przetokę dwunastniczą wprowadzano balonik gumowy o długości 10 cm, pobierano krew, balonik pozostawiano na 30 min., na nowo pobierano krew, po czym balonik napełniano wodą w objętości 40 ml (RD40) i to rozszerzenie ściany dwunastnicy utrzymywano przez 5 min., pobierając próbki krwi do analiz wg schematu podanego w I etapie pracy, przy ciągłej rejestracji mioelektrycznej aktywności czynnościowej przewodu pokarmowego, W III etapie powtórzono schemat postępowania, rejestracji oraz pobierania krwi z etapu II, z tym wyjątkiem, że na 10 min. przed epizodem

5 min., RD40 infundowano w ciągu 1 min. do komory bocznej mózgu diltiazemem w dawce 1 mg *in toto*; dawce ustalonej za skuteczną na podstawie pilotażowych eksperymentów ze stosowaniem i.c.v. dawek wynoszących 0,25 oraz 0,5 mg *in toto*. W IV etapie pracy powtórzono schemat postępowania rejestracji oraz pobierania krwi z etapu II, z tym wyjątkiem, że na 10 min. przed epizodem 5 min., RD40 infundowano w ciągu 1 min. do komory bocznej mózgu diltiazemem w dawce dwukrotnie wyższej od uznanej za efektywną tj. 2 mg *in toto*. Eksperymenty prowadzono w oparciu o przepisy międzynarodowe (16) oraz krajowe dotyczące ochrony zwierząt (21) na podstawie zgody III Lokalnej Komisji Etycznej (Nr 9/2001 z dnia 11.01.2001). Po zakończeniu doświadczeń zwierzęta wykorzystywano do testowania przeciwstresowego działania leków.

Obserwacje kliniczne i behawioralne dotyczyły określania zmian w liczbie oddechów, skurczów serca oraz objawów zachowania, takich jak: beczenie, moczenia, defekacje, pokładanie się, wspinanie, itp. (tab. 1).

Odczynniki. Diltiazem (2S,3S)-(+)-cis-3-Acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one; m.c. 451,0, RBI rozpuszczano w roztworze świeżo przygotowanego 0,9% NaCl i wstrzykiwano i.c.v. w objętości 100 µl.

Analiza statystyczna. Analizę statystyczną wyników wykonano przez porównanie wartości kontrolnych z tymi, które otrzymano po zadziałaniu czynnika mechanicznego (RD) oraz uprzedniej premedykacji diltiazemem, przy zastosowaniu wieloczynnikowej analizy wariancji (ANOVA), a istotność statystyczną wyników oceniono testem *post hoc* Tukeya-Kramera.

Wyniki przedstawiono jako średnie ± SEM na podstawie danych z dwu eksperymentów wykonanych na każdej z 6 owiec (12, 13).

