



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Sborník k semináři
na téma:

Analgezie pacienta

22. října 2011
VFU Brno

Tento seminář je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České Republiky

Autoři:

MVDr. Iva Bažek-Fialová

MVDr. Radovan Kabeš

Prof. MVDr. Zdeněk Knotek, CSc, DECZM

MUDr. Boris Leštiansky

MVDr. Petr Raušer, Ph.D.

MVDr. Leona Raušerová-Lexmaulová, Ph.D.

MVDr. Viktor Tukač, CSc

Editace:

MVDr. Michal Crha, Ph.D.

MVDr. Petr Raušer, Ph.D.

OBSAH:

Analgezie v humánní medicíně

Boris Leštiánsky, KAR LF MU a FN u sv. Anny Brno

Fentanyl a jeho deriváty ve veterinární analgezi

Petr Raušer, VFU Brno

Tramadol, metamizol - alternativní analgetika

Leona Raušerová–Lexmaulová, VFU Brno

Úloha nesteroidních antiflogistik ve veterinární analgezi

Iva Blažek–Fialová, VFU Brno

Specifika analgezie u koní

Radovan Kabeš, VFU Brno

Specifika analgezie u ptáků

Viktor Tukač, VFU Brno

Specifika analgezie u plazů

Zdeněk Knotek, VFU Brno

ANALGEZIE V HUMÁNNÍ MEDICÍNĚ

MUDr. Boris Leštíansky

Centrum pro léčbu bolesti a Acute Pain Service, KAR LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání. Bolest lze z etiopatogenetického hlediska rozdělit na :

- NOCICEPTIVNÍ
 - * Etio - stimulace periferních nociceptorů (humorální látky)
 - * A./ somatická B./ viscerální (kolikovitě bolesti)
 - * Subjektivně : řezavá,tupá,škubavá,ostrá,bolestivý tlak
- NEUROPATICKÁ
 - * Etio - alterace nervových struktur (mechanicky, metabolicky atd.)
 - * A./ periferní (polyneuropatie) B./centrální (Fantomové b., cefalgie)
 - * Konstatní (pálivá) anebo paroxysmální (bodání, vystřelování)
 - * Senzitivně – motorický deficit (hyperalgezie, allodynie, dyzestezie)
- SMÍŠENÁ (nociceptivní + neuropatická složka)
- DYSAUTONOMNÍ + PSYCHOGENNÍ (platí pro chronickou bolest)

Akutní bolest je symptomem, svým trváním nepřekračuje dobu 3 měsíců, nastupuje okamžitě po podnětu a má známou etiologii. Dochází k silné stimulaci sympatiku a emočně je spojená s úzkostí. Subjektivně je vnímána jako pálivá, ostrá, řezavá, dobře lokalizovaná. Z klinického hlediska ji můžeme rozdělit na akutní bolest operační (traumatické) a neoperační (infarkt myokardu, ischemie, akutní bolest při zánětu, atd.) povahy. Chronická bolest je syndromem, ve své podstatě chronickou nemocí. Trvání je delší než 3 – 6 měsíců. Nemá biologicky užitečnou funkci. Psychosociální komponenta je povětšinou vyjádřena depresí. Ne vždy je zřejmá vyvolávající příčina. Subjektivně je vnímána jako tupá, neostrá, difuzní či vyzářující. Chronickou bolest z klinického hlediska dělíme na nádorovou a nenádorovou. Chronická nenádorová bolest je tvořena velkou skupinou nozologických jednotek (bolest při artritidě, osteoartróze, vertebrogenní bolesti, fibromyalgie, centrální typy bolesti (postiktální bolesti čili stavy po CMP, primární cefalgie), periferní (polyneuropatie, neuralgie), vegetativní (sympatická dystrofie, kauzalgie). V léčbě chronické bolesti je základem vyvážená analgetická farmakoterapie dle intenzity a původu bolesti. Rovněž se uplatňují invazivní techniky analgezie (neuromodulace, dlouhodobá intratékální aplikace opioidů), neuroablační intervence (neurochirurgie bolesti), stejně tak rehabilitační a paliativní postupy. Nezanedbatelnou součástí je komplexní přístup k pacientovi s chronickou bolestí ve specializovaných centrech pro léčbu bolesti (algeziolog – psycholog/psychiatr – onkolog – neurochirurg – rehabilitační

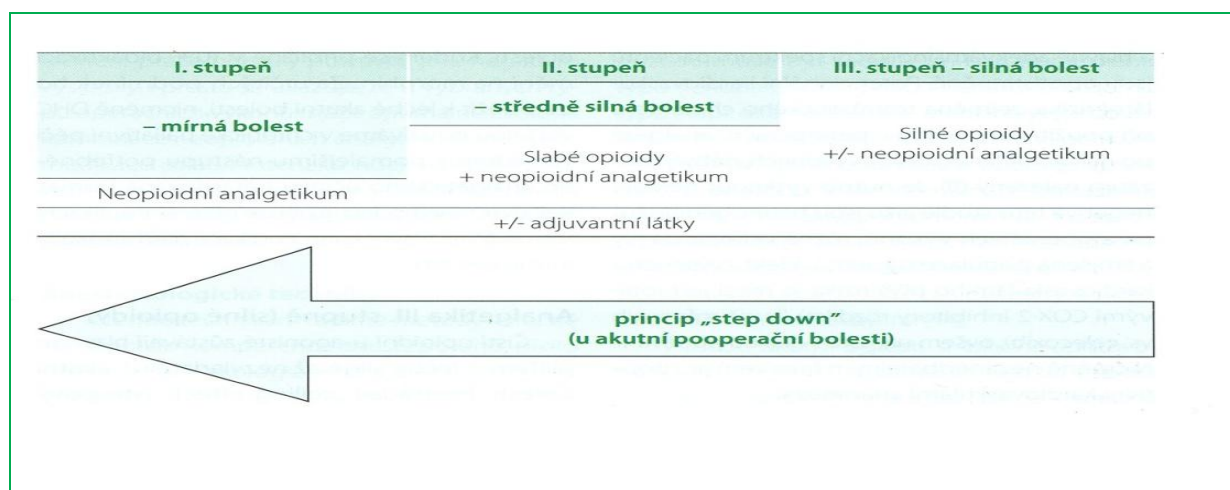
lékař). Akutní bolest má za cíl upozornit na hrozící poškození tkání. Akutní bolest je ve včasné fázi nemoci, úrazu či jakékoliv jiné organické léze (tzn. zejména prvních 7-14 dní) kvantitativně nejintenzivnější. Analgetická terapie musí být v tomto období optimálně vyvážená, aby byla co nejúčinnější. Klinika a algoritmus hodnocení akutní bolesti je nelehkým diferenciálně diagnostickým procesem, při němž musíme vzít v potaz stavy, jež mohou bezprostředně nebo potenciálně ohrozit pacienta na životě, zejména při neuváženém započatí analgetické léčby. Nicméně dostatečná kontrola akutní bolesti působí preventivně při vzniku možných poruch homeostázy, ke kterým vedou její patofyziologické důsledky. Nejdůležitější jsou kardiiovaskulární (hypertenze, tachykardie, zvýšená spotřeba kyslíku v myokardu což může u disponovaných jedinců provokovat akutní koronární syndrom či katecholaminy vyvolané dysrytmie), respirační (omezení ventilace při intenzivní bolesti vede k redukci plicních objemů a kapacit což vede k hypoventilaci, rozvoji atelektáz a vzniku bronchopneumonie) neuroimunoendokrinné (hyperglykemie, katabolismus), gastrointestinální (hypomotilita GIT, zvýšené riziko ulcerogenity). Definování cílů analgezie v humánní medicíně je základem úspěšné léčby zejména akutní pooperační (posttraumatické) bolesti. Hlavní cíle: zmírnit utrpení (etický aspekt), umožnit včasnou rehabilitaci, snížit patofyziologické důsledky akutní bolesti, snížit morbiditu a mortalitu, zkrátit dobu hospitalizace, zmenšit riziko incidence chronické bolesti (amputace končetin, torakotomie atd.). Optimální kontrola nad akutní bolestí vyžaduje organizovaný přístup v rámci zdravotnického zařízení. V nynější době je základním organizačním modelem a výkonnou jednotkou v léčbě pooperační bolesti tzv. Acute Pain Service (APS). Konceptem APS je zviditelnit pooperační bolest („make pain visible concept“), definovat ji jako nežádoucí, nepříjemný a pro pacienta potenciálně rizikový problém v pooperačním období. Problematika je ovšem mnohem složitější. Hlavní cíl je zřejmý, nicméně jeho dosažení může být komplikováno celou řadou interdisciplinárních problémů. Informovanost pacienta a personálu v oblasti analgezie je nedílnou součástí konceptu. Dohled nad pooperační analgezií, optimalizace farmakoterapie, řešení nežádoucích účinků analgetik či péče o invazivní techniky pooperační analgezie (kupř. epidurální analgezie) si kladou za cíl zbavit pacienta bolesti a zabezpečit komfortní pooperační průběh.

Základní algoritmus léčby akutní bolesti se řídí dle analgetického žebříčku WHO (World Health Organisation). Zde platí sestupný princip analgetické farmakoterapie (step down princip), obrázek č.1. Z dalších obecných kritérií pro léčbu akutní bolesti platí pravidelné dávkování analgetik v přesně určených časových intervalech zejména první pooperační dny (kdy je intenzita bolesti je nevyšší). V závislosti od síly bolesti lze postupně deescalovat. Dodržování maximálního dávkování u neopioidních analgetik (analgetika I.stupně dle WHO) a slabých opioidů (analgetika II. stupně dle WHO) je nutností, právě pro možnost výskytu stropového efektu a rizika závažných nežádoucích účinků. V případě čistých mí-opioidních agonistů (analgetika III.typu) lze tolerovat i vyšší dávkování zejména při extrémních bolestech. Koncept preemptivní analgezie se snaží modulovat nociceptivní procesy ještě

před vznikem bolestivé noxy (chirurgický inzult) a to použitím neopioidních analgetik (NSA) event. včasným zahájením technik regionální analgezie. Multimodální analgezie kombinuje různé farmakologické skupiny analgetik v redukováných dávkách (neopioidy+opioidy) z nichž každá skupina působí jiným antinociceptivním mechanismem s cílem efektivně potlačit akutní pooperační bolest. Výhodou tohoto režimu je nízký výskyt nežádoucích účinků, dobrá tolerance pacientem a vyšší analgetický efekt. V konvenčních farmakoanalgetických režimech pro léčbu akutní bolesti s výhodou používáme skupiny analgetik uvedené v tabulce č. 1. U středně silné a velmi silné bolesti kombinujeme analgetika I.stupně s analgetiky II. (slabé opioidy) popřípadě III.stupně (silné opioidy). Nesteroidní antiflogistika poskytují dostatečnou úlevu od mírné a středně silné bolesti avšak je nutno respektovat jejich potenciální nežádoucí účinky (gastro-nefro-hematotoxicita) u disponovaných jedinců (chronické komorbidity). Procedure specific analgesia (analgezie u jednotlivých typů operačních výkonů) zohledňuje míru chirurgické traumatizace tkání a předpokádanou intenzitu pooperační bolesti. Jako pomůcku lze v klinické praxi využít doporučené postupy pro léčbu pooperační bolesti. U jednotlivých typů výkonů je doporučeno kombinovat konvenční systémovou farmakoanalgezi s technikami regionální anestezie. Techniky regionální analgezie jsou plně v kompetenci anesteziologie. Anesteziolog před chirurgickým výkonem zavede katétr k příslušným nervům a nervovým pletením, které inervují operační pole. Aplikací analgetické směsi (amidové lokální anestetikum+ silný opioid, případně adjuvantní analgetikum) dochází ke spolehlivému potlačení bolestivých aferentací z operační rány, tudíž nedochází k centrální percepci bolesti. Nejčastější technikou regionální analgezie u dutinových výkonů (nitrohruční a nitrobrříšní operace) je epidurální analgezie. U končetinových výkonů lze využít i pokračující periferní nervové blokády. Pacientem řízená analgezie (PCA – patient controlled analgesia) spočívá v nitrožilní aplikaci opioidního analgetika, spouštěného pacientem pomocí speciálního předem naprogramovaného dávkovače (tzv. PCA pumpa). Osobitosti pooperační analgezie v jednotlivých věkových skupinách (dětský pacient, geriatricí pacienti) zohledňují zejména farmakokinetické odlišnosti a věkem podmíněné anatomicko-fyziologické determinanty.

