

Edward KOMAR, Ireneusz BALICKI, Piotr SILMANOWICZ

Badania porównawcze nad znieczuleniem ogólnym owiec wywołanym etomidatem i barbituranami*

Comparative Investigations on General Anaesthesia of Sheep, Caused by Etomidate and Barbiturates

Rozwój hodowli owiec, wysoka wartość zwierząt, coraz większa wiedza hodowców oraz częstsze wykorzystywanie owiec w badaniach doświadczalnych zmuszają lekarzy weterynarii do znacznego rozszerzenia działań leczniczych, w tym również interwencji chirurgicznych. Niektóre, bardziej bolesne zabiegi wymagają znieczulenia ogólnego. Niestety do chwili obecnej medycyna weterynaryjna nie dysponuje lekiem anestetycznym przeznaczonym z wyboru do znieczulania owiec. Ze względów praktycznych najczęściej stosowano znieczulenie infuzyjne barbituranami (4, 10, 13, 14). W Polsce ostatnio dostępny stał się etomidat, tj. nowy ultrakrótko działający niebarbituranowy środek nasenny. Jest to 5-karboksylowa pochodna R⁺ etylo-1 fenyletylo-1H-imidazolu. Najczęściej stosowany był on u ludzi (1, 7, 8, 12) oraz niektórych gatunków zwierząt, głównie w kombinacji z ksylazyną (4, 5, 6, 9, 11).

Celem badań było porównanie jakości znieczulenia ogólnego uzyskanego przy użyciu etomidatu ze znieczuleniem barbituranowym wywołanym dwoma najczęściej stosowanymi w praktyce weterynaryjnej środkami, tj. tiopentalem i Vetbutalem na podstawie oceny obrazu klinicznego znieczulenia oraz ich wpływu na skład krwi zwierząt zdrowych, nie poddanych zabiegowi operacyjnemu.

MATERIAL I METODY

Badania przeprowadzono na 60 klinicznie zdrowych owcach, płci obojga, w wieku 1-3 lat, o masie ciała 39-63 kg. Zwierzęta użyte do badań były jednakowo żywione. Przez okres 2 tygodni przebywały w tych samych pomieszczeniach. Na 7 dni przed doświadczeniem owce odrobaczano preparatem Savermin-Polfa, który stosowano *per os* w dawce 1 g/10 kg. Przed rozpoczęciem badań owce poddawano głodówce trwającej 24 h. Zwierzęta podzielono na trzy grupy po 20 owiec. Grupę I znieczulano przy użyciu etomidatu (Hypnomidate-Janssen) w dawce 1-2 mg/kg m.c., w grupie II stosowano Thiopental (Spofa) w dawce 20-25 mg/kg m.c., a w III grupie Vetbutal (Biowet) w dawce 20-30 mg/kg m.c. U 8 owiec z każdej grupy określano zachowanie się wskaźników ogólnych oraz dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego, a u pozostałych wykonywano badania hematologiczne.

* Badania finansowane w ramach programu RR-II-24.

