

دانشگاه تهران دانشکده دامپزشکی

شماره ۵۸۷

سال تحصیلی ۱۳۴۲-۱۳۴۳

پایان نامه برای دریافت دکترای دامپزشکی از دانشگاه تهران

گمبلن (Comeblen) بهمن‌ان داروی آرام بخش در جراحی

نگارش : مهین امامی

متولد ۱۳۱۹ شمسی - تبریز

هیأت داوران

آقای دکتر مصطفی اقصی استاد دانشکده دامپزشکی (استاد راهنما و رئیس ژوری)

آقای دکتر یوسف مشکی استاد دانشکده دامپزشکی (داور ژوری)

آقای دکتر محمد علی کاظمی استاد دانشکده دامپزشکی (داور ژوری)

۳۸۴۶۹

چاپ مهین
لا ه زار کوجه بارید

به پدر و مادر ارجمندم

به همسر م

به استادان عالیقدر جناب آقای دکتر اقصی -

دکتر مشکی - دکتر کاظمی - تحفه ای از شاگردی

خدمت استادش

با عرض سپاسگزاری از خانم دکتر آقا جیانس -
دکتر ایلخانی دکتر حسینیون - دکتر حکمتی
که همیشه بایشان مدیونم

فهرست

مقدمه

تاریخچه

کمبلن بعنوان يك داروی آرام بخش در طب دامپزشکی

چگونگی اثر دارو روی سلسله اعصاب

مقدار و اثر دارو در بدن

راههای تجویز دارو.

موارد استعمال کمبلن

موارد استعمال آن در انواع دامها

فعال کردن سایر داروها

موارد استعمال اختصاصی

اسب

گاو

خوک

بز و گوسفند

سگ

گربه

موارد استعمال غیر اختصاصی

مشاهدات

نتیجه

منابع و مأخذ

مقدمه

باید اقرار کرد که فن جراحی بیشتر از سایر رشته‌های دامپزشکی راه ترقی و تکامل را می‌پیماید بطوریکه روزی نیست پیشرفت جدیدی از نظر تکنیک بیهوشی و کشف داروهای لازم در این زمینه بعمل نیامده باشد و بهمین علت است که جراحان و دانشمندان شب و روز مساعی خود را در کلینیک‌ها و لابراتوارهای مجهز برای پیدا کردن روشهای نوین و داروهای تازه بکار می‌اندازند تا حتی- الامکان از حدوث عوارض ناشی از بیهوشی جلوگیری نمایند.

ولی از آنجائیکه داروهای جدید و مؤثر از قبیل لارگاکتیل یا کلرو- پرومازین برای از بین بردن عوارض و اختلالات ناشی از بیهوشی مورد تجربه قرار گرفته‌اند لذا نگارنده با صلاحدید جناب آقای دکتر اقصی استاد محترم دانشکده یکی از ترکیبات فنوتیازین را بنام کمبلن برای پایان نامه خود انتخاب نمودم و امیدوارم مورد توجه هیئت محترم قضات قرار گیرد.

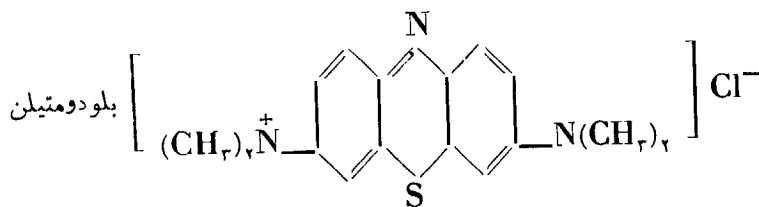
تاریخچه

اثر داروهای آرام بخش در معالجه انسان و حیوان از زمانهای بسیار طولانی شناخته شده است . در طب هند قدیم از موادی که از ریشه گیاهان مختلف مخصوصاً Rauwolfia-Serpentina بدست میامد بعنوان ماده خواب آور و مسکن استفاده کرده و تجویز آنها ایجاد آرامش مینموده همچنین این نوع داروها در ناراحتیهای عصبی هم مصرف میشد.