Závěrem lze konstatovat, že použití individuálně vyvážené multimodální analgezie u akutně vzniklé bolesti je jednoznačně namístě po pečlivé mezioborové diferencíální diagnostice bolestivého stavu. Objasnění alespoň základní příčiny akutní bolesti by v moderní medicíně nemělo činit výraznější potíže. Adekvátní kontrola intenzity bolesti je rovněž důležitá nejen z humánního, ale i z patofyziologického hlediska. Každý diagnosticko-léčebný proces by měl být pro pacienta co nejkomfortnější.

Obr. 1: Analgetický žebříček WHO a jeho klinická aplikace při léčbě akutní bolesti



Tab. 1: Přehled generik vhodných k léčbě akutní pooperační bolesti v humánní medicíně v ČR

Neopioidní analgetika	Denní dávkování	Poznámka
Paracetamol Analgetika – antipyretika	3x 750-1000 mg	Cave: chronická jaterní dysfunkce, těžká kachexe
Metamizol Analgetika – antipyretika	4x 1000 mg	Chron.užívání nevhodný ! ↑ riziko hematopoetických poruch, možná alergizace
Diklofenak Neselektivní COX-1/-2	3x 50 mg (2x 75 mg)	Střední riziko GIT toxicity, lekové interakce, antitrombocytární efekt, renální dysfunkce
Nimesulid Preferenční COX-2	2x 100 mg	Lepší GIT tolerance, rychlý nástup účinků
Meloxicam Preferenční COX-2	1x 15 mg	Indikace - revmatologie
Parecoxib Selektivní COX-2	2x 40 mg	Minimální GIT toxicita, chybí antitrombocytární efekt, i.v./i.m. aplikační forma

Etorikoxib Selektivní COX-2	1x 60 / 90 / 120 mg	Revmatologické indikace
Opioidní analgetika	Dávkovací schéma	Poznámka
Tramadol slabý mí-opioidní agonista, inhibitor reuptake serotoninu	4x 50-100 mg	Duální efekt v CNS, celá řada aplikačních forem, častá nauzea , vomitus
Morfin mí-agonista v CNS a spinální κ-agonista	4x 5-10 mg s.c./i.m./i.v.	
Piritramid silný mí-agonista v CNS	4x 15 mg s.c./i.m./i.v	Silné opioidní analgetika pro anesteziologické účely, individuální opioid – senzitivita a dávkování, vhodné PCA IV režimech
Fentanyl silný mí-agonista v CNS	50-150 mcg/h i.v.	
Sufentanil silný mí agonista v CNS	5-20 mcg/h i.v.	

FENTANYL A JEHO DERIVÁTY VE VETERINÁRNÍ ANALGEZII

MVDr. Petr Raušer, Ph.D.

Klinika chorob psů a koček – Oddělení chirurgie a ortopedie, Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Průvodním znakem řady onemocnění je bolest. I chirurgické řešení těchto onemocnění je zpravidla spojeno s bolestí. Bolest je pro pacienta výrazným diskomfortem, který však ve svých důsledcích spouští i rozsáhlou patofyziologickou kaskádu, jejímž následkem může docházet až k úplnému zborcení vnitřní homeostázy pacienta. Kvalitní a včas započatá analgezie je proto nedílnou součástí většiny, i nechirurgických terapeutických postupů.

Kvalitní a dlouhodobá analgezie je také důležitá i v případech, kdy již nelze daný medicínský problém úspěšně vyřešit – u onkologických pacientů. Nejlepšími analgetiky jsou přitom opioidy – mí-opioidní agonisté. Hlavním představitelem je mimo morfinu především fentanyl.

CHARAKTERISTIKA OPIOIDŮ

Opioidy jsou analgetika podporující funkci fyziologických endogenních látek, které se vážou v organizmu na opioidní receptory mí-, kappa-, delta- nebo sigma-. Fentanyl a jeho deriváty působí agonisticky především na mí-opioidní receptory, řadí se proto mezi tzv. mí-agonisty.

Tab. 1: Subtypy opioidních receptorů a jejich účinky

Opioidní receptor	Klinické účinky
Mí-	- analgezie na úrovni spinální, supraspinální i periferní - malá až střední sedace a respirační deprese - bradykardie, ileus, retence moči, snížení teploty, euforie
Kappa-	- analgezie na úrovni supraspinální a periferní - minimální sedace, respirační deprese a bradykardie
Delta-	- analgezie na úrovni spinální, supraspinální i periferní - minimální sedace, respirační deprese a bradykardie - ileus, retence moči, snížení teploty
Sigma-	- excitace až delirium, tachykardie, hypertenze

Mí-opioidní agonisté jsou látky, které mají relativně vysokou afinitu k mí- a kappa-receptorům. Většina agonistů navozuje mimo analgezie také mírnou až střední sedaci. Po jejich podání projevuje řada zvířat zvýšenou citlivost na zvukové podněty, při úvodu do anestezie by měl být proto dodržen absolutní

klid. Při aplikaci vyšších dávek opioidních agonistů mohou reagovat některá zvířata (kočka, kůň) hyperaktivitou, excitací, dysfórií nebo hypertermií (kočka). Opioidní agonisté také působí nevolnost a zvracení. Mimo analgetického vlivu tlumí i kašlací reflex, lze je proto využít jako antitusika (např. kodein). Vyvolávají respirační depresi, která může vést v kombinaci s jinými látkami (trankvilizéry) až k úplné dechové zástavě. Na kardiovaskulární systém mají opioidní agonisté přímý vliv minimální. Jedním z klinicky významnějších účinků je pouze bradykardie. Opioidní agonisté zpomalují vyprazdňování žaludku a zvyšují tonus hladké svaloviny sfinkterů jícnu, žlučových cest, duodena a anu. Střevní pasáž je nejprve zrychlena a následně zpomalena, což může ústít až v obstipaci. Opioidní agonisté působí rovněž retenci moči.

Opioidní agonisté jsou látky vhodné pro léčbu zejména středně silné a silné bolesti. Z hlediska léčby bolesti je významné, že při zvýšení dávky opioidního agonisty dochází i ke zvýšení úrovně analgezie, čímž lze kontrolovat i vzestupnou intenzitu bolesti. Proto je tato skupina látek vhodná i pro léčbu extrémně silné bolesti. Spolu se zvýšením dávky opioidu se však zvyšuje i výskyt jeho nežádoucích účinků, zejména respirační deprese.

Fentanyl a jeho deriváty se vzhledem k vysoké analgetické potenci využívají zejména pro peroperační analgezi. Ve většině případů je však nutné je kvůli jejich krátkému působení podávat formou kontinuální infúze. Vzhledem k minimálnímu ovlivnění kardiovaskulárního aparátu se fentanyl a jeho deriváty využívají i při anestezii nebo analgezi pacientů s kardiovaskulárními abnormalitami. Rizikem je vznik tolerance, k němuž může docházet již po 3 hodinách od počátku aplikace fentanylu. Fentanyl a sufentanil lze podávat i lokálně – formou epidurální analgezie, kdy se výrazně prodlužuje doba jejich účinku. Alternativní cestou podání fentanylu jsou transdermální náplasti nebo transbukální aplikace fentanylovými „lízátky“. Ve veterinární medicíně se uplatňuje především první alternativní způsob aplikace, zatímco druhý způsob je využíván humánní medicínou, pro zvířata se užívá spíše výjimečně.

Fentanyl

Fentanyl je látka podobných účinků jako morfin, je však asi 100x silnější, jeho účinky však přetrvávají pouze kolem 30 minut.

Fentanyl byl vyvinut v 50. letech 20. století belgickou firmou Janssen a asi o 10 let později byl již používán v medicíně. Fentanyl patří do skupiny uměle syntetizovaných opioidů, což jsou látky, mající schopnost navázat se v CNS na opioidní receptory a poté působit analgeticky.

Fentanyl má poměrně krátký nástup účinků – po i.v. aplikaci za asi 2-3 minuty. Tlumí i velmi silnou bolest. Působí poměrně výraznou depresi dechu. Dostupnost umělé plicní ventilace je proto nezbytnou podmínkou při použití fentanylu. Vzhledem k jeho krátkému působení by měla Po úvodní dávce následovat kontinuální infúze po celou dobu chirurgického výkonu nebo akutní bolesti. U koček, které jsou k účinkům mí-opioidů vnímavější by se používat zpravidla poloviční dávka.

Fentanyl snižuje dávkování inhalačních anestetik (jejich minimální alveolární koncentraci, MAC) až o 63 %. Fentanyl minimálně ovlivňuje kardiovaskulární funkce, kardiovaskulární deprese nebo hypotenze je po jeho podání spíše výjimečná. Bradykardii lze poměrně snadno korigovat atropinem.

Problematická může být kombinace fentanylu s alfa-2 agonisty. Pokud dojde k bradykardii vlivem fentanylu, není vhodné ji korigovat atropinem, protože dojde k přímému rozporu s účinky atropinu a současně podaných alfa-2 agonistů. Pokud je korekce bradykardie nevyhnutelná, volí se jiný způsob než atropinizace – např. aplikace nízkých dávek ketaminu nebo částečná antagonizace účinku alfa-2 agonistů atipamezolem.

Fentanyl je využíván buď jako analgetický doplněk inhalační anestezie nebo jako součást totální intravenózní anestezie (TIVA) bez použití inhalačních anestetik, kdy je fentanyl aplikován v kombinaci s ataraktiky nebo s hypnotiky. Pro premedikaci celkové anestezie se fentanyl mimo benzodiazepinů aplikuje i s alfa-2 agonisty. Jako poměrně šetrná se jeví neuroleptanalgetická (NLA) kombinace fentanylu s droperidolem (Thalamonal®, 0,3-0,4 ml/kg i.m.).

Sufentanil

Sufentanil je asi 1000x silnější než morfin, jeho působení je však poměrně krátké – trvá kolem 10-15 minut. Je asi 5-7x účinnější než fentanyl. Sufentanil byl vyvinut pro kontinuální intravenózní podání. Jeho účinky nastupují rychle po začátku jeho podávání a odeznívají krátce po zastavení jeho aplikace.

Jako velmi kvalitní ataranalgetická kombinace se jeví směs sufentanilu s midazolamem, která navodí analgeticky kvalitní anestezii bez nutnosti použití dalších látek (inhalačních anestetik, hypnotik). Směs midazolamu se sufentanilem (3 ml/15 mg midazolamu + 10 ml/0.05 mg sufentanil; 0,78-1,3 ml/kg/h i.v.) však působí ve většině případů výrazný útlum až úplnou zástavu dechu. Tato kombinace proto vyžaduje umělou plicní ventilaci kyslíkem nebo směsí kyslíku se vzduchem. Při zajištění adekvátní výměny plynů pak kombinace midazolamu se sufentanilem zajišťuje mimo kvalitní analgezie také kontinuální hemodynamickou stabilitu pacienta. Je proto vhodná i pro extrémně rizikové pacienty včetně pacientů s abnormalitami kardiovaskulárního aparátu.

Sufentanil je použitelný i pro epidurální anestezii. V humání medicíně je oblíbená kombinace sufentanilu s bupivakainem, ve veterinární medicíně však příliš často používána není. V experimentálních studiích se testuje i intramuskulární podání sufentanilu, do běžné klinické praxe se však zatím nerozšířilo.

