

Japán, Yamaguchi Egyetem

Egyesült Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**Alfa-2 adrenalin receptorokra ható szereknek és azok injektálható
fájdalomcsillapítókkal való kombinációinak a stresszel kapcsolatos
neuroendokrin és metabolikus hatásai kutyákban**

Doktori értekezés tézisei

Készítette:

Dr. Ambriskó Tamás Dezső

Témavezető:

Dr. Hikasa Yoshiaki

Tottori

2002

Japán, Yamaguchi Egyetem
Egyesült Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Iskolavezető:

Dr. Kato Hiroshi, DVM, Ph.D.
Egyetemi tanár
Yamaguchi Egyetem

Témavezető:

Dr. Hikasa Yoshiaki, DVM, Ph.D.
Egyetemi tanár, tanszékvezető
Tottori Egyetem, Belgyógyászati Tanszék

Témabizottsági tagok:

Dr. Okamoto Yoshiharu, DVM, Ph.D.
Egyetemi tanár
Tottori Egyetem, Sebészeti Tanszék

Dr. Ohnishi Takafumi, DVM, Ph.D.
Egyetemi tanár
Yamaguchi Egyetem, Belgyógyászati Tanszék

.....

Dr. Ambriskó Tamás Dezső

Tartalomjegyzék

Bevezető	1
Anyag és módszer	2
A kísérletek egymásra épülése	2
Kísérleti állatok.....	2
Mintagyűjtés	2
Minta és adatfeldolgozás	2
Eredmények	3
Első kísérlet	3
Második kísérlet.....	3
Harmadik kísérlet.....	3
Negyedik kísérlet	4
Következtetések, ajánlások	5
A témával kapcsolatos publikációk	6
Magyar nyelvű másodközlések.....	6
Közlés alatt álló publikációk.....	6

Bevezető

Az alfa-2 adrenalin receptorok agonistái, mint a medetomidin és a xilazin, gyakori eszközei a klinikus állatorvosnak hazánkban éppúgy, mint világszerte. Kiváló nyugtató, fájdalomcsillapító és izomellazító hatásai miatt önmagukban is alkalmasak az állat megfékezésére kevésbé fájdalmas beavatkozások során, de egyéb gyógyszerekkel kombinálva műtéti anesztézia is létrehozható. Ezenkívül sok egyéb hatásai is vannak, melyek kiszélesítik az alfa-2 agonisták felhasználási területét. Csökkentik például a nyál és az emésztőnedvek elválasztását, valamint a gyomor és a bél motilitását, ezért hasznosak az emésztő csatorna műtétei és endoszkópos vizsgálata során. Ha azonban az endoszkópos vizsgálat célja nem morfológiai (pl. fekély diagnosztikája), hanem funkcionális, akkor a gyomor-bél motilitás gátlása már hátránnyá válik. Az alfa-2 agonisták gyakran okoznak hányást kisállatokban, különösen macskákban, ezért hányás kiváltására is használhatók. Megemelik továbbá a növekedési hormon vérszintjét, ezért a xilazin például veleszületett vagy szerzett növekedési hormon hiány (hyposomatotropismus) diagnosztikája során is felhasználható kutyákban és macskákban. További előnye ennek a gyógyszer családnak, hogy hatásuk specifikus antagonistákkal felfüggeszthető. Bár az alfa-2 receptorok agonistái sokrétűen felhasználhatóak, mégis óvatosnak kell lenni, mert használatuk során előfordulhatnak altatási balesetek. Ezeket általában a gyógyszerek keringést befolyásoló hatásával magyarázzák, de véleményem szerint indokolatlanul alábecsültek az alfa-2 agonisták és antagonisták hormonális és metabolikus hatásai.

Újabban egyre inkább előtérbe kerül a medetomidinnek az a tulajdonsága, hogy képes gyengíteni a műtéti fájdalom indukálta stressz-választ. Az endokrin és metabolikus stressz-válasz során megemelkedik a vérplazma katekolamin-, kortizol-, glükóz- és szabadzsírsav-tartalma és csökken az inzulin-szintje. Ezen események összehangolásában fontos szerepet játszanak az alfa-2 receptorok, ezért a medetomidin képes beavatkozni ezekbe a folyamatokba. Nemcsak az alfa-2 agonistáknak vannak hormonális és metabolikus hatásai, hanem sok más fájdalomcsillapító és altató gyógyszernek is, mint például az opiát receptorokra ható butorphanolnak és fentanylnak, valamint a sokféle receptorra ható ketaminnak. Ezeket a gyógyszereket előszeretettel kombinálják medetomidinnel és bizonyos esetben önmagukban is alkalmazzák az anaesthesia során, mégis kevésbé ismertek ezek neurohormonális és metabolikus hatásai. Ezen hiányosságok részbeni pótlására terveztem ezt a tanulmányt.

