

Mire jó a metadon?

Dr. Ambriskó Tamás, Ph.D., Dipl. ACVAA, Dipl. ECVAA

Aneszteziológus szakállatorvos és oktató
Tel: +36-70-706-6283; e-mail: tambrisko@gmail.com, web: http://vetaneszt.hu

Bevezető

A perioperatív, az akut traumás és a különféle patomechanizmusú krónikus fájdalmak csillapítására használható legerősebb fájdalomcsillapítók az opioidok csoportjába tartoznak. További fontos előnyei az opioidoknak, hogy nincsenek súlyos keringési mellékhatásaik, és csökkentik az altatáshoz szükséges altatószer adagokat (pl. izoflurán MAC). Az opioidok légzésbénító hatása nem jelentős, ha önmagukban adjuk egészséges kutyáknak és macskáknak. Kombinációkban adva azonban – mély nyugtatás, vagy altatás céljából – a légzésbénító hatás erős lehet, és légzésmegállás is kialakulhat. Fontos tehát az oxigén adása és megfelelő monitorozás lehetősége. Különbség van azonban az egyes opioidok között a hatás erősségében, a hatás kialakulásának és tartamának idejében, a mellékhatásokban és az opioid receptor rendszertől eltérő hatások esetleges meglétében stb. Modern műtéti anesztézia elképzelhetetlen lenne teljes μ -opoid (mű) agonisták használata nélkül. Ügyelni kell azonban arra is, hogy a fájdalomcsillapítót a premedikáció során, a fájdalom kialakulása előtt (vagy az után minél hamarabb) adjuk és szünet nélkül lefedjük a teljes műtéti, sőt a posztoperatív időszakot is addig, ameddig a fájdalom mértéke ezt megkívánja. Ez aligha lehetséges rövid hatású opioidok (pl. fentanil) kizárólagos használatával. Olyan opioidra van tehát szükség, ami hosszabb hatású a fentanilnál. Ilyenek pl. a metadon, a morfin, és a buprenorfin, de ezeknek eltérő a hatásereőssége.

A jelen írás feltételezi, hogy az itt említett gyógyszerek felhasználása során elérhető az oxigénnel történő mesterséges lélegeztetés, a helyzetnek megfelelő monitorozás (például, de nem kizárólag pulzoximéterrel), a gyógyszert kapott állatot megfigyelés alatt lehet tartani és a gyógyszert alkalmazó állatorvos rendelkezik megfelelő elméleti tudással a gyógyszer- és az aneszteziológia területén.

Hatásereősség

Az állatorvoslásban a μ - és a κ -opoid (kappa) receptorhatások a legfontosabbak, de emlőállatoknál a μ -receptorok aktiválásakor a legerősebb a fájdalomcsillapító hatás. Olyan opioidot kell tehát választani, ami teljes μ -receptor agonista. A **teljes agonista** kifejezés azt jelenti, hogy az adott gyógyszer képes kiváltani a lehetséges legerősebb hatást. A **részleges agonista** viszont nem képes elérni a maximális hatást függetlenül az alkalmazott adagtól. Részleges agonistának minősül a buprenorfin és a butorfanol. Erős fájdalom esetében egyik sem alkalmazható. A legtöbb tankönyv a metadont és a morfin egyaránt a teljes μ -opoid agonisták közé sorolja, bár ezzel a jelen cikk szerzője nem ért egyet. Kísérletes bizonyítékok vannak arra, hogy a morfin inkább részleges agonistaként viselkedik a teljes μ -agonista metadonnal és fentanillal összehasonlítva [1].

Célszerű a teljes és részleges agonisták rendszerét nem bináris kategóriaként szemlélni, hanem inkább úgy, mint a hatásereősség (intrinsic aktivitás) spektrumát, ami a következőképpen alakul: fentanil > metadon > morfin >> buprenorfin >> butorfanol. A klinikai fájdalomcsillapítás hatékonysága azonban még sok más faktortól is függ, mint például a fájdalom típusától és mértékétől, az egyed sajátosságaitól, az állatfajtától, a receptorok számától, az esetleges egyéb fájdalomcsillapító mechanizmusok meglététől, valamint az adagolástól és a gyógyszermetabolizmustól is. Általánosságban azonban elmondható, hogy a fentanil, a metadon és a morfin egyaránt erős fájdalomcsillapítók, de az előző kettő valamivel erősebbek, mint a morfin. Ezzel ellentétben a buprenorfin csak közepesen erős, a butorfanol pedig gyenge fájdalomcsillapító, sőt, erős fájdalom esetében a butorfanol inkább antagonistaként viselkedik és fokozza a fájdalom mértékét. Az **1. táblázat** a fent említett opioidok összehasonlítását mutatja.

Opioid	Fádalom- csillapító hatásereősség	Hatás kialakulása	Hatástartam	iv. adható	im. adható	Hisztamin- felszabadulást okozhat	Hányás valószínű
Fentanil	Erős ↑↑↑	Gyors	20 perc	Igen	Nem	Nem	Nem
Metadon	Erős ↑↑	Közepes	4 óra	Igen	Igen	Nem	Nem
Morfin	Erős ↑	Lassú	4 óra	max. 0,2 mg/ kg adagban	Igen	Igen	Igen
Buprenorfin	Közepes	Lassú	6-8 óra		Igen	Nem	Nem
Butorfanol	Gyenge	Közepes	1 óra		Igen	Nem	Nem

1. táblázat: Az opioidok klinikai összehasonlítása

Opioidok használata premedikációra

A premedikációra szánt opioidokat a műtét előtt kell adni, hogy legyen idő a maximális hatás kialakulására a műtétig. A premedikációt lehetőleg izomba kell adni, és a hatásidőnek le kell fednie az egész műtét idejét, beleértve a posztoperatív szakaszt is. Mindezeket összegezve, műtėti premedikációra ma Magyarországon három választásunk van: metadon, morfin, vagy buprenorfin. A butorfanol, a jelen cikk szerzője szerint, a gyenge fájdalomcsillapító hatása miatt műtėti premedikációra alkalmatlan, de használható lehet fájdalomtalan vizsgálatok (pl. radiológia) és kezelések során végzett bódításra vagy altatásra. Mivel a buprenorfin is csak közepesen erős fájdalomcsillapító, ezért csak kevésbé fájdalmas műtétekhez javasolt használni, mint például a macska herélés és OHE, illetve a kutya herélés. Fájdalmas műtétekhez a metadon és a morfin egyaránt elfogadható választás lehet, de a metadonnak számos előnye van a morfinhoz képest. A metadon erősebb fájdalomcsillapító, nem okoz hányást és hisztamin felszabadulást, gyorsabb a hatás kialakulása, intravénásan is adható, akár nagyobb adagokban is. A metadon 10 ml-es gumidugós kiszerezésben kapható, ami praktikusabb, mint az 1 ml-es morfin ampullák. Mindezeket megfontolva, a mérleg a metadon javára billen. (Ráadásul A.U.V. készítményként is kapható – a Szerk.) Bizonyított tény, hogy ha egy praxisban kevesebb altatási protokollt használnak, akkor biztonságosabban tudnak dolgozni, mintha sok hasonló protokollból válogatna az altató személyzet. Tehát, amennyire a józan ész engedi, érdemes egyszerűsíteni az altatási protokollokat és szűkíteni a választási lehetőséget. A metadon tulajdonságait figyelembe véve, alkalmas lehet arra, hogy a legtöbb altatási protokoll része legyen. Két ok miatt érdemes mégis a morfinra is kiváltani az engedélyt: az egyik az olcsósága, a másik pedig az a tény, hogy humán gyógyszerárakban megvásárolható.

Miért nem fentanil?

Hazánkban sok kolléga intravénásan adott fentanillal és propofollal bevezeti, és ezután inhalációsan folytatja az altatást. Rövid hatásideje miatt a fentanilt bólusokban, vagy infúzióban tovább adagolják. Van, aki fájdalomcsillapításra altatásban morfin is ad, majd ébredéskor NSAID-et. Ez a módszer egyetlen előnye, hogy praktikus, de hibái miatt nem az állapot, hanem inkább az altató személyzet érdekeit szolgálja. Ebből a protokollból teljesen hiányzik a premedikáció, mely során az állatnak időt adunk, hogy megnyugodjon és csökkenjen a szívteljesítménye és oxigén igénye. Kivételes esetben persze lehet ilyet alkalmazni, ezt hívják gyors szekvenciájú bevezetésnek, amihez akkor fordulunk, ha a beavatkozás halasztathatatlant, mint például egy akut légúti elzáródás elhárításakor. Ennek azonban az állapot érdekében kell történnie, és nem az a célja, hogy a munkafolyamatot gyorsítsuk. Ha az állatban van már vénakanül, akkor intravénásan is beadható a premedikációra szánt opioid (pl. metadon), de ekkor is érdemes legalább pár percet várni az altatás bevezetése előtt. A fentanilos módszer további hibája, hogy a fájdalomcsillapítás lefedettsége nem folyamatos. A fentanil a rövid hatásideje miatt, a műtét kezdetekor a hatás már gyakran elmúlik. Az újra adagolás bólusokban elvileg lehetséges, de ezt egy sok más feladattal terhelt operatőr, vagy alig hozzáértő asszisztens a ta-

pasztalatok szerint nem fogja időben megtenni, ezért ez nem reális elvárás. A folyamatos fentanil infúzió (CRI) – megfelelő adagban – már alkalmas lehet a korrekt műtėti fájdalomcsillapításra, de bonyolultabb, mint egy hosszú hatású opioid használata, és nem oldja meg a posztoperatív fájdalomcsillapítás problémáját. Az altatásban beadott morfin, ha várunk a hatás kialakulására (20-30 perc), már segíthet a posztoperatív fájdalomcsillapításban, de rövid műtéteknél nincs erre idő és ennek a módszernek nincs előnye a premedikációra adott metadonnal szemben. Az ébredéskor adott NSAID hatására 1-1,5 órát kell várni, ezért ez önmagában nem lesz alkalmas a közvetlen posztoperatív szakaszban a fájdalomcsillapításra. Mindezt összegezve, a fenti technika praktikus lehet, de ha a hátrányait egyenként megkíséreljük megoldani, akkor egy bonyolult és bizonytalan technikát kapunk, amit egyetlen premedikációra adott metadon adag ki tudott volna váltani.

Milyen gyógyszer a metadon?

A metadon egy racém elegy, ami azt jelenti, hogy két optikailag aktív izomer van jelen a készítményben: az L- és a D-metadon. Az L-metadon teljes μ -opioid agonista, ami a fájdalomcsillapító hatás nagy részéért felel. A D-metadonnak kisebb az affinitása a μ -receptorra, de NMDA-receptor blokkoló, illetve szerotonin- és noradrenalin-visszavételt gátló hatásaival hozzájárul fájdalomcsillapító hatáshoz. A metadon egyedülálló helyzetben van az opioidok között azért, mert négyféle hatásmechanizmuson keresztül váltja ki fájdalomcsillapító hatását. Éppen ezért, a hazai humán hospice ellátásban is mással nem helyettesíthető terápiás alternatíva lehet, különösen a daganatos betegek morfinrefrakter, neuropátiás patomechanizmust is involváló fájdalmai esetén [2]. A metadon az állatorvoslásban is jelenleg a legalkalmasabb fájdalomcsillapító a traumás, a műtėti, a posztoperatív és egyéb közepes, vagy erős fájdalmak esetében és széles körben alkalmazott szer kutyák, macskák és egyéb állatfajok kezelésére [3].

A metadon használata

A metadon hatása vénásan adva pár perc alatt kialakul, izomba adva viszont érdemes legalább 20 percet várni a műtét kezdetéig, vagy ha erre nincs idő, ki lehet egészíteni egy adag intravénás fentanil bólussal. A hatás időtartama 2-6 óra körül alakul, de a 4 órás adagolási intervallum széles körben elfogadott [3]. Érdemes azonban a fájdalom mértékétől függően változtatni az adagot és az intervallumot is. Az adag 0,2-0,5 mg/kg körül alakul, ami iv., im. vagy sc. is alkalmazható. Rövid beavatkozásokra érdemesebb kisebb adagot választani, mert nagyobb adagoknál az ébredés elnyúlhat. Ha a műtét során fájdalomáttörés van, azt intravénás fentanillal érdemes kezelni. A fentanil erre a célra az egyik legalkalmasabb szer, mert nagyon erős a fájdalomcsillapító hatása, de rövid hatásideje miatt nem nyújtja el az ébredést. Ha erős műtėti fájdalom várható, akkor 0,5 mg/kg metadon adag javasolható, de ekkor is előfordulhat fájdalomáttörés, ami 5 μ g/kg iv. fentanillal kezelhető. Elképzelhető, hogy nagyobb adagú metadonnal (pl. 1-2 mg/kg) nem lenne ilyen fájdalomáttörés, viszont az ébredés túl hosszú lenne. A legjobb megoldás ezért a metadon és a fentanil ésszerű kombinációja.