Alfentanil

Alfentanil je asi 10x silnější než morfin, doba jeho působení je však kratší než u fentanylu. Alfentanil se v medicíně vzhledem k rychlému nástupu účinnosti (max. účinek přichází do 1-2 min) a krátké době působení používán k anestézii při ambulantních výkonech. V průběhu delší anestezie je proto nutno jej podávat ve formě kontinuální infúze. V této formě je užíván

především u psů pro úvod do anestezie při krátkých výkonech. Jeho klinické použití je spíše sporadické.

Remifentanil

Remifentanil má asi poloviční potenci než fentanyl. Působí velmi krátce – asi 5-7 minut, jeho výhodou však je minimální ovlivnění orgánových systémů – remifentanil se metabolizuje v plazmě. Remifentanil podléhá metabolizaci hepatální i extrahepatální – nespecifickými tkáňovými a plasmatickými esterázami. Je proto ideální pro infúzní aplikaci.

Tab. 2: Dávkování fentanylu a jeho derivátů

Látka	Dávkování u psa	Dávkování u kočky	Doba působení
Fentanyl	15-20 mcg/kg i.m. 2-10 mcg/kg i.v. 5-10 mcg/kg/h i.v.	1-5 mcg/kg i.v. 5 mcg/kg/h i.v.	20-30 min
Sufentanil	0,75-2 mcg/kg i.v. 1-2 mcg/kg/h i.v.	0,1-0,5 mcg/kg i.v. 0,5-1 mcg/kg/h i.v.	5-15 min
Alfentanil	15-30 mcg/kg i.v. 30-80 mcg/kg/h i.v.		15 min
Remifentanil	1,5-6 mcg/kg/h		pouze kontinuálně

Karfentanil

Karfentanil má přibližně 10 000x silnější analgetické účinky než morfin. Pro humánní ani běžné veterinární účely nemá využití, je určen výhradně k imobilizaci velkých exotických zvířat. Vzhledem ke své potenci je karfentanil pro člověka extrémně rizikový. Při manipulaci s karfentanilem by mělo být dbáno zvýšené opatrnosti a musí být k dispozici jeho antagonist (naloxon, nalorfin, diprenorfin) nejen pro použití u anestezovaného pacienta, ale i pro případ nehody při nechtěné aplikaci ošetřujícím personálu.

Karfentanil je podáván zpravidla distančními aplikačními technikami (střelami), je však uváděna i možnost jeho perorálního podání. Karfentanil se často pro potenci myorelaxace kombinuje s acepromazinem, xylazinem nebo medetomidinem.

Dávka karfentanilu je 1-10 mcg/kg v závislosti na druhu imobilizovaného zvířete (např. 1 mcg/kg slon africký, 10 mcg/kg kudu velký).

TRANSDERMÁLNÍ PODÁNÍ FENTANYLU

Vysoce liposolubilní látky jako např. fentanyl mohou být absorbovány skrz kůži. Pro člověka byl již vyvinut transdermální aplikační systém. Transdermální náplasti obsahují reservoár s fentanylem, který je obsažen v gelu

s hydroxyetylcelulózou a etylenvinylacetátovou kopolymerovou membránou, která kontroluje jeho uvolňování do kůže. V současné době jsou dostupné náplasti ve 4 velikostech uvolňující fentanyl v množství 25, 50, 75 a 100 mcg/h přes plochu 10, 20, 30 a 40 cm². Tyto náplasti v sobě obsahují celkově 2.5, 5.0, 7.5 a 10 mg fentanylu.

Fentanylové náplasti se přilepují na laterální stranu hrudníku, krku nebo zad. O uvolňování fentanylu z náplasti nalepené na jiných alternativních místech těla pacienta nejsou spolehlivé farmakokinetické informace, pro pacienta může být tato varianta proto riziková a nedoporučuje se. Před přilepením náplasti by měla být kůže v daném místě oholena, lehce očištěna vodou a měla by se nechat oschnout. Mýdla nebo detergenty by neměly být používány, protože jejich rezidua v kůži mohou výrazně narušit vstřebávání fentanylu (zpravidla zrychlují jeho absorpci). Jakmile je oblast aplikace připravena, přitiskneme pevně náplast a držíme po dobu alespoň 2 minut. Doporučováno je i přiložení bandáže přes náplast, abychom předešli nežádoucímu odstranění náplasti nejčastěji automutilací pacientem. Vhodné je následně náplast označit nápisem s její silou a časem jejího přiložení.

Počáteční vstřebávání fentanylu je poměrně pomalé. U psa a kočky trvá přibližně 6-12 hodin než dosáhne vrcholu své plasmatické koncentrace (píku). U psů je však pro dosažení plasmatického píku uváděna i doba až 12-24 h. U koček je tento pík dosažen poměrně rychleji.

Po dosažení píku se plasmatická koncentrace udržuje na relativně konstantní úrovni po dobu 72 h u psů a až 104 h u koček. U koček byla testována i náplast 50 mcg/h, která udržovala účinnou plasmatickou koncentraci fentanylu 0.2 ng/ml po dobu až 6 dnů, zatímco náplast 25 mcg/h po dobu 60 h. Po odstranění náplasti dochází k odeznění účinků fentanylu mnohem pomaleji než po přerušení jeho i.v. aplikace. Zbytky fentanylu totiž přetrvávají v dermis a jsou i nadále vstřebávány. Doba tohoto odeznívání účinků fentanylové náplasti je u psů kolem 12 h.

Tab. 3: Dávkování transdermálních náplastí s fentanylem

Typ náplasti	Hmotnost pacienta
25 mcg/kg/h	psi 3-10 kg kočky bez rozdílu hmotnosti
50 mcg/kg/h*	10-20 kg
75 mcg/kg/h*	20-30 kg
100 mcg/kg/h*	nad 30 kg

* u koček se tyto náplasti nepoužívají

Biologická dostupnost fentanylu ze systému transdermálních náplastí je poměrně vysoká – více než 90 %. Kožní mikroflórou je totiž degradováno velmi malé množství fentanylu.

Transdermálně podaný fentanyl je podle jedné studie u psů účinnější pro ortopedickou pooperační analgezií než epidurálně podaný morfin. V jedné studii nebyl zaznamenán rozdíl mezi použitím 75 a 100 mcg/kg/h náplasti.

V případě použití těchto náplastí je velmi důležité je nedělit (nestříhat). Difúze fentanylu do těla pacienta je omezena membránou náplasti, přímá expozice tělesného povrchu s gelem může navodit rapidní zvýšení absorpce, které může být pro pacienta rizikové. Pokud je třeba náplast dělit, pak takovým způsobem, aby do kontaktu s kůží pacienta přišla pouze nepoškozená membrána fentanylové náplasti

EPIDURÁLNÍ APLIKACE

V míše se nachází opioidní receptory. Proto lze fentanyl a jeho deriváty aplikovat i epidurálně pro lokální analgezií. K tomuto účelu se využívá zejména fentanyl, u lidí často, u zvířat méně i sufentanil. Výhodou epidurálního podání opioidů je možnost výrazného snížení jejich dávky a lokální aplikace, která je spojena s minimálním vstřebáváním opioidů a tím i jejich malými nežádoucími systémovými účinky.

Fentanyl a sufentanil jsou často kombinovány pro epidurální anestezii také s lokálními anestetiky. Při této kombinaci dojde k potenci účinku opioidů, výrazně se však neprodlužuje motorická blokáda navozená lokálním anestetikem. Mezi lokální anestetika kombinovaná s fentanylem nebo sufentanilem patří zejména bupivakain, který navozuje kvalitní senzitivní avšak omezenou motorickou blokádu anestetizované oblasti.

Tab. 4: Dávkování a doby působení epidurálně podaného fentanylu a sufentanilu u psů

Látka	Dávka	Celkový podaný objem	Nástup účinku	Doba působení
Fentanyl	1-5 mcg/kg	0,26 ml/kg	15-20 min	3-5 h
Sufentanil	0,7-1 mcg/kg	0,26 ml/kg	10-15 min	1-4 h

DOPORUČENÁ LITERATURA

GAYNOR JS, MUIR III WW 2008: Veterinary pain management. Mosby, St. Louis, 641 p.

HELLEBREKERS LJ 2000: Animal pain. Van der Wees, Utrecht, 184 p.

HELLEBREKERS LJ, SAP R 1991: Anesthesia in the patient with stomach dilatation-volvulus. Tijdschr Diergeneeskd 116. 130-136

OTERO P 2006: Epidural anesthesia and analgesia. WSAVA, Praha, pp. 384-386

OTERO P 2006: Pain management in emergency patients. WSAVA, Praha, pp. 382-384

PASCOE PJ 2000: Opioid analgesics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 30: 757-772.

TAYLOR PM 1999: Newer analgesics: Nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids and combination. *Vet Clin North Am Small Ani Pract* 29: 719-736

THURMON JC, TRANQUILLI WJ, GRIM KA 2007: *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. 4th ed., Blackwel Publishing, Oxford, 1096 p.

TRAMADOL, METAMIZOL – ALTERNATIVNÍ ANALGETIKA

MVDr. Leona Raušerová, Ph.D.

Klinika chorob psů a koček – Oddělení chirurgie a ortopedie, Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Tlumení bolesti je důležitou součástí léčby většiny pacientů. Bolest má negativní dopad na celý organismus a v extrémních případech může vést ke smrti pacienta.

V současné době máme k dispozici celou řadu analgetik. Látky s analgetickým účinkem dělíme do několika skupin (opioidy, nesteroidní antiflogistika, lokální anestetika, disociační anestetika, α 2agonisté, kortikosteroidy...). Kombinací různých látek lze zvýšit celkový analgetický účinek a snížit riziko vedlejších účinků.

Tramadol a metamizol patří u nás mezi méně často používaná analgetika. Jejich používání není v současné době vázáno na zvláštní předpisy a jsou v lékárnách na recept běžně dostupné. Vzhledem k faktu, že existují v injekční i perorální formě, můžeme je doporučit jako vhodnou alternativu analgetické terapie pro domácí ošetřování pacientů po chirurgickém ošetření, úrazech, případně k léčbě chronické bolesti spojené s osteoartridou nebo nádorovým onemocněním.

TRAMADOL

Řadí se mezi atypické opioidy. Má slabou afinitu k μ -, delta-, slabší ke kappa- opioidním receptorům. Dále inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu a díky tomu se zvyšuje jeho analgetický účinek. V organismu se metabolizuje na aktivní metabolity, z nichž O – desmethyltramadol (M1) je 200x silnější než samotný tramadol. Jeho metabolizace v organismu psů probíhá v játrech (konjugací s glukuronidem nebo sulfáty) a je ve srovnání s člověkem rychlejší. Pouze 30 % se vyloučí v nezměněné formě močí. Kočky mají omezenou schopnost konjugace s glukuronidem, proto bychom měli být při jeho podávání opatrní. Obdobná situace můžeme očekávat rovněž u pacientů s výrazným narušením jaterních funkcí. V těchto případech zvažujeme podání jiných analgetik (např. meloxikamu u koček). Tramadol přestupuje přes placentární bariéru a do mateřského mléka, proto bychom měli jeho použití u březích a kojících samic pečlivě zvážit.

Maximální plazmatické koncentrace dosahuje tramadol u psa za 30 minut po intramuskulárním podání a přetrvává po dobu dalších 6-7 hodin. Při srovnání délky nástupu účinku a udržení plazmatické koncentrace po intravenózním a intramuskulárním podání nebyl zjištěn signifikantní rozdíl. Obdobná situace je i při srovnání parenterálního a rektálního podání.

Vedlejší účinky tramadolu zahrnují dysfórii (zejména u koček) a sedaci. V některých případech se můžeme setkat s konstipací. Tramadol na rozdíl od klasických opioidů nevyvolává respirační depresi. Na druhou stranu současná

aplikace tramadolu s jinými opioidy, centrálně působícími analgetiky, psychofarmaky, anestetiky a hypnotiky může vést ke zvýšení depresivního účinku na CNS a dýchání.

Příznaky akutní toxicity zahrnují zmatenost, miózu, pokles dechové a srdeční frekvence, případně křeče. Některé z těchto nežádoucích účinků lze eliminovat podáním naloxonu. Křeče tlumíme podáním benzodiazepinů.