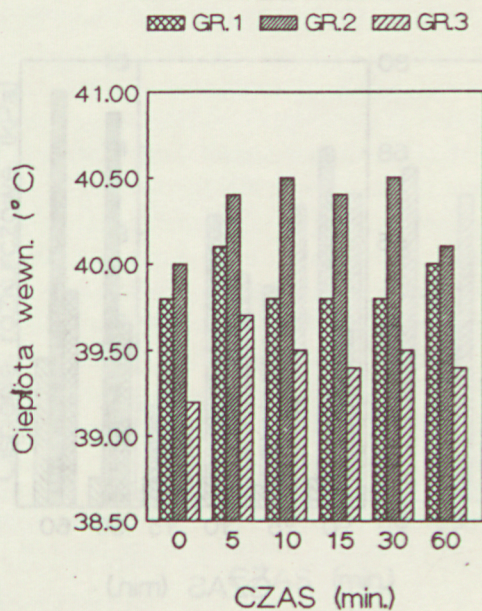
Przed podaniem leków oraz w 5, 10, 15, 30 i 60 min. od chwili wystąpienia znieczulenia ogólnego mierzono temperaturę wewnętrzną ciała, liczbę tętna i oddechów oraz ciśnienie tętnicze. Pomiar ciśnienia tętniczego dokonywano w tętnicy pośrodkowej metodą krwawą przy użyciu Statham Pressure Transducer. Krew do badań hematologicznych pobierano na mieszaninę szczawianową przed podaniem środków, a następnie po upływie 5 i 60 min. oraz 24 h licząc od momentu wystąpienia znieczulenia ogólnego. We krwi oznaczano: liczbę erytrocytów i hematokryt według metody mikrohematokrytowej, liczbę leukocytów metodą komorową, zawartość hemoglobiny według metody Drabkina i obraz białokrwinkowy według Schillinga. Wyniki pomiarów opracowano statystycznie określając średnią ($\bar{x}$) i odchylenie standardowe ($\pm S$), a dla wykazania istotności zmian wyniki uzyskane w różnym czasie porównano z wartościami wyjściowymi uzyskanymi przed podaniem leków, przy użyciu testu t-Studenta przy α równym 0,05.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

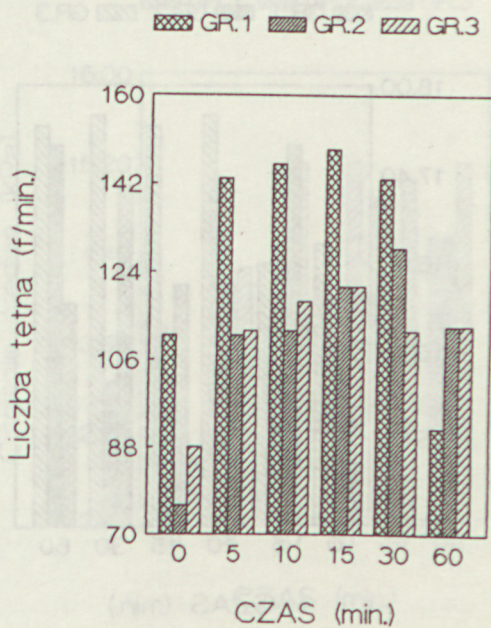
Etomidat stosowano dożylnie u 20 owiec w dawkach 1-2 mg/kg m.c., przy czym dawkowanie było indywidualne według działania. W ciągu ok. 30 sek. po podaniu dożylnym preparatu owce upadały nagle na podłoże. Mięśnie były rozluźnione, odruch powiekowy zwykle zanikał na ok. 10 min., natomiast odruch rogówkowy był zawsze zachowany. Czas trwania działania znieczulającego wynosił średnio 5 min. po podaniu etomidatu w dawce 1 mg/kg m.c. oraz ok. 12 min. u zwierząt, u których stosowano go w dawce 2 mg/kg m.c. Po upływie tego czasu owce zaczynały poruszać się, po czym po ok. 5 min. przyjmowały pozycję na mostku, a po upływie dalszych 10 min. wstawały. Jako działanie uboczne u niektórych owiec w czasie podawania obserwowano reakcje bólowe ze strony naczyń krwionośnych, do których wprowadzono etomidat.

Po dożylnym podaniu około połowy obliczonej dawki tiopentalu owce w ciągu kilkunastu sekund traciły możliwość utrzymania się w postawie stojącej. Układano je wówczas na prawym boku, a po ustąpieniu *apnoe*, a następnie wyrównaniu oddechu podawanie leku kontynuowano. Okres tolerancji chirurgicznej charakteryzujący się utratą odruchu powiekowego i rogówkowego oraz brakiem reakcji na ucisk koronki racie utrzymywał się przez około 15 min. Sen ponarkotyczny trwał od 30 do 45 min. Po upływie tego czasu owce przybierały pozycję na mostku, a następnie wstawały. Po tiopentalu nie obserwowano objawów pobudzenia.

