



IOSUD USAMVB Timișoara

Scoala doctorală: Medicină Veterinară

Semiotica și managementul farmacologic al durerii la animale

Suport de curs electronic pentru studenții la doctorat

Partea a II-a.

Managementul farmaco-terapeutic al inflamației și al durerii

Disciplina: Farmacologie veterinară



Îndrumător științific: Prof. Romeo Teodor Cristina, PhD., DVM

Cuprins ▼

1. Tipuri de durere	3
1.1.1. Durerea generalității	3
1.2. Anticiparea și reducerea durerii de tip chirurgical	7
1.2.1. Anticiparea schimbărilor în managementul durerii	8
1.2.2. Recunoașterea și controlul durerii	9
1.2.2.1. Variațiile în răspunsul durerii	9
1.2.2.2. Diferențierea durerii față de alte afecțiuni	9
1.3. Intervenția farmaco-terapeutică în inflamație și durere	12
1.3.1. Analgezia operativă	12
1.4. Grupe de substanțe implicate în inflamație și durere	15
1.4.1. Aminele	15
1.4.2. Substanțele antihistaminice clasice	18
1.4.2.1. Efectele secundare ale antihistaminicelor	20
1.4.3. Blocanții H ₁	20
1.4.4. Blocanții H ₂	21
1.4.5. Inhibitorii eliberării histaminei	22
1.4.6. Antagoniștii 5-hidroxitriptaminei	25
1.4.7. Peptidele	26
1.4.8. Mediatorii derivați ai fosfolipidelor	30
1.4.9. Prostaglandinele	31
1.4.10. Leucotrienele (LT)	32
1.4.11. Factorul de activare plachetară (Platelet-activating factor - PAF)	33
1.4.12. Compușii adenilici	34
1.5. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidice (NSAID)	35
1.5.1. Salicilații	36
1.5.2. Derivații anilinei	40
1.5.3. Derivații pirazonici	40
1.5.4. NSAID moderne	43
1.5.5. Agenți diverși	47
1.6. Anestezia și anestezele	50
1.6.1. Derivații barbiturici	50
1.6.1.1. Derivații magneziului	55
1.6.2. Opioidele	50
1.6.2.1. Opioidele endogene	57
1.6.2.2. Opioidele exogene	58
1.6.2.3. Utilizarea în terapeutică a durerii a opioidelor	58
1.6.3. Derivați izochinoleinici	67
1.6.4. Antagoniștii opioizi	68
1.6.5. Antipireticele	76
1.6.5.1. Derivați ai pirazonului	76
1.6.5.2. Derivații acidului salicilic	77
1.6.5.3. Derivații anilini	78
1.6.5.4. Derivații de chinoleină	79
1.6.6. Anestezicele locale	80
1.6.7. Tranchilizantele (<i>Neurolepticele</i>)	84
1.6.7.1. Derivații fenotiazinici	84
1.6.7.2. Antagoniștii α ₂ adrenergici	84
1.6.7.3. Derivați benzodiazepinici	85
1.6.7.4. Derivații butirofenonici	86
1.6.8. Anticonvulsivantele	86
1.7. Alte mijloace de terapie a durerii	88
1.7.1. Electroterapia de tip analgetic - aplicațiile practice	88
1.7.1.1. Curenți de joasă frecvență cu efect analgetic	90
1.7.1.2. Curenții Trabert	91
1.7.1.3. Curenții stohastici	92
1.7.2. Stimularea nervoasă electrică transcutană (TENS)	92
1.7.3. Alte metode aplicabile	92
1.7.3.1. Stimularea analgetică prin curent galvanic.	93
1.8. Scheme concludive	95
Bibliografie	100

**NOTA LA REDACTAREA ACESTUI MATERIAL ȘI-A ADUS
APORTUL ȘI DOCTORANDUL IOAN COSMIN TUNS**

1. Tipuri de durere

1.1. Durerea generalități

Prevenirea și controlul durerii a devenit o parte importantă a calității vieții, compasiunii și grijii față de pacient în medicina veterinară, medicii veterinari fiind cei care au responsabilitatea de a recunoaște, evalua, preveni și de a trata durerea (14, 16, 21, 25, 37, 48, 60).

Durerea ar trebui să fie considerată al patrulea semn vital după temperatură, puls și respirație și integrată în protocolul de evaluare a stării pacientului (1, 22, 30).

Anumite stări de sănătate și manopere medicale cauzează durere la animale. Atenția la durere este fundamentală pentru fiecare aspect al îngrijirii pacienților, indiferent de starea pacientului sau motivul pentru prezentarea acestuia la medicul veterinar. Gestionarea eficientă a durerii, necesită o cautare atentă a semnelor și adresarea celor mai corecte întrebări proprietarului. Deoarece multe animale nu pot prezenta semne evidente de durere, identificarea gradului de durere și de suferință poate fi o provocare pentru clinician. Cel mai frecvent indiciu al durerii este reprezentat de schimbarea comportamentului. Încorporarea managementului durerii în medicina veterinară este de ajutor pentru toți practicienii (17, 22, 28, 30, 41).

Managementul durerii la câini și pisici a cunoscut o evoluție deosebită în ultimul deceniu. Cercetările recente se concentrează pe anticiparea și prevenirea durerii, precum și pe managementul farmacologic și non-farmacologic al durerii. Istoric se credea că animalele nu simt durerea sau că ele o percep diferit față de oameni. Ca o concluzie la acest concept s-a sugerat că durerea care apare în urma unei manopere chirurgicale sau a unei accidentări este benefică pentru animal, deoarece îi limitează mișcările, prevenind apariția altor leziuni. În prezent există o mai bună înțelegere a mecanismelor prin care durerea apare și se menține. Acum este bine stabilit că oamenii și animalele au căi nervoase similare pentru apariția, conducerea și modularea durerii (6, 8, 14, 16, 21, 25, 43, 48, 53, 60).

În conformitate cu principiul analogiei, deoarece câinii și pisicile au căi nervoase și neurotransmițători care sunt similare (dacă nu identice) cu cele ale oamenilor, este foarte probabil ca și animalele să perceapă asemănător durerea. Medicii au o bună perspectivă asupra modului de acțiune a medicamentelor și a combinațiilor pe care le folosesc în tratarea durerii. Durerea netratată scade calitatea vieții la toți pacienții și

mărește perioada de recuperare după intervenții, leziuni sau boală. În prezent analgezicele de ultimă generație permit oamenilor și animalelor să ducă o viață mai confortabilă. Acesta aduce beneficii pe de o parte pacientului, prin îmbunătățirea calității vieții acestuia și reducerea complicațiilor și pe de altă parte posesorilor de animale prin îmbunătățirea legăturii om-animale. Toate leziunile tisulare și cele rezultate în urma intervențiilor chirurgicale provoacă durere (12, 14, 16, 18, 26, 53).

Ca o consecință negativă a durerii, stresul mediat de sistemul endocrin va conduce la creșterea serică a cortizolului, catecolaminelor, mediatorilor inflamației, ce la rândul lor provoacă: tahicardie, vasoconstricție, scăderea motilității intestinale, întârzierea procesului de vindecare etc. În plus, traumatismele determină modificări nesesizabile cu ochiul liber la nivelul sistemului nervos central (Tabelul 1.1.).

Deși tradițional durerea a fost clasificată după durată, în **acută** sau **cronică**, o abordare mai potrivită ar fi de a considera durerea ca **adaptativă** și **maladaptativă** (1).

Tabelul 1.1.

Terminologii asociate frecvent cu durerea și definițiile lor (după: AAHA, 2007)(21).

Termen	Definiție
Durere adaptativă inflamatorie	Durerea spontană și hipersensibilitatea la durere ca răspuns la leziunile tisulare și inflamație. Apare în urma traumelor tisulare, răniri, intervenții chirurgicale. Provoacă suferință. Răspunde la tratament.
Durere adaptativă nociceptivă	Durere tranzitorie ca răspuns la stimulul nociv. Dureri de intensitate redusă și care sunt relativ inofensive și protejează organismul de mediul înconjurător.
Alodinia	Durere cauzată de un stimul care nu conduce în mod normal la durere.
Analgezia	Lipsa durerii, ca răspuns la stimularea care ar duce în mod normal la durere.
Suferința	Anxietate acută sau durere.
Disforia	O stare de anxietate sau neliniște însoțită adesea de vocalizare.
Hiperalgazia	Un răspuns crescut la un stimul care este dureros în mod normal.
Durere maladaptativă neuropată	Durerea spontană și hipersensibilitatea la durere, asociate cu deteriorarea sau o leziune a sistemului nervos.
Durere maladaptativă funcțională	Hipersensibilitate la durere, care rezultă din prelucrarea anormală a informației.
Durere maladaptativă centrală neuropatică	Durerea inițiată de o leziune primară sau disfuncție la nivelul SNC.
Modularea	Alterarea sau adaptarea în funcție de circumstanțe.
Analgezia multimodală	Utilizarea a mai mult de un medicament cu acțiune diferită pt. o analgezie optimă.
Durerea neurogenă	Durere inițiată sau cauzată de o leziune primară, disfuncție sau o disturbare tranzitorie la nivelul sistemului nervos central sau periferic.
Nocicepția	Componenta fiziologică a durerii constă din procesele de transducție, transmitere și modulare de semnale neuronale generate ca răspuns la un stimul extern nociv
Durerea	O experiență neplăcută senzorială și emoțională asociată cu leziuni tisulare.
Îngrijirea paliativă	Îngrijire ce ameliorează o problemă (adesea durere) fara legatură cu cauza
Durerea neuropatică periferică	Durere inițiată de o leziune primară sau disfuncție la nivelul SNV.
Analgezia preventivă	Administrarea unui analgezic înainte de stimularea dureroasă.
Principiul analogiei	O similitudine a formelor ce au o origine evolutivă separată. Structuri similare pot evolua pe căi diferite, proces cunoscut sub numele de <i>evoluție convergentă</i> sau pot fi omoloage.
Wind-up	Sensibilitatea <i>Hegtened</i> , duce la modificarea pragurilor de durere central și periferic

Durerea adaptativă

Este un răspuns normal la leziunile tisulare, incluzând adesea durerea inflamatorie. Inflamația este o componentă majoră a numeroase tipuri de durere (incluzând durerea acută, urmarea intervențiilor chirurgicale sau a traumelor și durerea cronică (ex. durerea din osteoartrită) (2, 11, 20, 23, 33, 34, 36, 39, 49, 52).

Mediatorii inflamației sensibilizează căile nervoase, aceasta conducând la creșterea percepției durerii. Dacă durerea adaptativă nu este controlată corect, aceasta va produce modificări fiziologice la nivelul măduvei spinării și a creierului, ceea ce va fi urmată de apariția *durerii maladaptative* (1, 37, 44, 48, 59).

Dureri maladaptative sunt considerate:

- durerile neuropate și
- durerile de la nivelul sistemului nervos central.

În aceste situații, de obicei talamusul servește ca o stație releu, trimite impulsuri nervoase de la periferie la cortex, dar poate deveni și un generator de durere spontană dacă durerea adaptativă devine maladaptativă, devenind o durere de natură centrală (1, 16, 37, 44, 48, 59).

O conștientizare a faptului că durerea acută și cronică se poate converti de la durere adaptativă la durere maladaptativă ajută medicii veterinari să înțeleagă de ce este atât de dificil să controleze durerea în unele situații. Durerea de lungă durată la om, ca și la animale, nu poate fi controlată și astfel mai multe dintre procesele neurofiziologice implicate vor duce la o trecere de la durerea adaptativă la cea maladaptativă, considerată mai gravă și greu de controlat (1, 16, 24, 26, 30, 44, 58).

Când aceasta se întâmplă, adesea se poate recurge la terapia medicamentoasă specifică cu N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor antagonist (amantadina) și cu gabapentină, ambele vizând restabilirea transmiterii nervoase normale. Pacienții (umani și animalii) necesită tratamente (farmacologice și/sau nonfarmacologice) pentru ca durerea lor să poată fi controlabilă (5, 7, 10, 19, 31, 40, 43, 46, 55).

Wind-up

Este un fenomen dureros ce se caracterizează printr-o sensibilitate dureroasă sporită, care duce la modificarea pragurilor dureroase, atât la nivel central cât și la nivel periferic, în acest caz apariția durerii nu are legătură cu sursa originală.

Wind-up determină o agravare a durerii acute și a fost folosit pentru a descrie procesele care duc la apariția durerii maladaptative (14, 25, 28, 30, 56).

Alodinia

Este durerea cauzată de un stimul care nu conduce în mod normal la apariția durerii dar poate fi o componentă a durerii maladaptative. De exemplu, o pisică în poziție patrupedală, având o osteoartrită vertebrală netratată, nu poate suporta nici măcar trecerea unui fascicol luminos peste spatele său (9, 17, 20, 28).

Pacienții pot prezenta atât durere adaptativă cât și durere maladaptativă.

De exemplu, o pisică în curs de onicectomie, trăiește intens durerea inflamatorie, cu posibilitatea de a dezvolta durerea neuropată sau centrală pe termen lung, în cazul în care durerea în timpul procesului de vindecare și postoperator nu este gestionată corespunzător (20).

O bună înțelegere a condițiilor care duc la apariția durerii oferă practicianului capacitatea de a anticipa, interveni și modula durerea (12, 16, 17, 22, 43, 53, 58, 61).

Alte surse de durere includ în durerea neintenționată și discomfortul, asociat cu procedurile medicale. Procedurile medicale care pot determina durere la animale sunt: cateterismul i.v., curățarea urechilor, alte tipuri de intervenții asupra animalului unde se apelează la conținție etc. La acestea se adaugă durerile viscerale, gastro-intestinale, uro-genitale, tulburări ale sistemului nervos și problemele dermatologice. De aceea pentru a reduce durerea sau discomfortul aparute în timpul manoperelor adesea se pot utiliza opioidele (4, 9, 10, 14, 17, 40, 56).

Dacă un animal trebuie conținționat sau imobilizat acesta întotdeauna va prezenta dureri preexistente și de aceea utilizarea anxioliticelor, sedativelor și / sau anestezia pot preveni cu succes apariția durerii (12, 15, 29, 32, 38, 50, 55).

Măsurile specifice de gestionare în aceste condiții și proceduri pot include tratamente farmacologice și / sau non-farmacologice sau pur și simplu o abordare mai atentă a fiecărui animal. Există de asemenea unele proceduri și condiții care de obicei sunt recunoscute ca fiind provocatoare de durere la câine dar care pot fi trecute cu vederea la pisică.

Cel mai bun exemplu este cel al osteoartritei, afecțiunilor discului intervertebral și spondiloza la pisici, boli comune și totuși, multe dintre modificările comportamentale legate de aceste boli au fost atribuite de către medici mai degrabă vârstei decât durerii. Câinii și pisicile cunoscute cu „*probleme de comportament*” au la baza adesea o problemă medicală care este direct legată de durere (2, 4, 6, 11, 18, 20, 21, 22, 25, 28, 33, 36, 39, 47, 51, 54).

În Tabelul 1.2 sunt prezentate condițiile în care durerea poate fi subestimată sau chiar trecută cu vederea. De exemplu, pisicile care nu urinează corespunzător sau cu greutate, pot avea afecțiuni care generează algie la nivelul tractului urinar. În aceste cazuri, gestionarea corectă a durerii joacă un rol foarte important în tratarea corectă a animalului (16, 21).

Tabelul 1.2.

Cele mai frecvente surse asociate durerii (Sinteză după: 21, 25, 58).

Sursa durerii	Cauze
Cardiopulmonare	Insuficiența cardiacă congestivă, pleurită, accidente vasculare, trombolism.
Oncologice	În cancer
Dermatologice	Otite, prurit sever, arsuri, răni cronice, abcese, celulită.
Dentare	Tumori orale, leziuni orale, fracturi, abcese dentare, ulcere, stomatite.
Gastrointestinale	Constipații, obstrucții, megacolon, gastroenterită hemoragică, pancreatite, dilatații gastrice, volvulus, corpi străini.
Musculo-scheletice	Cele mai frecvente la pisici. Afecțiuni musculare, artrite, boli degenerative ale articulațiilor, leziuni ale tendoanelor sau ligamentelor, afecțiuni ale discului intervertebral, spondiloză, osteodistrofie, dislocări.
Oculare	Boli ale corneei și ulcere, glaucoma, uveite.
Urogenitale	Litiază uretrală, leziuni apărute în urma fătărilor, boli ale tractului urinar, cistite, insuficiență renală acută, obstrucții ale tractului urinar, vaginite.
Manoperele medicale	Examinarea animalului, recoltarea probelor de sânge și urină, radiografiile, examenele ecografice, suprafețele dure pot să crească durerea la un animal suferind.
Manopere chirurgicale	Ovariohisterectomii, castrări, onicectomie și toate procedurile chirurgicale.
Neurologice	Neuropatiile diabetice

1.2. Anticiparea și reducerea durerii de tip chirurgical

Nivelul de durere asociat cu intervenții chirurgicale poate fi anticipat într-o anumită măsură. În general, traumele țesuturilor, determină mai multă durere, pentru că durerea este proporțională cu creșterea nivelului circulant de citokine (12, 30, 59).

Procedurile chirurgicale sunt întotdeauna dureroase. Chirurgia abdominală generală de exemplu, produce mai multă durere decât chirurgia țesuturilor superficiale. Procedurile ortopedice pot cauza durere severă și de lungă durată.

Manoperele chirurgicale repetate pot fi mult mai dureroase decât intervenția inițială, datorită schimbărilor biochimice care au loc la nivelul măduvei spinării și a creierului, datorită stimulării repetitive și prelungite a stimulilor algici (durere maladadaptativă). O tehnică chirurgicală bună asociată cu traume tisulare minime ajută întotdeauna la atenuarea durerii. Pentru a optimiza managementul durerii și a îmbunătăți siguranța anesteziei este recomandabilă abordarea perioperatorie pentru gestionarea durerii (18, 21, 22, 26, 35, 41, 48, 53, 57, 58).

Momentul administrării medicamentelor pentru a preveni durerea este foarte important. De exemplu, administrarea unui opioid înainte de începerea unei

manopere chirurgicale este cu mult mai benefică decât administrarea aceluiași doze după aceea. Administrarea unui opioid ca anestezic în premedicație, nu numai că ajută la atenuarea durerii, dar ajută și la atenuarea răspunsului algic și deasemenea, micșorează dozele necesare de anestezice pentru inducerea și întreținerea anesteziei (8, 10, 13, 17, 22, 31, 36, 58).

Unele opioide au durata de acțiune foarte scurtă și au un efect în platou (butorfanolul), în timp ce altele (buprenorfina) au o durată lungă de acțiune dar debut întârziat și au nevoie de timp pentru efectul maxim. Înțelegând aceste diferențe farmaceutice putem să ne asigurăm că medicamentele sunt folosite în mod corespunzător și cu cea mai mare eficacitate.

Administrarea adecvată intraoperator și postoperator a anestezicelor va crește confortul pacienților și va ajuta mult recuperarea din anestezie. Deasemenea poate să ajute la prevenirea apariției durerii maladaptative (8, 18, 32, 36, 45, 46, 50).

1.2.1. Anticiparea schimbărilor în managementul durerii

Managementul durerii trebuie să fie urmat de supravegherea continuă a animalului și analiza permanentă a terapiei aplicate (doză și medicamente folosite) pentru a satisface toate nevoile pacientului. Adesea semnele durerii pot să apară după externarea animalelor, la relativ puțin timp după ce pacientul a revenit acasă, cel mai adesea atunci când sedarea reziduală sau anestezicul local dispare din organism. Mai mult, unele animale au capacitatea de a „masca” semnele comportamentale ale durerii în timp ce sunt internate într-o clinică, semnele durerii revenind evidente, doar la domiciliu într-un mediu familiar animalului (2, 22, 53, 56).

De aceea proprietarii animalelor trebuie să fie consiliați și cu privire la acest aspect, trebuind să cunoască medicația specifică în aceste situații (9, 21, 57, 60).

Adesea analgezicul și/sau dozele acestora sunt necesar a fi modificate în funcție de statusul pacienților. De exemplu dacă unui câine cu osteoartrită îi sunt administrate regulat NSAID și mai apoi acesta va trebui să sufere o intervenție chirurgicală la nivel gastro-intestinal, existând riscul hipovolemiei, acestuia i se va administra un alt tip de medicație (34, 39, 47, 49, 51).

Medicul veterinar trebuie să se aștepte la mari variații în controlul durerii din afecțiunile de tip progresiv la animale (ca de exemplu în osteoartrite, spondiloze, afecțiuni ale coloanei vertebrale, cancer etc.), acesta trebuind să aibă atitudinea terapeutică cea mai potrivită tipului afecțiunii (2, 16, 17, 21, 46, 48, 58).

1.2.2. Recunoașterea și controlul durerii

1.2.2.1. Variațiile în răspunsul durerii

Deși toate animalele simt durerea, intensitatea acesteia poate varia foarte mult în funcție de vârstă, specie și individ. De exemplu, nou născuții au căile nervoase intacte, capabile pentru transmiterea durerii, însă nu pot exprima durerea asemeni animalelor adulte. Câinii și pisicile au tendința de a ascunde durerea ca și un mecanism de protecție.

Cu toate acestea, lipsa expresiei dureroase sau probele pasive nu indică neapărat faptul că acești pacienți nu se confruntă cu consecințele negative ale durerii. Unele animale prezintă dureri reziduale, rezultate în urma unei intervenții chirurgicale sau a unui prejudiciu patofiziologic, în timp ce alte animale par să se întoarcă rapid la o stare normală, fără fenomene de durere reziduală evidente.

Răspunsurile la intervențiile chirurgicale și prejudiciul la terapie sunt caracteristici unice pentru fiecare individ în parte, iar diferențele reflectă întotdeauna variația genetică în factori a acestora cum ar fi: *numărul, distribuția și morfologia receptorilor* proprii pentru opiacee (10, 24, 31, 40).

Studiile au evidențiat că anumite rase de câini și de pisici pot prezenta o sensibilitate superioară la stimulii externi și interni și astfel sunt mai ușor de stresat decât altele. Dacă acest lucru reflectă stiluri diferite de comunicare, modele de excitare, sau percepția diferită a durerii, nu este încă cunoscut în totalitate.

Ce se știe cu certitudine este că; animale diferite supuse aceleiași proceduri medicale pot avea sau exprima durerea într-un mod diferit. În plus, un singur individ poate experimenta mai multe tipuri de durere la un moment dat (19, 21, 26, 40, 41).

De exemplu, animale în vârstă cu osteoartrită care suferă o intervenție chirurgicală pentru a elimina o masă tumorală pot avea dureri musculo-scheletice, datorită poziționării în cursul procedurii chirurgicale, în plus față de durerea asociată cu intervenția în sine (25).

1.2.2.2. Diferențierea durerii față de alte afecțiuni

Evaluarea comportamentului și luarea examenului fizic de la fiecare animal consultat este o parte integrantă a istoricului bolii acestuia (Tabelul 1.3.).

Cunoașterea comportamentului normal al pacientului este esențială pentru identificarea durerii și aplicarea unui tratament corect. În acest sens părerea proprietarului este de neprețuit în analizarea comportamentului anormal legat de durerea animalului, deoarece proprietarul își cunoaște cel mai bine animalul.

Tabelul 1.3.

Principalele semne ale durerii la animale (Sinteza după: 16, 21, 45, 48, 61).

Semne generale	Semne specifice
Pierderea comportamentului normal	Scăderea activității, deplasării și a apetitului.
Exprimarea unui comportament anormal	Vocalizare, agresiune, scăderea interacțiunii cu alte animale sau membrii ai familiei, alterarea expresiei faciale, a posturii, odihnă prelungită, ascundere.
Reacția la atingere	Creșterea tensiunii corpului sau tresărirea ca răspuns la palparea ușoară a regiunilor lezate sau a regiunilor ce pot prezenta durere: ex:gât, spate, șold, cot.
Modificarea parametrilor fiziologici	Creșterea ritmului cardiac, frecvenței respiratorii, temperaturii corporale, a tensiunii arteriale, dilatarea pupilei.

Semnele comportamentale de durere, inclusiv modificarea comportamentului normal, cât și apariția de noi comportamente anormale, pot fi adesea subtile și de aceea pot fi ușor neobservate de către proprietari și veterinari.

De aceea abordarea sistematică și atentă a animalului, precum și investigarea mediului său de viață pot fi puncte esențiale în identificarea modificărilor de comportament și a parametrilor pato-fiziologici (9, 12, 21, 25, 38, 40, 42).

Manifestări fiziologice cum ar fi: creșterea tensiunii arteriale, sau dilatarea pupilelor pot fi manifestări ale durerii sau stres-ului, dar nu trebuie să fie invocate ca indicatori unici de durere, pentru că linia de demarcație dintre disconfort și durere este adesea imprecisă.

Practicianul trebuie să evalueze în toate situațiile condițiile care au provocat senzații dureroase, (variind de la iritarea pielii până la un disconfort sever) și doar apoi să stabilească dacă managementul durerii este adecvat.

În timpul consultului, dacă există vre-o nelămurire, cel mai bine e să administrăm un analgezic și apoi să facem evaluarea stării pacientului (22, 26, 35, 43, 48, 52).

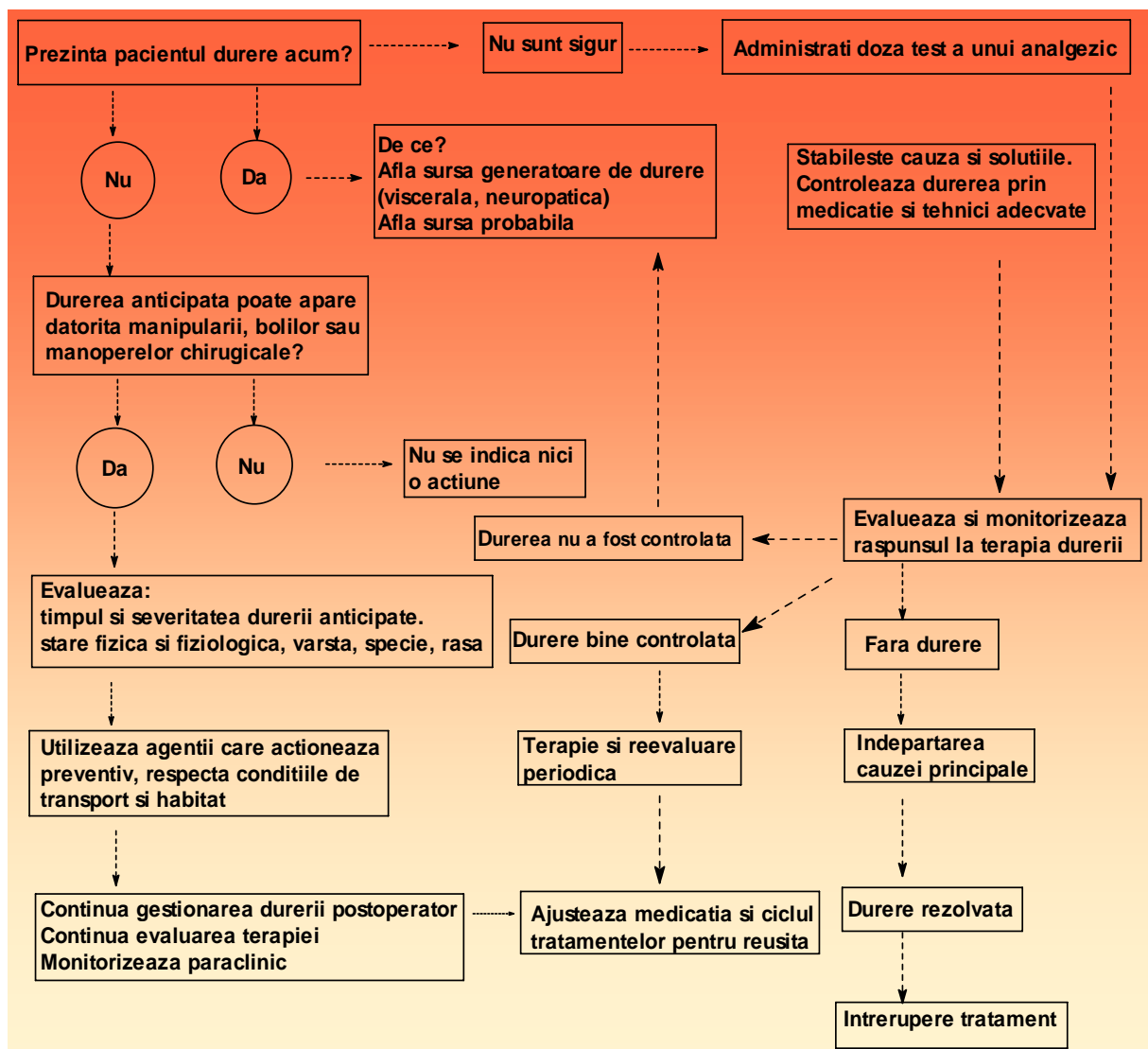
Când se impune gestionarea durerii, se va face un plan terapeutic, care se va atașa fișei medicale a animalului, acesta actualizându-se ori de câte ori este necesar. Ca o recomandare, la pacienții cu durere chirurgicală sau traumatică de *tip*

acut, este necesară evaluarea la fiecare 2 ore. La pacienții cu *durere cronică*, este recomandată evaluarea la minim 3 luni. (16, 17, 18, 21, 53, 60, 61).

Toți pacienții ar trebui să fie evaluați în timpul ședințelor de wellnes (21).

Instrumentele de notare, cum ar fi identificarea și înregistrarea modificărilor comportamentale și răspunsurile la tratament sunt utile pentru standardizarea evaluării durerii (57, 60, 61).

Procesul decizional poate fi facilitat prin analizarea unui algoritm de gestionare a durerii, prezentat în **Schema 1.1.**, care oferă abordarea pas cu pas, pentru a stabili modul corect de intervenție în durere (21).



Schema 1.1. Algoritmul managementului durerii la animale (dupa American Animal Hospital Asociation (AAHA) (2007)(21).

