
Smärtbehandling hos hund och katt

– Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript.

Budskapet i dessa delar därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Perioperativ smärtbehandling av hund och katt

Henrik Bohlin

Inledning

I denna artikel beskrivs kort den fysiologiska bakgrunden till den postoperativa smärtan samt principer, strategier och de vanligaste farmaka för perioperativ smärtbehandling, dvs. den smärtbehandling som ges i omedelbar anslutning före, under och efter det kirurgiska ingreppet.

Fysiologisk bakgrund till postoperativ smärta

Obehandlad smärta i samband med kirurgi karaktäriseras postoperativt av hyperalgesi, dvs. en ökad känslighet för smärtsamma stimuli och ibland även för stimuli som normalt inte utlöser smärta, s.k. allodyni. Den primära hyperalgesin orsakas av den perifera sensitiseringen av nociceptorerna till följd av frisättningen av inflammatoriska mediatorer i operationssåret. Den sekundära hyperalgesin, eller s.k. ”wind-up”, orsakas av en central sensitisering, med vilket man avser en höjning av retbarheten hos smärtneuronen i ryggmärgen till följd av upprepat nociceptivt inflöde från afferenta smärtbanor.

Anestesi och analgesi

Allmän anestesi innebär inte det samma som god analgesi. Allmän anestesi gör patienten medvetslös och därmed oförmögen att uppleva smärta men smärtsamma stimuli kommer ändå, om de ej blockeras med analgetika, att med full kraft nå CNS och starta de neurofysiologiska processer som leder fram till ”wind-up”.

Förebyggande smärtbehandling

Obehandlad postoperativ smärta sänker immunförsvaret hos patienten och förlänger läknings- och konvalescens-tiden. All smärtbehandling i anslutning till ett kirurgiskt ingrepp syftar därför till att i så hög grad som möjligt lindra den postoperativa smärtan genom att förhindra uppkomsten av hyperalgesi orsakad av inflammation och ”wind-up”. Den bästa strategin för att åstadkomma detta är genom förebyggande behandling, dvs. att analgetika tillförs patienten i samband med premedicineringen för att blockera smärtvägarna redan innan smärtsamma stimuli induceras

genom det kirurgiska ingreppet. Erfarenhetsmässigt vet man att den postoperativa smärtan blir mer svårbehandlad om behandlingen sätts in först efter det att smärta har inducerats vilket bl.a. tar sig uttryck i högre doser och kortare duration för de analgetika som används samt längre behandlingstider. Premedicineringen kompletteras och följs sedan upp genom intra- och postoperativt tillförsel av analgetika till ett komplett perioperativt smärtbehandlingsprotokoll.

Kombinationer av analgetika

Genom att kombinera olika klasser av analgetiska preparat och även utnyttja möjligheterna till olika administrationssätt (systemiskt, lokalt, epiduralt) kan det nociceptiva inflödet blockeras på flera olika nivåer i nervsystemet och den analgetiska effekten förstärkas. På så sätt kan patienten ges en bättre smärtlindring. Smärtans svårighetsgrad samt patientens status styr valet av preparat och kombinationsmöjligheter.

Administrationssätt och doser

Analgetiska preparat kan tillföras systemiskt (peroralt, subkutant, intramuskulärt och intravenöst), lokalt (t.ex. lokal infiltration, regional blockad, specifik nervblockad och injektion i en kavitet) eller epiduralt. Premedicineringen ges tidsmässigt med hänsyn till de olika preparatens anslagstid och duration och vanligen handlar det om 30–60 min preoperativt. Doseringen anpassas, förutom till smärtans bedömda svårighetsgrad och patientens allmäntillstånd, till de synergistiska effekterna av att flera analgetika dels kombineras med varandra och att de dessutom kombineras med sederande preparat och allmänanestetika vilka alla ingår i en balanse-rad analgesi och anestesi. Doseringarna kan dessutom variera beroende på administrationssätt och om de ges pre- eller postoperativt eller om premedicineringen inför operationen har föregåtts av en tids smärtbehandling då patientens allmäntillstånd på grund av t.ex. omfattande trauma, måste stabiliseras. De doseringsförslag som anges i denna artikel är hämtade från publicerade data i internationell referenslitteratur och har, när det gäller de flesta preparaten, prövats kliniskt på ett flertal svenska djursjukhus.

Perioperativ, systemisk smärtbehandling

1. Opioider

Opioiderna blockerar transmissionen av smärtimpulser till högre centra i CNS genom sin verkan i ryggmärgen på pre- och postsynaptiska receptorer (μ -OP3, δ -OP1 eller κ -OP2) till afferenta smärtbanor. Opiatreceptorer aktiveras även perifert i samband med en vävnadsskada. Av kliniskt intresse är framför allt att man bland opioiderna skiljer mellan rena agonister som har en obegränsad analgetisk effekt med stigande dos och partiella agonister eller kombinerade agonister-antagonister som når en maximal effekt för att därefter med stigande dos få försämrade analgetisk effekt (s.k. "bell-shaped" dos-effektkurva). Partiella agonister och agonister-antagonister (Buprenorfin, Butorfanol) kan även utnyttjas om man vill reversera den kraftiga andningsdepressionen av en ren agonist (t.ex. Fentanyl) men med bibehållen analgesi. Av samma skäl kan det alltså vara olämpligt att ge t.ex. Buprenorfin med mycket kraftig affinitet till μ -receptorn eller Butorfanol, innan man ger en ren μ -receptoragonist som t.ex. Metadon, om det är det senare preparatets analgetiska egenskaper man eftersträvar. Dosförslag för perioperativ, systemisk behandling (subkutan, intramuskulär och intravenös) med opioider framgår av Tabell I.

Morfin: Morfin är en ren agonist på μ -receptorn och kommer ifråga i samband med mycket svåra smärttillstånd. Anslagstiden är relativt lång och durationen är en och en halv till tre timmar hos hund och sex till åtta timmar hos katt. I rekommenderade doser kan morfin användas till katt utan att excitationsproblem uppstår. En nackdel vid systemisk tillförsel av morfin är den emetiska effekten som i någon mån kan lindras genom att man samtidigt ger acepromazin. På grund av den emetiska effekten är morfin inte lämpligt vid gastrointestinal kirurgi eller ögonkirurgi.

Metadon: Metadon är en ren agonist på μ -receptorn och påminner mycket om morfin men har mindre sederande effekt än morfin och har heller inte någon emetisk effekt vid systemisk tillförsel i rekommenderade doser. Durationen är två till fyra timmar hos hund och tre till fem timmar hos katt. Det anses föreligga en ökad risk för att metadon kan orsaka excitation och kramper hos katt. I Sverige används idag metadon i stor omfattning på flera djursjukhus vid behandling av svåra smärttillstånd.

Hydromorfon: Hydromorfon är en mycket potent agonist på μ -receptorn och är hos oss ett alternativ till det internationellt välkända oxymorfonet. Den emetiska effekten är liten.

Tabell I. Doseringsförslag vid användning av opioider för analgesi till hund och katt.

Opioid	Hund	Katt
Morfin	0,1–1,0 mg/kg/2–6 h sc, im, iv	0,05–0,30 mg/kg/6–8 h sc, im, iv
Metadon	0,1–0,5 mg/kg/3–6 h sc, im, iv	?
Hydromorfon	0,1–0,2 mg/kg/2–6 h sc, im, iv	0,1–0,2 mg/kg/2–6 h sc, im, iv
Petidin	3,5–10 mg/kg/1–3 h im 10–15 mg/kg/1–3 h sc	3,5–10 mg/kg/1–3 h im 10–15 mg/kg/1–3 h sc
Fentanyl	0,001–0,005 mg/kg/30 min iv	?
Buprenorfin	0,005–0,020 mg/kg/6–8 h sc, im, iv	0,005–0,020 mg/kg/6–8 h sc, im, iv
Butorfanol	0,2–0,6 mg/kg/2–4 h sc, im, iv	0,2–0,8 mg/kg/2–4 h sc, im, iv
Nalaxon	0,04–1,00 mg/kg sc, im, iv	0,04–1,00 mg/kg sc, im, iv

Doserna anpassas efter kirurgiskt ingrepp, önskad effekt, patientens status, administrationsätt och om preparaten ges pre- eller postoperativt. Observera att opioider skall ges långsamt om de administreras intravenöst för att minska risken för oönskade överdoseringseffekter (1,3,4).

Petidin: Petidin är en ren agonist på my-receptorn med god sedativ effekt och få oönskade biverkningar. Anslagstiden är kort men även durationen är kort, cirka en och en halv timme hos hund och en och en halv till två timmar hos katt. Dess atropinlika kemiska struktur ger petidin goda spasmolytiska egenskaper som gör det till ett lämpligt analgetikum i samband med gastrointestinal kirurgi och till katter med urin-konkrement.

Fentanyl: Fentanyl är en ren agonist på my-receptorn med mycket kort anslagstid (1 minut) och kort duration (20–30 minuter) och lämpar sig i praktiken endast för att förstärka analgesin intraoperativt. Under operationens gång itereras fentanylet allt efter behov. Under kort tid postoperativt kan man tänka sig att använda fentanyl tills andra analgetika med längre duration har hunnit verka. Fentanyl används i samband med kirurgiska ingrepp som utlöser svåra smärtor fram för allt inom ortopedisk kirurgi men även t.ex. vid ett sådant ingrepp som s.k. Zepp-operation av hörselgångarna. Fentanyl ges sakta intravenöst och en dosberoende andningsdepression kan ses. Av det skälet rekommenderas att patienten kontinuerligt monitoreras med capnograf. Fentanyl finns även för transdermal administration i form av s.k. ”fentanyl-plåster” som i begränsad omfattning används för postoperativ smärtkontroll.

Buprenorfin: Buprenorfin är en partiell agonist med stark affinitet till my-receptorn. Anslagstiden är cirka 45 minuter till en timme och durationen är lång, sex till åtta timmar hos hund och åtta timmar hos katt. Buprenorfin används i samband med måttligt smärt-samma ingrepp gärna i kombination med andra klasser av analgetika t.ex. NSAID. På grund av den starka bindningen till my-receptorn kan det teoretiskt vara svårt att, så länge buprenorfinet inte är metaboliserat, förstärka analgesin med en ren my-receptoragonist. I praktiken har det emellertid visat sig att tillförsel av en ren my-receptoragonist i detta läge vanligen ändå ger en förbättrad analgesi.

Butorfanol: Butorfanol är en kombinerad agonist-antagonist. Dess analgetiska effekt på hund och katt är svag, särskilt när det gäller somatisk smärta och preparatet är endast att rekommendera i samband med ingrepp som förväntas ge lindrig till måttlig postoperativ smärta. Däremot har butorfanol mycket goda sederande egenskaper inte minst i kombination med sedativa som acepromazin och alfa-2-adrenoreceptoragonister.

Naloxon: Naloxon är en ren antagonist som används som antidot för att reversera effekten av agonister och agonist-antagonister.

2. NSAID

NSAID-preparaten utövar sin analgetiska effekt genom att hämma prostaglandinsyntesen i operationssåret men sannolikt även på ryggmärgsnivå. För närvarande är bara två preparat, karprofen och meloxicam, allmänt godkända att använda i sam-

band med premedicinering av hund. När det gäller katt varierar indikationerna mellan olika länder men i praktiken används både karprofen (2–4 mg/kg) och meloxicam (0,2 mg/kg) idag med goda resultat till katt som preoperativa engångsdoser med injektionspreparat. Andra NSAID-preparat för postoperativ smärtkontroll med indikation till hund och katt är ketoprofen, tolfenaminsyra och vedaprofen (endast hund). Anslagstiden för NSAID-preparat är lång men durationen är 12–24 timmar beroende på administrationsätt och preparat. En NSAID kan ibland ensam ge tillräcklig analgesi, men kombineras vanligen med en opioid i samband med premedicineringen. Observera att det avrådes från att kombinera olika NSAID-preparat med varandra samt att kombinera NSAID med kortikosteroider för att inte öka risken för oönskade biverkningar. För doseringsrekommendationer hänvisas till veterinär-FASS eller motsvarande publikationer.

3. Alfa-2-adrenoreceptoragonister

Alfa-2-adrenoreceptoragonister, xylazin och medetomidin, förknippas kanske framför allt med sedering av djur men de utövar också en analgetisk effekt genom att aktivera det s.k. descenderande smärtinhibitoriska systemet i CNS. Alfa-2-agonister förlänger och förstärker den analgetiska effekten hos opioider. Atipamezol reverserar såväl den sederande som den analgetiska effekten av alfa-2-agonister. För doseringsrekommendationer i samband med premedicinering hänvisas till veterinär-FASS. För postoperativ sedering och smärtkontroll kan t.ex. medetomidin ges och dosintervallen är då till hund 0,004–0,01 mg/kg var tredje timme och till katt 0,005–0,015 mg/kg var tredje timme.

4. Dissociativa anestetika och analgetika

Ketamin är ett anestetikum som också har en analgetisk effekt genom att det blockerar NMDA-receptorerna på smärtneuronen i ryggmärgen och bidrar därmed till att förhindra de neurofysiologiska processer som leder fram till central sensitisering och ”wind-up”. I kombination med muskelrelaxerande och sederande farmaka som diazepam och alfa-2-agonister används ketamin som enda anestetikum eller som induktion till allmän inhalationsanestesi. Ketamin anses ha en synergistisk effekt på opioider. I lägre doser än de som rekommenderas för anestesi ger ketamin en kortvarig, cirka 30 minuter lång, analgesi. Ketamins begränsningar som ett analgetikum hänger samman med dess hallucinogena och kateleptiska egenskaper. Doseringsanvisningar finns i veterinär-FASS och motsvarande publikationer.

Perioperativ, lokal anestesi och analgesi

Lokalanestetika utövar sin analgetiska effekt genom att helt blockera transmissionen av nociceptivt inflöde genom afferenta nervfibrer till CNS. I terapeutiska doser ses mycket få biverkningar vid användning av

lokalanestetika. De vanligast förekommande preparaten är lidokain och bupivakain som är ett lokalanesteikum med lång duration. Lokalt använda opioider, framför allt morfin vid intraartikulära injektioner, anses verka på perifera my-receptorer.

1. Lokal infiltration

Till vanliga lokala infiltrationsanestesier runt t.ex. ett skärsår, används lidokain av varierande styrka, med respektive utan tillsats av adrenalin beroende på djurets storlek och sårets lokalisering.

2. Regional blockad

Regional blockad innebär att man med lokalanestetika blockerar alla nerver som försörjer en viss region, t.ex. kan ett lokalanesteikum injiceras runt en extremitet eller två före kirurgi eller amputation. Observera att tillsats av adrenalin inte får användas till extremiteter på grund av risken för ischemi.

3. Interkostal nervblockad

Interkostal nervblockad ger en mycket god postoperativ analgesi under fyra till sex timmar efter torakotomier. För att uppnå maximalt hämmande effekt mot den postoperativa hyperalgesin anläggs den interkostala nervblockaden efter induktionen av den allmänna anestesi men före incisionen i torax. Tre interkostalnerver kranialt och tre kaudalt om incisionen blockerar. Interkostalnerven ligger i den bakre kanten av varje revben i anslutning till artär och ven. Till hund ges en total dos av 1,5 mg/kg, 0,5 % bupivakain, fördelat på cirka 0,5 mL per injektionsställe till hundar under 10 kg och cirka 1,0 mL per injektionsställe till hundar över 10 kg.

4. Intraartikulär injektion av lokalanestetika och opioider

Bupivakain, 0,5 mg/kg, lidokain, 1,0 mg/kg eller morfin utan konserveringsmedel, 0,1–0,2 mg/kg kan injiceras intraartikulärt sedan leden slutits efter artrotomi. Då utrymmet i en led är begränsat används högre koncentrationer av nämnda preparat. Tekniken är mycket enkel och ger en mycket god och långvarig postoperativ analgesi efter artrotomier i t.ex. knä- och boglederna.

Perioperativ, epidural anestesi och analgesi

Epidurala injektioner i foramen lumbosakrale kan användas för att åstadkomma anestesi av den kaudala kroppshalvan eller för att ge analgesi i nivå med frambenen. Lokalanestetika ger ett totalt sensoriskt och motoriskt bortfall genom sin effekt på spinala nervrötter och perifera delar av ryggmärgen. Opioider reducerar det nociceptiva inflödet mycket kraftigt, men saknar nämnvärd effekt på motoriken. Den analgetiska effekten av opioider anses bero på en lokal diffusion och påverkan på dorsalhorna och ventralhorna i ryggmärgen men även viss systemisk effekt anses förekomma. Även alfa-2-adrenoreceptoragonister används för epidurala analgesier. Epidurala blockader ger patienten en

utmärkt analgesi i samband med svårare postoperativa smärttillstånd och när det gäller morfin och buprenorfin, dessutom med en duration på upp till 24 timmar. Man ser också en påtaglig reduktion av MAC-värdena för inhalationsanestetika, t.ex. så sänker epidurala injektioner med morfin MAC-värdet för halothan hos hund med 40 % och för isofluran hos katt med 30 %. Tecken på framför allt andningsdepression men även klåda och illamående vid användning av morfin samt urinretention vid användning av morfin och lokalanestetika för epidural analgesi bör övervakas postoperativt. Systemisk administration av antagonist kan reversera oönskade biverkningar av epiduralt morfin.

De epidurala injektionerna ges vanligen efter induktionen av den allmänna anestesi eller omedelbart efter avslutad operation under iakttagande av strikt aseptisk teknik. De preparat som används får inte innehålla några konserveringsmedel. De vanligaste preparaten är morfin, buprenorfin, bupivakain och lidokain, antingen ensamma eller i kombination med varandra. Nedanstående doseringsförslag kan användas för att ge en god postoperativ analgesi.

Morfin, 0,4; 2 eller 10 mg/mL: 0,1–0,15 mg/kg, spädes till 0,2–0,3 mL/kg (katt 0,2 mL/kg) med NaCl. Anslagstid cirka en timme och duration 16–24 timmar.

Buprenorfin, 0,3 mg/mL: 0,005–0,015 mg/kg, spädes till 0,2–0,3 mL/kg (katt 0,2 mL/kg) med NaCl. Anslagstid cirka en timme och duration 16–24 timmar.

Bupivakain, 5 mg/mL: 0,2 mL/kg med anslagstid 10–15 minuter och duration 3–4 timmar.

Lidokain, 20 mg/mL: 0,2 mL/kg med anslagstid 5–10 minuter och duration 1–2 timmar.

Morfin kombinerat med bupivakain: 0,1–0,15 mg/kg morfin spädes med bupivakain 5 mg/mL till en volym av 0,2 mL/kg.

Tabell II utgör en sammanställning av ett flertal farmaka och rekommenderade dosintervall för hund och katt när preparaten används till epidurala analgesier.

Exempel på perioperativa analgesiprotokoll

I samband med kirurgi är det i smärtförebyggande syfte vanligast att kombinera en opioid och en NSAID, som dels ges i samband med premedicineringen och sedan följs upp postoperativt med i regel samma preparat eller eventuellt endast insatt NSAID. Denna grundanalgesi kan sedan, beroende på graden av smärta, förstärkas intraoperativt eller kompletteras med lokala eller epidurala analgesier. Nedan ges exempel på hur den perioperativa smärtbehandlingen kan planeras i några vanliga och okomplicerade fall. I fall med svåra traumata eller svår allmän sjukdom krävs mer omfattande överväganden under framför allt den preoperativa fasen då patienten måste förberedas för allmän anestesi, men med samma grundprinciper för en god postoperativ analgesi.

Tabell II. Dosförslag för farmaka vid användning till hund och katt för epidural analgesi. Observera att konserveringsmedel inte får ingå i dessa farmaka vid epidurala injektioner(1).

Farmaka	Dos	Anslagstid	Duration
Morfin	0,1 mg/kg	20–60 min	16–24 h
Metadon	0,7–1,0 mg/kg	5–10 min	4–9 h
Oxymorfon	0,05–0,10 mg/kg	20–40 min	7–10 h
Petidin	5–10 mg/kg	5–10 min	1–4 h
Fentanyl	0,005–0,0010 mg/kg	60 min	16–24 h
Buprenorfin	0,005–0,015 mg/kg	60 min	16–24 h
Butorfanol	0,25 mg/kg	10–20 min	3 h
Xylazin	0,25 mg/kg	5–10 min	1–4 h
Medetomidin	0,010–0,015 mg/kg	5–10 min	1–8 h
Bupivakain	1,0–2,5 mg/kg	10–15 min	3–4 h
Lidokain	3–5 mg/kg	5–10 min	1–1,5 h
Lidokain med adrenalin 0,005 mg/mL	3–4,5 mg/kg	5–10 min	2–4 h
Morfin + bupivakain	0,1 mg/kg morfin spädes med bupivakain 0,5 % till totalt 0,2 mL/kg	10–15 min	16–24 h

Anm: När opioider ges ensamma spädes de med NaCl till en total volym av 0,2–0,3 mL/kg (hund) respektive 0,2 mL/kg (katt). För lokalanestetika rekommenderas vanligen en total volym på 0,2 mL/kg.

1. Normalkastration av honkatt

Dissociativ allmänanestesi med alfa-2-agonist och ketamin som båda har goda analgetiska egenskaper. Komplettera preoperativt med buprenorfin eller butorfanol och injektion av karprofen eller meloxicam.

2. Ovariehysterektomi vid pyometra

Premedicinera med lämpligt sedativum samt buprenorfin och injektion av karprofen eller meloxicam.

