

Тези 53-го Міжнародного конгресу Американської асоціації ветеринарів коней,
2007 - Орlando, Флорида, США

Сучасні анальгетики в практиці лікування коней

➤ За матеріалами **Н.С. Метьюс і Дж.Л. Керолл**
Коледж ветеринарної медицини Університету А&М, Техас (США)

На сьогодні арсенал доступних ветеринарному лікареві знеболюючих засобів та методик їх введення надзвичайно багатий. Завдяки збалансованому використанню засобів з локалізованою та системною специфічною дією досягається адекватний рівень знеболення, заощаджуються кошти і знижується ризик побічних проявів. Застосування знеболюючих засобів у післяопераційному періоді прискорює одужання пацієнта, зменшує тривалість його перебування в клініці і в цілому покращує прогноз.

Вступ

Враховуючи ряд фізіологічних і психологічних особливостей коней, біль становить дуже велику проблему у цих тварин, і у деяких випадках може стати причиною еутаназії (наприклад, при ламініті). Усунення болю може потребувати значних витрат, його ефективність не так легко оцінити, до того ж можуть знадобитися часті введення препарату. Слід зазначити, що більшість анальгетиків для рутинного використання (в тому числі, і нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП) мають певні побічні ефекти.

До переваг правильно виконаного знеболення відносять збереження локомоції, скорочення термінів госпіталізації та економію коштів власника [1]. Спектр і частота застосування анальгетиків збільшуються по мірі ускладнення хірургічного втручання. Взагалі, знеболення займає дуже великий розділ у лікуванні коней, а тому у даній статті мова йтиме про контроль болю саме в передопераційний період. Препарати і методи для передопераційного знеболення також підходять для хронічних захворювань.

Концепція збалансованої анальгезії

Концепція збалансованої (або мультимодальної) анальгезії передбачає використання препаратів, дія яких реалізується різними шляхами або ж вони зв'язуються з різними типами рецепторів, що дозволяє зменшити дозу кожного з них, знизити ризик побічних проявів. Найпростішою комбінацією вважається поєднання седативного засобу, α_2 -агоністи (ксилазін), місцевого анестетика і НСПЗП.

Такі комбінації формують за потребою – в залежності від стану пацієнта та можливих шляхів введення. На сьогодні більшість препаратів придатні для парентерального введення (в/в, в/м, п/ш), існують і перо-

ральні форми (per os). Застосовуються локальні блокади (внутрішньосуглобові (в/с), епідуральні (е/п), трансдермальні (т/д) і ін. Дуже ефективними є тривалі внутрішньовенні крапельні інфузії з загальною низькою дозою препарату.

Методи введення

В практиці використовують як традиційні вищезгадані шляхи введення анальгетиків, так і нові – трансдермальні – через пластирі і аплікації. Тривалі крапельні інфузії дозволяють підтримувати постійні концентрації препаратів в плазмі при низькій загальній дозі препарату; рівень анальгезії при цьому має ряд піків і спадів. Дуже зручно, коли один і той же препарат можна вводити різними шляхами в залежності від стану пацієнта, запобігаючи больовим відчуттям при введенні і побічним впливам на ШКТ.

НСПЗП

НСПЗП є невід'ємною складовою усунення болю у коней. Широкого вжитку набули фенілбутазон, флуніксин і кетопрофен. Слід пам'ятати, що будь-який НСПЗП може мати побічні ефекти, особливо за високих доз. Нові препарати, наприклад, мелоксикам (0,6 мг/кг, в/в) і карпрофен (0,7 мг/кг, в/в), хоча і заборонені до застосування коням в США, відзначаються низьким ризиком побічних проявів і високою ефективністю. Диклофенак 1% для трансдермального введення практично не має побічних проявів, і дозволяє досягти певного рівня анальгезії по місцю (наприклад, на кінцівках).

Вибір НСПЗП найчастіше ґрунтується на доступності і вартості препарату. Враховують і те, що реакція на лікування одним і тим же препаратом у різних особин може варіювати. Не дивлячись на широке розпов-

сюдження у повсякденній практиці, введення НСПЗП недостатньо для контролю виразного больового синдрому – це лише складова збалансованої анальгезії. Не менш складним є контроль хронічних болів – дуже часто у тварин розвивається своєрідна толерантність. Не дивлячись на агресивне лікування і мультимодальну анальгезію, очікувати повного відновлення атлетичних якостей не слід – в кращому випадку тварина повертається до нормального споживання корму і нормальної рухливості.

