

Ópioid fájdalomcsillapítók

Dr. Ambriskó Tamás

Aneszteziológus szakállatorvos

A sorozat első három része az aneszteziológia szempontjából legfontosabb élettani témákat foglalta össze. A következő részekben gyógyszerteranról lesz szó. Fontosságuk miatt a fájdalomcsillapító gyógyszereket tárgyaljuk először. Fájdalomcsillapítás történhet szisztémásan, vagy helyileg. A szisztémás fájdalomcsillapítók közül a leggyakrabban használt gyógyszerek az ópioidok és a nem-szteroid gyulladásgátlók csoportjába tartoznak. Egyéb, fájdalomcsillapításra ritkábban használt, de potenciálisan hasznos gyógyszerek lehetnek a szisztémásan adott lidokain, α_2 -agonisták, NMDA antagonisták (pl. ketamin) és a gabapentin.

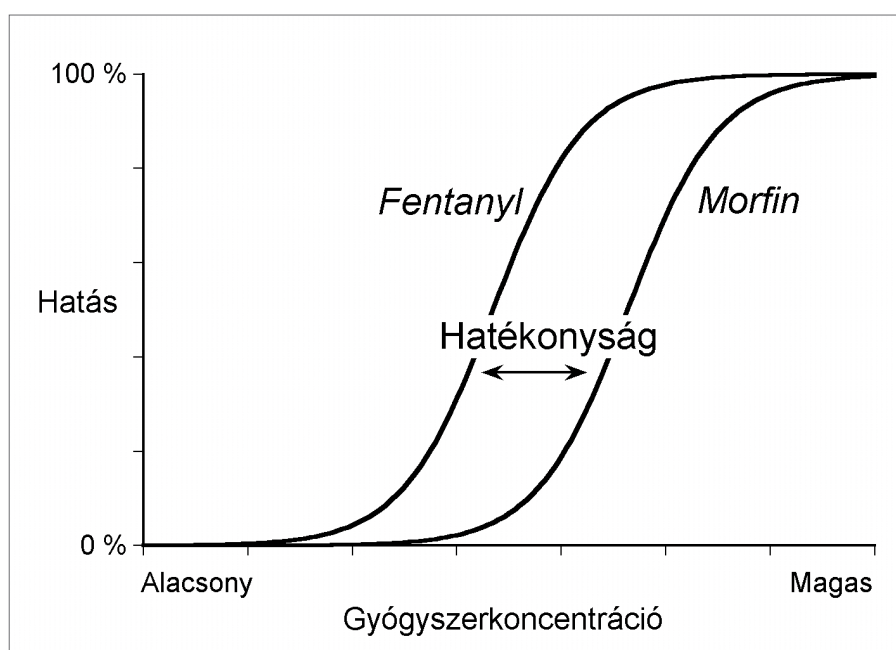
Ópioidnak nevezzük azokat a gyógyszereket, amelyek az ópioid receptorokhoz kötődnek, és azok aktiválása útján fejtik ki fájdalomcsillapító hatásukat. Nagyon hatásosak lehetnek az akut és műtéti fájdalom során, önmagukban azonban kevésbé hatékonyak krónikus fájdalom kezelésére. Hátrányuk, hogy egyes ópioidok kábítószerek listán vannak, ezért használatuk körülményes. A Magyarországon elérhető ópioidok közül állatorvosi szempontból legfontosabbak a morfin, fentanyl, butorphanol, tramadol és naloxon.

Az ópioid receptorok a szervezet belső fájdalomcsillapító rendszerének részei, legnagyobb számban az agyban a periaqueductalis szürkeállományban és a gerincvelő dorsalis szarvában vannak. Az ópioid receptorok olyan membrán fehérjék, melyeknek aktiválása a sejtmembrán hyperpolarizációjához és az ingerület továbbításának gátlásához vezet. Emberben három fő típusa a μ (mü), κ (kappa) és a δ (delta) ópioid receptorok. Régen ide sorolták a σ (szigma) receptorokat is, de ezek ma már külön receptorcsaládba tartoznak, mert a természetes ópioidok (endorfinok) nem kötődnek hozzájuk. A μ receptor aktiválása eredményezi a legerősebb fájdalomcsillapító hatást, és a legtöbb mellékhatást is (pl. légzésdepresszió), míg a κ receptor aktiválása enyhébb (főleg viscerális) fájdalomcsillapító, enyhébb nyugtató és légzésdepresszív hatást eredményez. A δ receptor klinikai jelentősége csekély. Emberben a μ receptor aktiválása supraspinalis, a κ receptor pedig spinalis analgéziát idéz elő. Óvatosnak kell lennünk azonban az emberre vonatkozó adatok értelmezésekor, mert az egyes receptortípusok eloszlása emlős állatfajonként is eltér, alacsonyabb rendű gerincesekben pedig az alap receptor típusok is mások lehetnek.

Az ópioidok hatásának megértéséhez két fogalmat szükséges tisztáznunk. A **hatékonyság (potency)** azt a dózist jelenti, ami a maximális hatásereősség felének eléréséhez szükséges (1. kép). Némileg talán szerencsétlen az elnevezés, mert hatásra utal, valójában pedig dózisiról van szó. A **hatásereősség (efficacy)** pedig azt a legerősebb hatást jelenti, amelynél több nem érhető el akármilyen nagy dózis adásakor sem (2. kép). A hatásereősség klinikailag fontos fogalom, hiszen ez mutatja meg, hogy milyen erős fájdalomcsillapító hatást érhetünk el az adott gyógyszerrel. A hatékonyság pedig pusztán azt mutatja meg, hogy mekkora adagot kell adnunk

ugyanannak a (fájdalomcsillapító) hatásnak az eléréséhez, ezért a klinikai gyakorlatban a hatékonyság jelentősége csekély. Az ópioidok hatékonyságát a morfinéhoz szokták viszonyítani. Ha pl. a fentanyl hatékonysága 100-szor nagyobb a morfinénál, akkor 1 mg/kg morfin kb. 0,01 mg/kg fentanyl fájdalomcsillapító hatásával egyenértékű. Önmagában ez a tény viszont nem jelenti azt, hogy a fentanyl erősebb fájdalomcsillapító lenne a morfinnál. A fentanylnak vannak előnyei a morfinnal szemben, de ezek nem a fájdalomcsillapító hatás mértékében keresendők (lásd később).