Postoperativt ges eventuellt buprenorfin under första dygnet och insatt NSAID börjar ges till hund om möjligt peroralt ett dygn efter premediceringsdosen. Till katt kan man postoperativt antingen nöja sig med enbart opioid eller även ge NSAID godkänd för postoperativt bruk under förutsättning att man då inte har premedicerat med karprofen eller meloxicam.

3. Enterotomi eller tarmresektion vid främmande kropp i tarm

Premedicinera med lämpligt sedativum samt buprenorfin (alternativt petidin med spasmolytisk effekt) och injektion av karprofen eller meloxicam.

Postoperativt ges eventuellt opioid under första dygnet och insatt NSAID ges till hund med injektioner med början ett dygn efter premedicinering. Se under pyometra beträffande postoperativ behandling av katt.

4. Fenestrering eller laminektomi vid diskbråck

Premedicinera med lämpligt sedativum samt my-receptoragonist och injektion av karprofen eller meloxicam men observera att NSAID inte får användas om djuret preoperativt har behandlats med kortikosteroider.

Intraoperativt itereras fentanyl sakta intravenöst var 30:e minut (med stigande antal itereringar kan intervallet förlängas till 45–60 minuter).

Postoperativt behandlas med opioid och eventuellt insatt NSAID i regel under flera dagar.

5. Exstirpation av hörselgången, Zepp-operation

Premedicinera med lämpligt sedativum samt my-receptoragonist och injektion av karprofen eller meloxicam.

Intraoperativt itereras fentanyl sakta intravenöst var 30:e minut (45–60 min intervall efter flera itereringar).

Postoperativt behandlas med opioid och insatt NSAID i regel under flera dagar.

6. Artrotomi av knäled med korsbandsruptur

Premedicinera med lämpligt sedativum samt my-receptoragonist och injektion av karprofen eller meloxicam (observera att i många fall kan dessa patienter ha stått på NSAID lång tid preoperativt).

När leden är sluten efter avslutad artrotomi injiceras bupivakain eller morfin intraartikulärt.

Postoperativt behandlas med opioid och insatt NSAID under flera dagar. Efter hemgång behandlas patienten under lång tid med NSAID.

7. Operation av PDA

(persisterande ductus arteriosus)

Premedicinera med lämpligt sedativum samt my-receptoragonist och injektion av karprofen eller meloxicam.

Efter induktion av den allmänna anestesin läggs interkostalblockader med bupivakain i tre interkostal-

rum kranialt og tre interkostalrum kaudalt om in-cisionen.

Postoperativt ges insatt NSAID og eventuelt opioid.

8. Komminut femurfraktur, AO-teknik

Premedicinera med lämpligt sedativum samt my-receptoragonist og injeksjon av karprofen eller meloxicam där doser og dosintervall anpassas till om patienten fått akut smärtlindring vid ankomst till kliniken i väntan på operation.

Efter induksjon av allmän anestesi läggs en epid-ural analgesi med morfin ensamt eller i kombination med bupivakain.

Postoperativt ges opioid (observera att anpassa dosen med hänsyn till de systemiska effekterna av epiduralanalgesin) samt NSAID under flera dagar.

Referenslitteratur

1. Flecknell PA, Waterman-Pearson A. Pain Management in Animals, Saunders WB, 2000.
2. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Veterinary Anaesthesia, 10th ed., W.B. Saunders, 2001.
3. Hellebrekers LJ. Animal Pain, Van Den Wees, 2000.
4. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Risiko, komplikasjoner og bivirkninger ved bruk av analgetika hos hund og katt

William Bredal

Avgrensning

Analgetika inndeles ofte i fem ulike grupper; opioider, nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID), lokal anestetika, alfa-2-agonister, og diverse (som inkluderer blant annet ketamin). I denne fremstillingen begrenses imidlertid omtalen av bivirkninger av analgetika til opioidene og NSAIDene med vekt på forhold og tilgjengelige legemidler til hund og katt i Norge og Sverige. Men først gis noen generelle betraktninger om bivirkninger og bivirkningsrapportering.

Generelt om bivirkninger

Praktisk talt alle legemidler har bivirkninger avhengig av dosering. Legemiddel-bivirkninger omfatter alt fra lette og forbigående plager som knapt diagnostiseres og ikke trenger behandling til alvorlige tilstander og i noen tilfeller dødsfall. Legemiddelmyndighetene legger stor vekt på balansen mellom de positive effektene av hvert enkelt legemiddel og risikoen ved å bruke det i forbindelse med behandling av søknader om markedsføringstillatelse. Bivirkninger må derfor alltid ses i sammenheng med den nytte pasientene har av legemidlene og hvor utbredt bruken av legemidlet er. I noen tilfeller må man akseptere hyppige eller farlige bivirkninger når det gjelder effektiv behandling av alvorlige tilstander hvor det ikke finnes gode behandlingsalternativer.

Kilder for informasjon om bivirkninger

Det finnes flere kilder for informasjon om risiko, komplikasjoner og bivirkninger ved bruk av analgetika til hund og katt.

1. Etablert farmakologisk kunnskap.
2. Dokumentasjon i forbindelse med markedsføringstillatelsen.
3. Kasuistiske meddelelser.
4. Bivirkningsovervåkning med systematisk innsamlende rapporter på nasjonalt og internasjonalt nivå.

Av disse er det den siste som definitivt vil kunne gi den praktiserende veterinæren og legemiddelmyndighetene den beste informasjonen i forhold til bruken av et bestemt middel. Den gir informasjon om hvordan preparatet oppfører seg i felten under de rådende omstendigheter og bruk som der finnes. Den gir også et kvantitativt og kvalitativt uttrykk for bivirkningene. Imidlertid har få land pålagt bivirkningsrapportering for hele spekteret av veterinære legemidler, og spontane innrapporteringssystemer kan ofte være beheftet med store og alvorlige feilkilder som underrapportering og rapporteringsskjevhet. Selv der innrapportering er obligatorisk er det betydelig underrapportering (1). Viktige årsaker blant praktiserende leger til å unnlate rapportering av bivirkninger var at alvorlige og uvanlige bivirkninger er så sjeldne at de ofte blir feildiagnostisert og at vanlige eller trivielle bivirkninger ikke oppfattes som rapporteringsverdige, i tillegg til altfor liten tid til å gjennomføre det nødvendige

papirarbeidet som innrapportering utgjør. Redsel for kritikk eller rettslige forfølgelser var imidlertid ikke til hinder for innrapporteringen i denne studien (1).

Behov for bivirkningsovervåkning

Selv om nye legemidler er gjenstand for en rigorøs evaluering før de får markedsføringstillatelse, garanterer ikke dette for sikkerheten. Kliniske studier er som regel for små og av for kort varighet for å avsløre sjeldne eller forsinkede bivirkninger. Dessuten er det vanskelig (umulig) å inkludere alle grupper av dyr i disse studiene (ulike arter og raser, ulike aldre, ulike tilleggsdiagnoser). Derfor er bivirkningsovervåkning et svært viktig verktøy i arbeidet med å sikre trygge legemidler. Bivirkningsrapportering kan bidra til å dokumentere behov for endringer i doseringsregimet, tillegg i forsiktighetsregler og kontraindikasjoner og eventuelt tilbakekallelse av legemiddelet (2).

Forekomst av bivirkninger i veterinærmedisinen

Forekomsten av bivirkninger i veterinærmedisinen er ukjent. I human medisin har man estimert at mellom 3 og 5 % av alle sykehusinnleggelses skyldes bivirkninger (3). I en studie ble 130 av 39 451 (0,33 %) pasienter ved University of California – Davis Veterinary Teaching Hospital, i 1975–76, mistenkt for legemiddelbivirkninger (4). Men undersøkelsen sier ingenting om frekvensen av bivirkninger hos dyr behandlet med legemidler, siden tall på dyr som fikk medikamentell behandling ikke var tilgjengelige. Hoskins & Hubbert 1982 anslo at 1 % av pasientene som ble behandlet med legemidler ved et dyrehospital i USA opplevde bivirkninger (5).

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos hund og katt er sett ved bruk av vaksiner, antibiotika, NSAID, antiparasittære midler og anestetika. Disse er de hyppigst benyttede legemidler til hund og katt, og bivirkningsfrekvensen reflekterer mest sannsynlig brukshyppigheten og ikke et forøket bivirkningspotensiale.

Bruk av analgetika til hund og katt

Bruk av analgetika til hund og katt har økt betydelig i løpet av de siste ti årene. Økningen skyldes blant

annet større bevisstgjøring og forståelse av smerter og smertefulle tilstander hos dyr og behovet for behandling av disse. Situasjoner og tilstander hvor analgetika benyttes er i dag økende, og ikke lengre bare tilknyttet kroniske osteoatrofiske tilstander og ved kirurgiske inngrep.

NSAID

NSAID er effektive smertelindrende medikamenter, men som gjennom sin virkningsmekanisme har de et stort potensiale for bivirkninger. Det er velkjent at hunder er spesielt følsomme for de negative effekter til NSAID, og derfor er det gitt råd om hvordan man kan søke å unngå bivirkninger (Faktaruta 1).

Irritasjon av og ulcusdannelse på slimhinnene i gastrointestinaltraktus angis som den hyppigst forekommende bivirkning hos hund. I Tabell I angis kontraindikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler og interaksjoner for NSAID med markedsføringstillatelse til hund og katt i Sverige og Norge (FASS VET '01, Felleskatalogen 2000-01 over preparater i veterinærmedisinen). Nylig er en idiosynkratisk reaksjon på karprofen med påfølgende levertoksisitet beskrevet (6).

Opioider

Opioider benyttes til hund og katt perioperativt blant annet på grunn av gode analgetiske og sedative egenskaper, og at de reduserer mengden av det anestesimidlet som trengs for å indusere og vedlikeholde anestesen. Det finnes imidlertid ingen legemidler innen denne gruppen som har markedsføringstillatelse til hund og katt i Sverige og Norge, i Tabell II angis de mest aktuelle opioidene og deres tilgjengelighet.

De ulike opioidenes analgetiske effekt og dens varighet til varierer avhengig av blant annet dyreart, dosering og administrasjonsvei. På samme måte varierer bivirkningen i type og frekvens. Den alvorligste bivirkningen er respirasjonsdepresjon, men kort halveringstid og tilgjengelighet av en antidot (naloxon) reduserer vesentlig bivirkningsproblematikken og gjør at opioider generelt regnes som svært trygge i bruk.

Faktaruta 1. Råd for å minimere risikoen for bivirkninger ved bruk av NSAID til hund (6)

- Unngå overdosering og overhold anbefalt behandlingsvarighet
- Behandling av pasienter med hjerte-, lever- eller nyresykdom er kontraindisert
- Unngå samtidig behandling med flere NSAID. La det gå minst 24 timer mellom administrering av to ulike NSAID
- Utvis forsiktighet ved behandling av hhv valper <6 uker og eldre hunder
- Behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive hunder bør unngås
- Unngå samtidig bruk av mulige nefrotokiske substanser

Tabell II. Aktuelle opioider til analgetisk bruk hos hund og katt.

Opioid	Handelsnavn	Tilgjengelighet
Buprenorfin	Temgesic	Humanpreparat
Butorfanol	Torbugesic	Spesielt godkjenningsfritak
Fentanyl	Leptanal	Humanpreparat
Metadon		Fremstilles på apotek
Petidin	Petidin	Humanpreparat

Veterinære bivirkningsrapporterings-systemer i Norge og Sverige

Statens legemiddelverk innførte i 1996 et system for innmelding av bivirkninger for preparater brukt i veterinærmedisin (8). Gjennom forskrift om bekjempelse av dyresykdommer av 6. Mars 1995 ble norske veterinærer pålagt å innrapportere bivirkninger på vaksiner. For bivirkninger av andre preparater foreligger det ingen meldeplikt men Legemiddelverket har oppfordret til innrapportering. Meldingen skal skje på mistanke og det er ikke nødvendig å bevise at legemiddelet var årsak til reaksjonen. Legemiddelverket benytter følgende definisjoner i forbindelse med skjema for "Melding om bivirkning av legemiddel brukt til dyr":

Bivirkninger: sykdommer eller uønskede og/eller skadelige reaksjoner som er forårsaket av legemiddel i normal dosering.

Alvorlige bivirkninger: bivirkninger som har medført død, livstruende sykdom, vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne og/eller ytelse, klinikkinnleggelse eller avlaving.

Normal dosering: dosering som er foreskrevet. For reseptfrie midler er normal dosering den dosering som er angitt på pakningen, bortsett fra når veterinær har anbefalt noe annet. Hvert år innrapporteres totalt på alle dyrearter mellom 30 og 50 mistanker om bivirkninger. Det er ingen rapporter om bivirkninger etter bruk av analgetika til hund og katt i Norge.

Det svenske veterinære bivirkningsrapporterings-systemet har vært i virksomhet siden 1991 og mottar årlig i underkant av 200 meldinger. Fra dette systemet har

det vært gitt omfattende og gode tilbakemeldinger til de praktiserende veterinærene i form av artikler i Svensk Veterinär tidning (7,9-11), noe som helt sikkert har bidratt til økt rapportering og bevissthet omkring legemiddelbivirkninger. I Tabell III gjengis en oversikt over innrapporterte bivirkninger og dødsfall på hund etter bruk av analgetika (kun rapporter etter bruk av NSAID). Det ble ikke rapportert bivirkninger ved bruk av analgetika hos katt i denne perioden.

Referanser

- Robins AH, Weir M, Bierstecker EM. Attitudes to adverse drug reactions and their reporting among medical practitioners. *S Afr Med J* 1987;72:131.
- Knobloch CP. Adverse reaction reporting program. *JAVMA* 1980;176:29.
- Bukowski JA, Wartenberg D. Comparison of adverse drug reaction reporting in veterinary and human medicine. *JAVMA* 1996;209:40.
- Ndiritu CG, Enos LR. Adverse reactions to drugs in a veterinary hospital. *JAVMA* 1977;171:335.
- Hoskins JD, Hubbert WT, et al. A questionnaire for the clinical assessment of veterinary adverse drug reactions. *Cornell Vet* 1982;72:3.
- MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *JAVMA* 1998;212:1895.
- Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade 1991-1995, del 2, Svensk Veterinär Tidning 1996;48:227.
- Bergendahl H. Rapportering av bivirkninger for preparater brukt i veterinærmedisinen. *Norsk Veterinærtidsskrift* 1996;108(2):98.
- Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade under 1996, Svensk Veterinär Tidning 1997;49:423.
- Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade under 1997 och 1998, Svensk Veterinär Tidning 1999;51:533.
- Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade under 1999, del 2, Svensk Veterinär Tidning 2000;52:637.

Tabell III. Bivirkninger og dødsfall rapportert i Sverige etter bruk av NSAID til hund, 1991-99

Legemiddel	1991-95	1996	1997-98	1999	Totalt
Meloxicam	1	5	11	3	20
Ketoprofen	9	1	2		12
Karprofen			6	4	10
Fenylbutazon	3				3
Flunixin meglumin	2				2
Ibuprofen	1				1
Naproxen	1				1
Totalt antall NSAID-bivirkninger	17	6	19	6	48
Antall NSAID-dødsfall	6	2	3	1	12
Totalt antall hunder med bivirkninger	321	100	217	112	750

Tabell 1. Kontraindikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler og interaksjoner for antiinflammatoriske midler (QM 01) og analgetika (QN 02) med markedsføringsstillatelse til hund (H) og katt (K) i Norge (N) og Sverige (S)

Legemiddel	Dyreart	Land	Kontraindikasjoner	Bivirkninger	Forsiktighetsregler	Interaksjoner
Meloxicam (Metacam)	H	S	Hjerte-, lever- og nyreinsuffisiens, ventrikelsår, blødningsforstyrrelser	Nedsatt appetitt, oppkast, diaré, okkult blødning, apati, kløe, polydipsi og hematom. Bivirkningene er av forbigående karakter og forsvinner ved seponering. Ved gastrointestinale bivirkninger skal behandling avbrytes.	Forsiktighet bør utvises ved behandling av valper (<6 uker) og eldre hunder. Bør ikke gis til drektige eller diende tisper.	Bør ikke gis sammen med steroider eller andre NSAIDs, aminoglykosidantibiotika eller antikoagulantia.
Ketoprofen (Romefen)	H, K	N, S	Alvorlig nyresvikt, gastroduodenale sår, hemoragisk syndrom, kraftige blødninger og overfølsomhet for ketoprofen	Hund: oppkast i sjeldne tilfeller	Skal ikke gis til drektige dyr	Kan motvirke den diuretiske effekten av loop-diuretika (for eks. furosemid). Må ikke brukes sammen med andre NSAIDs eller antikoagulantia
Vedaprofen (Quadrisol) Oral gel	H	S	Forstyrrelser i fordøyelsestraktus, forøket blødningsstendens, nedsatt hjerte-, lever- og nyrefunksjon. Hunder <10 kg eller <12 uker. Fødende og lakterende.	Oppkast, diaré, melena, gastritt, erosjoner, nedsatt appetitt, apati	Unngå behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive dyr, pga. nyretoksitet. Overdosering kan gi dødsfall.	Andre NSAIDs, diuretika, antikoagulantia og preparater med høy proteinbinding kan konkurrere om bindingen og medføre toksiske effekter. Skal ikke gis sammen med NSAIDs eller glukokortikoider.

Tabell I. Fortsatts

Legemiddel	Dyreart	Land	Kontraindikasjoner	Bivirkninger	Forsiktighetsregler	Interaksjoner
Carprofen (Rimadyl)	H, K	N, S		Sjeldne tilfeller: oppkast og diaré. Gastrointestinale blødninger forekommer ytterst sjelden og bare ved doser langt over den terapeutiske dose.	Forsiktighet bør utvises ved behandling av valper (<6 uker) og meget gamle hunder. Bør ikke gis til drektige eller lakterende tisper. Særlig oppmerksomhet bør vises ved behandling av dyr med hjerte-, lever- og nyresykdommer eller dyr med infeksjoner.	Samtidig medisinering med potente nyretoksiske legemidler eller andre NSAIDs innenfor 24 timer bør unngås.
Tolfenamin (Tolfedine)	H, K	S	Hjerte-, lever- og nyresykdom, forøket blødningstendens og kjent overfølsomhet for tolfenaminsyre	Anoreksi, oppkast, diaré, melena. Forbigående polydipsi og polyuri. Kløe på injeksjonsstedet	Forøket risiko ved behandling av gamle dyr eller dyr <6 uker. Unngå behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive dyr, pga nyretoksitet. Bør ikke gis til drektige eller lakterende dyr.	Unngå samtidig behandling med andre NSAID, potensielle nefrotoksiske preparater og antikoagulantia.
Metamizol (Novalgín)	H	N, S	Skal ikke gis til dyr med forstyrrelser i hematopoiesen	Risiko for agranulocytose er rapportert fra humanmedisin	Hvis preparatet brukes i kombinasjon med andre analgetika/anesetika må dette tas i betraktning ved dosering. Subkutan og intramuskulær injeksjon bør ikke foretas pga. lokal irritasjon. Intravenøs injeksjon gis langsomt pga. risiko for sjokk.	Samtidig bruk av barbiturater kan gi forlenget virkning av metamizol. Bruk av klorpromazin og metamizol kan gi alvorlig hypotermi
Acetylsalicylsyre (Magnecyl)	H	S	Overfølsomhet for salisylater. Tilstander med forøket blødningstendens	Dyspepsi, forøket blødningstendens særlig fra GI-traktus. Overfølsomhetsreaksjoner.	Forsiktighet bør utvises ved drektighetens slutt.	Dikumarolgruppen. Metotrexat. ACE-hemmere.

Behandling av akut smärta på hund och katt

Olle Frykman

Inledning

På samma sätt som förekomsten av smärta är den vanligaste orsaken till besök hos läkare, är den regelbundet förekommande hos veterinärens akut- och intensivvårdspatienter.

Smärta är en upplevelse och akut smärta grundas i en medveten perception av den neurologiska processen nociception. Akut smärta är därför vanligtvis resultatet av en vävnadsinflammation eller skada och varar mindre än tre veckor. Det är sällan någon tvekan om huruvida det affekterade djur har smärta – problemet ligger i att konstatera om smärtnivån är psykiskt eller fysiskt stressande. Detta dilemma, att uppskatta, står för mycket av de svårigheter vi upplever när det gäller att behandla akut smärta och är mer central än de farmakologiska frågorna.

Andra, mer utdragna tillstånd kan frambringa akut smärta hos den kritiskt sjuka patienten. Det systemiska inflammatoriska svaret som uppkommer som ett resultat av flera olika sjukdomstillstånd (t.ex. infektion, pankreatit, trauma, brännskador) sensitiserar det perifera nervsystemet och kan omvandla ordinära somatiska stimuli till en smärtsam upplevelse. Detta fenomen orsakas, åtminstone till en del, av en systemisk frisättning av inflammatoriska mediatorer, vilka många är potenta smärtframkallare. Denna process passerar ofta oförmärkt förbi, eftersom dessa patienter inte alltid har ett uppenbart fokalt område med patologiska förändringar och kan vara så påverkade av sin sjukdom att ett tydligt smärtbeteende inte visas. Trauma orsakar uppenbarligen alltid smärta även om insättandet kan vara fördröjt och dess intensitet inte alltid är korrelerad till omfattningen av vävnadsskadan. Många sjukdomar orsakar också akut smärta, vanligtvis genom att ge upphov till inflammation eller ischemi. Vanliga exempel inkluderar bakteriella infektioner, magomvridning, intestinal obstruktion och aortatromboembolism. Några former av akut smärta är associerade med neuropati, som vi vanligtvis förknippar med kroniska smärtsyndrom.