بعدها آلکالوئیدهای مختلفی از ریشه Rauwolfia-Serpentina جدا کردند یکی از آنها Reserpine نامداشت . این آلکالوئید دارای اثر تسکین دهنده گی بوده و میتوانستند بطور صنعتی هم آنرا تهیه کنند . بالاخره از ترکیب فوق یک داروی خواب آور بدست آمد که دارای اثرات سریع بوده و ضمناً مثل داروهای شناخته شده قبلی (باربی توراتها) خواص هیپنوتیک و مخدر نداشت .

در طب دامپزشکی هم مشتقات جدید فنوتیازین مورد مصرف قرار گرفت و پیشرفت آن منجر به پیدایش بعضی مواد محلول شد که دارای اثرات عمومی رضایبخشی هستند.

Caro در سال ۱۸۷۶ اولین مشتق فنوتیازین را پیدا کرد که بلودومتیلن نام گرفت . نام شیمیائی آن ملح هیدروکلریک تترا متیلدی آمینو فنوتیازین میباشد . این دارو موفقیت بزرگی در علم بافت شناسی کسب کرد.

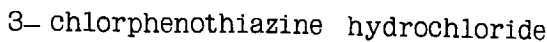
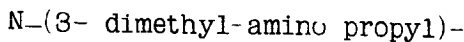


بعدها Ehrlich و Guttamann خصوصیات شیمیوتراپی آنرا تشخیص دادند. این ماده بحالت ترکیب با تری پافلاوین از جمله اولین موادی بود که در شیمیوتراپی مصرف گردید و اثر آن مخلوط با سولفانامیدها بجدا کثر درجه رسید. امروزه آنرا مخلوط با داروهای جدیدتری بکار میبرند.

در تحقیقات فارماکولوژی تأثیر فعال کننده بلودومتیلن با باری توراتها معین شده و معلوم گشته که مصرف این دارو در حیوانات آزمایشگاه تولید یک بیهوشی مؤثری را مینماید و همچنین حالت آرامش نیز بحیوان میدهد. تا سال ۱۹۳۵ فنوتیازین فقط علیه حشرات ناقل بعنوان حشره کش مصرف میشد و از سال ۱۹۳۸ در طب دامپزشکی و از سال ۱۹۴۰ در طب انسانی بعنوان ضد کرم مورد استفاده قرار گرفت.

پروفنوتیازین بعد از تحقیقات Dale و Laidlaw بعنوان یک ماده ضد هیستامین معرفی شد زیرا با تجربیاتی که از تزریق هیستامین بدست آمده بود دل قطعی آن در تولید شوکهای آنافلاکتیک معلوم گردید.

از مشتقات فنوتیازین یک دارویی بنام Chloropomazin با نام شیمیایی



بدست آمد که دارای خاصیت آنتی هیستامینیک بود. این دارو در فرانسه بطور صنعتی نیز تهیه شد. این ماده علاوه بر عمل ضد هیستامینیک اثرات فرعی مشخصی در سلسله اعصاب نباتی و مرکزی نیز دارد. Huguenard و Laborit اثر این دارو را در سلسله اعصاب تأیید کرده و پس از بررسی دقیق مشتقات آنرا برای فعال کردن بیهوشی و ایبرناسیون مصنوعی (زمستان خوابی مصنوعی برای درمان بیماران) در سال ۱۹۵۱ معرفی نمودند. بالاترین اثر این ماده در روان پزشکی برای معالجه انواع پسیکوزها بمنصه ظهور رسید و بالاخره مشتقات فنوتیازین در کارهای بیوشیمی و فارماکولوژیکی در موارد مختلف مورد استفاد، واقع گردید.