Jeho podávání by nemělo být ukončeno náhle. Platí to zejména v případech dlouhodobějšího podávání, protože je zde riziko vzniku určité závislosti.

Po perorálním podání se rychle vstřebává a metabolizuje.

Podávání tramadolu se doporučuje u pacientů s mírnou akutní nebo chronickou bolestí různé příčiny (osteoartritis, neuropatická, postoperační, onkologická bolest). Tramadol je rovněž lékem volby v době, než nastoupí účinek fentanylové náplasti.

Doporučená dávka tramadolu se **u psů** pohybuje v rozmezí **1-4 mg/kg** perorálně po 6-8 hodinách, **u koček 1-2 mg/kg** po 12-24 hodinách. Pro malé psy a kočky je výhodná forma kapek, protože můžeme lépe titrovat nižší dávky léku. Jeden mililitr kapek obsahujících tramadol je přitom tvořen 40 kapkami. Rektální podání tramadolu ve formě čípku je stejně efektivní jako intravenózní podání (doporučená dávka tramadolu pro intravenózní podání je 1-4 mg/kg). Vzhledem ke koncentraci účinné látky v čípku, je tato forma použitelná pouze u velkých psů.

METAMIZOL (DIPYRON, NORAMIDOPYRIN)

Metamizol se v léčbě bolesti používá od 1922. V humánní medicíně je doporučován k tlumení bolesti např. při onemocnění žlučových cest, protože má i spasmolytický efekt.

Tato látka patří mezi pyrazolonové deriváty a je považována za slabé nesteroidní aniflogistikum. Klinicky používané dávky mají pouze analgetický a antipyretický účinek. Protizánětlivý účinek u běžně používaných dávek chybí.

Podstatou jejich působení je inhibice enzymu COX-3 (blokáda syntézy prostaglandinů). Jeho analgetický účinek je srovnatelný s účinkem tramadolu nebo petidinu (dolsinu), ale není dostatečný k potlačení silné pooperační bolesti. Kromě analgetického účinku má metamizol ještě antipyretický a spasmolytický účinek bez nežádoucího anticholinergního vlivu. Běžné nežádoucí účinky jako jsou ulcerace gastrointestinálního traktu, poškození ledvin nebo snížení agregace krevních destiček, které jsou běžné u ostatních nesteroidních antiflogistik jsou po podání metamizolu vzácné.

Metamizol se dobře vstřebává po perorální aplikaci. Po metabolizaci v játrech (biotransformací) vznikají dva aktivní metabolity (4-methylaninoantipyryn a 4-aminoantipyryn). Vlastní metamizol je neúčinný. Maximální plasmatické hladiny dosahuje metamizol u lidí 1-1,5 hodiny po perorálním podání. Poločas rozpadu u člověka činí u metamizolu 7 hodin, u jeho aktivních metabolitů asi 2 hodiny.

Kromě perorálního podání jej můžeme aplikovat intravenózně a intramuskulárně. Intravenózní aplikace je pro pacienty příjemnější, protože na rozdíl od intramuskulárního podání není pro pacienta nepříjemná.

Metamizol je také lékem volby pro léčbu horečky, protože vzhledem k nízkému riziku nežádoucích účinků je možné ho použít i u pacientů, u kterých je kontraindikováno podání nesteroidních antiflogistik. Podání metamizolu snižuje při kombinované analgetické terapii dávky opioidů nutných k potlačení bolesti.

Doporučená dávka činí pro **psa i kočku 10 mg/kg** po 12 hodinách na snížení teploty a **25 mg/kg** po 12 hodinách k léčbě bolesti. Existují studie uvádějící dávku pro psy až 35 mg/kg, které lze pro dosažení výraznějšího analgetického efektu aplikovat po 8 hodinách.

Vzhledem k dobré snášenlivosti a možnosti perorálního podávání je použití metamizolu vhodné nejen pro potlačení pooperační bolesti po propuštění pacienta z hospitalizace, ale i pro léčbu akutní i chronické bolesti související s onkologickým onemocněním nebo onemocněním pohybového aparátu. Výhodou metamizolu oproti tramadolu je absence rizika vzniku závislosti. Metamizol je v naší republice dostupný ve formě injekční (např. přípravek Vetalgín), kapek a tablet (např. přípravek Algifen). Podávání metamizolu v kapkách je vhodné zejména u koček (např. po provedené perineální uretrotomii).

Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku tramadolu a metamizolu lze oba tyto léky kombinovat. V praxi to znamená, že pokud není podání metamizolu dostatečně účinné na potlačení bolesti, lze ještě přidat tramadol. Díky možnosti podávání kombinace těchto léků můžeme efektivně modifikovat analgetickou terapii zejména u onkologických pacientů a zlepšit kvalitu jejich života. Na druhou stranu je třeba majitele poučit o riziku vedlejších účinků zejména v souvislosti s předávkováním těchto léků.

DOPORUČENÁ LITERATURA

BROGDEN RN 1986: Pyrazolone derivatives. *Drugs*, 32: 60-70

FENDRICH Z 2000: Metamizol – a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use. *Časopis lékařů českých* 19: 440-444

GIORGI M, DEL CARLO S, LEBKOWSKA- WIERUSZEWSKA B, KOWALSKI CJ SACCOMANNI G 2010: Pharmacokinetic of tramadol and metabolites after injective administration in dogs. *Pol J Vet Sci* 13: 639-644

GIORGI M, DEL CARLO S, SACCOMANNI G, LEBKOWSKA- WIERUSZEWSKA B, KOWALSKI CJ 2009: Pharmacokinetic and urine profile tramadol and its major metabolites following oral immediate release capsules administration in dogs. *Vet Res Commun* 33: 875-885

- GIORGI M, DEL CARLO S, SACCOMANNI G, LEBKOWSKA- WIERUSZEWSKA B, KOWALSKI CJ 2009: Pharmacokinetic and urine profile tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs. *N Z Vet J* 57: 146-152
- IMAGAWA VH, FANTONI DT, TATARUNAS AC, MASTROCINQUE S, ALMEINA TF, FERREIRA F, POSSO I 2011: The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 38: 385-393
- LAMONT LA 2008: Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1187-1203
- MATHEWS KA 2006: *Veterinary emergency critical care manual*. Lifelearn Inc., Guelph, 809 p.
- MCMILLAN CJ, LIVINGSTON A, CLARC CR, BOWLING PM, TAILOR SM, DUKE T, TERLINDEN R 2008: Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can J Vet Res* 72: 325-331
- PARKER R 2004: Tramadol. *Comp Cont Educ* 11: 801-802

ÚLOHA NESTEROIDNÍCH ANTIFLOGISTIK VE VETERINÁRNÍ ANALGEZII

MVDr. Iva Blažek-Fialová

Klinika chorob psů a koček – Oddělení chirurgie a ortopedie, Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Nesteroidní antiflogistika (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs) využívá jak humánní tak veterinární medicína již mnoho let k utlumení horečky, bolestivých stavů různého původu a k léčbě zánětu. První zmínka o využití prostaglandinů, jakožto mediátorů biologických procesů je z roku 1933. V roce 1971 byl popsán mechanismus účinku v té době používaných NSAIDs kys. acetylsalicylová, indomethacinu a salicylátu.

Mnoho bolestivých stavů vychází ze zánětu. Nesteroidní antiflogistika proto patří do úzké skupiny léků ve veterinární medicíně, které řeší nejen bolest, ale v mnohých případech i její příčinu, tedy zánět. Při léčbě bolestivých stavů vycházejících z měkkých tkání nebo muskuloskeletálního aparátu je účinek NSAIDs srovnatelný s účinkem opioidů. NSAIDs v kombinaci s opioidy vykazují synergický efekt a mohou vést k tzv. *opioid-sparing* efektu, což z praktického hlediska znamená možnost snížení účinné dávky opioidů na úkor NSAID. V roce 1991 dvě nezávisle na sobě pracující laboratoře objevují kromě známého konstitutivního COX-1 enzymu také nový tzv. indukční COX-2 enzym. Doba působení NSAIDs, pohybující se v závislosti na jejich farmakokinetice od 4 do 36 h, předurčuje NSAIDs k širokému užívání. Vzhledem k jejich nežádoucím účinkům je důležitý i vhodný výběr pacientů.

MECHANISMUS PŮSOBENÍ

Nesteroidní antiflogistika inhibují působení enzymu cyklooxygenázy (COX) a lipooxygenázy (LOX). COX je zodpovědná za přeměnu kyseliny arachidonové na eikosanoidy, LOX katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na leukotrieny. Mezi eikosanoidy patří skupina zvaná prostanoidy, enzymy zodpovědné za normální fyziologické funkce, do které patří: prostacyklin (PGI₂), prostaglandin E₂ (PGE₂) a tromboxany. Leukotrieny jsou mediátory zánětu, hlavní působení NSAIDs je však dáno inhibicí COX, která hraje v organismu důležitou biologickou a patofyziologickou roli. Kvůli poznatkům z poslední doby rozlišujeme COX-1 enzym a COX-2 enzym.

COX-1 je nazývána též „konstitutivní“ či tzv. „housekeeping“, protože je nezbytnou součástí mnoha měkkých tkání a orgánů a její přítomnost je nezbytná pro udržení vnitřní homeostázy organismu. **COX-2** nazýváme „indukční“ formu enzymu, produkovanou makrofágy a zánětlivými buňkami po stimulaci cytokiny a dalšími mediátory zánětu. Zvýšení koncentrace cyklooxygenázy zvyšuje množství prostanoidů, které působí jako zesilovač nociceptivních vjemů, které přenáší do periferního i centrálního nervového systému. Na základě tohoto mechanismu je právě COX-2 nejvíce zodpovědná za projevy bolesti a hyperalgezií po zranění. Prostaglandiny mají

cytoprotektivní vliv na žaludeční a střevní mukózu, také na ledviny, centrální nervový systém (CNS), reprodukční systém a kardiovaskulární systém.

Prostaglandiny produkované COX-1 mohou redukovat či eliminovat inzulty působící na žaludeční či střevní mukózu a to kvůli jejich cytoprotektivnímu účinku, který je dán třemi rozdílnými mechanismy:

- první je snížení sekrece žaludeční kyseliny parietálními buňkami žaludku,
- druhý je přímá vasodilatace cév žaludeční mukózy, která zvýší mikrocirkulaci a integrity tkáně žaludku a
- třetí mechanismus je stimulace produkce bikarbonátu epiteliálními buňkami a buňkami hladké svaloviny žaludku jakožto obranný mechanismus při poškození žaludeční mukózy.

Vasodilatační efekt prostaglandinů hraje klíčovou roli v perfúzi ledvin, důležité zejména při kolísání systémového krevního tlaku. COX inhibitory tuto schopnost autoregulace snižují. Při výskytu systémové hypotenze může dojít k pre-renálnímu selhání. V CNS se COX-1 nachází v neuronech uvnitř mozku a pravděpodobně je součástí komplexu integrace neurologických funkcí. COX-1 se nachází také ve fétu, amnionu a děloze a ovlivňuje implantaci embrya, graviditu a rozvoj placenty. V krevních destičkách je pouze COX-1, produkující tromboxan A₂ (TXA₂) důležitý pro agregaci krevních destiček. Inhibice COX tak může vést k narušení srážení krve.

Produkce COX, zejména COX-2 je zodpovědná za některé příznaky zánětu. Během zánětu dochází k nadměrné produkci PGE₂ vedoucí k vasodilataci, erytému, zvyšuje se průtok krve tkáněmi, zvětšuje se extravazace tekutiny tkáněmi vlivem bradykininů. Kvůli tomu se zvyšuje permeabilita cév a dochází k rozvoji edému. Samotný prostaglandin E₂ bolest nevyvolá, ale senzibilizuje nervová zakončení k účinkům bradykininu a histaminu, což již k zánětlivé bolesti vede. Prostaglandin E₂ vyvolávají horečnaté stavy kvůli stimulaci interleukinu-1 uvolňovanému při bakteriální a virové infekci.