Veterinärer kan oavsiktligt framkalla smärta och obehag hos sina patienter under handhavandet vid diagnostik och terapi. Patienter är t.ex. tvingade till obekväma positioner vid röntgenundersökningar eller utsatta för invasiva procedurer såsom thoracocentes, abdominocentes och artrocentes. Tuber eller katetrar kan placeras i näsa, trachea, bröst- eller bukhåla, perifera eller centrala vener eller urinblåsa, eller användas för att dränera infekterad mjukdelsvävnad. Förutom den potentiella möjligheten att inducera smärta kan dessa åtgärder även orsaka rädsla och stress. Denna stress förvärrar situationen och intensifierar smärtan som orsakas av pågående sjukdom.

Därför kan psykologisk påverkan och stress från intensivvårdsbehandlingen avsevärt förvärra patientens smärta. Denna effekt kan vara baserad på mer än enbart psykologiska interaktioner. En fysiologisk grund för detta fenomen hos människa kan ligga i det faktum att centrala nervsystemet frisätter serotonin vid tillstånd av rädsla. Serotonin förefaller direkt excitera sensoriska neuron och öka mängden av afferenta signaler tolkade som nociception. Därför är en framgångsrik behandlingsstrategi av humana intensivvårdspatienter inte bara beroende på farmakologisk behandling av smärta, utan också på omvårdnad och åtgärder avsedda att reducera den psykologiska stressen.

Djur som behandlas på vårdinrättning för en allvarlig sjukdom eller skada innebär alltid en utmaning för veterinären och övrig vårdpersonal och alla ansträngningar bör göras för att sörja för patientens psykologiska och fysiologiska välbefinnande. Farmakologisk behandling av smärta hos kritiskt sjuka djur är faktiskt av ett begränsat värde, såvida det inte är en del av en behandlingsrutin som även inkluderar omsorgsfull omvårdnad.

Farmakologisk behandling av akut smärta

Detaljer kring analgetiska preparat och deras farmakologiska mekanismer behandlas i annan artikel varför endast synpunkter på behandling av den akuta patienten ges nedan.

Akut skada och inflammation resulterar alltid i smärta och smärtbehandling skall alltid övervägas. Detta kräver en tankeomställning för många av oss i vårt sätt att betrakta och ta hand om det akut sjuka djuret. Vi är utbildade för och vana vid att fokusera vår ambition på den skadade kroppsdelens – en skadad trampdyna, en dilaterad och omvriden magsäck, abscessen efter bitskadan, osv. – och riktar därför vår terapeutiska ansträngning mot detta fynd. I vår fokuserade ambition att eliminera de patologiska fynden, bortser vi ofta från den effekt skadan har på djuret i sin helhet och vi förutsätter att vår behandling eventuellt skall återställa djuret till en god hälsa. Förvisso, i en del fall, kan behandlingen av det underliggande problemet omedelbart eliminera smärtan, och det finns då kanske ingen anledning till analgetisk behandling. Analgetisk terapi skall dock alltid sättas in på de djur som inte omedelbart befrias från smärta vid riktad terapi, en rutin som idag genomgående tillämpas inom humanmedicinen.

Analgetisk terapi måste ske på individuell basis. Detta är speciellt viktigt när det gäller administration

av en opioidagonist, vilken måste ges tills effekt uppnås. Trots att de initiala doseringarna av dessa preparat är relativt standardiserade, måste uppföljande behandling anpassas till patientens svar.

Opioiderna är generellt de säkraste och mest effektiva preparaten tillgängliga för behandling av akut smärta. Man har tidigare extrapolerat från erfarenheter inom humanmedicinen och därför förväntat sig allvarliga biverkningar av opioider. Hundar och katter är dock mycket mindre känsliga för dessa komplikationer och allvarliga biverkningar är förvånansvärt sällsynta när dessa preparat används med eftertanke och försiktighet. Dessutom är farmakologiska effekter, som kan vara ett signifikant problem hos djur under allmän anestesi (t.ex. kardiopulmonär depression), ett mindre problem hos den vakna patienten som förutsätts ha ett normalt fysiologiskt organsvar.

Tillgängligheten på säkra icke-steroida antiinflammatoriska preparat (NSAID), såsom karprofen och meloxicam, har påtagligt förbättrat våra möjligheter att behandla akut smärta hos hundar utanför kliniken. Dessa preparat möjliggör för oss att administrera effektiva orala analgetiska substanser som sannolikt ger en meningsfull smärtlindring och en låg toxisk risk. Behandling med dessa preparat skall rutinmässigt övervägas, i form av korttidsbehandling, hos patienter som återhämtar sig från skada, operation eller inflammation. Som injektionspreparat är dessa substanser än mer värdefulla och användbara hos den stationärvårdsbehandlade patienten. Trots detta skall eftertanke och viss försiktighet iakttas vid användandet av dessa preparat.

Lokalanestetiska preparat är mycket användbara vid behandling av kirurgisk och åtgärdsinducerad smärta hos den inskrivna patienten. Lokal infiltration av 1–2 % lidokain ger snabbt en lokal anestesi med en duration av cirka 30 minuter, lämpad för diagnostiska och terapeutiska åtgärder. Med tillskott av natriumbikarbonat (1 mEq/mL) i förhållandet åtta till nio delar lidokain och en till två delar natriumbikarbonat, ökar pH i lösningen till cirka sju och reducerar smärtan vid injektionsstället. Eftersom lidokain för injektion penetrerar mucosan, kan substansen (2 %-ig lösning) även användas för ytanestesi inför åtgärder i näshåla, munhåla och urogenitalområde. Vid intravenöst bruk kan lidokain (2 mg/kg initialdos följt av kontinuerlig infusion av 2 mg/kg/tim) ge analgesi, och är ett användbart komplement till annan analgetisk terapi. Lidokain-prilokain kräm (EMLA) är en lämplig metod att bedöva punktionsstället för t.ex. en intravenös kateter.

Bupivakain är det mest mångsidiga preparatet för lokal anestesi efter kirurgi eller trauma. Trots att det är något långsammare i anslag erhålls en analgesi i cirka fyra till sex timmar. Under vissa förhållanden ger substansen en fullständig kirurgisk anestesi av ett område under hela operationen och även under den tidiga postoperativa perioden.

Sedativum och sedativa/analgetiska preparat är användbara vid behandling av fysiologiskt stabila patienter med en psykologisk stress som inte kan dämpas med normala vårdåtgärder. Medetomidin ger en tillfredsställande sedering och analgesi, och vid administrering i låg dos är preparatet säkert för behandling av den stabila inskrivna patienten. Substansen används ofta, i en dosering av 2–10 mikrog/kg och vanligen i kombination med en opioid, i avsikt att minska stressen hos djur efter större kirurgiska ingrepp. Det är också ett användbart preparat vid tvångsåtgärder och vid analgesi av stabila patienter med akut skada som kräver smärtsamma undersökningar eller behandlingar, t.ex. positionering för röntgenundersökning. Medetomidin är inte ett anestesimedel och skall inte användas enbart i avsikt att uppnå kirurgisk analgesi. Acetylpromazin, administrerad i låg dos tillsammans med opioider, ger också en tillfredsställande sedering. I denna kombination kan preparatet administreras i ett dosintervall på 0,01–0,05 mg/kg intravenöst (den lägre dosen rekommenderas till den geriatriska patienten och en maximaldos gällande alla djur på 2 mg) och titrerad till effekt med upprepade doser med 15 minuters intervall, tills acceptabel sedering uppnåtts. Detta preparat har ingen analgetisk effekt, varför klinikern måste vara medveten om att det sederade djuret kan uppleva full fysiologisk reaktion på smärta och resulterande psykologisk stress om inte samtidig behandling med analgetika sker.

Många av de preparat och tekniker som beskrivs kan kombineras – en möjlighet som ofta förstärker analgesin samtidigt som det möjliggör för veterinären att använda lägre doser av de individuella preparaten. Denna teknik, benämnd multimodal analgesi, leder till ökad analgesi med lägre risk för biverkningar, jämfört med användandet av enstaka preparat i högre dosering.

Beteendemässiga och emotionella överväganden

Av de många anledningar som rättfärdigar användandet av analgetiska preparat till akut sjuka djur, är nödvändigheten av att skapa ett psykologiskt och emotionellt välbefinnande hos djuret bland de viktigaste. Trots att många anser att värderingen av djurs emotionella uttryck är ovetenskaplig och antropomorfistisk, noterar den praktiserande veterinären regelbundet beteenden hos sällskapsdjuren som tolkas som rädsla, ångest, glädje eller smärta m.m. Dessa observationer ger oss anledning att tro att upplevelsen av smärta är lika komplex till sin beskaffenhet för djur som den är för människa. Det finns för närvarande mycket liten anledning att betvivla att våra patienter föredrar att inte bli utsatta för smärta och att akut smärta affekterar dem på ett påtagligt sätt.

Akut skada hos ett i övrigt friskt djur frambringar beteendeförändringar som vi känner igen som smärteaktioner. Vi baserar vårt beslut att sätta in

behandling på beteenden som vi tolkar som smärtneducerade. Djur drabbade av allvarliga sjukdomar eller skador kan dock uppvisa ett annat mönster, då de inte alltid visar beteendeförändringar typiska för lidande eller smärta. Ett vanligt misstag vad gäller behandling av dessa patienter är att underskatta graden av smärta på grund av frånvaron av tydliga beteendesignaler som vi vanligtvis förväntar oss att se. Generellt gäller att ju sjukare eller svårare skadat ett djur är, desto större sannolikhet är det att djuret inte visar beteendeförändringar tydande på lidande. Svårigheten med dessa djur är att upptäcka deras behov av terapi, eftersom rutinmässiga observationer av deras tillstånd kan tolkas som att de inte är i behov av någon smärtlindring.

Stressreaktion vid akut skada eller sjukdom

Stress är en normal fysiologisk reaktion på skada eller akut sjukdom, ämnad att mobilisera kroppens försvar och skapa en fysiologisk miljö för reparation och återhämtning. Trots att detta fenomen sannolikt är essentiellt för en hälsosam adaptation till skada, finns det stöd för att detta svar i vissa fall kan bli överdrivet och skadligt. Det är visat att det neuroendokrina svaret kan orsaka ökad mortalitet hos barn i samband med att större kirurgiska ingrepp utförs utan adekvat analgesi.

Om en stressreaktion vid skada hos en vuxen människa effektivt kan undertryckas med analgetisk terapi och om en dylik reduktion framgångsrikt kan påverka utgången vid akut skada eller sjukdom, är en fråga som det idag forskas intensivt kring. Huvuddelen av denna forskning fokuseras på effekten av nervblockad med lokalanestetiska preparat.

Spinal anestesi i avsikt att reducera mortaliteten vid traumatisk chock hos djur beskrevs första gången på 1930-talet. Senare har ett flertal undersökningar gjorts för att utvärdera den analgetiska terapins påverkan på stressreaktionen vid skada, och om sådan terapi på ett positivt sätt kan förändra utgången. Behandling med analgetiska preparat kan förändra den neuroendokrina stressreaktionen vid akut skada eller kirurgi hos barn och vuxna, framför allt vid akut skada eller kirurgi i extremiteter och pelvisregion. Spinal nervblockad kan också förbättra den postoperativa kvävebalansen hos humana patienter, vilket talar för en begränsning av den katabola effekten av stressreaktionen. Med hänvisning till dessa observationer hos människa finns det allt starkare bevis för att analgetisk terapi kan blockera olika typer av postoperativ stressreaktion hos djur.

Trots att det är liten tvekan om att analgetisk terapi kan förändra stressreaktionen under specifika omständigheter, är det fortfarande oklart huruvida detta bidrar till ett förbättrat behandlingsresultat generellt. Bortsett från erfarenheter från humansjukvården och en logisk koppling mellan reducerad stress och förbättrat tillfrisknande, finns det för närvarande

inga övertygande bevis för att aggressiv postoperativ analgesi reducerar morbiditet och mortalitet hos humana patienter. Detta påstående innebär naturligtvis inte att ett sådant samband inte finns.

Kardiovaskulära överväganden

Understödjande av det kardiovaskulära systemet är en primär målsättning vid behandling av intensivvårdspatienter. Analgetisk terapi kan nästan alltid sättas in samtidigt som behandlingen för att stabilisera den kardiovaskulära funktionen inleds. Djur med skador eller sjukdomar som är tillräckligt allvarliga för att kräva sådan understödjande behandling, har ofta kraftig smärta och kräver aggressiv analgetisk terapi. Opioidagonister är vanligtvis de säkraste och mest effektiva preparaten att använda under dessa omständigheter, och intravenös behandling med morfin, metadon eller fentanyl bör inledas så snart initial stabilisering påbörjats. Till denna grupp hör även oxymorfon som dessvärre inte är registrerat för användning i Sverige. De klassiska synpunkterna avseende opioidernas effekt på kardiovaskulär funktion fokuseras på bradykardi och hypotension. Dessa bieffekter är vanligtvis inte ett signifikant problem hos det vakna djuret som behandlas för chock, utan är mer framträdande hos djur under allmän anestesi. Hypotension kan vara resultatet av histaminfrisättning eller bradykardi. Hypotension efter intravenös administration av morfin, (oxymorfon) eller fentanyl kan förebyggas och behandlas med adekvat vätsketerapi för att bibehålla det venösa återflödet. Bolus administrering av morfin orsakar vanligen hypotension, men detta kan förhindras genom långsam injektion. I de fall kliniken är osäker på preparatets verkan, kan en lämplig metod vara att administrera små doser (0,1 mg/kg) intravenöst var tredje minut och upprepa dosen tills önskad effekt (dvs. sederig, avslappning, analgesi vid manipulation) är uppnådd. Erfarenhetsmässigt blir den totala dosen som administreras mellan 0,2 och 1,0 mg/kg. Vätsketerapi skall fortgå under hela behandlingen. Fentanyl och oxymorfon förefaller att i mindre grad ge signifikant hypotension hos patienter under anestesi och föredras därför ofta som intraoperativ analgesi.

Butorfanol och andra blandade agonistantagonistpreparat karakteriseras av en kort duration och ett snävt terapeutiskt intervall, speciellt hos hund. Butorfanol kan användas på katt med mild eller måttlig smärta. Vid användning på hund måste butorfanol administreras varannan timme för att bibehålla adekvat analgesi.

En hund som lugnt vilar i en bur på ett djursjukhus bör ha en hjärtfrekvens som understiger 120 slag per minut. Takykardi hos en lugnt vilande vaken hund är sällan ett uttryck för smärta. En hjärtfrekvens högre än 140 slag per minut är onormalt och kräver undersökning för att fastställa orsak. Takykardi beror däremot förmodligen på smärta när den åtföljs av be-

teendeförändringar som tyder på lidande. Takykardi som noteras intraoperativt som ett resultat av kirurgisk manipulation tyder vanligtvis på inadekvat anestesi. Behandling med terapeutiska doser av en opioid i dessa fall kan sänka hjärtfrekvensen, men reaktionen kan bero på en farmakologisk vagusstimulering och inte säkert på förbättrad analgesi.

Respiratoriska överväganden

Andningsdepression är en fruktad komplikation hos humana patienter vid behandling med opioidagonistpreparat. Denna bieffekt orsakas primärt av en mu-receptormedierad förändring av det respiratoriska centrals känslighet för koldioxid. Känsligheten minskar, vilket leder till försämrad respiration och en ackumulering av koldioxid. Till skillnad från människa förefaller hund och katt vara förhållandevis resistent mot livshotande andningspåverkan av dessa preparat. Trots att terapeutiska doser av preparaten bevisligen undertrycker ventilationen, är detta sällan ett signifikant problem. Detta förutsätter att patienten inte redan är påverkad av andra preparat.

Det finns dock flera viktiga undantag. Det vanligaste är patienter med påtagligt sänkt medvetandegrad orsakad av sjukdom, allmän anestesi eller andra preparat som undertrycker respirationen. Det är lätt att orsaka apné hos hundar under allmän anestesi genom att tillföra intravenösa doser av opioidagonister. Dessa patienter kräver noggrann övervakning och eventuellt assisterad ventilation. Hos den icke sövda patienten är de viktigaste kliniska symtomen som manar till försiktighet framför allt huvudskador och allvarlig metabolisk acidosis. Minskad känslighet för koldioxid vid dessa tillstånd kan ge skador. Hos patienter med huvudskador kan det ökade cerebrala blodflödet på grund av hyperkapni orsaka ett ökat intrakraniellt tryck och en ökad risk för cerebralt ödem. Patienter med smärta och som är i denna riskgrupp kan behöva assisterad ventilation. Vid metabolisk acidosis kan en försämrad ventilation påverka patientens förmåga att kompensera och bibehålla ett pH inom fysiologiska gränser. Grav metabolisk acidosis skall behandlas före eller under administrering av opioider.

Det finns ingen anledning att undanhålla opioider till djur med lungsjukdom eller toraxskador. Den centrala verkningsmekanismen hos dessa preparat har ingen additiv effekt på den andningspåverkan som uppkommit på grund av lung- eller toraxabnormaliteter. Djur med försämrad ventilation blir snarare mindre ångestfyllda av sitt tillstånd efter opioidbehandling. Epidural analgesi föredras framför parenteral opioidbehandling hos humana patienter med revbensfrakturer samt efter torax- och abdominalkirurgi, eftersom denna inte undertrycker ventilationen i samma utsträckning. De flesta studier på hund och människa pekar emellertid på att graden av respiratorisk depression som induceras av parenterala opioider efter torakotomi inte är större än den som noteras

hos normala (icke-opererade) individer med samma behandling. Det finns inga bevis för att denna grad av respiratorisk depression är skadlig för hund. En positiv bieffekt av morfin till hundar med lungödem är en reduktion av det venösa trycket i lungkretsloppet, vilket minskar det hydrostatiska trycket och orsaken till ödemuppkomst.

Intrapleural anestesi med bupivakain kan interferera med ventilationen hos hund genom att orsaka en paralytisk av diafragma. Djur med god respiratorisk reservkapacitet utvecklar sällan kliniskt signifikanta respiratoriska problem med denna teknik, emedan djur med marginell respiratorisk funktion kan utveckla andningsstillestånd beroende på upphörd funktion i diafragma.

Motoriska effekter och överväganden

Lokalanestetiska preparat, opioider och alfa-2-agonister interfererar alla med rörelseförmågan och den viljemässiga motoriken antingen via blockering av motorisk nervfunktion eller sedering. Sedering och påtvingad immobilisering kan vara nödvändigt efter allvarlig skada eller under den omedelbart postoperativa perioden. När rörelseförmåga och fysisk rehabilitering är önskvärd kan dessa bieffekter bli besvärande. Det finns flera metoder att reducera dessa komplikationer och fortfarande bibehålla en god analgesi. Intraoperativ nervblockad med bupivakain kan ge långtidsverkande analgesi, men den motoriska paralytiska bör inte vara längre än sex timmar, vilket innebär att patienten ska ha återfått rörelseförmågan morgonen efter det kirurgiska ingreppet. Om behandlingen fortsätter med återkommande epidurala infusioner, ger en koncentration av bupivakain på mindre än 0,125 % endast lindrig svaghet i rörelseapparaten och möjliggör rörelse och förflyttning.

Sederingen vid användande av injektionspreparat är dosberoende och för många patienter finns det ett dosintervall som ger minimal sedering och ändå meningsfull analgesi. Ett effektivt sätt att minimera den ökade sederingsgraden som orsakas av höga plasmakoncentrationer av preparatet, är att ge det som en kontinuerlig infusion istället för intermittenta injektioner. Opioiderna är kompatibla med alla intravenösa infusionslösningar varför de kan administreras som en del av vätsketerapi. Kombinationen av en låg dos opioid och NSAID samt andra former av multimodal analgesi är en lämplig strategi för att optimera analgesin och få minimala bieffekter.

Gastrointestinala och urologiska överväganden

Sannolikheten för gastrointestinala skador vid NSAID-administrering är störst hos patienter med försämrad intestinal cirkulation eller redan förekommande skador i den gastrointestinala mukosan. Dessa preparat skall användas på djur som är hemodynamiskt stabila och inte har någon annan allvarlig risk

för gastrointestinala ulcerationer (t.ex. djur nyligen behandlade med glukokortikoider).

Ileus og blåsatoni är förutsägbara men hanterbara komplikationer till opioidterapi. Gastropares og ileus är vanligvis associerade med parenteral administrering av opioidagonister, medan blåsatoni vanligvis ses efter epidural administrering. Den gastrointestinala effekten uppträder oavsett om opioiden administreras systemiskt eller epiduralt. Blåsatoni, som ett resultat av detrusordysfunktion, är troligast en konsekvens av opioidpåverkan på sakralsegmentet i ryggmärgen og möjligtvis på detrusormuskeln direkt.

Generellt sett är båda dessa komplikationer dosberoende og kan begränsas med lägre doser av preparatet. En del hundar utvecklar utpräglad blåsatoni og urinretention efter administrering av epidural opioid og kan kräva intermittenta kateteriseringar för att tömma blåsan. Blåsdysfunktionen hos hund og katt efter epidural analgesi är förhållandevis mild og tolereras lätt, speciellt om bara en enstaka dos av epidural opioid administrerats. Epidural analgesi med buprenorfin ger en god analgesi av sakralplexus og hämmar inte detrusorfunktionen i samma utsträckning som opioidagonister. I de fall blåsfunktionen är nedsatt hos patienter med skador i pelvis eller sakro-

koccygealområdet, kan administration av en opioid – oavsett administrationsväg – förvärra dysfunktionen. Urinkateter rekommenderas i de fall då analgetisk terapi bör fortgå. Vid allvarlig misstanke på permanent dysfunktion kan reversering med naloxon utföras för att utröna opioidens inverkan på tillståndet.