1.3. Intervenția farmaco-terapeutică în inflamație și durere

Alegerea și utilizarea agenților farmacologici se bazează pe o evaluare amănunțită a pacientului, care include un examen fizic, istoricul pacientului și un examen de laborator amănunțit.

Atunci când alegem să-i dăm proprietarului acasă medicația pentru animal, trebuie să luăm în calcul câteva aspecte legate de durata de acțiune a anesteziului și modul de administrare a acestuia (8, 13, 21, 25, 43, 53).

Principalele grupe de analgezice sunt prezentate în Tabelul 1.4.

Doze mai mici din fiecare analgezic pot fi utilizate, aceasta duce la reducerea potențialului de reacții adverse și furnizarea de analgezie superioară. Această abordare utilizează, de asemenea, calendarul de administrare a agenților diferiți.

Tabelul 1.4.

Grupe de medicamente și efectele acestora în durere (Sinteză după: 8, 21, 43).

Grupa de medicamente	Efecte
Alfa 2 agonisti	Analgezic, sedativ, relaxant muscular, efect reversibil.
Anxiolitici	Anti anxietate, preanesteziic.
Corticosteroizi	Analgezic, antiinflamator.
Anestezice locale	Analgezic, blocaje ale nervilor.
NMDA receptori antagonisti	Reduce „Wind-up”, se folosește pentru controlul durerii la câinii cu durere cronică. Tipic nu este folosită pentru durerea adaptativă.
Ketamina	Analgezie somatică, reduce „wind-up”.
NSAIDs	Analgezic, antiinflamator, durată lungă de acțiune.
Opioide	Analgezic, reversibil, durată scurtă de acțiune.
Anestezice topice	În afecțiuni dermatologice, manopere la nivelul orificiului anal sau genital.
Antidepresivele triciclice	Antidepresant și anxiolitic, cu proprietăți analgezice. Sunt utilizate ca adjuvante analgezice, potențează analgezia cu opioide. Sunt folosite la oameni pentru a trata durerea cronică și durerea neuropată în doze mai mici decât cele folosite în tratarea depresiei.
Medicamente anticolvulsivante	Reduc „Wind-up”, se folosesc pentru controlul durerii cronice la câini și pisici. Tipic nu se folosesc pentru durerea adaptativă.
Tramadolul	Analgezic, se folosește pentru controlul durerii la câini și pisici.

1.3.1. Analgezia operativă

De la început medicul veterinar ar trebui să știe trei lucruri importante:

1. Înainte de o intervenție chirurgicală majoră, cel mai recomandabil este utilizarea unui opioid, care va reduce inclusiv necesarul de anesteziic pentru operație.

2. Înainte sau în timpul intervenției chirurgicale este de dorit utilizarea unui anesteziec local în zona inciziei pentru a bloca transmiterea stimulilor dureroși.
3. În timpul recuperării, după anestezie, utilizarea unui medicament antiinflamator nesteroidian va reduce inflamația rezultată în urma traumatismului chirurgical.

Această combinație de agenți farmacologici poate ajuta la prevenirea și/sau evoluția durerii maladaptative. De exemplu o doză unică de carprofen dată la cățele care au suferit o intervenție de ovariohisterectomie a demonstrat o analgezie bună de până la 24 ore (50).

Anestezicele locale sunt foarte utile pentru gestionarea durerii asociate unor surse diverse: arsuri sau opăririi, amplasarea cateterelor i.v., urinar etc. Tot aici administrarea opioidelor pentru proceduri, cum ar fi extragerea manuală a fecaloamelor sau exprimarea sacului anal va scade mult durerea și va ajuta la prevenirea fricii și anxietății, asociate cu vizitelor la veterinar (15, 21, 43, 58, 60).

Durerea are o mare specificitate individuală și, de aceea, prezența durerilor la animale va solicita analgezia și/sau anestezia suplimentară.

Constrângerea fizică, anxietatea și frica sunt factori amplificatori ai durerii la animale și în aceste situații anxioliticele ar trebui să devină procedură standard de intervenție (9, 12, 14, 16, 17, 21, 25, 30, 53).

Complexitatea mecanismelor durerii impune tratamente variate, care să se adreseze etapelor de producere, transmisie, modulare și control și în același timp să poată fi individualizate în funcție de pacient. În acest sens multe substanțe cu activitate specifică antiinflamatorie, analgezică, antipiretică, tranchilizantă, feromoni etc. (ex. salicilați: acid acetilsalicilic, salicilat de sodiu; P-aminofenolul (fenacetina, paracetamolul, aminofenazona, noramidopirina metan sulfanat de sodiu, fenilbutazona și oxifenilbutazona); derivații pirazolidinici (indometacina, tolmetina); acizii arilalifatici (ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, diclofenac), fenamații (acidul flufenamic); oxicamii (piroxicamul) etc. sunt folosite cu succes în durere, la acestea se adaugă și mijloacele fizice și chimice (5, 6, 8, 13, 15, 21, 29, 39, 42, 50, 53, 55).

Tratamentul durerii se realizează prin înlăturarea cauzei care a produs-o (1).

Eliminarea inflamației, combaterea ischemiei, infecției sau a compresiei nervoase de foarte multe ori poate duce la dispariția completă a durerii (1).

Analgeticele prin definiție fiind medicamente care înlătură durerea sunt eficiente în înlăturarea durerii nociceptive și mai puțin eficiente în durerea neuropată, în care caz se va utiliza alte grupe de preparate (antidepresive, antiepileptice s.a.) (7, 8, 15).

Analgeticele opioide reprezintă cele mai potente analgetice și se utilizează în special în tratamentul durerii severe, cum sunt durerea în cancer, fracturi, arsuri etc.

Multe opioide sunt medicamente derivate și înrudite cu morfina de aceea tratamentul cu analgetice opioide se va iniția cu doze mici care ulterior se vor majora până la reducerea durerilor sau apariția efectelor adverse.

Opioidele sunt mai eficiente dacă sunt administrate la fiecare 3-4 ore.

Uneori opioidele sunt asociate cu analgeticele neopioide.

Odată ce intensitatea durerii scade se recomandă reducerea treptată a dozelor până când este posibilă schimbarea cu un analgetic neopioid. Neajunsul major al acestor medicamente este posibilitatea de dezvoltare a dependenței, care impune restrângerea duratei tratamentului (8, 13, 16, 17, 21, 25, 53).

Analgeticele neopioide numite și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt utilizate în tratamentul durerii de intensitate medie și mică. Acestea nu provoacă dependență și efectul acestora nu scade cu timpul.

Deasemenea, AINS pe lângă efectul analgetic mai reduc și inflamația care acompaniază și accentuează frecvent durerea. Principalele reacții adverse ale analgeticelor neopioide sunt efectele iritative asupra mucoasei tractului gastrointestinal și creșterea riscului de hemoragii (8, 13, 16, 17, 21, 25, 53).

Inhibitorii COX-2 sunt medicamente cu acțiune selectivă asupra ciclooxigenazei-2, ceea ce le face mai puțin predispuse la producerea de efecte adverse gastrointestinale care sunt determinate de inhibarea COX-1.

În grupul acesta intră coxibii (rofecoxib, celecoxib) (8, 13, 17, 21).

Analgeticele adjuvante sunt preparate care de obicei nu se utilizează în alievirea durerii însă sunt folosite pentru tratamentul unor tipuri specifice de durere cum ar fi durerea neuropată. Din acest grup fac parte antidepresantele (amitriptilina, desipramina, fluoxetina), anticonvulsivantele (gabapentina, pregabalina) și anestezicele (lidocaina) (8, 13, 16, 17, 21, 25, 53).

1.4. Grupe de substanțe implicate în inflamație și durere

1.4.1. Aminele

Histamina

Histamina poate fi un factor major în apariția unor modificări locale sau la apariția durerii. Administrarea histaminei este urmată la majoritatea speciilor de modificări clinice care se observă și în cursul apariției șocului anafilactic, traumatic sau chirurgical. Oricum se știe că pe lângă histamină sunt implicați și alți factori (13).

În organismul animal, histamina se găsește complexată cu heparina iar proteinele în granulațiile mastocitelor și bazofilelor. Histamina se formează prin decarboxilarea histidinei prin intermediul *histidin-decarboxilazei*, o enzimă prezentă în special în mastocite. Ea se mai produce și în tractul intestinal ca urmare a activității bacteriene. Acetilarea histaminei poate avea loc în lumenul tractului intestinal și în țesuturi după absorbție (figura 1.1.).

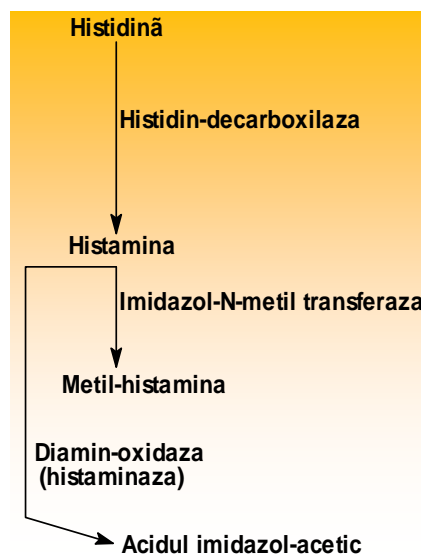


Figura 1.1. Biosinteza și degradarea histaminei (după Cristina, 2006) (13).

Histamina este prezentă în:

- piele,
- mucoasă gastrointestinală,
- țesuturi și în
- SNC.

Absorbția histaminei este restricționată prin prezența în peretele tractului intestinal a enzimelor care oxidează și metilează histamina. **Inactivarea ei mai poate avea loc în ficat și în rinichi.** Principalele enzime implicate sunt:

- *diamin-oxidaza (histaminaza) și*
- *imidazol-N-metil transferaza.*

În unele țesuturi cum ar fi mucoasa stomacului (unde menține secreția bazală de acid), histamina are un turn-over rapid, deci este sintetizată și acționează imediat.

În alte locuri, cum este pielea, histamina poate fi sintetizată și depozitată în mastocite și de aici va fi eliberată din granulațiile mastocitelor prin competiția cu situsurile de legare a heparinei, prin exocitoză din mastocit. Distrugerea mastocitelor are loc ca urmare a factorilor fizici care acționează asupra țesuturilor sau legarea antigenului cu anticorpii reaginici pe suprafața celulei (cu implicarea și activarea fosfolipazei A), astfel crescând permeabilitatea membranei (8, 13, 17).

Agoniștii β -adrenoceptorilor inhibă activitatea secretorie a mastocitelor, cum fac drogurile care blochează α -adrenoceptorii și agenții care chelatează Ca^{2+} .

Acțiune. Histamina produce contracția musculaturii netede a tractului digestiv, uterului și bronhiilor.

Capacitatea histaminei de a relaxa musculatura bronhială la ovine servește la accentuarea diferențelor interspecifice în ceea ce privește răspunsul la existența histaminei. Histamina, de asemenea, antrenează contracția musculaturii netede a vaselor (ex: venele hepatice ale ficatului la câine, arteriolele pulmonare ale pisicilor) dar duce la relaxare în alte locuri cum ar fi venulele și arteriolele mici având rol în mecanismele durerii (8, 13).

Vasodilatația asociată cu extravazarea de fluid și proteină, datorată permeabilității crescute a venulelor, duce la o scădere a presiunii sanguine, hemoconcentrare și tahicardie. Schimbarea permeabilității depinde de contracția și distanțarea celulelor endoteliale.

Administrată intradermic provoacă așa numitul *triplu-răspuns*:

Vasele mici de la locul injectării se dilată, apoi se dilată vasele din vecinătate pe calea unui reflex axonal.

În final, plasma extravazează pereții majorității vaselor dilatate considerabil, zona centrală de reacție devine edemațiată și apare mai ridicată.

Această secvență de revărsare, umflare, ridicare care constituie triplul răspuns, apare după o înțepătură de ac (ce conține histamină) și a sugerat denumirea medicală de urticarie pentru a identifica fenomenul (8, 13, 16, 17, 21, 25, 30, 44, 53).

Histamina poate stimula terminațiile nervoase, ceea ce se știe de la durerea și usturimea care apare ca urmare a înțepării cu un ac, ceea ce a dus la presupunerea faptului că histamina este mediatorul periferic al durerii și usturimii.

Ca răspuns la histamină glandele exocrine secretă, în special în stomac unde este produsă o secreție acidă, astfel medulo-suprarenala eliberează catecolaminele. În sistemul nervos, histamina poate stimula terminațiile senzitive și facilitează transmiterea ganglionară, și funcționează ca transmițător pentru neuronii histaminergici în SNC.

Histamina acționează pe calea receptorilor de membrană și produce depolarizarea membranelor și ridicarea concentrației de calciu liber. În unele locuri produce de asemenea acumularea de AMPc.

Receptorii se divizează în subpopulații H₁ și H₂ care pot fi blocate sau stimulate relativ selectiv. De exemplu *2-metil-histamina* este un agonist H₁ în timp ce *betazolul*, analogul pirazolic al histaminei, este un agonist H₂.

Betazolul se utilizează pentru a testa capacitatea secretorie a mucoasei gastrice.

Pe lângă utilizarea în scop de diagnostic, histamina nu are alte aplicații terapeutice!

Semnele clinice produse de aceasta sunt salivația, voma (la specii capabile să vomite), durere abdominală (colică) și diaree, dilatația capilarelor de la nivelul pielii și pierdere însemnată de căldură, puls slab dar rapid, scăderea volumului de sânge circulant cu pierdere de fluid și posibil proteină, creșterea frecvenței respiratorii cu dispnee acută.

Efectele histaminei pot fi combătute prin utilizarea antagoniștilor farmacologici sau fiziologici.

Antagoniștii fiziologici ai histaminei sunt aminele simpaticomimetice:

- *adrenalina,*
- *noradrenalina,*
- *efedrina etc.*

Aceste medicamente sunt încă utilizate în combaterea semnelor cardiovasculare. Antagoniștii farmacologici includ antihistaminicele clasice care sunt antagoniști ai acțiunii histaminei la nivelul receptorilor H₁.

Aceste substanțe nu antagonizează unele activități ale histaminei cum ar fi capacitatea de stimulare a secreției gastrice. Asemenea acțiuni urmează activării receptorilor H₂ pentru care există antagoniști specifici.

1.4.2. Substanțele antihistaminice clasice

În utilizarea clinică aceste substanțe nu au fost pe deplin eficiente.

Acest lucru, acum știm, că se datorează numărului mare de mediatori implicați în reacțiile alergice, dureroase și în cele inflamatorii.

Oricum, aceste medicamente au fost de mare ajutor în lămurirea deplină a procesului inflamator, care decurge în faze și care are complexitate variabilă, și poate avea utilitate clinică la acele specii la care histamina este un mediator major cum ar fi omul și câinele (8, 13, 16, 17).

Terapia antihistaminică este un tratament simptomatic și trebuie continuat până cauza primară încetează să mai acționeze.

Dacă alergiile sunt acute și severe, antihistaminicele acționează prea lent pentru a fi utilizate. Deci, se recomandă ca prima dată să se utilizeze adrenalina, urmată de administrarea orală sau intramusculară a unui antihistaminic.

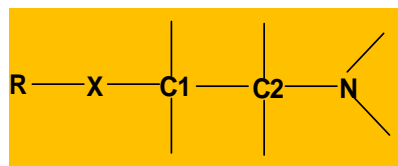
Terapia sistemică se va continua până la 3 zile.

Calea intravenoasă comportă riscul stopului cardiac, deci mai bine se evită.

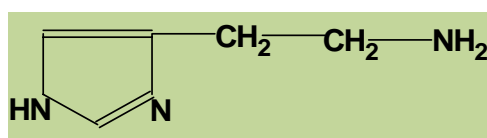
Administrările topice pot determina sensibilizări.

Condițiile în care antihistaminicele sunt foarte eficiente sunt cele care sunt asociate cu congestia alergică, edemul, pruritul (cum ar fi urticaria), alergia la ser și la mușcăturile de insecte. În plus, stările asociate cu distrucții tisulare masive sunt menționate ca beneficiatoare ale utilizării antihistaminicelor prin combaterea cantităților mari de histamină eliberate și absorbite care ar putea fi în detrimentul animalului cum ar fi cazurile de mastită gangrenoasă septică acută, metrita septică, retenție placentară, mioglobinuria, azoturia.

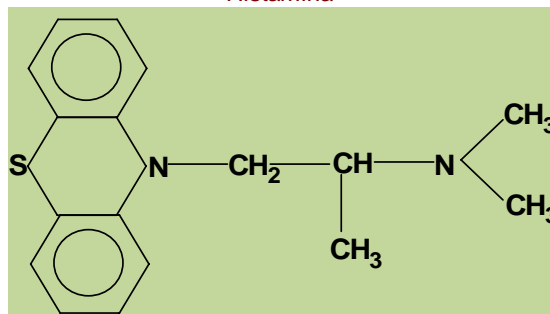
Majoritatea antihistaminicelor sunt baze slabe care conform structurii de bază sunt similare histaminei:



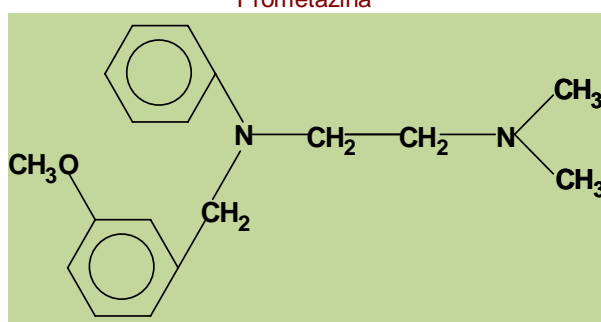
În prima formulă, **R** este compus din una sau mai multe grupări ciclice, care pot fi aromatice, heterociclice sau amândouă și în care **X** poate fi încorporat (prometazina). Locul lui **X** din formula generală poate fi luat de un atom de azot (tripelenamină); oxigen (difenhidramină), respectiv carbon (clorfeniramină) (fig. 1.2).



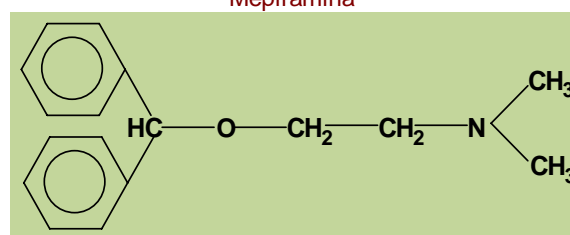
Histamina



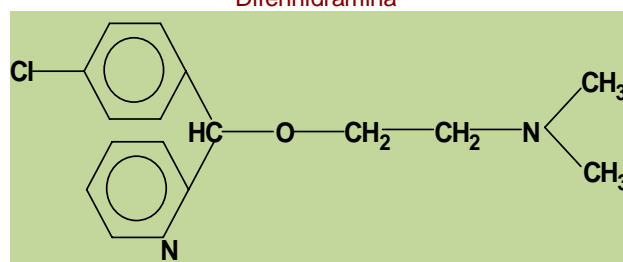
Prometazina



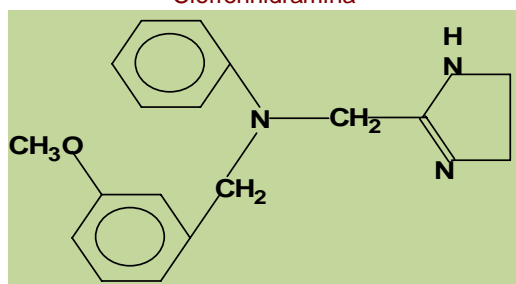
Mepiramina



Difenhidramina



Clorfenhidramina



Antazolina

Figura 1.2. Histamina și principalele antihistaminice

Acțiunile asupra SNC s-au dovedit a fi sedative, supresia tusei și controlul oboselii la câini. Utilizarea antihistaminicelor în combaterea problemelor bine cunoscute au dat adesea rezultate dezamăgitoare, și este unanim acceptat că aceste substanțe sunt mult mai valoroase în scop preventiv decât în scop curativ .

1.4.2.1. Efectele secundare ale antihistaminicelor

- *Depresia SNC* care rezultă în urma scăderii sedării, în timpul tratamentului, putând fi de valoare. Acest efect se însumează cu cel al altor depresivi ai SNC, și a dus la căutarea unui antihistaminic lipsit de efecte sedative.

- *Efecte anestezice locale de 3-4 ori mai mari decât cele ale procainei* dar numai în cazul depășirii concentrației sau dozei terapeutice (8, 13).

- *Tulburări gastrointestinale* când se prelungeste administrarea p.o.

- *Perioade prelungite de excitație* pot să apară ca urmare a administrării intravenoase și poate necesita sedare cu barbiturice.

- *Interferență marcantă cu procedurile de diagnostic alergic* cum ar fi tuberculinarea. Antihistaminicele trebuie evitate în cursul unor asemenea testări.

- *Antagonizează activitatea: acetilcolinei, adrenalinei, 5-hidroxitriptaminei.*

1.4.3. Blocanții H₁

Antazolina clorhidrică

Este un compus mai puțin activ dar și mai puțin iritant local decât multe alte antihistaminice. Acest fapt se poate valorifica în cazurile oftalmologice (instilațiile).

Difenhidramina clorhidrică

Este un agent mult mai activ decât precedentul, efectele apar mult mai rapid iar acțiunea durează mai mult. Este un sedativ destul de puternic, iar proprietățile sale antiemetice pot fi utilizate în prevenirea răului de mașină. Efectul său anestezic local este util în combaterea pruritului dureros. Acțiunea asemănătoare atropinei poate fi utilă în cazul combaterii iritației căilor respiratorii (13).

Dozele la animalele mici este 1 mg/kgc., iar la animalele mari 0,25-0,5 mg/kgc.

Maleatul de mepiramină

Este antihistaminicul cu timpul de acțiune mai scurt decât precedentul și un efect mai slab sedativ și anestezic local.

Clorfeniramina

Este un antihistaminic activ însă cu efect sedativ mai slab decât difenhidramina. Durata mai scurtă de acțiune nu are însemnătate practică dacă se obține eliberarea susținută prin administrare orală (13).

Doza pentru câini este 0,4-2 mg/kgc., o administrare o dată la 12 ore.

Clorura de prometazină

Are o acțiune intermediară între clorfeniramină și difenhidramină dar are efectul cel mai depresant asupra SNC. Deasemenea, are cel mai bun efect în prevenirea răului de mașină și cel mai mare efect atropinic dintre toate antihistaminicele.

Doza pentru cai și bovine este 1,5-2 mg/kgc., în administrări i.m. o dată pe zi.

Tripelenamina clorhidrică

Are o durată de acțiune scurtă, spre medie. Deși are efecte sedative la om, pare a avea efecte stimulative asupra vacilor cu febră de lactație dacă s-a administrat lent intravenos.

Dozajul (pentru animalele mari) este de 0,5 mg/kgc., i.m. o dată la 8 ore, cu o doză maximă care să nu depășească 240 mg. La multe antihistaminice moderne s-a încercat excluderea componentei sedative cum ar fi terfenazina, astemizolul. Acest efect se poate obține prin utilizarea unor substanțe care nu pot sau au penetrabilitate scăzută a barierei H.E. (13).

De reținut că depresia SNC nu e tot timpul un dezavantaj în terapia veterinară.

1.4.4. Blocanții H₂

Una din puținele utilități clinice pe care histamina le are este testul de diagnostic care determină capacitatea secretorie a mucoasei gastrice și se măsoară după administrarea subcutanată a histaminei.

Răspunsul stomacului la histamină nu este blocat de alte antihistaminice, ceea ce a dus la recunoașterea existenței a două tipuri de receptori pentru histamină.

Secreția crescută de acid, stimularea altor secreții exocrine, unele cazuri de inhibare a contracției musculaturii netede, intensificarea funcției cardice și contribuția la dilatația susținută a vaselor de sânge de calibrul mic sunt schimbări importante mediate de către receptorii H₂. Alte acțiuni ale histaminei, exceptând cele blocabile de antihistaminice, sunt cele mediate de receptorii H₂. Medicamentele care

posedă proprietăți care previn acțiunea H_2 ale histaminei au fost prima oară prezentate în anii 70 și s-au denumit blocați H_2 (13).

Primul dintre reprezentanții grupului a fost *buriamida*, dar a avut dezavantajul că se absoarbe greu din tractul intestinal și de aceea a fost urmat în scurt timp de alți analogi mai eficienți cum ar fi *metiamida* (dar după o vreme s-a dovedit că și aceasta ar produce agranulocitoză), *cimetidina* și *ranitidina* (figurile 1.3 și 1.4).

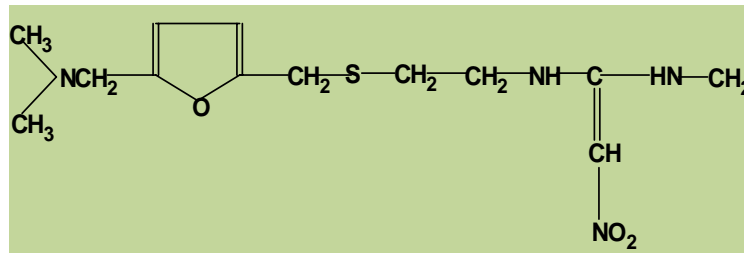


Figura 1.3. Ranitidina

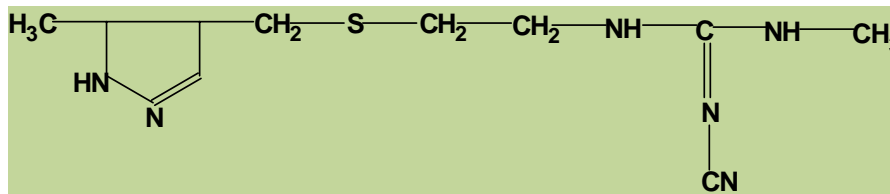


Figura 1.4. Cimetidina

La amândouă substanțele moleculele sunt asemănătoare cu cele ale histaminei, aceste substanțe acționând ca antagoniști competitivi ai histaminei. Substanțele sunt importante când este necesară controlarea producției de acid în mucoasa stomacală hiperproducătoare de acid. Ulcerul duodenal este un exemplu elocvent în acest sens.

Lipsa efectelor secundare grave se datorează slabei penetrări a SNC și prin lipsa importanței funcționale a altor structuri decât receptorii H_2 din mucoasa gastrică.

Medicamentele H_2 blocante sunt utilizate în mod curent în cadrul mai multor studii și a urmărit o înțelegere cât mai bună a rolului histaminei în anumite procese fiziologice și patologice și fără dubiu în urma acestor studii vor avea aplicabilitate terapeutică mult mai largă. De exemplu s-a demonstrat că acțiunile histaminei asupra vaselor de sânge au fost mai complet și mai durabil supresate prin combinarea antihistaminicelor H_1 și H_2 blocante (13).

1.4.5. Inhibitorii eliberării histaminei

Cromoglicatul de sodiu (*Sodium cromolin*)

Este un medicament utilizat în prevenirea astmului la om dar poate avea potențiale utilizări la animale (figura 1.5).

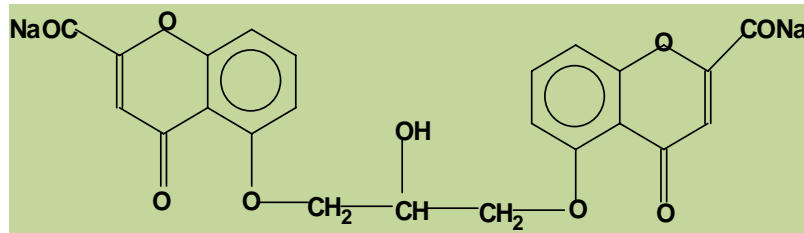


Figura 1.5. Cromoglicatul de sodiu

Acțiune. Compusul nu are nici efecte antihistaminice și nici proprietăți de relaxare ale musculaturii netede însă *previne eliberarea histaminei* și a altor mediatori care intervin în reacțiile alergice pulmonare. Acest efect este mediat prin intermediul mastocitelor pulmonare. În urma expunerii la medicament mastocitele încetează să se mai degranuleze în prezența antigenului.

Mai mult decât atât, nu se activează pătrunderea calciului în mastocite ca urmare a expunerii la antigen și se presupune că acest medicament mai limitează și disponibilitatea calciului pentru mastocite. Oricum, modul lui de acțiune recunoscut este stabilizarea mastocitelor (13).

Studiile recente au arătat capacitatea cromoglicatului de a inhiba eliberările care sunt dependente de IgE a radicalilor liberi din plachete care duc la suferințe tisulare. Prezența masivă a plachetelor în plămân determină reacții de hiperestezie în paralel în bronhii.

Medicamentul se găsește sub formă de pulbere și se administrează prin inhalare și nu se absoarbe complet din intestin, altă valoare decât profilactică nu are. Firește, efectul cromoglicatului de sodiu este specific pulmonului.

Se mai poate aplica local la nivelul ochiului și nasului.

Acest agent este valoros mai nou este util în controlul bolilor respiratorii alergice la cabaline. Soluția cu medicament se va pulveriza cu un dispozitiv portabil prin intermediul unei măști faciale. Se vor utiliza *doze zilnice* de 80 mg.

5-Hidroxitriptamina (5-HT) (*Enteramine, Thrombocytin*) (figura 1.6).

Este 3-(2-Aminoethyl)-1H-5-indololul

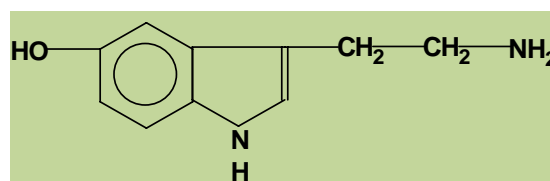


Figura 1.6. Serotonina (5-HT)

Această substanță cunoscută și sub denumirea de *serotonină* sau *vasotonină*.

Substanță care a fost cristalizată în 1948 și sintetizată în 1951, fiind încadrată ca substanță vasoconstrictoare eliberată din plachetele expuse trombinei în cadrul procesului de coagulare.

