

ارزیابی ترکیب وراپامیل-کتامین بر برخی پارامترهای قلبی و تنفسی در سگ

فریدون صابری افشار^{۱*}، علی بنی آدم^۲، حسین نجف‌زاده‌ورزی^۳، مهدی پورمهدی بروجنی^۴ و روح‌الله کرم‌پور^۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۳

تاریخ پذیرش: ۹۷/۵/۸

چکیده

به منظور ارزیابی اثرات ترکیب وراپامیل-کتامین بر ضربان قلب، تعداد تنفس، دمای بدن، فشارخون شریانی، گازهای خونی و میزان اسیدیته خون سرخرگی، پنج قلابه سگ مخلوط به ظاهر سالم، (سه نر و دو ماده) با وزنی بین ۲۰-۱۵ کیلوگرم و سنی بین ۱/۵ تا ۲ سال انتخاب شدند. وراپامیل (۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وریدی) ده دقیقه قبل از تجویز کتامین (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وریدی) تزریق گردید. تمام نمونه‌های خون شریانی از سرخرگ رانی چپ قبل از تزریق وراپامیل گرفته شد و در دقایق ۵، ۱۵، ۳۰ و ۴۵ پس از القای بیهوشی با کتامین نمونه‌گیری‌ها تکرار گردیدند. در تمامی حیوانات، بیهوشی و بازگشت از آن بدون حادثه بود. ضربان قلب در تمام زمان‌های پس از بیهوشی به طور معنی‌داری افزایش یافت. در دقیقه پنجم پس از بیهوشی فشار اکسیژن شریانی و میانگین فشار خون شریانی کاهش و دی‌اکسید کربن شریانی به طور معنی‌داری افزایش یافتند و pH شریانی خون در دقایق ۵ و ۱۵ کاهش یافت. تعداد تنفس و درجه‌ی حرارت بدن هیچ‌گونه تغییرات معنی‌داری را نشان ندادند. بر اساس مطالعه‌ی حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد، تمام تغییرات آماری معنی‌دار در قسمت اکسیژن، دی‌اکسید کربن شریانی و اسیدیته‌ی خون زودگذر بوده و به کارگیری ونتیلاتور و اکسیژن کمکی می‌تواند در جلوگیری از آن‌ها مفید باشد، با این وجود، پیش از معرفی این ترکیب در سگ تحقیقات پیش‌تری توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: کتامین، وراپامیل، بیهوشی، قلب، سگ

مقدمه

تشنج همراه باشد (Branson 2001). از طرفی، داروی وراپامیل به عنوان یک داروی بلوک کننده‌ی کانال کلسیم شناخته شده و در کاهش فشار خون در انسان کاربرد دارد و به علت مکانیسمی که این دارو دارد، می‌تواند از تشنج نیز بکاهد که البته میزان این اثر در همه تحقیقات یکسان گزارش نشده است (Speckmann and Walden 1986, Luszczi et al. 2008).

در هر رژیم بیهوشی نظارت بر عملکرد صحیح دستگاه تنفسی و قلبی عروقی برای حفظ بقای موجود بیهوش شده ضروری است. اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها به

انتخاب رژیم بیهوشی مناسب و ایمن همواره یک قسمت مهم و جدایی‌ناپذیر در بسیاری از جراحی‌ها به ویژه در دام کوچک و اسب محسوب می‌گردد و در این راستا می‌بایست در معرفی یک رژیم بیهوشی جدید، عملکرد دستگاه گردش خون و تنفس مد نظر قرار گیرد (Hall et al. 2001, Clarke et al. 2014). کتامین به عنوان یک داروی بیهوشی از دیرباز در دامپزشکی و به خصوص در دام کوچک مورد استفاده قرار گرفته است، اما اثرات جانبی این دارو به خصوص در سگ‌ها مطلوب نبوده و ممکن است با بعضی از عوارض مانند لرزش و یا

(نویسنده‌ی مسئول)

E-mail: saberiafshar@ut.ac.ir

*^۱ دانشیار گروه جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

^۳ استاد مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۴ دانشیار گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