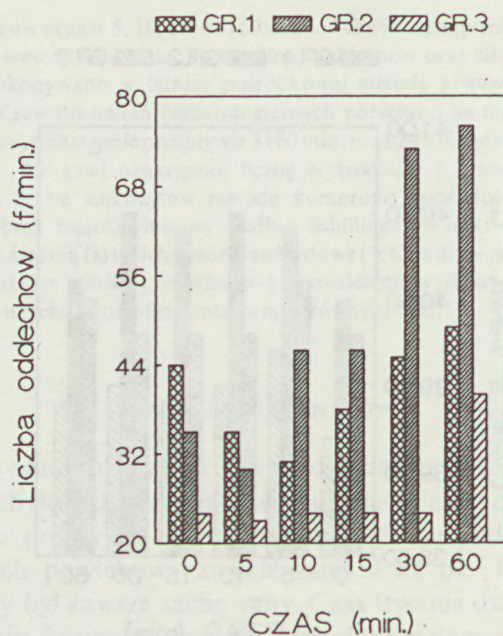
Vetbutal aplikowano dożylnie w dawce 20-30 mg/kg m.c. Po iniekcji dożylnej w ciągu kilku sekund owce upadały na podłoże. Obserwowano u nich występowanie znieczulenia ogólnego o głębokości III₂₋₃ według Guedela. U wszystkich badanych owiec tuż po podaniu preparatu dochodziło do zatrzymania oddechu, który powracał po upływie 30-80 sek. Znieczulenie chirurgicznie użyteczne utrzymywało się przez okres ok. 20 min. Mięśnie szkieletowe ulegały zwiotczeniu. Przez cały okres znieczulenia owce znajdowały się w ułożeniu bocznym prawostronnym. Po upływie dalszych 20-30 min. zwierzęta przyjmowały pozycję na mostku, którą utrzymywały przez 15-20 min.,



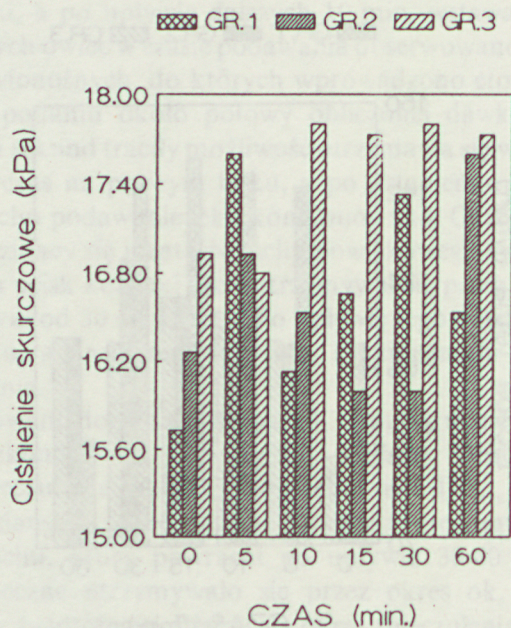
Ryc. 1. Temperatura wewnętrzna
Body temperature