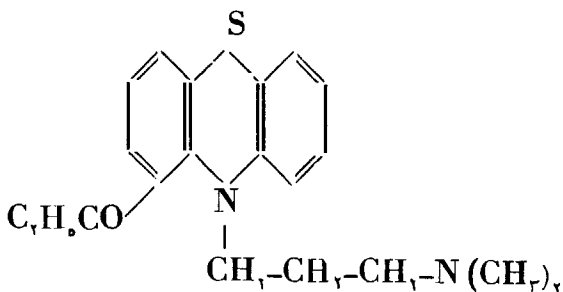
فنوتیازین در موارد زیر با نتایج نیکویی بکار رفت:

ضد کرم . ضد هیستامین - بعنوان آنتی پارکین سون (لرزش توأم با
فلج) . ضد سرفه . ضد استفراغ . ضد اسپاسم و بالاخره بعنوان داروهای
نورولپتیک و آرام بخش.

بعلاوه با تغییرات جزئی در ساختمان شیمیائی این دارو مثلاً تغییر محل
دادن اتم S یا N آنرا در موارد بیشتری بکار بردند از جمله در ناراحتیهای
فکری امروزه از مشتقات فنوتیازین استفاده میشود.

کمبلن بعنوان يك آرام بخش در طب دامپزشکی

کمبلن يك مشتق قوی فنوتیازین است بنام شیمیائی Propionylpromazine که اثرات فارماکولوژیکی آن برای اولین بار بوسیله wirth مورد تحقیق قرار گرفته و استعمال آن در دامپزشکی توسط Kaemmerer معمول و بنام تجارتي کمبلن ثبت گردید . فرمول شیمیائی آن بقرار زیر است:



N- (3- dimethylaminopropyl)-3- propionyl phenothiazine

کمبلن محلولی است زرد رنگ ، ملح فسفات آن بهسولت در آب حل میشود ضمناً بد مزه بوده زبان را سوزانده و پرده های مخاطی را بیحس میکند . نسبت باکسیدانها حساس است . محلول فسفات ه يك درصد آن بشکل تزریقی در تجارت عرضه میشود.

سمیت : سمیت کمبلن از کلروپرومازین کمتر است . تزریق داخل وریدی

۴ میلی گرم آن در موش تولید اسپاسم میکند.

مقدار (LD₅₀) داخل وریدی در موش در حدود ۶۶ میلی گرم است

(کلروپرومازین ۵ میلی گرم برای يك کیلوگرم وزن زنده موش تزریق میشود).

LD₅₀ : Letal Dosis

LD₅₀ تزریق داخل وریدی در گربه ۵۰ میلی گرم در هر کیلو گرم است.

LD₅₀ از راه دهان در کوبی ۵۰۰ میلی گرم در کیلو است.

تزریق داخل صفاقی آن بمدت ۲۶ روز مداوم (۱ میلی گرم آن برای هر کیلو گرم وزن بدن دام) در سگها اختلالی در اعمال کبد تولید نکرده و هم چنین در ترکیب طبیعی ادرار و خون تغییری نمیدهد.

امتحانات مقدماتی

درمان جان

اثر تسکینی کمبلن در امتحانات مقدماتی روی موشهائیکه در حال جفت گیری بودند نتایج مطمئنی داده است. یعنی با وجود تحریکات تناسلی، کمبلن اثر تسکینی روی این حیوانات داشت. روی این اصل استعمال این دارورا در تسکین تحریکات تناسلی سایر حیوانات اهلی نیز میتوان تعمیم داد. در تجربیات اولیه با وجود اشتباهاتی که وجود داشت باز عمل تسکینی برقرار گردید ولی بعداً مقدار و طریقه بکار بردن دارو و شروع و طول مدت تأثیر آن بطور دقیق معلوم شد.

چگونگی اثر دارو روی سلسله اعصاب

اثرات شگفت آور و پیچیده کمبلن مشخص داروهای مشتق از فوتیازین است. نکته اساسی در مورد این دارو مسئله تأثیر آن در روی سیستم اعصاب مرکزی - مغز دوم - و مخصوصاً هیپوتالاموس میباشد.