U zánětů kloubů hraje klíčovou roli COX-2, protože při výskytu artritidy je nalézán v chondrocytech, osteoblastech, synoviální a endoteliální membráně. Cyklooxygenáza má tak v organismu jak homeostatickou, tedy regulační, tak i zánětlivou funkci.

COX-2 plní v některých orgánových systémech i konstitutivní funkci, na rozdíl od COX-1. Kvůli tomuto fenoménu, kdy má COX-2 také důležitou funkci v homeostáze organismu, není užití vysoce selektivních NSAIDs (např. skupina koxibů) bez nežádoucích účinků. Konkrétněji, COX-2 je významný pro maturaci nefronů. Ledviny u psů nejsou plně dozrálé do tří týdnů věku štěněte, proto podání nesteroidních antiflogistik v tomto období či feně před porodem může způsobit nefropatie. COX-2 je také nezbytný pro ovulaci a následně implantaci embrya. Z tohoto důvodu by neměly být NSAIDs podávány u chovných fen během tohoto stádia reprodukčního cyklu. Prostaglandiny jsou v těle všudypřítomné a výrazně se podílejí na mnoha fyziologických funkcích během zdraví i nemoci. Proto při užívání NSAIDs hrozí porucha těchto funkcí vyúsťující v možné orgánové selhání.

V současné době ne všechna nesteroidní antiflogistika působí stejným mechanismem účinku. Některá z nich inhibují COX-1 i COX-2 (např. kys. acetylsalicylová, ketoprofen, ketorolac), jiná přednostně inhibují COX-2 (např. nimesulid, meloxicam, karprofen, kyselina tolfenamová). Cílem účinku NSAIDs je tedy šetřit enzym COX-1 a inhibovat enzym COX-2. Do jaké míry budou NSAIDs šetřit enzym COX-1 je závislé na dávce a využití nejnížší možné doporučené dávky.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ POUŽITÍ NSAID

Psi a kočky jsou vnímavější k nežádoucím účinkům NSAIDs než člověk, proto je nezbytné používat jejich nejnížší možnou účinnou dávku. Kvůli nežádoucím účinkům NSAIDs zvažujeme u mláďat starších 6 týdnů, zvířat normotenzních a dobře hydratovaných užití NSAIDs jako součást preoperační (preemptivní) analgesie.

Dalším kritériem pro vhodný výběr pacienta pro podání NSAIDs jsou: normální jaterní a renální funkce, nenarušená kaskáda srážení krve, nepřítomnost vředů trávicího traktu či současné užívání kortikosteroidů. Zároveň by neměl pacient užívat souběžně dva a více druhů NSAIDs. Parenterálně lze NSAIDs podávat subkutánně, intramuskulárně i intravenózně. Perorální podání NSAIDs nalačno zvyšuje riziko ulcerací. Perorálně by proto měly být NSAIDs podávány s větším množstvím krmiva. Riziko vzniku ulcerací však představují NSAIDs při jakékoliv formě podání. Přibližně za jednu hodinu po perorálním podání dosahují NSAIDs v krevní plasmě účinné koncentrace.

Mezi koncem předchozí léčby NSAIDs a zahájením léčby jinými NSAIDs je třeba dodržet alespoň 24-hodinovou pauzu. Při této pauze je však nutno vzít v úvahu i farmakokinetické vlastnosti léku podávaného v předchozí léčbě. Kočky mají nízkou klírens a delší poločas rozpadu NSAIDs ve srovnání se psy, proto je v některých případech jejich dávkování odlišné (Tab. 1).

INDIKACE POUŽITÍ NSAIDS

Pooperační bolestivé stavy

NSAIDs jsou cenným prostředkem pro tlumení bolestivosti jak po ortopedických operacích, tak i po zákrocích na měkkých tkáních, zejména pokud je přítomný zánět nebo poškození měkkých tkání. Ihned po zákroku se doporučuje podání opioidů kvůli jejich sedativním i analgetickým účinkům v kombinaci s podáním NSAIDs v injekční formě. Pak se doporučuje pokračovat v podávání samotných NSAIDs po dobu nezbytně nutnou v pooperačním období.

Zánětlivé stavy

Nesteroidní antiflogistika nachází uplatnění jako úleva od bolesti při meningitidách, kostních tumorech (zejména po biopsii), edémech měkkých tkání (např. mastitidách), polyartritidách, cystitidách, otitidách a také při závažných zánětlivých dermatologických onemocněních či zraněních (např. po pokousání). Při takovýchto indikacích se zdá být užití NSAIDs lepší než použití opioidů.

Osteoarthritis (OA)

Nesteroidní antiflogistika se ve veterinární medicíně využívají při dlouhodobé léčbě bolesti u chronických osteoartritid psů a koček. Z výsledků studií je patrné, že nejvíce nežádoucích účinků při dlouhodobém podávání karprofenu a meloxicamu je spojeno s trávicím traktem. Někteří pacienti netolerují dlouhodobé podávání NSAIDs. Majitelé pacientů s touto medikací měli být instruováni, že jakmile se vyskytne hematochezie či melena, zvracení, zvýšení příjmu vody nebo jiné nespecifické změny, měli by ihned tento stav konzultovat s veterinárním lékařem. V rámci monitoringu je doporučitelné kontrolovat hladinu kreatininu a alaninaminotransferázy (ALT) v krevní plazmě.

Ostatní stavy

Další indikací pro užívání NSAIDs jsou panostitida, hypertrofická osteodystrofie (HOD), onkologická bolest (zejména kostního původu) nebo bolestivost zubů. Po extrakci zubů, vzhledem k nežádoucím účinkům na koagulaci krve, užíváme NSAIDs s rozvahou. Meloxicam a karprofen mají kvůli selektivitě velmi nízkou anti-koagulační aktivitu.

KONTRAINDIKACE

1. Renální a/nebo jaterní insuficience
2. Dehydratace
3. Hypotenze nebo stavy spojené se sníženým cirkulačním objemem (ascites, srdeční selhání)
4. Koagulopatie (trombocytopenie, deficity srážecích faktorů)
5. Konkurentní užívání jiných NSAIDs nebo kortikosteroidů
6. Přítomnost vředů žaludku (zvracení, melena, hematochezie) / onemocnění trávicího traktu jiného původu
7. Poranění míchy (extruze meziobratlové ploténky) – potenciální vznik hemoragií a zhoršení neurologického stavu
8. Šokový stav /traumatický pacient s krvácením (epistaxe, hemangiosarkom)
9. Těžké onemocnění plic (neléčené astma) - PG zprostředkovávají relaxaci bronchiálních a tracheálních svalů
10. Gravidita
11. Trauma hlavy

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA NEJČASTĚJI POUŽÍVANÁ VE VETERINÁRNÍ MEDICÍNĚ V ČESKÉ REPUBLICĚ

Dávky a další podrobnosti podání NSAIDs jsou uvedeny v tabulce 1.

Meloxicam

Meloxicam je dostupný ve formě parenterální i jako orální suspenze a je to vysoce selektivní COX-2 inhibitor. Aktuální studie ukazují, že při jednorázovém podání nemá meloxicam vliv na funkci jater a ledvin

(Mathews, 1999). V kombinaci s opioidy je analgezie excelentní (Mathews, 2002).

Karprofen

Karprofen je selektivní COX-2 inhibitor. Jeho podání je doporučeno pro pooperační a chronickou léčbu bolesti u psů a koček. Antitromboxanová aktivita je minimální (Poulsen, 1999; McKellar, 1990; Mathews, 2002). Dle evropské literatury nejsou nežádoucí účinky ve spojení s podáním karprofenu popisovány (Taylor, 1999), ale v americké literatuře byl popsán vznik hepatotoxicity a následného úmrtí psů, zejména labradorských retrievrů, po podání karprofenu (MacPhail, 1998) pravděpodobně z důvodu idiosynkratické reakce nebo předávkování. Karprofen poskytuje velmi dobrou analgezi v trvání u psů až po 24 hodin (Mathews, 2002), u koček mezi 4 a 20 hodinami pooperačně (Lascelles, 1995). Karprofen je používán jako efektivní analgetikum pro kontrolu bolesti spojené s degenerativním kloubním onemocněním (Nolan, 1993).

Ketoprofen

Ketoprofen je COX-1 i COX-2 inhibitor, proto nechtěné nežádoucí účinky vyžadují pečlivou selekci pacientů. Je dostupný v parenterální formě i tabletách a nejčastější indikace pro jeho použití je pooperační a chronická bolestivost. V literatuře se doporučuje podávat ketoprofen při uzavírání rány po ortopedických zákrocích (např. řešení zlomenin, zkřížené vazy v koleni) s následným přiložením kompresní bandáže (Mathews, 2000). Ketoprofen není doporučitelný pro preoperativní analgesii (Sheilah, 2008). Ketoprofen vykazuje velmi dobrou až excelentní analgezi ve srovnání s butorfanolem (Mathews, 1999). Při chronickém užívání se příležitostně vyskytuje zvracení.

Kyselina tolfenamová

Kyselina tolfenamová je v Evropě schválená pro použití v případě akutní pooperační bolestivosti či chronické bolestivosti a zejména u koček k symptomatické léčbě horečnatých stavů. Je dostupná v parenterální formě i tabletách. Kyselina tolfenamová se silně váže na plazmatické proteiny a tím může konkurovat jiným lékům, které se na ně též silně vážou (např. antiepileptika) a má signifikantní protizánětlivou a antitrombotickou aktivitu (McKellar, 1994).

Mavacoxib

Patří do skupiny tzv. coxibů, což jsou vysoce selektivní COX-2 inhibitory. Mavacoxib je určen pro onemocnění spojená s degenerativním kloubním procesem vyžadujícím dlouhodobé podávání NSAIDs. Léčebný cyklus s Trocoxilem by neměl přesáhnout 7 po sobě jdoucích dávek (tj. 6,5 měsíce – viz Tab. 1). Mavacoxib má prodloužený čas působení (do dvou měsíců od podání druhé dávky a následujících dávek).

Robenacoxib

Patří také do skupiny tzv. coxibů, tedy vysoce selektivních COX-2 inhibitorů. Používá se pouze u psů a je určen ke každodennímu podávání.

Firocoxib

Je vysoce selektivní inhibitor COX-2 a patří také do skupiny tzv. coxibů. Slouží k úlevě od pooperační bolesti a zánětu spojených s operacemi měkkých tkání a ortopedickými operacemi u psů.

Tab. 1: Přehled nejčastěji užívaných nesteroidních antiflogistik

Účinná látka	Dávka mg/kg		Minimální věk	Indikace/ speciální instrukce	Doba působení
	Pes	Kočka			
Karprofen	4,4 mg/kg 1x denně nebo 2,0 mg/kg 2x denně p.o., s.c.	4,0 mg/kg s.c.	6 týdnů	OA, otop. operace, operace měkkých tkání	8 h, reaplikovat po 12 h, u koček je doba působení až 20 hod
Ketoprofen	2,0 mg/kg i.v., s.c., i.m., p.o. pak 1,0 mg/kg	2,0 mg/kg s.c.		pooperač- ně	reaplikovat po 24 h
Meloxicam	0,2 mg/kg 1x denně s.c., i.v., p.o., pak 0,1 mg/kg	0,1 mg/kg p.o., s.c. 0,05 mg/kg pro chronicko u terapii	6 týdnů	pooperač- ně, tlumení chronické bolesti	12-36 h, reaplikovat po 24 h doba aplikace max. 3-4 dny
Kyselina tolfenamová	4,0 mg/kg s.c., i.m., pak p.o.	4,0 mg/kg pouze s.c.!	6 týdnů	u koček neapliko- vat i.m.!	cyklus 1x denně po 3 dny, další cyklus až po 4 denní pauze
Mavacoxib	2,0 mg/kg p.o.		12 měs. a min. 5 kg	bolest a zánět vyvolaný degenera-	počáteční léčbu opakovat za 14 dní,

				ktivním kloubním nemoc- něním	pak interval jeden měsíc
Robenacoxib	1,0-2,0 mg /kg p.o.				
Firocoxib	5,0 mg/kg p.o.		10 měs a min 3 kg		reaplikace po 24 h

Nesteroidní antiflogistika jsou ve veterinární medicíně cennou součástí řešení bolestivosti, zánětu a horečky. Vzhledem k jejich nežádoucím účinkům je ale nutné pečlivě vybírat vhodné pacienty. Všechny NSAIDs (jakkoli COX-1/COX-2 specifické) jsou schopné tvořit léze v trávicím traktu, zejména pokud jsou podávány ve vysokých dávkách, a mohou také způsobovat příznaky poškození trávicího traktu projevující se zvracením, průjmem, sníženým apetitem apod. bez vzniku ulcerací. Všechny NSAIDs mohou u pacientů způsobit jaterní či renální insuficienci. Vnímavost k NSAIDs je individuální záležitost. Každý jedinec může na tyto léky reagovat nepředvídatelně či mít idiosynkratickou reakci.