Gastropares og ileus är oönskade komplikationer efter abdominell kirurgi, eftersom dessa tillstånd kan fördröja återgång till normal funktion og näringsförsörjning. Förstoppning, en vanlig komplikation vid opioidterapi hos människa, är i det flesta fall inget signifikant problem hos djur som behandlas med dessa preparat i några dagar. Vidare är illamående og kräkning ovanligt hos djur efter denna behandling. Trots att de flesta normala hundar kräks efter intravenös administration av morfin (eller andra opioidagonister), är denna komplikation förvånansvärt sällsynt hos hundar med smärta orsakad av skada eller sjukdom. Hos patienter som ändå kräks kort efter administrering av en opioid, bör behandlingen ändras till kontinuerlig intravenös infusion för att undvika de höga plasmakoncentrationerna orsakade av intermittenta injektioner. Alternativt kan subkutana injektioner övervägas.

Referanser kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Diagnostikk, utredning og indikasjoner for smertebehandling hos hund og katt

Lars Lønaas

Sammendrag

Hvert individs smerteopplevelse er subjektiv og hos mennesker blir denne vanligvis beskrevet og kommunisert med ord til den som skal behandle. Problemer med å vurdere smerte hos dyr kan føre til mangel på smertebehandling fordi dyret ikke viser gjenkjennelige tegn på smerte.

Det kreves god kunnskap om dyrs adferd og spesiell kunnskap om det enkelte individs normaladferd for å kunne bedømme smerte. Selv med slik kunnskap viser erfaring at to personer ofte vurderer symptomene forskjellig.

En tilnærming til problemet vil være at smertebehandling til dyr gis ut fra antagelse om at et menneske i samme situasjon ville hatt smerter. Ved å bruke mennesket som modell vil det fortsatt være usikkert om smertebehandlingen er tilstrekkelig. Initial smertebehandling blir som regel gitt og vil som regel alltid være gunstig. Riktig bruk av analgetika gir svært sjelden alvorlige bivirkninger.

Ved forlenget smertebehandling oppstår behov for individuell vurdering. Det er ikke helt uproblematisk å gi gjentatte doser med analgetika til dyr som ikke har smerter. Det kan gi endringer i adferd, nedsatt

matlyst, nedsatt bevegelse og i verste fall forlenge sykdomsforløpet.

Kliniske forsøk hvor dyr opereres med og uten smertebehandling kunne gitt mer informasjon om det reelle behov for smertebehandling. Slike undersøkelser vil i dag av de fleste oppfattes som uetisk.

Resonnementet som tar utgangspunkt i smerteopplevelse hos mennesket må nå sies å være akseptert som utgangspunkt for smertebehandlingen av hund og katt. For å kunne gi adekvat smertebehandling over tid er det likevel nødvendig å kunne registrere symptomer på smerte og justere smertebehandlingen etter dette.

Innledning

Til tross for økende kunnskap om smertefysiologi og tilgang på bedre analgetika med færre bivirkninger er det fortsatt ingen selvfølge at dyr som trenger det får adekvat smertebehandling. Selv om veterinærmedisinske miljøer, spesielt innen smådyrpraksis, viser stadig større interesse for utviklingen innen humanmedisin når det gjelder behandling av sykdommer, har utviklingen innen smertebehandling ikke hatt den samme prioritet.

Dette fremstår som et paradoks da ønske om mer avansert kirurgi og langtidsbehandling av kroniske sykdommer uten tvil representerer et sterkt økende behov for smertebehandling.

Det er lenge siden det ble allment akseptert at de fysiologiske, biokjemiske, farmakologiske og erfaringsmessige data indikerer at dyr opplever smerte på omtrent samme måte som mennesker. Når dette likevel ikke fører til at dyr får samme oppfølging med smertebehandling som mennesker kan dette skyldes flere faktorer.

Den viktigste er empati, evne til og interesse for å sette seg inn i pasientens situasjon. Det er ingen selvfølge at et dyr vil få samme oppmerksomhet som et menneske i samme situasjon.

Dette blir også synlig ved å studere den norske dyrevernloven som tillater visse kirurgiske inngrep uten noen form for bedøvelse ut fra betraktninger om at det er tungvindt og derved kostbart å få tak i veterinær.

Manglende kunnskap vil fortsatt være en terskel for behandling. Fra naturens side har smerte blant annet den funksjon at den skal sette dyret i alarmberedskap med tanke på å unngå en farlig situasjon. Etter en skade vil den kroniske smerten som følger medvirke at den skadede kroppsdel holdes i ro. Under veterinær behandling har dyret ikke bruk for disse mekanismer, men fortsatt unnlates det å behandle med analgetika fordi smerten ses på som nødvendig for å få dyret til å holde for eksempel et operert benbrudd i ro.

Ved akutte smerter unnlates behandling med potente analgetika av frykt for bivirkninger av preparatet. Dette til tross for at mangel på smertebehandling nesten uten unntak utgjør en mye større fare for pasienten ved at smerte utgjør en viktig faktor i en post-traumatisk sjokkutvikling. Dette vil også dramatisk øke risikoen ved et påfølgende kirurgisk inngrep.

I fravær av muntlig kommunikasjon mellom behandler og pasient vil muligheten for å diagnostisere smerte være begrenset. Dette er kanskje det faglig sett vanskeligste punktet siden det foreligger svært sparsomt med vitenskapelige data på dette feltet. Det foreligger derfor heller ikke enkle, pålitelige målemetoder for å vurdere smerte.

Diagnostisering av smerte

Det meste av det vi vet om smertereaksjoner hos dyr stammer fra eksperimentelle forsøk som tester dyrs reaksjoner på smertefulle stimuli. Ofte utført slik at reaksjon på de samme stimuli registres med varierende doser av analgetika.

De fleste studier antar at endret adferd etter et traume eller en prosedyre som ville forårsake smerte hos mennesker skyldes smerte hos dyret. Dersom det gis analgetika og adferden normaliseres tas dette som ytterligere indikasjon på at det var smerte som forårsaket endringen i adferd.

Denne måten å resonere på definerer altså smerteadfærd som adferd som forsvinner ved behandling med analgetika. Her mangler det studier på dyr som kunne avdekke om endringer i adferd kan skyldes egenskaper ved selve medikamentet. Resonnementet har derfor visse svakheter. For de fleste analgetikas vedkommende er slike kliniske studier kun gjort på mennesker og bare i liten grad på laboratoriedyr. De har vist at flere analgetika kan ha uspesifikke virkninger, også adferdsendringer, som ikke har med analgesi å gjøre.

Også i humanmedisin er det situasjoner hvor pasienten ikke kan kommunisere med behandleren. Dette gjelder for eksempel spedbarn og svært syke pasienter.

Det er derfor gjort mange undersøkelser på forskjellige fysiologiske og biokjemiske parametere for å finne en god, objektiv indikator for smerte. Erfaring viser imidlertid at verken hjertefrekvens, respirasjonsfrekvens, blodtrykk eller adrenalin eller cortisolnivå i blodet gir tilstrekkelig informasjon. Alle disse faktorer, og en rekke andre som er prøvet, påvirkes av smerte, men også av så mange andre faktorer at tolkningen blir usikker.

Dette har ført til utvikling av forskjellige systemer for smertevurdering bygget på registrering av endring i adferd. Her registreres for eksempel vokalisering, ansiktsuttrykk, kroppsholdning og oppførsel.

Meningen er at slike parametere skal opptre som variable størrelser som kan plottes inn på en skala som en numerisk verdi.

Det er utviklet flere systemer som stort sett går ut på det samme.

Simple Descriptive Scale, SDS, deler smerten inn i fire kategorier fra ingen smerte – mild smerte - moderat smerte – sterk smerte.

Visual Analogue Scale, VAS, er en 100 mm lang linje hvor startpunktet representerer ingen smerte og sluttpunktet er den verst tenkelige smerte. Den som vurderer pasienten skal sette et merke på skalaen for å indikere grad av smerte hos pasienten.

Numeric Rating Scale, NRS, er svært lik VAS men den samme skalaen er inndelt med tall fra 0 til 10 og smertebedømmelsen relateres til en bestemt verdi, numerisk smerteverdi.

Utfordringen ved alle disse metoder er åpenbart observatørens evne til å tolke pasientens adferd som symptom på smerte.

Den nociceptive terskel, den stimulus som utløser et aksjonspotensial i en nervefiber, er omtrent den samme fra individ til individ. Smerteterskelen, hvor sterk stimulus som skal til for at pasienten har subjektiv følelse av smerte, er også noenlunde lik fra individ til individ.

Toleransegrensen, hvor mye smerte som tåles, varierer imidlertid svært fra individ til individ og for ett og samme individ avhengig av situasjonen pasienten befinner seg i.

Slike variasjoner kan skyldes dyreart, rase, kjønn, alder, temperament, allmennstatus og pasientens omgivelser.

Det er summen av alt dette som skal observeres, tolkes og plottes inn på smerteskalaen.

Pålitelige resultater forutsetter inngående kunnskap hos den som observerer. Det kreves generell kunnskap om adferd hos den aktuelle dyreart og også spesiell kunnskap om normal adferd for det individ som observeres.

Hva som oppfattes som unormalt og hva som tolkes som reaksjon på smerte vil følgelig kunne avhenge sterkt av hvem som observerer og av forholdene observasjonen gjøres under.

I kontrollerte forsøk forsøker man å redusere den usikkerheten ved at det hele tiden er samme person som observerer pasienten.

For å fungere tilstrekkelig pålitelig som metode må det finnes kriterier som gjør metoden reproducerbar. Resultatene etter tolking utført av forskjellige observatører kan ikke variere for mye i det metoden i så fall vil være uegnet i praksis.

Erfaringer med de ovennevnte metoder i veterinær sammenheng viser at de ikke er tilstrekkelig pålitelige. Felles for alle er også at de er designet kun for å mål smertens intensitet, mens moderne syn på smerteopplevelse indikerer at smerteopplevelse har flere dimensjoner. Smerte er ikke bare nocicepsjon som formidles til og tolkes av sentralnervesystemet. Smerteopplevelse er også knyttet til tidligere erfaringer med smerte og forsterkes ved frykt for fremtidig smerte. Her finnes sparsomt med data fra forsøk med dyr. I praksis vil et dyr med høy smertetoleranse eller rolig gemytt kanskje ikke få smertebehandling, mens dyr med lav smertetoleranse og nervøst gemytt kan få massiv behandling for en smerte som i utgangspunktet kanskje er den samme.

For å komme nærmere målet om et objektivt, reproducerbart mål for smerte, er det utviklet et nytt vurderingssystem, CMPS, composite measure pain scale.

Her er det forsøkt å ta inn kvalitative kriterier for smerte i tillegg til intensitet. Observatøren fyller ut noe som minner om et spørreskjema. Skjemaet inneholder 7 adferdskategorier: Kroppsholdning, velvære, bevegelse, vokalisering, oppmersomhet mot det smertefulle område, oppførsel, respons på berøring. Hvert av områdene inneholder et sett av beskrivende kriterier og observatøren skal fylle inn det han synes passer best med det han ser.

Metoden har så et system for numerisk vektlegging av de forskjellige utfylte rubrikker som tillater utregning av et smertemål fra 0 til 10.

Denne metoden er testet mot en tradisjonell NRS ved at 500 veterinærer ble vist en video med 5 hunder med antatte smertesymptomer.

Resultatet ble at CMPS reduserte variasjonen i smertescore med cirka 30 % i forhold til NRS.

Denne metoden er fortsatt under bearbeidelse og testing i større skala på klinikker vil bli utført.

Et naturlig supplement til denne metoden ville være å trekke inn eierens observasjoner, som den som kjenner dyret, i større grad. Spesielt ved behandling av kronisk smerte som oftest gjøres hjemme. Her vil det for eksempel være aktuelt å registrere endring i adferd over tid som kan skyldes kronisk smerte.

I en spørreundersøkelse ble eiere av 22 hunder med lidelser som var antatt forbundet med smerte intervjuet før, under og etter behandling med analgetika.

Eiere beskrev endringer i aktivitet, lekelyst, sosial adferd, appetitt, angst, slikking/biting, vokalisering, slapphet, søvnighet og aggresjon.

Flere brukte også beskrivende begreper om hundens oppførsel som deprimert, trist, elendig, redd, sjalu og klengete.

Flere rapporterte at de først ble oppmerksom på endret adferd etter å ha observert effekten av analgetika. Forandringen var kommet over så lang tid at eieren hadde tolket det som naturlig endring for eksempel på grunn av alder eller overvekt.

Denne undersøkelsen viser at dyreeiere kan være en verdifull kilde til informasjon om endringer i adferd. Undersøkelsen er også interessant fordi den viser den store variasjon av begreper som brukes av eiere om adferd. Klinikeren skal altså være oppmerksom på at det ikke alltid er slik at eieren gir direkte informasjon om at hunden har en smertefull tilstand.

Vurdering av smerte i klinikksituasjonen

Effektiv, individuell, smertekontroll over tid er bare mulig å oppnå når vi har en pålitelig registrering av symptomer på smerte.

Det ligger i sakens natur at i en behandlingssituasjon er det veterinæren eller dyrepleieren som har generell kunnskap om adferd, mens det er dyreeieren som vet hva som er normalt for dyret i normale omgivelser.

I en behandlingssituasjon vil omgivelsene være høyst unormale og dyret kan ha sykdom eller skade som ikke medfører smerte, men som påvirker adferden. Dyret kan videre være under påvirkning av medikamenter som kan kamuflere og hindre gjenkjennelse av smerteadferd.

En initial dose med analgetika kan gi diagnostisk informasjon. Vi får anledning til å vurdere adferd før og etter innledning av smertebehandlingen.

For å kunne tilby adekvat smertebehandling til forskjellige dyrearter er det nødvendig med kunnskap om normal adferd hos hver av dyreartene.

Man kan for eksempel sammenlikne hestens voldsomme reaksjoner på kolikk med katten som kryper sammen og sitter helt stille etter en påkjørsel.

Det er sannsynlig at begge opplever sterk smerte, men de viser helt forskjellig adferd.

Innen hver dyreart vil det også være betydelige feilkilder dersom alle individer vurderes likt.

Det vil være betydelige forskjeller i det som vil betegnes som typisk adferd for eksempel mellom hunderaser. En labrador kan stå å logre med halen med brukket ben, mens en mynde kan hyle opp ved en subcutan injeksjon.

Innen hver rase vil det selvfølgelig også være individuelle forskjeller i gemytt som kan gi store utslag. Spesielt hvis dyret er i fremmede omgivelser.

Det er likevel mulig å anføre noen typiske trekk ved hver art.

Smerteadferd hos hund

Hos hund vil akutt smerte, i det øyeblikket smerten oppstår, ofte føre til avvergereaksjon. Dette vil være avhengig av smertens intensitet. Svært moderat smerte, som en subcutan injeksjon, kan føre til små muskelsammentrekninger i den aktuelle regionen som tegn på at hunden registrerer smertestimulus. Den kan forandre ansiktuttrykk ved å rynke pannen og kan gjøre forsøk på å unnsnippe eller gjemme seg bak eieren.

Noen hunder kan hyle, spesielt hvis smertestimulus kom overraskende, og noen kan allerede i denne situasjonen reagere aggressivt ved å blottlegge tennene, knurre eller forsøke å bite. Denne aggresjonen indikerer da mer at hunden føler seg truet eller angrepet enn at den opplever sterk smerte.

Disse reaksjonene vil forsterkes ved sterkere smertestimuli som for eksempel utløses ved en del prosedyrer som ofte gjøres uten analgetika. Undersøkelse av betente ører, klemming av analkjertler, negleklipp hvor en ved uhell tar for mye, halthetsdiagnostikk, bukpalpasjon og liknende.

Sterkere smerte enn dette vil vi vanligvis ikke utsette hunden for med vilje, men i en del situasjoner er sterk smerte ikke til å unngå. Traumer som fører til benbrudd eller andre store vevsskader vil medføre et sett av smerterelaterte reaksjoner. Hunden vil hyle og vise sterke avvergereaksjoner ved å forsøke å flykte fra situasjonen. Forsøk på å håndtere hunden i denne situasjonen fører ofte til kraftig aggresjon også mot eier. Dette gjelder også hunder som ellers ikke viser tegn til aggressiv atferd.

Dersom smerten vedvarer over tid vil denne adferden endre karakter i retning av inaktivitet, apati og depresjon. Matlyst vil avta eller opphøre. Hunden kan klynke og pese. Aggresjon kan fortsatt utløses ved forsøk på håndtering.

Slik smerte oppleves av kirurgiske pasienter dersom ikke anestesi og smertebehandling fungerer. Hunder med nevropatier som prolaps eller annen form for kompresjon av ryggmargen viser også sterke smertesymptomer.

Skade på perifere nerver kan også gi sterke smerter og forårsake selvestruktiv adferd ved at hunden gnager på det smertefulle området.

I post operativ fasen vil hunden først være under

påvirkning av anestesimidler og noen ganger gjennomgå en periode under oppvåkning hvor den hylar og er urolig. Etter hvert som den våkner av anestesen vil den bli roligere og hylingen vil stoppe eller går over til piping.

Det kan være vanskelig å avgjøre om dette skyldes eksitasjon på grunn av mangelfull sedasjon, eller om det skyldes reaksjon på smerte.

Her kan det være indisert å gi analgetika. Med gode rutiner med pre- og perioperativ analgesi viser erfaring at analgetika i denne fasen sjelden gir endret adferd mens lett sedasjon gir god og rolig oppvåkning.

Etter hvert som hunden våkner og gjenvinnet kontroll vil den lettere vise symptomer på smerte. Rask oppvåkning kan være tegn på smerte. En hund som står på bena kort tid etter inngrepet og som ikke vil legge seg igjen har sannsynligvis smerter.

Smerter etter buk og thoraxinngrep vil også føre til at hunden står og ventilerer overfladisk med minst mulig bevegelse av respirasjonsmuskulaturen. Hunden vil trekke seg unna og være lite interessert i kontakt.

Smerter etter ortopediske inngrep vil føre til at hunden sparer eller avlaster det opererte benet. Selv ved stabil osteosyntese vil det være kraftige smertestimuli fra traumatisert bløtvev.

Er benet bandasjert vil hunden bite i bandasjen.

Etter operasjoner i hoderegionen vil hunden gni med poten på det smertefulle stedet. Ved smerter i munnen vil den sjelden bruke poten, men vil sikle, være nedstemt og lite interessert i mat.

Kronisk smerte kan være tilstede uten noen definert vevsskade og smerten står ikke alltid i forhold til de patologiske forandringer. For eksempel er det liten sammenheng med grad av røntgenfunn og smertesymptomer ved degenerative leddforandringer.

Kroniske smerter, spesielt om de utvikler seg gradvis, kan forbli uoppdaget også av eieren.

Karakteristikkene som stiv gange, litt støl om morgenen, uvillig til å hoppe inn i bil eller gå i trapper indikerer degenerative lidelser. Hunder med smerter i ryggen vil ofte bevege seg noe stivt, være lite aktive, krumme ryggen og ved smerter i lumbosacralregionen slutte å logre og vil holde halen lavt. Endringer i søvnmonnster, en hund som sover mindre enn før og i kortere perioder, kan indikere smerte.

Ofte stilles diagnosen kronisk smerte retrospektivt ved at adferden endrer seg etter behandling med analgetika.

Smerteadferd hos katt

Hos katt vil en akutt smerte, i det øyeblikk smerten oppstår, føre til en øyeblikkelig avvergereaksjon. Katten vil prøve å unnsnippe, hyle eller knurre og vise tydelig aggresjon dersom den holdes fast. Fortsetter smerten vil den sikle, frese og gjøre energiske forsøk på flukt og vise voldsom aggresjon om flukten hindres.

På grunn av kattens gemytt tillater den smertefulle undersøkelse – eller behandlingsprosedyrer i langt mindre grad enn hunder.

Ved vedvarende smerte vil katten trekke seg tilbake fra all kontakt og forsøke å gjemme seg. Den sitter som regel i en sammenkrøpet stilling med hodet og skuldrene lavt og bakbena godt inn under seg. Det er sjelden den gir lyd fra seg i denne situasjonen. Den puster overfladisk og hyperventilerer.

I postoperativ fasen vil katten ofte vise eksitasjon og rulle rundt i buret. Den kan reagere voldsomt på halskrage og bandasjer og forsøke å fjerne disse. Dette følges gjerne av høylydt mjauing.

Som hos hund vil det her kunne være tvil om analgetika eller sedativa er mest indisert.

Adferd ved smerter etter ortopedi vil som for hund være redusert bruk av benet, biting i bandasjen og i verste fall selvdstruksjon ved gnaging på det vonde stedet.

Smerter i hodet forårsaker skraping med poten. Smerter etter bukkirurgi vises ved at katten inntar en sammenkrøpet stilling i brystleie for å avlaste strekk i buk-muskulaturen.

Kattens ansiktsuttrykk ved smertefulle tilstander beskrives ofte som engstelig ved at den ligger med store øyne og noe stivt blikk.

Katter viser i mye større grad enn hund tegn på ned-

satt matlyst og oftere fullstendig anorexi ved langvarig smerte.

Kronisk smerte hos katt er vanskeligere å diagnostisere enn hos hund fordi katten normalt er mindre sosial i sin adferd og i mindre grad følelsesmessig knyttet til sin eier.