Acum se știe că 5-HT apare în celulele argentafine ale tractului gastrointestinal. De asemenea a fost identificat și în mastocitele șobolanilor, șoarecilor și bovinelor, specii la care se eliberează în cadrul reacțiilor anafilactice.

Serotonina este prezentă și în alte țesuturi și este o substanță transmițătoare inhibitoare SNC, (în neuronii care reglează nivelurile hormonilor pituitari care intervin în eliberare. Producerea în celulele argentafine și în neuronii triptaminergici ai SNC prin hidroxilarea triptofanului la 5-hidroxi-triptofan și apoi decarboxilarea la 5-HT este redată în figura 1.7.

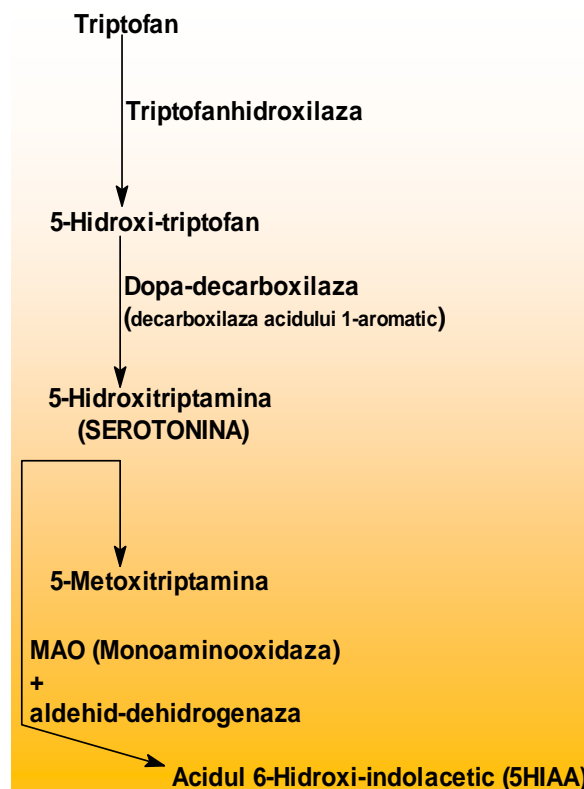


Figura 1.7. Biosinteza și degradarea serotoninei (5-HT)(după: Cristina, 2006) (13).

5-HT sangvin este stocat în plachete doar ca granulații ale celulelor argentafine și ale mastocitelor, care pot acumula 5-HT împotriva gradientului de concentrație.

Eliminarea 5-HT are loc ca urmare a unei reacții de oxidare catalizată prin intermediul monoamin-oxidazelor la acidul 5-hidroxiindolacetic și excreție prin urină.

Mai poate urma și calea acetilării la N-acetil 5-hidroxitriptamină sau metilare la 5-metoxitriptamină. Acetilarea urmată de metilare convertește 5-HT în *melatonină* în glanda pineală.

Reserpina

Eliberatoare de noradrenalină, eliberează și 5-HT-ul stocat și, se presupune, că epuizarea 5-HT din creier este responsabilă de producerea depresiei de către reserpina (13).

În mod asemănător, antidepresivele triciclice inhibă repătrunderea neuronală atât a noradrenalinei cât și a 5-HT. Acțiunea 5-HT determină contracția majorității mușchilor netezi din vasele de sânge însă dilată arteriolele și astfel permite extravazarea plasmăi, efect dat de creșterea permeabilității.

Prin acțiunea directă se va produce și contracția musculaturii netede intestinale, uterine și a arborelui bronhic.

Neuronii din SNC pot fi stimulați sau inhibați iar adrenalina va fi eliberată din medulosuprarenală. Eliberarea noradrenalinei în schimb este inhibată presinaptic.

Multe din efectele 5-HT sunt urmarea acțiunilor reflexe datorate stimulării terminațiilor nervoase senzitive, cum ar fi reflexul peristaltic al intestinului și scăderea motilității cardiace. Interacțiunea dintre posibilitățile variate de acțiune este probabil baza pentru variațiile individuale și interspecifice ale răspunsului la 5-HT.

Acțiunea 5-HT este consecutivă legării la receptorii membranari, iar efectele care urmează se vor răsfrânge asupra permeabilității membranare și a mesagerilor secundari. Subdiviziunea unor asemenea receptori în două tipuri a fost făcută pe baza studiilor răspunsurilor agoniste/antagoniste.

1.4.6. Antagoniștii 5-hidroxitriptaminei

Se cunosc antagoniști competitivi ai efectelor vasculare ale 5-HT.

Mulți dintre aceștia pot fi utilizați în controlarea anafilaxiei la bovine.

Majoritatea sunt membri ai grupei ergotaminelor (cum ar fi dihidroergotamina) sau derivați simpli ai acidului lisergic (LSD) cum este dietilamida acidului lisergic, acidul 2-bromolisergic și metisergidul (13).

La om aceste structuri sunt utilizate ca halucinogene în psihoterapie, în tratamentul migrenelor și în controlul preoperator al țesutului tumoral argentafin.

Ciproheptadina

E o structură care antagonizează competitiv atât histamina cât și serotonina (figura 1.8.).

Unele antihistaminice derivate din fenotiazină au de asemenea efecte anti 5-HT, cum ar fi trimeprazina o substanță utilă în controlul pruritului din bolile pielii la câini.

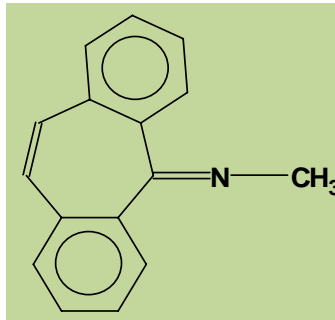


Figura 1.8. Ciproheptadina

1.4.7. Peptidele

Bradikinina

Bradikinina a fost descrisă încă din 1960 ca fiind o polipeptidă cu lanțul drept, care este produsă de activitatea enzimatică a unui precursor circulant inactiv al α_2 -globulinei denumit *bradikininogen* (13).

Enzimele (kininogenazele, kaliceinele), sau precursorii enzimelor (*kaliceininogene*, *pre-kaliceine*) sunt prezenți în sânge, fecale, urină și majoritatea secrețiilor glandulare. Ei pot fi eliberați în unele reacții antigen-anticorp.

Kaliceina plasmatică și enzima proteolitică, tripsina, pot scinda kininogenul cu greutate moleculară mare în bradikinină.

Concentrația de precursori este mult scăzută după o alergie severă și prelungită cum este de exemplu astmul la om.

Contactul cu suprafețele străine cum ar fi sticla, sau expunerea la colagen ca urmare a unor leziuni, convertește pre-kaliceinele în kaliceine prin activarea factorului de protează Hageman așa numitul inițiator al mecanismului de coagulare (factorul XII) (13).

Kaliceina poate activa și plasminogenul și sistemul complement putând contribui în diferite moduri la procesul inflamator și cel al coagulării (figura 1.9).

Inhibitorii kaliceinei pot fi extrași din sânge și din diferite țesuturi, de exemplu producția din pulmonii bovinelor a unei polipeptide cu lanț drept cu 58 aminoacizi numită **aprotinină** dar identică cu α -antitripsina.

Trimeprazina și ciproheptadina au de asemenea efecte anti-bradikinină.

Bradikinina este cel mai eficient vasodilatator și duce la o scădere a presiunii sângelui și la o creștere a permeabilității capilare.

Venele se contractă la fel ca și arterele mari. Aceste schimbări și creșterea activității și a debitului cardiac vor duce la instalarea edemului. Substanța și-a primit numele datorită contracției ușoare a musculaturii netede intestinale și contracției produse în musculatura uterină și cea bronhială. Apariția sa în asociere cu glandele exocrine presupune un rol funcțional secretor poate chiar o modulare locală a circulației sângelui prin glandă. În plus, bradikinină produce eliberarea adrenalinei din medulo-suprarenale și stimularea limfonodurilor autonomi.

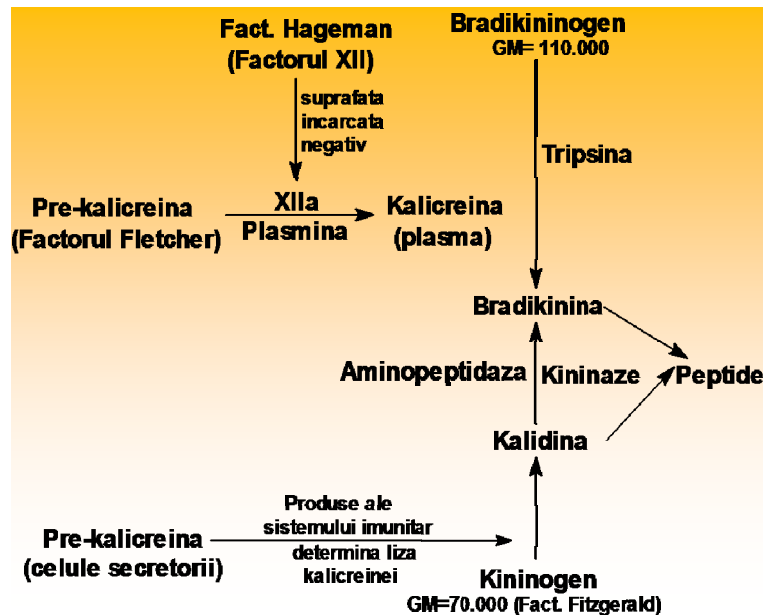


Figura 1.9. Etapele eliberării kininei (după Cristina, 2006) (13).

Toate evenimentele metabolice, cu excepția activării pre-kalicreinei au loc în plasmă, kalicreinele exercitând un feed-back pozitiv asupra factorului Hageman (XII).

Acțiunile cele mai marcante sunt cele din cadrul procesului inflamator timpuriu (vasodilatația, permeabilitatea vasculară crescută, durerea și acumularea leucocitelor). Abilitatea de a crește nivelurile prostaglandinelor prin intermediul activării fosfolipazei A₂ probabil, contribuie la aceste efecte (13).

Ca și la acetilcolină efectul vasodilatator este dependent de endoteliu.

Kalidina

Este kinina specifică glandelor salivare, pancreasului, rinichilor format din kininogen cu greutate moleculară mică. Este *lisil bradikinină*, care este o *decapeptidă*.

În glande sau în plasmă poate fi transformată în bradikinină prin acțiunea kinazelor sau prin amino-peptidaza plasmatică.

Kininaza II, este considerată identică cu angiotensina I. Ea convertește 90% din kinine printr-un singur pasaj prin pulmon. O legătură cu funcția renală s-a identificat prin nivelele de kalicreină din urină care pot crește ca urmare a acțiunii aldosteronului. Amândouă kininele au timp de înjumătățire plasmatică foarte scurt, de 20 secunde și ambele acționează prin receptorii de membrană utilizând întregul șir al mesagerilor secundari (13).

Substanțe asemănătoare kininelor au fost extrase din veninurile viespile, șerpilor și scorpionilor. Apariția lor în corelație cu glandele exocrine presupune existența unui rol funcțional în secreție, poate modularea fluxului sangvin prin glandă. Oricum, în ciuda activității lor, răspândirii largi și a efectelor relevante în multe țesuturi, rolurile fiziologice și patologice au fost atribuite kininelor și altor peptide cu acțiuni similare.

Substanța P

A fost extrasă prima oară din creierul și intestinul calului. Molecula este o undecapeptidă și se găsește formată în masa intestinală în asociere cu elementele neuronale. Are aceleași efecte asupra tractului intestinal ca și bradikinina dar aceste efecte se instalează mai rapid (13).

Substanța P poate acționa asupra menținerii peristaltismului intestinal sau ca un transmițător în sistemul nervos periferic sau în SNC. În acest context s-a arătat că mediază bronhoconstricția vagală, transmiterea senzației dureroase și vasodilatația.

Angiotensina

Celulele juxta-glomerulare eliberează *renină* ca răspuns la existența ischemiei, hiponatriemiei sau datorită activării β -adrenoceptorilor. Aceasta separă decapeptida *angiotensina I* din precursorul α -globulinic din plasmă (*angiotensinogen*). Enzima convertitoare a angiotensinei (ACE) prezentă în endoteliul vaselor mici de sânge ale pulmonului, rinichiului și din alte părți va transforma angiotensina I în octapeptida specifică, *angiotensina II*. Aminopeptidaza elimină reziduul pentru a forma heptapeptida specifică mai puțin activă: *angiotensina III*.

Angiotensina II

Este un vasoconstrictor puternic având putere de 40 de ori mai mare decât noradrenalina. Ea produce creșterea presiunii sângelui datorită acțiunii directe asupra mușchilor netezi din pereții vaselor.

Acțiunea va fi însoțită de eliberarea adrenalinei, facilitarea eliberării și acțiunii sau eliberarea noradrenalinei și stimularea limfonodurilor (Figura 1.10.).

Angiotensina nu este un mediator al inflamației și este inclusă în această grupă datorită legăturii chimice cu kininele.

Acțiunea sa se termină rapid datorită preluării și activării proteazelor, timpul său de înjumătățire fiind sub un minut.

Poate funcționa bine dacă se menține un flux sangvin adecvat.

Alt rol fiziologic este stimularea secreției aldosteronului ceea ce cauzează retenția sodiului și creșterea volumului plasmei deci este responsabilă pentru menținerea volemiei.

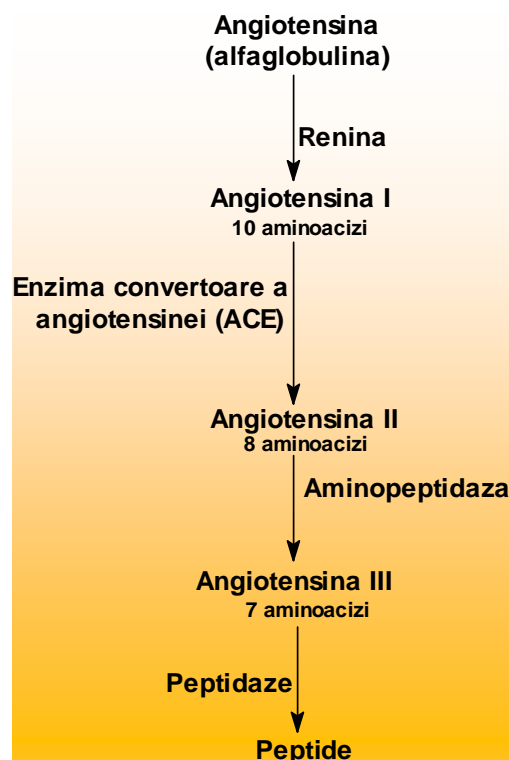


Figura 1.10. Biosinteza și degradarea angiotensinelor (dupa: Cristina, 2006) (13).

Traseul renină-angiotensină-aldosteron este inclus în etiologia hipertensiunii.

Angiotensina va crește volumul de sânge circulant, va stimula central activitatea simpatică, va crește consumul de apă și eliberarea hormonului antidiuretic și produce constricție în majoritatea patului vascular. Prin eliberarea aldosteronului se produce retenția de apă și sodiu și ca urmare formarea edemului.

Analogii agoniști ai angiotensinei II sunt disponibili pentru reglarea hipotensiunii de (*angiotensinamida*) și analogi antagoniști (*saralasină*).

Captoprilul

Este un antagonist administrat pe cale orală cu afinitate mare pentru enzima convertoare a angiotensinei. Este un medicament demonstrat pentru controlul hipertensiunii și nu are efecte secundare. În mod normal bradikina este inactivată de către enzima convertoare a angiotensinei și astfel captoprilul are doi componenți puternici în acțiunea sa antihipertensivă (13).

Peptida vasoactivă intestinală

Este o peptidă compusă din 28 aminoacizi, izolată în 1972.

Ca alte peptide s-a izolat prima dată din tractul intestinal și mai apoi a fost găsită în sistemul nervos. Ea relaxează musculatura netedă, sporește secrețiile exocrine, și este eliberată de neuronii VIP-ergici, este un neurotransmițător din creier și produce glicogenoliză (13).

Peptida poate să apară și în celulele care conțin atât 5-HT cât și substanța P, caz în care eliberarea lor simultană produce *cotransmisie*.

1.4.8. Mediatorii derivați ai fosfolipidelor

Fosfolipidele sunt elemente structurale prezente în stratul lipidic al celulelor mamiferelor (13).

Ele conțin un acid gras nesaturat format din 20 atomi de carbon denumit *acid arahidonic*. Acesta, plus micii derivați ai acizilor *dihomolinolenic* și *eicosapentanoic* contribuie la producerea marelui grup al mediatorilor numiți *eicosanoide*.

Rata de producere este dependentă de rata de esterificării fosfolipidelor de către enzima membranară fosfolipaza A₂. Enzima este activată de creșterea nivelului calciului liber intracelular și include proteina transportoare de calciu (calmodulina).

Diacilglicerolul eliberat din fosfatidil-inozitol prin acțiunea fosfolipazei C, poate fi clivat de către DAG lipază, pentru producerea glicerolului și acidului arahidonic pe o cale secundară. Din descompunerea acidului arahidonic derivă două clase de mesageri eicosanoidici și anume:

- *prostanoidii și*
- *leucotrienele.*

Prostanoidii derivă din acidul prostanoidic și sunt reprezentați de PGI₂ anti-agregant și vasoconstrictorul proagregant TXA₂.

1.4.9. Prostaglandinele

Sunt sintetizate din arahidonat pe calea endo-peroxizilor ciclici cu viață scurtă cu intervenția unui sistem de enzimatic care necesită oxigen, denumit *prostaglandin sintetaza*. Prostaglandinele cercetate intens din clasa E și F₂ sunt cunoscute ca *prostaglandine primare*.

Timpul de înjumătățire foarte scurt al prostaglandinelor se datorează conversiei lor complete la 15-keto derivați de către enzima prostaglandin 15-dehidrogenaza în pulmon și în alte părți. Acest produs se va reduce și oxida înainte de a fi excretat prin urină. Prostaglandinele determină acțiuni care sunt de o relevanță imediată în durere, alergii, anafilaxie, inflamație (13).

PGF₂α

Determină efecte constrictoare asupra venelor și vaselor pulmonare dar poate cauza vasodilatație în alte locuri. Deși prostaglandinele în sine nu cresc permeabilitatea, prostaglandinele stimulează atât permeabilitatea cât și acțiunile producătoare de durere a altor mediatorii cum ar fi histamina și kininele.

Musculatura netedă a tractului digestiv este contractată de seriile E și F ale prostaglandinelor exceptând musculatura circulară pe care PGE o relaxează.

Colica este un posibil efect secundar al PGF₂α administrată la cal.

PGE și PGA inhibă secrețiile gastrice dar stimulează producția de suc intestinal.

Musculatura netedă bronhială se relaxează ca răspuns la PGE.

PGF₂α pe de altă parte este un bronhoconstrictor puternic și se eliberează în cadrul reacțiilor alergice și anafilactice. Atât tipul E cât și tipul F produc umflături, arsuri și durere prin administrarea intradermică, iar PGE₁ determină leucotaxia și eliberează eritropietina.

PGE₂ determină supresia limfocitelor și diminuează participarea fibroblastelor în inflamațiile cronice (13).

Eicosanoizii

Pot modula funcția neuronală iar în SNC, sinteza de PGE probabil precede resetarea la nivel mai crescut a termoreglării și producerea febrei.

Prostaglandinele funcționează la nivelul unor receptori de membrană specifici conducând la schimbări ale permeabilității pentru calciu.

Modificarea concentrației intracelulare de AMPc a fost și ea demonstrată.

Factorul determinant al biosintezei de prostaglandinelor este sistemul de enzime care eliberează acidul arahidonic.

Fosfolipaza A₂ este activată de o varietate de stimuli, incluzând injuriile tisulare dar și de mediatori chimici cum sunt: complementul pentru neutrofile, bradikina pentru fibroblaste sau trombina pentru plachete. O cale minoră în două etape eliberează arahidonatul și diacilglicerolul din fosfolipidele membranare prin acțiunea succesivă a fosfolipazei C și a diacilglicerol lipazei.

A fost posibilă găsirea unor substanțe care interferează cu acțiunea fosfolipazelor (*mepacrina, quinacrina, clorpromazina, lipocortina* indusă de glucocorticoizi) și a ciclooxigenazelor (*aspirina, fenilbutazona, indometacina*).

Într-adevar această acțiune se știe acum că explică efectul benefic al **NSAID** (*Non Steroidic Ant Inflammator Drugs = medicamente anti inflamatorii nesteroidice*) asupra febrei, durerii și inflamației.

Mai mult decât atât, s-au descoperit analogi structurali ai acidului arahidonic, care inhiba calea prostaglandin-ciclo-oxigenazică (13).

1.4.10. Leucotrienele (LT)

Substanța lent reactivă a anafilaxiei (*SRSA = Slow Reacting Substance of Anaphylaxis*) este numele dat activității identificate în perfuzatul pulmonar în urma stimulării antigenice. S-a presupus că aceasta ar fi responsabilă pentru faza susținută a anafilaxiei care nu ar fi putut fi suprimată de către antihistaminice, așa cum puteau fi suprimate fazele timpurii.

Numele SRSA descrie defapt declanșarea lentă a contracțiilor pe care tranzitul intestinal l-ar putea produce în ileonul izolat de cobai, însă toate încercările de a caracteriza molecula responsabilă au eșuat până în anii 70. Apoi s-a identificat calea pe care s-a putut reproduce activitatea SRSA din acidul arahidonic prin intermediul polimorfonuclearelor în cultură (13).

Mediatorii care s-au descoperit s-au denumit *leucotriene* și se formează prin acțiunea neutrofil 5-lipooxigenazei asupra acidului arahidonic.

Acestea intră împreună cu prostaglandinele în familia, în continuă creștere, a *icosanoizilor* și sunt acizi grași hidroxilați cu catenă dreaptă.

Cei mai activi membri sunt leucotrienele: LTC₄, LTD₄ și LTE₄ care sunt peptide conjugate și care probabil, intervin în activitatea SRSA.

O caracteristică importantă, care contrastează cu prostaglandinele, este faptul că NSAID nu inhibă conversia lipo-oxigenazică a acidului arahidonic în derivatul său 5-hidroxiperoxid. Din acest derivat se formează 5,6-epoxidul, LTA₄ de unde derivă toate leucotrienele. LTB₄ este 5,12-dihidroxi-E₂E, în timp ce LTC₄ este un glution conjugat. În continuare, eliminarea rezidului γ-glutamil din LTC₄ duce la formarea LTD₄, iar eliminarea rezidului glicil va conduce la formarea LTE₄. Cele trei substanțe produc la majoritatea speciilor bronhoconstricție puternică și creșterea secreției de mucus a SRSA.

Musculatura netedă vasculară și a organelor interne se contractă și ea, însă efectul final asupra sistemului circulator este hipotensiunea acompaniată de creșterea marcantă a permeabilității capilarelor.

LTB₄ produs în principal în neutrofile este o leucotaxină puternică și astfel leagă fazele umoral și celular a unui răspuns inflamator, asigurând în acest fel prelungirea timpului de dilatare și de extravazare a venulelor.

Contribuția SRSA la bronhoconstricție în cadrul reacției alergice induse experimental, atât in vivo cât și in vitro poate fi antagonizată de către salicilați și de mult mai puternicul *meclufenamat de sodiu*.

Antihelminticul dietilcarbamazina, poate inhiba elaborarea SRSA în timpul anafilaxiei, proprietate care ar putea contribui la tratarea bronșitei parazitare acute la bovine.

1.4.11. Factorul de activare plachetară (Platelet - activating factor - PAF)

Plachetele au abilitatea de a interveni împreună cu celulele endoteliale în coagularea sângelui și de a converti PGH₂ în prostaciclina la nivelul celulelor endoteliale sau în tromboxan A₂ la nivelul plachetelor.

Corelația este și mai stânsă prin faptul că celulele endoteliale produc de asemenea factorul de activare a plachetelor.

Acest lipid activ poate produce vasodilatație, creșterea permeabilității, hiperalgie și bronhoconstricție (13).

Această substanță poate fi produsă de celulele albe la locul inflamației și este o chemotoxină puternică, ducând la aderența leucocitelor la endoteliu.

Ea este produsă de substanța derivată din membrana celulară numită alchilacil-glicerofosforilcolină sub acțiunea fosfolipazei A_2 .

PAF este un mediator puternic al inflamației și este substanța cea mai recent descoperită ca participând la declanșarea chimică a astmului, făcând ca plachetele și eozinofilele să migreze în țesutul pulmonar și hiperexcitabilitate bronhială.

Nu se cunosc antagoniști PAF cu utilizare clinică, deși s-au testat multe medicamente și s-au găsit a fi valoroase, de exemplu prevenirea și tratamentul șocului septic și anafilactic.

1.4.12. Compușii adenilici

Adenozina

Este un nucleozid identificat în tot organismul și are multe funcții importante.

Prezența ubicvitară în celule semnalează faptul că este eliberată oriunde sunt injurii în organism. Adenozina se eliberează sub formă de AMP, ADP și ATP la nivelul suprarenalelor.

De asemenea poate fi eliberată și de către celulele depolarizate din creier.

ATP-ul este considerat ca fiind o substanță transmițătoare a nervilor *purinergici*, iar eliberarea lui se asociază cu vasodilatația locală, care este un proces mediat de reflexele antidromice din nervii senzitivi (13).

Compușii adenilici, în special ATP-ul, produc relaxarea musculaturii netede a organelor interne și exercită o acțiune vasodilatatoare.

Excepția o constituie rinichii, unde se constată anurie și vasoconstricția, mimând schimbările care apar în stările severe de șoc. Presiunea sângelui scade, fiind prezentă și bradicardia (cu componente mediate direct sau neuronal). Concentrarea sângelui este accelerată mult de către ADP-ul eliberat în caz de traumatisme și hemoliză, deoarece conduce la agregarea plachetelor.

Între compușii adenilici și medicamente se cunosc interacțiuni specifice (de exemplu *papaverina* blochează înglobarea adenozinei și *metilxantinele* au fost propuși ca fiind antagoniști de receptori pentru adenozină) însă, încă nu există un antagonist universal pentru efectele farmacologice variate ale adenozinei.

Adenozina acționează la nivelul receptorilor A_1 și A_2 din membrane. Acțiunea sa este exercitată la nivelul canalelor pentru potasiu și calciu. Acționând la nivel intracelular poate inhiba adenilciclaza (13).

1.5. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidice (NSAID)

Primele substanțe care au fost descoperite ca având un efect sigur și puternic au fost glucocorticoizii.

Acțiunea acestor substanțe include diminuarea elementelor fibroblastice și celulare vasculare ale proceselor inflamatorii prin reducerea concentrației mediatorilor inflamației, prin supresarea eliberării de enzime lizozomale, prin contracararea vasodilatației și prin reducerea tendinței celulelor de a migra la locul leziunii (13).

În acest fel, faza acută a inflamației este atenuată și nu se instituie faza cronică. Oricum, glucocorticoizii exogeni, administrați în doze terapeutice duc rapid la apariția unei serii de efecte negative nedorite și periculoase.

Din acest motiv, metodele alternative de controlare a variațiilor manifestări ale procesului inflamator au fost urmărite. În trecut, deoarece remediile specifice lipseau, medicii s-au limitat la tratamentul simptomatic.

Primele substanțe antipiretice s-au sintetizat în încercarea de a furniza analogi ai fenolului, apoi în metodele chirurgicale aseptice, cazuri în care s-a dovedit a fi relativ lipsită de toxicitate, în cazul utilizării interne.

Această descoperire și încercările paralele de a găsi o alternativă sintetică pentru chinine, a dus la dezvoltarea familiei analgezicelor antipiretice non-narcotice, al căror mod de acțiune sfidează cercetările efectuate chiar și în zilele noastre.

În mod curent, interesul s-a concentrat mai mult asupra acțiunii antiinflamatorii a analgezicelor antipiretice decât asupra activității lor antipiretice, acest grup de substanțe fiind redenumit ca: substanțe antiinflamatorii nesteroidice.

Având în vedere rolul major al prostaglandinelor ca mediatori ai răspunsului inflamator, al febrei și al percepției durerii, și cunoscând activitatea NSAID de a diminua producția prostaglandinelor s-a găsit explicația unanim acceptată a modului de acțiune al acestor substanțe. (figura 1.11).

Primele antipiretice sintetice au fost derivații acidului salicilic (salicilatul de sodiu, acidul acetilsalicilic, salicilamina), ai anilininei (acetanilida, fenacetina, paracetamolul), sau ai pirazolului (fenazona, amidopirina și fenilbutazona).

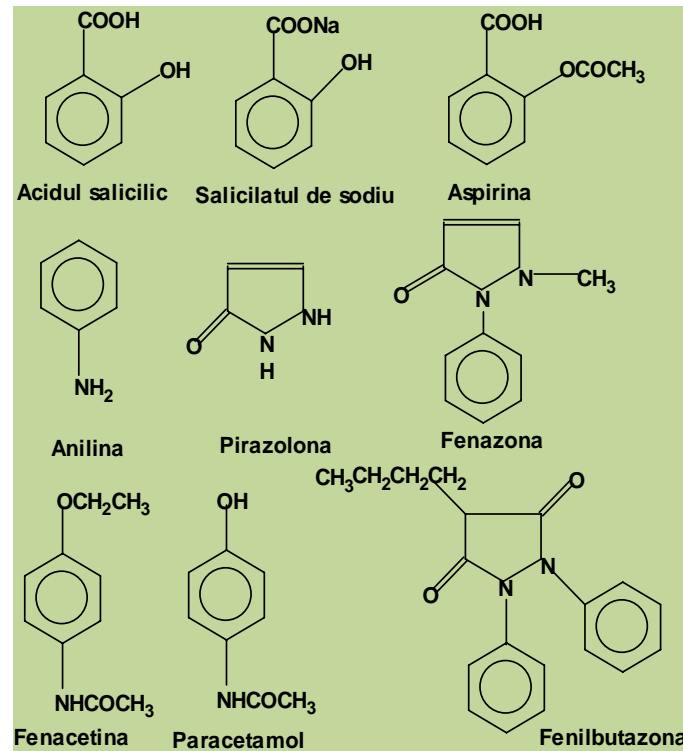


Figura 1.11. Derivații de acid salicilic, anilină și pirazolona și derivații lor antipiretici

1.5.1. Salicilații

Salicilatul de sodiu

S-a utilizat timp de decenii ca ingredient activ antipiretic în practica veterinară.