DOPORUČENÁ LITERATURA

- BERGH MS, BUDSGERG SC 2005: The COXIB NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 19: 633-643
- DOIG PA, PURBRICK KA, HARE JE 2000: Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 41: 296-300
- GRISNAUX E, PIBAROT P, DUPUIS J 1999: Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 215: 1105-1110
- LASCELLES BDX, CRIPPS P, MIRCHANDANI S, WATERMAN AE 1995: Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: Dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Small Anim Pract* 36: 535-541
- MACPHAIL CM, LAPPIN MR, MAYER DJ, SMITH SG, WEBSTER CR, ARMSTRONG PJ 1998: Hepatocellular toxicosis associated with administrative of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 12: 1895-1901
- MATHEWS KA 2000: Nonsteroidal antiinflammatory analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30: 783-804
- MATHEWS KA 2002: Non-steroidal anti-inflammatory analgesic: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care* 12: 89-97

- MATHEWS KA 2008: Pain Management for the pregnant, lactating, and neonatal to pediatric cat and dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1291-1308
- MCKELLAR QA, LESS P, GETTINBY G 1994: Pharmacodynamics of tolfenamic acid in dogs. Evaluation of dose response relationships. *Eur J Pharmacol* 253: 191-200
- PAPICH MG 2008: An Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animal. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1243-1266
- SHEILAH AR 2008: Managing Pain in Feline Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1267-1290
- TAYLOR PM 1999: Newer analgesic. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids and combinations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29: 719-735
- WHELTON A 1999: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 106(Suppl): 13S-24S

SPECIFIKA ANALGEZIE U KONÍ

MVDr. Radovan Kabeš

Klinika chorob koní, Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Zajištění analgezie je u koní ve srovnání se současnou situací u malých zvířat rozpracováno méně precizně, což však není synonymem toho, že by léčba bolesti měla být opomíjena. V současnosti je potřeba kvalitní perioperační a postoperační analgezie u koní nezpochybnitelná a existuje celá řada metod, jak ji v praxi účelně naplnit.

INDIKACE ANALGETICKÉ TERAPIE

Základním předpokladem pro zahájení terapie analgetiky je schopnost rozpoznat, že pro danou situaci je toto řešení vyžadováno.

V chování koně se bolest projevuje buď apatií, kdy stojí se svěšenou hlavou a s povislýma ušima, s nepřítomným výrazem v obličeji. Nereaguje na podněty z okolí – nezáměr o dění okolo sebe (krmení, příchod lidí či jiných koní do stáje apod.) Bolest se může projevovat rovněž změnou postoje (nezatěžuje některou z končetin, vtažené břicho, nahrbený postoj, netypické držení hlavy a krku. Pokud je bolest výrazná, kůň buď leží, nebo se naopak stereotypně pohybuje v boxu či výběhu dokola. Někdy se naopak silná bolest může projevit agresivitou (koušou, kopou, vyhazují), odmítáním poslušnosti. Ve srovnání s jinými druhy zvířat se bolest u koní většinou neprojevuje specifickými zvukovými projevy, a pokud ano, tak se lze setkat nejčastěji s naříkáním, mručněním a skřípáním zuby. Někdy je možné při extrémní bolesti pozorovat projevy automutilace. V takovém případě se kůň kouše do partií, odkud je bolest projektována, kope se po břiše, či se prudce vrhá na zem. Konec vstávají a lehají si, mají vyděšený výraz s rozšířenými zornicemi, nepřítomným pohledem a rozšířenými nozdrami. Potí se, ohlížejí se a hlavou vyhazují směrem k břichu. Při kolikových bolestech se také setkáváme se střídáním fáze neklidu s obdobím apatie a inapetence.

Perioperační projevy nocicepční stimulace zahrnují tachykardii, hypertenzi, pocení.

ZÁKLADNÍ STRATEGIE PŘI LÉČBĚ BOLESTI

Preemptivní, perioperační a pooperační analgezi lze zajistit mnoha způsoby. Navíc kombinace různých analgetických metod, tzv. „multimodální analgezie“, se prokázala jako vysoce účinná a přiměřeně tomu by měla být účinná i u koní. Kombinace analgetik působících různými mechanismy přináší synergický nebo alespoň aditivní efekt a spojuje v sobě výhodu silné analgezie bez toxických účinků s minimálním vyjádřením nežádoucích účinků. Pro zajištění maximálního analgetického potenciálu by použití analgetik mělo pokrýt ovlivnění jak periferních, tak centrálních struktur zprostředkujících

nocicepci a bolest. Včasností analgetizace pacienta by mělo být zabráněno senzibilizaci k bolesti a rozvoje „wind up“ fenoménu.

Analgezie jako objektivní požadavek na součást komplexní léčby

I v současné době v řadách veterinářů v hipiatrické praxi přetrvává nesouhlas s potřebou analgetické terapie. Drtivou většinu protiargumentů lze ale překonat používáním moderních farmak a terapeutických protokolů používaných při léčbě bolesti u koní. Dlouho tradovaný názor, že odstraněním bolesti postižené tělesné partie dojde k jejímu přetěžování a dalšímu poškození je eticky neakceptovatelný a i z praktického pohledu má velmi chatrné základy. Kůň trpící bolestí se často chová velmi agitovaně, což zvyšuje pravděpodobnost dalšího poškození, oproti kvalitně analgetizovanému, zklidněnému koni s důsledně imobilizovanou postiženou končetinou. Není pochyb o souvislosti mezi bolestí a dramatickým zotavením z anestezie spojeným s vyšší pravděpodobností poškození operovaných struktur či poškozením jiných tkání. Obava z výskytu nežádoucích účinků opioidů má u koní za následek jejich omezené používání. Přitom jsou tyto účinky u zvířat trpících bolestí méně výrazné než u zdravých zvířat využitých v pokusech s těmito farmaky. Myšlenka, že analgezie může maskovat exacerbacii primárních onemocnění, zejména spojených s infekcí, má sice reálný podklad u koní s postiženími, jako jsou infekce kloubů a šlachových pochev, avšak ani tak neopravňuje k úplnému opominutí analgezie. Jestliže je totiž takové onemocnění diagnostikováno a bráno v potaz se všemi svými aspekty, pak riziko, že změna stavu je mylně interpretována jako úspěch primární terapie, je velmi nízké. Jestliže se zdravotní stav pacienta skutečně zlepšuje, potom se snižují i nároky na analgezii. V případně pochybností lze pro objektivnější posouzení stavu vysadit analgezii pouze na přechodnou, nezbytně nutnou dobu.

Velice objektivním argumentem pro analgetickou terapii je závažnost ovlivnění fyziologických procesů přítomností silné bolesti. Publikované studie provedené u lidí vypovídají o pozitivních dopadech kvalitní perioperační analgezie, bohužel u koní data podobného charakteru chybí. Nicméně i u koní je zcela patrný zhoubný vliv bolesti na celkový stav koně, zejména na jeho ochotu přijímat krmivo. Chirurgický zákrok či trauma zvyšují energetické nároky jako výsledek stresové reakce a nároků pro reparaci tkání. V případě nedostatečného pokrytí energetických potřeb dochází k úbytku hmotnosti a vzniku negativní dusíkové bilance. Tuto situaci lze nejčastěji pozorovat u koní s vážným poraněním či infekcí ačkoliv podstupují adekvátní terapii. Odstranění bolesti vede v takových případech ke zvýšení příjmu krmiva a napomáhá uzdravení. Pozitivní energetická bilance je rovněž nezbytná k zachování plnohodnotné funkce imunitního systému.

LÁTKY POUŽÍVANÉ PRO ANALGETIZACI KONÍ

Opioidní analgetika

Opioidy jsou stále nejpoužívanějšími analgetiky, avšak názory na jejich použití u koní jsou poněkud kontroverzní. V Evropě se dlouhou dobu používá

methadon a pethidin a o analgetickém účinku opioidů u koní není pochyb. Na druhou stranu experimentální podání mí opioidních agonistů koním s absencí nocicepční stimulace vedlo ke zvýšení spontánní lokomoční aktivity a v několika pracích se autoři zmiňují dokonce o nutnosti zvýšení MAC inhalačních anestetik při současném podávání mí opioidních agonistů koním. Steffey a kol. z téhož důvodu nepovažuje použití opioidů u koní jako optimální způsob analgezie. Naproti tomu v jiné studii použití morfinu v dávce 0,1-0,12 mg/kg v kombinaci s premedikací a anestezí při běžných chirurgických zákrocích nezvýšilo počet postanestetických komplikací. V klinickém použití s nutností zabezpečení analgezie se při současném použití opioidů a sedativ fenomén excitací nevyskytoval. Bylo prokázáno, že lokomoční excitace má původ v subkortikálních oblastech, avšak podáním antagonistů dopaminu jim nebylo možné zdaleka tak dobře zabránit. Retrospektivní studie provedená ve veterinární nemocnici liverpoolské univerzity prokázala zvýšené riziko výskytu kolik po operaci u pacientů, kterým byl perioperačně podán morfin. Tato skutečnost však zatím nebyla potvrzena z jiných pracovišť. Pro jednoznačné vyjádření, zda je morfin vhodným analgetikem u koní pro běžnou klinickou praxi bude nutné provést prospektivní kontrolované klinické studie. Omezení systémového účinku lze dosáhnout u morfinu jeho epidurální aplikací. Důležitou podmínkou pro tuto volbu je dobrá rozpustnost. Jako nejlepší analgetika jsou obecně vnímány mí opioidní agonisté, avšak u koní je pro sedaci a analgezi rozšířenější používání butorfanolu – kappa opioidního agonisty. Z hlediska délky účinku má butorfanol bohužel pouze krátkodobý účinek. U koní bylo posáno jeho použití pro pooperační analgezi po abdominálním chirurgickém zákroku v kontinuální infuzi v dávce 0,013 mg/kg/h, avšak za cenu prodloužení pasáže střevního obsahu trávicím traktem. Dosud nebyly provedeny studie srovnávající použití butorfanolu a morfinu pro analgezi v klinické praxi. Injekční aplikace fentanylu jako relativně krátkodobě účinkujícího avšak velmi potentního analgetika nedosáhla u koní velkého rozšíření. Použití transdermálních fentanylových náplastí prokázalo rychlou resorpci a dosažení plasmatické koncentrace, která byla u jiných živočišných druhů spojena s analgetickým účinkem. Po přiložení fentanylových náplastí došlo k úlevě od bolesti u těch případů, kde se samostatné použití nesteroidních antiflogistik jevílo jako nedostatečné. Nebyly přitom pozorovány žádné vedlejší účinky, které by bylo možné připsat na vrub použití fentanylu. Tyto údaje tedy naznačují, že v budoucnu by se fentanylové náplasti mohly u koní stát plnohodnotnou složkou v léčbě bolesti. Faktorem podstatně limitujícím jejich použití je jejich cena. Buprenorfin by jako parciální mí agonista měl mít ceiling efekt a neměl by tak poskytovat stejně účinnou analgezi jako morfin. Na základě poznatků získaných experimenty na potkaních se dlouho tradovalo, že dávka buprenorfinu by se neměla zvyšovat či opakovat. Dosud však neexistuje důkaz, že jeho použití ve veterinární medicíně ve vyšších či opakovaných dávkách by vedlo ke stejnému fenoménu, který byl pozorován u potkanů. U psů je prokázáno zlepšení analgetického efektu po vyšších či opakovaných dávkách buprenorfinu. Zkušenosti s použitím buprenorfinu jsou u koní velmi omezené, ale u malých zvířat se běžně používá v celosvětovém měřítku. Jeho výhodou je

až 12 hodin trvající analgetický účinek, což je jeho významný potenciál pro použití také u koní, stejně jako je tomu u jiných druhů. Jeho účinek byl studován v dávce 0,005 a 0,010 mg/kg v experimentálním modelu používajícího paprsku světla fokusovaného na korunku a kohoutek. Při tomto experimentu bylo rovněž pozorováno zvýšení lokomoční aktivity a aktivity sympatiku. Analgetický efekt byl ale pozorován jen u dávky 0,010 mg/kg. Další potenciál představují v tomto směru buprenorfinové transdermální náplasti, kde jsou však poznatky zatím omezeny na jejich použití u koček. V jedné recentní studii je studován efekt tramadolu v dávce 2 mg/kg samotného a v kombinaci s 1 mg/kg xylazinu. I zde se však objevil problém v podobě nástupu excitací po intravenózním podání.