A metadont premedikációra célszerű im. adni, de ha már van vénakanül, akkor válasszuk az iv. utat. Tartós posztope-

ratív adagolásra, ha a vénás út már nem elérhető, sc. is alkalmazható, mert jól felszívódik, és kevésbé fájdalmas, mint az im. beadás. Ha infúziós metadon adagolás (CRI) szükséges, akkor egy kezdeti 0,2 mg/kg bólus után 0,1 mg/kg/óra infúzió adandó, amit a tünetek alapján módosítani lehet. Az irodalom egyéb adagolási módszereket is említ, de a jelen cikk szerzője ezeknek nem látja jelentőségét a mai magyar állatorvosi praxisban.

Az opioidoknak, beleértve a metadont is, az egyik legnagyobb hátránya, hogy nem elég erős nyugtató hatásúak, ezért izgatott állatoknak nyugtatókkal, vagy altatókkal együtt érdemes adni őket, ha kontraindikáció nincs. Macskáknál például jól működik az 1-2 mg/kg alfaxalonnal való kombináció, amit egy fecskendőből im. kell beadni. Kutyaénál pedig a 3-5 µg/kg dexmedetomidines kombináció vált be, amit 1-2 mg/kg ketaminnal is ki lehet egészíteni. Vigyázzunk az α-2 agonisták kontraindikációira.

Klinikai összefoglaló

- A premedikációt 20-40 perccel az altatás bevezetése előtt im. érdemes beadni.
- Erre a célra több órás hatástartamú, erős fájdalomcsillapító hatású opioidot érdemes használni.

- A ma Magyarországon elérhető gyógyszerek közül premedikációra a metadon a legjobb választás.
- A metadont szükség szerint kombinálni lehet α-2 agonistákkal, alfaxalonnal, vagy ketaminnal stb.

Egy nagyforgalmú magyar állatkórház vezetője, dr. Pelle György szerint: „Amíg nem tudtunk a metadonról, addig nem zavart, de mióta ismerjük és használjuk, nem tudnánk nélküle dolgozni. A metadon forradalmasította a munkánkat, kényelmessé, kiszámíthatóvá és szakszerűvé tette.”

Irodalom

1. Adams JU, Paronis CA, Holtzman SG. Assessment of relative intrinsic activity of mu-opioid analgesics in vivo by using beta-funaltrexamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:1027-1032.
2. Simkó C. A metadon szerepe a fájdalomcsillapításban. *Onkológia & Hematológia* 2023;3:8-15.
3. Kerr CL, Swanton WE. Anesthesia update - Incorporating methadone into companion animal anesthesia and analgesic protocols: A narrative review. *Can Vet J* 2023;64:1058-1065.



Részletek a szerző előszavából:

A kézikönyv elsősorban a helmintológia megértését és tanulását segíti. A hangsúly a gyakorlati ismereteken van, amelyeket olyan elméleti alapokkal egészítettem ki, amelyek véleményem szerint fontosak a szakkifejezések, a férgek szaporodásának és az általuk okozott kórfolyamatoknak a megértéséhez. A paraziták kimutatására szolgáló laboratóriumi vizsgálatok esetében többféle, egyszerű módszert is említek a különféle paraziták vizsgálatára.

A könyv A/4-es méretben, puhakötéssel, 145 oldal terjedelemben jelent meg, 395 kép és 26 ábra illusztrálja.

Kiadja és forgalmazza a Magyar Állatorvosi Kamara.

Ára: 5 670,- Ft

Megrendelhető, ill. megvásárolható a MÁOK Kft. irodájában (1078 Budapest, István u. 11. fszt. 2.), tel.: 1-413-2495, 06-30-294-1011, e-mail: szakkönyv@maok.hu.