Hatásereősség szempontjából is csoportosíthatjuk az ópioidokat (2. kép). Azt a gyógyszert, ami egy adott receptoron hatva képes kiváltani a maximálisan elérhető hatást (többre a sejt nem képes) **teljes agonistának** nevezzük (pl. morfin vagy fentanyl). Ha a szer hatásereőssége ennél kisebb, akkor **részleges agonistáról** beszélünk (pl. butorphanol). Ha egy gyógyszer kötődik ugyan a receptorhoz, de azt nem aktiválja, akkor önmagában hatása nincs, de más gyógyszer hatását csökkentheti. Ilyenek az **antagonisták**, például a naloxon. A klinikumban használt gyógyszerek reverzibilisen kötődnek az ópioid receptorokhoz, a **kötődésért való versengés** pedig a **koncentráció függvénye**. Az a molekula, ami elegendően nagy koncentrációban van jelen ahhoz, hogy a receptorok legnagyobb részét elfoglalja, felelős lesz a hatás kialakulásáért. Ezért, ha például butorphanolt adunk fentanyl után, a fentanyl erősebb hatása lecserélődik a butorphanol gyengébb hatására és ez klinikailag úgy tűnik, mintha antagonistázta volna. Ha pedig butorphanollal premedikálunk és az erős fájdalom miatt később fentanylt akarunk adni, akkor a butor-



1. kép: A hatékonyság (potency) azt a dózist jelenti, ami a maximális hatásereősség felének eléréséhez szükséges. Az ábra példája alapján a fentanyl hatékonyabb gyógyszer, mint a morfin, mert kisebb adagban is eléri ugyanazt a hatást.

phanol gyengítheti a fentanyl receptorokhoz való kötődését, és ezáltal a hatását. Ez azonban áttörhető, ha nagyobb adag fentanylt adunk. A buprenorphine nevű részleges ópioid agonista viselkedése némileg eltérő, mert a receptorhoz olyan erősen kötődik, hogy nagy adagú buprenorphine (pl. túladagolás) antagonizálása klinikai körülmények között szinte lehetetlen.

Régebbi tankönyvek agonista-antagonista-ként említik a butorphanolt, utalván arra a képességére, hogy agonistaként is tud viselkedni, de más agonisták hatását antagonizálja. Amikor ezt a fajta csoportosítást kitalálták, még nem létezett a részleges agonista fogalma. Mivel a részleges agonista fogalmával a butorphanol és sok más hasonló gyógyszer viselkedése megmagyarázható, az agonista-antagonista csoportosítás véleményem szerint elavult. Sok állatorvosi szakirodalom a butorphanolt még mindig, mint μ antagonistát említi, ez azonban ellentmond az egyre szaporodó kísérletes bizonyítékoknak (Traynor et al. 2002), melyek szerint a butorphanol részleges μ agonistának számít.

Az ópioidok hatása az idegrendszerre

A teljes μ ópioid receptor agonisták, a legerősebb szisztémás fájdalomcsillapítók. Hatásukban azonban jelentős egyedek közötti variabilitás tapasztalható. Hosszú adagolás után tolerancia alakulhat ki, amikor egyre nagyobb adagok szükségesek ugyanazon hatás eléréséhez. Az ópioidok hatnak a viselkedésre is. Kutyában tipikusan nyugtató hatásúak, macskában és lóban azonban okozhatnak excitációt. Ha fájdalomban lévő állatnak (akár macskának is) adunk ópioidot, akkor a nyugtató hatás valószínűbb, ha pedig fájdalom mentes állatnak akkor nagyobb

az esély excitációra. Az excitáció viszont kezelhető / megelőzhető nyugtatókkal (α_2 -agonisták, acepromazin), ezért nem tekinthető a fájdalomcsillapítás kontraindikációjának.

Az ópioidok hatása a légzésre

A teljes μ agonisták emberben és főemlősökben erősen depressimálják a légzést. Más állatfajok azonban erre nem ennyire érzékenyek. Egy kísérlet során kb. 80 egészséges kutyának 3 mg/kg fentanylt adtak IV (a klinikailag használt adag kb. 0,01 mg/kg), és mindenféle beavatkozás nélkül magukra hagyták őket levegő belélegzése mellett. Mindegyik kutya túlélte a kísérletet, ami bizonyítja, hogy az ópioidok terápiás sávja kutyában nagyon széles. Más gyógyszerekkel való kombinációk során (pl. altatásban), vagy légzőszervi betegségek esetében azonban az ópioidok által okozott légzésdepresszió erősebb, ezért a légzés monitorizálása és szükség esetén oxigén belélegeztetésével való támogatása fontos lehet.

Tévedés lenne azt gondolnunk, hogy mellkas sérülés vagy műtét során ópioidok használata kontraindikált. A mellkasfal fájdalma ugyanis jobban gátolja a légzést, mint az ópioidok. A korszerű fájdalomcsillapítás mérsékelt adagú ópioidokkal, nem-szetoid gyulladásgátlókkal és helyi érzéstelenítéssel, fontos elemei a betegellátásnak.