Anyag és módszer

A kísérletek egymásra épülése

Négy kísérletet végeztem, melyekben különböző izomba fecskendezett nyugtató és fájdalomcsillapító gyógyszerek neurohormonális és metabolikus hatásait vizsgáltam. Az elsőben medetomidint (10, 20, 40, 80 µg/kg) és xilazint (1, 2, 4, 8 mg/kg) hasonlítottam össze. A második kísérletben a medetomidin (20 µg/kg) hatásait atipamezollal (40, 120, 320 µg/kg) és yohimbinnel (110 µg/kg) függesztettem fel. A harmadik kísérletben butorphanolt (0.1 mg/kg) fentanylt (10 µg/kg) és ketamint (10 mg/kg) hasonlítottam össze, majd a negyedikben ugyanezen gyógyszereket medetomidinnel (20 µg/kg) kombináltam.

Kísérleti állatok

A tanulmány során a Tottori Egyetem Belgyógyászati Tanszékének beagle kutyáit használtam. Hímek és nőstények egyaránt voltak közöttük, átlagos testtömegük 12 kg, átlagos életkoruk pedig 3 év volt. Egy kezelési csoportban általában 5, kivételesen 4 kutya vett részt. A kutyákat véletlenszerű sorrendben rendeltem hozzá az egyes csoportokhoz. Ugyanezen az egyedén végzett kísérletek között legalább egy hét telt el, hogy a gyógyszerek kiürülhessenek az állatok szervezetéből. A Tottori Egyetem Állatkísérleteket Ellenőrző Bizottsága engedélyezte a kísérletek végrehajtását.

Mintagyűjtés

A kísérletet megelőző este helyi érzéstelenítés alatt centrális vénakatétert ültettem be a kutyák nyaki vénájába. Ezen a katéteren keresztül vettem vérmintákat a kezelésekek előtt és utána meghatározott időközökben. Az első kísérletben 24, az azt követőkben 6 órán át folyt a mintavételezés. A vérmintákat haladéktalanul lecentrifugáltam és a vérplazmát mínusz 80 fokon konzerváltam.

Minta és adatfeldolgozás

A plazmamintákban a következő anyagok koncentrációit mértem meg: adrenalin, noradrenalin, kortizol, glükóz, inzulin, glükagon, szabadzsírsav és tejsav. A katekolamin méréshez HPLC (High Performance Liquid Chromatograph) gépet használtam elektrokémiai detektorral. A kortizol-, inzulin- és glükagon-szinteket RIA (Radio Immuno Assay) technikával, a glükóz-, szabadzsírsav- és tejsav-szinteket fotometriás eljárással határoztam meg. A statisztikai elemzés során variancia-analízist és Tukey-féle tesztet használtam.

Eredmények

Első kísérlet

A medetomidin és a xilazin hasonlóan, többé-kevésbé dózisfüggően csökkentette a vér noradrenalin-, adrenalin-, inzulin- és a szabadzsírsav-tartalmát. A kortizol és glukagon vérszintjei nem változtak szignifikánsan. Mindkét gyógyszer emelte a vér glükóz-szintjét. A legjelentősebb különbség a két gyógyszer hatása között az volt, hogy míg a xilazin dózisfüggően emelte a vér glükóz-szintjét, a medetomidin hatása nem volt dózisfüggő. Ez azért fontos, mert mindkét gyógyszer hatásait az alfa-2 adrenalin receptorokra gyakorolt agonista hatással magyarázzák, e kísérlet eredményei pedig arra utalnak, hogy a két gyógyszer hyperglykaemiás hatásának mechanizmusa eltérő.

Második kísérlet

Medetomidin csökkentette a vér noradrenalin-, adrenalin-, inzulin- és a szabadzsírsav-tartalmát, valamint emelte a vércukorszintet 30 perccel a befecskendezés után. Atipamezol dózisfüggően antagonizálta ezeket a hatásokat az adrenalin kivételével, ahol mindegyik vizsgált dózis egyaránt hatékonyak bizonyult. Yohimbin szintén antagonizálta a medetomidin hatásait, de tartósan megemelte a vér noradrenalin- és inzulin-koncentrációját. Ennek feltehetően az az oka, hogy a yohimbin felezési ideje a vérben többszöröse a medetomidinnek és az atipamezolnak. Yohimbin ezen kívül megemelte a vér kortizol szintjét is 30 perccel a befecskendezés után. A glukagon és a laktát vérszintek nem változtak.

Harmadik kísérlet

Az adrenalin és kortizol vérszintjei mindegyik kezelés hatására szignifikánsan megemelkedtek. A vérplazma noradrenalin-szintje csak a ketamin injekció után, glükóz-szintje pedig csak a fentanyl és ketamin injekciók után emelkedtek meg. Az adrenalin- és a kortizol-vérszintek nem álltak korrelációban egyik kísérleti csoportban sem. Ellenben az adrenalin- és a glükóz-vérszintek korrelációban álltak egymással a butorphanol és fentanyl csoportban, de nem korreláltak a ketamin csoportban. Az adrenalin és a szabadzsírsav vérszintek korrelációban álltak a butorphanol csoportban és hasonló tendenciát mutattak a fentanyl csoportban, de nem korreláltak a ketamin csoportban.