Symptomene blir derfor ikke så lett lagt merke til. Ortopediske problemer vil gi halthet eller bevegelsesproblemer, men ellers er nedsatt aktivitet, nedsatt matlyst, mangelfullt stell av pelsen og mindre sosial adferd alle uspesifikke tegn som kan indikere en smertefull tilstand. Som hos hund stilles ofte smertediagnosen retrospektivt ved at adferden normaliseres etter innleddet behandling med analgetika.

Litteratur

1. Flecknell P, Waterman-Pearson A. Pain Management in Animals, WB Saunders 2000. ISBN 0-7020-1767-1.
2. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Veterinary Anaesthesia, WB Saunders, 10th edition, 2001. ISBN 0-7020-2035-4.
3. Reid, Wiseman L, Nolan A, et al. Owner reported behaviour changes associated with chronic pain in dogs. Proceedings 7th world congress and veterinary anaesthesia 2000.
4. Seymour C, Gleed R. Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia, British Small Animal Association, 1999. ISBN 0-905214-48-X.
5. Scott M, Nolan A, Holton L, et al. Initial validation of an interval level pain scale (CMPS) to measure acute pain in dogs. Proceedings 7th world congress of veterinary anaesthesia 2000.
6. Short CE, Van Poznac A. Animal Pain, Churchill Livingstone, 1992, ISBN 0-443-08772-5.

Smertefysiologi – analgesi og anestesi i smådyrpraksis

Birgit Ranheim

Innledning

Historisk sett har smertbehandling vært tillagt liten vekt i veterinærmedisin. Inntil for få år siden var det en liten kunnskap om emnet både hos veterinærer i akademiske miljøer og i klinisk praksis. Tiltross for at det lenge har vært stor forskningsaktivitet rundt smerterelaterte problemstillinger både innen basalvitenskaper og i klinisk medisinske forskningsmiljøer, var utsagn som ”hunden skal ha det vondt etter operasjonen for da ligger den stille slik at skaden får gro” vanlig. Denne holdningen er nå heldigvis på vikende front, og kunnskapsnivået i smertefysiologi og farmakologi har økt betraktelig, særlig hos yngre kolleger.

Det meste av det vi idag vet om grunnleggende prinsipper i smertefysiologi har sitt grunnlag i dyrekseprimentelle studier. Mens smerteforskningen i humanmedisin i stor grad er orientert omkring kroniske smerter, er tilsvarende forskning i veterinærmedisin mer opptatt av behandling av akutte smerter.

Smertefysiologi

For definisjoner av enkelte begreper, se ordliste på slutten av avsnittet.

Smerte er definert som en ubehagelig sensorisk og

emosjonell opplevelse som er forbundet med et virkelig eller truende vevstraume. Smerte, som er en subjektiv opplevelse, er enklere å måle hos mennesker enn hos dyr siden dyr ikke er istand til å verbalisere sine opplevelser. Nosisepsjon er den aktiviteten som generes i nervesystemet fra påvirkningen av en nosiseptor til impulsene har nådd de områder av sentralnervesystemet der de ennå ikke er gjenstand for bevisst bearbeiding. Nosisepsjon kan derfor kvantifiseres, f.eks. ved å måle elektrisk aktivitet i nerveceller, forandringer i reseptortetthet eller tilbaketrekking-reflekser ved påføring av nosiseptive stimuli.

Når et nosiseptivt stimulus påføres et vev, f.eks. et kutt i huden, aktiveres ulike nosiseptorer som er følsomme for termiske, mekaniske og kjemiske stimuli. Disse nosiseptorene er spesialiserte nerveender. Når disse nociceptorene aktiveres genereres et aksjonspotensial som viderefremmes til ryggmargens dorsalhorn. Nosiseptiv informasjon viderefremmes først og fremst i tynne, myeliniserte og myeliniserte fibre, mens annen sensorisk informasjon viderefremmes i tykkere nervefibre. I ryggmargens dorsalhorn er en rekke ulike transmittorer involvert i videre impulso-

verføring, både inhibitoriske (f.eks. opioider) og eksikatoriske (f.eks. glutamat). P. Wall og R. Melzack formulerte i 1968 det som senere har blitt etablert som "gate control" teorien (port-teorien). De postulerte at aktivitet i de tynne nervefibrene var assosiert med smerte, og at samtidig aktivitet i de tykkere nervefibrene, som formidler andre sensoriske stimuli, ville redusere denne smerten. Begge typer fibre har sine synapser i dorsalhornet som derfor ble sammenlignet med en port (gate) der nosiseptive stimuli kunne stenges ute. Port-teorien forklarer den fysiologiske basis for hvorfor det hjelper å gni eller blåse på et smertefullt område fordi dette stimulerer aktiviteten i de tykkere nervefibrene. Det er også denne fysiologiske mekanismen som er den sannsynlige basis for den analgetiske effekten av akupunktur og transkutan nervestimulering. Den videre impulsoverføring er gjenstand for både lokal bearbeiding i dorsalhornet og for nedadstigende kontroll og modulering fra høyere avsnitt i CNS.

Mekaniske eller termiske stimuli i et vev forårsaker frigjøring av en rekke ulike kjemiske substanser som f.eks. prostaglandiner, interleukiner, neuropeptider og ioner. Denne "inflammatoriske suppen" sensitiviserer nosiseptorene slik at fyringsterskelen senkes. Dette kalles perifer hypersensitivisering. Vedvarende fyring i afferente nevroner kan forårsake ulike forandringer i ryggmargens dorsalhorn, slik at nosiseptive stimuli forsterkes. Dette fenomenet kalles sentral hypersensitivisering, et annet beslektet begrep er "wind-up". Perifer eller sentral hypersensitivisering kan føre til hyperalgesi eller allodyni. Ubehandlet smerte under eller etter kirurgiske inngrep, traumer eller smertefulle medisinske tilstander kan altså føre til at både smertegrensen og smertetoleransen blir nedsatt.

Begrepsdefinisjoner

Analgesi: fravær av smerte der et stimulus normalt ville oppleves som smertefullt.

Hyperalgesi: En forøket respons til et stimulus som normalt oppleves som smertefullt.

Allodyni: Smerteopplevelse av et stimulus som normalt ikke oppleves som smertefullt.

Nosiseptor: En nerveende som responderer på nosiseptive stimuli (se neste).

Nosiseptivt stimulus: Et stimulus som er skadelig i et normalt vev.

Smerteterskel: den laveste smerteintensitet et individ kan føle.

Smertetoleranse: Den største smerteintensitet et individ vil tolerere.

Typer smerte

Det er viktige forskjeller mellom de fleste typer akutt smerte og kronisk smerte. Ved akutt smerte er nervesystemet intakt, og smerten er forårsaket av traume, kirurgisk inngrep, medisinske tilstander (f.eks. pancreatitt) eller fysiologiske prosesser (f.eks. fødsel).

Endringer i adferd og kroppsspråk, samt økt aktivitet i det autonome nervesystem kan være tydelig, f.eks. økt blodtrykk, økt hjerterefrekvens, vasokonstriksjon, svetting og nedsatt gastrointestinal aktivitet. Denne type smerte avtar vanligvis når skaden leges eller den medisinske tilstanden forbedres. Kronisk smerte er en patologisk tilstand i seg selv, og har normalt ingen fysiologisk hensikt. Kroniske smerter skyldes oftest en underliggende patologisk tilstand (f.eks. degenerativ leddlidelse), men kan også skyldes mangelfull behandling av akutt smerte (perifer og sentral hypersensitivisering), skader i perifere nerver (f.eks. amputasjonssmerter) eller sentral smerte (forårsaket av lesjon eller dysfunksjon i CNS).

Smerte som har sin opprinnelse i hud eller somatiske strukturer kalles somatisk. Hvis den stammer fra organer i buk eller brysthule karakteriseres den som visceral. Somatisk smerte er tydelig lokalisert og avgrenset, skarp og ofte konstant. Visceral smerte er oftest diffus, dårlig lokalisert, periodisk og assosiert med kvalme og oppkast. Visceral smerte kan også gi det som kalles referert smerte (referred pain), dvs. at smerter i viscera oppfattes som smerte i somatiske strukturer. Viscerale og somatiske afferente nerver fra ulike områder som konvergerer på samme nivå i ryggmargen kan anses å forklare hvorfor smerte i viscera kan refereres til somatiske strukturer.

Kroniske smertetilstander er velkjent i mennesker. Mange av disse har imidlertid en uklar etiologi, og kan være svært vanskelige og ressurskrevende å behandle. I smådyrmedisin har denne typer smerter også fått større betydning de senere årene. Dyr med kroniske og smertefulle tilstander, som f.eks. artroser eller kreft, får langvarig medikamentell behandling. Den økende praksis med amputasjoner vil trolig generere flere dyr med kroniske smerter. Smerter etter amputasjoner, kalt fantomsmerter og stumpmerter, er velkjente fenomener i mennesker. Slike smertetilstander viser seg ofte å være svært vanskelige å både forebygge og behandle. Om slike amputasjonssmerter oppstår hos dyr vet man ikke med sikkerhet, men det er liten grunn til å tro dyr er fundamentalt ulike mennesker på dette området.

Analgetika

Analgetika deles inn i fem ulike grupper basert på virkningsmekanisme: opioider, alfa-2-agonister, lokal-anestetika, NSAIDs og "diverse" (ketamin, nitrogenoksyd).

Opioider

Opioider er substanser som binder seg til opioidreseptorer og omfatter både opiumsderivater, syntetiske og endogene stoffer. Det finnes tre hovedtyper opioidreseptorer, nemlig delta(OP1), kappa(OP2) og my(OP3). OP1-3 er en ny måte å klassifisere opioidreseptorer på, basert på i hvilken rekkefølge de 3 reseptorene ble klonet. Det er høy tetthet av opioid-

reseptorer i alle de områdene av CNS som prosesserer nosiseptiv informasjon. Stimulering av my-reseptorer i CNS gir analgesi, sedasjon, eufori, nedsatt gastrointestinal motilitet og respirasjonsdepresjon. Kappa-reseptorer finnes særlig spinalt og stimulering gir sedasjon, analgesi, og en viss grad av dysfori. Delta-reseptorer finnes i større tetthet i perifere nerver og vev, og er trolig viktig for den analgesien som opioider gir via mekanismer i det perifere nervesystem.

Opioider karakteriseres etter affiniteten til de tre ulike opioidreseptorene, og etter hvilken effekt de har på disse reseptorene, dvs. de kan være agonister, partielle agonister eller antagonist på my, kappa- eller delta-reseptorene. Opioider som morfin, metadon, petidin og fentanyl er primært *rene* my-agonister. Generelt kan det sies at de mest effektive analgetika i klinisk bruk er de rene my-agonistene. Butorfanol og buprenorfin er *partielle* agonister på my- og kappa-reseptorer, hvilket innebærer at de har et såkalt "terapeutisk tak". Økning av dosen utover et visst nivå gir ikke nødvendigvis ytterligere økning i analgetisk effekt. Opioidantagonister som f.eks. naloxon og naltrexon har affinitet men ingen egen effekt på opioidreseptorene, og i tilstrekkelig konsentrasjon reverserer derfor de derfor effektene av agonistene. I tillegg til ulik reseptorprofil er det selvfølgelig ulikheter mellom de ulike opioidene i tid fra administrering til effekt, varighet av effekt, reseptoraffinitet og bivirkningsprofil.

Opioider gir respirasjonsdepresjon ved å senke følsomheten for karbondioksyd i respirasjonssenteret i medulla. Generelt gir opioider større grad av respirasjonsdepresjon i mennesker enn dyr, og smerte er en effektiv "antagonist" til de respirasjonsdepressive effektene opioider har. Det betyr at man sjelden observerer respirasjonsdepresjon i dyr med smerter ved bruk av opioider i kliniske doser og anbefalte doseringsintervall. Svært potente opioider som fentanyl og alfentanil kan gi respirasjonsdepresjon.

Alfa-2-agonister

Alfa-2-agonister er medikamenter som binder seg til en type adrenerge reseptorer som kalles alfa-2-adrenoreseptorer. Medikamenter i denne gruppen inkluderer xylazin, detomidin, medetomidin og romifidin. Analgesi induseres ved stimulering av alfa-2-reseptorer i strukturer i CNS som bearbeider nosiseptiv informasjon i ryggmarg og hjerne. Stimulering av disse reseptorene i CNS virker inhibitorisk på fyringsaktiviteten i noradrenerge nervesentra, og klinisk arter dette seg som analgesi, sedasjon, muskelrelaksasjon og nedsatt gastrointestinal motilitet. Alfa-2-agonister er potente analgetika i de fleste arter. Den kliniske nytten av dette begrenses av de sedative effektene, samt de kardiovaskulære effektene disse legemidlene har. Alfa-2-agonister induserer perifer vasokonstriksjon, bradikardi og redusert minuttvolum.

Alfa-2-agonister er best egnet som analgetika i kombinasjon med andre smertestillende legemidler pga.

den potenserende effekten disse legemidlene har. Alfa-2-agonister har vanligvis bedre effekt mot viscerale enn somatiske smerter. Alfa-2-antagonisten atipamezol, som reverserer effekter av alle alfa-2-agonister, opphever også den analgetiske effekten av disse legemidlene.

NSAIDs

NSAIDs (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs eller Ikke Steroide Antiinflammatoriske Medikamenter) omfatter en rekke legemidler som ikke er nært kjemisk beslektet. De fleste NSAIDs virker antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk og disse effektene skyldes i hovedsak hemmingen av enzymet cyclooxygenase (COX). Cyclooxygenase omdanner arachidonsyre som frigjøres fra skadede celledemembraner, til prostaglandiner og tromboxan A₂. Prostaglandiner og andre inflammasjonsmediatorer kan sensitivisere nosiseptorer slik at fyringstersken senkes. NSAIDs har også en spinal virkningsmekanisme som bidrar til den analgetiske effekten. I høye doser har NSAIDs en antitrombotisk effekt ved å hemme syntesen av tromboxan A₂. I terapeutiske doser vil imidlertid de fleste NSAIDs ikke hemme koagulasjonsmekanismer eller forlenge blødningstid. Et unntak er acetylsalicylsyre som hemmer COX irreversibelt, og dermed syntesen av tromboxan A₂ i blodplattens livslengde.

Cyclooxygenase enzymet finnes i to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-1 er den vanlig forekommende isoformen som finnes i de fleste vev. Blandt annet bidrar COX-1 til opprettholdelsen av mikrosirkulasjonen og mucusproduksjon i ventrikkelenslimhinnen, og hemming av dette enzymet disponerer dermed for ulcus. COX-2 er derimot et induserbart enzym, og produseres i vev med inflammasjon. Nyere forskningsresultater kan tyde på at distinksjonen mellom COX-1 og COX-2 funksjoner ikke er så tydelig som man tidligere har trodd. De fleste NSAIDs som er markedsført til veterinærmedisinsk bruk er uselektive med hensyn på hvilken isoform av COX-enzymet som hemmes.

I tillegg til gastrointestinale bivirkninger kan NSAIDs i sjeldne tilfelle utløse nyresvikt hos individer med hypotensjon, hypovolemi eller syre-base forstyrrelser ved å hemme prostaglandinsyntesen i nyrene. Prostaglandiner er viktige for å opprettholde mikrosirkulasjonen i nyrene.

Det er store artsforskjeller når det gjelder farmakokinetikk og dermed i anbefalte doser og doseringsintervall for enkelte NSAIDs. I tillegg har enkelte NSAIDs en lav terapeutisk indeks og ekstrapolering over artsgrenser er derfor risikabelt.

Lokalanestetika

Lokalanestetika blokkerer natriumkanaler i nerveceller og hindrer dermed depolarisering og overføring av nerveimpulser fra periferien til sentralnervesystemet. Sensoriske nerver er mer følsomme og blokkeres

för de tyckere motoriske nervefibrene. Varigheten av effekten er avhengig av lokalanestetikumets egenskaper, mengden, blodgjennomstrømning, vevs-pH og tilsetning av an vasokonstriktor (adrenalin). Lokalanestetika har også systemiske effekter som kan observeres ved overdosering, symptomer fra CNS kan manifisteres som uro, ekstrasjon eller kramper. Lokalanestetika reduserer også eksitabilitet i myokard, både frekvens og kontraksjonskraft nedsettes.

Epidural administrering av lokalanestetika blokkerer både sensoriske, motoriske og autonome nervebaner. I tillegg til sensorisk og motorisk lammelse, får man også en sympaticus blokkade som kan føre til blodtrykksfall.

Lokalanestetika er svært anvendelige analgetika som kan brukes pre-empivt (før innsettende vevskade), intraoperativt for å redusere behovet for generelle anestetika ved å gi bedre analgetisk dekning, samt til postoperativ smertelindring.

Diverse analgetika

Ketamin er et dissociativt anestetikum og brukes i hovedsak som et anestetikum.

En av de viktigste eksikatoriske transmittorene i CNS er glutamat. Glutamat utøver sin effekt på NMDA (N-methyl-D-aspartat) reseptoren og stimulering av denne reseptoren er en viktig del av mekanismen bak sentral hypersensitivisering. Ketamin er en NMDA-reseptor antagonist, og det er trolig den viktigste mekanismen for å forklare de analgetiske effektene av ketamin. Andre effekter av ketamin, som muskelrigor, ekstrasjon og hallusinasjoner, begrenser anvendeligheten av ketamin alene som et analgetikum. Kombinert med andre anestetika og analgetika har ketamin fremdeles en sentral plass i veterinær anestesi og analgesi.

Ingen inhalasjonsanestetika kan sies å gi analgesi, bortsett fra *nitrogenoksyd*. Denne gassen brukes i større grad til mennesker der den er et effektivt

analgetikum. Den er langt mindre effektiv i de fleste dyrearter, men har fått en viss anvendelse i smådyranestesi. Nitrogenoksyd er kun å betrakte som et tilleggsanalgetikum, og må utgjøre minst 50 % av innåndet gassblanding for å gi analgesi.

Er anestetika analgetika?

Anestetika er medikamenter som induserer generell anestesi, en tilstand av bevisstløshet der individet hverken opplever eller husker smerte. Bruk av generelle anestetika regnes ikke som smertebehandling i tradisjonell forstand, selv om smerteopplevelsen er opphevet så lenge anestesen varer. Inhalasjonsanestetika (f.eks. halothan, isofluran) og injeksjonsanestetika (f.eks. propofol, barbiturater) gir bevisstløshet ved å dempe sentra høyt i sentralnervesystemet, men hindrer ikke firing i sensoriske nerver eller prosessering på spinalt nivå. Vedvarende aktivitet i nosiseptive nerver/nervebaner under f.eks. et kirurgisk inngrep, kan på denne måten forårsake sentral hypersensitivisering og dermed økt postoperativ smerte. Ved bruk av anestetika alene forsterkes også den neuroendokrine stressrespons som traume og kirurgi utløser. En slik stress respons resulterer i en katabol tilstand som kan gi økt postoperativ morbiditet og mortalitet.

Legemidler som hindrer nosisepsjon på forskjellige nivåer er derfor helt nødvendige i etthvert anestesiregime for å oppnå såkalt balansert anestesi, som er karakterisert av bevisstløshet, analgesi og muskelavslapping.

Referanser

- Wall PD, Melzack R, Eds. Textbook of Pain. 4. Edition. London: Churchill Livingstone, 1999.
- Flecknell PA, Waterman-Pearson A, Eds. Pain Management in Animals. London: WB Saunders, 2000.
- The International Association for the Study of Pain web site: <http://www.iasp-pain.org/> (15.05.2002)

Analgetika till hund och katt – farmakologi

Hans Tjälve och Kristian Ingebrigtsen

Inledning

Kontroll av smærta är ett av de viktigaste användningsområdena för läkemedel. Smærta uppstår som en följd av elektrisk aktivitet i små afferenta (inåtledande) nerver i perifera vävnader. I vävnaderna har dessa nerver smærtkänsliga (nociceptiva) receptorer som aktiveras av mekaniska, termiska eller kemiska stimuli av olika slag. Nociceptorerna skiljer sig från andra receptorer genom att det krävs ett så starkt stimuli för att de ska aktiveras att detta är tillräckligt för att framkalla någon form av vävnadsskada. Mekanismen för hur olika stimuli åstadkommer retning i de nociceptiva

receptorerna är inte känd i detalj, men man tror att det vid vävnadsskadan frigörs ämnen som verkar på nervterminalerna och aktiverar dem, antingen direkt eller genom att göra dem känsliga för andra former av stimulering. Vävnadsskadorna kan sedan resultera i att retledningen i de nociceptiva neuronerna nedregleras eller uppregeras. I det förra fallet erhålles en mindre smærtkänslighet. I det senare får man en ökad smærtkänslighet, dvs. en sensibilisering (hyperalgesi). Man tror att förändringarna i smærtkänslighet betingades både av förändringar i känslighet hos de perifera

receptorerna och förändringar i transmissionen i synapserna i ryggmärg och hjärna (1,2).

Cellkropparna till de spinala nociceptiva neuronerna ligger i dorsalrotsganglierna och nerverna slutar i den grå substansen i dorsalthornen i ryggmärgen. Här sker en omkoppling till sekundära neuron, som via tractus spinothalamicus och tractus spinoreticularis når till ventrala och mediala delarna av talamus och till formatio reticularis, som sträcker sig från talamus genom pons till förlängda märgen. I dessa områden sker en ny omkoppling till neuron vars axoner går till hjärnans somato-sensoriska kortex (gyrus post-centralis) och till andra delar av hjärnbarken (främst gyrus cinguli). I ryggmärgens dorsalthorn finns interneuron som reglerar den synaptiska transmissionen och har en "portvaktsfunktion". Här finns bl.a. opioidreceptorer, som är mål för farmaka med morfinlika effekter. Även nedåtgående neuron som bildar synapser med dorsalthornen har en portvaktsfunktion. En viktig grupp bland dessa neuron har cellkroppar i ett litet område i mitthjärnan som omger centralkanalen (aqueductus cerebri). Detta område erhåller neuron från många områden i hjärnan, såsom kortex, hypotalamus och talamus, och anses representera en mekanism varmed kortikala och andra inflöden kontrollerar den nociceptiva "spärren" i dorsalthornen. Det finns även neuron som utgår från locus caeruleus, som är belägen i den grå substansen i pons, med en liknande effekt på dorsalthornen. De utåtgående inhibitoriska neuronerna är viktiga verkningsplatser för opioidanalgetika.