A legtöbb ópioidnak köhögéscsillapító hatása is van. Kihasználhatjuk például a butorphanol, fentanyl, tramadol és codein köhögéscsillapító hatását. Vigyázni kell azonban arra, hogy ez a hatás gátolja a légutak tisztulását bizonyos légúti betegségek esetében, vagy akár a posztoperatív szakban is, amikor regurgitált gyomortartalom, nyál, vagy vér kerülhet a légutakba.

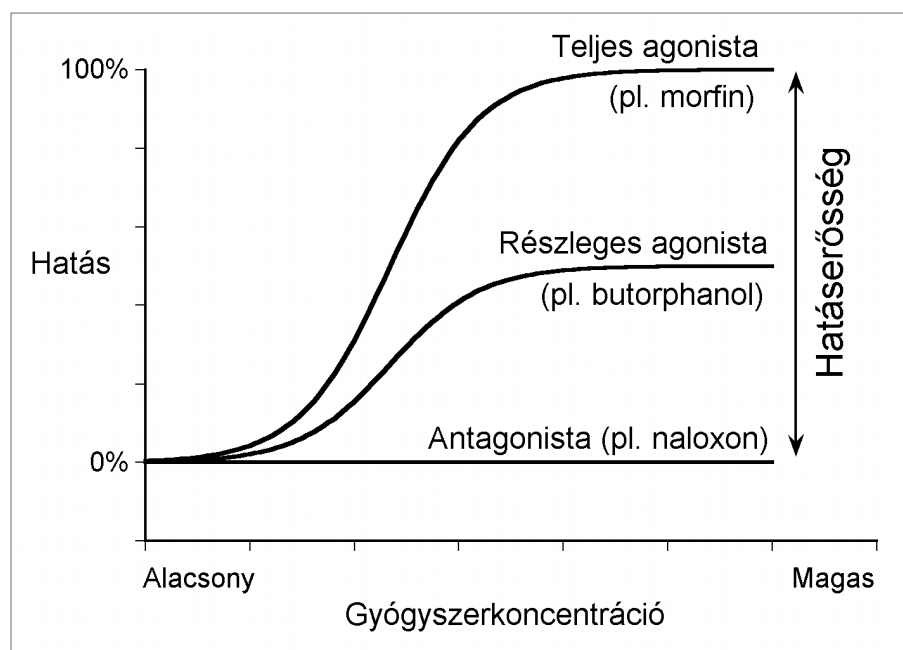
Az ópioidok hatása a keringésre

Az ópioidok nagyon nagy előnye, hogy a keringést **kevésbé befolyásolják**. Nem okoznak vasoconstrictio-t és nem depressimálják a szív-izom kontrakcióját. Hatásukra azonban paraszimpatikus túlsúly és bradycardia alakulhat ki. A bradycardia csökkenti a keringési perctérfogatot, ezért a szívverés/pulzusfrekvenciát monitorozni (pl. pulzus tapintás, szetoszkóp, EKG, pulzoximéter) és szükség szerint atropinnal (0,01-0,04 mg/kg IV) kezelni kell. Kisállatok altatása során javasolható, hogy a szívverésszámot tartsuk a következő értékek fölött: macskánál 100, kis testű kutyánál 80, nagy testű kutyánál pedig 60/perc. Kivételt képez az az eset, amikor α_2 -agonistát is kapott az állat, mert akkor a bradycardia fokozottabb, és ennek rutinszerű atropinnal való kezelése nem javasolható, mert az α_2 -agonisták erős vérerősszehúzó hatása jelentősen megnöveli a keringési ellenállást.

A legtöbb anesztetikum (pl. izoflurán, tiopentál, propofol, stb) vérnyomáscsökkentő hatású. A szimpatikus idegrendszer aktivitása azonban altatás alatt is ellensúlyozza ezt, és emeli a vérnyomást és a szív teljesítményét. Ebben szerepet játszik a már meglévő fájdalom és a műteti stimuláció is. Ezért igaz ugyan, hogy az ópioidok nem depressimálják a keringést, de a fájdalom csillapításával és a környezet ingereinek tompításával csökkentik a szimpatikus idegrendszer tónusát, ami vérnyomáseséshez vezethet. A kezeletlen fájdalom azonban szintén csökkentheti a keringés és sok egyéb szervfunkció teljesítményét, ezért a legjobb megoldás az, ha az igényekhez mérten használunk fájdalomcsillapítókat és a vérnyomást mérjük/kezeljük. Ha például egy nem, vagy kevésbé fájdalmas beavatkozáshoz altatunk, akkor kis adag ópioidot adjunk (pl. 0,2 mg/kg morfin IM, SC) az izoflurán mennyiségének csökkentésére, ha pedig nagyon fájdalmas a beavatkozás, használjunk nagyobb adag ópioidot (pl. 1-2 mg/kg morfin IM, SC).

Az ópioidok hatása a gyomor/bél működésre

Hányás és bélsár ürítés gyakran előfordul bizonyos ópioidok (pl. morfin) használata során, különösen, ha nem fájdalmas állapotban lévő állatokat premedikálunk. Fájdalom jelenlétében, a posztoperatív szakaszban, vagy IV alkalmazva hányás vagy bélsár ürítés kevésbé valószínű. Az acepromazin hányáscsillapító hatását is kihasználhatjuk úgy, hogy 15 perccel a morfin előtt acepromazint adunk. Ha viszont együtt adjuk a két gyógyszert, az acepromazinnak nincs ideje arra, hogy kifejtsen hányáscsillapító hatását. A hatásmechanizmust a következőképpen magyarázzák. A hányás irányításáért két agyközpont felel: a kemoreceptor zóna és a hányás központ. A kemoreceptor zóna szorosabb kapcsolatban van a vérrel, és a keringésbe jutó káros anyagokat gyorsan érzékelve aktiválja a hányás központot, ami vezérli a hányás funkciót. Az



2. kép: A hatásereőség (efficacy) azt a legerősebb hatást jelenti, amelynél több nem érhető el akármilyen nagy dózis adásakor sem. Ennek alapján megkülönböztetünk teljes, részleges agonistákat és antagonistákat (pl. morfin, butorphanol és naloxon).

ópioidoknak kettős hatása van, egyrészt aktiválják a kemoreceptor zónát, másrészt bénítják a hányás központot. Az, hogy lesz e hányás vagy nem, az attól függ, hogy az ópioidok melyik központot érik el gyorsabban. Ha IM vagy SC adunk morfint, akkor az a kemoreceptor központot éri el először, létrejön a hányás, majd ezután bénítja a hányás központot és abba marad a hányás. A posztoperatív szakaszban még marad valamennyi ópioid az állatban a premedikáció miatt, és felszaporodnak az endogén ópioidok (ugyanaz jellemző fájdalom esetén is), ezért ezek hányáscsillapító hatása érvényesül. Ha pedig IV adunk ópioidot, különösen olyat ami jól oldódik zsírsóban és gyorsan jut át a vér/agy gáton (pl. fentanyl), akkor azért nem valószínű a hányás, mert a gyógyszer hamar bejut a hányásközpontba és bénítja azt. Ennek akkor van klinikai jelentősége, ha gyorsan akarunk intubálni egy beteget, vagy olyan betegsége van, amikor el akarjuk kerülni a hányást (pl. gyomorsavár, fej, szem trauma/betegség stb.).

Az ópioidok lassítják a gyomorürülést és a bélműködést is, ezért krónikus alkalmazásuk során bélsárpangás alakulhat ki. Ópioidok növelik a pylorus és az epevezeték záróizmának tónusát is, ezért használatuk nehezíti a duodenális endoscopyt és ellenjavallt epevezeték elzáródása esetében.

Az ópioidok egyéb hatásai

Az ópioidok **miosis**-t okoznak kutyában és **mydriasis**-t macskában. Ennek a ténynek szemműtétek során van jelentősége. A különbség oka abban keresendő, hogy az ópioidok aktiválják a szimpatikus idegrendszert macskában (excitáció), ami pupillatágító hatású. A mydriasis homályos látáshoz és fényérzékenységhez vezet, ami tovább fokozza a macska izgatottságát. Egy ilyen macskát sötét és csendes helyen kell tartani, hogy megnyugodjon.

Az ópioidok nem befolyásolják a vizelet képződését, de növelik a záróizom tónusát és **gátolják a vizeletürítési reflexet**, ezért rövid ideig tartó vizeleti nehézség jelentkezhet. Ez epidurálisan adott ópioidok alkalmazásakor is előfordulhat. Ezért az ilyen állapotot gyakrabban kell sétáltatni, a húgyhólyagot rendszeresen tapintani, és szükség esetén kinyomni.

A testhőmérsékletet a hypothalamus hőközpontja szabályozza. Ópioidok csökkentik a hőközpont küszöbértékét (termosztát), ezért a **testhőmérséklet csökkenni fog** és az állat lihegni kezd. Altatás alatt és a posztoperatív szakaszban is gondoskodjunk a testhőmérséklet védelméről. Szélsőséges esetben, túl hosszú ideig tartó ópioid premedikáció alatt is egy kis testű állat már az altatás bevezetése előtt lehűlhet. Macskánál a kutyával ellentétben posztoperatív hyperthermia (akár 42 °C végbélben mérve) is előfordulhat, ami dóziszfüggő és teljes μ agonisták adásakor gyakoribb. Ezért a testhőmérséklet monitorizálása fontos a posztoperatív szakaszban is.

A hyperthermiás macskákat nyugtatókkal (α_2 -agonisták, acepromazin), takarók elvételeivel és a melegítés megszüntetésével kezelhetjük. A folyamat általában nem vezet súlyos következményekhez.

Bizonyos ópioidok **fokozzák az állat hangra való érzékenységet**. Ezért is fontos, hogy műtethez csak kombinációban használjunk ópioidokat, mert ezek önmagukban véve nem anesztetikumok. Ópioidokat gyakran használnak premedikációra és kisebb beavatkozáshoz nyugtatásra is. Ilyenkor gondoskodjunk zaj- és stresszmentes környezetről, hogy az állat jobban működjön együtt velünk. Nem helyes gyakorlat az, amikor a hangos rádió zaját nagyobb adagú nyugtatókkal próbálják ellensúlyozni.

Morfin

A morfin a legősibb ópioid, az ópiumnak is fő alkotórésze. Ennek ellenére még mindig fontos szerepet tölt be az ember- és állatorvoslásban egyaránt. Teljes μ agonista révén erős fájdalomcsillapító és nyugtató hatása van. Macskában azonban excitáció is előfordul. Premedikációra nagyon alkalmas szer, bár ekkor hányás és bélsárürítés gyakori. Zsírsóban rosszul oldódó szer, ezért a vér/agy gáton is lassan jut át, és IV adva is hatását viszonylag lassan fejti ki (maximális hatás 15-30 perc). A morfin a **májban metabolizálódik** különböző glükuronid származékokká, amelyek egy része a morfinhoz hasonlóan aktív μ agonista. A metabolitok a vesén át ürülnek ki. Ennek a következménye az, hogy a morfin viszonylag hosszú hatású (4-6 óra), a máj vagy vese-funkció beszűkülése esetében még hosszabb. **Macskában a hatás hosszabb**, mint kutyában, mert a macskák májában a glükuronidáz enzim kevésbé fejlett. A metabolizáció során jelentős egyedek közötti variancia is tapasztalható, továbbá a hatástartam a beadott dózistól is függ. Kollégák beszámolóit szerint 2 mg/kg morfin premedikáció után egészséges kutyák még a műtét másnapján is szedáltak voltak, bár ennek káros következményei nem voltak.

Hátrányos tulajdonsága a morfinnak az, hogy **hisztaminfelszabadulást** okozhat, aminek bronchospasmus, vérnyomásesés és csalánkiütés lehet a következménye. Ez különösen veszélyes lehet, ha mastocytomás (speciális bőrdaganat) betegnek adják, mert a mastocyták (hízósejtek) nagyon sok hisztamin és heparin tartalmaznak. A sejtek degranulációja alkalmával tartalmuk a vérbe kerül, aminek a keringés összeomlása, gyomor- és bélfekélyek kialakulása és vérzésesség lehet a következménye. A hisztaminfelszabadulás valószínűsége nagyobb, ha nagy IV dózisokat adnak, de nem kizárható IM vagy SC alkalmazás után sem, ezért mastocytomás betegeknek kontraindikált.

A morfin **adagja 0,2 és 2 mg/kg** között változik, terápiás sávja széles. Szájon át adva jól szívódik ugyan fel, de a májon áthaladva nagy része metabolizálódik, ezért így nem

használják. Mivel IV adva is lassan hat és a hisztaminfelszabadulás valószínűsége is nagyobb, ritkán adjuk IV. Ha mégis IV szeretnénk adni a valamivel gyorsabb hatás elérése érdekében az intra- vagy posztoperatív időszakokban, akkor 0,2 mg/kg adag javasolt. A morfin az altatás gyors intravénás bevezetésére nem alkalmas, erre a célra használjunk inkább fentanylt. A morfint leggyakrabban premedikációra alkalmazzunk IM vagy SC. Adagja kutyának vagy macskának fájdalom nélkül 0,2-0,5 mg/kg, nagy fájdalom esetében azonban 1-2 mg/kg is lehet egyedi elbírálás alapján. Az adag 4-6 óránként/igény szerint ismételtethető.

Vannak, akik úgy gondolják, hogy a macskának nem szabad morfint adni az excitáció lehetősége miatt. Más részről, egyes (amerikai) tankönyvek ajánlják a morfin adását macskának, de csak 0,1-0,2 mg/kg adagban. Megint más vélemény szerint, egyes aneszteziológus szakemberek adnak ennél nagyobb morfin adagokat is macskának súlyos mellékhatások nélkül. Ezen cikk szerzőjének véleménye szerint, mivel a morfin terápiás sávja széles, az excitációt vagy egyéb mellékhatásokat pedig (nyugtatókkal, antagonistákkal stb.) kezelni lehet, ezért nagyobb morfin adagok adása macskának sem kontra-indikált, ha a fájdalomcsillapítás szükségesége úgy kívánja. Minél nagyobb a fájdalom, annál kevésbé valószínű a morfin okozta excitáció kialakulása. A tendencia mégis az, hogy egy macska általában kevesebbet kap mint egy kutya, mivel lassabban bontja le a morfint, de ha indokolt, adhatunk nagyobb adagokat macskának is, mert ez nem jelent abszolút kontraindikációt.

Posztoperatív fájdalomcsillapításra a premedikációs adag, vagy annak a fele adható. Hosszú műtétek során, a posztoperatív időszakban, vagy intenzív betegellátás során infúzióban is adhatunk morfint 0,1-0,2 mg/kg/óra adagban. Morfin infúziót egyéb fájdalomcsillapítókkal kombinálva is adhatunk a nagyobb hatékonyság érdekében. Gyakran publikálják a praktikus elkészíthető **morfinsalutalokain-ketamin (MLK) keveréket**, amelyet az alábbi recept szerint készíthetünk el.

Egy **250 ml-es 0,9 %-os NaCl** infúzióhoz adjuk hozzá a következő gyógyszereket:

- **Morfin 5 mg** (0,5 ml a 10 mg/ml-es injekcióból)
- **Lidokain 75 mg** (3,75 ml a 20 mg/ml-es injekcióból)
- **Ketamin 15 mg** (0,15 ml a 100 mg/ml-es injekcióból)

Ebből az infúzióból adjunk **10 ml/kg/óra** adagot műtét alatt és folytassuk **2 ml/kg/óra** adagban műtét után. Az infúzió előtt kutyának (de macskának nem) 10 ml/kg indító adag (loading dose) javasolható 5-10 perc alatt IV beadva, hogy gyorsabban elérjük a megfelelő terápiás koncentrációkat. Ez a protokoll a korszerű fájdalomcsillapítás mellett az állat átlagos fenntartó folyadékigényét is fedezi.

Hirdetés



A morfin egyre gyakoribb összetevője az epidurális fájdalomcsillapításnak 0,1-0,2 mg/kg adagban. Hatása 8-12 órán át tart, és (lumbosacralisan beadva) fájdalomcsillapító hatása kiterjed a mellkasra és az elülső végtagokra is. Ezért jól alkalmazható thoracotómiához, elülső végtagműtétekhez és hátsó testfélén végzett műtétekhez is. Az epidurális beadott morfin beadás után kb. 20 perc múlva kezd el hatni, ezért az altatás bevezetését követően érdemes végezni. Műtét alatt talán kevésbé erős fájdalomcsillapító, mint az IV, IM vagy SC beadott teljes μ agonisták, de posztoperatív fájdalomcsillapításra kiválóan alkalmas. Epidurális katéter beültetésekor 12 óránként adva akár több napos kiváló fájdalomcsillapítást is elérhetünk. Tudatosan írtam epidurális fájdalomcsillapítást, nem pedig érzéstelenítést. Hagyományosan helyi érzéstelenítők (lidokain vagy bupivakain) epidurális térbe való fecskendezésével a gerincvelőben minden idegrosttípus működése gátolható, ami teljes érzéstelenséget és mozgásképtelenséget okoz. Ezzel szemben a morfin csak a fájdalomérzékelést gátolja, ezért az állat képes járni és érzékelni a térbeli helyzetét. Továbbá a helyi érzéstelenítők csak a hátsó testfélre hatnak, ha pedig véletlenül feljebb kerülnek a gerincvelőben cranialis irányba, akkor bénítják a szimpatikus idegek működését (mellkasi szakasz) vagy akár a rekeszmozgató ideg (nyaki szakasz) működését is, ami vérnyomáseséshez és légzésbénuláshoz vezethet. A morfin nem gátolja sem a szimpatikus idegeket, sem a rekeszmozgató ideget, ezért sokkal biztonságosabb szer. Mivel a morfin rosszul oldódik zsírban, nagyon lassan szívódik fel az epidurális térből. Ezzel magyarázható, hogy hatása lassan alakul ki, sokáig tart és ez alatt az idő alatt bőven van ideje cranialisán diffundálva a nyaki gerincvelőig is eljutni. Modern állatorvosi tendenciák szerint az epidurális térbe már csak opioidokat fecskendeznek be és csak nagyon ritkán használnak helyi érzéstelenítőket.

Oxymorphone és hydromorphone

Az USA-ban gyakran használt teljes μ agonisták. Erős fájdalomcsillapító hatásuk kb. 4 órán át tart. Hisztaminfelszabadulást nem okoznak, ezért rizikóbetegnek is adhatóak, akár IV narkózis-bevezetés alkalmával is. Hányás előfordulhat, de talán kevésbé gyakori, mint morfin adásakor. Aktív metabolitokat nem képeznek, ezért metabolizációjuk megbízhatóbb a morfinénál. Gyakran használják premedikációra 0,1-0,2 mg/kg adagban benzodiazepinokkal vagy acepromazinnal kombinálva.

Methadon

Ez a teljes μ agonista Magyarországon már eltűnt a piacról, de az Európai Unióban és az USA-ban még előfordul. Hisztaminfelszabadulást nem, hányást pedig csak ritkán okoz. Nyugtató hatása a morfinénál gyengébb, fájdalomcsillapító hatása pedig kb. 4 órán át tart. Adható 0,1-0,5 mg/kg adagban IV, IM vagy SC.

Pethidine (meperidine)

Európában pethidine, az USA-ban pedig meperidine néven használják. Molekula szerkezetét tekintve inkább az atropinhoz, mintsem az opioidokhoz hasonló. Teljes μ agonista, de a klinikai tapasztalatok szerint kisállatokban csak **rövid ideig tartó (1-2 óra) gyenge fájdalomcsillapító**. A morfinnál is erősebb **hisztaminfelszabadulást** okoz, ezért IV nem adható. Gyenge nyugtató, hányást ritkán okoz és atropinszerű hatása miatt a bradycardia is kevésbé jellemző. Kis mennyiségben neurotoxikus metabolitot is képez, aminek akkor lehet jelentősége, ha a pethidine-t túlادagolják, vagy hosszú ideig folyamatosan adják. A pethidine nagy népszerűségnek örvend az angolszász országokban, de ennek az oka talán inkább a megszokás, mintsem a gyógyszer hasznossága. Ezen cikk szerzőjének véleménye szerint a pethidine megfelelő módon történő használata (3-5 mg/kg IM, vagy SC) nem kontraindikált, de egyéb sokkal hasznosabb gyógyszerek birtokában a pethidine használata nem javasolható.

Fentanyl

Gyors és rövid hatású (15-20 perc) teljes μ agonista. Mivel nagyon jól oldódik zsírban, gyorsan átjut a vér/agy gáton és IV adva 1 percen belül hat. Hisztaminfelszabadulást nem okoz, ezért IV adva ideális rizikóbetegnek indukciójára kombinációban. Nagy fájdalom esetében 0,01-0,02 mg/kg adagot IV adva fájdalomcsillapító hatása azonnali megkönnyebbülést és nyugtató hatást okoz. Hányás nem jellemző, bradycardia viszont lehetséges, ezért a szívverést monitorozni kell. Rendkívül értékes gyógyszer a rizikóbetegnek altatásakor, de hátránya a rövid hatásidő. Hiba lenne azt gondolni, hogy egy IV fentanyl-os narkózis-bevezetés után már nem kell több fájdalomcsillapítót adnunk, vagy pedig egy egyszeri posztoperatív adag elegendő a betegnek. **A fentanyl egyszeri bólusban adva rövid hatása miatt posztoperatív fájdalomcsillapításra teljesen alkalmatlan.** Helyesen alkalmazva egy IV bólussal kezdve a bólusokat vagy 15-20 percenként ismételve, vagy infúzióban (0,3-0,7 g/kg/perc) folytatjuk a fentanyl adagolását. Altatás alatt 0,005 mg/kg IV bólus adag javasolható. A morfin és fentanyl előnyeit kihasználva az is megvalósítható, hogy IV fentanyl indukció után morfint adunk SC vagy IM a már altatásban lévő betegnek. Így hányás nem jelentkezik, és mire a fentanyl hatása elmúlik, a morfin hatása el fog kezdődni és több órán át tart. A fentanyl rövid hatása a gyors redistribúciónak és nem a metabolizációnak köszönhető. A fentanyl a májban metabolizálódik, ami egy viszonylag lassú folyamat. Hosszú fentanyl infúzió után kumuláció elképzelhető, de e cikk szerzőjének tapasztalata alapján ez ritkán okoz problémát. Ha az ébredés elhúzódná, adjunk kis adagú naloxont (0,01-0,04 mg/kg) vagy butorphanolt (0,05 mg/kg) SC.

Sufentanyl és alfentanyl

A fentanylhoz hasonló de rövidebb hatású teljes μ agonisták. Szintén a májban metabolizálódnak, de kumulációra kevésbé hajlamosak, mint a fentanyl. Használatuk a fentanyllal megegyezik, de mivel drágább és kevésbé elérhető gyógyszerek, magyarországi viszonylatban jelentőségük csekély.

Remifentanyl

A fentanylhoz hasonló teljes μ agonista. Különlegessége, hogy molekulaszervezete észter kötést tartalmaz, ami a plazmában és egyes szövetekben (pl. belek és izom) lévő enzimek hatására inaktív metabolitokra bomlik. Mivel metabolizációja nagyrészt nem a májban történik, és annak sebességét nem befolyásolja a májon át áramló vérmennyiség, gyorsan metabolizálódik, nagyon rövid hatásidejű és kumulációra hosszú infúziók adása után sem hajlamos gyógyszer. Különbösen hasznos súlyos májbetegnek altatásakor, amikor egyéb opioidok használata hosszú szedációhoz vezethet. Érdekes és potenciálisan hasznos alkalmazási területe lehet a császármetszésekhez történő altatás, mert kiürülése valószínűleg az újszülöttekben is gyors. Drága és nagyon ritka indikációs területű gyógyszer, amelynek használata terjed az Európai Unióban, bár ez inkább divat, mintsem valós orvosi indikáció. Használata a fentanylhoz hasonló, de a remifentanyl nagyobb valószínűséggel okoz bradycardiát és a remifentanyl infúzió abbahagyása után hamar és nagyon erősen jelentkezik a fájdalom, ha egyéb hosszabb hatású gyógyszerekkel fájdalomcsillapításról nem gondoskodunk. A remifentanyl adagja a fentanyl adagjának a fele.

Buprenorphine

Részleges μ agonista, ezért a morfinnál kevésbé erős fájdalomcsillapító. Hatása lassan alakul ki (IV adva is 30-45 perc) és sokáig tart (6-8 óra), ezért posztoperatív fájdalomcsillapításra praktikus alkalmazható, ha hatékony. Több cikkben hasonlóan jó posztoperatív fájdalomcsillapítónak tűnt, mint a kis adagú morfin (0,2 mg/kg). Sokan előszeretettel adják macskának, mert kevesebb a viselkedésbeli mellékhatása, mint a teljes μ agonistáknak. Szájnálkahártyáról felszívódva (de nem lenyelve) jól hasznosul, ezért a tulajdonosnak hazaadva több napon át használható posztoperatív fájdalomcsillapításra. Adagja 0,01-0,02 mg/kg. Megfontolandó érdemel, hogy a buprenorphine nagyon erősen kötődik a μ opioid receptorokhoz, ezért ha műtét előtti premedikációra adjuk, csökkentheti a később esetlegesen adandó erősebb fájdalomcsillapítók (pl. fentanyl) hatását. Ezért ha fájdalmas műtétet altatunk, érdemesebb teljes μ agonistával premedikálni (pl. morfin) és a posztoperatív szakaszban áttérni a buprenorphine használatára.

Butorphanol

Részleges μ és teljes κ agonista. **Gyenge fájdalomcsillapító és nyugtató hatású. Hatás-**

ideje rövid (1-1,5 óra). Hisztaminfelszabadulást és hányást nem okoz. Idős vagy rizikó-betegek nyugtatására és premedikálására is alkalmas kombinációban, ha erős fájdalomcsillapítóra nincs szükség (pl. rtg. vagy fizikális vizsgálat). Intravénásan is adható, de IV narkózis-bevezetésre nem ideális, mert hatása gyenge és lassan alakul ki (kb 15 perc). Részleges agonista révén teljes agonistákkal együtt adva csökkenti azok hatását, ezért azok részleges antagonizálására is használható például elhúzóóó érbredés során az extubáció elősegítésére és a légzésfunkció támogatására. Vannak, akik teljes és részleges μ agonistákat (pl. butorphanol és fentanyl) együtt adnak remélve, hogy a kombináció előnyös, ámbár ez a feltevés nem bizonyított. Ha a cikk elején tárgyalt gyógyszer-tani alapokat vesszük figyelembe, akkor egy ilyen kombinációtól semmilyen különleges előnyt nem várhatunk.

Nalbuphine

Részleges μ agonista. A butorphanolhoz hasonló gyenge fájdalomcsillapító, teljes agonisták antagonizálására használható.

Tramadol

Rendkívül érdekes, az állatorvoslásban viszonylag új gyógyszer. Előnye, hogy **szájon át is adható és nincs kábítószerlistán**. Maga a tramadol gyenge μ ópioid agonista, de a metabolitja (N-desmethyl tramadol) erősebben kötődik a μ receptorokhoz és fájdalomcsillapító hatású. A μ ópioid receptorok aktiválásán kívül más fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa is van. A tramadol gátolja a szinapszisokban a norepinephrin és a szerotonin újrafelvételét, ami ezen neurotranszmitterek felhalmozódásához és az ingerületvitel élénkítéséhez vezet. Ez azért hatékony, mert az agyból a gerincvelőbe leszálló fájdalomérzékelést gátló idegsejtek norepinephrint és szerotonint használnak az ingerületátvitelhez, ezért a tramadol ezek működését segíti. A többoldalú hatásmechanizmus ellenére a tramadol fájdalomcsillapító hatása gyengébb a teljes agonistáknál, ezért **erős fájdalom csillapítására önmagában nem alkalmas**. Tanulmányok szerint azonban műtét alatt és posztoperatív szakaszban adva is hasonlóan hatékony, mint egy alacsony dózisú morfin (0,2 mg/kg). Hányást nem okoz, nyugtató hatása elenyésző, de adható IV. Adagja 2 mg/kg parenterálisan és 2-10 mg/kg PO. Szájon át adva köhögéscsillapításra és otthoni, tulajdonos általi fájdalomcsillapításra is használható.

Sok magyar állatorvos számára a tramadol lehetne a legkönnyebben elérhető ópioid fájdalomcsillapító.

Carfentanyl és etorphin

Ezek hosszú (több órás) hatású és nagyon hatékony teljes μ agonisták. Akár egy csepp is elég ahhoz, hogy egy emberben halálos mérgezést (légzésbénulást) okozzon. Mivel

kis térfogatban lehet nagyon hatékony szereket befecskendezni, használatuk a vadállat altatásban terjedt el. A velük való munka különös elővigyázatosságot és gyakorlatot igényel és csak egy másik, kiképzett (elsősegélyt nyújtani tudó) szakember jelenlétében használjuk. Ilyenkor ópioid antagonisták mindig legyen kéznél, lehetőleg fecskendőbe felszívva. Van olyan állatorvos is, aki a munka elkezdése előtt az alkarja belső oldalán a bőrére írja hogy „naloxon”. Ez a szokás hasznos lehet, ha tudattalan állapotban kerül kórházba az illető és az első nővér, aki be akar kötni egy infúziót azonnal megtudja, hogy mi is lenne a helyes terápia.

Naloxon

Mindhárom ópioid receptorhoz kötődik és egyiken sem fejt ki hatást, tehát egy tiszta antagonistáról van szó. A naloxon a klinikumban legelterjedtebben használt ópioid **antagonista**. Hatása rövidebb (30-40 perc), mint a legtöbb agonistáé, ezért renarkotizáció lehetséges. Az ilyen állapotot monitorozni kell és a naloxont szükség szerint megismételni. Az ópioidok rutinszerű antagonizálása nem indokolt. Nagy hátránya, hogy ilyenkor a fájdalomcsillapító hatás is megszűnik, ami gyakran eredményez egy nehezen kezelhető és erősen vokalizáló beteget. Ez a jelenség nemcsak kegyetlen az állattal szemben, de rossz üzletpolitika is, mert az egész kórház és a tulajdonosok is hallani fogják, hogy mi történt. Vannak, akik megpróbálják tört adagokban ismételve IV beadni az antagonistát a kívánt hatás eléréséig, de ez a technika sem biztos. E cikk szerzőjének ajánlása az, hogy csak akkor használjunk antagonistát, ha feltétlenül muszáj. Életveszélyes esetben adjuk IV, elhúzóóó érbredés kezelésekor pedig tört adagban SC. Megfontolhatjuk a naloxon helyett a butorphanol adását is, ami elméletileg jobb, mert csak részlegesen antagonizál, de a klinikai tapasztalat szerint hasonló mellékhatásokra számíthatunk. A naloxon adagja 0,01-0,04 mg/kg.

Nalmephene

A naloxonhoz hasonló ópioid antagonisták, ami a naloxonnál négyszer hatékonyabb és hatása kétszer annyi ideig tart. Használata nem terjedt el.

Nalorphine és diprenorphine

Mű antagonisták és κ agonisták. Egyedül beadvá enyhe nyugtató hatásuk van. Teljes μ agonisták hatását viszont antagonizálják. Rendkívül hosszú hatásidejük miatt a vadállatorvoslásban használják carfentanyl és etorphin antagonizálására. Emlékezzünk arra, hogy ezek az agonisták is hosszú hatásúak, ezért pl. a rövid hatású naloxon nem lenne alkalmas erre a célra.

Naltrexon

Szintén hosszú hatású μ antagonisták. Nincs hatása a κ receptorokra, ezért nyugtató hatása sincs. Az USA-ban elterjedt vadállatok altatása során a carfentanyl antagonizálásának céljára és felváltotta a nalorphine és diprenorphine használatát.

Klinikai összefoglaló

- Az ópioidok nagyon hatékonyak az akut fájdalom csillapítására.
- Nagy előnyük, hogy a keringést nem depresszálják.
- Az esetleges bradycardia atropinnal kezelhető.
- Légzésbénító hatásuk állatokban nem olyan erős, mint emberben.
- A morfin olcsó és erős fájdalomcsillapító, ezért érdemes használni.
- A fentanyl erős fájdalomcsillapító és nagyon alkalmas rizikóbetegellátásra, de rövid hatása miatt gyakran kell ismétetni.
- A tramadol szájon át adható, és nem szerepel a kábítószerlistán.
- A butorphanol gyenge és rövid hatású fájdalomcsillapító.

Irodalomjegyzék

Stoelting RK, Miller RD. Basic pharmacologic principles. In: Stoelting RK, Miller RD, eds. *Basics of anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;18-33.

Kerr C. Pain management I: systemic analgesics. In: Seymour C, Duke-Novakovsky T, eds. *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 2nd ed. Gloucester: BSAVA, 2007;89-103.

Traynor JR, Clark MJ, Remmers AE. Relationship between rate and extent of G protein activation: comparison between full and partial opioid agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300:157-161.



3. kép: Vulkánikus hőforrás a Taupo tónál Új-Zélandon.