NSAID

Nesteroidní antiflogistika se u koní používají mnoho let. Zejména fenylbutazon a flunixin se používají u koní desetiletí. Mezi recentnější látky lze zařadit ketoprofen, carprofen, meloxicam, firocoxib. Doposud nebyl podán jednoznačný důkaz, některý z nich je potentnější než ostatní. Volba nesteroidních antiflogistik pro perioperační a dlouhodobou analgezi je ponejvíce dána osobní preferencí a náklady na terapii. Výhoda současného použití nesteroidů a opioidů má naději na častější využití s rozšířením klinických zkušeností s touto kombinací. Z hlediska vyjádření nežádoucích účinků na GIT je známo, že flunixin u koní in vitro inhibuje hojení ischemického poškození jejunu (na kolon nemá vliv), zatímco meloxicam a firocoxib ne. Fenylbutazon je znám svým ulcerogenním účinkem na GIT

Velmi ojediněle dochází na rozdíl od psa a kočky v souvislosti s použitím NSAID k poškození ledvin.

Ketamin

Ketamin je disociativní anestetikum používané po mnoho let u mnoha druhů zvířat. Nyní se k němu znovu upíná pozornost pro analgetický potenciál daný jeho účinkem jako antagonisty NMDA receptorů, čímž zabraňuje kumulativní depolarizaci vyvolané uvolněním glutamátu s následným „wind up“ fenoménem. K zajištění pooperační analgezie se ketamin používá v subanestetických dávkách. U koní se ketamin používá po mnoho let jak k anestetické indukci, tak k prolongaci buďto malými bolusy či kontinuální infuzí. Mnoho let tak pravděpodobně tímto způsobem byla nevědomky zajišťována preemptivní analgezie, i když formálně takový postup nikdy nebyl testován.

Z poslední doby jsou známy údaje o použití ketaminové infuze k zajištění analgezie u koní s rychlostí podání 0,4-0,8 mg/kg/hod u šesti koní v rámci experimentu a rovněž u osmi klinických případů s dobou infuze do pěti dnů. Na naší klinice byl několikrát úspěšně použit při tlumení bolesti u pacientů s akutní laminitidou. Byl tak prokázán analgetický efekt u popálenin a zvýšení psychické pohody u koní s osteomyelitidou, ke snížení stupně kulhání u nich ale nedošlo. U kolikových bolestí po jeho aplikaci nedošlo k výraznému zlepšení stavu. Ketamin byl rovněž použit v podmínkách experimentu

epidurálně, kdy byl prokázán analgetický efekt se zabráněním rozvoje „wind up“ fenoménu.

Lokální anestetika

Ke zvýšení analgetického efektu se používají také techniky regionální anestezie jak peri-, tak i postoperativně, ale neexistují žádné oficiální výsledky porovnávající tyto postupy se systémovým podáním analgetik. Velkou nevýhodou je neselektivní blokáda jak senzitivních tak motorických vláken, což může při blokádách smíšených nervů na končetinách díky vyblokování propriorecepce mít negativní vliv při zotavování koní z celkové anestezie. V podmínkách naší kliniky regionální blokády využíváme v analgosedáčnických protokolech pro zákroky na stojícím zvířeti při stomatologických výkonech a trepanaci paranasálních dutin.

Systémově aplikovaný lidokain

Kontinuální infuzí lidokainu bylo dosaženo snížení MAC inhalačních anestetik a stejným způsobem se lidokain používá k peri a postoperační analgezi u chirurgicky řešených kolikových onemocnění. U lidokainu se díky jeho prokinetickému působení očekává dřívější postoperační obnovení intestinální motility po chirurgicky řešených kolikách, avšak studie hodnotící tento efekt nepřinesly jednoznačné výsledky, především proto, že incidence pooperačního ileu byla sama o sobě nízká.

Alfa-2 agonisté

Dobře znám je také analgetický, zejména viscerálně analgetický efekt alfa-2 agonistů. Tento efekt je alespoň zčásti dán stimulací alfa-2 receptorů v dorzálních rozích míchy, které jsou normálně ovlivňovány descendentní adrenergní inhibicí. Je ale obtížné zkoumat tento efekt dlouhodobě, neboť po systémové resorpci nastoupí také sedativní účinek. Použití alfa-2 agonistů v premedikaci může přispět k preemptivní analgezi, ale nepochybně vyššího analgetického potenciálu bude dosaženo podáním látek z této skupiny epidurálně, což bude diskutováno dále v textu.

Ve studii porovnávající efekt úspory inhalačních anestetik při perioperačním podávání medetomidinu a lidokainu bylo prokázáno, že analgetický potenciál je obdobný avšak u protokolu s medetomidinem bylo zaznamenáno lepší skóre při zotavení se z anestezie.

EPIDURÁLNÍ ANALGEZIE

Epidurální analgezie byla v posledních 5-10 letech pravděpodobně největším přínosem mezi ostatními technikami v oblasti analgezie u koní a je nyní rutinně využívána na mnoha klinikách po celém světě. Tuto techniku lze využít jak pro krátkodobou analgezi, tak s použitím epidurálního katétru pro stavy vyžadující analgezi dny až týdny jako jsou vážná zranění, osteomyelitidy a další. Přestože v takových případech vždy existuje riziko infekce, literatura u souborů těchto případů popisuje pouze malý počet komplikací. Epidurální aplikace se po mnoho let používá v humánní medicíně a u malých zvířat s cílem ovlivnění specifických receptorů v dorzálních rozích míchy. Výhodou je

omezení nežádoucích systémových účinků a snížení aplikované dávky. S epidurálním použitím je v mnoha případech spojena rovněž delší doba účinku, jelikož přechod do cirkulačního systému a do jater je relativně pomalejší. U koní se četnost použití epidurální analgezie v poslední době zvyšuje. Pro předcházení poškození míšního kanálu se doporučuje používat roztoky bez prezervačních látek. Roztoky obsahující 0,1% metabisulfid sodný se zdají být také bezpečné, avšak roztoky obsahující formalin by neměly být pro epidurální podání používány. Nejčastější technikou je kaudální blok v prvním interkokocygeální spojení. Míšní pleny dosahují u koně až po střed křížové kosti a proto je lumbosakrální punkce spojena s rizikem spinální aplikace.

Epidurální analgezie lze využít při kontrole bolesti v oblasti pánevních končetin či perinea. Pro epidurální anestezii lze použít lokální anestetika, jako je lidokain či mepivakain, pro delší účinek pak bupivakain a ropivakain. Vzhledem k tomu, že tyto látky navozují lokální anestezii, je potřebné volit správný objem, aby nebyla navozena motorická paralýza pánevních končetin. Více než dávka je důležitý objem, proto pro koně s hmotností 500 kg by pro analgezii perinea mělo dostačovat 7-8 ml 2% roztoku lokálního anestetika. Tato metoda by měla poskytnout 1-2 hodiny anestezie (3-4 hodiny u bupivakainu a ropivakainu) a využívá se spíše pro chirurgické zákroky v oblasti perinea než pro prostou analgezii. Lokální anestetika nemohou být pro zajištění analgezie pánevních končetin stojícího koně použita, neboť by tak byla navozena ataxie nebo ještě pravděpodobněji ulehnutí koně. Pro analgezii se proto využívá spíše epidurální aplikace opioidů, nejčastěji morfinu, alfa-2 agonistů, většinou detomidinu a velmi zřídka se používá ketamin. Morfin v dávce 0,05-0,1 mg/kg zajistí analgezii po dobu maximálně 24 hodin v oblasti perinea, pánevních končetin a kaudální části břišní stěny a neovlivní motoriku pánevních končetin. Epidurálně se rovněž začal aplikovat detomidin v dávce do 0,03 mg/kg. Analgetický efekt tímto způsobem podání přetrvává mnohem déle, a nástup sedace je důkazem systémového vstřebání z míšního kanálu. Sedativní systémový účinek však lze antagonistovat, přičemž analgetický efekt epidurální aplikace zůstane zachován. V praxi je rovněž běžné používat detomidin společně s morfinem a využít tak jejich synergismus. Obě látky se aplikují dohromady v objemu kolem 10 ml, aby se látky z místa aplikace dostaly kraniálně. Posledně jmenovaná kombinace má velmi dobrý analgetický potenciál a stává se oblíbenou v běžné praxi. Ketamin v dávce 0,5-1 mg/kg byl rovněž aplikován epidurálně s pozitivním analgetickým účinkem, ale klinické zkušenosti s tímto postupem jsou velmi omezené. Existují totiž domněnky, že nízké pH roztoku ketaminu může poškodit míchu. V rámci experimentů však tato obava nebyla zatím potvrzena a tato technika zůstává v centru pozornosti výzkumníků, kteří se nyní snaží ověřit tuto techniku v klinických podmínkách. Epidurální analgezie se nejčastěji využívá pro perioperační analgezii většinou jedinou aplikací morfinu nebo morfinu s detomidinem. Logicky by tato aplikace měla předcházet úvodu do anestezie, aby tak bylo možné získat všechny výhody preemptivní analgezie. Nejvhodnější je tato technika pro zákroky na pánevních končetinách, zejména bilaterálně. Tato technika je rovněž

využitelná pro laparotomii a pro laparotomii prováděnou na stojícím zvířeti, jelikož poskytuje dostatečnou analgezii peritonea. Druhou oblastí s častým využitím epidurální analgezie je léčba chronických bolestivých stavů postihujících pánevní končetiny, jako jsou infekce kloubů a šlachových pochev, které mohou vyžadovat analgetickou terapii po mnoho týdnů. V takových případech zajišťuje epidurální analgezie lepší odpovědovost na primární terapii a psychickou pohodu koně. Více než opakování epidurálních punkcí je vhodné zavedení epidurálního katétru, přes který se 2-3x denně aplikuje morfin či morfin s detomidinem. Epidurální aplikace striktně vyžaduje zásady asepse, je proto lepší používat spinální jehly s menším zkosením, než mají standardní hypodermické jehly. Spinální jehly jsou dostupné v širokém spektru velikostí, použitelné tím pádem i pro velmi velké koně. Tyto jehly umožňují vyšší citlivost v prstech a tudíž i jistou při zavádění. Všechny výše zmiňované látky a metody mohou být použity pro zajištění perioperační analgezie. Poměrně běžnou praxí je premedikace nesteroidními antiflogistiky (NSAID) a opioidy. Alfa-2 agonisté a ketamin jsou běžně používány pro své sedativní a anestetické účinky a mohou působit preemptivně analgeticky. Rovněž postoperativní podání NSAID a méně častěji pak opioidů patří nyní mezi zavedené postupy v léčbě. V hipiatrické praxi se stává běžné i intravenózní infuzní podávání lidokainu anebo ketaminu a epidurální aplikace alfa-2 adrenergních agonistů.