Stimuleringen av de nociceptiva receptorerna anses som nämnts vara en följd av den förändring av den kemiska miljön som uppkommer genom vävnadsskadan. Flera olika substanser har visats vara aktiva. Hit hör bradykinin, som är smärtframkallande och som bildas vid vävnadsskada genom proteolytisk klyvning av kininer (proteiner som erhålles från ett prekursorprotein i plasma). Både serotonin och histamin frigörs vid lokala inflammationer och framkallar smärta. Olika metaboliter som frigörs från skadade celler, såsom mjölksyra, ATP, ADP och K⁺, framkallar även smärta. Prostaglandiner orsakar inte själva smärta, men de potentierar kraftigt den smärtframkallande effekten av bradykinin och serotonin. Bradykinin framkallar själv prostaglandinfrisättning, vilket ökar dess smärtframkallande egenskap.

Den excitatoriska aminosyran glutamat anses vara transmittorsubstans för de afferenta nociceptiva neuronerna i synapserna i dorsalthornen. Dessa neuron frisätter även olika neuropeptider, såsom substans P, neurotensin, vasoactive intestinal peptide (VIP), cholecystikinin och calcitonin gene-related peptide (CGRP). I interneuronerna i dorsalthornen är GABA (gamma-aminosmörsyra), som är en inhibitorisk aminosyra, transmittor. I de neuron som går från området kring aqueductus cerebri till dorsalthornen är serotonin transmittor, medan motsvarande neuron

som utgår från locus caeruleus har noradrenalin som transmittor. Relativt lite är känt beträffande de neurotransmittorer och receptorer som finns för de nociceptiva neuronerna i talamus, formatio reticularis och hjärnbark. Man tror att i de uppåtgående neuronerna glutamat är den huvudsakliga transmittorn, medan i de nedåtgående neuronerna GABA, acetylkolin och olika monoaminer (noradrenalin, serotonin, dopamin) modulerar nervtransmissionen (1,2).

En mycket viktig familj av endogena mediatorer i de nociceptiva nervbanorna är opioidpeptiderna. Bildningen av opioidpeptiderna kodas av tre olika gener och de mest kända peptiderna är beta-endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin och dynorfin. I hjärnan har dessa peptider en utbredd fördelning. I ryggmärgen finns dynorfin huvudsakligen i interneuronerna medan enkefalinerna mest finns i de inhibitoriska nedåtgående neuronerna. Opioidpeptider finns även i hjärnan i områden som inte är involverade i nociception och också i många icke-neuronala vävnader, såsom endokrina och exokrina körtlar och i immunsystemets celler. De har därför en regulatorisk funktion i många fysiologiska förlopp, vilket återspeglas i de ganska komplexa farmakologiska egenskaperna hos morfinlika farmaka.

Klassificering

Överföringen av smärtimpulser från ett traumatiserat eller inflammerat område till de delar av hjärnan där smärta förnimms (somasensoriska kortex och andra delar av hjärnbarken) kan dämpas eller förhindras genom farmaka (analgetika) som verkar på de smärtförmedlande neuronerna i hjärna och ryggmärg eller som verkar perifert i vävnaderna. De analgetiska läkemedlen kan således verka centralt (i hjärna och ryggmärg) eller perifert (i den skadade vävnaden) och dessutom ibland både centralt och perifert. I Tabell I ges en översikt av de grupper av läkemedel som har analgetiska effekter. Substanser som huvudsakligen har en central verkan är opioider, alfa-2-receptoragonister och ketamin. Hos opioiderna dominerar de analgetiska effekterna, men dessa substanser påverkar även en rad andra vävnadsfunktioner. Alfa-2-receptoragonisterna är relativt potenta analgetika, men kliniskt är det de sedativa och immobiliserande effekterna som dominerar. Ketamin används främst som anestetikum, men det har även i subanestetiska doser analgetiska egenskaper. Bland de substanser som huvudsakligen har en perifer verkan finns främst NSAID-preparaten. Dessa verkar genom att hämma syntesen av prostaglandiner, som sensibiliserar de perifera smärtreceptorerna. Det anses att även effekter på centrala nervsystemet är involverade i de analgetiska egenskaperna hos dessa ämnen. Lokalanestetika kan även sägas ha en analgetisk effekt genom att de förhindrar att centrala nervsystemet bombarderas av nociceptiva stimuli. Nedan beskrivs de olika analgetiska läkemedlens egenskaper.

Tabell I. Klassificering av analgetika.

Läkemedelsgrupper	Substanser	Verkningsmekanismer	Karakteristika
opioider	Morfin, metadon, petidin, fentanyl Etorfin, heroin, oxomofon, hydro- morfon	agonister främst till opi- oidernas μ -receptorer	effektiva analgetika; god säkerhet; kan ge sedation alt. excitation, andnings- depression, nedsatt gastrointestinal motilitet och beroende
	Buprenorfin, kodein, tramadol, butorfanol* (Torbugesic /S, N/)	partiella agonister eller blandade agonist-anta- gonister till opioidreceptorer	mindre risk för biverkningar än för de rena μ -receptoragonisterna
	naloxon	antagonist till opioidre- ceptorer	motverkar både positiva och negativa effekter av opioider
Alfa-2-receptor- agonister	detomidin* (Domosedan vet /S, N/) medetomidin* (Domitor vet /S, N/) romifidin* (Sedivet vet /S, N/) xylacin* (Rompun vet /S, N/ ^a Narcoxyl vet /S, N/) klonidin ^a	Alfa-2-receptoragonister	sedativa och analgetiska; den sedativa effekten har en längre duration än den analgetiska; ger också muskelrelax- ation; dessutom bradykardi, hypoten- sion och kräkningar (särsk. hos katt)
Alfa-2-receptor- antagonister	atipamezol* (Antisedan vet /S, N/) yohimbins mianserin ^b	Alfa-2-receptorantago- nister	motverkar effekterna av alfa-2-receptor- agonister
dissociativt anestetikum	ketamin* (Ketalar /S, N/; Ketaminol vet /S/)	hämmar glutamats NMDA-receptorer	analgetiskt i subanestetiska doser; ger muskelhypertoni
NSAID	acetylsalicylsyra* (Magnecycl /S/) meloxicam* (Metacam vet /S, N/) karprofen* (Rimadyl vet /S, N/) tepoxalin* (Zubrin /S, N/) tolfenamin* (Tolfedine vet /S/) vedaprofen* (Quadrisol /S, N/) ketoprofen* (Romefen vet /S, N/) fenylbutazon* (Fenylbutazon vet /S/) flunixin* (Cronyxin vet /S/; Finadyne vet /S, N/ Flunixon vet /N/) firocoxib (Previcox /S, N/)	hämmar cyklo- oxygenas (COX)	analgetiska, antiinflammatoriska och antipyretiska; längre verknings- tid än opioidanalgetika; kan ge biverkningar framförallt på slemhinnorna i gastroin- testinalkanalen, men även på njurar och andra organ
	metamizol* (Vetalgin vet /S, N/)	hämmar glutamats spi- nala NMDA-receptorer; effekter på opioidrecep- torer och på metaboli- smen av prostaglandiner i CNS	analgetiskt, antipyretiskt och spasmoly- tiskt, men med begränsad antiinflamma- torisk effekt; kan ge negativa effekter på blodbildningen
	paracetamol	hämmar COX i CNS; oskadliggör OH ⁻ - och O ⁻ -radikaler i skadade vävnader	humanpreparat som inte ska ges till djur (hög toxicitet hos katt; kan ge skador äv. hos hund); hos människa analgetiskt och antipyretiskt, men med begränsad antiinflammatorisk effekt
lokanestetika	lidokain* (Xylokain; Xylokain adrenalin /S/, Lidokel-Adrenalin vet /N/) bupivakain mepivakain prilokain ropivakain	blockerar spänningsbe- roende Na ⁺ -kanaler i nerver	kan användas för att hantera smärta i olika kliniska situationer; relativt säkra, men kan ge lokala effekter och system- effekter (främst på CNS)

*registrerade (el. licenspreparat/spesiellt godkänningsfritak) i Sverige (S) och/eller Norge (N) för veterinärmedicinskt bruk; för information om de djurslag som registreringen avser hänvisas till texten.

^aklonidin (Catapresan) är i Sverige registrerat som blodtryckssänkande medel till människa

^bmianserin (Mianserin NM Pharma) är i Sverige registrerat som antidepressivt medel till människa

Substanser som huvudsakligen verkar på centrala nervsystemet

Opioider

Man brukar använda termen opioid på alla ämnen som framkallar morfinliknande effekter, som kan blockeras med antagonisten naloxon. Till denna grupp hör både endogena och exogena ämnen. Bland de senare finns både sådana som förekommer naturligt i vissa växter och sådana som är syntetiskt framställda.

Opium är ett extrakt av vallmon *Papaver somniferum*. Opium innehåller många alkaloider som är relaterade till morfin. Förutom morfin och de morfinlika föreningarna innehåller opium även papaverin, som relaxerar glatt muskulatur. Strukturen för morfin bestämdes 1902 och sedan dess har många semisyntetiska föreningar (gjorda genom modifiering av morfin) och helt syntetiska föreningar studerats.

Det har visats att det finns tre distinkta receptortyper, benämnda μ (my), δ (delta) och κ (kappa), via vilka opioidernas farmakologiska effekter förmedlas. μ -receptorerna anses förmedla de huvudsakliga analgetiska effekterna av opioiderna och även vissa av de betydelsefulla oönskade effekterna, såsom andningsdepression, nedsatt gastrointestinal motilitet, nedsatt hostreflex, eufori och beroende. Hos människa och djurslag såsom apa, hund, kanin och fåglar ger opioiderna även sedation. Hos andra djurslag, såsom katt, häst, gris, nöt, får och get kan man i stället få en hyperexcitabilitet. Denna effekt ses särskilt om den givna dosen varit hög. Sänkes dosen kan som regel analgesi erhållas utan hyperexcitabilitet. Klinisk erfarenhet visar även att sedation erhålles hos alla djurslag när patienten lider av smärta. De flesta analgetiska opioiderna är μ -receptoragonister. δ -receptorerna är troligen av störst betydelse utanför centrala nervsystemet, men de bidrar även till analgesin. κ -receptorerna bidrar till analgesin på ryggmärgsnivå. De orsakar relativt få oönskade effekter och bidrar inte till beroende (1–3).

Opioidreceptorerna tillhör familjen G-proteinkopplade receptorer. Stimulering av receptorerna hämmar enzymet adenylatcyklas vilket resulterar i en minskning av de intracellulära nivåerna av cAMP. Man får också en öppning av K^+ -kanaler och en hämning av öppningen av spänningskopplade Ca^{2+} -kanaler. Resultatet av en stimulering av receptorerna blir en hämrad neuronal excitabilitet (pga. K^+ -utträde som leder till hyperpolarisering i membranen) och en hämrad frisättning av transmittorsubstanser (pga. hämrad Ca^{2+} -inträde). De har visats att opioiderna hämmar frisättningen av olika transmittorer, såsom acetylkolin, noradrenalin, dopamin och serotonin. Det antas att flera av dessa transmittorer är involverade i opioidernas verkan eftersom inget enskilt transmittorsystem kan ansvara för alla deras effekter. Trots att opioiderna på cellulär nivå har en hämmande effekt ökar de aktiviteten i vissa neuronala förlopp.

Man tror att detta beror på att hämmande interneuron undertrycks.

Opioidreceptorerna finns i många områden i hjärnan och ryggmärgen. De smärthämmande effekterna förmedlas via de nedåtgående inhiberande neuron som går från området kring aqueductus cerebri och från locus coeruleus till dorsalhorna i ryggmärgen. Opioiderna verkar också direkt på den synaptiska transmissionen i dorsalhorna och även på de perifera nociceptiva receptorerna. De andningsdeprimerande effekterna beror på att respirationscentrum i förlängda märgen svarar sämre på koldioxidens stimulerande verkan. Man får således en förhöjd retningströskel för CO_2 . Eftersom både analgesi och andningsdepression medieras av μ -receptorer blir balansen dem emellandensamma för de flesta opioider.

Illamående och kräkningar är vanligt förekommande vid behandling med morfinliknande analgetika. Verkningsplatsen är area postrema i förlängda märgen, som är triggerzon för kräkreflexen. Samma effekt utövas av apomorfins. Det anses att kräkningarna induceras genom att substanserna stimulerar dopaminreceptorer i detta område.

Opioiderna skiljer sig åt inte enbart när det gäller deras receptorspecificitet, utan också när det gäller graden av effektivitet varmed olika receptorer påverkas (efficacy). Således verkar en del opioider som agonister på en typ av receptor och som partiella agonister eller antagonister på en annan typ av receptor. Detta kan ge en mycket komplicerad farmakologisk bild.

Rena agonister

Denna grupp inkluderar de flesta typiska morfinlika föreningarna. De har en hög affinitet för μ -receptorerna och generellt en lägre affinitet för δ - och κ -receptorerna. Exempel på substanser inom denna grupp är morfin, metadon, petidin, fentanyl, oxymorfon och hydromorfon. De tre förstnämnda används som analgetika vid smärttillstånd. Fentanyl används främst som analgetikum vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp. Tillsammans med ett neuroleptikum kan fentanyl användas vid neuroleptanalgesi. Detta innebär att man framkallar en komplett generell analgesi trots att patienten befinner sig i ett mycket ytligt och ringa påfrestande narkosstadium. Den analgetiska effekten åtföljs dock av en samtidig respiratorisk depression och kräver därför ofta konstgjord respiration. Etorfin är en morfinanalog som är 1 000 gånger mer potent än morfin, men som i övrigt har liknande effekter. Den används främst för att immobilisera vilda djur. Heroin är diacetylmorfin, dvs. man har förestrat morfins båda OH-grupper med ättiksyra (CH_3COO-). Heroin är mer lipofilt än morfin och distribueras därför lättare till CNS. Oxymorfon är ett semisyntetiskt morfinderivat, som är cirka tio gånger mer potent än morfin. Hydromorfon är en μ -receptoragonist som ger mindre kräkningar och störningar i gastrointestinalfunktionen än morfin.

Partiella agonister och blandade agonist-antagonister

Ett exempel inom denna grupp är buprenorfin (Temgesic) som är en partiell agonist för μ -receptorer. Indikationsområdet för denna substans är postoperativ smärta och den beroendeframkallande effekten är låg. Detta gäller även kodein, som används som ett analgetiskt och hostdämpande medel. Tramadol är en icke-selektiv agonist för μ -, δ - och κ -receptorerna, där dock affiniteten för μ -receptorerna är högst. Det anges att substansen vid terapeutiska doser inte ger eller endast ger ringa andningsdepression och att effekten på gastrointestinalkanalens motilitet är liten. En annan substans inom denna grupp är butorfanol (Torbugesic), vilken är en centralt verkande opioid som är agonist för κ -receptorer och antagonist mot μ -receptorer. Denna substans kan t.ex. användas om man vill dämpa smärtor från gastrointestinalkanalen och samtidigt reducera risken för sedation eller excitation.

Antagonister

Dessa substanser ger mycket få effekter då de ges ensamma, men de blockerar effekterna av de agonistiskt verkande opioiderna. Den mest betydelsefulla substansen inom denna grupp är naloxon.

En fördel med opioiderna är deras effektivitet och deras anmärkningsvärda säkerhet. Om biverkningar erhålles så gör deras korta halveringstid att de kliniska symtomen snabbt avtar. Om man skulle få en allvarlig biverkan (t.ex. livshotande andningsdepression) har opioiderna även fördelen att det finns en antidot att tillgå, nämligen naloxon.

Farmakokinetiskt karakteriseras opioiderna av en snabb fördelning, en stor distributionsvolym och en snabb metabolism och elimination. Då de ges oralt tas de ofta upp endast i begränsad utsträckning. När de ges intravenöst har alla opioider som för närvarande används en kort halveringstid i kroppen. Den kliniska verkningstiden kan emellertid vara längre än vad som återspeglas i halveringstid. Detta kan bero på en stark bindning till receptorerna. En del opioider, såsom t.ex. morfin, omsätts långsammare hos katt än hos hund ($t_{1/2}$ för katt tre timmar; för hund drygt en timme). Morfin metaboliseras via glukuronidering och katters bristande förmåga att utföra denna reaktion förklarar troligen den längre halveringstiden. De finns emellertid opioider som har en kortare halveringstid hos katt än hos hund. Det gäller fentanyl, där $t_{1/2}$ för katt är 2,3 timmar och för hund sex timmar. Det har visats att fentanyl har en mindre distributionsvolym hos katt än hos hund och det förklarar troligen den kortare halveringstiden.

Opioider som kan vara aktuella att använda till hund är metadon, petidin, fentanyl, buprenorfin och butorfanol. Petidin, buprenorfin och butorfanol kan vara aktuella för användning till katt. Dessutom har naloxon hos båda djurslagen användning som opioidantagonist.

Alfa-2-receptoragonister

Alfa-2-receptorerna är s.k. autoreceptorer som främst finns på den presynaptiska sidan i noradrenerga synapser i centrala nervsystemet och i synapserna i sympatiska nervsystemet mellan de postganglionära neuronerna och effektororganen. Det har visats att alfa-2-receptorer även finns på andra ställen, såsom på leverceller, trombocyter och glatt muskulatur i blodkärl och även i parasympatiska nervsystemets postganglionära nervterminaler. I de noradrenerga nervterminalerna stimulerar det genom nervretning frisatta nordarenalin de presynaptiska alfa-2-receptorerna varvid ytterligare frisättning av noradrenalin hämmas. Denna autoinhibitoriska feedback är ofta kraftig och kan undertrycka noradrenalinfrisättningen med åtminstone 90 %. Presynaptisk hämning av noradrenalinfrisättningen i den nervterminal från vilken frisättningen sker kallas homotrop interaktion. Man har visat att noradrenalin även kan hämma frisättningen av acetylkolin på platser där noradrenerga och kolinerga nervterminaler ligger nära varandra. Detta sker t.ex. i myenteriska plexa i tarmen och i hjärtat. En sådan interaktion kallas heterotrop. Den innebär att de motsatta effekterna av det sympatiska och parasympatiska nervsystemet inte enbart beror på motsatta effekter på muskelcellerna utan också på att noradrenalin hämmar frisättningen av acetylkolin. Alfa-2-receptorerna tillhör, liksom opioidreceptorerna, familjen G-proteinkopplade receptorer. Stimulering av receptorerna hämmar enzymet adenylatcyklas vilket resulterar i en minskning av de intracellulära nivåerna av cAMP (4).

Alfa-2-receptoragonister är substanser som stimulerar alfa-2-receptorerna och vars främsta effekter är att hämma frisättningen av noradrenalin från noradrenerga nervterminaler i CNS och i sympatiska nervsystemet. I hjärnan är cellkropparna som innehåller noradrenalin begränsade till ett fåtal platser i pons och förlängda märgen. Den största ansamlingen finns i locus caeruleus, som hos människa endast innehåller cirka 10 000 neuron. Från de noradrenerga nervcellskropparna går axonerna till olika delar av centrala nervsystemet, såsom storhjärnkortex, hippocampus, cerebellum, hypotalamus och dorsalmärgen. I regel bildar nervterminalerna ett diffust system som inte har distinkta synaptiska kontakter med andra celler utan som i stället tycks ge ett mer diffust frigörande av noradrenalin. Noradrenalinssystemet liknar på så sätt en neuronal aerosol, som via miljontals nervterminaler sprayar hjärnan med noradrenalin. I CNS är noradrenalin nödvändigt för vakenhet och för att smärta ska kunna registreras. Om frisättningen av noradrenalin blockeras resulterar detta i sedation och analgesi, dvs. huvudeffekterna som fås av alfa-2-receptoragonister. Det antas att sedationen beror på att substanserna ger en minskad frisättning av noradrenalin i neuron i olika delar av hjärnan. Det antas att analgesin främst beror på att alfa-2-receptor-

agonisterna påverkar aktiviteten i de neuron som går från locus caeruleus till dorsalhornen.

Alfa-2-receptoragonister som i Sverige och Norge är aktuella för användning till hund och katt är xylacin (Rompun vet., Narcoxyl vet.) och medetomidin (Domitor vet.). Xylacin är även registrerat för idisslare och häst. Detomidin (Domosedan vet.) är en annan alfa-2-receptoragonist som i Sverige och Norge är registrerad för nöt och häst. Romifidin (Sedivet vet.) är ytterligare en alfa-2-receptoragonist som i båda länderna är registrerad för häst. Dessa substanser är potenta sedativa medel. Den analgetiska effekten har en kortare duration än den sedativa, vilket ibland kan begränsa deras användning som analgetika. De fördelas snabbt i kroppen och penetrerar lätt över till centrala nervsystemet. De elimineras snabbt genom metabolism i levern och utsöndring sker främst via urinen.

Alfa-2-receptoragonister ger även muskelrelaxation. Denna egenskap utnyttjas hos hund och katt där xylacin och medetomidin används som premedicinering för att undvika muskelhypertoni vid ketaminanestesi.