اثر این دارو بعد از عبور از راههای مختلف عصبی و رسیدن به مخ - مخچه - مراکز انعکاسی و حیاتی آنها (سرفه - بلعیدن - استفراغ - ترشح بزاق وغیره) مراکز خودکار (تنفس - قلب - اعصاب تند و کند کننده حرکات قلب و وازوموتورها) و مراکز تعادل بدن ظاهر می شود و بعلاوه مراکز بیشتری در هیپوتالاموس که تنظیم کننده سیستم عصبی نباتی است و اعمالی را مانند ترشح عرق وغیره انجام میدهند نیز تحت تأثیر کمبلن قرار میگردد. در هر حال يك حالت آرامش بدون استعمال داروی خواب آور وجود دارد.

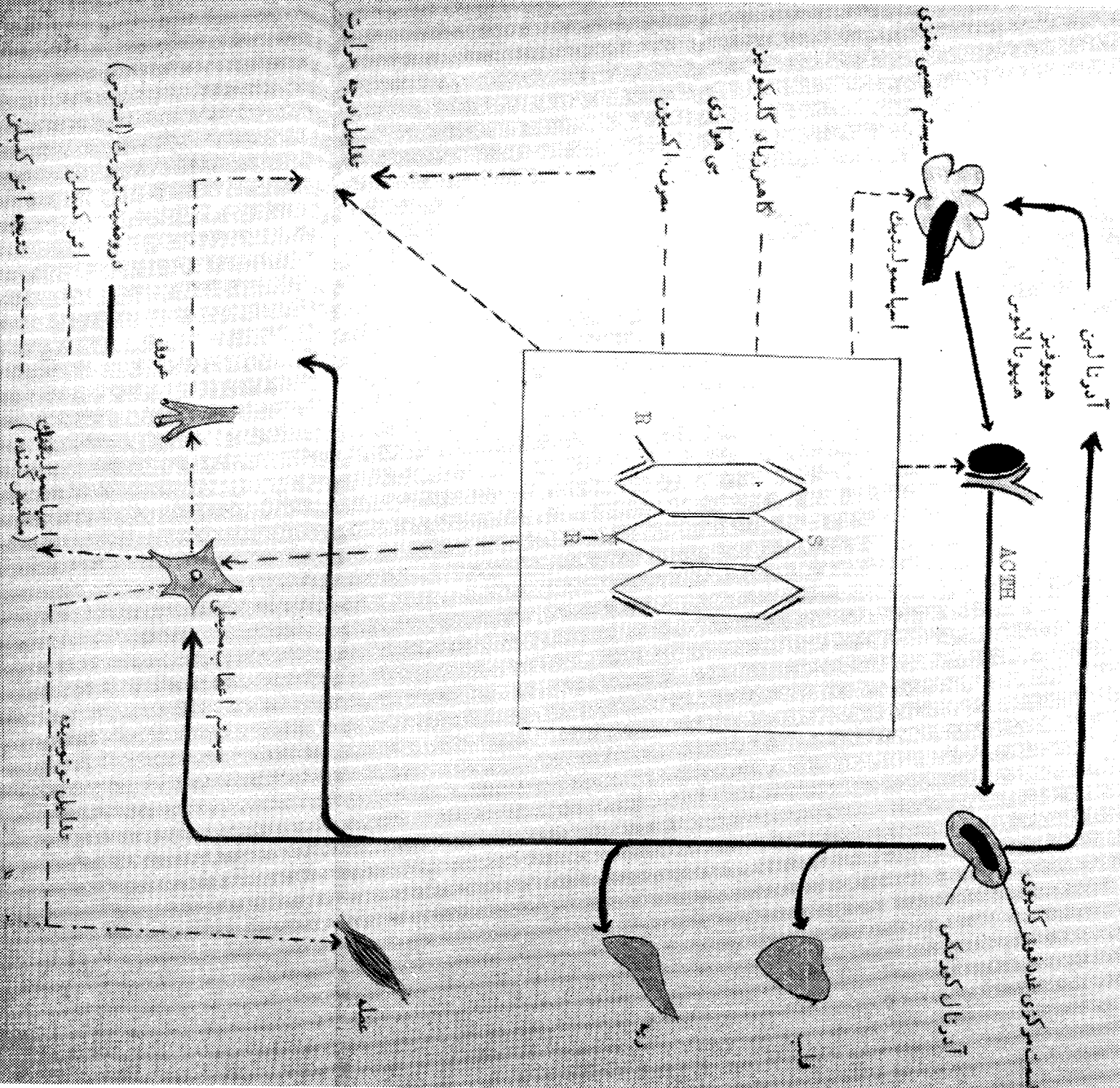
تجویز مقدار درمانی کمبلن در حیوانات قادر است تمام هیجانان و حرکات غیر متناسب را از بین ببرد بدون اینکه به هوش و حواس حیوان آسیبی وارد نماید بعلاوه همین مقدار سبب سقوط درجه حرارت و مصرف اکسیژن شده و از سیلان بزاق جلوگیری نموده و باعث کند کردن حرکات و کم کردن فشار خون میگردد.