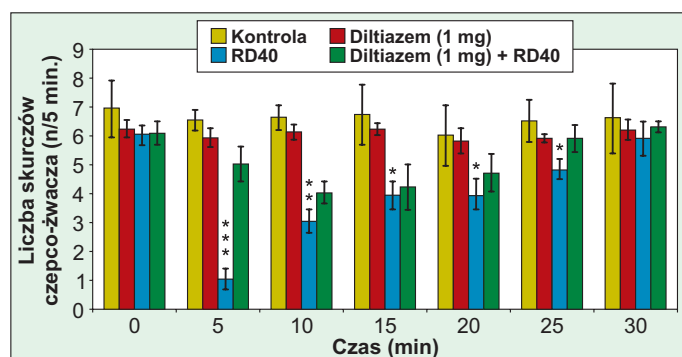
Wyniki i omówienie

Roztwór fizjologiczny infundowany i.c.v. w ciągu 1 min. w objętości 100 µl nie wywierał istotnego wpływu na aktywność mioelektryczną wybranych odcinków przewodu pokarmowego. W czasie 30 min. przed rozpoczęciem RD średnia liczba wyładowań czynnościowych i skurczów żwacza, czepca oraz trawieńca zwierząt, którym na 30 min. przed RD, tj. po wprowadzeniu doń pustego balonika gumowego o długości 10 cm wynosiła kolejno: 1,38 ± 0,14; 1,20 ± 0,075 oraz 6,47 ± 0,56 c/min. Średnie wyładowania dwunastnicy, jelita czczego, jelita ślepego i okrężnicy przed RD były podobne do uzyskanych wcześniej (11) i wynosiły kolejno: 1,44 ± 1,0; 5,5 ± 3,11; 1,1 ± 0,74 oraz 1,97 ± 0,57 c/min. (ryc. 1). Uzyskane wartości nie były znacząco różne i nie miały znamion różnic istotnych w porównaniu do uzyskanych przed umieszczeniem balonika w świetle dwunastnicy, tak więc nie wpływały na interpretację uzyskanych wyników. Mechaniczne rozciąganie ściany dwunastnicy balonikiem o długości 10 cm wypełnionym wodą o temp. ciała w objętości 40 ml (RD40) powodowało już w trakcie oraz po zakończeniu 5 min. epizodu RD całkowite zahamowanie częstotliwości wyładowań błony mięśniowej ścian przedżołądków oraz dwunastnicy na okres

Tab. 1. Objawy towarzyszące rozszerzaniu dwunastnicy przed i po i.c.v. infuzji diltiazemu w dawce 2 mg *in toto* (n = 6)

Objętość H ₂ O do RD	Objawy towarzyszące	Czas w minutach						
		-5	5	10	15	20	25	30
RD 40	Hamowanie motoryki czepco-żwacza	-	++++	++++	+++	+++	+	+
	Oglądanie się dookoła	-	+++	++	++	++	++	-
	Oddawanie kału i/lub moczu	-	++++	++	++	++	-	-
	Ruchy głową (potrząsanie)	-	+++	++	++	+	-	-
	Przeciąganie się	-	++	++	+	-	-	-
	Zgrzytanie zębami	-	++	++	+	-	-	-
	Pokładanie się	-	++	++	+	-	-	-
	Beczenie	-	++	++	+	-	-	-
Diltiazem + RD 40	Hamowanie motoryki czepco-żwacza	-	±	±	±	+	-	-
	Oglądanie się dookoła	-	±	±	+	+	-	-
	Oddawanie kału i/lub moczu	-	-	-	±	+	-	-
	Ruchy głową (potrząsanie)	-	-	±	-	+	-	-
	Przeciąganie się	-	-	-	-	±	-	-
	Zgrzytanie zębami	-	±	±	±	-	-	-
	Pokładanie się	-	-	-	±	-	-	-
	Beczenie	-	-	-	-	+	-	-

8-12 min. ($p \leq 0,01$, ryc. 1) średnio o 85%. Działania hamujące utrzymywały się przez czas trwający powyżej 20 min. od zakończenia RD (średnio o 47,3%) i były istotne statystycznie ($p \leq 0,05$) w porównaniu do wartości kontrolnych (ryc. 1). Tylko w czasie pierwszych 3-4 min. RD40, jak też około 12-15 min. po jego zakończeniu zwiększała się przejściowo, ale istotnie, częstotliwość wyładowań czynnościowych błony mięśniowej dwunastnicy, a cały czas w jelicie czczym odpowiednio do $6,1 \pm 2,66$ i $11,48 \pm 0,43$ c/min. oraz błonie mięśniowej ścian jelita ślepego i okrężnicy odpowiednio do $2,3 \pm 0,92$ i $2,7 \pm 1,14$ c/min.