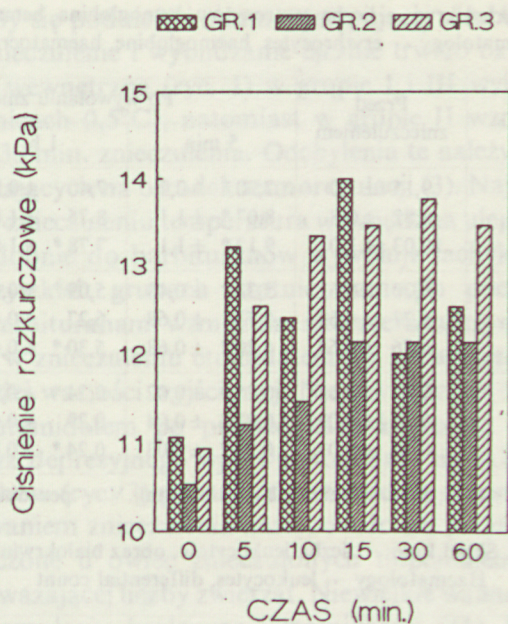
Ryc. 2. Liczba tętna
Heart rate



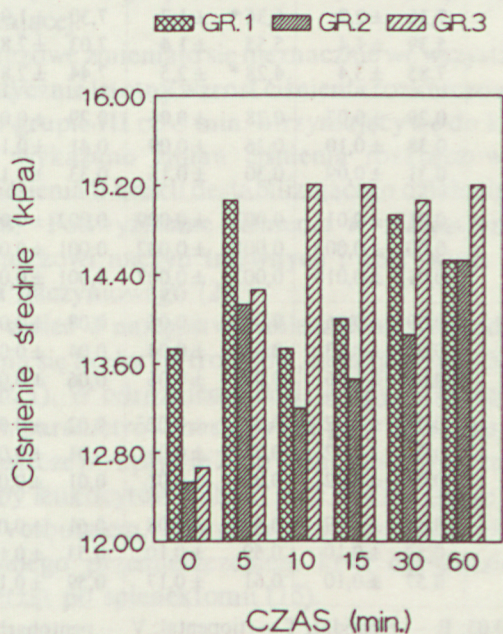
Ryc. 3. Liczba oddechów
Respiratory rate



Ryc. 4. Ciśnienie skurczowe
Systolic pressure



Ryc. 5. Ciśnienie rozkurczowe
Diastolic pressure



Ryc. 6. Ciśnienie średnie
Mean pressure

Tab. 1. Skład krwi — liczba erytrocytów, hemoglobina, hematokryt
Haematology — erythrocytes, haemoglobine, haematocrite

	Leki	Przed znieczuleniem	Po wywołaniu znieczulenia		
			5 min	1 h	1 doba
Erytrocyty $10^{12}/l$	E	9,15 $\pm$ 1,0	7,90 * $\pm$ 0,7	7,40 $\pm$ 0,9	8,06 * $\pm$ 0,8
	T	8,82 $\pm$ 0,8	8,07 * $\pm$ 1,1	8,75 $\pm$ 1,0	8,74 $\pm$ 0,9
	V	10,03 $\pm$ 1,0	9,12 * $\pm$ 1,1	7,78 * $\pm$ 1,0	9,24 * $\pm$ 1,4
Hemoglobina mmol/l	E	6,20 $\pm$ 0,62	5,33 * $\pm$ 0,43	5,09 * $\pm$ 0,59	5,52 * $\pm$ 0,49
	T	6,27 $\pm$ 0,62	5,77 $\pm$ 0,68	6,27 $\pm$ 0,68	6,27 $\pm$ 0,68
	V	6,76 $\pm$ 0,68	6,20 * $\pm$ 0,68	5,30 * $\pm$ 0,62	6,27 * $\pm$ 0,93
Hematokryt l/l	E	0,29 $\pm$ 0,03	0,25 * $\pm$ 0,02	0,24 * $\pm$ 0,03	0,26 * $\pm$ 0,02
	T	0,29 $\pm$ 0,03	0,27 * $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,03	0,29 $\pm$ 0,03
	V	0,32 $\pm$ 0,03	0,29 * $\pm$ 0,03	0,24 * $\pm$ 0,03	0,29 * $\pm$ 0,04

Objaśnienia: * — $p < 0,05$; E — etomidat, T — tiopental, V — pentobarbital.

Tab. 2. Skład krwi — liczba leukocytów, obraz białokrwinkowy
Haematology — leukocytes, differential count

