

Die kardiorespiratoriese effek van detomidien in die primaat (*Papio ursinus*)

H. Bosman*

Departement Fisiologie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria, Pretoria 0002

J.H. Davies

Roodeplaat Navorsingslaboratoriums, Pretoria

Ontvang 5 Oktober 1989; aanvaar 3 Mei 1990

UITTREKSEL

*Detomidien is 'n nuwe imidasoolderivaat met 'n hoë affiniteit vir α_2 -adrenoceptore. Die kardiorespiratoriese effek van hierdie middel is in primat (*Papio ursinus*) onder ketamienverdowing geëvalueer. Die vrystelling van noradrenalin word deur α_2 -adrenoceptore gemoduleer en gevoglik was die duur van narkose met ketamine gevog deur detomidien langer as met ketamien alleen. Daar is gevind dat detomidien die hartspoed dramaties vertraag. Hierdie verandering in harttempo was statisties beduidend en is heelwaarskynlik die gevog van 'n afname in simpatiese uitvloei. Verskeie geleidingsteurnisse het ook voorgekom, heelwaarskynlik ook weens verminderde simpatiese tonus. Die effek van detomidien op die respiratoriese sisteem was minimaal, dit kan dus nuttig gebruik word vir die induksie van narkose in primat waar daar nie fisiologiese studies van die kardiovaskuläre sisteem gedoen word nie.*

ABSTRACT

*The cardiorespiratory effects of detomidine in the primate (*Papio ursinus*)*

*Detomidine is a novel imidazole derivative with a high affinity for α_2 -adrenoceptors. The cardiorespiratory effects of this drug were evaluated in the primate (*Papio ursinus*) under ketamine anaesthesia. The release of noradrenalin is modulated by α_2 -adrenoceptors, and this resulted in a longer duration of anaesthesia when ketamine was combined with detomidine in comparison with ketamine alone. Detomidine caused a marked bradycardia, which was not reflex induced, but probably the result of a decreased sympathetic outflow. Various conducting disturbances were observed in the electrocardiogram, also probably the result of decreased sympathetic tone to the heart. The effect of detomidine on the respiratory system was minimal. Detomidine proved to be a useful drug to use in combination with ketamine for the induction of anaesthesia in primates. It should, however, not be used during cardiovascular studies.*

INLEIDING

Die bobbejaan (*Papio ursinus*) word dikwels in Suid-Afrika gebruik as 'n model om kardiovaskuläre patofisiologie te bestudeer. Praktiese en etiese redes maak die gebruik van algemene narkosemiddels egter noodsaaklik tydens hierdie studies. Die fisiologiese effekte van algemene narkosemiddels in primat is reeds goed beskryf.^{1,2} Ketamien is die middel van keuse vir induksie van narkose in primat.³ Die werking van hierdie middel is egter van korte duur en word dikwels met ander middels gekombineer om die duur van narkose te verleng.³ Detomidien is 'n nuwe imidasoolderivaat met 'n hoë affiniteit vir α_2 -adrenoceptore en gevoglike kalmerende en pynstillende effekte.⁴ Hierdie eienskappe maak dit 'n goeie kandidaat vir kombinasie met ketamien. Die meganisme van werking van detomidine berus daarop dat dit met α_2 -adrenoceptore wat presinapties voorkom, bind en die vrystelling van noradrenalin moduleer.⁴ Die doel van hierdie studie was om die kardiorespiratoriese effekte van detomidien in die primaat te evaluer. Die bepaling van fisiologiese parameters in die primaat is nie moontlik sonder chemiese immobilisasie nie. Hiervoor is ketamien gekies, omdat dit weinig effek op die kardiorespiratoriese sisteem het.⁵

MATERIALE EN METODE

Ses volwasse manlike primat met massas van 25-30 kilogram is in die studie gebruik. Die diere was klinies normal, is individueel gehuisves en onderhou op 'n kommersiële primaatdieet (Epol) met water ad lib. Induksie van narkose was met ketamien (Ketalar, Parke-Davis) 5 mg kg⁻¹ intramuskulär. Die dier is daarna op sy rug geplaas en 'n kateter in die linker femorale arterie geplaas vir bloeddruk bepaling en die neem van monsters vir bloed-gas-analise. Bloeddruk is gemeet deur 'n P₅₀-Statham elektroniese drukomsetter en geregistreer met 'n pasiëntmonitor (Spacelabs, Squibb). Die elektrokardiogram (EKG) is met dieselfde monitor geregistreer. Bloed-gas-analise is gedoen met 'n geautomatiseerde bloed-gas-analiseerder (ABL 2-radiometer).

Nadat instrumentasie voltooi is (± 4 min.), is basislynwaardes (bloeddruk, EKG, bloedgasse en respirasiempo) geneem, en direk daarna is detomidien (Domosedan, Ciba-Geigy) 10 µg kg⁻¹ intraveneus toegedien. Metings is herhaal 10 en 20 minute na die toediening van detomidien. Statistiese analise is gedoen deur gebruik te maak van die Student t-toets.

*Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

RESULTATE EN BESPREKING

Ketamien is gebruik as induksiemiddel, omdat detomidien alleen nie genoegsame immobilisasie verleen om instrumentasie te voltooi nie. In 'n voorafgaande studie is daar gevind dat ketamien alleen (5 mg kg^{-1}) narkose verleen vir 11 minute ($\pm 4 \text{ min.}$), terwyl ketamien gevvolg deur detomidien ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$) narkose verleen het vir 28 minute ($\pm 4 \text{ min.}$); daarom is die studietyd tot 20 minute beperk. Om die moontlike uitwerking van ketamien tydens die studietyd uit te skakel is dieselfde parameters in 'n kontrole groep ($n = 4$) oor 'n tydperk van 30 minute bepaal. Ketamien is teen 'n aanvanklike dosis van 10 mg kg^{-1} gegee en daarna volgens effek. Geen beduidende veranderinge is in enige van die parameters waargeneem nie.

Die gemiddelde waardes en standaardafwykings vir kardiovaskuläre en respiratoriese parameters verkry na induksie van narkose met ketamien (0 min.) asook 10 en 20 minute na detomidien toediening word in tabel I uiteengesit. Die basislynwaardes (0 min.) wat verkry is verteenwoordig die effek van ketamien en is in ooreenstemming met waardes wat deur ander outeurs verkry is. Die enigste statistiese beduidende verandering ($P < 0.01$) in 'n fisiologiese parameter na die toediening van detomidien is waargeneem in die harttempo wat dramaties afgeneem het. Hierdie bradikardie is nie refleks geïnduseerd weens 'n verhoging in bloeddruk nie, maar is eerder die gevvolg van verlaagde simpatiese tonus.⁶

Onmiddellik na die toediening van detomidien was daar 'n verbygaande verhoging in bloeddruk wat moontlik die gevvolg van α_2 -adrenoseptor stimulasie was. Die verandering in bloeddruk is in ooreenstemming met die resultate wat in rotte verkry is.⁶ Verskeie geleidingsversteurings is in die EKG waargeneem, wat gevarieer het van atrioventrikuläre dissosiasie tot volledige atrioventrikuläre blok. Hierdie versteurings kan ook toegeskryf word aan verminderde simpatiese tonus. Al die disritmieë het egter spontaan binne die twintig minute waarnemingsperiode opgeklaar.

Weinig veranderinge is waargeneem in die respiratoriese parameters wat bepaal is. Die respirasietempo het redelik konstant gebly, met geen statistiese beduidende veranderinge in die P_aO_2 en P_aCO_2 nie.

TABEL 1

Gemiddelde ($n = 6$) kardiovaskuläre en respiratoriese bepalings (\pm standaardafwyking) gedurende ketamien-narkose (0 min.) en na detomidien toediening (10; 20 min.)

Tyd (min.)	Sistolieuse druk (mmHg)	Diastolieuse druk (mmHg)	Gemene druk (mmHg)	Harttempo (min ⁻¹)
0	162 (38)	94 (26)	120 (32)	90 (24)
10	146 (18)	92 (16)	114 (16)	61 (13)*
20	137 (19)	83 (16)	104 (16)	53 (22)*
Tyd (min.)	pH (arterieel)	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	Asemhalings- tempo (min ⁻¹)
0	7,4 (0,03)	70,8 (5,0)	43,6 (2,6)	20 (5)
10	7,4 (0,01)	66,6 (3,7)	47,0 (2,3)	18 (6)
20	7,4 (0,02)	74,0 (3,6)	46,3 (3,7)	18 (4)

*Dui statistiese afname aan

SAMEVATTING

Detomidien en ketamien is gevind as 'n effektiewe kombinasie vir die induksie van narkose in primate, maar dit is nie gesik waar daar fisiologiese studies gedoen word nie. Die α_2 -agoniseienskap van detomidien maak dit ook 'n nuttige middel om die fisiologiese effekte van α_2 -adrenegerstimulasie te bestudeer.

VERWYSINGS

1. Goosen, D.J., Davies, J.H., Maree, M. & Dormehl, I.C. (1984). The influence of physical and chemical restraint on the physiology of the chachma baboon, *J. Med. Primat.*, 13, 339-351.
2. Udelsman, R., Bacher, J. & Galluci, W.T. et al. (1984). Hemodynamic and endocrine parameters in the anaesthetized monkey, *J. Med. Primat.*, 13, 327-338.
3. Green, C.J., Knight, J. & Precious, S. et al. (1980). Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience, *Lab. Anim.*, 15, 163-170.
4. Virtanen, R. (1986). Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoseptor agonists in the brain, *Acta Vet. Scand. (Suppl.)*, 82-35-46.
5. Stanley, T.H. (1983). Blood pressure and pulse rate responses to ketamine during general anaesthesia, *Anaesthesiology*, 39, 648-649.
6. Savola, J.M. (1986). Cardiovascular action of detomidine, *Acta Vet. Scand.*, 82, 47-57.