Опіоїди

Протягом тривалого часу опіоїди складали основу знеболення у тварин і людей, але останнім часом частота їх застосування дещо зменшилась через здатність провокувати стан збудження і атонію кишечника при моноанальгезії коней. Для знеболення при проведенні оперативних втручань у стоячому положенні рутинно застосовували морфін (0,1 мг/кг в/в і в/м), меперидин (4,4 мг/кг, в/в і в/м), метадон (0,22 мг/кг, в/в), і оксиморфон (0,033 мг/кг, в/в), в тому числі і в комбінації з седативними препаратами.

Буторфанол (0,01-0,1 мг/кг, в/в або в/м), агоніст-антагоніст морфінового ряду, ліцензований до застосування коням в США, широко використовується для седації і знеболення в комбінації з α_2 -агоністами. Хоча рівень анальгезії, який забезпечує буторфанол, є сумнівним, препарат досить широко використовували для коней, особливо до того, як він потрапив до списку препаратів, які підлягають суворому обліку.

Нальбуфін є іншим агоністично-антагоністичним опіоїдом (подібним до буторфанолу), перевага якого полягає в тому, що в даний час не належить до препаратів суворої звітності. Нальбуфін (0,3 мг/кг, в/в) в комбінації з ацепромазином (0,05 мг/кг, в/в) забезпечує гарний седативний ефект, проте рівень анальгезії невідомий [2]. Оцінка рівня анальгезії (визначення порогу больової чутливості поверхні зуба) проводилась з використанням нальбуфіну (0,75 мг/кг, в/в) і порівнювалась із морфіном, буторфанолом та ксилазином [3]. Між результатами груп не було помічено жодної різниці. Нальбуфін є менш потенційованим та ефективним ніж буторфанол, але він може використовуватися для анальгезії у країнах, де інші опіоїди недоступні.

Перевагою бупренорфіну (0,004-0,006 мг/кг, в/в, в/м, або п/ш) є довготривала дія (6-8 год), проте він не ліцензований для застосування коням (як і для ветеринарного використання в цілому) в США. Бупренорфін використовується при комплексному лікуванні ламініту у коней. Випадків кризьслизової або пероральної абсорбції бупренорфіну у коней не було виявлено. Форми бупренорфіну, придатні для підшкірного введення, ліцензовані у Великобританії і Австралії (Transtec, Norspan).

Фентаніл є μ -рецепторним опіоїдом короткої дії, який провокує підвищену локомоторну діяльність у коней, що підтверджується даними T. Tobin із співавт. [4,

5]. Фентаніл для трансдермального введення (на сьогодні це фентаніловий пластр) не ліцензований для використання коням, але використовується для знеболення. Цікаво, що засвоєння такої форми фентанілу дуже швидко відбувається у коней; рівень активного компоненту у крові, що забезпечує анальгетичний ефект, досягається через 4 год. після застосування порівняно з 12 год. у людей і дрібних тварин [6]. Доза для коня вагою 450 кг складає два пластри по 100 мкг/год., які наносять на вистрижену ділянку шкіри і одразу перев'язують для забезпечення оптимального контакту зі шкірою. Найчастіше це роблять в ділянці плесни або пута, так як тут зручно накласти пов'язку.

Хоча тривалість знеболення у людей триває до 72 год., рекомендується зробити повторну аплікацію через 48 год. залежно від реакції на больові подразники. Системне введення фентанілу (1-4 мкг/кг/год.) проводиться в поєднанні з інгаляційною анестезією для зниження потреби у інгаляційному анальгетику. Тим не менше, коли альфентаніл вводився одночасно з галотаном, мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) у коней не досягалась, тому для визначення ефективності цих препаратів при інгаляційному введенні необхідні подальші дослідження [7]. Фентаніл також несе потенційну небезпеку щодо пригнічення дихання, тому при його використанні у схемі інгаляційної анестезії необхідна механічна вентиляція легень.