Léčba chronické bolesti není u koní propracována tak jako u malých zvířat, protože u koní je všeobecně vyžadován sportovní výkon. Dlouhodobé použití nesteroidních antiflogistik pro zacho

SPECIFIKA ANALGEZIE U PTÁKŮ

MVDr. Viktor Tukač, CSc

Klinika chorob ptáků, plazů a drobných savců, Fakulta veterinárního lékařství, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Bolest je varovný signál spojený s poškozením tkáně. Má být tak zabráněno další destrukci organismu a současně dochází k vývoji ochranných opatření. Bolestí a stresem je aktivován sympatoadrenální systém se zvýšeným vylučováním noradrenalinu a adrenalinu. Současně je aktivována osa : kůra mozková – hypotalamus – nadledvinky. Jsou uvolněny hormony jako ACTH, glukokortikoidy, mineralkortikoidy, vazopresin a somatotropní hormon. To vede v kardiovaskulárním systému k tachykardii, hypertenzi, vazokonstrikci a zvýšené spotřebě kyslíku. K tomu se přidává zvýšení viskozity krve, hyperglykémie, zvýšení plazmatické hladiny mastných kyselin, snížené vylučování sodíku a zvýšené vylučování draslíku.

U ptačího pacienta je poměrně obtížné bolest rozpoznat. Viditelnou reakcí na bolest je neklid, anorexie, snížená fyzická aktivita a hlasové projevy, změna obvyklého chování, jedinec se o opeření nezajímá nebo se zase neustále probírá. Může docházet ke škrábání peří až automutilaci kůže a svalů v místě bolesti. Při podávání analgetik u ptáků je třeba znát efekt použitých účinných látek, který může být u jednotlivých ptačích druhů velmi rozdílný. Též nelze slepě extrapolovat známou dávku u jednoho druhu na druh jiný, třeba ve stejném rodu.

Též u ptáků se můžeme setkat s termínem preemptivní analgezie, což znamená podání analgetika ještě před provedením operačního zákroku. Tím se dosáhne lepšího účinku na bolest než podáním stejné dávky analgetika v pooperační době. Periferní senzibilizaci lze potlačit nesteroidními antiflogistiky, k potlačení centrální senzibilizace lze využít disociativní anestetika.

S analgezií úzce souvisí i sedace a samozřejmě anestezie, ať lokální nebo celková, injekční nebo inhalační. Účinné látky se tak prolínají v různých kombinacích. Pro přehlednost budou účinné látky popsány ve skupinách.

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

K analgezii dochází prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. Využití při muskuloskeletální a viscerální bolesti jak akutní, tak chronické. Kontraindikací jejich podávání jsou u ptáků jaterní a renální dysfunkce, hypovolémie a gastrická ulcerace.

Flunixin megluminát se osvědčil v případech popálení volete nebo svalových traumat v dávce 0,5 mg/kg i.m.. Vyšší dávka 10 mg/kg i.m. nebo dlouhodobé podávání může vést k gastrointestinální ulceraci a poškození ledvin. U andulek vlnkovaných byla popsána akutní nekrotizující glomerulitida s následným hromadným vývojem dny. Je zcela kontraindikován u jeřábů.

Karprofen peri a pooperativní aplikace v dávce 2-4 mg/kg i.m., při dlouhodobé bolestivosti podáván i p.o., každé 2 měsíce je však nutno monitorovat funkce jater a ledvin.

Ketoprofen inhibice pouze COX 1, v dávce 2 mg/kg p.o., i.m., i.v. Používán spíše výjimečně, rozdílná toxicita vázaná na pohlaví, u sameček stejná dávka toxická.

Diklofenac zjištěna toxicita u orlů

Meloxicam inhibitor COX 2, u ptáků široce používán jak p.o., tak i.m. v dávce 0,2 mg/kg. Velmi dobrá analgesie u ortopedických případů.

Kyselina acetylosalicylová pro její analgetický efekt se používá vodorozpustná forma účinné látky v dávce 325 mg/250 ml pitné vody.

OPIOIDY

K analgetickému efektu dochází prostřednictvím vazby na opioidní receptory v CNS. U ptáků používány při těžké bolesti u fraktur, traumat měkkých tkání, operativních zákroků. Ptáci mají v předním a středním mozku více receptorů typu kappa než mí. Proto má největší efekt butorphanol. Ostatní opioidy jako morfin, buprenorphin a fentanyl se používají výjimečně.

Butorfanol v dávce 1-5 mg/kg i.m., i.v., p.o. neovlivňuje srdeční činnost a dech, v dávkách 10 mg/kg i.m. dochází k regurgitaci a křečovitému stažení kloaky. Dávka 1 mg/kg i.m. má dobrý analgetický efekt u papoušků kakadu a papoušků žako, u amazoňanů je třeba dávky 3 mg/kg i.m. Vyšší dávka může u dravých ptáků vyvolat až svalovou relaxaci. Při preoperativním podání redukuje množství použitého isofluranu.

Tramadol je syntetický opioid, používán v poslední době k analgezií v dávce 30 mg/kg p.o. v intervalu 12 hodin po 5 dnů.

Fentanyl analgesie při dávce 0,2 mg/kg i.m. , za 15-20 minut po aplikaci dochází u ptáků k hyperaktivitě.

ALFA-2 ADRENERGNI AGONISTÉ

Princip efektu ne zcela jasný, velmi různé dávky mezi druhy. Z této skupiny je používán **xylazin** 2 mg/kg i.m. a **medetomidin** 100 mg/kg i.m.. Většinou v kombinaci s ketaminem. 10 mg/kg i.m. Dochází pak k dobré svalové relaxaci, analgezií a hladkému buzení. Výhodou je dostupnost specifického antagonisty jako jsou atipamezol (ptáci obecně), yohimbin (dravci a papoušci) a tolazolin (orel). Medetomidin je používán samostatně v i.m. aplikaci k sedaci u dravců, pštrosů a ptáků s dlouhým krkem. Nebezpečím je deprese dechu, činnosti srdce, excitace a konvulze. Kombinace medetomidin s ketaminem nebo je kontraindikována u kachen vzhledem k nebezpečí bradykardie.

BENZODIAZEPINY

Lze využít jako anxiolytikum před manipulací a klinickým vyšetřením u nebezpečných druhů (orel), případně u ptáků s dlouhými kostmi (čápi, volavky, jeřábi, pštrosi). Aplikace 10-20 minut před manipulací, efekt

dostatečně dlouhý pro klinické vyšetření. V kombinaci s ketaminem dochází k myorelaxaci, pro reverzní efekt je využíván flumazenil i.v.

Diazepam 0,1-0,4 mg/kg i.v.

Midazolam analgetický efekt v dávce 0,1-0,5 mg/kg i.m.. Používán k sedaci před klinickým vyšetřením v dávce 7 mg/kg pro menší papoušky intranasálně asi 15 minut před manipulací, nástup za několik minut. Ke zrušení efektu použít antagonistu flumazenil v dávce 0,13 mg/kg, do 10 minut kompletní návrat.

DISOCIATIVNÍ ANESTETIKA

Ketamin pokud je použit samotný, dochází u ptáků ke špatná myorelaxaci, svalovému třesu až konvulzím, opistotonu, buzení je s excitacemi. Obecně u ptáků do 1 kg hmotnosti dávka 10-20 mg/kg i.m., u ptáků pod 50 g hmotnosti dávka 70-80 mg/kg i.m. Nástup účinku za 5-10 minut po aplikaci, trvání anestezie do 20 minut, buzení 40-100 minut. V kombinaci s benzodiazepiny nebo alfa 2 agonisty rychlý nástup účinku, trvání anestezie 30 minut, hladké buzení bez excitace. Použití samotného ketaminu je kontraindikováno u dravých ptáků a sov.

Přípravek **Telazol** je kombinací asociativního anestetika s benzodiazepinem. V dávce 5-10 mg/kg i.m. je vhodný pro papoušky, dravé ptáky a sovy, kromě káněte Harrisova. U tohoto druhu dochází k salivaci, zvýšené frekvenci tepu i dechu.

HYPNOTIKA

Propofol indukce 15 mg/kg i.v., poté infuzní pumpou 0,8 mg/kg i.v. za minutu. Připojení na kyslík může maskovat dechovou nedostatečnost při předávkování.

ANTICHOLINERGIKA

Atropin a **glykopyrolát** podávány u ptáků při bradykardii. Sekret v dýchacích cestách se však stává viskóznější a může ucpat endotracheální trubici.

LOKÁLNÍ ANESTEZIE

Ptáci jsou mnohem citlivější k vedlejším efektům lokálních anestetik než savci. Jejich toxicita závisí na poměru mezi jejich vstřebáváním a eliminací. Příznaky toxicity jsou tremor, konvulze, regurgitace, hypotenze, srdeční arytmie a nystagmus. Principem efektu je blok iontového kanálu který se podílí na přenosu signálu bolesti. Použití v kombinaci při preemptivní analgezií.

Lidokain doporučená dávka 1-2 mg/kg s.c., maximálně 3 mg/kg s.c., jinak potencionální toxicita. Po přidání epinefrinu dochází k vasokonstrikci a tím k pomalejší resorpci a déletrvajícím efektu

Bupivakain celková dávka 1 mg/kg s.c., ředěný 1:1 s DMSO se osvědčil v topické aplikaci po traumatech zobáku, při artritidách intraartikulárně směs 3 mg v 0,3 ml fyziologického roztoku.

Benzokain lokální ošetření drobných poranění.

SPECIFICKÁ INDUKCE ANESTEZIE U BĚŽCŮ (PŠTROS, EMU, RHEA, KASUÁR)

Vzhledem k velikosti a síle těchto ptáků je velmi nesnadné nasadit masku pro inhalační anestezii přímo. Je často nezbytné anestezii indukovat kombinací medetomidinu 80 mg/kg i.v. s ketaminem 2 mg/kg i.m. nebo. Horší buzení je popisováno při použití samotného Telazolu 4 mg/kg i.m. nebo kombinace xylazin 1 mg/kg – ketamin 5 mg/kg i.v.. Podání samotného medetomidinu je u pštrosů bez efektu. Všechny kombinace je vhodné podávat i.v., využita může být v. *jugularis* nebo v. *brachialis*. U australských emu je v. *brachialis* pro aplikace příliš drobná.

SPECIFICKÁ INDUKCE ANESTEZIE U DRAVÝCH PTÁKŮ

Pokud bude v celkové inhalační anestezii použit isofluran, je možné před zákrokem celou oblast infiltrovat lidokainem (rychlý nástup, avšak krátké působení), případně provést při frakturách křídel lokální blokádu plexus brachialis bupivakainem ředěným ve fyziologickém roztoku. Celková dávka bupivakainu by neměla přesáhnout 2 mg/kg. V průběhu zákroku aplikace ketaminu v nízké dávce infúzní pumpou, jako prevence přenosu signálů do CNS. Před probuzením se aplikuje butorphanol, podání se opakuje po další 2-4 dny. Po dobu 7-10 dnů po zákroku aplikace meloxicamu. V případě potřeby dlouhodobé analgesie je možno podávat Gabapentin, který má též analgetický efekt.

DOPORUČENÁ LITERATURA

- BURKE HF SWAIM SF, AMALSADVALA T 2002: Review of wound management in Raptors. *J Avian Med Surg* 38: 180-191
- COLES BH 2007: *Essentials of avian medicine and surgery*. Blackwell Publishing, Oxford, 362 p.
- HARRISON GJ, LIGHTFOOT TL 2006: *Clinical avian medicine*. Spix Publishing, Palm Beach, 1008 p.
- RIGGS SM, TULLY TN 2004: Wound management in nonpsittacine birds. *Vet Clin Exot Anim* 25: 19-36.

SPECIFIKA ANALGEZIE U PLAZŮ

Prof. MVDr. Zdeněk Knotek, CSc, DECZM

*Klinika chorob ptáků, plazů a drobných savců, Fakulta veterinárního lékařství,
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno*