

# Analgezija štakora i miševa

Prof.dr.sc.Dražen Vnuk  
Veterinarski fakultet  
24. Siječnja 2019.

CROLASA godišnja skupština



# Uvod

- ◆ Godišnje se u pokusima koristi do 100 milijuna životinja
- ◆ <25% laboratorijskih glodavaca prima postoperacijsku analgeziju (35% njih primilo buprenorfin)
- ◆ <40% su anestezirani s anesteticima koji imaju analgetsko djelovanje

# Anestezija

- ◆ Nesvijest ili hipnoza
- ◆ Miorelaksacija
- ◆ Analgezija – preemptivna, intraoperacijska, postoperacijska

# Kada koristimo analgeziju?

- ◆ Bilo koji postupak koji izaziva bol
- ◆ Bilo koji invazivni/ kirurški postupak
  - ◆ Etički aspekt analgezije
  - ◆ Medicinski aspekt analgezije
  - ◆ Utjecaj na rezultate istraživanja?

# Utječe li primjena NSPUL na cijeljenje kosti

- ◆ Aspirin
- ◆ Celecoxib
- ◆ Diklofenak
- ◆ Ibuprofen
- ◆ Fluniksin
- ◆ Etodolac
- ◆ Indometacin
- ◆ Meloksikam
- ◆ Rofecoxib
- ◆ Različiti rezultati
- ◆ Ima učinka?
- ◆ Nema učinka?
- ◆ Doza, koliko dana?
- ◆ Utjecaj spola u štakora kod primjene celecoxiba, u mužjaka se izlučuje za 4 sata u ženki 11 sati.
- ◆ U pasa utjecaj ukoliko se daje 42 dana uzastopno

# Preemptivna analgezija

- ◆ Primjena analgetika prije početka zahvata
- ◆ Zovu je i preventivna analgezija

# Multimodalna analgezija

- ◆ Kombinacija dvaju ili više analgetika koji svoj analgetski učinak ostvaruju različitim mehanizmom djelovanja

# Pozitivni učinci analgezije

- ◆ Dobrobit životinje
- ◆ Smanjuje stres
- ◆ Fiziološke funkcije- imunološki odgovor
- ◆ Poboljšava cijeljenje rane
- ◆ Brži oporavak

# Utjecaj spola na analgeziju

- ◆ Ženke manje tolerantne na bol
- ◆ 79% istraživanja rađeno na mušjacima

Mogil JS, Chanda ML. 2005. The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. Pain 117(1-2):1-5.

# Anestezija- inhalacijska



- ◆ Izofluran i sevofluran
- ◆ Inhalacijska- dodatak kisika, utječe na brojne mehanizme

Nema analgezije

Veća mogućnost kontrole dubine anestezije kod inhalacijske anestezije, brži oporavak

Dušikov oksidul- upitan analgetski učinak

Izofluran- nema biotransformacije

# DUŠIČNI OKSIDUL

- ✍ Za vrijeme indukcije anestezije koristi se jer vrlo brzo djeluje
- ✍ Ima “second gas effect”
- ✍ Za održavanje anestezije mora se kombinirati s drugim inhalacijskim anesteticima i to 50 do 66% dušičnog oksidula i 33 do 50% kisika
- ✍ Koncentracija inhalacijskog anestetika smanjuje se za trećinu do polovine ako se koristi zajedno s dušičnim oksidulom
- ✍ Ima određeno analgetsko djelovanje

# Oprez



- ◆ Potencijalni problemi nakon izlaganja inhalacijskim anesteticima:
  - ◆ Trenutni: glavobolje, umor, letargija, depresija, pruritus, usporenost
  - ◆ Dugoročni: spontani abortusi (dušični oksidul), kongenitalne malformacije, novotvorine, bolesti jetre i bubrega

# Sredstva za indukciju anestezije



# Anestezija injekcijska



- ◆ Ksilazin/ketamin
- ◆ Deksmedetomidin/ketamin
- ◆ Acepromazin/ketamin
- ◆ +/- dodatak opioidnog analgetika
- ◆ Ukoliko se ketamin primjeni samostalno-plitka anestezija

# Buprenorfin

- ◆ 35x jači od morfija kada se primijeni intramuskularno u štakora
- ◆ Djelovanje 3-5 sati u miševa i 6-8 sati u štakora
- ◆ Peroralno davanje- hepatički metabolizam, biodostupnost 5-10%, djelovanje 1-2 sata u dozi 0,5 mg/kg
- ◆ Nema depresije centra za disanje
- ◆ Pica (u ostalih vrsta povraćanje)