^۵ دانش آموخته دکترای حرفه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

بین ۲-۱/۵ سال که از نظر بالینی سلامتی آنها قبلاً تأیید شده بود برای بیهوشی انتخاب شدند و هر بیهوشی در یک روز جداگانه انجام گرفت. ۱۲ ساعت قبل از بیهوشی به سگ‌ها پرهیز غذایی داده شد و تنها آب در اختیار حیوان قرار گرفت. برای شروع بیهوشی ابتدا در سالن جراحی و در محیط آرام، بدون استرس و با دمای معتدل، وزن، دمای مقعدی، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در دقیقه اندازه‌گیری شد. موه‌های قسمت داخلی ران چپ روی سرخرگ رانی تا شعاع ۵ سانتی‌متری به گونه‌ای تراشیده شد که شرایط جراحی آسپتیک را به منظور ایجاد یک برش ۲-۱ سانتی‌متری پوست فراهم کند.

جهت تزریق وراپامیل و کتامین ابتدا یک آنژیوکت شماره ۲۰ در دست راست حیوان و در رگ سفالیک قرار داده شد. به منظور دسترسی به سرخرگ رانی، دام به نحوی روی میز جراحی قرار داده شد که سمت چپ آن روی میز قرار گرفت. پس از آماده‌سازی قسمت داخلی پای چپ در ناحیه‌ی سرخرگ رانی به روش آسپتیک، حدود ۲ سی‌سی محلول لیدوکائین ۱ درصد در طول ۳ سانتی‌متر از قسمت داخلی ران روی سرخرگ رانی به صورت طولی و زیر جلدی برای ایجاد بی‌حسی موضعی تزریق شد. برای دستیابی به سرخرگ رانی، شکافی ۱ تا ۲ سانتی‌متری در قسمت داخلی ران روی پوست ایجاد شد و با عمل کندکاری سرخرگ رانی در معرض دید قرار گرفت. در حالی که شریان با دست چپ نگه داشته شده بود آنژیوکت شماره ۱۸ به صورت مورب به داخل شریان وارد گردید و سپس سوزن آنژیوکت خارج گردید. آنژیوکت بلافاصله به دستگاه فشارسنج عقربه‌ای مدل (Anaeroid manometer, OmronCo. Japan) متصل گردید. قبل از هر گونه تزریقی، فشار خون شریانی به عنوان نمونه کنترل ثبت شد و نمونه خون شریانی نیز برای اندازه‌گیری گازهای خونی به عنوان مقادیر پایه اخذ گردید. به منظور جلوگیری از ایجاد لخته تا پایان عملیات بیهوشی در آنژیوکت، با استفاده از سرنگ ۲۰

اعمال فیزیولوژیک متعددی وابسته است. ریه‌ها باید به طور مؤثر اکسیژن را از محیط به پلاسما انتقال دهند و هموگلوبین باید به میزان کافی وجود داشته باشد. برون ده قلبی باید جریان کافی هموگلوبین دارای اکسیژن را به سمت بافت‌ها فراهم کند. فشار خون شریانی باید برای نگهداری فشار نفوذی مغزی و کرونری کافی باشد و تون سیستم اعصاب خودکار به منظور نگهداری جریان خون اندام‌های محیطی نباید بیش از حد باشد (Clarke et al. 2014).

تعداد ضربان قلب نیز از پارامترهای مهم در ارزیابی‌های بیهوشی است که عمدتاً تحت تأثیر محیط قرار می‌گیرند. باید دانست که ضربان قلب اصلی‌ترین فاکتور تشکیل برون‌ده قلب است، در نتیجه اگر فشار خون نیز کاهش یافته باشد این کاهش ضربان باید درمان شود. کاهش تعداد نبض یک فاکتور تشخیصی برای اثر تضعیف‌کنندگی داروها بر قلب است، اما معیار قابل اعتمادی برای عمق بیهوشی نیست. فشار خون شریانی حاصل برون ده قلبی، ظرفیت عروقی و حجم خون است. از دیگر پارامترهای بسیار مهم و حائز اهمیت در هر بیهوشی فشار خون شریانی است که کاهش بیش از حد آن می‌تواند به سادگی موجب مرگ گردد چرا که فشار خون شریانی کافی، یک فشار قابل انتشار را برای مغز و قلب فراهم می‌کند (Grimm et al 2015, Hall et al. 2001, Clarke et al. 2014).