Substanserna påverkar det kardiovaskulära systemet där de främst ger bradykardi och hypotension. Det anses att detta kan relateras till effekter på alfa-2-receptorer både i CNS och i sympatiska nervsystemet. Ibland ses initialt hypertoni, troligen beroende på att substanserna även har en viss effekt på postsynaptiska alfa-1-receptorer. Hos människa används alfa-2-receptoragonisten klonidin (Catapresan), som blodtryckssänkande medel.

Alfa-2-receptoragonister framkallar kräkning hos en del hundar och hos de flesta katter. Hos en del hundar ses aerofagi (nedsväljande av luft). Särskilt hos stora hundar predisponerar detta för magomvridning. Meddelanden om denna effekt finns i den svenska biverkningsrapporteringen. Alfa-2-receptoragonister kan även ge andningsdepression, vilken dock som regel är ganska lindrig.

En stor fördel med användningen av alfa-2-receptoragonister är att det finns alfa-2-receptorantagonister som helt kan motverka effekterna av agonisterna. I Sverige och Norge finns atipamezol (Antisedan vet.) registrerad för veterinärt bruk som antidot mot medetomidin. Den dos som ges till hund av atipamezol (räknat i $\mu\text{g}/\text{kg}$) är fem gånger högre än den tidigare givna medetomidindosen. Till katt ges 2,5 gånger högre dos än den tidigare givna medetomidindosen. Atipamezol kan även användas för att motverka effekterna av xylacin. Den dos som då rekommenderas är cirka 0,1–0,2 mg/kg. Yohimbin är en annan substans inom denna grupp. Det är en alkaloid som finns naturligt i vissa växter (bl.a. i barken av *Corynanthe johimbe*). Den är registrerad för veterinärt bruk i andra länder (bl.a. USA och England). Yohimbin har inom humanmedicinen använts som afrodisiakum. I Sverige finns alfa-2-receptorantagonisten mianserin

(Mianserin NM Pharma) registrerad som antidepressivum. Det antas att dess effekt medieras via ökad frisättning av noradrenalin i hjärnan till följd av alfa-2-receptorblockaden.

Ketamin

Ketamin är ett s.k. dissociativt anestetikum som i subanestetiska doser har analgetiska effekter. Termen dissociativ anestesi kommer från användningen av ketamin i humanmedicinen där substansen under induktionen av anestesi ger patienten en känsla av att vara skild ("dissociated") från omgivningen. En primär effekt för ketamin i CNS anses vara en non-kompetitiv hämning av glutamats NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorer. Glutamat anses vara den viktigaste excitatoriska transmittorn i CNS. Funktionella undersökningar visar att glutamat medverkar i både snabba och långsamma excitatoriska förlopp. NMDA-receptorerna tycks vara involverade i de senare medan andra glutamatreceptorer (främst AMPA/alfa-amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol/-receptorer) medverkar i den snabba transmissionen. Både NMDA- och AMPA-receptorerna är kopplade till jonkanaler och stimulering leder till ökat postsynaptiskt inflöde av Na^+ och Ca^{2+} . Liksom andra transmittorer lagras glutamat i synaptiska vesikler och frigörs via Ca^{2+} -beroende exocytos. Effekten av glutamat som frisatts vid nervstimulering avbryts genom carriermedierat återupptag i nervterminalen och i angränsande gliaceller (5).

NMDA-antagonism tycks var av betydelse både för ketamins analgetiska och anestetiska effekter i CNS. Den analgetiska effekten anses främst betingas av en hämning av transmissionen i de afferenta nociceptiva neuronens synapser i de dorsala ryggmärgshornen där glutamat är transmittor. NMDA-receptorer i hjärnan finns främst i cortex, sensoriska banor och basalganglierna. Ketamins anestetiska effekter antas involvera en hämning av NMDA-receptorerna på dessa ställen. Dessutom anses effekter av ketamin på kolinerg och serotoninerg transmission bidra till den anestetiska effekten (6,7).

Ketamin distribueras snabbt till alla vävnader. Effekten inträder inom fem minuter och varar upp till cirka en timme. Ketamin har ett brett terapeutiskt index.

Ketamin används i Sverige (Ketalar; Ketaminol vet.) och Norge (Ketalar) som anestetikum till hund och katt. Givet ensamt till dessa djurslag ger substansen kataleptoid anestesi, dvs. ett komatöst stadium med muskelstelhet och där djuret har öppna ögon. För att motverka muskelhypertoni förbehandlas patienterna med en alfa-2-receptoragonist (xylacin eller medetomidin).

Substanser som huvudsakligen har en perifer verkan

NSAID

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) är bland de mest använda läkemedlen. Ingen av de tillgängliga substanserna är dock idealisk utan de flesta kan ge avsevärda biverkningar. NSAID-preparaten innefattar ett antal olika substanser tillhörande olika kemiska klasser. Substanserna har främst analgetiska, antiinflammatoriska och antipyretiska effekter (8,9).

Alla dessa effekter är relaterade till den primära verkningsmekanismen för dessa substanser, dvs. en hämning av cyklooxygenas (COX). COX är aktivt i den initiala metabolismen av arakidonsyra till prostaglandiner och tromboxaner. COX är ett bifunktionellt enzym som i första steget har s.k. cyklooxygenasaktivitet och ger inkorporering av syre och cyklisering (ringbildning) av arakidonsyra, varvid prostaglandin G_2 (PGG_2) bildas. I andra steget har enzymet peroxidaktivitet, varvid PGG_2 reduceras till motsvarande alkohol, prostaglandin H_2 (PGH_2). Den fortsatta metabolismen av PGH_2 är olika i olika celler. I trombocyter bildas tromboxan A_2 (TXA_2), i kärlendotel prostacyclin (PGI_2), i makrofager prostaglandin E_2 (PGE_2) och i mastceller prostaglandin D_2 (PGD_2). Det finns två typer av COX, nämligen COX-1 och COX-2. COX-1 är ett konstitutivt enzym som uttrycks i de flesta vävnader och som är involverat i normal vävnadshomeostas. COX-2 induceras i inflammatoriska celler när dessa aktiveras av inflammatoriska cytokiner. De senare är peptider som frigörs från leukocyter, endotelceller och fibroblaster i inflammerade vävnader. Cytokinerna interleukin-1 och tumour necrosis factor- α anses vara av störst betydelse för induktionen av COX-2. De flesta NSAID-preparaten hämmar båda isoenzymen, även om graden av hämning kan variera. Det är troligt att den antiinflammatoriska effekten av NSAID huvudsakligen kan relateras till deras hämmande effekt på COX-2, medan dessa substansers biverkningar till stor del beror på hämningen av COX-1. Nya substanser med en selektiv verkan på COX-2 har utvecklats. Firocoxib (Previcox) är en sådan selektiv hämmare av COX-2 som nyligen registrerats för användning till hund. Karprofen (Rimadyl vet.) och meloxicam (Metacam vet.) är två andra NSAID-preparat för veterinärmedicinskt bruk som har sin huvudsakliga effekt riktad mot COX-2. En nomenklatur man använder för dessa är att de har en COX-1-sparande effekt.

Det bifunktionella COX-enzymet kallas även prostaglandin-H syntas. Det har visats att prostaglandin-H syntas kan generera fria radikalintermediärer som kan oxidera främmande ämnen till reaktiva metaboliter. Man tror att detta kan vara en mekanism varmed man kan få en vävnadsspecifik bioaktivering av vissa kemiska carcinogener, såsom t.ex. aflatoxin B_1 (10). De inflammatoriska reaktionerna resulterar i frisättning av prostaglandiner (främst PGE_2 , PGI_2 och

PGD_2) och man får även en frisättning av histamin, serotonin och bradykinin. Detta resulterar i effekter på kärl och på nociceptiva receptorer, vilket leder till vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och smärta. Man tror att prostaglandinerna härvid i stor utsträckning verkar indirekt genom att potentierna effekterna av de andra inflammatoriska mediatorerna. De antiinflammatoriska och analgetiska effekterna av NSAID anses till största delen bero på att dessa effekter av prostaglandinerna förhindras. Till de analgetiska egenskaperna hos NSAID bidrar troligen även effekter på CNS: Man har visat att prostaglandinerna påverkar synaptisk transmission i hjärna och ryggmärg som är involverad i sensibilisering och hyperalgesi och i dessa förlopp antas NSAID kunna interferera (11).

Normal kroppstemperatur regleras av centra i hypotalamus. Interleukin-1 som frisätts från makrofagerna under de inflammatoriska reaktionerna har visats stimulera bildningen av PGE_2 i hypotalamus. Denna och relaterade prostaglandiner framkallar sedan förhöjning av kroppstemperaturen. Det antas att NSAID återställer denna termostat.

NSAID-preparat som är registrerade för veterinärt bruk i Sverige är acetylsalicylsyra (Magnecyl), meloxicam (Metacam vet.), karprofen (Rimadyl vet.), tepoxalin (Zubrin), tolfenamin (Tolfedine vet.), vedaprofen (Quadrisol), ketoprofen (Romefen vet.), fenylbutazon (Fenylbutazon vet.), flunixin (Cronyxin vet., Finadyne vet.) och firocoxib (Previcox). Av dessa är acetylsalicylsyra, meloxicam, karprofen, tepoxalin och firocoxib endast registrerade för hund. Tolfenamin är registrerat för hund och katt, vedaprofen för hund och häst, ketoprofen för hund, katt, häst, nöt och svin, fenylbutazon för häst och flunixin för häst och nöt. NSAID-preparat som är registrerade för veterinärt bruk i Norge är meloxicam (Metacam vet.), karprofen (Rimadyl vet.), tepoxalin (Zubrin), ketoprofen (Romefen vet.), vedaprofen (Quadrisol) och flunixin (Finadyne vet., Flunixin vet.). Av dessa är meloxicam, karprofen och tepoxalin endast registrerade för hund, ketoprofen för hund och katt, vedaprofen för hund och häst, och flunixin för häst och nöt.

NSAID har fördelen att de är lätta att administrera, ofta är relativt billiga och i jämförelse med opioidanalgetika har en lång verkningsstid. Nackdelen med dessa preparat är att de kan ge biverkningar, främst i form av gastrointestinala lesioner och nefropati.

De flesta NSAID är svaga syror som har en hög proteinbindning och en liten distributionsvolym. De analgetiska och inflammatoriska effekterna av NSAID har längre duration än vad plasmahalveringstiderna indikerar. Hos hund har många NSAID således halveringstider på mindre än 24 timmar, men de är ändå effektiva om de ges en gång per dag. En förklaring kan vara att substanserna penetrerar bättre in i inflammerade än i friska vävnader. Metabolismen av NSAID varierar för olika substanser men sker huvudsakligen i

levern och metaboliterna utsöndras via njurarna. För en del substanser förekommer enterohepatisk cirkulation. Hos katt har en del NSAID lång halveringstid, vilket kan predisponera för biverkningar.

NSAID-preparaten kan framkalla biverkningar i form av gastrointestinala ulcerationer och erosioner, njurskada, leverskada, blödningar, anemi, trombocytopeni och ledsmärtor. Av dessa biverkningar är det de gastrointestinala problemen som är mest frekventa och som gör att behandlingen kan behöva avbrytas. Dessa effekter har särskilt setts hos hund, med de kan även uppträda hos katt. De gastrointestinala effekterna varierar från mild gastrit och kräkning till allvarliga ulcerationer och blödningar och t.o.m. dödsfall. Prostaglandiner har en skyddande effekt på gastrointestinalslemhinnan. Toxiciteten av NSAID-preparaten anses bero på en direkt irritation på slemhinnan och på en hämning av prostaglandinbildningen. Det är störst risk för skada om en hög dos ges, men negativa effekter kan även uppkomma vid låga doser. Det finns indikationer på att de NSAID som framför allt hämmar COX-2 är minst benägna att framkalla gastrointestinal toxicitet. Detta gäller främst om substanserna ges i låg dos. Det finns även indikationer på att man vid långtidsadministrering av NSAID kan få en gastrointestinal adaptation. Detta kan vara en förklaring till att det trots den utbredda användningen av NSAID ändå förekommer relativt få allvarliga skador. Vid adaptationen har man sett ett ökat blodflöde i magslemhinnan och regeneration av mukosaceller.

I njuren har prostaglandiner betydelse för blodkärlstonus och för reglering av salt och vattenbalans. Njurskador pga. prostaglandinhämning har beskrivits hos människa och häst. Hos smådjur anses de främst uppträda då det finns andra komplicerande faktorer, såsom dehydrering eller redan existerande njursjukdom. I njuren finns COX-2 uttryckt konstitutivt och specifika COX-2-hämmare kan därför ge skador på detta organ.

NSAID påverkar aggregationen av trombocyter, främst genom att hämma den COX-1-beroende bildningen av TXA₂ i trombocyterna. Som en biverkan till NSAID-terapi kan ibland blödningar ses både hos djur och människa som en följd av denna effekt. Hos människa utnyttjas acetylsalicylsyras hämmande inverkan på trombocyttaggregationen i de fall där man vill uppnå denna effekt, som t.ex. vid kranskärlssjukdom eller efter hjärtinfarkt.

Metamizol, även kallat dipyrone, är ett pyrazolon-derivat som har analgetiska, antipyretiska och spasmolytiska egenskaper. Metamizol (Vetalgin vet.) är i Sverige registrerat för veterinärt bruk till hund, häst, nöt och svin och i Norge till hund, häst, nöt, får, get och svin. Metamizol skiljer sig, liksom paracetamol (se nedan), från andra NSAID-preparat genom att den antiinflammatoriska effekten är mycket begränsad. Man tror att de analgetiska effekterna huvudsakligen utövas på nociceptiva neuron i hjärna och ryggmärg.

Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd men det finns data som tyder på att en hämning av glutamats NMDA-receptorer i de dorsala ryggmärgshornen är av betydelse för substansens analgetiska effekt. Det finns även indikationer på att metamizols effekter utövas på centrala opioidreceptorer och på prostaglandinmetabolismen i CNS (12,13). Metamizol metaboliseras snabbt till 4-metylaminoantipyrin som även har farmakologisk aktivitet. Halveringstiden i kroppen är hos hund fem timmar och utsöndringen sker via urinen. Substansen är generellt säker vid terapeutiska doser. Metamizol var tidigare registrerad för humant bruk. I sällsynta fall sågs hos människa allvarliga effekter på blodbildningen i form av agranulocytos och trombocytopeni. Denna biverkan kan även uppträda på djur och substansen ska därför inte ges till patienter med störningar i hämatopoesen.

Paracetamol är en substans som på grund av hög toxicitet inte har någon veterinärmedicinsk användning, men som är ett av de mest använda analgetiska och antipyretiska läkemedlen hos människa. Paracetamol har en minimal antiinflammatorisk effekt. Verkningsmekanismen är inte känd i detalj. Det antas att den antipyretiska effekten beror på en hämning av ett specifikt COX-enzym i CNS. Effekterna på perifer COX-aktivitet är minimal, men ev. kan den analgetiska effekten bero på någon annan inverkan i prostaglandinernas förmedling av smärtekänslighet. Det har föreslagits att paracetamol kan fänga och oskadliggöra fria OH⁻- och O⁻-radikaler som bildas vid vävnadsskada.

Paracetamol ska alltså inte användas till djur. Särskilt hos katter, men även hundar, kan substansen ge allvarliga förgiftningar. Dessa yttrar sig huvudsakligen i form av leverskada och methemoglobinemi. Paracetamol metaboliseras i levern genom oxidation och genom konjugering med glukuronsyra och sulfat. De två sistnämnda reaktionerna ger bildning av vattenlösliga konjugat som utsöndras. Oxidationen ger däremot upphov till en aktiv metabolit som normalt konjugeras till glutation. Vid hög dos mättas konjugeringarna med glukuronsyra och sulfat och metabolismen via oxidation ökar då. Katter som har en låg förmåga att konjugera med glukuronsyra är särskilt känsliga för detta. Resultatet blir en ökad glutationkonjugering och glutationnivåerna kommer att sänkas. Den reaktiva metaboliten kommer då i stället att reagera med makromolekyler i levern och i de röda blodkropparna som härigenom skadas. Vid paracetamolförgiftning kan, vid sidan om symtomatisk och understödande behandling, acetylcystein användas som antidot.

Lokalanestetika

Lokalanestetika kan användas för att hantera smärta i olika kliniska situationer. Lösningar och krämer kan användas för att dämpa smärta i hud och slemhinnor, vävnader kan infiltreras med lokalanestetika för att häva smärta i samband med trauma och inflammationer och neuronala tekniker kan användas för att blockera smärta hos icke-kirurgiska och kirurgiska patienter. Lokala och regionala lokalanestetiska tekniker kan även användas tillsammans med analgetika såsom opioider, alfa-2-receptoragonister, ketamin eller NSAID för att uppnå smärtfrihet på ett optimalt sätt.

I lokalanestetika finns grupperingar som innehåller tertiära aminogrupper som är sammankopplade med aromatiska ringar via ester- eller amidbindningar. De tertiära aminogrupperna kan binda protoner (H^+) och blir då laddade och hydrofila. Vid fysiologiskt pH står de oladdade aminogrupperna i ekvilibrium med den laddade (protoniserade) och substanserna finns då både som oladdade lipofila och som laddade hydrofila molekyler. De flesta lokalanestetika har ett pKa-värde strax över fysiologiskt pH, vilket innebär att de till största delen föreligger i laddad form.

Lokalanestetika hämmar konduktionen (retledningen) av nervimpulser genom att blockera spänningsberoende Na^+ -kanaler. Genereringen av aktionspotentialer sker genom att spänningsberoende Na^+ -jonkanaler snabbt öppnas och tillåter att Na^+ penetrerar intracellulärt och åstadkomma en depolarisering. Lokalanestetika binder till en hydrofil plats i Na^+ -kanalen på insidan av cellmembranet och förhindrar Na^+ -inträdet. För att nå de intracellulära bindningsplatserna penetrerar substanserna först cellmembranen i oladdat tillstånd. De protoniseras sedan och binder till receptorn (14,15).

Små nerver är mer känsliga än stora nerver för lokalanestetikas verkan. Det innebär att de små nerver som för smärtimpulser (nociceptiva nerver) är känsligare än andra sensoriska nerver och motoriska nerver.

Lokalanestetika som appliceras på slemhinnor eller tillförs med spruta absorberas snabbt. För att förlängsamma absorptionen kan en vasokonstriktor (vanligen adrenalin) ges tillsammans med lokalanestetikat. Efter systemiskt upptag till cirkulationen kommer lungorna att ansamla det mesta av substanserna. Metabolism av de lokalanestetika som är aminoestrar sker genom inverkan av esteraser (främst pseudokolinesteras i plasma) och av de lokalanestetika som är aminoamider genom dealkylering och hydrolys i levern. Metaboliterna usöndras via urinen.

Lokalanestetika är relativt säkra om de används korrekt. Man kan ibland få lokala reaktioner på injektionsplatserna. Vid systemisk toxicitet ses som regel först effekter på CNS, som kan yttra sig i form av muskelkontraktioner. Man kan i allvarliga fall få medvetlöshet som övergår i koma. Effekter kan även erhållas på hjärta (arytmier) och perifer vaskulatur (kärdilatation), men dessa uppträder vanligtvis vid högre doser än de som framkallar de tidiga CNS-effekterna.

Lidokain är i Sverige (Xylokain; Xylokain adrenalin) och Norge (Lidokel-Adrenalin vet) registrerat för veterinärt bruk. För humant bruk finns dessutom bupivakain, mepivakain, prilokain och ropivakain. Det anges att lidokain och bupivakain är de substanser som är mest använda till hund och katt. Lidokain ger en snabbare anestesi men har en kortare duration än bupivakain.

Referenser

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999. Analgesic drugs: 579–603.
2. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. In: Mathews KA, ed. Management of pain. Vet Clin N AM 2000;30:703–28.
3. Papich MG. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Mathews KA, ed. Management of pain. Vet Clin N AM 2000;30:815–38.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999. Noradrenergic transmission: 139–63.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999. Amino acid transmitters: 470–82.
6. Kress HG. Wirkmechanismen von Ketamin. Anaesthesist 1997;46(Suppl 1):8–19.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999. General anaesthetic agents: 515–27.
8. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Mathews KA, ed. Management of pain. Vet Clin N AM 2000;30:773–82.
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs: 229–47.
10. Smith BJ, Curtis JF, Eling TE. Bioactivation of xenobiotics by prostaglandin H synthase. Chem Biol Interact 1991;79:245–64.
11. Piomelli D. Eicosanoids in synaptic transmission. Crit Rev Neurobiol 1994;8:65–83.
12. Shimada SG, Oterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. Agents Actions 1994;41:188–92.
13. Laird JMA, Roza C, Olivar T. Antinociceptive activity of metamizol in rats with experimental ureteric calculus: Central and peripheral components. Inflamm Res 1998;47:389–95.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999. Local anaesthetics and other drugs that affect ion channels:634–47.
15. Lemke KA, Dawson SD. Local and regional anesthesia. In: Mathews KA, ed. Management of pain. Vet Clin N AM 2000;30:839–58.

Icke-farmakologisk smärtbehandling hos hund och katt

Elisabet Ångeby

Det finns ett flertal olika fysioterapeutiska metoder för icke farmakologisk smärtbehandling av muskel- och skelett problem hos hund och katt. Dessa kan grovt indelas i elektroterapeutiska metoder (ex. TNS), akupunktur, termoterapi (ex. värme, ultraljud), manuella terapier (ex. massage) och träning (ex. vattenterapi). I praktiken används oftast en kombination av olika metoder.