# Pica

- Akufagija- oštri predmeti
- Koprofagija- feces
- Emetofagija- povraćeni sadržaj
- Geofagija- zemlja
- Hijalofagija- staklo
- Plumbofagija- olovo
- Trihofagija- dlaka
- Urofagija- mokraća
- Hematofagija (vampirizam)- krv
- Ksilofagija- drvo ili drvne prerađevine (papir)
- Litofagija- kamenje
- Pagofagija- led

# Metadon

- ◆ Postoperacijska bol 0,3-0,5 mg/kg im.
- ◆ Manji sedacijski učinak
- ◆ <inapetenca

# Transdermalni sustavi

- ◆ Buprenorfin, metadon i drugi opioidni analgetici- treba ih davati svakih nekoliko sati
- ◆ Mogu se ponekad koristiti transdermalni sustavi
- ◆ Problem ukoliko pojede flaster- resorpcija u usnoj šupljini i smrt, ukoliko ga proguta, metabolizam u jetri i nema problema
- ◆ U vrlo malih životinja teško dozirati

# Preparati koji polako otpuštaju buprenorfin

- ◆ BUPRENORFIN SR LAB
- ◆ Potkožna primjena
- ◆ Djelovanje do 72 sata (upitno vrijeme?)
- ◆ U miševa i drugih glodavaca za postoperacijsku i perioperacijsku analgeziju
- ◆ U štakora nije uočena pica, ali u 40% štakora iritacija kože nakon potkožne injekcije

# Utjecaj opioidnih analgetika na druge organske sustave

- ❖ Opioidni analgetici mogu izazvati imunosupresiju u ljudi i u životinja???
- ❖ Opioidni analgetici imaju utjecaja na razvoj tumora- ili ga usporavaju ili ga ubrzavaju- morfij???

# NSPUL

- Meloksikam, karprofen najčešće korišteni
- Djelovanje 8-24 sata
- Opisani pripravci meloksikama koji djeluju do 72 sata



# **Comparison of pre-emptive butorphanol or metamizole with ketamine + medetomidine and s-ketamine + medetomidine anaesthesia in improving intraoperative analgesia in mice**

C Bauer<sup>1</sup> , U Schillinger<sup>1</sup>, J Brandl<sup>1</sup>, A Meyer-Lindenberg<sup>2</sup>, A Ott<sup>3</sup> and C Baumgartner<sup>1</sup>

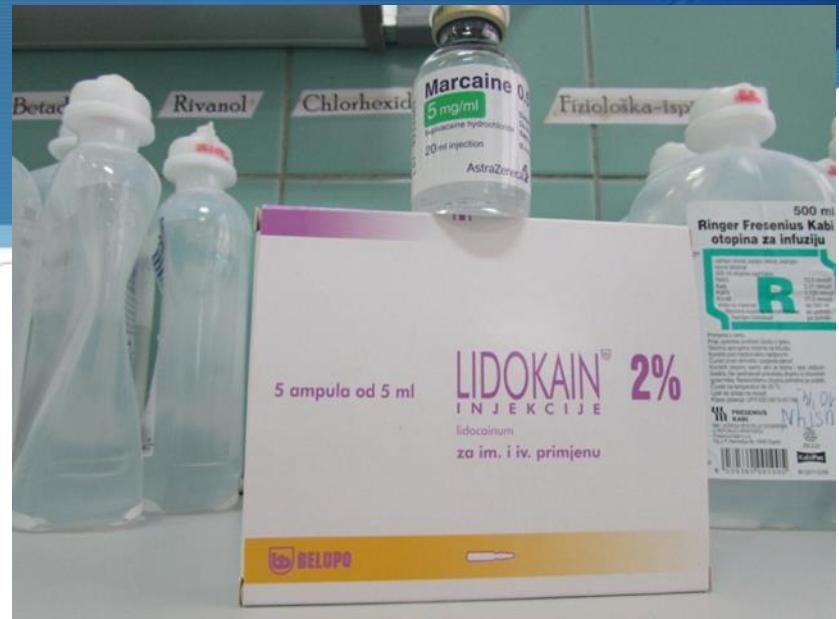
Anestezija medetomidin/ketamin u miševa + butorfanol ili metamizol  
I jedan i drugi dobra analgezija  
Kod primjene butorfanola prestanak disanja

# Glukokortikoidi

- ◆ Uočen analgetski učinak u ljudi nakon neurokirurških zahvata u kombinaciji s opioidima
- ◆ Smanjuje upalnu reakciju i interakcija s opioidnim receptorima
- ◆ Imunosupresija
- ◆ Usporava zaraštavanje rane

# Lokalni analgetici

- Zbog veličine komplikirano
- Mogućnost predoziranja
- Maks. doza 10 mg/kg lidokaina i 2 mg/kg bupivakaina
- Potrebno razrijediti
- Dodatak adrenalina