رویکرد این مطالعه در حقیقت معرفی اثرات قلبی عروقی و تنفسی رژیم کتامین و وراپامیل به عنوان یک رژیم بیهوشی بوده تا چنانچه این ترکیب بر این دو دستگاه حیاتی بدن اثرات زیانباری نداشته باشد، در دامپزشکی به عنوان یک رژیم جدید در بیهوشی سگ معرفی گردد.

مواد و روش کار

تعداد ۵ قلابه سگ سالم دو رگه با نژاد مخلوط (۳ نر، ۲ ماده) و با محدوده‌ی وزنی بین ۲۰-۱۵ کیلوگرم و سنی

به منظور ارزیابی و مقایسه‌ی مقادیر به دست آمده از فاکتورهای اندازه‌گیری شده در زمان‌های مختلف با زمان قبل از بیهوشی از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری با استفاده از نرم‌افزار SPSS-16 انجام گردید. مقادیر P کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

اثر ترکیب وراپامیل - کتامین بر تعداد ضربان قلب

بر اساس این مطالعه افزایش معنی‌داری در میانگین تعداد ضربان قلب در تمام طول دوره بیهوشی در مقایسه با مقادیر قبل از بیهوشی مشاهده گردید ($P < 0/05$). اما پس از القای بیهوشی در رابطه با تعداد ضربان قلب، بین زمان‌های مختلف اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

اثر ترکیب وراپامیل - کتامین بر فشار خون متوسط شریانی

میانگین فشار خون شریانی در دقیقه ۵ بعد از بیهوشی نسبت به زمان قبل از بیهوشی کاهش معنی‌داری داشت. در دقیقه ۴۵ بعد از بیهوشی فشار خون نسبت به دقیقه ۵ آن افزایش معنی‌داری نشان داد. تغییرات فشار خون شریانی در سایر زمان‌ها اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند (جدول ۲).

اثر ترکیب وراپامیل - کتامین بر تعداد تنفس

بین میانگین تعداد تنفس در بین هیچ کدام از زمان‌های بعد از بیهوشی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در دقایق ۵، ۱۵، ۳۰ و ۴۵ بعد از بیهوشی میانگین تعداد تنفس به صورت مختصری کاهش یافت اما این اختلاف‌ها معنی‌دار نبودند (جدول ۳).

سی‌سی به طور متناوب هر چند دقیقه یک بار حدود ۵-۳ سی‌سی از محلول سالین هپارینه دو در هزار به داخل آنژیوکت از طریق شیر سه راهی تزریق شد. برای گرفتن نمونه‌های خون شریانی از سرنگ‌های استریل ۲ سی‌سی هپارینه استفاده شد. برای اخذ نمونه‌ی خون از مجرای خروجی شیر سه راهی متصل به آنژیوکت استفاده شد. ۲-۱ سی‌سی خون شریانی در چند سیکل تنفسی بدون این که حباب هوایی در آن ایجاد گردد، اخذ گردید. سپس سوزن را به سرنگ وصل کرده و نوک سوزن خم گردیده تا ارتباط خون با هوا تقریباً به صفر برسد و سر پوش روی سوزن به سرنگ وصل شد و با چند حرکت به شکل هشت لاتین، خون با هپارین مخلوط شد. نمونه‌های خون بلافاصله در مجاورت ظرف عایق حاوی یخ قرار داده شد و در مدت کم‌تر از ۱/۵ ساعت به آزمایشگاه جهت اندازه‌گیری گازهای خونی ارسال شد. اندازه‌گیری گازهای خون با دستگاه تجزیه‌کننده‌ی گازهای خونی مدل ALB5 انجام شد.

وراپامیل هیدروکلراید به میزان ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داخل سیاهرگ سفالیک تزریق گردید. ده دقیقه بعد از آن، کتامین هیدروکلراید ۱۰ درصد به میزان ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سیاهرگ سفالیک به آرامی تزریق شد و با این تزریق بیهوشی در دام القا گردید. به ترتیب در زمان‌های ۵، ۱۵، ۳۰ و ۴۵ دقیقه بعد از تزریق کتامین، گرفتن نمونه‌های خون شریانی به روش مذکور، ثبت متوسط فشار خون، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و گرفتن دمای مقعدی انجام پذیرفت. پس از پایان یافتن دقیقه‌ی چهارم و پنجم، آنژیوکت از داخل شریان رانی خارج گردید، پس از خون‌بندی، موضع عمل با محلول بتادین رقیق ۰/۱ درصد شستشو داده و پوست با نخ نایلون ۲/۰ به روش تکی ساده بخیه زده شد.