	Leki	Przed znieczuleniem	Po wywołaniu znieczulenia		
			5 min	1 h	1 doba
Leukocyty $10^9/l$	E	7,36 $\pm$ 2,2	6,36 * $\pm$ 1,7	7,30 $\pm$ 1,9	6,54 $\pm$ 1,5
	T	5,39 $\pm$ 1,4	5,55 $\pm$ 1,4	7,03 $\pm$ 2,8	7,31 * $\pm$ 2,9
	V	7,85 $\pm$ 3,4	4,28 * $\pm$ 2,5	7,44 $\pm$ 2,8	7,58 $\pm$ 2,3
Neutr. seg. l/l	E	0,29 $\pm$ 0,07	0,28 $\pm$ 0,06	0,29 $\pm$ 0,08	0,31 $\pm$ 0,10
	T	0,38 $\pm$ 0,10	0,36 $\pm$ 0,09	0,41 $\pm$ 0,13	0,41 $\pm$ 0,12
	V	0,31 $\pm$ 0,09	0,30 $\pm$ 0,16	0,33 $\pm$ 0,12	0,48 * $\pm$ 0,20
Neutr. pał. l/l	E	0,017 $\pm$ 0,011	0,003 $\pm$ 0,009	0,002 $\pm$ 0,004	0,005 $\pm$ 0,007
	T	0,001 $\pm$ 0,003	0,001 $\pm$ 0,002	0,001 $\pm$ 0,002	0,00 $\pm$ 0,00
	V	0,012 $\pm$ 0,018	0,003 $\pm$ 0,007	0,001 $\pm$ 0,005	0,012 $\pm$ 0,019
Eozynofile l/l	E	0,09 $\pm$ 0,06	0,08 $\pm$ 0,05	0,08 $\pm$ 0,05	0,08 $\pm$ 0,06
	T	0,03 $\pm$ 0,03	0,03 $\pm$ 0,04	0,04 $\pm$ 0,04	0,04 $\pm$ 0,04
	V	0,08 $\pm$ 0,06	0,07 $\pm$ 0,06	0,06 $\pm$ 0,06	0,04 * $\pm$ 0,04
Monocyty l/l	E	0,02 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,01
	T	0,02 $\pm$ 0,02	0,02 * $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,02
	V	0,02 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,02
Limfocyty l/l	E	0,58 $\pm$ 0,09	0,60 $\pm$ 0,08	0,61 $\pm$ 0,08	0,58 $\pm$ 0,09
	T	0,57 $\pm$ 0,10	0,59 $\pm$ 0,10	0,53 $\pm$ 0,13	0,53 $\pm$ 0,13
	V	0,57 $\pm$ 0,10	0,61 $\pm$ 0,17	0,59 $\pm$ 0,13	0,45 * $\pm$ 0,19

Objaśnienia: * $p < 0,05$; E — etomidat, T — tiopental, V — pentobarbital.

po czym usiłowały się podnieść i mimo występującej niezborności poruszać się samodzielnie. Znieczulenie i wybudzanie łącznie trwało ok. 55-70 min.

Temperatura wewnętrzna (ryc. 1) w grupie I i III wykazywała niewielkie wahania (w granicach $0,5^{\circ}\text{C}$), natomiast w grupie II wzrastała statystycznie istotnie od 5 do 30 min. znieczulenia. Odchylenia te należy wiązać z wpływem środków znieczulających na ośrodek termoregulacji (3). Najczęściej jednak przy dłużej trwającym znieczuleniu temperatura wewnętrzna ulegała obniżeniu (2, 3).

Etomidat podobnie do barbituranów wywołuje tachykardię. Liczba tętna (ryc. 2) we wszystkich grupach istotnie wzrastała począwszy od 5 min. W znieczuleniu barbituranami wzmożona akcja serca utrzymywała się do końca okresu badań, a w znieczuleniu etomidatem po 1 h stwierdzono obniżenie się liczby tętna poniżej wartości wyjściowej. Nie stwierdzono wzrostu liczby tętna w znieczuleniu etomidatem po premedykacji ksylazyną (11). W literaturze podkreśla się brak depresyjnego wpływu etomidatu na układ krążenia (8, 12).

Liczba oddechów (ryc. 3) po podaniu etomidatu i tiopentalu obniżała się, a wraz z ustępowaniem znieczulenia następowało ich przyspieszenie. Najsilniej było ono zaznaczone u owiec znieczulonych tiopentalem, co objawiało się „zianiem” u przeważającej liczby zwierząt. Niewielkie wahania liczby oddechów wykazano w znieczuleniu ksylazyną i etomidatem (11). Wydaje się, że występowanie bezdechu, czas jego trwania i powrót do normalnej czynności oddechowej we wszystkich grupach zależał wprost proporcjonalnie od wielkości dawki wprowadzającej.