# EMLA krema

- ◆ Sadrži dvije aktivne tvari lidokain i prilokain- lokalni analgetici
- ◆ Koristi se najčešće primjenom na kožu- ne osjeća se bol na koži, ali se osjeća pritisak i dodir
- ◆ Manji zahvati na koži



## RESEARCH PAPER

**The use of eutectic mixture of lidocaine and prilocaine in mice (*Mus musculus*) for tail vein injections**

John M David\*, Sandra Duarte Vogel†, Kimberly Longo†, Daniel Sanchez† & Gregory Lawson†

36 miševa, primijenjena EMLA krema prije intravenske injekcije u području repa Praćene promjene u ponašanju i fiziološke promjene (frekvencija disanja, vokalizacija, trzaj repa te ponašanje za vrijeme i poslije venepunkcije EMLA krema nije utjecala na smanjenje averzivnih reakcija nakon venepunkcije

*Research Article*

## **Injectable Anesthesia for Mice: Combined Effects of Dexmedetomidine, Tiletamine-Zolazepam, and Butorphanol**

**Laura A. Cagle,<sup>1</sup> Lisa M. Franzi,<sup>1</sup> Steven E. Epstein,<sup>2</sup> Philip H. Kass,<sup>3</sup>  
Jerold A. Last,<sup>1</sup> and Nicholas J. Kenyon<sup>1</sup>**

- Korištena anestezija deksmedetomidin ili tiletamin/zolazepam sa ili bez dodatka butorfanola u miševa oba spola
- Bez butorfanola anestezija u 58% miševa, a s dodatkom butorfanola u 100% miševa
- Obstrukcija uretre u 66% muških miševa nakon primjene deksmedetomidina i smrtnost 38%.
- Kod primjene tiletamin/zolazepam anestezije nije uočena uretralna obstrukcija
- medetomidin isto, ksilazin nije problem

# Hipotermija kao anestezija

- ◆ Koristi se u neonatalnih miševa i štakora (<7 dana) za zahvate u trajanju 5-15 minuta
- ◆ Hipotermija izaziva imobilizaciju i blagu analgeziju
- ◆ Starije životinje (>7 dana) i duži, invazivniji zahvati – inhalacijska anestezija
- ◆ Rizici- ventrikularna fibrilacija, hipoksija tkiva, metabolička acidozna za vrijeme zagrijavanja neuralne transmisije

# Tehnike hipotermije

- ◆ Depresija neuralne kondukcije i sinaptičke transmisije u CNS i redukcija brzine kondukcije u perifernim živcima
- ◆ Lidokain- depresija ili blokada kondukcije
- ◆ Hipotermija je bolna u ljudi i životinja
- ◆ Glodavci starosti do 1 tjedan ne mogu učinkovito regulirati tjelesnu temperaturu, moguće je brzo hlađenje tijela
- ◆ Polaganje hlađenje tijela, stavljanjem životinje u lateks rukavicu smanjuje neugodu

# Hipotermija kao anestezija

- ◆ Životinja se stavlja u lateks rukavicu do vrata i stavlja se u zdrobljeni led i vodu (2-3 °C)
- ◆ Druga opcija je u papirom zamotanu cijev i ponovno u zdrobljeni led- potrebno do 15 minuta za postizanje kirurškog stadija anestezije
- ◆ Potrebno je 5-8 minuta (2-3 minute do gubitka svijesti i 3-5 minuta za potpuni blok neuralne transmisije
- ◆ Analgezija izazvana ovom metodom traje do 10 minuta
- ◆ Potrebno provjeravati refleks povlačenja

# Hipotermija

- ◆ Oprez- životinja ne smije biti u direktnom kontaktu s ledom (barijera)
- ◆ Postavljanje životinje u hladnu sobu nije prihvatljivo jer indukcija traje 30-45 minuta
- ◆ Anestezija se može produžiti ukoliko se životinja postavi na led (3-4 °C)- ne direktno
- ◆ Dokazano je da će životinja održavati temperaturu tijela na oko 5°C maksimalno 15 minuta

# Postoperacijski nadzor

- ◆ Nakon anestezije treba izbjegći brzo zagrijavanje životinje
- ◆ Dok se životinje potpuno ne probude ne mogu osigurati hlađenje u slučaju prebrzog zagrijavanja
- ◆ Postavljanje u inkubator na 33°C kroz 20-30 minuta
- ◆ Potpuni oporavak 30-60 minuta
- ◆ Dodati kisik

# Hipotermija

- ❖ Moguć kanibalizam od strane roditelja
- ❖ Treba pričekati potpuno buđenje iz anestezije

*dvnuk@vef.hr*