از طرف دیگر این دارو باعث تعادل سیستم اعصاب نباتی میگردد که بدون شك این سیستم رل مؤثری در مورد اتیولوژی و پاتوژنی بسیاری از امراض دارد. روی این اصل بسیاری از اعمال فیزیولوژیک بدن بوسیله این دستگاه تنظیم گشته بعلاوه هماهنگی اعمال حیاتی و همکاری دستگاههای مختلف بدن مانند غدد مترشحه داخلی و مایعات بدن را تنظیم میکنند.

سیستم اعصاب نباتی استرسها (تحریک و فشارهای خارجی) را میتواند بوسیله دستگاه تنظیم کننده خود موازنه داده و تحریکات غیر اختصاصی و فیزیولوژیکی را از بین ببرد و در هر مورد تمام اعضاء تحت تأثیر قرار میگردد و بالاخره حیوان آرام میشود.

unshelm درباره تئوری استرس که بوسیله Selye بنیان گذاشته شده بحث کرده است و این مباحث در مقالات متعددی در انتشارات قدیم چاپ شده است. او ادعا میکند که کمبود وزن حیوانات در موقع حمل و نقل اصولاً بر اساس کشش و فشارهای فیزیولوژیکی و فیزیکی است که در نتیجه کاتابولیسم عمومی سلولی حاصل میشود و این مسئله بوسیله تست اتوزینوفیل اندازه گیری است.

مکان و اثر چگونگی اثر کیتلین را نشان دهید:



تولید درجه حرارت
 سبزه
 تولید درجه حرارت (استروس)
 آب کیتلین
 سبزه آب کیتلین

آبیها سبوز لیزینیک
 هیپوفیز میپوستا آمورس
 سبزه
 تولید درجه حرارت
 آب کیتلین

تولید درجه حرارت
 آب کیتلین
 هیپوفیز میپوستا آمورس
 آبیها سبوز لیزینیک
 ACTIN
 آبیها سبوز لیزینیک
 تولید درجه حرارت
 سبزه
 تولید درجه حرارت

توضیح شکل

۱- حالت تحريك (stress) (خط سیاه)

در يك واكنش استرس كه بوسیله يك محرك غير اختصاصی تولید میشود آدرنالین بمقدار زیاد از کپسول فوق کلیوی آزاد میگردد. آدرنالین دارای اثر کروئوتروپیک- اینوتروپیک و تنوتروپیک مثبت در روی قلب است. بعلاوه آدرنالین گلیکوژن کبدی را موبی لیزه (متحرك) کرده اکسیداسیون نسوج را بالا میبرد و در همین موقع کورتکس سورنال از طریق هیپوفیز بفعالیت در میآید که این موضوع خود بخود بطور ثانوی در اثر عمل آدرنالین از طریق سیستم اعصاب مرکزی ایجاد میشود.

۲- تأثیر کمپلن (خط چین)

تأثیر مرکزی کمپلن و عمل آن روی هیپوتالاموس و سیستم اعصاب نباتی در زنجیر استرس دخالت مینماید و بدین ترتیب از فعالیت آدرنالین کاسته شده بعلاوه اثر انقباضی عروق را نیز خنثی مینماید. متابولیسم و درجه حرارت را پائین آورده و بطور کلی تمام تحریکات مرکزی و محیطی را نیز از بین میبرد.

۳- نتیجه تأثیر کمپلن (خط و نقطه)

بطوریکه در اشکال ۱ و ۲ مشاهده میشود خط سیاه نشان دهنده استرس و تحريك و خط چین مشخص قطع استرس و خنثی کننده آن بوده و پس از واژودیلاتاسیون (انبساط عروق) و خنثی شدن آدرنالین حالت تعادل در دام بوجود میآید که بوسیله خط و نقطه نشان داده شده است.

مقدار و اثر دارو در بدن

نشان دادن ارتباط بین مقدار و اثر يك داروی آرام بخش بطور تجربی مشکل است چون مقدار دارو نسبت به بزرگی و کوچکی حیوان فرق دارد. تمام اعضاء نسبت به محرکها (داروها) بطور کلی عکس العمل نشان میدهند حتی اگر يك عمل اختصاصی روی يك عضو یا گروهی از اعضاء باشد باز اعضای دیگر تحت تأثیر قرار میگیرند چون مقدار زیاد و استعمال مداوم دارو بندرت در دام پزشکی لازم میگردد بنابراین يك فاصله محدودی بین اثر کافی دارو و اثر زیاد آن وجود دارد و این فاصله در مورد داروهای

آرام بخش بسیار ناچیز است .

در بکار بردن کمبلن انتخاب يك مقدار صحيح توصیه شده است که با تجویز آن مقدار نتیجه آرام بخش حاصل شود . با در نظر گرفتن این نکات دارو را بدون خطرات زیاد و سمیت کم با نتیجه خوب میتوان بکار برد . اثر دارو مربوط به مقدار جذب آن بوده و نتیجه آرام بخش آن تا حدود زیادی مربوط به سرعت تزریق آن است در تزریق آرام داخل وریدی اثر و دوام آن بیشتر از همان مقدار دارویی است که با سرعت تزریق شود .

وقتی مقدار انتخابی و نحوه اجرا در مورد این دارو موثر و مفید واقع میشود که سن - مزاج - تغذیه و حالت عمومی مریض مورد توجه قرار گیرد . اگر این نکات مورد دقت قرار گیرد امکان استفاده از دارو بیشتر میشود . در جراحیهای بزرگ مثل اخته که عمل روی حیوان ایستاده صورت میگیرد با استعمال مناسب کمبلن عمل با راحتی کامل انجام میگیرد . در این مورد بطور عادی مقدار دارو و طریقه استعمال همانست که بعداً گفته خواهد شد . با مصرف این داروی آرام بخش در حیوانات اغلب دامپزشکان اطمینان بیشتری باین دارو پیدا کرده و میتوانند داروی مناسبی را برای بیهوشی انتخاب کنند معهداً در مواقعی که قلب و ریهها و کبد بد کار میکنند باید در استعمال آن احتیاط زیادی بعمل آورد . در حالتهائی که مقدار دارو زیاد باشد توصیه میشود که کافئین نورو آدرنالین بعنوان آنتی تود مصرف گردد . اما موادی که برای گردش خون محرك است (آدرنالین) نباید مصرف گردد و در صورت لزوم چنانچه بیمار ناراحت باشد از وی تا عینث استفاده شود . در آزمايشات متعددی از کورامین نیز بهمین منظور استفاده شده است .

تأثیر دارو در بدن

اثرات این دارو در بدن از مجموع نوشتههای Johannes خلاصه شده است که بعداً بوسیله خود او روی حیوانات تجربه و تکمیل گردیده و این موضوع تقریباً در تمام دامها صدق میکند . درجه آرامش بخش دارو در وهله اول بمقدار داروی مصرف شده بستگی دارد معهداً در این مورد اختلافات فردی وجود دارد در شدت اثرات دارو بطوریکه شرح داده ایم بین مقادیر ذکر شده