Are proprietăți de solubilitate în apă și se absoarbe mult mai rapid decât mai puțin solubilul său congener, *acidul acetisalicilic* (13).

Substanța mamă este acidul salicilic, un puternic iritant folosit ca și cheratolitic.

Metilsalicilatul

Este principiul activ al uleiului de perișor, o substanță cu acțiune rubefiantă.

Este posibilă absorbția prin pielea intactă, ceea ce a dus la penalizări în urma detectării în urina cailor de curse.

Salicilații se administrază pe cale orală când este necesar efectul sistemic și tinde să iasă din soluție în stomac chiar dacă se administrază sub formă tamponată.

Absorbția este rapidă deoarece ionizarea este suprimată de aciditatea stomacului. În intestin, unde pH-ul este alcalin și suprafața de absorbție este mare este posibilă ionizarea substanței și continuă absorbția rapidă.

În timpul absorbției și după, acetilsalicilatul este hidrolizat și eliberează acidul salicilic, care produce efectul antiinflamator și analgezic (13).

Amândouă sunt larg distribuite în organism, iar acidul salicilic se leagă puternic la albuminele plasmatică.

Metabolismul salicilaților se bazează pe conjugarea cu acidul glucuronic sau glicina, însă când urina este alcalină, salicilatul se excretă rapid și neschimbat (timpul de înjumătățire este în jur de o oră, în timp ce la pisică e de 36 de ore):

Acțiunea. Extinderea largă a utilizării salicilaților la om a dus la efectuarea multor studii asupra acțiunii lor. S-au semnalat multe acțiuni relevante pentru efectul antiinflamator al acestor medicamente.

Oricum, există dovezi solide asupra rolului major al prostaglandinelor în medierea pirexiei în etiologia durerilor de cap, în sensibilizarea receptorilor pentru durere, în stimularea histaminei sau bradikininei și în medierea răspunsului inflamator, indiferent de etiologie.

Aspirina și mulți alți compuși s-au dovedit a fi capabil să inhibe sistemul prostaglandin-sintetaza la nivelul ciclooxigenazei.

Aspirina va inhiba ciclooxigenaza ireversibil, prin acetilarea radicalului serinei în situsul său activ. Prin acest mecanism, aspirina va reduce sinteza prostaglandinei proagregatorii (tromboxanul) și astfel scade coagulabilitatea sângelui la nivelul de stadiu de agregare a plachetelor.

Deoarece plachetele sunt incapabile să sintetizeze mai multă enzimă, efectul persistă toată viața plachetelor.

O comparație a spectrelor de acțiune a NSAID a.u.v. este redată în **Tabelul 1.5.**

Tabelul 1.5.

Indicațiile NSAID cu indicații și auv (după Brander cit. Cristina (2006) (13).

Substanța	Acțiunea			
	Analgescic central	Antipiretic	Anti-inflamator	Uricozuric
Aspirina	+	+	+	±
Paracetamol	+	+	0	0
Fenilbutazonă	0	±	+	+
Sulfinpirazona	0	0	0	+
Meclofenamat	0	+	+	-
Naproxen	0	+	+	-
Flumixin	+	+	+	-
Glucocorticoizi	0	0	+	Inhibiție

Efectele NSAID

Temperatura corporală crește în febră, ca răspuns la doze mici de substanțe pirogene. Endotoxinele bacteriene pot determina eliberarea *pirogenului endogen* (interleukina II) de către neutrofile și alte tipuri de celule, în hipotalamus, inducând sinteza de PGM. Acționează asupra centrului termoregulator hipotalamic și va rezulta la creșterea temperaturii (13).

Efectul antipiretic al NSAID depinde de abilitatea lor de a inhiba ciclooxigenaza hipotalamică. Acest lucru este urmat de activarea mecanismelor de pierdere a căldurii, manifestat prin transpirație, frisoane, vasodilatație periferică și inhibarea termogenezei.

Dozele reducătoare de temperatură nu au efect asupra organismelor cu temperatura normală. Efectul analgezic este mai slab decât al analgezicelor narcotice, ele fiind mult mai utile pentru algiile post operatorii, musculare, osoase, decât pentru durerea viscerală.

Oricum, ele sunt libere de riscul dependenței și toleranței și au efect scăzut sau chiar nu au efect asupra funcționării SNC.

Mare parte din efectul analgezic poate depinde de acțiunea lor de prevenire a sensibilizării receptorilor durerii, iar unele pot fi urmarea efectului antiinflamator.

Efectul acut antiinflamator este evident prin scăderea vasodilatației și permeabilității vasculare. Formarea edemului este redusă dacă există participare celulară la procesul inflamator.

Inhibarea hialuronidazei limitează mărimea unei leziuni, în timp ce inhibiția plasminiei scade producerea chininelor și astfel reduce contribuția la răspunsul inflamator. Inhibiția biosintezei de collagen limitează fibrozarea.

Medicamentele antipiretice reduc foarte puțin starea de disconfort la pacienții febrili, dar pot fi de importanță vitală în hiperpirexie.

Tranchilizantele derivate din fenotiazină sunt foarte utile în șocul caloric.

Hiperpirexia malignă indusă de către anestezice (care apare îndeosebi la porcii din rasa Pietrain când se utilizează Halotanul) este greu de combătut, însă dexametazonul intravenos, procaina și compresele cu gheață pot fi valoroase (13).

Efectul analgezic al **salicilaților** în dureri și traumatisme minore este foarte adecvat, însă NSAID sunt mai des utilizate în remiterea injuriilor cronice și lipsite de durere ale oaselor ligamentelor, tendoanelor sau mușchilor la caii de competiție sau de muncă.

Altfel, animalele neobișnuite ar putea altfel să concureze în curse de viteză , sărituri de obstacole, sau la cros. Medicamentele pot fi utilizate în scop profilactic deoarece s-a arătat că injuriile minore apar mai puțin frecvent iar simptomele dispar mult mai rapid în cursul tratamentelor cu salicilați.

Utilizați pentru efectul antiinflamator aceste droguri reduc rapid edemul post operator sau poat traumatic reduc unele entități patologice cum ar fi bursita , laminita și inflamațiile induse de agenți patogeni .

Efecte secundare și toxicitate

NSAID produc frecvent iritație, sângerare, ulcerări ale mucoasei gastrice.

Acest fapt se datorează probabil concentrației mari în celulele mucoasei datorită efectului de partiție $pH - pK_a$ cuplat cu secreția crescută de acid care urmează consecutiv îndepărtării influenței modulatorii a PGE în acest proces.

PGE_2 și PGI_2 promovează secreția mucusului protector de-a lungul masei intestinale. Inhibarea sintezei de PGI contribuie probabil la injuria evident intimă și tromboză la vasele mici. Pentru aspirină această problemă are însemnătate mai mică cu preparatele tamponate și dispersibile (13).

Salicilații pot produce probleme de auz, vertij iar dozele terapeutice efecte alergice. Noseea și voma nu se întâlnesc în mod obișnuit iar hemostaza este inhibată datorită aspirinei. Dozele toxice determină tahipnee centrală, alcaloză urmată de depresie respiratorie, acidoză, colaps circulator, hiperpirexie, convulsii, comă și moarte.

Toxicitatea se întâlnește la pisici probabil datorită timpului de înjumătățire lung a salicilatului la această specie unde poate conduce la toxicitate cumulativă.

Dozajul pe termen lung duce la apariția nefropatiei ireversibile la om.

Se știe că rata eliminării aspirinei este dependentă de concentrație la *câine* și *pisică*. Când se întâmplă acest lucru, cinetica eliminării se schimbă prima dată de la zero și este aparentă la un timp de înjumătățire care crește odată cu creșterea dozei sau frecvenței administrărilor. Terapia poate astfel să conducă la creșterea rapidă a acumulării medicamentelor din organism și la apariția prematură a semnelor adverse ale toxicității. Tratamentul în intoxicația cu aspirină trebuie să remită problemele de deshidratare, echilibrul acido-bazic, hipoglicemie, hipertermie, depresia respirației și să reducă absorbția gastrointestinală și să grăbească eliminarea acestuia prin diureză forțată (13).

1.5.2. Derivații anilinei

Membrii acestei familii sunt mai toxici decât salicilații, dar sunt mai interesați prin faptul că sunt mai puțin iritanți pentru mucoasa gastrică și deși sunt lipsiți de efectul antiinflamator pe care îl au salicilații, sunt la fel de puternici ca și analgezice antipiretice. Acest lucru poate fi explicat prin gradul înalt de specificitate pentru izoenzima PG-ciclooxigenază în SNC.

Acetanilida, fenacetina și într-o mai mică măsură *paracetamolul* acționează prin metabolizii lor oxidând hemoglobina la methemoglobină sau sulfhemoglobină scurtând astfel viața eritrocitelor și cauzând hemoliză.

Fenacetina a fost asociată cu necroza papilelor renale la om astfel încât nu mai este disponibilă pe piață. S-a descoperit că un metabolit propriu, o hidroxilamină electrofilă poate determina leziuni severe renale și hepatice în cazul în care nu este conjugată cu glutationul așa cum se întâmplă în cazul supradozării.

Acest efect nu apare în cazul dozării terapeutice a paracetamolului acesta fiind cel mai puțin toxic membru al familiei (13).

De asemenea el este liber de toate efectele secundare și de reacțiile adverse ale aspirinei și este excretat sub formă de conjugat în urină.

Cu toate acestea, în special la *pisici*, intoxicația poate fi posibilă în urma tratamentelor proprietarilor. Metionina și cisteina sunt precursori ai glutationului în timp ce cisteina este un compus alternativ sulfhidril nucleofil. Toate au valoare de antidot în intoxicația cu paracetamol.

1.5.3. Derivații pirazolonici

Aceștia sunt substanțe analgezice antipiretice și antiinflamatoare mai puternice, popularitatea lor fiind datorată solubilității în apă și posibilității de administrare în injecții; cauzează reacții de hipersensibilizare tremurături, transpirație, agranulocitoză (8, 13, 16, 17, 35).

Derivații pirazolonici inițiali, *fenazona, amidopirina și dipirona* au fost scoși din uz, cu toate că dipirona mai este utilizată ca agent spasmolitic în managementul colicilor spastice.

Agranulocitoza a reprezentat o problemă în domeniul veterinar; până la apariția fenilbutazonei și oxifenbutazonei, disponibile și cu o utilizare largă.

Cu toate acestea timpul de înjumătățire plasmatic a fenilbutazonei este de numai câteva ora la animale în timp ce la om este de 72 ore. La cal timpul de înjumătățire este de 3,5-8 ore.

Medicamentul se leagă intens la proteinele plasmatice putând înlocui total sau parțial alte substanțe cuplate, cum este de exemplu warfarina, (ceea ce înseamnă că are un potențial crescut contracararea toxicității acesteia.

O altă problemă care apare în utilizarea fenilbutazonei este reprezentat de gradul de eliminării, dependentă de concentrație.

Din acest motiv recomandările referitoare la dozaj trebuie să fie respectate atât în ceea ce privește cantitatea cât și durata. În timp ce inhibarea ciclooxigenazei, fie ireversibilă (legarea covalentă a aspirinei la enzime), fie reversibilă (competiția cu arahidonatul pentru enzime), pot exista și alte mecanisme responsabile pentru efectele NSAID (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Paracetamolul

Este un slab inhibitor al ciclooxigenazei și un slab antiinflamator datorită acțiunii antioxidante. Oxigenul este esențial pentru biosinteza prostaglandinelor și pe măsură ce oxigenul toxic sau radicalii liberi sunt eliberați de către macrofagele sau polimorfonuclearele activate, se va declanșa un mecanism prin care pereții celulari ai celulelor patogene sau ai celulelor gazdă vor fi distruși prin peroxidare lipidică.

Fenilbutazona

Are, pe lângă capacitatea de a inhiba ciclooxigenaza și capacitatea de a lega sau de a elimina oxigenul toxic.

În timp ce asemenea radicali liberi apar în timpul metabolismului normal, mecanismele de eliminare vor avea loc la un nivel scăzut și la o concentrație minimă.

În zonele afectate de inflamație, celulele fagocitare crează o concentrație locală crescută de peroxizi.

Fenilbutazona se distinge prin acțiunea sa puternic antiinflamatoare.

Aceasta poate să datoreze capacității de a interfera sinteza prostaglandinelor din două direcții (blocaj enzimatic și reducerea tensiunii oxigenului).

În plus, eliminarea oxigenului toxic poate să reducă gradul de distrugere suferit de celulele gazdă, limitând astfel acțiunea procesului inflamator asupra celulelor gazdă.

Această acțiune va contribui la remiterea accelerată a pneumoniei, bacteriolizei și șocului endotoxic, în cazul în care se utilizează un NSAID adecvat ca și adjunct al terapiei specifice la animale.

Fenilbutazona și substanțele înrudite cu aceasta sunt foarte diferite în sensul că au o puternică acțiune antiinflamatoare (dar au o acțiune analgezică mult mai redusă decât medicamentele descrise anterior). Ele măresc de asemenea și eliminarea acidului uric, o acțiune importantă mai ales în tratamentul gutei.

Între substanțele NSAID, acțiunea uricozurică nu este neobișnuită.

De exemplu *sulfinpirazona* este o pirazonă care nu are acțiune antiinflamatorie, dar are o puternică acțiune uricozurică.

Efectele secundare ale pirazonelor la om includ reacții de hipersensibilizare (în special cutanate), retenția sodiului, cu edeme și volum plasmatic crescut, leziuni hepatice sau renale și leucopenie.

La *cabaline* de exemplu, pot fi întâlnite: edemul, eroziunile mucoasei orale, ulcerațiile intestinului și necrozele venelor hepatice, care au fost semnalate în special în cazul depășirii dozajului.

Poneii sunt mult mai susceptibili la acțiunea fenilbutazonei, probabil datorită eficienței scăzute a absorbției de la nivelul intestinului subțire.

Ulcerații gastrointestinale, hemoragii, stază biliară și afectarea tubulilor proximali sunt leziuni care au fost semnalate la *câine*.

Fenilbutazona este larg utilizată pentru a trata sau ameliora simptomele durerilor musculare, osoase sau articulare la *cai*.

Detectarea fenilbutazonei sau a metabolitului său oxifenbutazona în probele de urină provenite de la caii de curse a dus la apariția așa numitei „*regule de opt zile*”.

Aceasta înseamnă că sunt necesare minim opt zile între ultimul tratament aplicat și cursă în vederea asigurării unui test de urină negativ. Durata detectabilității este mai mare în cazul urinei acide la caii aflați în perioadele de antrenament deoarece aceasta favorizează resorbția substanțelor ușor acide.

Din această cauză, medicul veterinar se poate confrunta cu o decizie dificilă în cazul în care trebuie să prescrie medicamente unui cal aflat în perioada premergătoare unei curse deoarece reglementările legale nu permit o alternativă reală retragerii cailor din cursă.

Medicamentul este contraindicat în cazul prezenței afecțiunilor cardiace, hepatice sau renale. În SUA, pe considerente de bunăstare, se preconizează ca în

viitor medicația permisă pentru caii de cursă va permite administrarea dozelor mici zilnice de fenilbutazonă

Fenilbutazona exemplifică cel mai bine nevoia stabilirii unor parametri farmacocinetici pentru fiecare specie țintă datorită variațiilor interspecifice identificate și pentru evitarea extrapolărilor interspecifice, adesea nefericite (8, 13, 21, 25).

1.5.4. NSAID moderne

Antipireticele inițiale sunt marcate de numeroase efecte secundare, unele dintre ele deosebit de grave.

Datorită dimensiunilor pieței pentru medicamente antireumatice la om, industria producătoare de medicamente este adesea tentată să furnizeze numeroase alternative. Din nefericire, niciuna dintre aceste alternative nu este lipsită de inconveniente, afirmație foarte bine ilustrată de eșecul și de retragerea forțată de pe piață a produsului *benoxaprofen* (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Totuși se cunosc numeroase formulări disponibile a.u.v. Toate medicamentele acide sunt substanțe care cupleză la proteinele plasmatică. Această proprietate va permite medicamentelor să persiste la concentrații active în țesuturi, în momentul în care concentrația plasmatică este deja scăzută. În mod similar, această proprietate poate, în cazul fenilbutazonei, să întârzie absorbția unor doze administrate i.m., calea de administrare orală devenind astfel calea de elecție în ceea ce privește rapiditatea absorbției (Tabelul 1.6.).

Persistența benefică a unei doze unice este explicată pe baza legăturilor strânse ale majorității NSAID-urilor la ciclo-oxigenaze.

Cele mai importante antiinflamatorii nesteroidiene moderne sunt (figura 1.12.).

Acidul meclofenamic

Este un derivat al acidului *2-amino benzoic* (acidul salicilic este acidul *2-hidroxibenzoic*), comercializat a.u.v. sub formă granulată pentru administrări la cai.

Actiune. Acidul meclofenamic are efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii. Efectul analgezic este mai slab decât efectul antiinflamator, care este mai puternic decât cel al fenilbutazonei.

Timpul de înjumătățire plasmatic al acidului meclofenamic permite administrarea zilnică, cu rezultate satisfăcătoare (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Toxicitate. Unul dintre efectele secundare posibile ale administrării acestor derivați (ex. acizii *mefenamic* și *flufenamic*) este diareea severă, iar în cazul în care se constată prezența îndelungată a acestor efecte se impune retragerea medicamentului. Acidul meclofenamic este de asemenea un antagonist al $\text{PGF}_{2\alpha}$ și poate proteja bovinele împotriva anafilaxiei experimentale (8, 13, 16, 17, 21, 25).

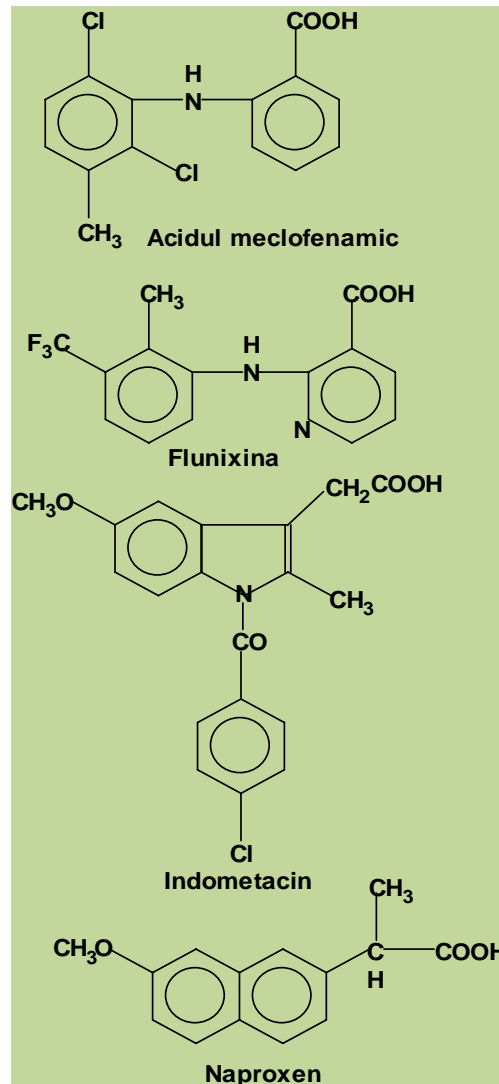


Figura 1.12. Antiinflamatorii nesteroidiene moderne

Flunixin

Este disponibilă în formulări care se pretează administrărilor i.m., i.v., sau de granule orale.

Acțiune. Flunixin are un puternic efect analgezic și este de aproximativ patru ori mai puternic din punct de vedere al efectului antiinflamator decât fenilbutazona (la cabaline). În ciuda timpului de înjumătățire de numai 1,6 ore la cal, durata de acțiune lungă de 24-36 ore îl face adecvat administrării într-o injecție zilnică unică.

Se recomandă ca durata tratamentului să nu fie mai lungă de cinci zile.

Precauții. Similar altor medicamente, flunixinul nu poate fi administrat animalelor care sunt destinate abatorizării și respectiv consumului uman. Valoarea lui ca și tratament adjuvant în terapia bolilor infecțioase și a colicilor a fost demonstrată deja în numeroase experimente.

Naproxenul

Este foarte asemănător din punct de vedere structural cu alți derivați NSAID ai acidului propionic. Se presupune că naproxenul este mult mai puțin predispus reacțiilor adverse și de aceea este frecvent utilizat în medicina umană, dar încă nu este disponibil pentru uzul veterinar larg (cum ar fi de exemplu *ibuprofenul* și *alclofenacul*).

Totuși naproxenul se comercializează sub formă de granule, destinate administrării la cabaline. Este analgezic, antipiretic și are efecte antiinflamatorii, dar efectul analgezic este consecința efectelor antiinflamatorii.

Timpul de înjumătățire este în jur de 4 ore, de aceea necesită administrarea de două ori pe zi. Este de utilitate în afecțiunile țesuturilor moi, ca de exemplu miozitele, conferind ameliorarea simptomelor în 5-6 zile.

Toxicitate. Naproxenul este considerat a fi prea toxic pentru a putea fi utilizat la câini, în special la cei din rasa *Beagle*. Similar administrării aspirinei la pisici, se presupune că la baza efectelor adverse se găsește dozajul inadecvat.

Timpul de înjumătățire lung al substanței se pretează administrării lui o dată la două zile. În utilizarea la *om* produce deranjamente gastrointestinale, care sunt totuși mai puține decât la aspirină, în ciuda faptului că este **de 20 de ori mai activ**, în ceea ce privește inhibarea ciclooxigenazelor (8, 13, 16).

Membrii acestei familii inhibă de asemenea migrația leucocitelor.

Indometacina

Este un antiinflamator puternic și un și mai activ inhibitor al ciclooxigenazei *in vitro*. Este mult mai utilizată în reumatologia umană dar nu este disponibilă pentru uzul animalelor.

Această acțiune întârziată stă la baza abilității sale de a prelungi durata gestației la animalele de laborator și de a inhiba efectul diuretic al furosemidului. Pe lângă efectele adverse obișnuite, indometacina poate provoca cefalee, diaree, și discredii ale sângelui. La *câine*, are un efect ulcerogenic mai puternic decât alți NSAID.

Alte utilizări

În plus, pe lângă rolurile bine cunoscute în managementul traumatismelor tisulare sau bolile oaselor, articulațiilor sunt asociații valoroase pe lângă terapia primară. Șocul septic sau endotoxic descrie spectrul schimbărilor identificate la un animal suferind de o infecție generală.

De-a lungul acestor schimbări împiedicarea eliberării prostaglandinei, leucotrienelor și kininei vor duce la eliberarea cascadei coagulării.

Fluxinina a fost studiată și în cazul *mastitelor coliforme* induse experimental, în cea virală și în pneumonii la bovine și în colică la cal. În mod curent, beneficiul terapeutic obținut din utilizarea NSAID într-un regim cu mai multe medicamente se explică probabil ca limitarea injuriilor produse de activarea excesivă a reacției inflamatorii cuplat cu accesul crescut al substanțelor din medicația primară asupra microorganismelor acolo unde perfuzia a fost compromisă de inflamație. În acest sens, ca o măsură a acțiunii antișoc, acțiunea antiinflamatoare a corticosteroizilor poate fi o posibilitate de tratament alternativ.

Dozaj

Salicilatul de sodiu:

- *Animale mari*: 15-120 g pe cale orală .

Aspirina:

- *Pisică* 10 mg/kgc., la interval de două zile .

- *Câine* 10 mg/kg la interval de 12 ore

Fenilbutazona

- *Câine*: inițial o doză orală de 20 mg/kgc., doza reducându-se progresiv. Pe cale i.v., 20mg/kg zilnic .

- *Cabaline*: 2g de două ori pe zi pe cale orală timp de 4 zile, apoi 2g pe zi, timp de 4 zile cu reducere progresivă a dozei. În administrările i.v. lent, 2-4 mg/kgc pentru maxim 5 zile .

Acidul meclofenamic:

- *Cabaline*: 2,2 mg/kgc., pe cale orală zilnic, timp de 5-7 zile, cu reducerea progresivă a dozei.

Flunixină:

- *Cabaline*: 1,1 mg/kgc., i.m. sau i.v., zilnic timp de maxim 5 zile

- *Bovine*: 2,2 mg/kgc., i.v., zilnic timp de 5 zile.

Naproxen:

Cabaline: 10mg/kgc. pe cale orală de două ori pe zi timp de 14 zile .

În tabelul 10.3. sunt redate principalele antiinflamatorii nesteroidiene utilizate în medicina umană dar care pot fi utilizate și la animalele de companie.

Tabelul 1.6.

NSAID umane cu posibile utilizări a.u.v. (după Brander, cit Cristina (2006)(13).

Grupa	Substanța
Salicilați	Diflunisal Benorylat
Pirazolone	Azapropazona (Apazone)
Fenamați	Acidul niflumic
Propionați	Flurbiprofen
	Fenbufen
	Ketoprofen
	Fenoprofen
Acetații	Sulindac
	Fenclofenac
	Tolmetin
Oxicami	Piroxicam

1.5.5. Agenți diverși**Orgoteina (*Ontosein, Palosein, Peroxinorm*)**

Este o *superoxid-dismutază* a ficatului de bovine și s-a utilizat pentru tratarea problemelor inflamatorii ale articulațiilor și ale țesutului moale la cabaline și câine.

Enzima convertește radicalii liberi de superoxid în oxigen molecular și peroxid de hidrogen. Apoi peroxidul de hidrogen va fi convertit de către catalaza endogenă în oxigen molecular și apă. Totuși, orgoteina administrată injectabil nu a dat încă rezultate satisfăcătoare (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Dimetilsulfoxidul (DMSO)

Este un solvent organic ce este rapid absorbit ca urmare a aplicării pe piele.

Efectul antiinflamator al DMSO este cunoscut de 25 de ani. Această proprietate este utilizată datorită ratei mai mari de pătrundere prin bariera epidermală față de alte medicamente (ex. dietilcarbamazina). Este utilizat pentru combaterea timpurie a durerii și umflăturilor membrelor la cai și la câini. Aplicarea topică prin pensulare sau îmbăiere sau sub formă de geluri poate produce iritații și creșterii ale temperaturii pielii. Acțiunea sa analgezică poate fi explicată în parte, de interferența cu transmisia în nervii periferici. Utilizarea pe termen scurt este de obicei lipsită de efecte adverse, dar utilizarea prelungită a fost corelată cu producerea cataractei la câine (8, 13).

Acidul hialuronic

Glicozaminoglicanul este adăugat de sinovite care se află în interacțiune cu diazilatul plasmatic care dă lichidului sinovial proprietățile vâscoase, proprietate care lipsește în articulațiile inflamate. Efectul protector al lichidului sinovial în aceste circumstanțe poate fi reinstabilită prin injectarea intraarticulară a hialuronatului de sodiu în condiții de antisepsie. Un număr de date clinice denotă un răspuns bun în ceea ce privește reîntoarcerea la activitatea normală a calului după o singură injecție. Sarea sodică se numește *Healonid* (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Glicozaminoglicanii polisulfurați

Această substanță este înrudită cu substanța matricială a țesutului cartilajinos și se injectează intrarticular sau intramuscular. În plus, pentru a spori caracteristicile substanței sinoviale, medicamentul inhibă enzimele specializate în degradarea proteoglicanilor de pe suprafața articulară. Se pare că stimulează metabolismul condrocitelor și a celulelor sinoviale. Injecția aplicată în articulația inflamată din stările acute este contraindicată (8, 13, 16).

Medicamentele din artritele reumatoide

De o utilitate majoră este utilizarea NSAID în încercările de a opri bolile progresive și pe termen lung care sunt asociate cu imobilitatea pentru a opri sau ameliora durerea. Când aceste tratamente eșuează, sau când boala evoluează rapid, există droguri care induc remisiuni. Pe lângă acestea, produsele organice din aur sunt asociate cel mai des de succes terapeutic, de exemplu:

Aurotioglucoza (*Aureotan*, *Solganal*, *Oronol*)

Este 1-(*thio-D-gluco*piranosato)-auratul (figura 1.13.).

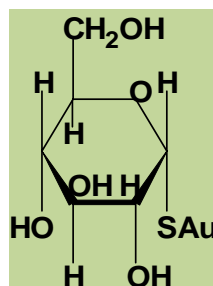


Figura 1.13. Aurotioglucoza

Compusul long-acting este ***Solganal B oleosum***.

Aurotiomalatul de sodiu (figura 1.14.)

Efectul specific este oprirea progresului leziunilor articulațiilor.

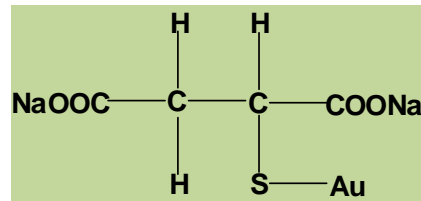


Figura 1.14. Aurotiomalatul

Mecanismul de acțiune este necunoscut deși se utilizează de sute de ani. Ele au acțiune antiinflamatorie slabă sau absentă în alte circumstanțe iar efectul se instalează încet. Calea i.m. este calea obișnuită de administrare. După absorbție, aurul se concentrează în membranele sinoviale, pe lângă macrofage și alte locații cel mai adesea ficatul sau rinichiul. Prevalența reacțiilor adverse este de 20% la om și multe din acestea sunt severe (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Auranofinul (*Ridaura*)

Este (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-beta-D-glucopyranosato-S)-trietilfosphin-auratul (figura 1.15).