Ciśnienie skurczowe zmieniało się nieznacznie we wszystkich grupach (ryc. 4). Wykazano statystycznie istotny wzrost ciśnienia rozkurczowego (ryc. 5) w grupie II od 10 min., a w grupie III od 5 min. utrzymujący się do końca doświadczenia. W grupie I nie wykazano zmian ciśnienia rozkurczowego. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia o braku destabilizującego działania etomidatu na układ krążenia (3, 5, 8). Podwyższenie ciśnienia w znieczuleniu barbituranowym przypisuje się skurczowi naczyń trzewnych i nerkowych po pierwotnym rozszerzeniu łożyska naczyniowego (2).

U wszystkich owiec w następstwie znieczulenia dochodziło do statystycznie istotnego obniżenia się liczby erytrocytów, hemoglobiny i hematokrytu począwszy od 5 min. (tab. 1). W odróżnieniu od II grupy, w której powrót do wartości wyjściowych tych parametrów następował po 1 h, w grupie I i III zmiany te utrzymywały się jeszcze po upływie 24 h. Odnotowano także statystycznie istotne obniżenie się liczby leukocytów (tab. 2) po 5 min. w grupie owiec znieczulanych etomidatem lub Vetbutalem. Powyższe zmiany należy wiązać z typowym dla znieczulenia ogólnego przemieszczeniem krwi do śledziony, które nie występowało u zwierząt po splenektomii (15).

WNIOSKI

1. Znieczulenie etomidatem bez premedykacji (w dawkach 1-2 mg/kg m.c.) wywołuje krótszy okres tolerancji chirurgicznej niż znieczulenie tiopentalem (20-25 mg/kg m.c.) i Vetbutalem (20-30 mg/kg m.c.).
2. Etomidat podobnie do barbituranów wywołuje tachykardię, jednak utrzymuje się ona znacznie krócej.
3. Zmiany parametrów hematologicznych były podobne we wszystkich grupach, natomiast różnice dotyczyły ich intensywności.
4. Etomidat może mieć zastosowanie do wywoływania krótkotrwałego znieczulenia ogólnego owiec.

PIŚMIENNICTWO

1. Aroński A., Jakubaszko J., Goździk A.: Porównanie zachowania się poziomu kortyzolu w surowicy w anestezji etomidatem lub tiobutabarbitalem. *Anest. Inten. Ter.* **19**, 209, 1987.
2. Atkinson R. S., Rushman G. B., Lee J. A.: *Kompedium anestezjologii*. PZWL, Warszawa 1981.
3. Charczuk E.: Zachowanie się temperatury ciała chorego w czasie anestezji ogólnej w zależności od stosowanych środków anestetycznych i premedykacji. *Anest. Inten. Ter.* **15**, 25, 1983.
4. Edjehadi M.: Effects of thiopentone sodium, methoxyflurane and halothane on haematological parameters in sheep during prolonged anaesthesia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiology.* **5**, 31, 1978.
5. Erhardt W.: Anaesthesia with alfentanil and etomidate in several animal species. *J. Ass. Vet. Anaesth. Gr. Brit. and Ireland.* **12**, 192, 1984.
6. Glardon O., Schatzmann U.: Klinische Aspekte einer Anaesthesie mit Etomidat-Fentanyl beim Hund. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* **97**, 412, 1984.
7. Hoffmann P., Schockenhoff B.: Die Etomidat — Infusions — Anaesthesia. II. Einfluss auf verschiedene Laborparameter. *Anaesthesist.* **31**, 73, 1982.
8. Kijewski K., Dryniak J., Gaszyński W.: Zastosowanie etomidatu do krótkotrwałych anestezji dożylnych w zabiegach ginekologicznych. *Anest. Inten. Ter.* **18**, 169, 1986.
9. Komar E.: Badania nad wpływem znieczulenia ogólnego ketaminą lub etomidatem na niektóre parametry biochemiczne u owiec. *Medycyna Wet.* **44**, 600, 1988.
10. Komar E.: *Anestezjologia weterynaryjna*. Wyd. AR w Lublinie Wyd. IV, 1989.
11. Mouallem H.: Badania porównawcze nad znieczuleniem owiec ketaminą i etomidatem. *Pol. Arch. Wet.* **28**, 113, 1988.
12. Nestorowicz A., Darwaj B., Kłos A.: Badania porównawcze przydatności etomidatu i tiopentalu dla celów anestezji dożylnych. Ocena elektroencefalograficzna i kliniczna. *Anest. Inten. Ter.* **18**, 23, 1986.
13. Ratajczak K.: Bezpieczne znieczulenie dożylne barbituranowe. *Medycyna Wet.* **41**, 32, 1985.
14. Sutta J., Orsag A., Sterbinsky A.: Celkova anesteze tiopentalom u malých prezuvavcov. *Folia Vet.* **5**, 147, 1961.
15. Usenik E. A., Cronkite E. P.: Effects of barbiturate anesthetics on leukocytes in normal and splenectomized dogs. *Anesth. Analg.* **44**, 167, 1965.