جدول ۱: تعداد ضربان قلب در دقیقه در سگ‌های تحت بیهوشی با ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۱۰۴/۴ \pm ۸/۰۵	۱۸۴ \pm ۱۱/۰۲	۱۵۸/۴ \pm ۸/۰۳	۱۵۹/۶ \pm ۱۱/۷۵	۱۵۲/۸ \pm ۱۸/۳۵
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی دار است	b,c,d,e	a	a	a	a

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد.

جدول ۲: فشار متوسط شریانی به میلی‌متر جیوه در سگ‌های تحت بیهوشی با ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۱۲/۳ \pm ۰/۶۰	۱۰/۷ \pm ۰/۹۵	۱۰/۹ \pm ۰/۸۲	۱۱/۸ \pm ۱/۰۰	۱۲/۴ \pm ۰/۷۴
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی دار است	b	a, e	-	-	b

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد.

جدول ۳: تعداد تنفس در دقیقه در پنج قلاده سگ تحت بیهوشی با ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۳۵/۶ \pm ۵/۰۷	۲۰/۴ \pm ۰/۴۰	۲۵/۲ \pm ۱/۷۴	۲۷/۴ \pm ۳/۴۸	۳۱/۸ \pm ۵/۹۶
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی دار است	-	-	-	-	-

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد (اختلاف معنی داری مشاهده نشد)

۱۵، ۳۰، ۴۵ بعد از بیهوشی نسبت به دقیقه ۵ افزایش معنی داری یافتند، اما بین سایر زمان‌ها با هم اختلاف معنی داری مشاهده نگردید (جدول ۴).

اثر ترکیب وراپامیل - کتامین بر فشار نسبی اکسیژن شریانی میانگین فشار نسبی اکسیژن شریانی ۵ دقیقه بعد از بیهوشی کاهش معنی داری یافت که این مقدار در دقایق

جدول ۴: فشار نسبی اکسیژن شریانی به میلی‌متر جیوه در سگ‌های تحت بیهوشی با

ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۹۷/۴۰ \pm ۲/۹۵	۸۷/۶۴ \pm ۴/۰۰	۹۱/۵۶ \pm ۵/۲۳	۹۳/۷۶ \pm ۲/۷۰	۹۵/۰۲ \pm ۲/۸۳
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی دار است	b	a, e	-	-	B

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد.

بعد از بیهوشی این مقدار نسبت به دقیقه ۵ کاهش معنی داری یافت. همچنین در دقیقه ۴۵ بعد از بیهوشی این مقدار نسبت به دقیقه ۱۵ کاهش معنی داری داشت. اما

اثر ترکیب وراپامیل - کتامین بر فشار نسبی دی‌اکسید کربن شریانی میانگین فشار نسبی دی‌اکسید کربن شریانی ۵ دقیقه بعد از بیهوشی افزایش معنی داری پیدا کرد. در دقیقه ۴۵

بین سایر زمان‌ها با هم اختلاف معنی‌داری دیده نشد (جدول ۵).

اثر ترکیب کتامین - وراپامیل بر دمای بدن بر اساس این مطالعه هر چند به میزان جزئی میانگین دمای بدن افزایش یافت اما این افزایش معنی‌دار نبود. تغییرات میانگین دمای بدن در هیچ کدام از زمان‌های مختلف بیهوشی در مقایسه با یکدیگر معنی‌دار نبودند (جدول ۷).

اثر ترکیب وراپامیل-کتامین بر pH خون شریانی

میانگین pH شریانی در ۵ و ۱۵ دقیقه بعد از بیهوشی در مقایسه با قبل از بیهوشی کاهش معنی‌داری یافت، اما بین سایر زمان‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۶).

جدول ۵: فشار نسبی دی‌اکسیدکربن شریانی به میلی‌متر جیوه در سگ‌های تحت بیهوشی

با ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۳۷/۸۲ \pm ۰/۸۵	۴۴/۵۶ \pm ۱/۳۷	۴۴/۳۰ \pm ۲/۵۹	۳۹/۸۰ \pm ۱/۱۰	۳۶/۵۴ \pm ۱/۷۸
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی‌دار است	b	a, e	e	-	b, c

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد.

جدول ۶: میزان اسیدیته (pH) خون شریانی در سگ‌های تحت بیهوشی با ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۷/۳۵ \pm ۰/۰۲	۷/۲۸ \pm ۰/۰۱	۷/۲۷ \pm ۰/۰۴	۷/۳۰ \pm ۰/۰۲	۷/۳۲ \pm ۰/۰۲
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی‌دار است	b, c	a	a	-	-

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد.

جدول ۷: دمای بدن بر حسب سانتی‌گراد در سگ‌های تحت بیهوشی با ترکیب وراپامیل - کتامین (میانگین \pm خطای معیار)

زمان به دقیقه	قبل از بیهوشی (a*)	(b)۵	(c)۱۵	(d)۳۰	(e)۴۵
مقادیر (میانگین \pm خطای معیار)	۳۸/۷۸ \pm ۰/۴۶	۳۸/۸ \pm ۰/۴۷	۳۸/۷۶ \pm ۰/۴۶	۳۸/۷۶ \pm ۰/۴۸	۳۸/۷۸ \pm ۰/۵۸
اختلاف هر ستون با زمان‌های قید شده معنی‌دار است	-	-	-	-	-

* هر حرف کوچک انگلیسی نشان‌دهنده‌ی یک زمان می‌باشد (اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد)

بحث

کتامین به عنوان یک داروی بیهوشی از دیرباز در دام-های کوچک مورد استفاده قرار گرفته است ولی اثرات تشنجی این دارو به خصوص در سگ‌ها مطلوب نبوده و

استفاده به تنهایی از این دارو در سگ‌ها برای بیهوشی توصیه نمی‌شود (Clarke et al. 2014).

از اثرات قلبی - عروقی توأمان آن‌ها بوده است (Hall et al. 2001).

تأثیر مشخص داروی وراپامیل روی فشار خون است که باید در تمامی مواردی که این دارو و یا دیگر داروهای بلوک کننده‌ی کانال کلسیمی در رژیم بیهوشی به کار می‌روند، مد نظر قرار گیرد. خوشبختانه در مطالعه‌ی حاضر با مراجعه به جدول ۲ تغییرات کاهش میانگین فشار خون تنها در دقیقه‌ی ۵ پس از بیهوشی معنی‌دار بود که این میزان کاهش به حدی نیست که نیاز به توجه ویژه‌ای داشته باشد (بالتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه). با دقت در جدول فوق می‌توان افزایش تدریجی فشار خون را پس از دقیقه‌ی پنجم مشاهده نمود هرچند که این افزایش تنها در دقیقه‌ی ۴۵ نسبت به دقیقه‌ی ۵ معنی‌دار می‌باشد ولی حکایت از فعال بودن مکانیسم مناسب جبرانی بدن در حضور رژیم بیهوشی وراپامیل - کتامین و یا اثر مثبت خود کتامین در راستای افزایش فشار خون دارد.

در گزارش‌های متعددی توجه به کاهش فشار خون حاصل از وراپامیل برجسته بوده است. برای مثال در ایالات متحده مشخص شده است که ۳۴-۴۸ درصد از مرگ و میرهای ناشی از مصرف داروهای قلبی مرتبط با استفاده از داروهای بلوک کننده‌ی کانال کلسیمی مثل وراپامیل به علت کاهش جدی فشار خون بوده است. ولی از طرفی در بیماری‌های ایسکمیک قلبی، آریتمی قلبی و فشار خون بالا کاربرد مناسبی دارند. باید توجه داشت که مسمومیت با این دارو ممکن است موجب کاهش شدید فشار خون، ریتم نامنظم بطنی، افزایش قند خون و اسیدوز متابولیک گردد (Verbrugge and van Wezel 2007).

Samad و همکاران در سال ۲۰۰۸ در بیماران انسانی متوجه شدند که چنانچه قبل از بیهوشی داروهای بتا بلاکر و یا بلوک کننده‌ی کانال کلسیمی تجویز شده باشد ممکن است در مواردی کاهش فشار خون (فشار خون کم‌تر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) و کاهش ضربان قلب (ضربان کم‌تر از ۵۰ ضربه در دقیقه) که نیاز به دارودرمانی باشد، حادث

در مطالعه‌ی حاضر در ترکیب به کار رفته در هیچ موردی تشنج مشاهده نگردید و از آن جا که تأثیر این ترکیب بر میانگین تعداد ضربان قلب در دقایق پس از بیهوشی در مقایسه با قبل از بیهوشی به شکل افزایش معنی‌داری می‌باشد بنابراین نگرانی در مورد بروز برادی-کاردی در این ترکیب وجود ندارد. از طرفی، با توجه به این که افزایش میانگین ضربان قلب در دقایق مختلف پس از بیهوشی نسبت به یکدیگر معنی‌دار نبود. بنابراین، نگرانی از تغییرات شدید همودینامیکی در این ترکیب منتفی است (جدول ۱).

با مقایسه‌ی یافته‌های دیگر محققان، آثار و عوارض متعددی در رابطه به اثرات قلبی- عروقی داروی وراپامیل به تنهایی و یا در ترکیب با داروهای دیگر وجود دارد که از آن جمله می‌توان به اثرات محافظتی وراپامیل در عضلات قلب خوکی که به مدت ۱۵ دقیقه عروق کرونر قدامی سمت چپ آن به شکل تجربی بسته و دچار ایسکمی شده بود اشاره داشت (Coetzee and Conradie 2007).

اشاره شده است که داروهای بلوک کننده‌ی کانال کلسیم مثل وراپامیل و دiltiazem هدایت جریان را در سگ‌ها از طریق فاز رفتوری در گره دهلیزی- بطنی آهسته‌تر می‌نمایند و از این طریق ممکن است باعث افزایش اثرات قلبی- عروقی داروهای مختلف بیهوشی گردند، اما در سگ‌هایی که بیماری Supraventricular tachyarrhythmia، فیبریلاسیون دهلیزی، Flutter، کاردیومیوپاتی اتساعی و بیماری پیشرفته‌ی میتراال دارند، این دسته از داروها می‌توانند اثرات درمانی نیز داشته باشند (Hall et al. 2001).

استفاده از داروهای بنزودیازپینی ممکن است در باند شدن با پروتئین‌های سرم با وراپامیل رقابت کرده و چنانچه با وراپامیل به شکل توأم تجویز گردند بر میزان آزاد وراپامیل در سرم افزوده و به این ترتیب موجب افزایش اثرات قلبی- عروقی این دارو گردد. در مطالعه‌ی حاضر علت عدم استفاده از دیازپام در این ترکیب احتراز

اشاره کرد. این محققین با بررسی گازهای خونی دریافتند که وراپامیل pH سیاهرگی را افزایش می‌دهد ولی بر pH شریانی اثری ندارد. فشار نسبی دی‌اکسیدکربن در تجویز وراپامیل کاهش نشان داد و بیمارانی که از این دارو برای کاهش فشارخون استفاده کرده بودند در اثر تمرینات بدنی خستگی کم‌تری در مقایسه با کسانی که داروی پروپانولول را استفاده کرده بودند، نشان دادند (Roubin et al. 1987).

در گزارش Achike و Dai در سال ۱۹۹۰ که اثر وراپامیل در حالات غیرطبیعی گازهای خونی و pH در خون موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفته است، مشخص گردید این دارو بر روی PO_2 تأثیر معنی‌داری نداشته و اثر آن بر PCO_2 نامشخص می‌باشد. همچنین در این پژوهش معلوم شد، اسیدوز اثر کاهندگی فشار خون در این دارو را به میزان بیش‌تری افزایش می‌دهد (Achike and Dai 1990).

در موارد متفرقه از داروی وراپامیل به تنهایی و یا در ترکیب بیهوشی‌ها استفاده شده است. به عنوان مثال تأثیر کادمیوم و وراپامیل در طولانی‌تر نمودن زمان بیهوشی با کتامین در موش توسط Shen و Sangiah در سال ۱۹۹۵ اثبات شد. این محققین متوجه شدند که چنانچه این دو دارو که قبل از بیهوشی مورد استفاده قرار گیرند طول اثر بیهوشی با کتامین را افزایش می‌دهند و ترکیب این دو دارو نیز اثر افزایشی بر طول مدت اثر بیهوشی کتامین دارند.

با جمع‌بندی یافته‌های فوق می‌توان استنباط نمود که ترکیب وراپامیل - کتامین اثرات مخربی بر دستگاه گردش خون و تنفسی نداشته و با وجودی که داروی وراپامیل می‌تواند موجب کاهش فشار خون شود ولی در این ترکیب عملاً تغییرات فشار خون حداقل بوده و در هیچ موردی کاهش شدید آن (فشار خون زیر ۹۰ میلی‌متر جیوه) مشاهده نگردید. دیگر تغییرات مهم به خصوص اکسیژن و دی‌اکسیدکربن شریانی، گذرا، حداقل بوده و دقایق پایانی بیهوشی به مقادیر طبیعی خود بازگشته‌اند

گردد و در صورتی که بیمار هر دو داروی بتا بلاکر و بلوک کننده‌ی کانال کلسیمی را هم‌زمان مصرف کرده باشد، توجه به فشار خون اساسی‌تر است (Samad et al. 2008). از آن جا که در مطالعه‌ی اخیر از تیوپنتال سدیم برای القای بیهوشی و از ایزوفلوران برای ادامه‌ی بیهوشی استفاده شده بود، به نظر می‌رسد استفاده از کتامین در مطالعه‌ی حاضر به علت اثر آن در افزایش فشار خون از مزیت بیش‌تری برخوردار باشد.

از اثرات مشخص هر ترکیب بیهوشی که باید مورد توجه قرار گیرد، تغییرات حاصله در گازهای خونی به خصوص اکسیژن و دی‌اکسیدکربن شریانی و میزان اسیدیته‌ی خون می‌باشد. در مطالعه‌ی حاضر میانگین اکسیژن شریانی فقط در دقیقه‌ی ۵ پس از بیهوشی کاهش معنی‌داری نشان داد و در دقایق بعد تغییراتش نسبت به قبل از بیهوشی معنی‌دار نبود (جدول ۴). با مطالعه‌ی دقیق‌تر مشخص می‌شود که پس از کاهش معنی‌دار اکسیژن شریانی در دقیقه ۵ پس از بیهوشی، در دقایق بعدی افزایش معنی‌دار آن نسبت به این دقیقه دیده می‌شود و به احتمال زیاد چنانچه از اکسیژن خالص به صورت ماسک و یا لوله‌ی نای در موجود استفاده شود نگرانی خاصی از این نظر وجود نخواهد داشت. تغییرات دی‌اکسیدکربن شریانی و اسیدیته‌ی خون معمولاً تابع یکدیگر بوده و در این مطالعه تغییراتش به ترتیب در دقیقه ۵ در مورد دی‌اکسیدکربن و در دقایق ۵ و ۱۵ در مورد اسیدیته‌ی خون معنی‌دار بوده است. با توجه به جبران تغییرات در دقایق پایانی مطالعه به نظر می‌رسد به کارگیری اکسیژن کمکی بتواند حتی از این تغییرات جزئی هم جلوگیری نماید.

با بررسی در منابع موجود هر چند تحقیقات در مورد گازهای خونی در داروی وراپامیل از حجم کمی برخوردار است اما می‌توان به پژوهش Roubin و همکاران در سال ۱۹۸۷ اشاره داشت که پس از تجویز پروپانولول و وراپامیل در ده بیماری که به طور مداوم درد در ناحیه‌ی قفسه‌ی سینه به علت بیماری قلبی داشتند

این ترکیب توصیه می‌گردد. با این وجود برای معرفی گسترده آن در سگ‌ها باید دیگر اثرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی آن نیز مد نظر قرار گیرد و تحقیقات بیش‌تر در این زمینه قابل توصیه است.

ولی آن چه که حائز اهمیت است تغییرات اسیدبته‌ی خون است که باید مورد توجه جدی قرار گیرد که به نظر می‌رسد استفاده از لوله‌ی نایی و ونتیلاتور بتواند در کاهش دی‌اکسیدکربن شریانی و بالطبع کاهش اسیدبته‌ی خون نقش مثبتی ایفا نماید و از این رو استفاده از ونتیلاتور در

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به واسطه‌ی تأمین مالی این پژوهش تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

- Achike, F.I. and Dai, S. (1990). Effects of blood gas/pH abnormalities on the cardiovascular actions of verapamil in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 17(9): 653-663.
- Branson, K.R. (2001) *Injectable anesthetics*. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Adams, R. (ed), Iowa State University Press, Ames Iowa, Pp: 213-267.
- Clarke, K.W.; Trim, C.M. and Hall, L.W. (2014). *Veterinary Anesthesia*, 11th ed. Elsevier Ltd. Pp: 7-18, 19,63, 79-100, 135-153, 171.
- Coetzee, A. and Conradie, S. (2007). Calcium antagonist verapamil and reperfusion injury of the heart. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 21(3): 337-343..
- Grimm, K.A.; Lamont, L.A.; Tranquilli, W.J.; Greene, S.A. and Robinson, S.A. (2015). *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. The 5th ed. of Lumb and Jones. John Wiley & Sons, Inc. Pp: 3-114.
- Hall, L.W.; Clarke, K.W. and Trim, C.M. (2001). *Veterinary Anaesthesia*, Vol. 1, 10th ed. W. B. Saunders. London. Pp: 392, 522.
- Luszczki, J.J.; Trojnar, M.K.; Trojnar, M.P.; Kimber-Trojnar, Z.; Szostakiewicz, B.; Zadrozniak, A. et al. (2008). Effects of amlodipine, diltiazem, and verapamil on the anticonvulsant action of topiramate against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 86: 113-121.
- Roubin, G.S.; Sadick, N.A.; Anderson, S.D.; Devenish-Meares, S.; Harris, P.J. and Kelly, D.T. (1987). Effect of propranolol and verapamil on oxygen utilization, acidosis and fatigue during exercise in stable angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*, 60(4): 249-255.
- Samad, K.; Khan, F. and Azam, I. (2008). Hemodynamic effects of anesthetic induction in patients treated with beta and calcium channel blockers. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 19: 1111-1128.
- Shen, Y. and Sangiah, S. (1995). Effects of cadmium and verapamil on ketamine-induced anesthesia in mice. *Veterinary and Human Toxicology*, 37: 201-203.
- Speckmann, E.J. and Walden, J. (1986). Anticonvulsant effects of calcium channel blockers in partial and generalized model epilepsies. *Functional Neurology*, 1: 521-527.
- Verbrugge, L.B. and van Wezel, H.B. (2007). Pathophysiology of verapamil overdose: new insights in the role of insulin. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 21(3): 406-409.

Evaluation Verapamil-Ketamine combination on some cardiopulmonary parameters in dogs

Saberi Afshar, F.¹; Baniadam, A.²; Najafzadeh Varzi, H.³; Pourmahdi Borujeni, M.⁴ and Karampour, R.⁵

Received: 24.11.2017

Accepted: 30.07.2018

Abstract

To evaluate the effects of Verapamil- Ketamine combination on heart rate, respiratory rate, body temperature, arterial blood pressure, blood gases and arterial blood pH, five apparently healthy mongrel dogs, three males and two females, weighing 15-20 kg and age between 1.5-2 years old were selected. Verapamil (0.3 mg/kg, IV) was injected 10 minutes prior to ketamine administration (15 mg/kg, IV). All arterial blood samples were taken from left femoral artery before verapamil administration and were repeated at 5, 15, 30 and 45 minutes intervals after induction of anesthesia with ketamine. In all animals the anesthesia and recovery were uneventful. The heart rate increased significantly at all times after anesthesia. PaO₂ and mean arterial blood pressure decreased and PaCO₂ increased significantly at 5 minutes and pH values declined at 5 and 15 minutes after anesthesia. Respiratory rate and body temperature did not reveal any statistically significant changes. On the basis of these results can be concluded all statistically changes in regard to PaO₂, PaCO₂ and blood pH were transient and use of a ventilator and supplementary oxygen would be useful in preventing them, however, before introducing of this combination in dogs, further research is recommended.

Key words: Ketamine, Verapamil, Anesthesia, Heart, Dog

1- Associate Professor, Department of Surgery and Radiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Professor, Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4- Associate Professor, Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

5- DVM Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Saberi Afshar, F., E-mail: saberiafshar@ut.ac.ir