Перевагою трамадолу, неопіатного μ -агоніста, який використовується для боротьби із болем слабкої та середньої інтенсивності, є його доступність для використання у ветеринарній медицині в країнах ЄС. При комбінуванні з іншими препаратами трамадол проявляє знеболюючу дію, подібно до μ -агоністів (золотим стандартом дії μ -опіоїдів вважається морфін). Трамадол також є інгібітором повторного захвату серотоніну, він знижує поріг судом у людей. Трамадол не ліцензований для ветеринарного використання, але він широко використовується для боротьби з болем слабкої та помірної інтенсивності у собак та котів. Хоча фармакокінетика орального (10 мг/кг) та в/в (4 мг/кг) введення трамадолу досліджувалася на лошатах, ефективність трамадолу для коней документально не підтверджена [8], отже, цей перспективний препарат потребує подальшого дослідження.

Альфа₂-агоністи

Ксилазин, детомідин, роміфідин та медетомідин застосовуються для седації та анальгезії, вводять їх різними шляхами (в/в, в/м, епідурально, в/а і per os) і методами (болюси, тривалі інфузії постійною дозою) [9]. Використання інфузії постійної дози детомідину під час операції (0,18 мкг/кг/хв.) знижує потребу у інгаляційному анестетику на 30 % [10]. Медетомідин (болюс – 7 мкг/кг в/в, далі – інфузія в дозі 3,5 мкг/кг/год) забезпечує зниження мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) інгаляційного анестетика у коней до 28% [11].

Місцеві анестетики

Говорячи про анальгезію і анестезію, не можна обійти увагою препарати місцевої дії. Відомо декілька методів введення таких препаратів. Жодна дискусія про анальгетики не може бути повною без згадки про місцеві анестетики, які також застосовують різними шляхами: інфільтративно, у формі блокади відповідного нерву, блокади або перфузії кінцівки або її відділу, епідурально і шляхом інфузії постійної дози. Тривалість дії лідокаїну і мепівікаїну коротка, тоді як у бупівікаїну вона складає 6-8 год. (бупівікаїн є більш токсичним, тому дозу слід обмежити на рівні 2 мг/кг), його можна використовувати для блокад (наприклад, артрорез бабки) під час оперативного втручання, а дія

його буде тривати і після операції. Місцеві блокади (наприклад, блокада сім'яника під час кастрації, "зрошувальна блокада" ніжки яєчника під час оваріоектомії) можуть використовуватись у поєднанні з ін'єкційною або інгаляційною анестезією для забезпечення адекватного знеболення та зниження МАК інгаляційного анестетика.

Епідуральна анестезія (і анальгезія) при введенні морфіну, бупівакаїну або їх комбінації іноді просто незамінна. При епідуральному введенні анестетика активним тваринам існує ризик краніального поширення місцевого анестетика, що може спричинити атаксію. На сьогодні перспективним препаратом для епідуральної анестезії вважається ропівакаїн – слаботок-

Таблиця 1. Знеболюючі засоби у лікуванні коней

Препарат	Доза (мг/кг)	Введення	Показання	Тривалість дії	Побічні ефекти
Альфа ₂ -агоністи					
Ксилазин	0,17	епідурально	Каудальна анальгезія	коротка	Атаксія, брадикардія
Детомідин	0,02-0,03	епідурально	Каудальна анальгезія	довга	Атаксія
Нестероїдні протизапальні засоби					
Фенілбутазон	2-4	в/в	Запалення	24 год	Виразки ШКТ
Флуніксину меглюмін	1,1	в/в	Запалення	24 год	Виразки ШКТ
Кетопрофен	2,2	в/в	Запалення	24 год	Виразки ШКТ
Карпрофен	0,7	в/в	Запалення	24 год	Виразки ШКТ
Мелоксикам	0,6	в/в	Запалення	24 год	Виразки ШКТ
Опіїдні анальгетики: антагоністи μ -рецепторів					
Морфін	0,1	в/в, в/м	Сильний біль	коротка	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Меперидин	4,4	в/в, в/м	Сильний біль	коротка	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Фентаніл	20 мг Всього	крізьшкірно	Помірний біль	48 год	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Метадон	0,22	в/в	Помірний біль	коротка	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Оксиморфон	0,033	в/в	Сильний біль	коротка	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Опіїдні анальгетики: часткові агоністи та антагоністи рецепторів					
Буторфанол	0,01-0,1	в/в, в/м, підшкірно	Слабкий біль	коротка	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Нальбуфін	0,3	в/в	Слабкий біль	коротка	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Бупренорфін	0,004-0,006	в/в, в/м, підшкірно	Помірний біль	довга	Пригнічення дихання, стаз ШКТ
Інші анальгетики					
Кетамін	0,4-0,8/год	в/в	Помірний біль	тривала інфузія постійної дози	Збудження ЦНС
Трамадол	4-10	per os	Помірний біль	коротка	Стаз ШКТ
Метокарбамол	4-25	в/в	Потреба у міорелаксації	6 год	Пригнічення ЦНС

сичний препарат тривалої дії, не створює ризику атаксії. Його зазвичай вводять епідурально (0,08-0,1 мг/кг у загальному об'ємі 8-9 мл) для проведення хірургічних операцій у стоячому положенні [12].