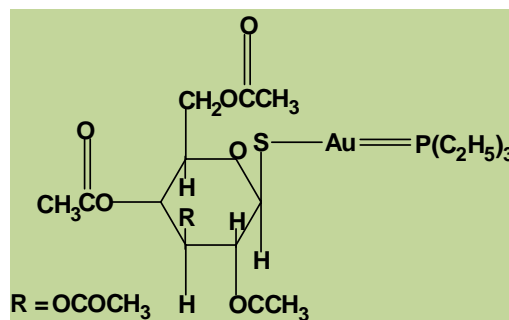


Figura 1.15. Auranofinul

Penicilamina (*Cuprenil, Cuprimine, Depamine, Emtexate, Mercaptyl*)

Este 3-Mercapto-D-valina (figura 1.16). Prezintă avantajul administrării orale, dar este ceva mai puțin eficientă în oprirea leziunilor articulare evolutive.

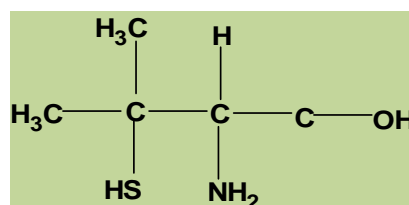


Figura 1.16. Penicilamina

Efectele terapeutice se instalează prea încet iar modul de acțiune nu este complet elucidat. S-a presupus că există o interferare cu biosinteza colagenului și un efect asupra celulelor T. *Cloroquina, hidroxiclorchina și sulfasalazina* sunt utilizate cu succes ca antiinflamatorii. *Glucocorticoizii și imunosupresorii* sunt eficienți dar toxicitatea ridicată nu permite utilizarea lor în practică (8, 13, 16).

1.6. Anestezia și anestezele

Prevenirea percepției dureroase este justificarea primordială a folosirii anestezele. *Un stimul dureros este definit ca fiind un stimul care poate provoca distrugerea unor țesuturi. Durerea este un mecanism senzorial nedorit, fiind de natură perceptivă și nu entitate fizică. Durerea este cauzată de funcționarea cortexului cerebral (8, 13, 16, 17, 21, 25).*

Percepția durerii depinde și de existența receptorilor pentru durere care sunt distribuiți în tot organismul (viscerali și somatici, pielea, musculatura, oasele, articulațiile și fasciile). Anestezia poate fi:

- chimică (medicamentoasă) sau
- fizică (distrugerea nervilor senzoriali) și cu acțiune:
- locală sau
- generală.

Calea de administrare poate fi cea:

- injectabilă (i.v., s.c., i.m., i.p., i.o., i.r., i.art.),
- percutanată,
- orală,
- rectală și
- respiratorie.

1.6.1. Derivații barbiturici

Barbitalul și fenobarbitalul au fost primele barbiturice folosite în medicină pentru anestezie. Durata de acțiune a barbituricelor variază foarte mult de la o substanță la alta (Tabelul 1.7.)

Tabelul 1.7.

Durata de acțiune a barbituricelor clasice (după: Cristina, 2006) (13).

Barbituricul	Durata acțiunii
Fenobarbital Barbital	Scurtă
Amobarbital	Medie
Pentobarbital Secobarbital Thiopental Thialbarbital	Lungă

În prezent există sute de derivați ai acidului barbituric, dar puțini au acțiune clinică. Barbituricele au un gust amar, sunt higroscopice, se descompun în contact cu aerul, căldura și lumina. Acțiunea principală a substanțelor barbiturice se manifestă asupra SNC pe care îl depresează (8, 13, 16).

Gradul de depresie depinde de doză, timpul necesar manifestării efectului, durata de acțiune și metoda de administrare.

Acționează prin descreșterea aportului de oxigen (cu până la 55%) la nivelul creierului, astfel încât transmiterea impulsului nervos la nivelul sinapsei este încetinită. *Efectele secundare* ale substanțelor barbiturice sunt diferite în funcție de locul de acțiune.

Astfel la nivelul:

- *sistemului respirator are loc o depresie usoară (excepție pisica unde barbituricele produc o depresie accentuată);*
- *sistemului circulator produc tahicardie;*
- *gastrointestinal scad motilitatea;*
- *hepatic și renal nu se produc modificări semnificative după administrarea de barbiturice;*
- *uterului, doar în momentul parturii, determină scăderea motilității;*
- *la fetus determină inhibarea completă a contracției musculaturii respiratorii, fără fenomene de hipoxie a femelei;*
- *muscularura scheletului se relaxează fără a fi anesteziată!*

Barbituricele se absorb repede din tubul digestiv, iar administrate i.v. ajung la niveluri plasmatiche corespunzătoare în 3-4 minute. Distribuția barbituricelor se realizează uniform și se elimină prin fecale și urină. Limita de siguranță este apropiată la toate barbituricele, 50-70% din DL₅₀ fiind suficientă pentru a induce anestezia. Barbituricele pot produce fenomene toxice când sunt administrate în doze crescute, manifestate prin depresia centrului respirator, care duce în final la moartea animalului (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Barbituricele cele mai folosite sunt:

- *pentobarbital*
- *thiopental*
- *thiobarbital*
- *thiamilan*
- *metohexital*
- *hexobarbital*

Sunt greu solubili în apă, de aceea absorbția este lentă și instalarea tardivă a efectului farmacodinamic. Eliminarea este lentă, creând condiții de acumulare la noi administrări. Sărurile de sodiu sunt ușor solubile în apă, alcaline, nestabile și iritante (nu se administrează s.c.).

Barbituricele sunt depresoarele cortexului și regiunii subcorticale, în funcție de doză având rol liniștitor, hipnotic sau narcotic.

Se cunoaște un efect analgezic, dar de intensitate mică, însă acest potențial activează analgezia antipireticelor. Foarte multe barbiturice sunt anticonvulsive, fiind antagoniste ale excitației S.N.C., antispasmodice față de musculatura netedă a vaselor, intestinului, uterului și antidiuretice, acționând central, indirect, **prin scăderea vitezei circulației sângelui**.

Distribuția se face bine la toate țesuturile, la nivelul creierului trecerea barierei fiind dependentă de coeficientul de partaj (grăsime/apă), cel mai repede trecând cele cu acțiune de scurtă durată. Datorită mării solubilități în grăsimi cel mai încet trec cele de lungă durată. Scăderea excreției barbituricelor (ex. insuficiența renală) duce la prelungirea efectului depresor asupra nevraxului, insuficiențele hepatice și renale favorizează intoxicația (medicația cu barbiturice este contraindicată) (8, 13, 16).

Barbitalul (Veronalul)

Este acidul dietil-barbituric. Se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere, inodoră, cu gust amar, solubilă în apă (8, 13).

De la administrare, efectul apare în 3-5 minute și durează 2-3 ore.

Eliminarea se face greu. Se folosește ca sedativ și hipnotic în epilepsii, eclampsie, în forma nervoasă a bolii lui Carre, în doze de 0,05-0,3g, rezultând un somn îndelungat.

Preparatul comercial: *Veropirin* comprimate conține și aminofenazonă, având efect analgezic, antipiretic, antimigrenos, slab psihomotor.

Barbitalul sodic (Medinal)

Este oficial, se păstrează la *Separanda*, se administrează i.v.

Fenobarbitalul (Luminal)

Se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină, albă, cu gust amar, solubilă în alcool. Se păstrează la *Separanda*, este oficial. Se prezintă sub formă de soluție injectabilă 10% sau comprimate 0,10g.

Este un foarte bun sedativ, hipnotic, anticonvulsiv, antispasmodic.

Fenobarbitalul sodic determină un somn de 8 ore, are rol periferic de vasodilatator. Se administrează i.m., existând formulări și cu administrare i.v. (8, 13).

Amobarbitalul (Amytal)

Este folosită doar sarea sodică care este foarte higroscopică, inodoră, cu gust amar, ușor solubilă în apă. Se păstrează la *Separanda*. Sunt folosite comprimate de 0,1 g. cu acțiune sedativă, hipnotică, cu o durată de 4-6h (8, 13).

Hexobarbitalul (Hexenal)

Este folosită sarea sodică care este pulbere cristalină, albă, cu gust amar.

Se păstrează la *Separanda*. Se administrează i.v., în soluții care se prepară *ex-tempore*, în concentrație de 10%.

Se folosește cel mai adesea ca și “*conținție chimică*”. Doze: 0,02 g la animalele mari și 0,04-0,06 la câine, durata de 30-60 min.

Pentotal (Tiopentalul, Trapanalul, Nesdonalul)

Este o sare de sodiu, are inducție rapidă de 30-40 secunde.

Are calități anestezice generale, faza de excitație aparentă este minimă, analgezia este moderată și miorelaxarea slabă. Somnul post narcotic este foarte scurt, iar la cabaline lipsește (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Pernoctoul (Sonbuttal)

Se utilizează atât substanța de bază, cât și sarea de sodiu, administrându-se i.v. în concentrații de 10%. Administrarea se face maxim 1 ml/min. Producerea narcozei superficiale este excelentă, de 1-3 ore, mai ales la câine. La acesta dacă se administrează și morfină, faza de excitație aparentă lipsește (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Eunarconul (Pronarcon)

Este folosită sarea sodică, în soluții 10%, administrându-se i.v., lent. Nu apare excitație aparentă, narcoza durând 15 minute. Dozele sunt: 0,01-0,02 la suine și 0,03 la câine (8, 13).

Ciclobarbitalul (Fanodorm)

Se prezintă sub formă de cristale, pulbere albă, cu gust amar, fără miros, având solubilitate mare în apă. Este oficial, hipnotic de scurtă durată. Se prezintă sub formă de comprimate (0,2g).

Brevinarconul (*Inactin, Venobarbital*)

Este o sare sodică, producând anestezie generală de foarte scurtă durată (8).

Administrată i.v. efectul apare după 15-20 de secunde și durează 15-20 de minute. Dozele sunt: 0,010-0,020 g/kg corp la animalele mari și 0,020-0,040 la câine.

Tialbarbitalul (*Intranarcon, Chemital*)

Este folosit în soluții de 10% cu administrare i.v. Anestezia generală se realizează în 10-15 minute, fără excitații aparente (8, 13, 16).

Dozele sunt: 0,02-0,04 g/kgc, la pisică 0,01 g/kgc. la animalele mari se asociază cu *Anavenol*, rezultând o anestezie generală cu acțiune asupra măduvei spinării.

Baytinal

Este o sare sodică foarte eficientă la câine în doză de 0,05 g/kg corp (13).

Propofol

Este un anestezic injectabil administrat i.v. continuu sau în bol, insolubil în apă care se comercializează sub formă de emulsie (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Etomidat

Administrat i.v. induce rapid anestezia.

Guaiafenezina

Determină potențarea barbituricelor. Produce o bună relaxare musculară prin blocarea transmiterii impulsului nervos.

Alehezina

Preparat steroidic, ce induce o anestezie rapidă, dar de scurtă durată, fără complicații (13).

Fencyclidina

Nu dispăre reflexul cornean și pupilar, induce stadiul 1 și 2 al anesteziei, dar nu și stadiul 3. În funcție de specie poate produce depresia sau stimularea SNC. (8, 13).

Tiletamina

Produce efecte asemănătoare cu Ketamina, dar anestezia este de 3 ori mai lungă (8, 13).

Uretanul

Este utilizat doar la animalele de laborator, anestezia este de lungă durată. Produce afecțiuni hepatice (13).

Propanidida

Se folosește rar la animale, mai frecvent fiind utilizat la om. Produce spasme musculare și mișcări necoordonate, recuperarea din anestezie e rapidă (9 min.) (13).

1.6.1.1. Derivații magneziului

Acționează hipnotic sau narcotic datorită cationilor pe care-i conțin. Sărurile de magneziu administrate per os aproape că nu se absorb și de aceea în astfel de administrări nu sunt efecte depresoare.

Magneziu în doze terapeutice administrat pe alte căi deprimă encefalul și măduva spinării, fiind inhibitor direct sau indirect al musculaturii striate, determinând oprirea stimulului de contracție la nivelul plăcuțelor motorii.

Acești ioni măresc și sensibilitatea inimii la acțiunea acetilcolinei, determinând hipotensiune (datorită efectului depresor asupra musculaturii vasculare, deci în final vasodilatator). Mai pot acționa ca și inhibitori ai funcțiilor secreto-motorii din sfera digestivă. Deoarece dozele toxice sunt apropiate de cele terapeutice depresoare, nu se recomandă decât asocierea derivaților magneziului, cel mai adesea sulfatul de magneziu, cu alte somnifere sau narcotice (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Sulfatul de magneziu

Este folosit în anestezia animalelor de talie mare. Produce blocaj neuromuscular - relaxarea musculaturii scheletice, iar în doze toxice induce asfixie și moarte. Are acțiune hipnotică sau sedativă. Se folosesc soluții 25% în administrare s.c. în doze de 200 ml la animalele mari și 20 ml la animalele mici și câine. Este iritant, de aceea se administrează în trei puncte.

La iepuri doza de 5 ml 25% produce o narcoză profundă, fără faza de excitație, care apare după 30-35 min. și durează 2-20 de ore.

Se recomandă în caz de colici în soluții saturate 64-65%, i.v. Se folosește în eutanasiu la câine și pisică în doză de 5-15g soluție saturată.

Analgezicele. Combat durerea prin depresarea centrilor durerii, a căii talamo-subcorticale, răspunzătoare de transmiterea durerii și a altor centrii.

Analgezicele mai pot avea și funcția de:

- antipiretice,
- antiflogistice,
- hipotensive și
- behice.

1.6.2. Opioidele

Folosirea lor este menționată încă din anul 1500 ÎC, avînd rol analgezic (calmarea durerii). La om determină dependență (13).

Constituenții activi ai opiumului sunt cei 24 de alcaloizi, din care doar morfina și codeina sunt folosiți în medicină. Există și substanțe opioide endogene care au rolul de a bloca temporar senzația de durere sau de stres:

- β endorfinele
- encefaline
- dinorfine

Opiul (*Laudanum, Meconium*)

Este *latexul uscat la aer*, provenit de la capsulele imature de mac de grădină (*Papaver somniferum*). Conține 10-15% morfină, procentul fiind raportat la substanța uscată. Se prezintă sub formă de bucăți brune, cu miros caracteristic și gust amar.

Este oficial, se păstrează la *Venena*.

La noi în țară intră în categoria stupefiantelor, eliberarea făcându-se cu rețete cu *timbru sec*. Dozele se eliberează pentru maxim trei zile.

Nu se admit pe rețetă termenii “*sic volo*” și “*după aviz*” (13).

În *compoziția* opiului intră numeroși alcaloizi, substanțe mucilaginoase, rezine și alți compuși indiferenți. Alcaloizii sunt derivați de *fenantren și izochinoleină*.

Din grupa fenantrenilor face parte: morfina, codeina, dionina, tebaina, heroina, apomorfina. Iar din grupa izochinoleinei: papaverina, narcotina, narceina.

În general, gruparea fenantren acționează asupra S.N.C., iar celelalte asupra musculaturii netede, ca antispasmodici sau asupra centrilor respiratori și ai tusei, ca depresori. În ansamblu, opiul exercită o acțiune de durată dar puțin intensă, este un bun analgezic per os, un sedativ al tractului digestiv la toate speciile de animale, necontractând sfincterele.

Opiul acționează mai mult local decât general, datorită faptului că alcaloizii existenți se absorb lent, reduce secrețiile digestive și gastrointestinale, din care cauză tulbură digestia. De aceea drogul nu se recomandă în inflamațiile cronice de tub digestiv. Induce un efect simptomatic și nu unul etiotrop pentru un interval de mai multe ore, de aceea se consideră a fi unul dintre cele mai bune preparate constipante. Se recomandă ca adjuvant în enterite, diaree cu forme dizenterice, peritonite.

Dozele sunt: până la 25 g la animalele mari, 2 g la animale mijloci, 0,5 g la câine și până la 0,10 g la pisică (8, 13).

Opioidele au diverse indicații, putând fi utilizate ca anesteziante, antitusive, antidiareice, antidoturi în caz de intoxicație cu heroină. Dar opioidele sunt, înainte de toate, analgezice care acționează asupra sistemului nervos central. Printre ele se disting analgezicele minore și analgezicele majore. Acțiunea acestora este similară acțiunii unor substanțe secretate de organismul uman în vederea autoreglării percepției senzațiilor dureroase: opioidele endogene.

1.6.2.1. Opioidele endogene

Opioidele endogene sunt cuprinse în trei grupe de peptide:

1. Encefalinele,
2. Endorfinele,
3. Dinorfinele.

Aceste formațiuni sunt importante pentru:

- percepția senzației dureroase,
- reacțiile afective,
- reglarea funcțiilor vegetative,
- reglarea funcțiilor neuroendocrine.

Principala lor acțiune este asupra S.N.C. dar au acțiune și asupra terminațiilor nervoase, contribuind la modularea periferică a nocicepției, micșorând excitabilitatea terminațiilor nervoase pentru durere (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Cei mai importanți receptori opioizi sunt: **receptorii m și k**. Afinitatea diverselor peptide opioide pentru unul sau altul dintre tipurile de receptori și capacitatea acestora este foarte variată (Tabelul 1.8.).

Tabelul 1.8.

Localizarea receptorilor opioizi și activitatea lor (Cristina, 2012).

Receptor	Localizare	Acțiuni	Agoniști			Antagoniști
			puternici	medii / slabi	parțiali	
m	Hipotalamus	Analgezie supraspinală, euforie, sedare	morfină, hidromorfonă, oximorfonă, metadonă, fentanil, piritramid, sufentanil, levorfanol, metadonă	levorfanol, petidină, hidrocodona, oxycodona, pentazocină, codeina	buprenorfina	naloxonă, naltrexonă
k	Măduva spinării	Analgezie spinală, distrofie				

Opioidele endogene sunt importante pentru funcționarea sistemului nervos central. Ele reprezintă, în primul rând, un mecanism fiziologic de protecție față de durere. Durerea cronică poate fi asociată cu un deficit al sistemului de opioizi endogeni, pe când acțiunea analgezică euforizantă a morfinei și a altor opioizi exogeni se datorește acționării receptorilor specifici din sistemul nervos central.

Encefalinele sunt cuprinse în terminațiilor axonilor din măduvă.

Ele deprimă transmisia informației senzitive, asociată durerii și emoției. Intervenția opioidelor endogene în procesele psiho-emoționale, cum sunt anxietatea și teama, este atribuită unor mecanisme a-adrenergice inhibitorii.

Beta-endorfina modifică funcția centrului termoreglator hipotalamic și influențează procesele de reglare a secreției hormonilor hipofizari.

În afara sistemului nervos central a fost detectată o reactivitate encefalinică în limfonodurii simpatici, în medulosuprarenală și în diferite țesuturi periferice.

1.6.2.2. Opioidele exogene

Analgezicele opioide sunt substanțe exogene ce acționează asupra S.N.C., favorizând procesele care controlează inhibitor durerea. Ca tip de proprietăți au fost descrise substanțe cu proprietăți agoniste, agoniste parțiale, agoniste-antagoniste și antagoniste față de receptorii endorfinici (8, 13, 16, 17, 21, 25).

În afara efectului analgezic, opioidele au numeroase alte efecte:

- sedare însoțită de somnolență și efect anxiolitic,
- euforie/disforie. Efectul depinde de modul în care sunt stimulați receptorii opioizi aflați în formațiunile centrale ale afectului,
- morfina deprimă respirația, efect care crește progresiv cu doza,
- bronhospasm (mai ales la doze mari)
- hipotensiune arterială,
- dependență (fizică, psihică, psihotoxicitate, toleranță).

1.6.2.3. Utilizarea în terapeutică durerii a opioidelor

Opioidele sunt indicate ca analgezice, în primul rând pentru calmarea durerii la neoplazici. Efectul antianxios și cel euforizant sunt avantajoase în această situație, iar limitările derivate din riscul dependenței sunt mai puțin importante. Utilizarea opioidelor în durerile acute implică, în primul rând, un diagnostic corect.

În colicile biliare și nefritice trebuie încercate, la început, antispastice și, numai dacă acestea nu sunt eficiente, se administrează un opioid în asociație cu antispastice (8, 10, 13, 16, 17, 21, 25, 52, 53).

O altă indicație sunt durerile acute ale infarctului de miocard, unde beneficiul se datorește efectului analgezic și, pentru unele opioide, influențării favorabile a unor factori hemodinamici.

Opioidele pot fi utile pentru efectuarea unor manevre diagnostice sau ortopedice. De asemenea se folosesc în cadrul pregătirii preanestezice, atât în scop analgezic cât și liniștitor.

Opioidele au și indicații în afara celor legate de efectul analgezic.

Ele pot fi utile în edemul pulmonar acut, unde beneficiul terapeutic se datorește liniștirii anxietății, micșorării dispneei acute și unor modificări hemodinamice favorabile. Riscul mare de dependență face ca opioidele cu acțiune analgezică intensă să nu fie utilizate obișnuit pentru combaterea tusei, deși ele au un efect antitusiv marcat.

Opioidele în doze mici, sunt utilizate uneori pentru liniștirea peristaltismului intestinal în cazuri de diaree acută excesivă. Tratamentul trebuie să fie de scurtă durată pentru a micșora riscul dependenței. Folosirea morfinei și a celorlalte opioide impune individualizare și considerarea atentă a situației clinice.

Vârsta bolnavilor poate constitui un factor important. Astfel la nou-născuți și, în general tineretul, sunt foarte sensibili la deprimarea respiratorie, datorită penetrabilității crescute a barierei hematoencefalice și imaturității sistemului nervos central. Toate situațiile caracterizate prin limitarea funcției respiratorii necesită multă prudență în folosirea opioidelor, deoarece acestea deprimă respirația și interferă mecanismele compensatorii declanșate de deficitul ventilației pulmonare.

Acțiunea spastică asupra musculaturii netede este dezavantajoasă la bolnavii cu colici, ceea ce face necesară asocierea de antispastice. Insuficiența hepatică severă micșorează potențialul de epurare al opioidelor, le prelungește efectul și le crește toxicitatea. La cirofici acestea pot declanșa coma hepatică.

Pulberea de opiu

Conține 11% morfină, se păstrează la Venena. Este utilizată sub formă de pilule și boluri. Extractul uscat de opium conține 20% morfină și se administrează per os, în doze de 2,5 ori mai mici decât la opium.

Tinctura de opiu

Conține 1% morfină. Se recomandă sub formă de bruvaj, în doze de 2-3 ori mai mari decât la opium.

Siropul de opiu

Conține 5% morfină și se păstrează la grupa Separanda.

Hexaponul

Este o soluție apoasă injectabilă, în concentrație de 1-2%, în fiole de 1 ml.

Este un analgezic puternic și un foarte bun euforizant.

Opiul concentrat (Pantopon, Omnopon)

Conține 50% morfină și nu este oficial.

Morfina

Opiumul conține între 10 și 10,5% morfină. La animale, acesta determină schimbarea comportamentului (depresie sau excitație), vomă la unele specii, iar la altele inhibă această senzație (ex. la porc și pasăre).

Efecte principale:

Determină inhibarea centrului tusei, inducând variații ale temperaturii corporale în funcție de specie și doză:

- Hipotermie la: iepure, câine și maimuțe
- Hipertermie la: pisică, capră, vacă și cal
- Dozele crescute determină hipotermie (iepure)
- Dozele scăzute determină hipertermie (porc, șobolan și șoarece)

La maimuțe, pisică, oaie și cal produce midriază, iar la câine, șobolan, iepure și om mioză. Centrul respirator este inițial stimulat, ulterior datorită depresiei SNC, se produce și depresia acestuia. Determină creșterea frecvenței cardiace, ușoară creștere a cantității de urină, blochează motilitatea gastro-intestinală determinând constipație și stimulează eliberarea hormonului de creștere și a prolactinei.

Clorhidratul de morfină

Este un derivat fenantrenic care se prezintă sub formă de cristale aciculare, mătăsoase, ușoare, pulbere alb-gălbuie, inodor, cu gust amar. La lumină este fotosensibil, decolorându-se sau decolorându-se. Se solubilizează în alcool și apă.

Soluția este relativ instabilă, de aceea se adaugă fenol 0.25% și acid clorhidric, 5 picături la 10ml. Se păstrează la Venena, în vase colorate.

Acțiunea morfinei

Pe de o parte **depreseză** centrii nervoși, iar pe de altă parte excită alți centri nervoși. Este anticolinesterazică, se comportă ca un parasimpaticomimetic indirect.

Produce vomă și defecație, efecte contracarate cu un parasimpaticolitic (ex. atropina). Acționează însă și ca simpaticomimetic, pentru că este o substanță adrenalîn-secretorie (de fapt este vorba tot de un proces colinergic anticolinesterazic).

Acțiunea farmacodinamică care interesează este acțiunea analgezică (la doze terapeutice minime). Administrările îndelungate produc morfinomanie care se datorează formării în organism a unui factor antagonist față de alcaloid, o nouă doză fiind de aceea necesar mai mare ca să producă același efect, acest lucru perpetuându-se până la apariția intoxicației cronice. **La animale acest fenomen nu se întâlnește, decât la câine.**

Intoxicațiile acute sunt combătute cu permanganat de potasiu 1% în spălături gastrice, cu tanin, purgative.

Este contraindicată stricnina (ambele sunt sinergice în acțiunea asupra scoarței și măduvei spinării, scoțând din funcție neuronii modulatori intercalari).

Analgezia morfinică apare repede și durează ore, alcaloidul fiind neutralizat în ficat și eliminat prin rinichi. Substanța medicamentoasă mai întâi stimulează centrul respirator, după care îl deprimă, producând asfixie (respirație tip Cheyne-Stokes).

Depresiunea centrală morfinică apare în special la: **cal, om, iepure, cobai, păsări.**

La **câine** somnul este agitat, superficial.

La **pisică** produce o excitație dramatică, manifestată prin crize rabiforme, același efect întâlnindu-se și la suine și rumegătoare.

Substanța contractă și sfincterele digestive, astfel încetinind tranzitul digestiv.

De aici rezultă meteorizații și rupturi gastrointestinale cu sfârșit letal. Se contractă și sfincterul vezical, de aceea trebuie să se facă cateterismul vezical.

Se indică în tratamentul adjuvant al colicilor de natură nespastică, în doze de 0,003-0,004 g, repetat în administrări s.c. în soluții 5%.

La **câine** se folosește la producerea narcozei, dar în asociere cu atropina și scopolamina, după care se administrează substanțe volatile sau nevolatile în doze

de 5-10mg kg corp. Morfina este un bun antidot la intoxicațiile cu plante care conțin atropină, datorită efectului anticolinesterazic parasimpaticomimetic.

Se prezintă sub formă de fiole de 1 ml și 5 ml, 2%, iar în alte țări și în concentrație de 5%, cel mai folosit preparat fiind morfina-atropina în fiole de 1 ml 2%.

Clorhidratul de hidromorfonă

Este un analgezic de 5 ori mai potent decât morfina. Este o pulbere albă, cristalină, inodoră, sensibilă la lumină, solubilă în apă, se conservă la Venena. Se folosește ca analgezic, dar este mai euforizant decât morfina.

În comerț se găsesc fiole de 1 ml 2% și 1 ml 2‰, de obicei asociat cu atropina.

Se întâlnește și hidromorfon-scopolamina în fiole de 1 ml, la câine doza fiind de 0.5-1 ml/animal.

Oximorfonă

Este un analgezic de 10 ori mai potent decât morfina.

Poate fi folosită în combinație cu anestezicele injectabile.

Clorhidratul de codeină

Opiumul conține până la 0,5% codeină. T_{1/2} este de 6-24 ore.

Aționează asupra centrului tusei determinând depresia acestuia determină ca și morfina, fenomene de constipație. Se prezintă sub formă de cristale aciculare, pulbere cristalină, albă, cu gust amar, solubilă în apă în proporție de 1:25. Medicamentul este oficial, se păstrează la Separanda.

Codeina este de fapt eterul metilic al morfinei. Se poate obține din opiu și prin metilarea morfinei. Este foarte puțin solubilă în apă.

Se întâlnește fosfatul de codeină, care este analgezic și behic, dar nu atât de intens ca și morfina. Întrebuințările de bază sunt în afecțiunile respiratorii, ca antitusiv, în laringite și bronșite.

Se administrează per os, în doze de 0,1-0,3 g la animalele mari, mai rar la animale mijlocii și 0,02-0,1 g/zi la câine, de obicei sub formă de sirop.

Clorhidratul de etilmorfină

Este o pulbere cristalină, albă, cu gust amar; este oficială și se păstrează la Separanda. Este eterul etilic al morfinei. Se poate obține și prin sinteză. Are acțiune asemănătoare cu a codeinei, dar la om sunt mult mai intense. Se recomandă ca behic și analgezic, în congestii respiratorii, mai ales la câine.

Administrările se fac per os în doze de 0,01 – 0,1 g/animal.

Se folosește și în oftalmologie în irite, conjunctivite, blefarite, în colire 2-5%.

Butorfanolul

Este un analgezic opioid de tip morfinic. Din punct de vedere structural este asemănător dextromorfanului, având proprietăți asemănătoare pentazocinei: se comporta agonist fata de receptorii κ si agonist partial fata de μ . Activitatea agonista pe receptorii opioizi κ duce la cresterea presiunii arteriale pulmonare si a activitatii cardiace. Comparativ cu morfina efectul butorfanolului apare la doze mult mai mici.

Durata analgeziei este de 3-4 ore. Efectul analgezic se instaleaza in 30 de min. de la injectarea intramusculara si foarte rapid dupa cea intravenoasa (8, 13, 31, 32).

Indicatii: analgezia postoperatorie, pentru combaterea durerilor in afectiunile maligne si dureri posttraumatice, ca premedicatie pentru anestezia generala. Cea mai frecventă utilizare în terapie este în migrene, modul de utilizare fiind spray-ul nazal. In medicina veterinara se foloseste ca sedativ si analgezic la câini, pisici și cai.

Contraindicatii: abdomen acut, hipersensibilitate la butorfanol.

Reactii adverse: Rareori sedare, greata, transpiratii, vertij, senzatie de plutire, letargie, confuzie, mai rar constipatie. Butorfanolul trece bariera placentara și se excreta in laptele matern. Deoarece in dozele terapeutice butorfanolul produce disforie, potentialul abuziv este mai scazut comparativ cu alti opioizi.

Forme de prezentare si comercializare

- fiole pentru administrarea i.m. sau i.v.;- spray nazal.