Negyedik kísérlet

A katekolamin-, inzulin- és szabadzsírsav-vérszintek szignifikánsan csökkentek mindegyik csoportban, de a noradrenalin-szintek magasabbak voltak a medetomidin-ketamin csoportban, mint a kontrollban. A kortizol-vérszintek nem változtak jelentősen a kísérlet során. A vérplazma glükóz-szintje szignifikánsan emelkedett minden csoportban, kivéve a medetomidin-butorphanolt, ahol csak emelkedő tendenciát tapasztaltam. Meglepő módon minden anaesthesia csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a vérplazma glükóz-szintje, mint a csak medetomidinnel és sóoldattal kezelt kontroll csoportban.

Következtetések, ajánlások

A műtéti fájdalom hatására endokrin stressz-reakció indul be a szervezetben, melyet a katekolamin-, kortizol- és glükóz-vérszintek emelkedése, valamint az inzulin-vérszint csökkenése kísér. Ennek a stressz-reakciónak a gyengítése a legtöbb esetben indokolt és elősegíti a beteg túlélését. Az alfa-2 agonisták jó szolgálatot tehetnek, mivel csökkentik a katekolamin és kortizol vérszintek emelkedését, hátrányuk viszont hogy tovább súlyosbíthatják a hyperglykaemiát és csökkentik az inzulin-szintet. Az első kísérlet eredményei sejtetik, hogy magasabb dózisú medetomidin befeccskendezése után bizonyos gátló mechanizmusok megakadályozzák a vércukor további emelkedését, ellenben a xilazin esetleges túladagolása során a vércukor akadálytalanul tovább emelkedik. Az alfa-2-agonisták hyperglykaemiás hatása mellékhatásnak tekinthető, mely általában ártalmatlan, de nem kívánatos. Ebből a szempontból a medetomidin használata előnyösebb a xilazinnál.

A második kísérletben kiderült, hogy a yohimbin nem ideális szer a medetomidin hatásainak felfüggesztésére, mert a szükségesnél jobban megemeli a vér kortizol-, noradrenalin- és inzulin-szintjeit, valamint elhúzódó izgalmi állapotot okozhat. Ezzel ellentétben az atipamezolnak még nagy dózisban sem voltak feltűnő mellékhatásai. Ezek alapján a medetomidin hatásának felfüggesztésére atipamezol javasolható, az alkalmazott medetomidin dózis 2-6-szorosában intramuscularisan befeccskendezve, ha egyéb kontraindikáció nincs.

A harmadik kísérlet eredményeiből következtethető, hogy a vizsgált opiátok okozta glükóz-mobilizáció és lipolysis fő mediátora valószínűleg az adrenalin. Ez azt sejteti, hogy a butorphanol és a fentanyl a fiziológiás stressz-válaszhoz hasonló hormonális és metabolikus változásokat idézhetnek elő, valószínűleg az opiát receptorokra hatva. A ketamin hatása azonban ettől némileg eltér. Ez azzal magyarázható, hogy a ketamin több receptorcsaládra hat, ezért több különféle mechanizmuson keresztül fejti ki hatását. Elképzelhető, hogy a ketamin hormonális és metabolikus hatásaiban is szerepet játszik az adrenalin mint mediátor, de ennek hatását más mechanizmusok jelentősen módosítják. E kísérletben tapasztalt neurohormonális és metabolikus változások nem kívánatosak a beteg stressz-mentes kezelése szempontjából, ezért a butorphanol, fentanyl és ketamin nem egyszerezű kezelésként, hanem kombinált altatás részeként javasolható.

A negyedik kísérletben vizsgált anaesthesia kombinációk előnyösebbek voltak a butorphanol, fentanyl és ketamin kezeléseknél, mert a medetomidin elnyomta azok stressz-válasz szerű hatását. Az anaesthesia kombinációk előnyösebbek voltak a medetomidinnál is, mert csökkent annak hyperglykaemiás hatása.

A témával kapcsolatos publikációk

1. **Ambrisko TD**, Hikasa Y. The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. *Can J Vet Res* 2003;67:64-67.
2. **Ambrisko TD**, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. *Can J Vet Res* 2002;66:42-49.

Magyar nyelvű másodközlések

3. **Ambriskó Tamás**, Yoshiaki Hikasa. Az atipamezol és a yohimbin hormonális és metabolikus hatásai medetomidinnel nyugtatott kutyaiban. *Magy. Állatorv. Lapja*. 2003 (közlésre elfogadva).
4. **Ambriskó Tamás**, Yoshiaki Hikasa. A medetomidin és a xilazin hormonális és metabolikus hatásai kutyaiban. *Magy. Állatorv. Lapja*. 2003;125:219-223.

Közlés alatt álló publikációk

5. **Ambrisko TD**, Hikasa Y, Sato K. Stress-related neurohormonal and metabolic effects of butorphanol, fentanyl and ketamine in dogs.
6. **Ambrisko TD**, Hikasa Y, Sato K. Stress-related neurohormonal and metabolic effects of medetomidine combined with butorphanol, fentanyl or ketamine in dogs.