Інфузія постійної дози лідокаїну використовується для зниження потреби у інгаляційному анестетику на 25% (ізофлуран) і навіть 30-50% (галотан) [14]. Це дає можливість утримувати нормальні показники кров'яного тиску протягом операції і той же час знизити потребу у інгаляційному анестетику. Крапельне введення лідокаїну використовуються для супресії прокінетичної активності, особливо при післяопераційних кольках. Болюс – 1,3 мг/кг, через 15 хв – інфузія 3 мг/кг/год [15].

Епідуральна анестезія

Епідуральна анестезія може бути досягнута при збереженні моторної функції з використанням морфіну (0,1 мг/кг), кетаміну (0,2-2 мг/кг) або трамадолу (1 мг/кг). Ксилазин (0,17 мг/кг) та детомідин (0,02-0,03 мг/кг) використовуються самостійно або у поєднанні з іншими препаратами для епідуральної анальгезії [16]. Препарати можна вводити через епідуральний катетер, який може залишатися протягом тривалого часу, що дає можливість ін'єкувати препарат в потрібний момент.

Інші препарати придатні для інфузії постійної дози

Кетамін в дозі 0,4-0,8 мг/кг/год, в/в, придатний для тривалого введення без ризику небезпечних побічних проявів. Кетамін дуже ефективний у пацієнтів із соматичним болем (наприклад, внаслідок опіків), також він використовується при септичних артритих. Пацієнти, "кульгаві на три кінцівки", після введення препарату раптово не стають здоровими, проте в них відновлюється апетит, в цілому покращується загальний стан тварини. Кетамін в меншій мірі пригнічує моторику шлунково-кишкового тракту, аніж опіоїди. Його також можна використовувати у поєднанні з іншими препаратами (наприклад, лідокаїном), досягаючи таким чином полірецепторного впливу.

Введення буторфанолу (13 мг/кг/год, в/в) забезпечує знеболюючий ефект при післяопераційних кольках. У коней, яким вводили даний препарат, кращий апетит, вони потребують менше часу на стаціонарне лікування.

Тривала інфузія детомідину або медетомідину придатна для хірургічних операцій у стоячому положенні, при цьому існує можливість підтримання седативного ефекту на необхідному рівні. У різних публікаціях представлено різні способи застосування детомідину [17, 18]. Даний препарат має порівняно довгий період напіврозпаду, а тому виникає потреба у періодичній корекції дози, так як кумуляція детомідину призводить до зростання глибини седації і подовження тривалості виходу з даного стану. Тривала інфузія медетомідину придатна для операцій у стоячому положенні (болюс –

5 мкг/кг, в/в; далі – 3,5 мкг/кг/год, в/в протягом двох годин) [19].

Тривалість дії медетомідину значна, тому рекомендується знижувати дозу наприкінці процедури для уникнення надмірної седації.

Інші препарати і методики знеболення

При певних больових станах у коней призначають міорелаксанти (метокарбамол) як компонент збалансованої анальгезії у поєднанні з іншими знеболюючими засобами.

Ефективність альтернативних методик знеболення (масажу, акупунктури, лазерної чи інших видів терапії) і досі залишається сумнівною, проте, зважаючи на їх безпечність, вони іноді можуть стати у нагоді при оптимізації різних режимів знеболення.

Висновок

Вибір препаратів та методик, які можуть бути використані для знеболення у коней на сьогодні дуже широкий. Комбінування різних препаратів (збалансована, або мультивекторна анальгезія) найбільш ефективно при боротьбі з болем за мінімуму побічних проявів. Оскільки больові реакції у кожного пацієнта дуже відрізняються, жодну з методик не можна вважати універсальною, а тому стратегію знеболення доведеться розробляти із урахуванням конкретного випадку.