SUMMARY

Investigations were carried out on 60 sheep divided into 3 groups according to the preparations applied. The quality of anaesthesia was determined on the basis of clinical picture, measurements of pulse rate and breaths, internal temperature, arterial blood pressure and the effect of applied preparations on blood composition. It was proved that the period of surgical tolerance in etomidate anaesthesia is shorter than in anaesthesia carried out by means of tiopental or Vetbutal, tachycardia maintained for a considerably shorter time than in anaesthesia with barbiturates; hematological changes, i.e. decrease in the number of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit were alike in all the groups, and the differences concerned only their intensity.

Clinical and Laboratory Studies on Chloralose Sedated Sheep*

Halarda Kikicová: laboratorný ošetrovateľ, Ústav pre klinickú veterinárnu medicínu

Sedative-diphenyl-derivative form out of neuroleptic group of drugs used in animals. However, due to their low solubility in water their application for injection in veterinary practice is reduced. Benzodiazepines increase the reduced activity of GABAergic synapses after connection with specific receptors in the central nervous system. They may depress the functions of the central nervous system and they may reduce both motor activity and aggressiveness of animals. Moreover, due to their anticholinergic activity these drugs are applied in the treatment of intoxications.

Out of many benzodiazepines only few are used in veterinary practice: diazepam, etomidate, clonazepam and bromazepam. The diazepam solutions (Ro-15-1788) (Roche) and etomidate (Le Roche) are applied in animals.

The examinations showed that Ro-15-1788, a substance from imidazobenzodiazepine group, is an antagonist of sedative action of chloralose.

Examinations on sedation value confirmed a strong sedative and muscular relaxant activity of chloralose (1.4) and a short-acting (0.10 min) sedative action in sheep after iv application of the dose of 1.1 mg/kg bw (O). Laboratory examinations do not show any disturbance in blood composition except increasing the number of WBC in sedated sheep. The changes in the concentration of bilirubin and activity of enzymes, and in the level of electrolytes were observed in sera. Moreover, lowered pH, P_aCO₂ and increased P_aO₂, w_a-PCO₂ pointed to a respiratory acidosis. The observed disturbances lasted for a short period of time (15).

Because in the practice it is necessary to maintain the animals for more than 10 minutes there was maintained the sedation of chloralose at the dose 0.05 mg/kg bw. The effect of onset of the drug, clinical picture and laboratory parameters were subsequently observed.

MATERIALS AND METHODS

The examination was performed on 12 male and female sheep, aged about 2 years, of 12-15 kg b.w. A 1.12% water solution of the benzodiazepine derivative, Ro-15-1788 (Le Roche - Basel - Switzerland) was used. The sedative preparation is 100% w/w, contained 200 mg WBC, PCV, haemoglobin content and different electrolyte content in 100 ml of 1.0% w/v solution, and after 20

* This work was financed from the Research Project No. 84-03-24.