Consumul cronic de butorfanol dă dependență psihica

Heroina

Este un produs semisintetic. Se folosește sarea clorhidrică care este o pulbere cristalină, albă, inodoră, cu gust amar, ușor solubilă în apă și alcool. Substanța determină o activitate analgezică promptă, însă nu tot atât de intensă ca în cazul morfinei. Heroinomania este mai gravă decât morfinomania.

Apomorfina

Este o morfină care nu are o moleculă de apă, nu posedă activitate analgezică ci o activitate expectorantă în doze mici și vomitivă în doze mari.

Produsele sintetice

În practică morfina este înlocuită cu substanțe de sinteză, analgezicele obținute ne mai având inconvenientele morfinei.

Meperidina (Mialgin, Lidol, Petidina, Dolantin)

Este un substituent de sinteză al morfinei, cel mai folosit fiind clorhidratul. Este o pulbere cristalină cu gust amar. Are caracteristicile unui analgezic de durată, folosindu-se în colici la cal. Petidina este un analgezic opioid de sinteză, cu acțiune rapidă, utilizată în trecut pentru a trata durerile moderate sau severe.

Datorită neurotoxicității metabolitilor petidinei (caracteristica unică a acesteia, în comparație cu alți opioizi) în prezent este utilizată rar, în cazuri speciale.

Efectele petidinei sunt asemănătoare morfinei, acțiunea antitusivă și anti-diarică fiind mai redusă. Durata efectului e de 120-150 min. (e mai liposolubilă decât morfina) cu acțiune antimuscarinică redusă.

Petidina își exercită efectul analgezic prin același mecanism ca și morfina, adică acționând la nivelul receptorilor μ . În plus față de efectele de tip opioid și anticolinergic, petidina acționează ca un anestezic local. Asemănător altor opioide, petidina determină dependență fizică și psihică.

De fapt, petidina poate determina adicție mai puternică în comparație cu alte opioide datorită acțiunii foarte rapide, "rush"-ului asociat și efectelor de tip stimulante ale SNC asemănătoare cocainei.

După absorbție, petidina suferă hidroliză hepatică, cu transformare în acid petidinic care este apoi demetilat la norpetidina. Metabolitii petidinei se conjugă cu acidul glucuronic și apoi sunt excretați în urină. Efectele toxice ale metabolitilor (convulsivante și halucinogene) nu pot fi contracarate de antagoniștii receptorilor opioizi (naloxon sau naltrexon).

Doze și mod de administrare: 2-10 mg/kgc. i.m. la fiecare 2 ore la câine și 2-4 mg/kgc. i.m. la fiecare 2 ore la pisică.

Se administrează s.c., i.m., i.v., în soluții 5%, dozele fiind 0,5-1 g la câine.

Sintalgonul (Dolofin, Polaridon, Amidone, Fenadon)

Este o substanță cristalină, albă, amară, solubilă în apă. Activitatea analgezică este foarte asemănătoare cu a morfinei, chiar mai intensă, în același timp depresând centrul respirator mult mai puțin. Are acțiune antispasmodică moderată. Induce un efect excito-parasimpatico-central, de aceea se asociază cu parasimpaticolitice.

Fentanyl (Sublimaze)

Este o pulbere albă, solubilă în apă. Fentanilul este un analgezic opioid, sintetizat în anul 1950 în Belgia de către Paul Janssen, cu o potență analgezică de

aproximativ 80 ori mai mare decât morfina. fost introdus in practica medicala in anii 1960 ca anesthetic intravenos sub denumirea Sublimaze (13, 31).

Acest narcotic sintetic este folosit ca analgezic in procedurile chirurgicale datorita efectelor adverse minime la nivel cardiac.

Fentanilul este cel mai puternic opioid cunoscut în prezent (cel mai eficient in tratarea durerilor severe asociate neoplasmelor). Este indicat pentru tratamentul durerii episodice intense (BTP) (BTP este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri persistente altfel controlate) în cancer.

Activitatea analgezică este mult mai puternică, dar mult mai scurtă decât a morfinei. În N.L.A. (neuroleptanalgezie) se asociază cu Droperidolul.

Dozele la câine sunt. 0,1 mg i.v. și 0,5 i.m. Studiile asupra grupei din ultimii ani au adus la lumină și alți compuși înrudiți, cu efecte similare, dar cu activitate analgezică amplificată, cu utilizări mai ales în NLA.

Acestea sunt:

- Alfentanyl,
- Carfentanyl,
- Remifentanyl,
- Sufentanyl.

Pentazocina (Fortral, Talwin)

Este un analgezic foarte energic, de două ori mai puțin intens decât morfina, nu produce obișnuință, având și rol sedativ central.

Pentazocina are un efect analgezic intens. Produce efecte psihice deosebite in parte de ale morfinei si ale celorlalte opioide asemănătoare (13).

La doze obisnuite produce sedare, euforie; la doze mari provoacă anxietate, dezorientare, confuzie, halucinatii. Aceste efecte sunt atribuite acidului glutamic pe care îl eliberează.

Deprimă respirația ca si morfina dar efectul nu este proportional cu doza.

Crește presiunea arteriala pulmonara, la doze mari produce hipertensiune arteriala si tahicardie. Actiunea spastica pe musculatura neteda a cailor biliare si gastrointestinala este mai slaba.

Pentazocina se absoarbe, bine dupa administrarea orală, are o biodisponibilitate de 47%; se leaga de proteinele plasmatice 60-70%, se metabolizeaza in ficat prin oxidare si glucuronoconjugare. Se excreta pe cale renala

sub forma de metaboliti și în proporție de 15% nemodificată. Trece prin bariera hemato-encefalică și prin placentă.

Indicații terapeutice: ca analgezic, în durerile acute puternice și moderate, în anesteziologie, ca medicație preanestezică și preoperatorie, pentru suplimentarea analgeziei în timpul anesteziei generale, pentru analgezia obstetricală.

Nu este recomandabilă în durerea din infarctul miocardic acut.

Principalele efecte adverse: somnolență, greață, vomă, , amețeli, lipotimie. Potențialul de a dezvolta toleranță și dependență este redus.

Posologie. Preparatul comercial Fortral se prezintă sub formă de comprimate de 50 mg și fiole care conțin 30 mg /l ml. Pentru durerile mari se administrează în injecții im sau iv lent, 30 mg odată, eventual, repetat la 3-4 ore.

Dozele maxime sunt 30-60 mg/doză și 360 mg/ zi.

Buprenorfina

Este un analgezic opioid și un agonist parțial al receptorilor (8, 13, 50).

Buprenorfina (agonist parțial) determină activarea receptorilor μ , activare ce crește odată cu creșterea dozei până la atingerea unui platou. Agoniștii totali opioizi ca metadona și heroina cresc activitatea receptorilor cu creșterea dozei, însă nu ating un platou.

Buprenorfina are o mare afinitate pentru receptorii opioizi și disociază greu de aceștia (buprenorfina are o acțiune de 25-40 ori mai puternică decât a morfinei). Din cauza acestei afinități crescute, drogul desprinde opioizii de pe receptorii μ .

Buprenorfina se absoarbe la nivel gastrointestinal și la nivelul mucoaselor în general, însă administrarea orală presupune o biodisponibilitate scăzută datorită metabolismului de la nivelul tractului gastrointestinal.

Administrată sublingual atinge 30-50% din biodisponibilitatea intravenoasă, iar concentrația maximă plasmatică este atinsă în aproximativ 1 oră. Este biotransformată la nivelul ficatului, eliminarea compusului și a metabolitelor acestuia având loc, în mare măsură, prin fecale și mai puțin de 30% pe cale urinară. Are un timp de înjumătățire plasmatic de 37 de ore.

Avantajele tratamentului de substituție cu buprenorfina și respectiv metadona:

1. **Buprenorfina**- dozele mari au un risc mai mic de toxicitate;- simptomele sindromului de retragere sunt mai puțin severe;- potențialul de abuz este mai mic;- mai accesibilă în programele de tratament.

2. Metadona:- cost mai mic;- mai eficienta la pacientii cu toleranta crescuta;- ratele tratamentului de intretinere sunt mai mari.

Exista pe piata comprimate ce contin naloxona in asociere cu buprenorfina (Suboxone) tocmai pentru a descuraja administrarea i.v. a drogului. Studiile au aratat ca asocierea dintre buprenorfina si naloxona in raport de **4:1** determina simptome neplăcute ale sindromului de retragere atunci cand sunt administrate i.v. de catre subiectii dependenti de opioide, dar fara a avea asemenea manifestari la administrarea sublinguala. Studiile pe animale au demonstrat efecte adverse asupra fătului. Din aceste motive metadona este preferata in tratamentul de substitutie. Buprenorfina se regăsește în laptele matern.

Forme de prezentare si comercializare. Buprenorfina se prezinta sub forma de:

- comprimate pentru administrare sublinguala;
- plasturi pentru administrare transdermic (eliberare 72 ore);
- fiole pentru administrare parenterala
- de obicei i.m. (uz veterinar)

Administrare: 0,005-0,03mg/kg iv,im,sc la caine,0,005-0,01mg/kg im,iv la pisica

Nalbufina

Este un derivat morfonic, cu efecte similare cu ale pentazocinei, efectul analgezic este mai puternic, deprime respiratia, nu influenteaza cordul si poate declanșa sindromul de abstinenta la morfina

Alte substanțe opioide provenite din medicina veterinară, dar ce pot fi utilizate a.u.v. sunt:

- Metadona,
- Etorfina și
- Propoxifenul.

1.6.3. Derivați izochinoleinici

Narcotina (Noscapina).

Este folosit clorhidratul. Are efect antitusiv energic și stimulant al centrilor respiratori. Este antagonic cu morfina. Preparatul Tusan poate fi sub formă de comprimate de 0,01-0,05 g, fiind behic, slab vasodilatator.

Stimulează respirația. Durata acțiunii fiind de patru ore. Doza la câine este de 2-10 mg/animal (8, 13).

Papaverina

Este cel mai important derivat al opiului. Se poate obține și prin sinteză.

Este folosit clorhidratul care se prezintă sub formă de pulbere albă, inodoră, cu gust amar arzător, solubilă în apă, oficală, se păstrează la Separanda.

Se comercializează sub formă de soluții injectabile 4% în fiole de 1ml și comprimate de 0,1- 0,2g. acționează ca antispasmodic direct a musculaturii netede din toate organele, totuși se pare că prestomacele nu sunt relaxate.

Efectul antispasmodic crește asupra musculaturii contractat a vaselor, inclusiv a coronarelor. Administrat per os are activitate ușor anestezică, analgezică centrală redusă și potențează morfina. În organism perioada de descompunere este foarte rapidă, administrat de mai multe ori în 24h. este puțin toxic. Se administrează s.c. în doze de 0,2-0,5 g la animalele mari și 0,05 g la câine, per os. În administrări i.v. doza se micșorează de patru ori.

1.6.4. Antagoniștii opioizi

Antagonistele opioide anulează efectele medicamentelor opioide.

Din această categorie fac parte:

- Diprenorfina,
- Levallorfanul,
- Naltrexona și
- Nalmefena.

Au rolul de a ocupa sau/și îndepărta substanțele analgezice de pe receptori, făcând ca efectul acestora să diminueze, până la dispariție.

Nalorfina

Este un derivat de semisinteza al morfinei, cu proprietăți antagoniste la nivelul receptorilor μ , dar agoniste la nivelul receptorilor κ .

Nalorfina suferă un intens efect de prim pasaj hepatic la administrarea per os, dar difuzează bine în țesuturi și pătrunde în creier, în cazul administrării parenterale. Ea este biotransformată prin N-dezalchilare și glucuroconjugare și se elimină pe cale renală, predominant sub forma de metaboliti.

O doză de 10-15 mg nalorfina administrată la pacienții cu dureri postoperatorii are aproape aceeași eficiență în producerea analgeziei ca și 10 mg de morfina (13).

Efectele nalorfinei diferă în funcție de starea subiectului:

- la subiecții normali, nalorfina are efecte morfinomimetice (dar mai slabe decât ale morfinei), și anume: sedare, analgezie, mioza, greață, constipație, deprimare respiratorie, bradicardie și hipotensiune arterială.

- în cazul intoxicației acute cu morfina și morfinomimetice, nalorfina antagonizează efectele opioide, în principal deprimarea respiratorie (restabilind respirația normală în 3-4 minute).

Nalorfina are și efecte agoniste printre care însuși efectul deprimant respirator.

Doza letală minimă de nalorfina este de aproximativ 200 mg.

Naloxona

Este utilizată ca antidot în intoxicația cu morfina și heroină.

Acesta înlătură deprimarea sistemului nervos central și a celui respirator.

Are o mare afinitate pentru receptorii opioizi de tip μ de la nivelul sistemului nervos central și este un antagonist pentru acești receptori, blocându-i rapid, generează un sindrom de retragere.

Are de asemenea o acțiune antagonistă, dar de afinitate mai mică la nivelul receptorilor opioizi de tip δ și κ .

Este util în tratarea stărilor de șoc de diverse etiologii (hemoragic, endotoxic, spinal) - observațiile pe animale de laborator sugerează că efectul benefic ar fi datorat în acest caz antagonizării efectelor opiaceelor endogene eliberate în aceste condiții. Naloxona poate inhiba de asemenea efectele PCP, ketaminei și a dextrometorfanului (13).

Naloxona se comercializează sub forma de: comprimate; fiole pentru administrare i.v. Naloxona se poate administra i.v., cu apariția efectelor după 2 minute și având o durată de aproximativ 45 minute. În cazul administrării orale se folosește în scăderea acutizărilor gastritelor și esofagitelor asociate terapiei cu opioide la pacienții ventilați mecanic.

Farmacocinetica și efectele opioidelor

Majoritatea opioidelor sunt bine absorbite după administrarea subcutanată, intramusculară și după administrarea orală.

De exemplu: morfina este doar în procent de 25% biodisponibilă în corpul uman după administrarea orală. Efectele pot dura mai mult după administrarea orală, decât după administrarea parenterală.

De exemplu în medicina veterinară utilizarea opioidelor a fost limitată.

Naltrexona este un antagonist pur, similar în acțiune cu naloxona, care este deasemenea biodisponibilă pe cale orală.

Morfina se găsește și sub formă de preparate cu eliberare lentă.

Preparatele transdermale sunt folosite pentru produsele lipo-solubile (fentanyl).

Distributia opioidelor din sânge în SNC variază.

Cele mai multe opioide sunt suficient de lipido-solubile pentru a fi distribuite în SNC., desigur că rata celor care intră sau ies la nivelul SNC este foarte variabilă.

În general, debutul acțiunii apare cel mai rapid pentru medicamente foarte lipo-solubile (heroină, codeină) și efectele farmacologice sunt de asemenea, cele mai rapide pentru aceste medicamente. Unele opioide, cum ar fi loperamida, sunt concepute cu intenția de a avea numai efecte periferice.

În **dezvoltarea fatului**, derivați din opioide trec mai ușor în SNC, deoarece bariera hematoencefalică nu este pe deplin dezvoltată.

La oameni, dezvoltarea fătului poate suferi de depresie severă indusă de opioide, cu nici o dovadă de depresie la mama gravidă.

Cele mai multe dintre opioide sunt biotransformate de ficat.

Glucuronoconjugarea este o cale metabolică comună.

Pisicile pot fi în deficit în unele dintre aceste căi, care contribuie la riscul de supradozaj care poate avea loc la această specie.

Eliminarea hepatică pentru multe medicamente este redusă în sensul că fluxul sanguin hepatic determină rata de eliminare.

Astfel, bolile de ficat, în special cele asociate cu circulația portală sau cu circulația sistemică, face un pacient sensibil la reacții adverse.

Metaboliți hepatici sunt eliminați prin urină.

Eliminarea prin bilă și circuitul enterohepatic pentru unele medicamente pot, totuși, să prelungească efectele farmacologice.

În general, opioidele sunt foarte rapid eliminate la animalele sănătoase, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variind de la 30 de minute la 2 ore și durata de acțiune fiind mai mică de 2 ore la multe specii de animale, pentru multe dintre medicamente. Pentru medicamentele selectate (morfină, oximorfină, buprenorfina), efectele farmacologice pot rămâne timp de până la 6 ore, în funcție de tipul de durere, specie și calea de administrare.

Formarea de metaboliți activi, prelungeste durata efectului.

Răspunsul modificat la opioide ar trebui să fie de așteptat între specii, la pacienții foarte tineri și foarte bătrâni și la pacienții care suferă de insuficiență hepatică, cardiovasculară, sau boli respiratorii, hipotensiune arterială, traume, și hipertiroidism (la pisica).

Durata și nu extinderea analgeziei crește odată cu vârsta, probabil din cauza schimbărilor de metabolism hepatic și a fluxului de sânge de la nivel hepatic.

Dozele sunt scăzute cu până la 75%, la unii pacienți, în special la cei batrani sau la cei cu boli de ficat.

Prelungirea intervalului de eliminare, mai bine decât să descrească doza poate fi un mijloc mai eficient de compensare pentru efectele unei eliminari prin injumatatire.

La pisică opioidele produc excitatii la doze mari (mania morfinica), dar actioneaza eficient daca se folosesc in doze corecte.

In cazul in care apar fenomene excitatorii se administreaza un tranchilizant, de exemplu: acepromazina, care va calma animalul.

Atât afecțiunile hepatice cât și afecțiunile renale pot modifica disponerea opioidelor in organism, fenomen care duce la aparitia de efecte adverse.

Bolile renale au un impact asupra eliminarii de morfina, codeina, meperidină și, în parte, din cauza acumulării de metaboliți activi (13).

Tractul gastrointestinal

Adițional efectelor asupra zonelor chemoreceptoare, opioidele au un efect direct asupra tractului gastrointestinal. În general, secreția de acid clorhidric este scăzută dar, ocazional, poate fi ridicată (13).

Tonusul musculaturii netede a porțiunii antrale a stomacului cât și a duodenului superior va crește, în ciuda scăderii motilității peristaltismului gastric.

Trecerea endoscopului sau oricărui alt echipament medical prin stomac trebuie fi exclusă pe o perioadă de până la 12 ore post-administrare. De asemenea, trecerea medicamentelor sau hranei prin stomac poate fi întârziată.

În intestinul subțire, și în special în intestinul subțire superior, tonusul relaxat (segmental) este crescut, și activitatea propulsivă este scăzută marcant.

Stimularea inițială a motilității gastrointestinale poate duce la defecare: depresarea ulterioară a motilității gastrointestinale poate cauza constipație îndelungată. Opioidele scad, de asemenea, secrețiile din intestinul subțire, iar absorbția apei crește.

În cazul enteritelor secretoare, opioidele morphine-like inhibă trecerea electroliților și a apei, prin lumen, probabil prin inhibarea efectelor stimulante ale prostaglandinei E2, acetilcolinei sau a peptidelor intestinale vasoactive (8, 13).

Din cauza creșterii timpului de tranzit care permite o absorbție completă a conținutului luminal, opioidele pot fi contraindicate la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale obstructive sau afecțiuni asociate cu bacterii sau producere de toxine. Opioidele, de asemenea, **reduc secrețiile biliare și pancreatice**.

Opioidele morfine-like cauzează constricția sfincterului Oddi și reduc presiunea din conductul biliar (13).

Alte efecte

Tonusul uretral poate crește și reflexul de golire al vezicii biliare poate fi diminuat datorită creșterii tonusului sfincterului extern și a volumului vezicii urinare.

Morfina pare a avea **efecte antidiuretice** (13).

Efectele inhibitoare asupra tonusului uterin pot prelungi travaliul; hiperactivitatea indusă de oxitocină poate fi normalizată cu ajutorul morfinei.

Sănătatea neonatală poate fi afectată de utilizarea unor substanțe medicamentoase morfine-like, administrate în timpul parturii; fătul pare a fi în special susceptibil la depresia respiratorie indusă de opioide, pe o parte datorită slabei dezvoltări a barierei hemato-encefalice (8, 13).

La oameni, opioidele cauzează vasodilatația vaselor sanguine cutanate, determinat probabil de eliberarea de histamine.

În general, **fenomenele alergice** (inclusiv bronhoconstricția) cât și cele manifestate în piele, pot fi exacerbate de utilizarea opioidelor în cazul în care sunt utilizate medicamente morfina-like.

Pruritul poate apărea fie datorită relației histaminei, fie datorită efectelor directe asupra neuronilor.

Opioidele par să inhibe activitatea citotoxică a celulelor natural killer.

Compușii opioizi selectați, totuși par a crește activitatea macrofagelor și a celulelor killer, cel mai probabil printr-un nou receptor opioid (13).

Modificările temperaturii corporale reflectă alterarea răspunsului termo-reglator. Hipotermia este mult mai comună în cazul câinilor, pe când hipertermia apare mai frecvent în cazul pisicilor (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Efectele adverse ale opioidelor

Dezavantajele majore ale opioidelor sunt legate de depresia generală asupra SNC, inclusiv depresie respiratorie dependentă de doză și, într-o măsură mai mică, depresie cardiacă.

Opioidele sintetice au fost concepute pentru a induce analgezie, fără efecte secundare nedorite, de exemplu: sedare, depresie respiratorie.

Depresia respiratorie, de obicei, este cauza de deces la om și animale.

Depresia se manifestă printr-un ritm respirator lent, este sesizabil la doze mai mici decât cele asociate cu sedare. Rata, volumul respirator și minut volumul toate descresc (8, 13, 16, 17, 21, 25).

Depresia respiratorie este, totuși, rareori o problemă clinică, cu excepția cazurilor de supradozaj, sau în cazul prezenței unor disfuncții pulmonare determinate de doze standard.

Opioidele trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu funcție respiratorie compromisă. Concentrația de CO₂ poate crește, iar centrul respirator pot fi mai puțin sensibili la CO₂.

Administrarea unui opioid poate fi periculoasă în astfel de situații. Opioidele au favorizat apariția crizelor asmatoforme la pacienții umani sub influența anesteziei, probabil descărcărilor de histamine. La animale acest efect nu a fost suficient studiat. În cazul fetușilor, utilizarea opioidelor, la animalele gestante, poate duce la depresia respiratorie cu un efect minim sau absent asupra fetei, datorită dezvoltării insuficiente a barierei hemato-encefalice la făt.

Depresia cardiacă (în special bradicardia) este determinată de unele medicamente; administrarea atropinei înainte opioidului poate reduce incidența acestei depresii. Riscul apariției hipotensiunii este crescut în cazul medicamentelor care mai produc eliberarea de histamine, cum este morfina (dar nu și oximorfina) ().

Antagoniștii histaminei (H₁) blochează parțial hipotensiunea indusă de morfină; naloxona o blochează complet la pacienții umani.

Fentanilul și congenerii săi sunt mai puțin probabil implicați în apariția hipotensiunii asociate cu intervențiile chirurgicale, datorită faptului că aceștia nu determină eliberarea de histamine (55).

Depresia sistemului nervos central tinde să excludă utilizarea opioidelor în sindroame cum ar fi șocul, traumatisme craniene severe și afecțiunile asociate

funcției respiratorii compromise. Opioidele măresc presiunea intracraniană datorită creșterii concentrației de CO₂ și a vasodilatației cerebrale.

Presiunea lichidului cerebrospinal este de asemenea mărită.

Aceste efecte pot fi exacerbate de existența unui traumatism cranian.

Asupra presiunii intraoculare, efectele nu sunt clare și sunt în funcție de specia animalului.

La oameni, acomodarea este mărită de scăderea presiunii intraoculare.

Opioidele cauzează mioză la oameni, iar la unele specii de animale determină midriază. Convulsiile apar la unele specii, când opioidele sunt administrate în doze mari. Mecanismele includ probabil inhibarea acidului gamma-aminobutiric și apar mai frecvent în cazul substanțelor morfină-like (8, 13).

Efectele convulsive ale unor opioide pot fi inversate de naloxonă, fapt ce sugerează că, substanțele cu acțiune antagonistă (ex., butorfanolul, buprenorfină) la unii receptori, sunt de preferat în cazul pacienților cu accese convulsive.

Impactul opioidelor la pacienții epileptici nu este suficient elucidat. Utilizarea opioidelor este însoțită de sedare, în funcție de substanță și de specie (ex., la câine) și poate constitui un avantaj sau un dezavantaj, în funcție de situația clinică.

La pisici, opioidele pot cauza disforie și activitate psihomotorie (datorită stimulării receptorilor sigma). Unele dintre aceste efecte pot fi evitate prin administrarea de tranchilizante.

Morfina și opioidele înrudite acesteia deprimă centrul tusei. Depresia respiratorie și supresia tusei nu par a fi legate între ele. Astfel, opioidele antitusive nu determină neapărat depresia respiratorie (13).

În contrast cu depresia respirației, opioidele stimulează în mod direct zona de declanșare chemoreceptoare și astfel apariția nuseei și a vomei. Diferențele individuale ale răspunsului emetic la opioide sunt marcante în cazul oamenilor, dar nu suficient studiate la animale (13).

În cazul pacienților, la care opioidele determină emeză, după o administrare ulterioară, acestea acționează ca antiemetice, blocând viitoarele răspunsuri ale zonei chemoreceptoare la opioide.

Acțiunea asupra aparatului vestibular poate fi responsabilă de apariția vomei.

Efectele emetice care tipizează administrarea de opioide ca agenți unici, nu apar de obicei, la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale, bolnavi sau cu dureri.

Butorfanolul a fost utilizat la unele specii ca și antiemetic pentru controlul vomei induse de cispralin. Pot apărea fenomenele de toleranță, dependență fizică și abstenență dar nu trebuie considerate ca și efecte secundare ale utilizării de opioide.

În ciuda lipsei corelației dintre toleranță și dependență fizică și incidența abuzului de medicamente, temerile legate de aceste două răspunsuri fiziologice au dus la o reticență a practicienilor de a utiliza aceste substanțe la capacitatea completă de a controla durerea la pacienții umani.

Toleranța apare dacă sunt necesare doze mai mari pentru producerea aceluiași efect (analgezic), pe când dependența fizică necesită o administrare continuă pentru evitarea semnelor clinice caracteristice abstenenței.

Atât toleranța cât și dependența fizică reflectă adaptarea celulelor țintă. Schimbările din oxidul nitric sau la nivelul neurotransmițătorilor sau căilor acestora au fost implicate ca și contribuitori la apariția fenomenului de toleranță (13).

Toleranța apare cel mai frecvent în cazul analgeziei, euforiei, sedării, depresiei respiratorii, noseei sau vomei și a supresiei tusei. Dependența fizică apare atunci când opioidele exogene înlocuiesc pe cele endogene.

Opioidele afectează numeroase sisteme fiziologice aflate în dezechilibrul anterior administrării. Apariția toleranței și dependenței fizice a dus la clasificarea multor membri ai analgezicelor din clasa opioidelor ca substanțe cu potențial abuziv.

Încadrarea actuală a unor substanțe mai puțin riscante variază de la un stat la altul. Agoniștii puri tind să fie încadrați în Clasa II sau III; agoniștii parțiali sau în combinație, tind să fie încadrați în Clasa IV sau V, în funcție de potențialul abuziv.

Butorfanolul a fost reîncadrat de exemplu, din Clasa V, în Clasa IV.

Nu este clar încă, cât de lungă trebuie să fie administrarea pentru a apărea toleranța, dependența fizică și abstenența. Dependența de morfină a fost descrisă la câini (8, 13).

La câini, totuși, agoniștii/antagoniștii sau agoniștii parțiali sunt asociați cu cel mai scăzut risc de apariție a fenomenului de dependență; dintre opioidele studiate, buprenorfina, pare a fi cea mai puțin probabil să cauzeze dependența (8, 13).

1.6.5. Antipireticele

Sunt acele substanțe care provoacă scăderea temperaturii prin deprimarea centrului termoregulator din creier și apoi a centrului vaso-motor, producându-se

vasodilatație periferică și iradierea căldurii (acest lucru nu se întâlnește la normotermie).

Febra reprezintă un mecanism de protecție a organismului, de aceea antipireticele se administrează doar în hipertermii exagerate care sunt dăunătoare sănătății. Antipireticele naturale pot avea efecte analgezice pentru că deprimă centrul durerii. De asemenea este stimulată diaforeza. Derivații acidului salicilic, în plus de această activitate, sunt și etiotropi. Alți derivați (chinina) sunt inhibitori ai oxidării intracelulare.

1.6.5.1. Derivați ai pirazonului

Sunt antitermici mai slabi dar cu calități analgezice importante.

Fenazona (Antipirina, Analgezina).

Este o pulbere albă, cristalină, lamele fiind incolore, cu gust amar, solubilă în apă, alcool, cloroform. Este oficială.

Determină multe incompatibilități, de aceea se prescrie singură. Pe cale generală are efect antipiretic pentru 2-4 ore și efect analgezic rapid după câteva minute. Are calități antireumatice și antispasmodice (13).

Dozele sunt: la animalele mari, per os, 15-30 g, la animalele mijlocii 2-5 g, iar la câine și pisică 0,2-2 g.

Salipirina.

Este sarea salicilică a fenazonei. Este oficială. Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, amară, solubilă în apă. Dozele sunt similare cu cele de la fenazonă.

Aminofenazona (Pyramidon, Amidopirin)

Este o dietilaminopirină. Se prezintă sub formă de cristale incolore, pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar. Este oficială.

Acțiunea este de câteva ore mai intensă decât cea a fenazonei, fiind neiritantă pentru țesuturi. Este un antireumatic excelent, mai bun chiar decât acidul salicilic (nu produce deranjamente gastrointestinale) (13).

Se poate asocia cu barbituricele, acestea potențându-i proprietățile analgezice, chiar antipiretice. În doze mari, administrate timp îndelungat, poate provoca agranulocitoza.

Noraminofenazona (*Algocalmin, Novalgin, Metamizol, Novamisulfon*)

Este o pulbere alb-gălbuie, amară, solubilă în apă fiartă și răcită.

Este oficială. Se prezintă sub formă de supozitoare de 0,3-1g, comprimate de 0,5g și fiole de 2 ml 20%.

Este un bun analgezic, de două ori mai intens decât Pyramidonul; este antispasmodic, antipiretic și antiinflamator. În colici la cal se administrează i.v. sau mai rar i.m. 15-20 ml 50%.