Ryc. 1. Porównanie działania infundowanego i.c.v. diltiazemu w dawce 1 mg *in toto* na liczbę skurczów czepco-żwacza w czasie i po 5 min. RD40 w porównaniu do kontroli [(100 μ l 0,9% NaCl), n = 6 \pm SEM]

Objaśnienia: *, **, *** istotnie różne od wartości kontrolnych i uzyskanych po infuzji samego diltiazemu, odpowiednio na poziomie $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ (ANOVA i *post hoc* test Tukeya-Kramera)

Podczas 5 min. epizodu RD40 rejestrowano 1, a najwyżej 2 skurcze odbijania u 6 testowanych zwierząt. Po zakończonym epizodzie RD40 pojedyncze skurcze prawie natychmiast powracały, ale ich liczba nie przekraczała liczby skurczów kontrolnych. W czasie 5 min. epizodu RD40 amplituda skurczów obu przedżołądków i trawieńca obniżała się średnio o około 81% ($p \leq 0,01$) a w 5 i 10 min. po zakończonym RD40 istotnie się zwiększała średnio odpowiednio o 31,5 oraz 25% ($p \leq 0,01$). Rozciąganie ściany dwunastnicy 40 ml wody (RD40) (10) powodowało statystycznie istotne zwiększenie stężenia kortyzolu w osoczu krwi owiec: z $10,51 \pm 2,66$ w kontroli do $24,72 \pm 8,25$ w czasie trwania RD40 do $34,44 \pm 5,46$ ng/ml ($p \leq 0,01$) w 5 min. po zakończeniu epizodu RD oraz epinefryny

z $0,32 \pm 0,04$ w kontroli do $2,42 \pm 0,3$ nmol/l w czasie RD i do $2,87 \pm 0,65$ nmol/l w 120 min. po zakończeniu RD. W tym samym czasie stwierdzono też statystycznie istotne zwiększenie stężenia osoczowego norepinefryny z $1,153 \pm 0,13$ w kontroli do $2,87 \pm 0,3$ w czasie trwania RD i do $2,311 \pm 0,43$ nmol/l 120 min. po zakończeniu epizodu RD (13). Powyższe wyniki wykazują, że RD40 powoduje ostry ból trzewny, pobudzający oś podwzgórzowo-przysadkowo-korowo-nadnerczową oraz układ współczulno-rdzeniowo-nadnerczowy w sposób analogiczny jak ma to miejsce w warunkach stresu psychiczno-fizycznego u owiec (14).

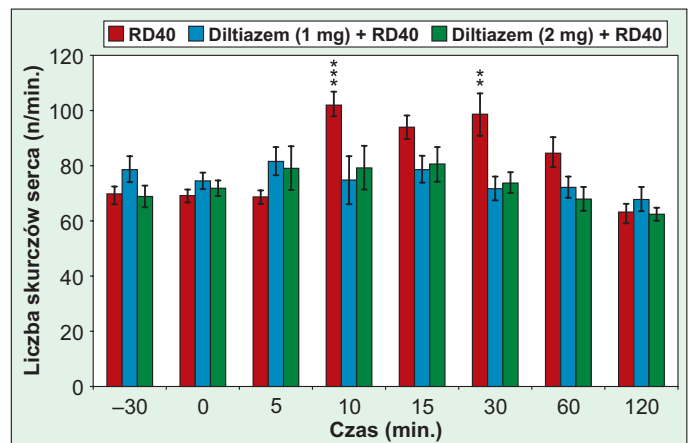
W czasie trwania epizodu RD40 oraz w 5-15 min. po jego zakończeniu – oprócz hamowania motoryki żołądka (hamujący odruch trzewno-trzewny) – zwierzęta wykazywały ogólne objawy odruchów nocycyptywnych: oglądanie się na miejsce, w którym prowadzono RD, oddawanie kału i/lub moczu, potrząsanie głową, zgrzytanie zębami, beczenie, pokładanie lub przeciąganie się oraz stękanie (tab. 1). Objawy te pojawiały się jeszcze w 15 min. po zakończonym seansie rozciągania ściany dwunastnicy.

Wprowadzenie 10 cm długości balonika gumowego na 35 min. przed planowanym epizodem RD40 nie wpływało w sposób istotny na częstość skurczów serca ani też na czynność akcji oddechowej mierzonych w liczbach/min. Ilość uderzeń serca wynosiła kolejno 74,3 i 71,2 (ryc. 2), a liczba oddechów 32,4 i 33,1/min. (ryc. 3). Rozciąganie ściany dwunastnicy balonikiem napełnionym 40 ml wody (RD40) powodowało istotne zwiększenie liczby uderzeń serca (średnio z 70 do

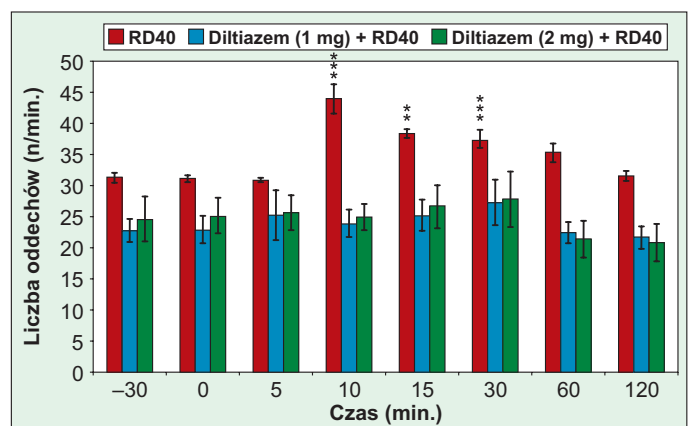
102/min.) oraz liczby oddechów (średnio z 30 do 45/min.) oraz ich spłylenie. Działanie to utrzymywało się w 10, 20 ($p \leq 0,001$) oraz 30 min. ($p \leq 0,05$) od momentu zakończenia epizodu RD40 (ryc. 2). Diltiazem infundowany i.c.v. w ciągu 1 min. w dawce 1 i/lub 2 mg *in toto* nie powodował istotnych zmian w aktywności mioelektrycznej badanych odcinków przewodu pokarmowego ani w częstości ruchów czepco-żwacza, ani w zachowaniu się zwierząt. Rozciąganie ściany dwunastnicy balonikiem wypełnionym wodą (RD40) w 10 min. po uprzedniej 1 min. i.c.v. infuzji diltiazemu w dawce 1 i/lub 2 mg *in toto*, zmniejszało hamowanie motoryki czepco-żwacza średnio z $6 \pm 0,4$ do $5 \pm 0,61$ w 5 min. i $4 \pm 0,38$ c/5 min. w 10 min. po zakończonym epizodzie RD40, a nie z $6 \pm 0,3$ do $1 \pm 0,35$ i $3 \pm 0,41$ c/5 min., jak to czyniło samo RD40 odpowiednio w 5 i 10 min. po zakończonym epizodzie RD40 (ryc. 1). Diltiazem zapobiegał w sposób istotny hamującemu działaniu rozciągania ściany dwunastnicy na motorykę żołądka (hamujący odruch trzewno-trzewny). Osłabieniu ulegała natomiast motoryka jelita ślepego i okrężnicy, co wydaje się szczególnie ważne klinicznie. Antagonista napięciowozależnych kanałów wapniowych znosił też nocycyptywne objawy manifestujące się pobudzeniem psychomotorycznym, jakie się uwidoczniły w czasie 5 min. epizodu RD40 (tab. 1), takie jak: chęć ucieczki z klatki, ogłądanie się na miejsce działania RD, beczenie, zgrzytanie zębami, moczenia czy defekacje.

Prezentowane wyniki potwierdzają rezultaty poprzednich badań (8-10) dowodzące, że w konsekwencji mechanicznego rozciągania ściany dwunastnicy dochodzi do wyzwolenia hamującego odruchu trzewno-trzewnego manifestującego się hamowaniem motoryki żołądka i jelita grubego oraz stresu jelitowego o charakterze fizyczno-emocjonalnym. Ból wisceralny jako czynnik stresogenny uczynnia oś podwzgórzowo-przysadkowo-korowo-nadnerczową (uwalnianie glikokortykosteroidów) podobnie jak w stresie odosobnienia u owiec (14) oraz układ współczulno-rdzeniowo-nadnerczowy (uwalnianie katecholamin do krwi), jak to ma miejsce w różnego rodzaju stresach (5, 6, 18). Z dotychczasowych danych na temat biomolekularnego powstawania zjawisk stresowych u ludzi i zwierząt wynika, że zarówno ból ostry, jak też ból przewlekły, tępy, ale długo się utrzymujący, mogą spowodować uogólnioną reakcję stresową. Czynniki nocycyptywne wyzwalający ból wisceralny angażuje w swe mechanizmy komponent opioidowy oraz system bramkującego hamowania przekazywania bólu (12, 20), jak też nieopioidowy: serotonergiczny oraz katecholaminowy, zwłaszcza noradrenergiczny, z ich odpowiednimi przekazywaniami (7, 9).

Uzyskane przez nas wyniki dowodzą ośrodkowego działania przeciwbólowego diltiazemu, leku kardiologicznego, będącego inhibitorem napięciowo-zależnych kanałów wapniowych typu L, stosowanym głównie w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, choro-



Ryc. 2. Wpływ 10 min. i.c.v. premedykacji diltiazemem w dawce 1 mg *in toto* na tachykardię powodowaną RD40



Ryc. 3. Wpływ 10 min. i.c.v. premedykacji diltiazemem w dawce 1 mg *in toto* na hiperwentylację powodowaną RD40

by nadciśnieniowej oraz migreny. Zważywszy na fakt, że ostatnio stwierdzono istnienie różnych typów napięciowo-zależnych kanałów Ca^{2+} w oun: typu N (neural), typu P (komórki Purkiniego), typu T (transient) i typu L (long lasting) problem staje się istotny klinicznie. Kanały typu N oraz P znajdują się głównie w tkance nerwowej, natomiast typu T oraz L znajdują się też w innych tkankach. Ze względu na obecność specyficznych agonistów i antagonistów najlepiej poznano czynność kanałów napięciowozależnych typu N oraz L. Istnieje ścisły związek pomiędzy blokowaniem presynaptycznego napięciowo-zależnego kanału Ca^{2+} typu N a uwalnianiem różnych przekazywaników w oun, takich jak NE, DA, 5-HT, ACh, GABA oraz SP. Z kolei kanały typu L zbudowane z 5 podjednostek o masie 429 000 posiadają w swym wnętrzu na podjednostce α_1 receptory specyficzne, z którymi wiążą się kompetyjni antagoniści tego kanału, jakimi są związki z grupy dihydropiryminy czy benzotiazepin – w tym diltiazem. Tego typu kanały zlokalizowane są na elementach nerwowych w części pre- oraz postsynaptycznej, a także na ciele neuronów. Z klinicznego punktu widzenia jest więc ważnym i rokującym nadzieje kliniczne na przyszłość udział napięciowozależnych kanałów Ca^{2+} typu L zarówno w mechanizmach bólu, jak też jego zwalczania. Wapń jest zaan-

gażowany w procesy związane z mechanizmami molekularnego zjawiska czucia oraz transmisji bodźców nocycyptywnych. Działanie czynnika nocycyptywnego (niezależnie od jego charakteru) powoduje depolaryzację błon plazmatycznych neuronów, otwieranie się błonowych kanałów Na^+ , przepływ szybkiego prądu sodowego, który depolaryzuje z kolei wolne kanały Ca^{2+} . W następstwie tego faktu otwierają się kanały wapniowe, a jony Ca^{2+} wchodzą do światła kanału i wewnątrz komórki, gdzie rozpoczynają kaskadę zjawisk molekularnych kończących się uwolnieniem przekazników czucia bólu lub odczuwaniem bólu w obszarach korowych mózgu. Stężenie jonów Ca^{2+} w tym samym czasie nasila się jeszcze bardziej, gdyż jony Ca^{2+} po wtargnięciu do światła kanałów w błonach plazmatycznych neuronów nasilają dodatkowo uwalnianie pakietów Ca^{2+} z magazynów retikulum sarkoplazmatycznego i stan pobudzenia neuronów ze wszystkimi tego następstwami wydłuża się. Diltiazem, jako antagonistą napięciowozależnych kanałów wapniowych, podany przed zadziałaniem czynnika nocycyptywnego, zapobiegał następstwom silnej depolaryzacji neuronów i następującym po niej konsekwencjom związanym z uwalnianiem hormonów i transmiterów wapniowozależnych. Jest to tym bardziej prawdopodobne, ponieważ istnieją już dowody na potencjalizowanie działania analgetycznego morfiny przez antagonistów kanału wapniowego napięciowozależnego typu L, przy obniżeniu podstawowej dawki analgetyku (17). Antagoniści ci znoszą ostre objawy abstynencji opioidowej u zwierząt oraz późne dyskinezy będące następstwem stosowania neuroleptyków, być może w konsekwencji hamowania zmian adaptacyjnych w receptorach dopaminergicznych. Dostępność antagonistów do leczenia kardiologicznego sprawia, że ich zastosowanie w łagodzeniu lub opanowywaniu bólu jelitowego będącego przyczyną stresu u owiec jest jak najbardziej uzasadnione, choć przyznać należy, że w piśmiennictwie weterynaryjnym nie ma takiego precedensu dotychczas i dlatego uzyskane doświadczenia dane z nadzieją przedstawiamy klinicytom pod rozwagę i ich wykorzystanie.

Wnioski

1. Pięciominutowe rozciąganie mechaniczne ściany dwunastnicy powoduje istotne hamowanie motoryki przewodu pokarmowego (hamujący odruch trzewno-trzewny) oraz objawy działania behawioralnego wskazujące na pobudzenie osi współczulno-rdzeniowo-nadnerczowej w tym tachykardię i hiperwentylację.

2. Diltiazem wstrzykiwany i.c.v. w dawkach 1 i/lub 2 mg *in toto* w ciągu 1 min. na 10 min przed mechanicznym rozciąganiem ściany dwunastnicy zapobiega niekorzystnym wpływom jej rozszerzania na motorykę przewodu pokarmowego, objawom działania nocycyptywnego oraz takim objawom klinicznym, jak tachykardia i hiperwentylacja.

3. Diltiazem jako kompetycyjny antagonistą napięciowozależnych kanałów wapniowych typu L może być skutecznym środkiem w zwalczaniu bólu wiseralnego powodowanego rozciąganiem ściany jelita u owcy.

Piśmiennictwo

- Atanassoff P. G., Hartmannsgruber M. W. B., Thrasher J., Wermeling D., Longton W., Gaeta R., Singd T., Mayo M., Mc Guire D., Luther R. R.: Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for postoperative pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2000, 23, 274-278.
- Bowersox S. S., Gadbois T., Singhetus M., Wang Y. X., Luther R. R.: Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1996, 29, 1243-1249.
- Brikas P., Kania B. F., Fioramonti J., Buéno L.: Central and peripheral serotonergic influences in viscerovisceral inhibitory reflex during duodenal distension in sheep. *Dig. Dis. Sci.* 1993, 38, 1079-1086.
- Brose W. G., Gutlove D. P., Luther R. R., Bowersox S. S., Mc Guire D.: Use of intrathecal ziconotide, a novel, N-type, voltage-sensitive, calcium channel blocker, in the management of intractable brachial plexus avulsion pain. *Clin. J. Pain* 1997, 13, 256-257.
- Domański E., Przekop F., Wolińska-Wiortort E., Mateusiak K., Chomicka K., Garwacki S.: Differential behavioral and hormonal responses to two stressors (footshocking and immobilization) in sheep. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1986, 88, 165-172.
- Fitko R., Jakubowski K., Zieliński H., Potruska I.: Poziom kortykosteronu, adrenaliny i noradrenaliny oraz aktywność neutrofilii krwi u drobiu w ostrym stresie immobilizacji. *Medycyna Wet.* 1993, 49, 115-116.
- Han J. S.: Molecular events underlying the antioioid effect of cholecystokinin octapeptide (CCK-8) in the central system, [w:] *Pharmacological Sciences: Perspectives for Research and Therapy in the late 1990.* Birkhauser Verlag Basel/Switzerland 1995, 199-207.
- Kania B. F., Zaremba-Rutkowska M.: Duodenal distension as an animal model of the acute physical stress. *Pol. J. Pharmacol.* 1998, 50, 146.
- Kania B. F., Brikas P., Buéno L., Fioramonti J., Zaremba-Rutkowska M.: The evaluation of the role of CCK in the opioid modulation of the motility of the gastrointestinal tract in sheep. *J. Vet. Pharmacol.* 1999, 22, 153-160.
- Kania B. F., Wrońska-Fortuna D., Ramanowicz K., Matczuk J., Dębski B., Cieciera M.: Reakcja układu autonomicznego i osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej u owiec na rozszerzanie dwunastnicy. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 338-341.
- Kania B. F., Matczuk J., Majcher A., Romanowicz K., Kilijaneck J.: Działanie lorglumidu w stresie jelitowym u owcy. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 306-311.
- Kania B. F.: Fizjologia i patologia bólu. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 175-180.
- Kania B. F., Wrońska-Fortuna D., Majcher A.: Wpływ rozszerzania dwunastnicy na aktywność układu współczulno-rdzeniowo-nadnerczowego u owcy. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 335-338.
- Niezgoda J., Wrońska-Fortuna D., Wieczorek E., Bobek S., Pierzchała-Koziec K.: Reakcja układu współczulno-nadnerczowego i osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej owiec na wielokrotny stres emocjonalny. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 334-337.
- Prough D. S., McLeskey C. H., Poehling G. G., Koman L. A., Weeks D. B., Whitworth T., Sembel E. L.: Efficacy of oral nifedipine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1985, 62, 796-799.
- Principles of laboratory animal care. NIH publication Nr 86-23, revised 1985.
- Roca G., Aguilar J. L., Gomar C., Mazo V., Costa J., Vidal F.: Nimodipine fails to enhance the analgesic effect of slow release morphine in the early phases of cancer pain treatment. *Pain* 1996, 68, 239-243.
- Siegel H. S.: Stress strains and resistance. *Brit. Poultry Sci.* 1995, 36, 3-22.
- Smith F. L., Stevens D. L.: Calcium modulation of morphine analgesia: role of calcium channels and intracellular pool calcium. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1995, 272, 290-299.
- Świdorski T.: Udział komponentu opioidowego i nieopiodowego w analgezji postresowej u selekcyonowanych linii myszy. Praca doktorska, PAN, Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt, Jastrzębiec 1998, s. 13-29.
- Ustawa o ochronie zwierząt. Dz.U. R.P. Nr 11 z 23 września 1997 r.
- Venegas H., Schaible H. G.: Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000, 85, 9-18.
- Wang Y. X., Pettus M., Gao D., Phillips C., Bowersox S. S.: Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000, 84, 151-158.
- Weissman R., Gestselv V., Pankova I. A., Schreiber S., Pick C. G.: Pharmacological interaction of the calcium channel blockers verapamil and flunarizine with the opioid system. *Brain Res.* 1999, 818, 187-195.
- Zamponi G. W., Snutch T. P.: Modulation of voltage-dependent calcium channels by G protein. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1998, 8, 351-356.