De vanligaste åkommor som hundar behandlas för med fysioterapi är ryggproblem, efter korsbandsoperation, artros och höftledsdyplasi. Fysioterapi är av stor betydelse för immobila patienter såsom exempelvis djur med förlamning orsakat av diskbråck.

Fysioterapi har många positiva effekter bl.a.

- Ökat blod- och lymfflöde.
- Tidig spontan lösning av inflammatoriskt utspridd vätska.
- Smärtlindring.
- Ökad produktion av kollagen.
- Främjar normal ledmekanism.
- Förhindrar eller minimerar muskelatrofi.
- Minskar muskeltonus.
- Ökad cirkulation i hela kroppen.
- Stimulerar mage och tarm.

Elektrisk retningsbehandling

Det finns ett flertal olika metoder för att behandla smärta med hjälp av elektrisk retningsbehandling och genom att variera parametrar såsom frekvens, våglängd, puls duration, elektrod konfiguration och duration på stimulering, kan man få flertal terapeutiska effekter. Gemensamt för den apparatur som används vid elektrisk retningsbehandling är att de inte får användas över ryggmärgen eller över metallimplantat.

De mest frekvent använda metoderna vid är:

Elektroterapi

Här används lågfrekventa strömmar med olika strömformer. Till dessa hör galvanström, impulsströmmar och kombinerade impulsströmmar. Här finns även elektrofores – iontofores, med den kan man tillföra vävnaden vissa medikament för bättre resultat.

De positiva effekterna av elektroterapi är:

- Ökad cirkulation.
- Man kan tillföra preparat t.ex. histamin.
- Avslappning.
- Smärtstillande.
- Minskad muskeltonus.
- Motverkar muskelatrofier.

TENS – Transkutan Elektrisk Nerv Stimulering

TENS ges vid behandling i olika frekvenser, högfrekvent TENS (>50 Hz) eller lågfrekvent TENS (<10 Hz). Intensiteten bestäms av den kliniska effekten hos patienten, sensoriskt svar där patienten känner den elektriska pulsen eller ett motoriskt svar där patienten

får muskelryckningar. TENS används kliniskt som smärtstillande vid postoperativ smärta, akut och kronisk smärta, muskel och skelettsmärta, och neurologisk smärta. Man bör kombinera med andra smärtstillande metoder då TENS ensamt inte ger tillräcklig analgesi. TENS genererar antinociceptiva svar sekundärt till aktivering av A β -fibrer genom applicering av elektrisk ström på huden. TENS-stimulering utnyttjar nervsystemets egna smärtlindrande mekanismer. Detta kan ske på två sätt; antingen genom att grova beröringsnervner stimuleras (högfrekvent TENS) eller genom att muskelnerverna aktiveras (lågfrekvent TENS). Den mest populära teorin för mekanismen bakom hur TENS fungerar är ”grindteorin”. Den föreslår att aktiviteten i grova inåtledande nervtrådar hämmar impulsöverföringen i smärtbanorna i ryggmärgen. Med högfrekvent TENS utnyttjar man de grova nervtrådarna som har en låg tröskel för elektrisk stimulering och kan därför enkelt aktiveras genom stimulering med hudelektroder. Med lågfrekvent TENS stimuleras istället muskelnerverna nära det smärtande området så att muskelryckningar uppstår. Sannolikt frisätts även endorfiner vid denna typ av stimulering. TENS används vid många olika smärttillstånd men verkar vara mest effektivt vid kronisk neuropatisk och degenerativ artritisk smärta.

Positiva effekter av TENS:

- Smärtlindring.
- Ökad cirkulation.
- Muskelgymnastik.

Interferens terapi

Interferens terapi baseras på principen att då två mediumfrekventa (kHz) strömmar appliceras på huden så induceras en lågfrekvent ström, som är lika med differensen i frekvens mellan de två mediumfrekventa strömmarna, i den djupa vävnaden. Den fysiologiska och terapeutiska effekten av interferens terapi är mycket lika den som TENS ger. Frekvensen som används är vanligen 2–200 Hz, och man använder sig av lågfrekvent eller högfrekvent stimulering. Intensiteten väljs efter önskan att få ett sensoriskt eller motoriskt svar.

Positiva effekter med interferens terapi är:

- Ökad ämnesomsättning på cellnivå, vilket medför snabbare sårhäkning.
- Ökad cirkulation.
- Smärtlindring.
- Minskat ödem.
- Muskelträning.
- Ökar vävnadens töjbarhet.

Akupunktur

Akupunktur är ett latinskt ord som är uppbyggt av *acus*, nål, och *pungere*, sticka. Vid akupunktur stimuleras vissa anatomiska punkter på kroppen i syfte att

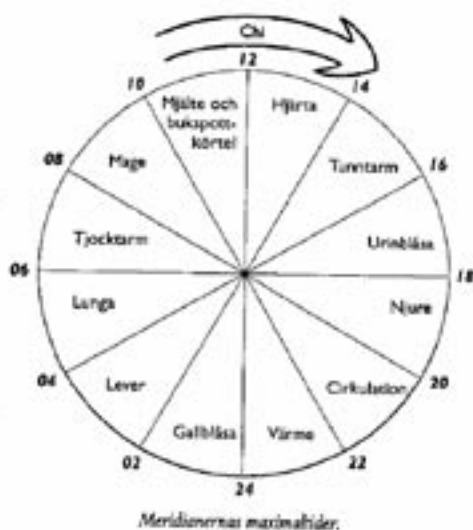
ge terapeutisk eller analgetisk effekt. År 1929 fann man i Korea akupunktur nålar gjorda av sten och fiskben från tiden cirka 3 000 år före Kristus. Troligen är ursprungslandet till akupunktur Kina. Akupunktur har varit en viktig del av den traditionella kinesiska medicinen (TCM) i över 3 000 år. Akupunktur är i västvärlden mest känd som en smärtlindrande behandlingsmetod, men är också en metod som kan normalisera organfunktioner och på så sätt läka olika sjukdomar såsom t.ex. migrän, kroniska bihålebesvär, vissa astmatiska sjukdomar och matsmältningsstörningar. Akupunktur har funnits i flera tusen år och är idag accepterad som en vetenskaplig behandlingsmetod. Det förekommer ett flertal olika former av akupunktur och de mest kända är:

- Klassisk akupunktur.
- Öronakupunktur.
- Näsakupunktur.
- Munakupunktur.
- Huvudakupunktur.

Vid klassisk akupunktur finns det inte en rådande regel, utan flera regler och system som man kan använda sig av för att utföra en akupunkturbehandling. De viktigaste begreppen inom klassisk akupunktur är organuret, akupunkturpunkter, meridianer samt Chi, Yin och Yang. Även om en del medicinskt utbildade personer finner konceptet av klassisk akupunktur ohållbar, har kliniska och fysiologiska fynd visat att akupunktur är ett bra alternativ för behandling av olika sjukdomar.

Organuret säger att energin i meridianerna flödar i en viss riktning och turordning. Som ett exempel står det "hjärta" på tiden 12.00–14.00. Det betyder att under den tiden är hjärtats meridian mest energirik (kallas för yangtillstånd). Organuret används rent praktiskt vid akupunkturbehandling. Om energin i hjärtmeridianen är mycket svag kan man öka den

Organuret är indelat som en klocka med 24 timmar. Detta illustreras i följande bild



genom att tonisera föregående meridian, som enligt organuret är mjälte och bukspottkörtelns meridian. Om inte denna behandling räcker till för att öka energin i hjärtmeridianen kan man sederer efterföljande meridian som är tunntarmsmeridianen. Genom att sederer energiflödet i tunntarmens meridian får man den att stanna kvar i hjärtats meridian.

Akupunkturpunkter finns på huden och är cirka 1 mm diameter. De har ett högt ledningstal som gör att de lätt kan lokaliseras med hjälp av mätinstrument. Vid de här punkterna hittar man även nervändarnas slut samt speciella cellformationer (s.k. intercalära celler) som är en typ av små körtlar. Dessa körtlar producerar två grupper hormoner av endokrin och parakrin natur. De parakrina hormonerna är sådana kemiska substanser som har en lokal verkan kring akupunkturpunkten. Där verkar de på nervändarna som transmittorsubstans så att nerverna lättare kan fånga upp information från intilliggande vävnad. Med de endokrint producerade hormonerna från akupunkturpunkterna menas hormoner som kommer in i blod och lymfbanor och därifrån kan transporteras till kroppens inre organ. Några av de mest kända substanserna som ökar i kroppen vid akupunkturbehandling är serotonin, som bl.a. har en kramplösande verkan på glatt muskulatur i kärlväggarna. Ett annat känt ämne som bildas vid akupunkturbehandling är endorfiner som kan bromsa upp smärtimpulser i hjärnan.

Införandet av nålar i specifika akupunkturpunkter ger smärtlindring genom flera olika mekanismer; akupunktur minskar muskelspasm då nålen förs in i en triggerpunkt. Detta minskar smärtan betydande. Akupunktur kan också ge en frisättning av neurotransmittorer, vilket kan påverka smärtimpulsen. Ett exempel är endorfiner.

Det finns akupunkturpunkter med olika egenskaper. De s.k. alarmpunkterna är spontant ömma både vid akuta och kroniska sjukdomar. De har ett diagnostiskt värde som visar på vilket organ som kan vara sjukt. På varje akupunkturmeridian finns två s.k. huvudpunkter. Den ena är toniseringspunkten, dvs. om man manipulerar den punkten så ökar energin i dess meridian. Den andra huvudpunkten är sederingspunkten som vid manipulation minskar energin i akupunkturmeridianen. Vissa andra punkter fungerar som slussar som kan föra över energi från en meridian till en annan. Varje akupunkturpunkt har en specifik effekt på kroppen.

Meridianer. Akupunkturpunkter finns utspridda nästan överallt på huden, totalt uppemot 2 000 stycken. Många av dessa punkter ligger i vissa linjer, bestämda banor som kallas för meridianer. I dessa meridianer antas energi flöda i en viss riktning. Meridianerna står även i viss förbindelse med kroppens inre organ och får sitt namn därefter. Det finns 14 sådana huvudmeridianer. En praktiserande veterinär använder inte mer än cirka 150 olika akupunkturpunkter.

Chi, yin och yang. Mycket förenklat betyder chi livskraft, energi. Chi-energin finns i två huvudformer yin och yang. Det är två begrepp som står i motsatt förhållande till varandra, men ändå inte kan existera var för sig. Yin betyder t.ex. kallt, svagt, mörkt, medan yang står för de positiva motsatta begreppen varmt, starkt och ljus. När nålen sticks i en toniseringspunkt är det yang-energin som aktiveras. När en sederingspunkt stimuleras är det yin-energin som aktiveras. Om en led exempelvis är inflammerad så råder där yang-energin. Genom att föra bort yang-energin från detta område med hjälp av akupunktur får man inflammationen att lättare gå tillbaka. Hälsa är ett tillstånd där Yin och Yang är i harmonisk balans. Akupunktur verkar genom att balansera vårt flöde av livsenergi i sjuka områden så att kroppen kan självlåka.

Akupunktur som behandlingsmetod skall endast användas efter att en grundlig diagnostisering har gjorts och en ev medicinsk/kirurgisk behandling har övervägts. Akupunktur lämpar sig väl som behandlingsmetod på de flesta djurslag. Vid ”kokboksakupunktur” använder man sig av punkter som är ”Tio i Top” för den aktuella sjukdomen. I ”Traditionell Kinesisk Medicin” (TCM), dvs. klassisk akupunktur, tar man hänsyn till ett djupare tänkande angående hur vår kropp fungerar och behandlar härefter. Nålna administreras tämligen smärtfritt i de förutbestämda akupunkturpunkterna varefter de kan manipuleras manuellt eller stimuleras med elektrisk ström eller värme. Då elektrisk ström används blir effekten liknande den för TENS, och det är mer effektivt än vid manuell manipulering av nålna.

Genom att ge ström med olika frekvens aktiveras olika neuropeptider. Lågfrekvent elektrisk stimulering (2–5 Hz) inducerar central frisättning av endorfiner och enkefaliner. Den smärtlindrande effekten är här kumulativ, dvs. fler behandlingstillfällen ger bättre och bättre analgesi. Högfrekvent elektrisk stimulering (100–200 Hz) inducerar frisättning av serotonin, epinefrin och norepinefrin. Effekten är inte kumulativ. För de flesta typer av smärta är lågfrekvent stimulering mest effektiv.

Mycket forskning görs nu angående mekanismen genom vilken stimulering av akupunkturpunkter påverkar centrala nervsystemet att producera neurokemiska ämnen. Sammanfattningsvis kan sägas att akupunktur stimulerar utsöndring av serotonin, opioida ämnen och andra transmittorer vilket i sig minskar transmission och perseption av smärta. Detta i enlighet med ”portteorin”.

Idag används akupunktur nålar gjorda av guld, silver eller stål. Guld stimulerar, silver sederar och stål neutraliserar. Vanligen används nålar av stål.

Ett alternativ är att lägga in guldimplantat på platsen för akupunkturpunkten. Denna behandlingsmetod används t.ex. vid höftledssmärta. Små guldbitar läggs i olika akupunkturpunkter nära ledkapseln. Detta görs med djuret i narkos.

Vanligaste åkommor som behandlas med akupunktur

är skelett- och muskelsmärta såsom t.ex. diskbräck, ledbesvär och muskelatrofier eller smärta. Andra åkommor är neurologiska sjukdomar, gastrointestinala problem, dermatit, livmoderinfektion, bronkit och sinuit.

Termoterapi

Lokal kyla

Lokal kyla ger smärtlindring, minskar ödem och akuta blödningar. Kyla gör att hastigheten med vilken smärtsignaler transporteras i nerverna blir långsammare varför mindre mängd nociceptiv information når centrala nervsystemet. Kylterapi minskar också aktivitet i vävnadsenzym vilka har en vävnadsförstörande egenskap. Rekommendationer finns att lokal kyla efter ortopediska ingrepp används som rutin under det att djuret vaknar upp ur anestesi, därefter var fjärde till sjätte timme under det första dygnet. Kyla kan underlätta för patienten att träna den skadade vävnaden med mindre smärtupplevelse.

Lokal värme

Vanligen används fuktiga värmeomslag. Lokal värmeterapi ger vasodilatation och relaxering av muskelspasm och kramp, cirkulationen ökar vilket påskyndar läkning. Vid en snabbare läkning undanröjs inflammatoriska celler snabbare vilket i sig verkar smärtlindrande. Värmeterapi används t.ex. vid reumatoid artrit i leder.

Ultraljud

Terapeutisk ultraljud består av ohörbara akustiska vibrationer med en frekvens mellan 0,75 och 3,0 MHz och en intensitet mellan 0,5 och 3 W/cm². Ju lägre frekvens på ultraljudet, desto djupare penetrerar ultraljudsvågorna vävnaden. Vid terapeutisk behandling appliceras ultraljudet genom huden över det smärtsamma området. När ultraljudsvågor träffar levande vävnad omvandlas energi till värme, detta kan patienten normalt inte känna. Vid behandling känns inte huden varm, vilket beror på att olika vävnad tar åt sig olika mycket energi. En uppställning av vilken vävnad som tar mest energi till den som tar minst ser ut så här: Ben > senor > ligament > nerver > muskler > fett > hud. Med ultraljud kan man uppnå olika effekter:

- Genom den mekaniska vibrationen som uppstår i vävnaden får man en mikromassage.
- Ökar aktiviteten hos kapillärerna.
- Musklerna slappnar av.
- Vävnaden värms upp.
- Cellernas ämnesomsättning stimuleras.
- Ökad mängd gammaglobulin i vävnaden (immunförsvaret).
- Ökad cirkulation.
- Enzym som motverkar den inflammatoriska processen frigörs.
- Ökad töjbarhet.
- Smärtstillande.

Området som skall behandlas måste vara renrakat.

Manuella terapier

Dessa är terapier ämnade att öka rörlighet och verka smärtlindrande i muskel och skelett. De vanligaste behandlingsformerna är ledmanipulation och massage.

Ledmanipulation

Klinisk ändamål för ledmanipulation är att öka rörligheten i leden. Praktiskt innebär det specifik positionering av en led därefter oscillatoriska rörelser i varierande omfattning. Durationen på behandlingen rör sig om 30 sekunder upp till flera minuter. Ledmanipulation har viktiga neurofysiologiska effekter som kan ge smärtlindring.

Massage

Bidrar till:

- Ökad cirkulation.
- Minskar ödem.
- Har en antikoagulerande effekt.
- Har positiv effekt på läkning.
- Förändrar bindvävens egenskaper så den blir lättare att töja. Minimerar ärrvävnad.
- Hjälper till att släppa spänningar och oro. Verkar positivt på djurets mentala status.
- Vid massage fås en endorfin frisättning vilket verkar smärtstillande.

Träning

Det finns åtskilliga studier som visar att träning aktiverar endogena smärtstillande mekanismer hos både djur och människor. Det endogena opioidsystemet verkar här spela en stor roll, mekanismen är dock komplex och analgesin varierar beroende på typ av träning. Kliniska studier visar positiva effekter av träning vid kronisk muskel- och skelettsmärta, däremot vid akuta muskel- och skelettsmärter är effekten av träning tveksam. Studier på människor har visat att träning höjer halten β -endorfin i perifera cirkulationen, detta då relaterat till en ökad mjölksyrahalt i muskulaturen. Dessutom har man visat att träning har en positiv effekt på immunförsvaret, detta verkar vara sammankopplat med aktivering av det endogena opioidsystemet.

Vattenterapi

Simning ger mycket bra led- och muskelrörelser i en relativt "icke-viktbärande" miljö. Vattnet ger också ett jämt motstånd och kan utnyttjas för successivt ökande konditionsträning.

Kontrakturprofylax

Förhindrar inskränkt rörlighet pga. kort muskelvävnad. Det bästa sättet att förebygga detta är genom *aktiva rörelser*, dvs. djuret rör sig själv, går, simmar etc. Är detta inte möjligt, som vid t.ex. förlamning, görs passiva rörelser dvs. man hjälper djuret att röra sig genom sjukgymnastiska rörelser.

Ståträning

Utförs då patienten inte kan eller vill stå ordentligt på sitt ben.

Har ett flertal positiva effekter:

- Trycker ihop lederna – känselstimulering i lederna.
- Motverkar urkalkning av skelettet genom att man belastar det.
- Ökar cirkulationen i kroppen.
- Stimulerar andning och hjärtverksamhet.
- Stimulerar mage och tarm.
- Stimulerar afferenta nervsystemet.
- Stimulerar ståendet.
- Hämmar spastisitet.

Styrketräning

Delas in i tre kategorier:

- Grundmotorisk träning – behövs för elementära rörelser som att sätta sig, lägga sig, vända sig osv.
- Uthållighet – tränas genom låg belastning och långa pass.
- Kraft/råstyrka – tränas genom hög belastning och korta pass.

Motorikträning

Här övas balans och koordination upp. Tränas på olika underlag t.ex. smala bräddor, bryggor, rörliga underlag etc.

Konditionsträning

Successivt ökad allsidig träning är viktig framför allt för hjärta och lungor.

Laser

Laser står för Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Laser betyder ljus och är av en och samma våglängd. Vid användning av laser tillförs energi till atomsvängningarna som normalt sker i kroppen och på så vis påverkas ämnesomsättningen i cellen. Dels påverkas trycket i kapillärerna så att de kan ta upp slaggprodukter på en längre sträcka än vid normalt tryck. Det gör att ödem lägger sig fortare. Även för lasern är vävnaden avgörande för hur djupt ner man får effekt. Laser är effektivast på slemhinnor och hud. Beroende på vätskeförhållande och fettlager kan den ev. komma in i benvävnad. Maximalt når laser 3 cm ner i vävnaden med den våglängd som är kliniskt användbar utan att förstöra vävnad. Det finns olika klasser av laser, den som används i terapeutiskt syfte är vad man kallar en klass 3B laser. Laser har flera positiva effekter:

- Ljusenergi tillförs till vävnaden och kroppens egna system för hantering av skador får därigenom energi till denna process.
- Laser ökar ämnesomsättningen i cellerna och vi får en sårsläkning.
- Minskar ödem.
- Smärtlindring.
- Inflammationshämmande.

Laserljuset går bara rakt fram, vilket innebär att behandlingsområdet blir litet och det tar förhållandevis lång tid att behandla.

Magnetiskt fält

Behandlar den aktuella vävnaden med ett pulserande magnetiskt fält. Mekanismen bakom hur det fungerar är ej helt utrett men det finns många rapporter som visar på att det är en effektiv metod mot smärta.

Immobilisering

Såsom bandage, spjälkning.

”Tender loving care”

Viktigt för djurets välbefinnande och inte att för-
glömma vid behandling av djur med smärta.

Referenser

1. Taylor R, McGehee R. Manual of Small Animal Postoperative Care: Williams & Wilkins, 1995,77.
2. Karol A, Mathews. The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, Management of Pain:2000;810-1,875-81.
3. Compendium on Continuing Education:1997;19(2):147-61.1997;19(10):1133-47.1997;19(7):803-7.
4. Heino R. Nya Natur Läkare Boken: Rabe'n Prisma, 140-6.
5. Wright A, Kathleen A Sluka. The Clinical Journal of Pain: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;17:33-46.
6. Knowles D, Mackintosh S. Physiotherapy, 1994;80(5):285-9.
7. Fysio, Nyhetsbrevet för sjukgymnaster.6-94,4-6.
8. Elisabet Ångeby, Kursmaterial från Akupunkturkurs, Skara,1994.