Izopirina (*Reumazol, Butalgin*)

Este o pulbere cristalină, alb-gălbuie, cu gust slab amarui. Este oficială. Se cunosc drajeuri de 0,2 g, supozitoare de 0,25 g și unguente. Este un bun antiinflamator, intens antireumatic, slab analgezic, antipiretic și antispasmodic (13).

1.6.5.2. Derivații acidului salicilic

Sunt antipiretici, analgezici și antireumatici.

Aceasta se datorează faptului că au activitate **antiflogistică** produsă de corticosteroizi, secretați de suprarenale.

Sub controlul ACTH sunt elaborați de hipofiza anterioară. La acestea se adaugă acțiunea de inhibare a hialuronidazei și a proceselor proteolitice de diminuare a eliberării histaminei. Acidul salicilic acționează intens iritant asupra mucoasei, producând noze și vomă. Pe cale reflexă, prin adăugarea de bicarbonat de sodiu, toleranța crește, eliminarea acidului salicilic prin urina alcalinizată fiind mai ușoară. Se prezintă sub formă de cristale aciculare, fără miros, gust dulceag-acrișor, solubil în apă. Este oficial.

În general se folosește extern ca și anti-pruriginos, cheratolitic, chiar caustic.

Este folosit și ca antiseptic și fungicid în soluții alcoolice 5-20% (în dermatomicoze) și amestecuri pulverulente 2-5%.

Pasta Lassari

Conține: acid salicilic 2g, oxid de zinc 25g și excipient. Este folosit adesea în sclerodermii și bleime. **Clavusinul** se folosește în clavus.

Salicilatul de sodiu

Este hidroxibenzoatul de sodiu, prezentând aceleași caracteristici ca și acidul salicilic. Este oficial. Produce efecte antitermice, analgezice, antireumatice, numai

după eliberarea acidului salicilic. Ca antireumatic se administrează i.v. sol.20%. Este folosit ca sclerozant al varicelor.

Glucosalilul

Este un amestec de salicilat și glucoză în părți egale. Se administrează i.v.

Salicilatul de metil

Este eterul metil al acidului salicilic. Este un lichid incolor, cu miros caracteristic aromatic. Este oficial. Se absoarbe ușor prin piele, utilizându-se sub formă de soluții alcoolice, linimente, unguente 5-20%.

Se folosește în tendinite, mialgii și în reumatismul articular la cabaline.

Salicilamida

Este o hidroxibenzamidă. Se prezintă sub formă de cristale aciculare, incolor sau pulbere cristalină, albă sau roz-gălbuie, fără miros, cu gust amar sau slab amar, solubilă în apă. Este oficială. Se prezintă sub formă de comprimate de 0,5g.

Este neiritant pentru stomac.

Acidul acetilsalicilic (*Aspro, Colfarit*)

Se prezintă sub formă de cristale incolor, aciculare, pulbere fină. Este oficială.

Are gust acru, fără miros, în aerul umed hidrolizează, este solubil în apă.

Este incompatibil cu urotropina, orice tip de alcali, antipirina, piramidonul.

Se prezintă sub formă de comprimate de 0,5g sau comprimate efervescente, tamponate cu citrat de sodiu.

Nu se descompune în stomac ci în intestin, de unde se absoarbe ca atare sau sub formă de alți salicilați. Acțiunea antipiretică este foarte puternică pentru că produce vasodilatație periferică, urmată de transpirație abundentă.

Este un analgezic intens și un antireumatic slab.

Pisica este sensibilă la acidul acetilsalicilic (8, 13).

1.6.5.3. Derivații anilinici

Deși anilina este antipiretic și analgezic, are și potențial toxic și nu se folosește ca medicament, dar derivații din anilină, a căror toxicitate este mai redusă, se utilizează curent ca excelenți antipiretici, mai puțin analgezici (13).

Antifebrina (*Acetanilida*)

Se prezintă sub formă de lame cristaline, albe, lucioase, pulbere albă, fără miros, gust amăru, slab arzător. Se solubilizează greu în apă. Este incompatibilă cu antipirina, cloralhidratul, rezorcina, timolul, sărurile de piperazină.

Este cel mai puternic antipiretic, adesea fiind folosit la animalele mari. În organism se transformă în para-amino fenol și para-acetamino fenol, metaboliți activi răspunzători de antipirexie. Efectul antipiretic maxim se instalează după 1-2 ore, dar durează 10 ore în 2 administrări pe zi.

Fenacetina

Este o pulbere cristalină. albă, cu gust slab amar, se solubilizează foarte greu în apă, este oficială. Acționează prin metabolitul para-acetamino fenol, având efect analgezic și antipiretic. Datorită proprietăților analgezice acest produs intră în compoziția unor preparate antinevralgice care au în componență aspirină, cofeină, fenacetină. Are activitate antiinflamatoare, antipiretică, analgezică, slab psihomotorie, antimigrenoasă.

Paracetamol (Panadol, Acetofen, Acetaminofen)

Este o hidroxiacetanilidă. Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, fără miros, gust amar, solubilă puțin în apă. Este oficială.

Se comercializează sub formă de comprimate de 0,3-0,5g și supozitoare de 125-250mg. Este de fapt metabolitul antifebrinei și fenacetinei.

Are toxicitate redusă, dar este antitermic energic.

1.6.5.4. Derivații de chinoleină

Atofalul (Cincophen).

Denumirea sa sugerează tratamentul gutei, pentru că ușurează eliminarea acidului uric. Este excelent medicament antipiretic, colagog, antireumatic la câine.

Chinina

Este unul din alcaloizii din Chinae cortex. Este oficială.

Cuicanina, cinconidina și cupreina sunt izomerii cu activitate maximă.

Chinina sulfurică și clorhidrică sunt oficinale, comercializate sub formă de drajeuri de 0,25- 0,50 mg. La om este folosită ca antimalaric, având acțiune etiotropă, antipiretic, analgezic(acțiune simptomatică) (13).

Acțiunea antipiretică se datorează influenței inhibitorii asupra oxidării intracelulare. În doze mari este toxic protoplasmatic, deprimă centrul termoreglator.

Este o substanță analgezică activă în caz de nevralgii. În doze mărite stimulează uterul gestant, determinând spasme de câteva ore. Rezultate bune dă în tahicardia paroxistică. În medicina veterinară este mai puțin utilizată.

Acalorul (Chinoseptol, Antigermine, Germicid)

Este o combinație a oxichinidinei sulfat cu aminofenazona.

Se comercializează sub formă de comprimate de 0,5g și supozitoare de 0,2g.

Este un bun antipiretic și analgezic care adesea este asociat cu cofeina.

În organism comprimatele hidrolizează în componentele din care provin.

1.6.6. Anestezicele locale

În esență anestezia locală este de mai multe tipuri:

- de suprafață (a mucoaselor),
- de infiltrație (printr-un strat anatomic) și
- regională (pe traiectul nervilor).

Există mai multe forme:

- epidurală și
- subarahnoidiană.

În Tabelul 1.9. sunt prezentate principalele recomandări ale anestezicelor

Tabelul 1.9.

Principalele recomandări ale anestezicelor (Cristina, 2006)(13).

Anestezicul	Piele sau mucoase	Infiltrații locale	Nervi periferici	Intravenos	Epidural	Spinal
Procaina	Nu	Da	Da	Nu	Nu	Da
Clorprocaina	Nu	Da	Da	Nu	Da	Nu
Tetracaina	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Da
Lidocaina	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Mepivacaina	Nu	Da	Da	Nu	Da	Nu
Bupivacaina	Nu	Da	Da	Da	Da	Da
Etidocaina	Nu	Da	Da	Nu	Da	Nu
Prilocaina	Nu	Da	Da	Da	Da	Nu
Ropivacaina	Nu	Da	Da	Nu	Da	Da

Cocaina

Este un alcaloid care se obține din frunzele plantelor din familia *Eritroxilaceae*.

Este folosită sub formă de clorhidrat. Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar; pe limbă produce anestezie trecătoare. Este solubilă în apă. Este oficială și se păstrează la *Venena*.

Se distruge prin fierbere și de aceea se prepară aseptice.

Pe mucoase se folosesc soluții de 1,2 și 5%, determinând insensibilizare puternică, însoțită și de anemie locală intensă. Instilată în sacul conjunctival va produce midriază activă, are activitate parasimpatico-mimetică anti-amino-oxidazică, acțiunea durând 10 minute.

Este considerată cel mai bun anestezic local de suprafață (mucoase, mușchi, piele). Pe traiectul nervilor determină insensibilizarea în regiunea anatomică inervată de aceștia.

La locul injectării substanța se absoarbe, se descompune în parte la nivelul ficatului și restul va determina în doze moderate surescitare, tahipnee, midriază, chiar convulsii și în final, blocarea centrului respirator și moartea prin asfixie.

Cabalinele sunt mai sensibile decât rumegătoarele mari (invers ca la morfină).

La *oameni* surescitarea este însoțită de euforie, senzații subiective de mare amplitudine.

Produce cocainomanie.

Se recomandă în oftalmologie, O.R.L., ca anestezic de suprafață în colire (1-2%); este vasoconstrictor local. Are activitate antipruriginoasă în tratamentul eczemelor (în unguente 2-3%). De asemenea combate durerea produsă în arsuri.

Succedanele cocainei nu produc manie, sunt mai puțin toxice, se administrează în doze mai mici, sunt stabile în soluții, se sterilizează prin fierbere, dar sunt mai slabe în intensitate, producând vasodilatație locală.

Din această cauză durata acțiunii anestezicului se micșorează, fiind nevoie de asocierea cu adrenalina (8, 13, 16).

Acest lucru va determina vasoconstricție locală și deci prelungirea efectului de insensibilizare (nu trebuie uitat faptul că vasoconstricția adrenalinică este urmată la scurt timp de vasodilatație).

Succedanele se întrebunțează cel mai adesea pentru diagnosticul șchiopăturilor, dar în această situație nu se asociază cu adrenalina care ar putea prelungi nedorit activitatea anestezicului.

Anestezina (Benzocaina, Norcaina, Ethophorm)

Este eterul etilic al acidului para-aminobenzoic. Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă sau cristale incolor, fără miros, cu gust slab amar, pe limbă producând anestezie pasageră (8, 13, 16).

Este foarte greu solubilă în apă. Se păstrează la *Separanda*.

Este foarte eficientă în aplicații locale antipruriginoase, sub formă de pulberi, supozitoare sau unguente 3-10%. Se mai folosește și pentru prevenirea vomei, la câine, în administrări per os, de 2-3 ori pe zi.

Procaina (*Novocaina*)

Se folosește clorhidratul care este oficial. Se prezintă sub formă de pulbere albă, cristalină, fără miros, cu gust amar. Este incompatibilă cu alcalii, de aceea se evită păstrarea substanței în flacoane de sticlă alcalină, ci iodul, taninul, sărurile de argint și mercur, sulfamide (are structură asemănătoare).

S-a sintetizat pentru prima oară în anul 1905. Se folosește cu succes ca anestezic local în principal ca analgezic simpaticolitic și antispasmodic.

Chiar și astăzi se consideră că procaina este cel mai bun anestezic local pentru toate tipurile de anestezic. Toate celelalte medicamente din acest tip, chiar dacă sunt mai intense, depășesc procaina în toxicitate.

Se absoarbe la locul de acțiune, trece în sânge și se descompune în cei doi componenți, prin acțiunea de catalizator a procainesterazei (o pseudocolinesterază), metaboliții acționând ca analgezici și antispasmodici. În doze și în concentrații mici, introdus lent i.v., determină o activitate depresoare centrală ganglioplegică moderată, antispastică, vasodilatatoare, hipotensivă.

Pentru același efecte se folosește și în boala de hipertensiune și ulcer, aritmii cardiace, colici la cal. În blocajele tronculare se folosesc soluțiile de 3-6%, cu adaos de adrenalină 1‰; în anestezia epidurală soluții de 2% i.v., fără adrenalină, în infiltrații soluții de 2%. Anestezicul se asociază cel mai adesea cu glucocorticoizi și cu antibiotice, asociere recomandată mai ales în tratamentul artrozilor (13).

Alte preparate (*comerciale*):

Clorhidrat de procaină 1%, 2%, în fiole de 2-20 ml;

Denervin.

Conține fenol, glicerină. Este un anestezic local, având o acțiune analgezică de durată. Se administrează pe traiectul nervilor, prin integrarea mielinei.

Gerovital H₃.

Se folosește procaină hidroclorică, acid benzoic, metasulfid de potasiu, fosfat de sodiu.

Panthocaina (Tetracaina, Dicaina)

Este un anestezic local mai puternic decât procaina, dar mai toxic. Se asociază întotdeauna cu adrenalina. Se prezintă sub formă de soluție de 0,5-1%.

Tutocaina

Un anestezic local foarte bun pentru mucoase; se asociază cu adrenalina. Se prezintă ca soluții 1-2%.

Maxicaina (Paretoxicaina)

Este înrudită cu procaina. Este o pulbere albă, cristalină. Are avantajela:

- acțiune eficace și asupra mucoaselor,
- nu este antagonistă cu sulfamidele,
- nu produce vasodilatație locală. Se prezintă sub formă de soluții 0,5-2,5%.

Percaina (Sovcaina, Dibucaina, Supercaina)

Este considerată *cel mai activ anestezic local*, de 20 de ori mai activ ca procaina; este mai toxic, chiar decât cocaina, toxicitatea apărând și la 4mg/kg corp. Produce anestezie de lungă durată. Nu este recomandată pentru diagnosticul șchiopăturilor.

Stovaina (Amilocaina)

Anestezia locală ce o produce este asemănătoare cu cea produsă de cocaină; toxicitatea este mai slabă. Se prezintă sub formă de soluții de 1-4%.

Xilina (Lindocaina, Xilocaina)

Este o pulbere albă, cu miros slab, caracteristic, gust amar, pe limbă produce anestezie trecătoare. Este aproape insolubil în apă. Este oficial.

Se prezintă sub formă de soluții injectabile de clorhidrat de xilină 0,5-2-4%.

Soluțiile sunt termostabile. Este de câteva ori mai intens toxică decât procaina, mai promptă și mai durabilă. Produce efecte anestezice de suprafață asemănătoare celor induse de cocaină. Se asociază cu adrenalina. Nu se administrează i.v., deoarece toxicitatea este mare de 5-6 ori mai mare decât procaina.

Se comercializează sub formă de fiole de 1-2-4%, de 2-10ml și sub formă de spray 10% pentru anestezia locală a mucoaselor și a pielii.

Carbocaina (Mepivacaina)

Este asemănătoare cu xilina, fiind derivat al acetanilidei. Se utilizează sarea clorhidrică. Are activitate mai puternică decât xilina. **Este singurul anestezic local care produce vasoconstricție.** Se prezintă sub formă de soluții 0,5-1%.

1.6.7. Tranchilizantele (Neurolepticele)

În 1950 au fost introduse în medicina veterinară primele tranchilizante (derivații fenotiazinici). Tranchilizantele se mai numesc și neuroleptice, deoarece principala lor acțiune e liniștirea SNC.

1.6.7.1. Derivații fenotiazinici

Acțiunea principală al derivațiilor fenotiazinici este de a bloca efectele dopaminei (neurotransmițător al SNC). Efectul derivațiilor fenotiazinici se concretizează printr-o stare de sedație datorită depresiei SNC și conexiunii cu cortexul cerebral. Toate fenotiazinele scad spontan activitatea motorie a animalului. La doze foarte mari, animalele pot rămâne într-o poziție fixă perioade lungi de timp.

Clorpromazina

Blochează receptori catecolaminici centrali.

Promazina

Este foarte des folosită la toate speciile (excepție cele ale căror produse și subproduse intră în consumul uman).

Acepromazina

Este foarte utilizată, efectul este mai potent decât al clorpromazinei și promazinei.

Proclorperazina

Are un bun efect antiemetic, dar efectul sedativ este destul de redus.

Trimeprazina

Pe lângă efectele sedative mai are și efecte antipruriginoase, anticonvulsive și antihistaminice.

1.6.7.2. Antagoniștii α_2 adrenergici

Au acțiune sedativă, analgezică și relaxantă asupra musculaturii. Modul de acțiune a fost descoperit în 1981, constând în stimularea receptorilor centrali α_2 adrenergici.

Xylazina

Este o substanță potentă antagonistă α_2 adrenergică. Acționează asupra SNC prin activarea sau stimularea adenoreceptorilor α .

Detomidina

Determină efect sedativ și analgezic, fiind mult mai potentă decât xylazina.

Determină scăderea contractilității cordului ca și xylazina.

Medetomidina

Este cea mai puternică substanță din această grupă. Produce sedație, relaxare musculară și analgezie.

Yohimbina

Induce sedație și analgezie. Poate fi folosită ca antagonist al anesteziei combinate cu xylazina.

Tolazolina

Este un antagonist al xylazinei, dar cu un efect tranchilizant mai potent decât al yohimbinei

1.6.7.3. Derivați benzodiazepinici

La ora actuală nu se cunoaște mecanismul intim de acțiune al derivaților benzodiazepinici. Se presupune că datorită creșterii acțiunii neurotransmițătorului: acidul gamaaminobutiric (GABA) se produce hipnoză, sedație, efecte anxiolitice, anticonvulsive și relaxarea musculaturii.

Diazepam

Este insolubil în apă. La animale produce dezinhibarea comportamentală ("îmblânzire"), modificând comportamentul. Are efecte miorelaxante, anticonvulsive, anxiolitice, hipnoză somnolență, dar și ataxie.

Clonazepam

Este un produs asemănător cu diazepamul are și o acțiune anticonvulsivă dar mult mai redusă decât a fenobarbitalului. În plus, apar fenomene de toleranță în decurs de o săptămână (la fel și la diazepam).

Midazolam

Este solubil în apă. Efecte asemănătoare cu cele ale diazepamului.

Flumazenil

Este un antagonist competitiv benzodiazepinic.

1.6.7.4. Derivații butirofenonici

Sunt substanțe neuroleptice similare fenotiazinelor, dar efectul de blocare a receptorilor dopaminici este predominant.

Droperidol

Administrat la câine este de 400 de ori mai activ decât clorpromazina.

Este un antiemetic puternic.

Durata de acțiune este de aproximativ 2 ore.

Este utilizat ca medicament de primă urgență în șocul traumatic (scade și presiunea arterială).

Azaperona

Este un bun neuroleptic pentru suine. Recomandat în diminuarea stresului de transport, înțârcare, lotizare, intervenții chirurgicale, etc.)

1.6.8. Anticonvulsivantele

Depolarizarea rapidă a membranei neuronale determină o alterare a funcționării pompei potasiu-calcium, schimbarea permeabilității membranei celulare, schimbarea concentrației substanțelor inhibitorii sau excitatorii neuronale și schimbarea metabolismului celular.

Crizele convulsive pot fi primare (genetice) sau secundare (dobândite).

Pot fi generale sau locale (focalizate).

Originea acestor crize convulsive este în cortexul cerebral.

Epilepsia precum și alte boli cu manifestări similare sunt datorate unor leziuni sau tumori la nivelul SNC, traumatisme craniene, toxice exogene sau endogene, dezechilibru electrolitic, hipoglicemie, blocaj renal și hepatopatii.

Crizele convulsive pot fi declanșate prin **4 mecanisme:**

Nr. crt.	Mecanismul
1.	Alterare funcțională a membranei neuronale, permițând depolarizare excesivă;
2.	Scăderea neurotransmițătorilor inhibitori (GABA);
3.	Creșterea neurotransmițătorilor excitatori (glutamat);
4.	Alterarea concentrației extracelulare a potasiului și calciului;

Epilepsia poate fi controlată, dar nu poate fi tratată.

La câini epilepsia poate fi ținută sub control în 60-70% din cazuri, cu tratament pe toată durata de viață.

Fenobarbital

Deprimă centrul motor din cortexul cerebral, fiind unul dintre cele mai potente medicamente anticonvulsive.

Pentobarbital

Administrat i.v., este cel mai eficace medicament la câinii cu epilepsie la care alte medicamente nu au avut rezultatele scontate.

LC₅₀ diferă de la un animal la altul și de la o specie la alta, fapt ce determină ca pentobarbitalul să fie administrat cu prudență.

Primidonul

Acțiune similară cu a fenobarbitalului, dar hepatotoxicitatea este mai ridicată.

Fenitoina

Deprimă centrul motor din cortexul cerebral, dar fără să afecteze și area senzorială din cortex.

În **Tabelele 1.10. și 1.11.** sunt prezentate medicamente și doze folosite în controlul algiei precum și Receptorii specifici selectivi pentru produsele opioide din terapia veterinară.

Tabelul 1.10.

Medicamente și dozele folosite în controlul durerii (Sinteză Cristina (2012))

Substanța medicamentoasă	Doza	Mod de administrare
<i>Butorfanol</i>	0,2-1,0 mg/kg 0,2-1,0mg/kg 0,1-1,0mg/kg	po la fiecare 3-6 ore la câine po la fiecare 1-6 ore la câine la fiecare 12 ore la pisică
<i>Fentanyl</i>	0.04-0.08 mg/kg 0,005-0,04mg/kg 0,005-0,04 mg/kg	im,sc,iv la fiecare două ore la câine iv la fiecare 0,5-1,0 h la câine Epidural
<i>Fentanyl platură</i>	5-10 kg,25µg/h 10-20kg,50µg/h 20-30kg,75µg/h	Aplicat 12-24 ore, înainte de anestezie, cu efect pentru 72-120 ore
<i>Meperidina</i>	2-10 mg/kg 2-4mg/kg	im la fiecare două ore la câine im la fiecare 2 ore la pisică
<i>Morfina</i>	0,1-0,5mg/kg 0,3-3,0mg/kg 0.05-0,5mg/ kg 0,1-0,5mg/kg/h	im,po la fiecare 8-4 ore la câine po la fiecare 4-8 ore la câine po la fiecare 4-8 ore la pisică Perfuzie
<i>Nalbufina</i>	0,1-1,0 mg/kg	im,iv la fiecare 1-6 ore la câine
<i>Naloxona (antagonist opioid)</i>	0,04mg/kg	im,sc,iv la fiecare 2 ore la câine și pisică
<i>Nalorfina</i>	11-22mg/kg	la fiecare 2-3 ore im, sc, iv, la câine (doza se diluează cu 10 ml sol salina)
<i>Oximorfina</i>	0,02-0,2mg/kg 0,02-0,1mg/kg	im, sc, iv, la fiecare 2-6 ore,max 60 mg la câine im, sc, iv, la fiecare 2-6 ore la câine
<i>Pentazocina</i>	2-3mg/kg	im la fiecare 2 ore la câine și la fiecare 4-5 ore la pisică
Analgezice adjuvante		
<i>Acepromazina</i>	0,02-0,10mg/kg	iv,sc
<i>Amitripilina</i>	2,2-4,4mg/kg	po la fiecare 24 de ore la câine
<i>Diazepam</i>	0,1-0,2mg/kg	lv
Analgezice epidurale sau analgezice regionale		
<i>Bupivacaina</i>	0,2ml/kg	Epidural epidural la câine la fiecare 4-8 ore
<i>Buprenorfina</i>	0,005mg/kg	
<i>Morfina</i>	0,1-0,3mg/kg	
<i>Lidocaina</i>	0,2ml/kg	
<i>Oximorfina</i>	0,1mg/kg	

Tabelul 1.11.

Receptorii specifici selectivi pentru produsele opioide din terapie (Sinteză Cristina (2012))

Substanța/ Receptorul	Mu	Delta	Kappa
<i>Buprenorfina</i>	P	-	Ant
<i>Butarfanol</i>	P	-	Ag
<i>Codeina</i>	-	-	-
<i>Fentanilul</i>	Ag	-	-
<i>Morfina</i>	Ag	-	Ag
<i>Nalorfina</i>	Ant	-	Ag
<i>Nalbufina</i>	Ant	-	Ag
<i>Naloxona</i>	Ant	Ant	Ant
<i>Naltrexona</i>	Ant	Ant	Ant
<i>Pentazocina</i>	P	-	Ag
<i>Sufentanil</i>	Ag	Ag	Ag

Ag = agonist; Ant = antagonist; P = partial agonist

1. 7. Alte mijloace de terapie a durerii

1.7.1. Electroterapia de tip analgetic - aplicațiile practice

Stimularea analgetică reprezintă un domeniu vechi al electroterapiei, la om dar care poate fi aplicat cu succes la animalele de companie și de sport.

Electroterapia urmărește controlul și modularea durerii, prin utilizarea anumitor forme de curent:

- curentul galvanic,
- anumiți curenți de joasă frecvență, sau
- curenții de medie frecvență modulați în joasă frecvență, în formule analgetice.

Efectele generale pe care le produc acești curenți, și pe care se bazează electroanalgezia obținută, sunt:

- efectul hiperemiant, vasodilatator,
- efectul de acoperire (Lullies), care se bazează, la rândul său, pe :
- blocarea aferenței algice și a receptorilor,
- modificări fizice în transmisia informației (impulsurilor) algice pe căile nervoase.

Curentul galvanic acționează prin mai multe mecanisme, dezvoltând efecte analgezice:

- acțiunea asupra fibrelor nervoase senzitive: dezvoltă acțiune analgetică prevalent la polul (-) datorită faptului că la trecerea curentului galvanic la polul (+) crește pragul sensibilității tactile și dureroase și se modifică excitabilitatea neuromusculară, apărând electrotonusul;
- la polul (+) datorită anelectro-tonusului, membranele celulare sunt hiperpolarizate și scade excitabilitatea, rezultând efectul antialgic.
- efectul analgetic al curentului galvanic, apărut prin acțiunea asupra fibrelor senzitive, este determinat de: modificările ionice ce apar între electrozi, acțiunea asupra SNC (sistemului nervos central) pe care curentul galvanic o determină la trecerea sa, acțiunea asupra sistemului circulator- local, regional și la distanță;
- acțiunea asupra SNC, dovedită și de scăderea reflexelor osteotendinoase la aplicațiile descendente de curent galvanic; scăderea tonusului SNC a fost dovedită de către Koeppen pentru aplicațiile descendente de curent galvanic, inclusiv sub formă de băi galvanice;

- acțiunea asupra fibrelor vegetative vasomotorii se exprimă prin efectul hiperemizant, de activare a circulației prin vasodilatație reactivă care determină eritem cutanat și creșterea temperaturii locale; se constată că efectul este mai puternic la polul negativ, are o remanență de câteva ore și se produce :
- la nivelul vaselor superficiale cutanate - creștere cu 500 % a circulației cutanate,
- la nivelul vaselor profunde, musculare - creștere cu 300 % a circulației musculare;
- activarea circulației loco-regionale determină și efecte biotrofile favorabile, crescând nutriția tisulară și accentuând rezorbția exsudatelor și edemelor;
- acțiunea asupra sistemului neurovegetativ, pe care curentul galvanic o dezvoltă la trecerea sa, este inconstantă și puternic dependentă de reacția individuală a fiecărui subiect;
- la toate acțiunile, se adaugă influența curentului galvanic asupra sistemului circulator.

În concluzie, efectul analgetic dezvoltat de curentul galvanic este indus prin:

- scăderea excitabilității nervoase la polul (+),
- resorbția metaboliților din procesele inflamatorii,
- reglarea tulburărilor de excitabilitate ale SNC,
- reglarea neurovegetativă,
- efectul vasodilatator prin hiperemie activă, superficială și profundă.
-

1.7.1.1. Curenți de joasă frecvență cu efect analgetic

Curenții diadinamici

Curenții diadinamici sunt curenți cu impulsuri de joasă frecvență, impulsurile reprezentând semiunde pozitive ale unui curent alternativ sinusoidal. Astfel, din curentul alternativ de rețea, care are frecvența de 50Hz (50 cicl/secundă, adică 50 semiunde(+)) și 50 semiunde(-) în unitatea de timp), prin redresare se obțin mai multe forme de curent. Curenții diadinamici¹ au fost obținuți pentru prima dată de Pierre Bernard în anii '30, pe baza curentului alternativ de rețea redresat.

¹ Termenul de "Dinamic", din structura denumirii acestui tip de curenți, provine de la mișcarea unidirecțională a ionilor, sub acțiunea curentului: avem de-a face doar cu impulsuri (+). Termenul de "Dia" definește efecte contrare pe care le putem obține cu

Există cinci forme de bază:

1. monofazatul fix (MF):

- curent pulsatil care se obține prin redresarea simplă a curentului alternativ (trecut printr-o diodă simplă), adică din curentul alternativ se păstrează doar semiunde(+), semiunde(-) dispărând și fiind înlocuite cu pauze egale cu impulsurile; frecvența este de 50Hz, curentul este pozitiv, unidirecțional, dezvoltă o senzație de vibrație, de compresie, are un efect analgetic mai mic decât DF, care se instalează mai lent dar durează mai mult; în schimb, are un efect dinamogen mai important, exprimat printr-o stimulare motorie lentă, nedureroasă;

2. difazatul fix (DF):

- curent pulsatil obținut prin dublă redresare (prin trecerea curentului sinusoidal de la rețea prin dublă diodă); trec atât semiunde (+) cât și semiunde (-) care sunt răsturnate, devin și ele (+), în acest fel frecvența impulsurilor va fi de două ori frecvența ciclurilor din curentul de bază; în aceste condiții, impulsurile se succed fără pauză, cu frecvență de 100 Hz, se obține un curent unidirecțional, pozitiv; se constată că acest curent scade rapid rezistența cutanată, și prin aceasta, scade sensibilitatea cutanată; prin creșterea intensității de câteva ori, se poate ajunge la contracție tetanică, dar nedureroasă;

3. ritmic sincopat (RS):

- este o formă de MF modulată: alternanță de MF – o secundă și o secundă pauză, apoi ciclul se reia; cel mai important efect obținut este efectul electrodinamic;

4. perioada scurtă (PS):

- reprezintă o alternanță MF și DF, câte o secundă fiecare, și ciclul se reia cât durează timpul de aplicație; efectul acestei forme este predominant dinamogen, putând fi aplicat pe durate scurte în cazul hipotoniilor; duratele scurte permit ca efectele să fie cele dorite, nu apar efecte negative; se constată că această formă stimulează și contracția musculaturii netede, oricum fiind contraindicată în toate suferințele de tip spastic, la nivel abdominal;

5. perioada lungă (PL):

- apare ca un tip de stimuli combinați: în succesiune, există o alternanță de 10 sec MF, apoi 5 sec DF printre care se interfera sinusoide cu amplitudinea în

aceste forme de curent: pe de o parte pot avea capacitatea de inhibare sau adaptare la stimuli, deci pot determina scăderea sensibilității (efect analgetic), pe de alta parte au capacitatea de excitare, de facilitare a contracției, deci efect dinamogen.

creștere sinusoidală de la 0 spre maxim, și apoi cu o descreștere de la maxim la 0, pantele sinusoidale de creștere și descreștere fiind simetrice; efectul obținut este un efect dinamogen mai puțin intens, dar și un efect de stimulare a musculaturii netede.

Efectele sunt influențate de frecvența, de intensitatea și de durata stimulilor, precum și de proprietățile organelor străbătute, sau de modificările patologice locale apărute:

- **în funcție de frecvență :**
 - frecvența 50Hz (MF + derivatele lor) = efect predominant dinamogen, excitator;
 - frecvența 100 Hz = efectul inhibitor, predominant antialgic(DF și derivatele sale);
- **în funcție de intensitate :**
 - la intensitate mică prevalează efectul inhibitor;
 - la intensitate mare prevalează efectul dinamogen ;

1.7.1.2. Curenții Trabert

Reprezintă acea formă de curenți de joasă frecvență cu impulsuri dreptunghiulare. cu efect predominant analgetic și hiperemiant. Electrocul activ este electrocul (-), care se aplică, de regulă, pe locul dureros, în vreme ce electrocul (+) se aplică proximal la cca. 3-5 cm. Aplicația atinge efectul analgetic estimat dacă, la început, intensitatea stimulului este sub pragul excitomotor, până la momentul atingerii acomodării, pentru ca apoi, să crească ușor.

1.7.1.3. Curenții stohastici

Curenții stohastici sunt curenți cu stimuli aperiodici, neregulați ce au capacitatea de a diminua reacțiile de adaptare, și astfel, de a crește și menține, pe perioade mai lungi de timp, efectul analgetic: se constată tendința de creștere a pragului la durere. Cele mai eficiente s-au dovedit impulsurile stohastice cu frecvența între 5-30 Hz.

1.7.2. Stimularea nervoasă electrică transcutană (TENS)

Această formă de electroanalgezie (și ulterior, derivatele ei), a fost definită și introdusă în practica terapeutică inițial de Shealy, încă din anii 1970-1972.

Este vorba de curenți de joasă frecvență cu impulsuri dreptunghiulare, emise de aparate mici, cu 1 sau 2 canale de ieșire, deci beneficiind de 1 sau 2 circuite, putându-se aplica 2 sau 4 electrozi pe suprafața de tratat.

Frecvența impulsurilor variază între 15-500 Hz, durata impulsului variază între 50-500 usec, și se utilizează electrozi-placă. Intensitatea stimulilor se dozează, în funcție de toleranța fiecărui subiect, la nivelul la care se obține vibrație de tip furnicătură, oricum la limita toleranței.

Acest tip de aplicație realizează stimularea selectivă a fibrelor Aα - groase, mielinizate -. prin care impulsurile electrice ajung rapid la interneuronii din coarnele posterioare medulare, pe care îi activează și astfel, vor "închide" poarta pentru stimulii algici. care circulând pe căile de tip C, nemielinizate, ajung la interneuroni tardivi, găsindu-i inhibați de trecerea stimulilor anteriori.

1.7.3. Alte metode aplicabile

- electrostimularea nervilor periferici cu electrozi implantați (percutani), utilizați pentru "controlul" durerii (Wall și Sweet);
- electrostimularea cordoanelor posterioare medulare pentru „controlul” stărilor dureroase cronice prin electrozi implantați în dura mater, prin stimulare antidromică (Shealy și Martimer);
- electro-acupunctura (introdusă în 1970).

Prin stimularea electrică selectivă a fibrelor A-rapid conducătoare, care produc "închiderea" porții pentru fibrele pentru durere: această metodă nu utilizează ace, ci electrozi ascuțiți (cu vârf de 1-2 mm), electrozi punctiformi, care se aplică pe punctele de acupunctura: parametri aplicați sunt: frecvența stimulilor între 1-50Hz., durata impulsului între 20-50 msec, intensitatea stimulului nu trebuie să depășească senzația de furnicătură ușoară, durata aplicației variind de la zeci de secunde la minute; în cadrul aceleiași ședințe nu se permit aplicații pe mai mult de 6-8 puncte.

1.7.3.1. Stimularea analgetică prin curent galvanic

Sunt curenți de joasă frecvență sau curenți de medie frecvență modulați în joasă frecvență. Curenții de joasă frecvență și-au dovedit experimental, și ulterior prin folosirea curentă, efectul analgetic, dar mecanismele acestui efect nu s-au putut explica complet nici până astăzi.

Din punct de vedere cronologic, au existat mai multe etape de cercetare a efectului analgetic al electroterapiei, acestor etape corespunzându-le diferite teorii care au încercat să explice efectul.

În prima etapă, pentru a explica acțiunea analgetică a curenților de joasă frecvență s-au emis mai multe teorii, unele dintre ele incomplete, nesatisfăcătoare în explicarea tuturor aspectelor practice apărute:

- teoria efectelor locale de decongestionare a zonelor tratate;
- teoria „înlocuirii senzației de durere cu altă senzație” (vibrație, parestezie, ș.a., indusă de excitații tip „farado-vibratorii” locale);
- acreditarea ipotezelor "reflexe" prin care curentul de joasă frecvență ar dezvolta o acțiune hiperemizantă, cu producere de substanțe vasoactive (histamina, acetilcolina) care au capacitatea de a acționa la distanță, aceste fenomene fiind foarte asemănătoare cu fenomenele dezvoltate de masajul reflex;
- analgezia reflexă la distanță, dezvoltată prin arcurile reflexe scurte, în cadrul aceluiași segment medular pe care acești curenți îl activează ;
- analgezia reflexă prin intermediul centrilor vegetativi supramedulari (hipotalamus, scoarța cerebrală), pe care curenții de joasă frecvență reușesc să le activeze, prin reflexe supramedulare.

Un moment important în aprofundarea teoriilor neurofiziologice de explicare a efectului analgetic al procedurilor de electroterapie în general, și al procedurilor de joasă frecvență în special, a fost dezvoltarea teoriei privind **efectul de acoperire - descris pentru prima oară de către Lullies**.

În cadrul acestei teorii, intervenția altor excitanți (electrici, mecanici, termici, etc) se exprimă la nivelul căilor de transmitere a impulsurilor, mai ales a căilor groase mielinizate, rapid-conducătoare de impuls nervos, transmiterea stimulilor dureroși putând fi astfel întârziată, sau uneori, blocată.

De regulă, este vorba de o inhibiție a percepției dureroase, prin excitarea altor căi, rezultând creșterea pragului sensibilității la durere în zona aferentă.

Lipsuri:

- nu se pot explica efectele analgetice prin excitarea fibrelor nervoase rapid conducătoare de tip Aa (intensitatea la care se aplică acești stimuli ar trebui să declanșeze senzația algică);
- curenții cu caracter analgetic - cu frecvențele cele mai analgetice (tip curenți diadinamici, curenți Trabert), nu pot acționa direct pe fibrele lent conducătoare pentru

că senzația algică merge de regulă pe căi foarte subțiri care nu răspund niciodată la frecvențe relativ mari ale curenților analgetici de tip diadynamic /Trabert.

Cercetările ultimilor ani au adus unele corecții privind interpretarea datelor clinice:

- transmiterea sinaptică, la nivelul releului medular, este influențată pentru stimulii algici și poate fi modulată prin influxuri de la periferie (inclusiv impulsuri terapeutice) dar și prin influxuri de la nivelul formațiunilor nervoase superioare;

- în această concepție, durerea ar putea fi, mai mult consecința pierderii capacității inhibitorii, decât consecința stimulării propriu-zise ;

- activitatea fibrelor de tip A α blochează la nivel medular transmisia impulsurilor nociceptive vehiculate pe fibrele A δ și C, și funcționează astfel teoria controlului de poartă, bazată pe fenomenul de inhibiție presinaptică, produs la nivelul cornului posterior medular.

În timp teoria a fost completată și corectată de mai mulți autori și s-a postulat intervenția suplimentară a unor mecanisme inhibitorii ale etajelor supraspinoase:

- trunchi,
- substanța cenușie mezencefalică,
- scoarța cerebrală (Schmidt, Nathan, Wall, ș.a.).

Aceste mecanisme se exercită descendent, la nivelul releului medular, fiind activate de impulsurile electrice, și completând controlul de poartă.

Aceste mecanisme se numesc **mecanisme centrifuge de inhibiție a transmisiiei și percepției durerii**, fiind confirmate de analgeziile prin stimulare electrică a structurilor nervoase centrale supraspinale și sunt considerate similare acțiunii opiaceelor, datorită producerii și eliberării substanțelor de tip enkefaline sau endorfine, substanțe opioid-like de tip polipeptide endogene care blochează transmiterea informației nociceptive prin măduvă.

1.8. Scheme concluzive

Caracterizarea generală a durerii
(Sinteza Cristina, 2012)

Durerea	
inițiată de stimularea nociceptorilor	se transmite către măduvă prin: <ul style="list-style-type: none"> - fibre aferente nociceptive - fibre subțiri mielinizate de tip AΔ (A delta) și - fibre nemielinizate de tip C
Cei mai importanți mediatori ai durerii sunt:	
<ul style="list-style-type: none"> o serotonina, o histamina, o bradikinină, o acetilcolina, o ionii de K+ 	Prostaglandinele potențează efectul acestor "mediatori chimici" ai nocicepției

Analgezicele și adjuvanții
(Sinteza Cristina, 2012)

Analgezicele	Efectul analgezicelor poate fi pus în evidență prin:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ au acțiune central-nervoasă ■ diminuează sau suprimă selectiv senzația de durere, ■ ele nu alterează alte calități de sensibilitate și ■ ele nu produc pierderea conștienței. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ creșterea pragului senzației de durere (provocată experimental prin stimuli de natură, electrică, termică sau mecanică) ■ prelungirea timpului de latență a reacțiilor reflexe provocate de nociceptivi. 	
Analgezicele pot fi grupate în:		
Analgezice opioide euforizante, morfinice.	Analgezice neeuforizante, analgezice, antipiretice, antiinflamatoare	
Substanțe cu rol adjuvant în analgezie:		
antiepileptice în nevralgiile trigeminale:	antidepresive triciclice în tratamentul durerilor cornice	neuroleptice: efect analgezic propriu potențează efectul analgeticelor
<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoina, • Carbamazepina 	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina 	<ul style="list-style-type: none"> • Levomepromazina • Clorpromazina
La nivelul nociceptorilor intervin numeroși stimuli (cu proprietăți algogene și care favorizează inflamația generatoare de durere).		

Analgezicele opioide (euforizante, morfinice)
(Sinteza Cristina, 2012)

Opioide cu proprietăți agoniste		
Naturale	Semisintetice	Sintetice
Opiul oficial Morfină Preparate de Opiu Pulberea de Opiu Extractul de Opiu Tinctura de Opiu	Hidromorfona Oximorfona Codeina (<i>Metilmorfina</i>) Oxicodona Hidrocodeina (<i>Hidrocodonă</i> ,) Dionina (<i>Etilmorfina</i>)	Derivați de morfinan Levorfanol Dextrometorfan Derivați de difenilmetan Metadona Dextromoramida Piritramida Dextropropoxifen Derivați fenilpiperidinici Petidina Fentanil Tramadol Loperamid Difenoxilat

Componența sistemului opioid endogen
(Sinteza Cristina, 2012)

Sistemul opioid endogen	
▶ Opioidele endogene:	▶ Receptorii opioizi:
- neuromodulatori	- μ 1,2,
- neuropeptide active biologic	- κ 1,2,
- tipuri: endorfine, dinorfine, encefaline, endomorfine	- δ 1,2 (in SNC)
Receptorul	Efectele activării
μ (miu)	Analgezie supraspinală, euforie, sedare, deprimarea respirației, dependența fizică
μ 1	Analgezie
μ 2	Deprimarea respirației
κ (kapa)	Analgezie spinală, sedare, mioza
δ (delta)	Analgezie spinală și analgezie supraspinală (mai puțin)

Acțiunile opioidelor pe receptorii specifici
(Sinteza Cristina, 2012)

efecte	μ (miu)	κ (kapa)	σ (sigma)
analgezic	supraspinal	spinal	-
psihic	euforie	sedare	disforie psihomotorie
respirator	deprimare intensă	deprimare slabă	stimulare
pupilar	-	mioză	-
compuși:			
morfina			
petidina	agonist	agonist	-
metadona			
pentazocina	antag.	agonist	agonist
nalorfina	antag.	agonist partial	agonist
naloxona	antag.	antag.	antag.

Valori farmacocinetice la opioide
(Sinteza Cristina, 2012)

Medicament	Doza s.c./i.m. (mg)	Durata analgeziei (ore)	BD	T $\frac{1}{2}$ (ore)	Clearance (l/min)
morfina	10 - 15	4 - 7	20-30%	2 - 4	0.85-1.2
hidromorfona	2 - 4	2 - 4	50-60%	2 - 4	0.4
petidina	100	2 - 4	30-50%	3 - 4	0.6-0.9
metadona	5 - 7.5	6 - 48	80-95%	10- 80	0.1-0.3
fentanyl	0.1	0.5 - 1	-	6 - 7	0.6-1.3
pentazocina	30 - 60	4 - 6	20%	2 - 3	-

Grupe de analgezice, antipiretice și antiinflamatoare nesteroidiene
(Sinteza Cristina, 2012)

Compuși neacizi	Compuși cu caracter acid
<p>I. Derivați de anilină (p-aminofenol)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenacetina Paracetamol (<i>Acetaminophen</i>) <p>II. Derivați de pirazonă</p> <ul style="list-style-type: none"> Antipirina (<i>Fenazonă</i>) Aminofenazona Noraminofenazona (<i>Algocalmin</i>) 	<p>I. Derivați de acid salicilic (salicilați)</p> <ul style="list-style-type: none"> Acidul salicilic Acidul acetilsalicilic (<i>Aspirina</i>) Salicilatul de metil Salicilamida Salicilatul de sodiu <p>II. Derivați de pirazolidină</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenilbutazona Fehinizon Oxifenilbutazona Cetofenilbutazona Sulfinpirazona Clofezona Azapropazona <p>III. Compuși ceto-enolici, oxicami</p> <ul style="list-style-type: none"> Piroxicam <p>IV. Derivați de acid indolacetic</p> <ul style="list-style-type: none"> Indometacina <p>V. Derivați de acid fenil acetic</p> <ul style="list-style-type: none"> Diclofenac <p>VI. Derivați de acid fenil propionic</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofen Naproxen <p>VII. Derivații acidului antranilic sau fenamați</p> <ul style="list-style-type: none"> Acid flufenamic

Categoriile de substanțe antiinflamatoare și analgezice
(Sinteza Cristina, 2012)

Substanța / activitate	antipiretică	analgezica	antireumatica	toxicitate
paracetamol	+++	++	-	+ -
fenacetina	++	++	-	+
antipirina	++	++	+	+
amidopirina	++++	+++	++	+
algocalmin	++	++++	++	+
fenilbutazona	+++	+++	++++	++
salicilat de sodiu	++	++	+++	+
acid acetilsalicilic	+++	+++	+++	+ -
salicilamina	+	++	-	-
salicilat de metil	+	+	+	++

Compuși analgetici și antipiretici liposolubili
(Sinteza Cristina, 2012)

Compuși cu efect analgetic, antipiretic liposolubili, pătrund în SNC, producând efect antipiretic și analgetic	
Neacizi	Acizi
<p>I. Derivați de anilină (p-aminofenol)</p> <p>Fenacetina</p> <ul style="list-style-type: none"> - acțiune inferioară aspirinei, durată mai lungă (5-6 h) - efect antipiretic și analgetic - proprietăți ușor sedative - efecte toxice acute - necroza hepatică <p>Paracetamol (<i>Acetaminophen</i>)</p>	<p>I. Compușii de acid salicilic</p> <ul style="list-style-type: none"> - absorbție bună gastrică - traversează placentă - antipiretic și analgezic moderat; - antiinflamator puternic (acetilare ireversibilă COX2); - antiagregant plachetar (acetilare ireversibilă COX1); - uricozuric. <p>Efecte adverse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ulcerigen; microhemoragii gastrice - bronhoconstricție <p>Contraindicații:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ulcer gastro-duodenal; - astm bronșic; - diateza hemoragică.
<p>II. Derivați de pirazonă</p> <p>Antipirina (Fenazona)</p> <ul style="list-style-type: none"> - efect antipiretic și analgetic redus - slabă acțiune antireumatică <p>Aminofenazona</p> <ul style="list-style-type: none"> - acțiune antipiretică marcată - acțiune analgezică bună - acțiune antiinflamatoare - antireumatică mai slabă. <p>Nu se poate asocia cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cloramfenicol - antiepileptice - are potențial cancerigen - în doze mari, poate avea efect convulsivant <p>Noraminofenazona (Algocalmin)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Are efect analgezic marcat, fiind eficace - în cefalee și nevralgii, - în dureri viscerale de tip spastic - în caz de colică, se combină cu spasmolitice mai active (<i>Scobutil, Papaverină</i>). 	<p>II. Derivați de pirazolidină</p> <p>Fenilbutazona = efect predominant antiinflamator-antireumatic</p> <ul style="list-style-type: none"> - afecțiuni reumatice - criză gutoasă - tromboflebite - anexite - proprietăți inductoare enzimatică <p>Mecanism de acțiune:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibarea sintezei și eliberării mediatorilor inflamației, în special a PG, - stabilizarea membranei lizozomale și - neutralizarea efectelor bradikininei. <p>Oxifenilbutazona</p> <p>Cetofenilbutazona - efect uricozuric superior fenilbutazonei</p> <p>Sulfpirazona</p> <p>Clofezona</p> <p>Azapropazona</p>
III. Compuși ceto-enolici, oxicami	
<p>Piroxicam</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiinflamatorii marcate, - analgezic și - antipiretic activ - Inhibă agregarea plachetară. - în poliartrita reumatoidă - postoperator pentru atenuarea edemelor - nu se administrează în timpul gestației 	
IV. Derivați de acid indolacetic	
<p>Indometacina</p> <ul style="list-style-type: none"> - foarte activ ca antiinflamator. - analgezic de intensitate moderată - efect antipiretic împiedicând formarea de PG atât în țesuturile periferice cât și în creier. - reacții inflamatorii stomatologice și post-intervenții chirurgicale, dismenoree - artrita acută gutoasă - spondilita ankilopoietică - poliartrita reumatoidă 	
V. Derivați de acid fenil acetic	
<p>Diclofenac</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiinflamator deosebit de eficient - mai activ decât fenilbutazona și indometacina - analgezic și antipiretic cu potență mare 	

	<ul style="list-style-type: none"> - poliartrita reumatoidă, - spondilartrita ankilopoietică, - artroze, - criza de gută, - stări inflamatorii dureroase, post-operatorii, posttraumatice, - inflamații dureroase în sfera genitală
VI. Derivați de acid fenil propionic	
	<p>Ibuprofen</p> <ul style="list-style-type: none"> - AINS cu eficacitate moderată, cu activitate cuprinsă între aspirină și fenilbutazonă. - afecțiuni reumatice cronice - afecțiuni acute ale aparatului locomotor, - artrite, - artroze, - periartrite <p>Naproxen</p> <ul style="list-style-type: none"> - activitate sporită antiinflamatoare - reumatice, articulare și extraarticulare, - în stări inflamatorii, - ORL, - pneumologie, - dismenoree <p>Ketoprofen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamentul de elecție în: poliartrita reumatoidă, artroza reumatism inflamator

Principalele activități ale AINS
(Sinteza Cristina, 2012)

AINS	
Inhibitori preferențiali ai COX2:	Inhibitori selectivi ai COX2
<ul style="list-style-type: none"> - Meloxicam, - Nimesulid 	<ul style="list-style-type: none"> - Rofecoxib, - Celecoxib (coxibii) - Etoricoxib
Mecanismul de acțiune	
Diminuarea sintezei de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei(COX-1, COX-2)	Inhibarea COX-1 explică – <i>efectele</i> : <ul style="list-style-type: none"> - analgezic, - antipiretic, - antiagregant plachetar
Reacții secundare	
Generale	Secundare
<ul style="list-style-type: none"> - lezarea mucoasei intestinale, - afectare renală, 	Inhibarea COX-2 = antiinflamator, analgezic, risc reacții adverse cardio –vasculare, AVC. Inhibarea COX-3 = paracetamolul

Profilul reacțiilor adverse pentru câteva AINS-uri
(după Stroescu (1995), cit. Cristina (2006)(13).

Medicament	Tulburări gastro-intestinale	Tulburări central nervoase	Erupții cutanate	Toxicitate medulară	Toxicitate hepatică	Toxicitate renală	Retenție hidrosalină
Acid acetil-salicilic	3+	2+	+		+		
Fenilbutazonă	3+	+	+		+	+	+
Indometacină	2+	3+	2+	2+	+	+	3+
Ibuprofen	2+	+	+	+	+	+	+
Naproxen	2+	2+	+	+	+	+	+
Diclofenac	+	+	+	+	+	+	+
Acid flufenamic	2+	+	+		+		+
Piroxicam	2+		+		+		

Bibliografie

1. **Arseni C, Oprescu I (1982)**. Durerea, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 123-135.
2. **Bach S, Noreng MF, Tjellden NU (1988)**. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*, 33:297-301.
3. **Baciu C (1981)**. Aparatul locomotor. Ed. Medicală, București, 338-349.
4. **Ballantyne JC (1993)**. Postoperative patient-controlled analgesia compared with intramuscular analgesia: meta-analyses of initial randomised control trials. *J Clin. Anesth.*, 5(3), 179-181.
5. **Bannwart B, Demotesmainard F, Schaefferbeke T (1995)**. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fundam Clin Pharmacol*, 9:1-7.
6. **Beale BS (2004)**. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34(1):271-289.
7. **Besson J, Vickers MD (1994)**. Tramadol Analgesia: synergy in research and therapy. *Drugs*, 47, 1:1-2.
8. **Boothe MD (2001)**. Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics. Eds. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, USA. Chapter 22, 405-424.
9. **Bowen J, Health S (2005)**. Behavior Problems in Small Animals. Practical Advice for the Veterinary Team. Elsevier Saunders, Edinburgh UK. Chapter 3; 73-141.
10. **Branson KR, Gross ME, Booth NH (1995)**. Opioid agonists and antagonists. In: Adams HR (Eds) Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Ames, Iowa State University Press, USA.
11. **Budberg SC, Bartges JW (2006)** Nutrition and osteoarthritis in dogs - does it help? *Vet Clin N America Small An Pract*, 36(6):1307-1323.
12. **Chizh BA, Dickenson AH, Wnendt S (1999)**. The race to pain control; more participants, more targets. *Trends Pharm Sci*, 20:354-7.
13. **Cristina RT (2006)**. Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. Solness Timișoara.
14. **Cross SA (1994)**. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Proc*. Apr; 69(4):375-383.
15. **Egger CM, Glerum LE, Allen SW et al. (2003)**. Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration. *Vet Anaesth Analg* 2003;39(4): 229-236.
16. **Flecknell P, Waterman-Pearson A (2000)**. Pain Management in Animals. WB Saunders London, UK. 1-8.
17. **Gaynor J, Muir W (2002)**. Handbook of Veterinary Pain Management. Elsevier Publishing, St. Louis; Chapter 3: 42-55.
18. **Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GAD. (1992)**. Policy for controlling pain after surgery; effect of sequential changes in management. *BMJ*, 305: 1187-1193.
19. **Hamamoto TD, Simone AD (2003)**. Characterization of Cutaneous Primary Afferent Fibers Excited by Acetic Acid in a Model of Nociception in Frogs. *Journal of Physiology AJP - JN Physiol* 90(2): 566-577.
20. **Hardie EM (1997)**. Management of osteoarthritis in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(4): 945-953.
21. **Hellyer PW, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn EJ, Robertson SA (2007)**. AAHA / AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. Vol. 43, 235-248.
22. **Hunton E, Ascher A, Tokiwa M, Russell E, Scriffignano A, Horstein S (2007)**. Animal Welfare Task Force: Guidelines for Preventing, Recognizing, and Treating Pain in the Hospital Settings and Guidelines for Pet Owners for Recognizing Pain in Their Dogs and Cats. 2nd Ed. Veterinary Medical Assoc. New Jersey, USA.
23. **Impellizeri JA, Lau RE, Azzara I (2000)**. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*; 216:1089-1091.

24. **Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzenowski T, Ruiz-Velasco V, Mets B (2006).** A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth. Analg.* 2006; 103(4):1011-1017.
25. **Johnson JA (1991).** The veterinarian responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. *Comp Contin Educ Pract Vet.* 1991;13:804-807.
26. **Justins DM, Richardson PH (1991).** Clinical management of acute pain. *Br Med Bull*, 47:561-83.
27. **Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, Dionne RA (2006).** Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 43(8):40.
28. **Kitchell RL (1987).** Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. *J Am Vet Med Assoc.* 191(10):1195-1199.
29. **Kronen PW, Ludders JW, Erb HN, Moon PF, Gleed RD, Koski S (2006).** A synthetic fraction of feline facial pheromones calms but does not reduce struggling in cats before venous catheterization. *Vet Anaesth Analg* 33(4): 258-265.
30. **Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA (2000).** Physiology of Pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30(4): 703-728.
31. **Landau R (2006).** One size does not fit all: genetic variability of mu-opioid receptor and postoperative morphine consumption. *Anesthesiol* 105(2): 235-237.
32. **Lascelles BD, Robertson SA (2004).** Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. *J Vet Intern Med*, 18(2): 190-195.
33. **McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C (2007).** Randomized double blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Js*, 174(1): 54-61.
34. **McNamara PS, Johnston SA, Todhunter RJ (1997).** Slow-acting, disease-modifying osteoarthritic agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27:863-867.
35. **McQuay HJ (1995).** Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med*, 27: 249-56.
36. **McQuay HJ, Carroll D, Moore RA (1988).** Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain*, 33: 291-295.
37. **Mehler WR (1957).** The mammalian "pain tract" in phylogeny. *Anat Rec.*, 127-332.
38. **Mlacnik E, Bockstahler BA, Muller M, Tetrick MA, Nap RC, Zentek J (2006).** Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 229(11): 1756-1760.
39. **Neill KM, Caron JP, Orth MW (2005).** Role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *J Am Vet Med Assoc*, 226(7):1079-1088.
40. **Niedfeldt RL, Robertson SA (2006).** Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Vet Anaesth analg*, 33(6): 381-389.
41. **Oden R (1989).** Acute postoperative pain: incidence, severity and etiology of inadequate treatment. *Anesthesiology Clinics N America*, 7:1-5.
42. **Pageat P, Gaultier E (2003).** Current research in canine and feline pheromones, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33(2): 187-211.
43. **Phillips GD, Cousins MJ (1986).** Practical decision making. In: Cousins JM & Phillips GD (Eds), Churchill Livingstone, New York. Acute Pain Management, 275-290.
44. **Pintea V, Cotruț M, Manta DA, Sălăgeanu Gh (1982).** Fiziologie medical-veterinară. Ed. Didactică și Pedagogică, București, Capitolul 11, 301-326.
45. **Rawal N, Berggren L (1994).** Organisation of acute pain services: a low cost model. *Pain*, 18: 94
46. **Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R (1988).** Development of an anesthesiology based postoperative pain management service. *Anesthesiology*, 68: 100-106.
47. **Richy F, Bruvere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY (2003).** Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*, 163(13): 1514-1522.

48. **Sackman JE (1991)**. Pain - Part II; Control of pain in animals. *Comp Contin Educ Pract Vet*; 13:181–192.
49. **Sevalla K, Todhunter RJ, Vernier-Singer M, Budsberg SC (2000)**. Effect of polysulfated glycosaminoglycan metabolism in normal and osteoarthritic canine articular cartilage explants. *Vet Surg* 2000;29:407-414.
50. **Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W (2008)**. A Comparison Between Buprenorphine or Caprofen alone and in Combination for Analgesia After Ovariohysterectomy in Dogs. *Vet Anaesth Analg*, 35: 69-79.
51. **Smith GK, Paster ER, Powers MY, Lawler DF, Biery DN, Shofer FS, McKelvie PJ, Kealy RD. (2006)**. Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 229:690–693.
52. **Towheed TE (2002)**. Published meta analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 10(11):836-837.
53. **Tranquilli W, Grimm K, Lamont L (2004)**. Pain Management for the Small Animal Practitioner Jackson, WY: Teton New Media, 4-33.
54. **Wheatley RG, Schug SA, Watson D (2001)**. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth.*, 87:47-61.
55. **Wieblack A, Bridner G, Van Aken H (1997)**. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient controlled epidural analgesia. *Anaesthesia & Analgesia*, 85: 124-129.
56. **Wilmore DW, Kehlet H (2001)**. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*, 322:473-476.
57. **Wiseman-Orr ML, Nolan AM, Reid J, Scott EM (2004)**. Development of questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs. *Am J Vet Res*, 65(8):1077-1084.
58. **Woolf CJ (2004)**. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.*, 140, 441-451.
59. **Woolf CJ, Mannion JR (1999)**. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, Vol. 353, 1959-1964.
60. *** **American Animal Hospital Association (2005)**. Pain Management. Client information brochure, *Am Anim Hosp Assoc*.
61. *** **University of Glasgow Faculty of Veterinary Medicine. Glasgow Pain Scale (2005)**. www.gla.ac.uk/faculties/vet/research/cascience/painandwelfare/cmpps.htm.